

Гений ортопедии. 2023;29(5):535-545.*Genij Ortopedii.* 2023;29(5):535-545.

Научная статья

УДК 616.71-018.46-002:615.281-454.1:616-092.4

<https://doi.org/10.18019/1028-4427-2023-29-5-535-545>***In vivo* эффективность полимерных гидрогелей, импрегнированных антибактериальным препаратом, при хроническом остеомиелите****А.В. Цискарашвили^{1,2✉}, Р.Э. Меликова¹, А.В. Волков¹, О.С. Зайцева¹, Т.Я. Пхакадзе¹, А.А. Артюхов³, Н.В. Соколова³**¹ Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова, Москва, Россия² Научно-производственный центр БИООРТОТЕХ, Инновационный центр СКОЛКОВО, Москва, Россия³ Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева, Москва, Россия**Автор, ответственный за переписку:** Арчил Важаевич Цискарашвили, armed05@mail.ru**Аннотация**

Введение. Полиметилметакрилат (ПММА) является распространенной депо-системой при лечении хронического остеомиелита. Однако множество существующих недостатков не позволяет считать его идеальной. **Цель.** В условиях *in vivo* изучить эффективность купирования хронического остеомиелита большеберцовой кости на модели кроликов полимерным гидрогелем, содержащим антибиотик, и сравнить с ПММА. **Материалы и методы.** Исследование выполнено на голени 25 половозрелых кроликов породы Шиншилла. Была создана модель хронического остеомиелита большеберцовой кости. Инфекционным агентом выбран метициллинчувствительный штамм *Staphylococcus aureus* (MSSA), высокоактивный в отношении цефазолина. Через 21 день после клинко-лабораторного, рентгенологического и микробиологического подтверждения диагноза приступали к хирургической санации, методика для всех животных была одинаковой. Опытной группе (n = 11) имплантировали полимерный гидрогель, сравнительной (n = 11) – ПММА, контрольной (n = 3) – имплантация не производилась. В послеоперационном периоде проводили мониторинг локального статуса, веса и температуры тела животных, микробиологическое и рентгенологическое исследование. Животных выводили поэтапно. Биоптаты направляли на бактериологическое и гистоморфометрическое исследование. Статистическое сравнение групп выполнено при помощи критериев Манна – Уитни, Краскелла – Уоллиса и Тьюки, для контрольной группы использовали описательную статистику. **Результаты.** В опытной группе во всех случаях послеоперационные раны зажили своевременно, уровни WBC и СРБ значимо (p = 0,040) снизились с 14 и 21 суток соответственно. Микробиологический рост микрофлоры из отделяемого раны и биоптатов не выявлено, рентгенологически прогрессирование хронического остеомиелита не наблюдалось, гистоморфометрически отмечено достоверное (p = 0,002) эффективное купирование воспалительного процесса. В случае сравнительной группы с 7-х послеоперационных суток потребовалась системная антибиотикотерапия. Уровни маркеров воспаления снижались менее эффективно, чем в опытной группе. MSSA верифицировался из отделяемого раны и биоптатов почти на каждом контрольном сроке. Рентгенологически и гистоморфометрически (p = 0,001) в среднем наблюдалась картина обострения остеомиелита. В контрольной группе системная терапия не дала положительной динамики. **Обсуждение.** Сравнительный анализ показал, что гидрогель в отличие от ПММА достоверно купирует хронический остеомиелит без дополнительной вспомогательной системной антибиотикотерапии и не вызывает материал-ассоциированную резорбцию костной ткани. При этом клинко-лабораторная картина полностью соответствует данным микробиологии, рентгенологии и гистоморфометрии. **Заключение.** Гидрогель, импрегнированный антибиотиком, достоверно и эффективно купирует хронический остеомиелит по сравнению с ПММА.

Ключевые слова: хронический остеомиелит, полимерный гидрогель, костный цемент, полиметилметакрилат, ортопедическая инфекция, ПММА, *in vivo* исследование, экспериментальная модель

Для цитирования: Цискарашвили А.В., Меликова Р.Э., Волков А.В., Зайцева О.С., Пхакадзе Т.Я., Артюхов А.А., Соколова Н.В. *In vivo* эффективность полимерных гидрогелей, импрегнированных антибактериальным препаратом, при хроническом остеомиелите. *Гений ортопедии.* 2023;29(5):535-545. doi: 10.18019/1028-4427-2023-29-5-535-545. EDN: MZYINT.

Original article***In vivo* effectiveness of polymer hydrogels impregnated with an antibacterial drug in chronic osteomyelitis****A.V. Tsiskarashvili^{1,2✉}, R.E. Melikova¹, A.V. Volkov¹, O.S. Zaytseva¹, T.Ya. Pkhakadze¹, A.A. Artyukhov³, N.V. Sokorova³**¹ National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics n.a. N.N. Priorov, Moscow, Russian Federation² BIOORTHOTECH Research and Production Center, SKOLKOVO Innovation Center, Moscow, Russian Federation³ Mendeleev University of Chemical Technology, Moscow, Russian Federation**Corresponding author:** Archil V. Tsiskarashvili, armed05@mail.ru**Abstract**

Introduction Polymethyl methacrylate (PMMA) is a common depot system in the treatment of chronic osteomyelitis. However, a lot of its shortcomings do not allow us to consider it ideal. **Purpose** of the work was to study *in vivo* the effectiveness of a polymer hydrogel containing an antibiotic for chronic osteomyelitis of the tibia in a rabbit model and compare it with PMMA. **Materials and methods** The study was performed on the lower leg of 25 mature Chinchilla rabbits. A model of chronic osteomyelitis of the tibia was created. A methicillin-sensitive strain of *Staphylococcus aureus* (MSSA), highly active against cefazolin, was chosen as an infectious agent. Surgical debridement started 21 days after the clinical, laboratory, radiological and microbiological confirmation of the diagnosis, the technique for all animals was the same. The experimental group (n = 11) was treated by implantation of a polymer hydrogel, the comparison group (n = 11) with PMMA, and the control group (n = 3) had no implanted substance. In the postoperative period, monitoring of the local status, weight and body temperature of the animals, microbiological and radiological studies were carried out. Animals were taken out of the experiment by stages. Biopsies were sent for bacteriological and histomorphometric studies. Statistical comparison of the groups was performed using the Mann - Whitney, Kruskal - Wallis and Tukey criteria, descriptive statistics were used for the control group. **Results** In the experimental group, in all cases, postoperative wounds healed in a timely manner, the levels of WBC and CRP significantly (p = 0.040) decreased from 14 and 21 days, respectively. Microbiologically, the growth of microflora from the wound discharge and biopsy specimens was not detected; radiographic progression of chronic osteomyelitis was not observed; histomorphometry revealed a significant (p = 0.002) effective relief of the inflammatory process. In the comparison group, systemic antibiotic therapy was required from postoperative day 7. Levels of inflammatory markers decreased less effectively than in the experimental group. MSSA was verified from wound discharge and biopsy specimens at almost every follow-up time-point. X-rays and histomorphometry (p = 0.001), on average, detected exacerbation of osteomyelitis. In the control group, systemic therapy did not give positive dynamics. **Discussion** A comparative analysis showed that the hydrogel impregnated with an antibacterial agent, unlike PMMA, reliably arrests chronic osteomyelitis without auxiliary systemic antibiotic therapy and does not cause material-associated bone resorption. The clinical and laboratory picture is fully consistent with the data of microbiology, radiology and histomorphometry. **Conclusion** Hydrogel impregnated with an antibiotic reliably and effectively stops chronic osteomyelitis compared to PMMA.

Keywords: chronic osteomyelitis, polymer hydrogel, bone cement, polymethyl methacrylate, orthopedic infection, PMMA, *in vivo* study, experimental model

For citation: Tsiskarashvili A.V., Melikova R.E., Volkov A.V., Zaytseva O.S., Pkhakadze T.Ya., Artyukhov A.A., Sokorova N.V. *In vivo* effectiveness of polymer hydrogels impregnated with an antibacterial drug in chronic osteomyelitis. *Genij Ortopedii.* 2023;29(5):535-545. doi: 10.18019/1028-4427-2023-29-5-535-545

ВВЕДЕНИЕ

Хронический остеомиелит является актуальной проблемой в современной травматологии и ортопедии, поскольку считается одним из тяжелых хирургических инфекционных осложнений [1], на долю которого приходится 3-25 % всех заболеваний опорно-двигательной системы [2]. Как известно, при хронизации остеомиелита запускается целый каскад последовательных реакций, в результате которых развивается воспаление, образуются микробные биопленки, приводящие к формированию секвестров и разрушению костной ткани [1, 3].

Основным методом борьбы с микробными биопленками является удаление инфицированного имплантата при его наличии, радикальная хирургическая санация и комбинация локальной и системной антибактериальной терапии. Сочетание местной и системной терапии показало лучшую эрадикацию инфекции на животных моделях по сравнению с использованием только системных антибиотиков, поскольку бактериальная биопленка ограничивает проникновение последних, что, в конечном итоге, способствует изменению метаболического состояния колоний микроорганизмов и приобретению ими резистентности к используемому препарату [4]. В качестве местной терапии применяют депо-системы. Наиболее распространенной в клинической практике системой для доставки антибиотиков в очаг инфекции является костный цемент

на основе полиметилметакрилата (ПММА). Однако, несмотря на множество способов совершенствования методов лечения и структуры ПММА, рецидив хронического остеомиелита наблюдается в 20-30 % случаев, а в 16,75 % лечение заканчивается ампутацией конечности [1]. Вместе с тем, такие ограничения как элюция только 10 % импрегнированного препарата, гидрофобность и бионертность материала, требующая повторного оперативного вмешательства по его удалению [4] и способствующая увеличению продолжительности лечения и дополнительной стресс-нагрузке на организм пациента [1], а также высокая температура полимеризации (до 120 °C), вызывающая некроз костной ткани и ограничивающая спектр используемых препаратов, не позволяют рассматривать систему из ПММА как идеальную. В связи с чем в последнее время ведется поиск новых локальных транспортных систем, которые были бы лишены недостатков костного цемента. Предпочтения, в основном, отдаются биодеградируемым депо-матрицам, одной из которых является гидрогель [5].

Цель – в *in vivo* условиях изучить эффективность купирования хронического остеомиелита большеберцовой кости на модели кроликов полимерным гидрогелем, импрегнированным антибиотиком, и сравнить с ПММА.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

In vivo исследование выполнено на 25 половозрелых кроликах породы Шиншилла 5-6 месячного возраста со средней массой 2608 ± 112 г. Все животные являлись самцами для исключения влияния половых различий на результаты исследования. До включения в настоящее исследование кролики подлежали осмотру ветеринаром и были признаны здоровыми. В течение 10 дней до начала эксперимента животным давали возможность акклиматизироваться. Кормление осуществляли 3 раза в сутки, подача воды была постоянной. В качестве подстилки использовали опилки. Также большое внимание уделяли ежедневной чистоте помещения и клеток с целью предупреждения присоединения экзогенной инфекции.

Во всех случаях областью исследования была голень. Моделирование хронического остеомиелита производили в проксимальном отделе большеберцовой кости по ранее описанной методике [6]. Техника выполнения операции была одинаковой для всех кроликов. Для наркотизации животных использовали внутримышечное введение Золетила 100 и Медитина 0,1 % в дозировке 30 мг/кг и 0,5 мл/5 кг соответственно. В качестве инфекционного агента использовали лидирующий в этиологической структуре ортопедических инфекций штамм метициллинчувствительный *Staphylococcus aureus* (MSSA) [7, 8, 9], высокоактивный в отношении цефазолина, который был выделен из интраоперационных биоптатов пролеченных нами пациентов. После инфицирования кроликов выжидали 21 день, которого достаточно для развития хронической формы остеомиелита [6, 10]. После подтверждения диагноза приступали к этапу санации очага

инфекции. Хирургическую санацию всем животным выполняли по одной и той же методике. Распределение кроликов по группам (опытная, сравнительная и контрольная) осуществляли рандомно. После этапа инфицирования и до конца исследования всех животных содержали в индивидуальных клетках в условиях вивария с 12-часовыми циклами освещения и темноты при температуре 20 ± 1 °C и влажностью воздуха 50-70 %.

В послеоперационном периоде, как на этапе инфицирования, так и санации, область раны обрабатывали 0,05 % раствором Хлоргексидина до ее полного заживления. Мониторинг локального статуса, веса и температуры тела животных и показателей крови (гемоглобин (Hb), лейкоциты (WBC), С-реактивный белок (СРБ) и СОЭ) выполняли на 3, 7 сутки и далее с интервалом в 1 неделю до 21 суток – в случае этапа инфицирования и до 42 суток – в случае санационного этапа. Проводили микробиологическое исследование отделяемого раны (при его наличии) и биопсийного материала, взятого на этапе выведения животных. Рентгенологическое исследование выполняли на следующий день после операции, на 21 сутки этапа инфицирования и на 3, 15, 30 и 45 сутки этапа санации.

Длительность этапа санации составила 45 дней. Животных выводили этапно на 15, 30 и 45 сутки. Эвтаназию кроликам осуществляли под наркозом воздушной эмболизацией через ушную вену. После изъятия костно- и мягкотканного биопсийного материала, в том числе фрагментов сравниваемых депо-систем, для микробиологического исследования, кость помещали в 10 % раствор формалина и направляли в патологоанатомическую лабораторию для дальнейшего

гистоморфометрического исследования. Микропрепараты исследовали в светооптическом микроскопе AxioLab A1 при увеличении от 100× до 400×.

Техника хирургической санации очага инфекции. В фиксированном положении животных на спине под общим наркозом, предварительно взяв посев отделяемого при наличии свища/раны, производили выбривание шерсти и дезинфекцию области оперативного вмешательства. После трехкратной обработки операционного поля растворами антисептиков осуществляли разрез кожи длиной 3 см по ходу старого послеоперационного рубца голени. Выполняли вскрытие гнойных затеков/карманов с эвакуацией содержимого при их наличии. После иссечения видоизмененных мягких тканей локализовали область дефекта, которую фрезой расширяли до размера 0,6 × 0,6 см и глубиной 4 мм. Далее несколько дистальнее от имевшегося дефекта просверливали дополнительное отверстие с такой же глубиной и размером 0,4 × 0,4 см с целью забора костного биоптата для гистологического подтверждения развития инфекции. После чего ложками выполняли санацию костномозгового канала с удалением гноя, мелких секвестров и грануляционной ткани. Интраоперационные биоптаты направляли в микробиологическую лабораторию. Канал обильно промывали 20 мл антисептического раствора и осуществляли гемостаз.

После смены перчаток, перестилания и дополнительной обработки операционного поля переходили к этапу имплантации интраоперационно изготовленных депо-систем на основе полимерного гидрогеля и ПММА, насыщенных 300 мг цефазолина, по ранее описанной методике [5]. Опытной группе (n = 11) в костномозговой канал с помощью шприца через катетер вводили 2 мл полимерного гидрогеля. Сравнительной группе (n = 11) устанавливали солитарный костный цемент до начала реакции полимеризации. В контрольной группе (n = 3), служащей для наблюдения, имплантация материала не производилась. Операцию завершали послойным ушиванием раны.

Морфометрическую оценку инфекционно-воспалительного процесса на гистологических препаратах осуществляли с помощью шкалы HOES (*Histopathological Osteomyelitis Evaluation Score*) [11], подразумевающей градуированную полуколичественную и аддитивную форму оценки критериев острого (A1-A3) и хронического (C1-C2) остеомиелита. Оценивались следующие критерии: A1 – остеонекроз, A2 – некроз мягких тканей, A3 – инфильтрат гранулоцитов, C1 – неогенез кости/фиброз и C2 – инфильтрат лимфоцитов/ма-

крофагов. В зависимости от степени выраженности, определяемой количеством форменных элементов на единицу площади инфильтрата, каждому критерию присваивался балл от 0 до 3, где 0 – это отсутствие признаков воспаления, 3 – тяжелая степень выраженности. При сумме баллов A1-A3 ≥ 4 гистопатологическая картина соответствовала острому остеомиелиту; A1-A3 и C1-C2 ≥ 6 – обострению хронического остеомиелита; C1-C2 ≥ 4 – хроническому остеомиелиту; C1-C2 ≤ 4 баллов – стиханию хронического остеомиелита; C1-C2 ≤ 1 балла – отсутствию признаков остеомиелита. Измерение площади осуществляли с помощью морфометрической программы MegaMorph12.

Полученные данные статистически обработаны пакетом программ IBM SPSS Statistics 22 и SigmaPlot 11.0. Результаты определения веса животных и лабораторных показателей крови для опытной и сравнительной групп кроликов в контрольные дни исследования представлены как среднее ± стандартное отклонение ($\mu \pm Sd$). С целью выявления межгрупповых статистически значимых различий использован критерий Манна – Уитни. Достоверными считались значения при $p < 0,05$. В случае контрольной группы применяли описательную статистику.

Достоверность гистоморфометрических результатов определяли непараметрическим критерием Манна – Уитни и критерием множественного сравнения Краскела – Уоллиса. При обнаружении межгрупповых различий применяли однофакторный дисперсионный анализ с апостериорными сравнениями Тьюки. Значения считались достоверными при $p < 0,05$. Статистические данные представлены как медиана и интерквартильный диапазон (Me (25 %; 75 %)) в виде диаграмм размаха.

Экспериментальная работа была одобрена Этическим комитетом Ученого Совета ФГБУ «НМИЦ ТО им. Н.Н. Приорова» МЗ РФ и проведена согласно этическим нормам обращения с животными с соблюдением рекомендаций и требований Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей (Страсбург, 2006). Все манипуляции над животными проводили в соответствии с Хельсинкской декларацией о гуманном обращении с животными (2000 г.) и с приказом Минздравсоцразвития РФ № 708н от 23.08.2010 г. «Об утверждении правил лабораторной практики». Животные содержались в условиях, соответствующих стандартам, указанным в руководстве “The Guide for Care and Use of Laboratory Animals” (1996).

РЕЗУЛЬТАТЫ

К 21 суткам этапа инфицирования развитие свища в области послеоперационного рубца отмечено у 60 % кроликов (n = 15), абсцесса – у 12 % (n = 3), раны с густым гнойным отделяемым – у 16 % (n = 4), гиперемия и/или гипертермия кожных покровов – в 3 (12 %) случаях. У 44 % животных (n = 11) вышеуказанные симптомы сопровождались повышением температуры тела, которая к концу этапа инфицирования в среднем составила $41,7 \pm 0,9$ °C.

Все животные в период наблюдения были со сни-

женным аппетитом, менее активны, в более чем половине случаев занимали вынужденное, щадящее конечность, положение, что вызвало гипотрофию мышц бедра и голени. Хромата на оперированную конечность при ходьбе отмечена у 22 (88 %) кроликов. Масса тела животных за этап инфицирования в среднем снизилась на 564 ± 113 г. Уровни маркеров воспаления в анализах крови были выше нормы. Данные результатов лабораторных показателей крови для каждой группы представлены в таблице 1.

Таблица 1

Лабораторные показатели крови в норме и на 21 сутки после инфицирования большеберцовой кости кроликов

Показатели крови	Норма	На 21 сутки после инфицирования ($\mu \pm Sd$)		
		Опытная группа (n = 11)	Сравнительная группа (n = 11)	Контрольная группа (n = 3)
Hb	110-136	104,6 $\pm$ 6,5	107,4 $\pm$ 8,8	108,3 $\pm$ 10,6
WBC	2,5-6,9	11,1 $\pm$ 1,8	10,5 $\pm$ 2,2	9,6 $\pm$ 1,9
СОЭ	1-4	8,8 $\pm$ 3,4	8,5 $\pm$ 3,1	6,3 $\pm$ 2,1
СРБ	0-1	41 $\pm$ 15,5	43 $\pm$ 16,3	36 $\pm$ 22,6

Рентгенологически к 21 суткам после инфицирования имелись признаки, присущие хроническому остеомиелиту: неоднородная структура костной ткани с чередованием очагов склероза и зон просветления (рис. 1, а), остеопороз, периостит различной степени выраженности (рис. 1, б, в), размытость контуров посттравматического дефекта и секвестрация кости, выявленная в 7 (28 %) случаях. Бактериологическое исследование отделяемого свища (n = 15) и интраоперационных биоптатов, изъятых у всех кроликов (n = 25) во время хирургической санации, верифицировал рост искомого штамма MSSA.



Рис. 1. Рентгенограммы голени кроликов на 21 сутки после инфицирования большеберцовой кости: а – неоднородная структура костной ткани; б – периостальная реакция и остеосклероз; в – свищ на вершине абсцесса

Гистологически в ретикулярной строме костного мозга и гаверсовых каналах кортикальной пластинки в умеренном и значительном количестве присутствовали липоциты (рис. 2, а), перегородки между которы-

ми были утолщены и богаты фибробластоподобными клетками, нежными базофильными и оксифильными волокнами. Между последними выявляли в умеренном и значительном количестве клетки лимфоплазмочитарного ряда (рис. 2, а). Поля пластинчатой кости в собственном костном мозге и некоторых балках губчатой кости не имели остеоцитов, лакуны на большом и малом протяжении пустовали. Расширенные гаверсовы каналы определяли в себе признаки пазушной резорбции и остеорепаративной регенерации в виде наслоений нового костного вещества с сохранными остеоцитами и необычными изгибами линий склеивания костных пластинок (рис. 2, б). При этом резорбирующийся костный матрикс на границе с воспалительным инфильтратом имел резко оксифильную каёмку, что опосредованно свидетельствовало о локальном закислении межклеточного вещества и, соответственно, о продолжающемся инфекционно-воспалительном процессе.

В целом, результаты клинко-лабораторного, рентгенологического, микробиологического и гистологического исследования подтвердили развитие хронического остеомиелита большеберцовой кости кроликов к 21 суткам этапа инфицирования.

После хирургической санации очага в опытной группе (n = 11) во всех случаях заживление раны протекало без осложнений. Температура тела кроликов с имплантированным гидрогелем колебалась в пределах нормы ($N = 37-39,5^\circ C$). В сравнительной группе (n = 11) к концу первой недели 6-ти (54,5 %) животным потребовалась системная антибактериальная терапия внутримышечным введением цефазолина в дозировке 30 мг/кг 3 раза в сутки, ввиду отсутствия регрессии клинических симптомов хронического остеомиелита.

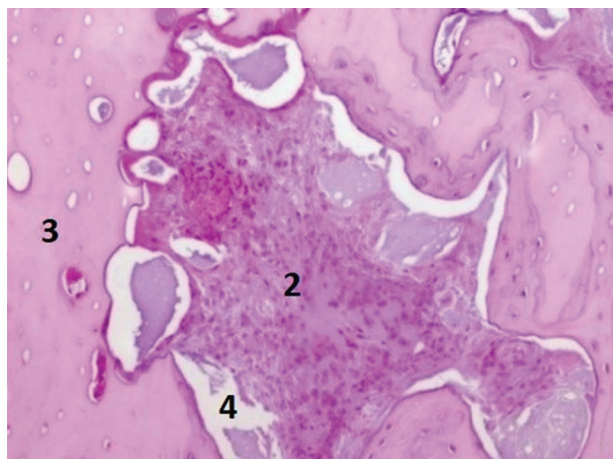
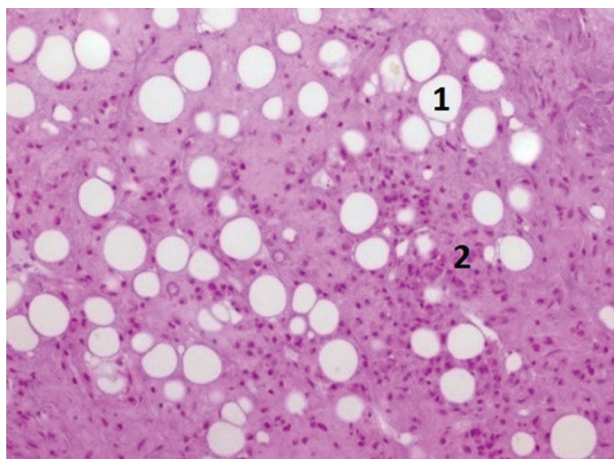


Рис. 2.: а – ретикулярная строма костного мозга с липоцитами (1), инфильтрация лимфоцитами и плазмочитами (2); б – поля костного матрикса, лишённые остеоцитов (3). Пазушная резорбция кости (4). Инфильтрация костного мозга гаверсовых каналов лимфоцитами и плазмочитами (2). Окраска гематоксилином и эозином. $\times 200$

К 3 неделе дозировка препарата была увеличена до 40 мг/кг у 3-х (27,3 %) кроликов без положительной динамики. Однако, несмотря на интенсивную терапию, в 2-х (18,2 %) случаях нам не удалось добиться полного купирования инфекции. В контрольной группе системная антибиотикотерапия оказалась неэффективной, поскольку на каждом контрольном сроке у животных сохранялись те или иные признаки воспаления. Температура тела к концу исследования в данной группе составила 40,7 °С, что выше верхней границы нормы.

Межгрупповые статистические данные веса тела животных исследуемых групп в динамике представлены в таблице 2.

Таблица 2

Показатели веса кроликов каждой изучаемой группы после хирургической санации в контрольные дни исследования

День наблюдения	Опытная группа ($\mu \pm Sd$)	Сравнительная группа ($\mu \pm Sd$)	Контрольная группа (μ)	p value (критерий Манна-Уитни)*
3	2418 $\pm$ 110,7	2435 $\pm$ 126,3	2294	p = 0,870
7	2989 $\pm$ 139,9	2909 $\pm$ 140,9	2764	p = 0,279
14	3639 $\pm$ 213,5	3512 $\pm$ 200,7	3323	p = 0,324
21	4223 $\pm$ 263,5	4012 $\pm$ 274,8	3945	p = 0,123
28	4901 $\pm$ 280,8	4544 $\pm$ 306,7	4751	p = 0,006
35	5578 $\pm$ 263,1	5175 $\pm$ 324,2	5393	p = 0,005
42	6308 $\pm$ 152,3	5948 $\pm$ 283,3	6116	p = 0,000

* – статистическая достоверность указана для опытной и сравнительной групп кроликов.

Динамика лабораторных показателей крови для опытной и сравнительной групп в виде среднеарифметических значений со стандартным отклонением, а для контрольной группы – в виде среднеарифметических значений представлена в таблице 3. Статистические данные показателей крови в контрольные сроки исследования для опытной и сравнительной групп продемонстрированы в таблице 4.

Таблица 3

Динамика показателей крови в контрольные дни исследования у кроликов опытной, сравнительной и контрольной групп

День	Показатели крови			
	НВ	WBC	СОЭ	СРБ
	N = 110-136	N = 2,5-6,9	N = 1-4	N = 0-1
Опытная группа ($\mu \pm Sd$)				
3	115,2 $\pm$ 9,7	9,4 $\pm$ 1,1	4,6 $\pm$ 2,1	35,1 $\pm$ 5,7
7	117,1 $\pm$ 7,3	8,6 $\pm$ 1	3,6 $\pm$ 1,6	23,5 $\pm$ 10,1
14	122,2 $\pm$ 6,2	7,4 $\pm$ 1,5	3,5 $\pm$ 2,7	15,1 $\pm$ 8,7
21	124,2 $\pm$ 8,2	6,9 $\pm$ 2,8	2,5 $\pm$ 0,7	12,5 $\pm$ 12,6
28	129,6 $\pm$ 7,4	5,4 $\pm$ 2,3	3 $\pm$ 2,5	8,2 $\pm$ 7,7
35	128 $\pm$ 5,8	5,2 $\pm$ 3,2	1,8 $\pm$ 1	4,7 $\pm$ 4,1
42	129,7 $\pm$ 4,5	3,9 $\pm$ 1,5	1,7 $\pm$ 1,1	2,7 $\pm$ 4,1
Сравнительная группа ($\mu \pm Sd$)				
3	115 $\pm$ 12,1	10,1 $\pm$ 1,9	5 $\pm$ 1,8	42 $\pm$ 11,6
7	116,1 $\pm$ 5,9	9,6 $\pm$ 1,8	4,1 $\pm$ 1,7	29 $\pm$ 13,1
14	117,2 $\pm$ 11,7	8,7 $\pm$ 1,7	3,8 $\pm$ 1,8	19,8 $\pm$ 15,5
21	119, $\pm$ 12,6	8,8 $\pm$ 2,4	3,3 $\pm$ 1,5	18,3 $\pm$ 8,1
28	121,8 $\pm$ 17,9	8,1 $\pm$ 3,5	3,6 $\pm$ 2,1	14,3 $\pm$ 5,5
35	120 $\pm$ 19,1	8,1 $\pm$ 3,6	3,4 $\pm$ 1,9	14,7 $\pm$ 10,1
42	119 $\pm$ 14,3	7,7 $\pm$ 4,5	3,1 $\pm$ 2,4	11,8 $\pm$ 9,4
Контрольная группа (μ)				
3	121	9,03	4,7	37
7	116,3	8,6	4	20,7
14	121,7	8,1	4	17,7
21	118,5	8,2	2	11,5
28	126,5	9,2	2	11
35	132	6,8	2	19
42	128	7,9	4	24

Таблица 4

Статистические различия уровней маркеров воспаления у кроликов опытной и сравнительной групп (критерий Манна – Уитни)

День	Показатели крови			
	НВ	WBC	СОЭ	СРБ
3	0,478	0,478	0,748	0,116
7	0,478	0,151	0,652	0,519
14	0,606	0,040*	0,332	0,562
21	0,297	0,024	0,340	0,040
28	0,436	0,040	0,258	0,063
35	0,209	0,053	0,097	0,011
42	0,053**	0,011	0,383	0,011

* – статистически значимые различия ($p < 0,05$) для полимерного гидрогеля выделены жирным шрифтом; ** – статистические значения, где $0,05 < p < 1$, выделены курсивом.

Рентгенологически в опытной группе не наблюдались явных признаков прогрессирования хронического остеомиелита, посттравматические дефекты замещались равномерно, и к концу исследования отверстия практически полностью закрылись (рис. 3). В сравнительной группе на всех контрольных сроках в среднем отмечались признаки продолжающейся инфекции большеберцовой кости в виде периостита различной степени выраженности, поднадкостничных кистозных полостей, неоднородной структуры костной ткани, секвестрации и замедленной остеорепаляции (рис. 4). В некоторых случаях наблюдалось распространение зоны остеосклероза до средней трети диафиза кости. Резорбция на границе «кость-цемент» прослеживалась на снимках уже с 15-х суток исследования. В контрольной группе наблюдалась такая же ситуация, разница заключалась в выраженной степени периостальных наслоений и остеосклерозирования всей толщи верхней трети большеберцовой кости с распространением на ее нижерасположенные сегменты (рис. 5).

Микробиологический анализ раневого отделяемого в опытной группе не показал роста микрофлоры. Отрицательные результаты получены и при бактериологическом исследовании биоптатов поэтапно выведенных кроликов. Полученный единичный положительный скудный рост MSSA из мягкотканного биоптата животного, выведенного из эксперимента на 30-е сутки после имплантации гидрогеля, расценен нами как контаминация вследствие нарушения техники забора материала и его переноса в пробирку. Так как ни на самом гидрогеле, взятом из костномозгового канала и с поверхности этого мягкотканного биоптата, ни в костной ткани и других участках мягкотканых структур, ни в исследовании мазка области всего оперативного вмешательства, искомым штамм не выявлен. В сравнительной группе рост MSSA верифицировался на каждом контрольном сроке как из раневого отделяемого (до 45,5 %), так и из образцов материалов животных, выведенных на 15-е сутки (9,1 %) и 45-е сутки (27,3 %). Стоит отметить, что в 1 (9,1 %) из 2 случаев к концу исследования рост MSSA на костном цементе обнаружен у кролика со стойкой ремиссией инфекции. В контрольной группе положительный рост штамма выявлен у всех кроликов, пока имелось раневое отделяемое, и из биоптатов животного, выведенного из эксперимента на 15-е сутки исследования. В случае кроликов, вы-

веденных на 30-е и 45-е сутки, получить биопсийный материал из костномозгового канала большеберцовой кости не представлялось возможным ввиду перекрытия области отверстий массивными периостальными наслоениями и выраженным остеосклерозированием, а посев гнойного детрита, взятого к концу исследования из области, соответствующей проекции инфильтрата, не обнаружил роста микрофлоры.

Гистологически на 15-е сутки в опытной группе ретикулярная строма костного мозга была со слабыми

признаками лимфоцитарной инфильтрации и с большим числом клеток макрофагального ряда. Обнаруживались активные остеорепаративные признаки в виде эндостальной и периостальной реакции с формированием ретикулофиброзной костной ткани с трабекуляризацией на кортикальной стенке, где находились посттравматические отверстия. Собственно гидрогель занимал обширную площадь, окруженную гигантскими резорбирующими его клетками инородных тел (ГКИТ) (рис. 6, а).



Рис. 3. Рентгеновские снимки костей голени животных опытной группы: а – на 15-е сутки выведения; б – на 30-е сутки выведения; в – на 45-е сутки выведения



Рис. 4. Рентгеновские снимки костей голени животных сравнительной группы: а – на 15-е сутки выведения; б – на 30-е сутки выведения; в – на 45-е сутки выведения

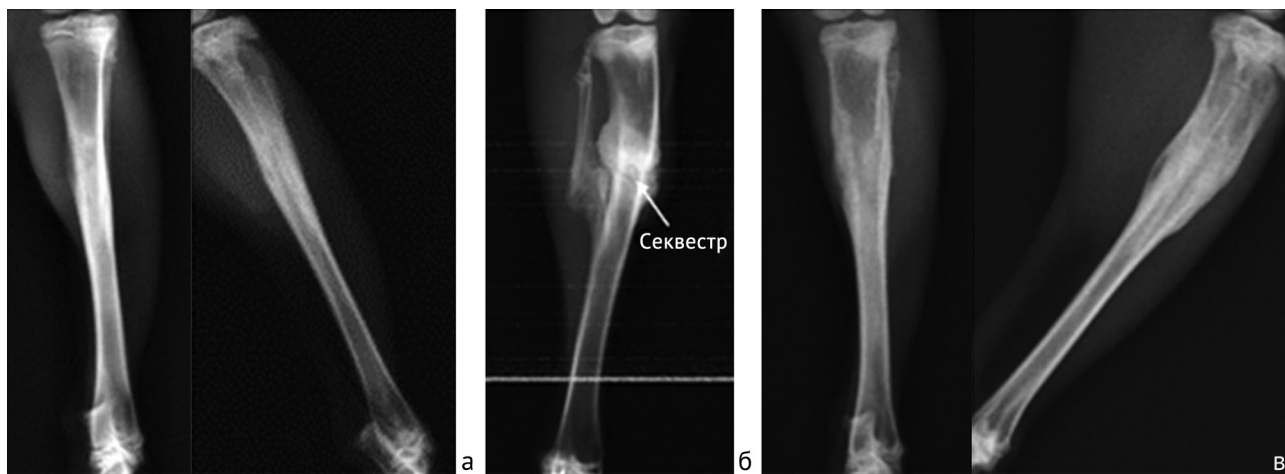


Рис. 5. Рентгеновские снимки костей голени животных контрольной группы: а – на 15-е сутки выведения; б – на 30-е сутки выведения; в – на 45-е сутки выведения

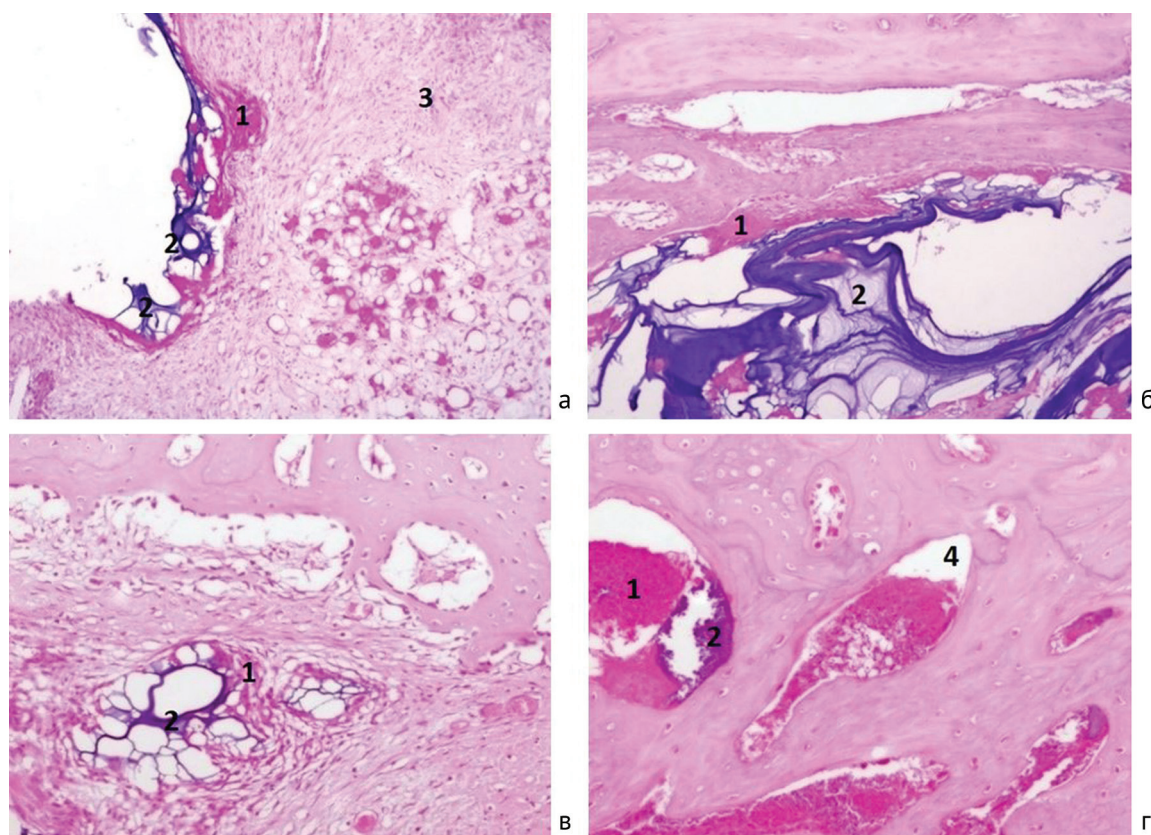


Рис. 6. Опытная группа: а, б – микропрепарат на 15-е сутки после имплантации гидрогеля. ГКИТ (1) резорбируют гидрогель (2). Слабая инфильтрация клетками лимфоцитарного ряда (3) ретикулярной стромы костного мозга. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 200$; в – на 30-е сутки. ГКИТ (1) резорбируют фрагменты гидрогеля (2); г – на 45-е сутки. ГКИТ (1) резорбируют остатки гидрогеля (2) внутри просвета гаверсовых каналов (4). Окраска гематоксилином и эозином. $\times 200$

В сравнительной группе воспалительный инфильтрат, представленный значительным количеством лимфоцитов и плазмочитов, занимал большой объем пространства, в том числе между отслоившимися частями/гранулами цемента (рис. 7, а). Собственно репаративный остеогенез в сравнительной группе был менее выраженным и содержал меньший объем ретикулофиброзной костной ткани.

На 30-е сутки в опытной группе отмечено значимое ($p = 0,002$) снижение воспаления. Клетки лимфоплазмочитарного ряда определялись в единичных количествах. Объем гидрогеля к указанным суткам сократился, фрагменты его все еще продолжали резорбироваться ГКИТ (рис. 6, б). Отрицательной реакции в виде материал-ассоциированной резорбции костной ткани на присутствие полимерного гидрогеля не обнаружено. Вместе с тем в сравнительной группе, несмотря на стойкое клинко-лабораторное купирование хронического остеомиелита, гистологически не отмечено положительной динамики в снижении степени воспаления (рис. 7, б). Более того, на границе «кость-цемент» прослеживалась материал-ассоциированная резорбция новообразованной костной ткани.

К концу исследования у кроликов опытной группы воспалительный процесс практически полностью стих, обнаруживались лишь единичные плазмочиты и клетки макрофагального ряда. Новообразованная костная ткань в области посттравматических отверстий находилась на этапе ремоделирования, а ретикулофиброзная костная ткань – на этапе дифференцировки в жировую ткань желтого костного мозга. Остаточные

фрагменты гидрогеля, обнаруживаемые в просветах сформированных гаверсовых каналов, резорбировались ГКИТ (рис. 6, в). В сравнительной группе отмечены достоверные ($p = 0,001$) признаки обострения хронического остеомиелита, проявившиеся усугублением резорбции новообразованной костной ткани, более выраженной на границе с воспалительным инфильтратом (рис. 7, в). В области посттравматических отверстий ремоделирование костной ткани не наблюдалось. Площадь воспалительного инфильтрата, представленная значительным количеством полиморфноядерных нейтрофилов, достоверно ($p = 0,001$) увеличилась до такой степени, что заняла пространство не только вокруг и между полями цемента, но и весь просвет костномозгового канала. Также более половины поля зрения гистологического препарата занимали поля микроабсцессов (рис. 7, г).

В контрольной группе гистологически положительной динамики в купировании инфекционно-воспалительного процесса не наблюдалось ни на одном из контрольных периодов наблюдения (рис. 8, а, б). Гистологическая картина до санации очага инфекции и после нее была одинаковой. Отличием являлись высокая степень компактизации костного вещества кортикальной стенки с продолжающейся периостальной реакцией (рис. 8, в) и обнаружение множественных фокусов кровоизлияний, выявляемые к концу исследования не только в просвете суженного костномозгового канала, но и в кортикальной пластинке (рис. 8, г).

Данные результатов морфометрического исследования представлены в виде диаграмм размаха на рисунке 9.

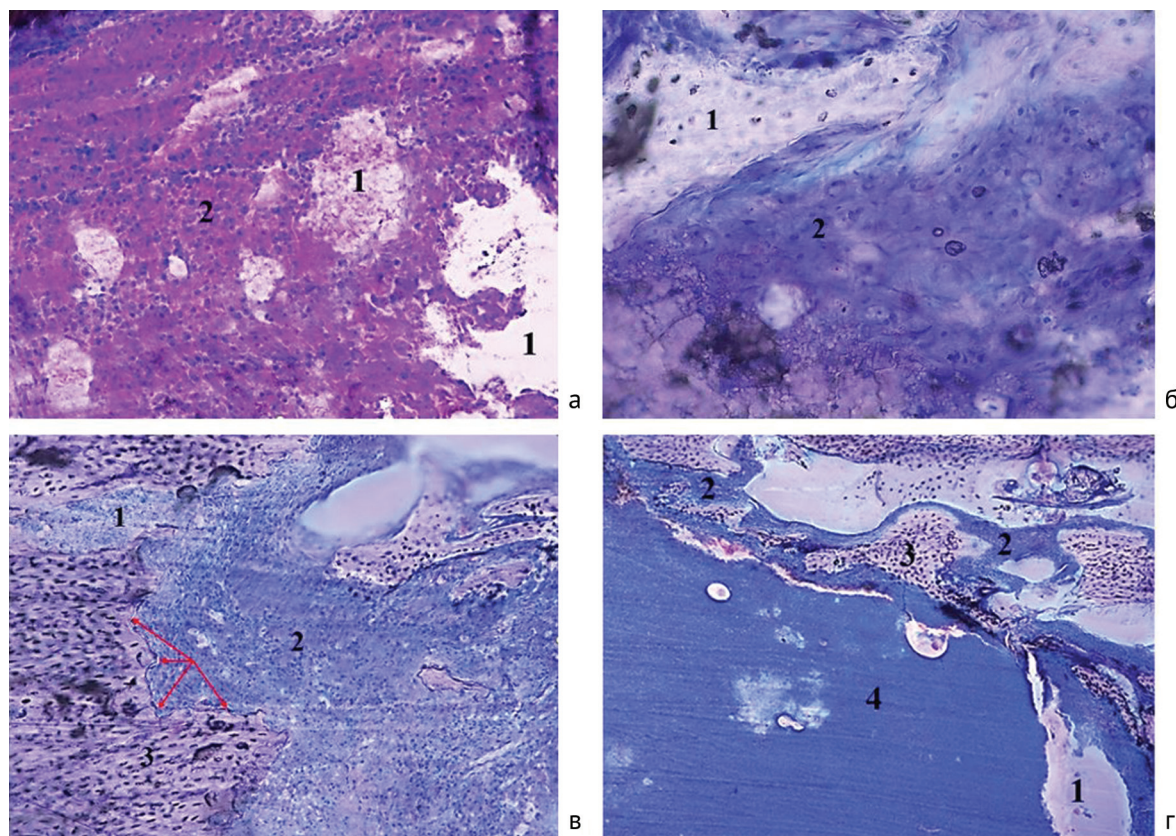


Рис. 7. Сравнительная группа: а – микропрепарат на 15-е сутки после санации (воспалительный инфильтрат из полиморфноядерных лейкоцитов (1) вокруг гранул ПММА (2), $\times 200$); б – на 30-е сутки (гранула костного цемента (1) слоистой структуры с признаками фрагментации в окружении воспалительного инфильтрата (2); $\times 200$); в – на 45-е сутки (резорбция костного вещества (3) на границе с воспалительным инфильтратом (2); $\times 200$); г – на 45-е сутки (поля воспалительного инфильтрата (2) в костномозговом пространстве; микроабсцесс (4), $\times 50$; окраска – небесный трихром)

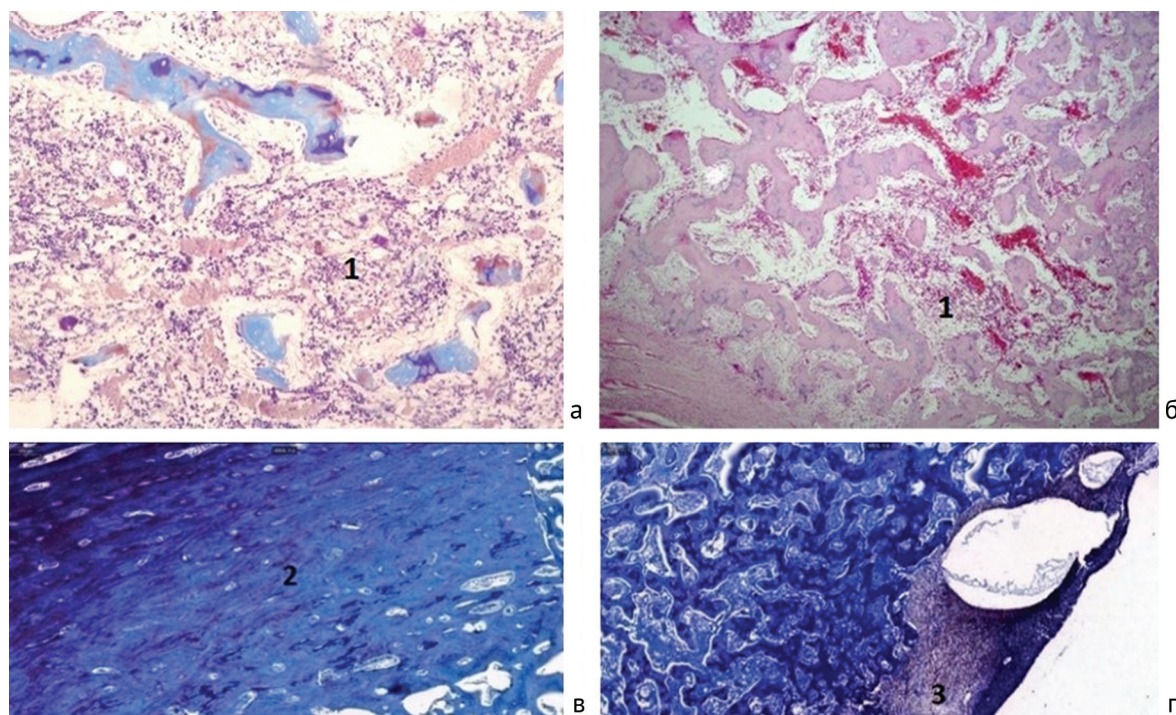


Рис. 8. Контрольная группа: а – микропрепарат кости животного на 15-е сутки после санации (фокусы лимфоплазматической инфильтрации (1) в просвете костномозгового канала; окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$); б – на 30-е сутки после санации (лимфоплазматический воспалительный инфильтрат (1) в ретикулярной строме костного мозга; окраска гематоксилином и эозином, $\times 50$); в, г – на 45-е сутки после санации; высокая степень компактизации костного вещества (2) и фокус кровоизлияния в периостальной мозоли (3); окраска по Маллори)

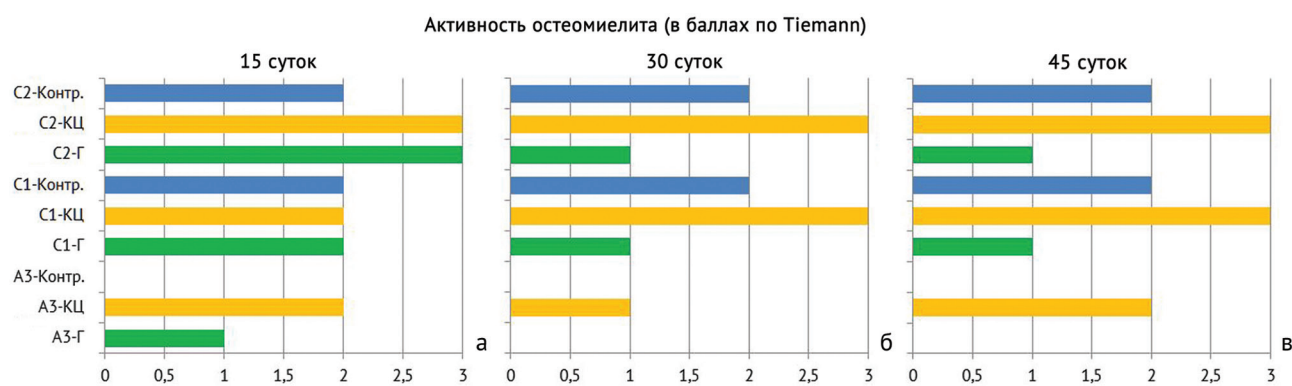


Рис. 9. Межгрупповые данные активности остеомиелита после санации через: а – 15 суток; б – 30 суток; в – 45 суток; (Г – гидрогель, КЦ – костный цемент, Контр. – контроль)

ОБСУЖДЕНИЕ

Как показал анализ *in vivo* эксперимента, в опытной группе локальная терапия, обеспечиваемая полимерным гидрогелем, во всех случаях способствовала своевременному заживлению послеоперационной раны голени. В сравнительной группе помимо местной терапии с 7-х суток и до конца исследования возникла потребность во вспомогательной системной антибиотикотерапии по причине отсутствия регресса клинических симптомов воспаления. Однако, несмотря на усиленную системную терапию, в 2-х случаях нам так и не удалось добиться ремиссии инфекции. Лечение хронического остеомиелита только системной антибактериальной терапией неэффективно. Помимо всего, значимое ($p = 0,006$) увеличение массы тела животных с 28 суток (табл. 2) в опытной группе по сравнению со сравнительной группой косвенно свидетельствует о быстром послеоперационном восстановлении их общего состояния.

Анализ уровней маркеров воспаления показал существенное снижение WBC ($p = 0,040$) и СРБ ($p = 0,040$) в опытной группе со 2 и 3 недели исследования соответственно (табл. 4). В контрольной группе полученные к концу исследования значения показателей крови указывали на рецидив инфекции. В случае СОЭ и НВ статистически межгрупповой достоверной разницы не выявлено (табл. 3 и 4). Несмотря на установленную нами достоверность в уровнях WBC и СРБ, не стоит оценивать эффективность лечения, ориентируясь только на лабораторные показатели крови, ввиду длительного колебания их значений без какой-либо определенной динамики. Foster et al. в своем исследовании тоже отмечают, что показатели крови у животных, на примере овец, не являются надежными критериями эффективности купирования инфекционного очага [12]. Вследствие чего показатели крови у животных необходимо рассматривать в совокупности с данными клинического, микробиологического, рентгенологического и гистологического исследования.

Если не учитывать единичный положительный случай, расцененный нами как контаминация, в опытной группе роста микрофлоры не обнаружено, что обусловлено высокими элюционно-антимикробными и гидрофильными свойствами гидрогеля [5]. В сравнительной группе штамм MSSA идентифицировался практически на каждом контрольном сроке. Обнаруже-

ние роста микрофлоры на ПММА к 45-м суткам наблюдения у животного со стойко купированной инфекцией связана с предрасполагающей к адгезии микроорганизмов гидрофобной поверхностью небиodeградируемого ПММА, которая в последующем способствует развитию рецидива остеомиелита и приобретению микробами антибиотикорезистентности. Полученные нами результаты относительно костного цемента в целом не противоречат выводам других авторов. К примеру, Ma et al. в своем исследовании сообщают о наличии жизнеспособных бактерий на поверхности спейсеров, эксплантированных у пациентов с купированной перипротезной инфекцией (ППИ). Было обнаружено, что 30,8 % образцов цемента имели высокий уровень копий бактериальной 16S рРНК, что свидетельствовало об оставшихся жизнеспособных микроорганизмах и послужило причиной рецидива ППИ в 10-20 % двухэтапной методики лечения [13]. В другой работе изучалась резистентность бактерий до и после имплантации спейсера с гентамицином у 33 пациентов с инфицированным тазобедренным суставом. До операции только 29 % бактерий имели резистентность к гентамицину, а после лечения костным цементом доля их возросла до 41 % [14]. George et al., сравнивая результаты пациентов до имплантации ПММА, насыщенным ванкомицином, и после, отмечают повышение МПК в 36 % случаев [15]. Другой *in vivo* эксперимент на крысах показал высокий процент (78 %) антибиотикорезистентных *S. epidermidis* в группе, где костный цемент, содержащий гентамицин, применялся в качестве профилактического средства [16].

Как показал анализ морфометрического исследования (рис. 9), во всех изучаемых группах имелись существенные отличия гистологической картины. Так, в опытной группе в сравнении с остальными группами наблюдалось достоверное ($p = 0,002$) эффективное купирование инфекционно-воспалительного процесса. К примеру, до санации очага суммарный результат C1 + C2 составил 4 балла, после имплантации гидрогеля сумма значительно снизилась до 2 баллов (рис. 9, в). При этом гистологически отмечались только единичные клеточки лимфоцитов или плазматических, что может быть обусловлено реакцией на присутствие инородного гидрогелевого материала, которая нивелируется после его полной резорбции. Собственно гидрогель не влиял на остеорепаративные

процессы и не вызывал каких-либо токсических и отрицательных реакций в костной ткани. Как видно из рисунка 6 (а, г), с каждым контрольным сроком объем гидрогелевой матрицы уменьшался. В противовес опытной группе имплантация ПММА с течением времени вызывает достоверное ($p = 0,001$) обострение хронического остеомиелита ($A3 + C1 + C2 = 8$ – на 45 сутки против $A3 + C1 + C2 = 4$ – до санации очага), а в группе без установки депо-системы, но с системной антибиотикотерапией и вовсе отсутствовала какая-либо динамика.

В целом, полученные нами гистоморфометрические результаты согласуются с данными рентгенологического исследования.

Сравнение наших *in vivo* результатов с экспериментальными данными других исследований на модели животных сложно, в силу давности публикаций научных работ, посвященных изучению ПММА, и многих других обстоятельств (разные условия выполнения эксперимента, индукции хронического остеомиелита, сроков наблюдения и т.п.). Однако, в целом, выводы, сделанные нами касательно костного цемента и контрольной группы, не противоречат заключениям других авторов. К примеру, Mendel et al., сравнивая *in vivo* результаты антимикробной активности ПММА и коллагена, пришли к выводу, что данные матрицы приводят к отчетливому снижению числа бактерий, но полностью подавить инфекцию не способны [17]. Другими авторами выполнено сравнение результатов лечения хронического остеомиелита большеберцовой кости кроликов спейсерными бусами, содержащими тазоцин, и хирургической санации без имплантации материала. Рентгенологически и гистологически худший результат лечения показала контрольная группа без использования локальной депо-системы. Однако при этом в группе костного цемента в 5 (41,7 %) из 12 случаев обнаружено нарушение репаративного остеогенеза, из них в 25 % начало репа-

ративной фазы отмечено к 14-й неделе после имплантации, в 16,7 % признаки репаративного остеогенеза вовсе отсутствовали [18]. Tuzuner et al. в своем исследовании показали, что костный цемент и кальций фосфат, нагруженные тейкопланином, в присутствии MRSA не способны предупредить развитие остеомиелита бедренной кости у крыс. Причем, гистологически и рентгенологически проявления остеомиелита были значительно выше в группе ПММА без антибиотика и ПММА с антибиотиком без биodeградируемого материала [19]. В другом эксперименте на модели крыс не обнаружили существенной разницы в терапевтическом эффекте лечения хронического остеомиелита при имплантации биоразлагаемой матрицы и ПММА, импрегнированных гентамицином [18]. Схожие результаты лечения получены и Shirliff et al. при сравнении терапевтического эффекта ПММА и гидроксиапатита, импрегнированных ванкомицином [20].

Как выяснилось из исследования, имплантация ПММА со временем вызывает материал-ассоциированную резорбцию. Одной из причин может быть его биоинертность, которая способствует формированию фиброзного слоя на границе «кость-цемент», препятствующему прямому костному контакту имплантата [21]. Другой причиной расшатывания могут служить добавляемые в матрицу рентгеноконтрастные агенты (сульфат бария, диоксид циркония), инициирующие высвобождение провоспалительных цитокинов и, следовательно, остеолитическую реакцию тканей [22]. При этом сульфат бария обладает более высокими остеолитическими свойствами по сравнению с диоксидом циркония, характеризующимся больше абразивными свойствами [23]. Имплантация же полимерного гидрогеля не сопровождалась такой реакцией, что является еще одним из многочисленных преимуществ по сравнению с костным цементом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты *in vivo* исследования продемонстрировали высокую эффективность полимерного гидрогеля, импрегнированного антибиотиком, при лечении хронического остеомиелита по сравнению с ПММА. Было установлено, что имплантация гидрогеля способствует своевременному заживлению послеоперационной раны животных, значимому ($p = 0,006$) быстрому восстановлению их общего состояния после хирургического вмешательства, не вы-

зывает прогрессирования рентгенологических признаков хронического остеомиелита и гистоморфометрически достоверно ($p = 0,002$) купирует инфекционно-воспалительный процесс без развития каких-либо токсических эффектов в костной ткани. А такие свойства материала как гидрофильность и биоразлагаемость значительно снижают риск адгезии микробов и формирования ими биопленок, что уменьшает вероятность обострения инфекции.

Конфликт интересов не заявлен.

Источник финансирования. Авторы не получали финансирования на проведение данной работы

Этическая экспертиза. Проведение исследования одобрено местным Этическим комитетом. Исследование проведено при соблюдении принципов гуманного обращения с лабораторными животными в соответствии с требованиями Европейской конвенции по защите позвоночных животных (Страсбург, 2006), используемых для экспериментов и других научных целей, и с приказом Минздрава России от 23.08.2010 г. «Об утверждении правил лабораторной практики».

Информированное согласие не требуется.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Афанасьев А.В., Божкова С.А., Артюх В.А. и др. Применение синтетических заменителей костной ткани при одноэтапном лечении пациентов с хроническим остеомиелитом. *Гений ортопедии*. 2021;27(2):232-236. doi: 10.18019/1028-4427-2021-27-2-232-236
2. Дзюба Г.Г., Резник Л.Б., Ерофеев С.А., Одарченко Д.И. Эффективность использования локальных цементных армирующих антибактериальных имплантов в комплексе оперативного лечения больных хроническим остеомиелитом длинных костей. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2016;(5):31-36. doi: 10.17116/hirurgia2016531-36
3. Конев В.А., Божкова С.А., Трушников В.В. и др. Динамика тканевых изменений при одно- и двухэтапном лечении хронического остеомиелита с использованием биорезорбируемого материала, импрегнированного ванкомицином (сравнительное экспериментально-морфологическое исследование). *Гены & Клетки*. 2021;16(1):29-36. doi: 10.23868/202104004

4. Elhessy AH, Rivera JC, Shu HT, et al. Intramedullary Canal Injection of Vancomycin- and Tobramycin-loaded Calcium Sulfate: A Novel Technique for the Treatment of Chronic Intramedullary Osteomyelitis. *Strategies Trauma Limb Reconstr.* 2022;17(2):123-130. doi: 10.5005/jp-journals-10080-1554
5. Цискарашвили А.В., Меликова Р.Э., Пхакадзе Т.Я. и др. In vitro исследование антимикробной активности матриц на основе гидрогеля, импрегнированных антибиотиками, в отношении ведущих микроорганизмов ортопедической инфекции. *Гений ортопедии.* 2022;28(6):794-802. doi: 10.18019/1028-4427-2022-28-6-794-802
6. Конев В.А., Божкова С.А., Нетьлько Г.И. и др. Способ моделирования локализованного метафизарного хронического остеомиелита у кролика. Патент РФ на изобретение № 2622209. 13.06.2017. Бюл. № 17. Доступно по: https://www.fips.ru/registers-doc-view/fips_servlet?DB=RUPAT&rm=2486&DocNumber=2622209&TypeFile=html. Ссылка активна на 01.08.2023.
7. Цискарашвили А.В., Меликова Р.Э., Новожилова Е.А. Анализ шестилетнего мониторинга основных возбудителей перипротезной инфекции крупных суставов и их тенденции к резистентности. *Гений ортопедии.* 2022;28(2):179-188. doi: 10.18019/1028-4427-2022-28-2-179-188
8. Tsai Y, Chang CH, Lin YC, et al. Different microbiological profiles between hip and knee prosthetic joint infections. *J Orthop Surg (Hong Kong).* 2019;27(2):2309499019847768. doi: 10.1177/2309499019847768
9. Dudareva M, Hotchen AJ, Ferguson J, et al. The microbiology of chronic osteomyelitis: Changes over ten years. *J Infect.* 2019;79(3):189-198. doi: 10.1016/j.jinf.2019.07.006
10. Beenken KE, Bradney L, Bellamy W, et al. Use of xylitol to enhance the therapeutic efficacy of polymethylmethacrylate-based antibiotic therapy in treatment of chronic osteomyelitis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012;56(11):5839-5844. doi: 10.1128/AAC.01127-12
11. Tiemann A, Hofmann GO, Krukemeyer MG, et al. Histopathological Osteomyelitis Evaluation Score (HOES) - an innovative approach to histopathological diagnostics and scoring of osteomyelitis. *GMS Interdiscip Plast Reconstr Surg DGPW.* 2014;3:Doc08. doi: 10.3205/iprs000049
12. Foster AL, Boot W, Stenger V, et al. Single-stage revision of MRSA orthopedic device-related infection in sheep with an antibiotic-loaded hydrogel. *J Orthop Res.* 2021;39(2):438-448. doi: 10.1002/jor.24949
13. Ma D, Shanks RMO, Davis CM 3rd, et al. Viable bacteria persist on antibiotic spacers following two-stage revision for periprosthetic joint infection. *J Orthop Res.* 2018;36(1):452-458. doi: 10.1002/jor.23611
14. Neut D, de Groot EP, Kowalski RS, et al. Gentamicin-loaded bone cement with clindamycin or fusidic acid added: biofilm formation and antibiotic release. *J Biomed Mater Res A.* 2005;73(2):165-170. doi: 10.1002/jbm.a.30253
15. Sabater-Martos M, Verdejo MA, Morata L, et al. Antimicrobials in polymethylmethacrylate: from prevention to prosthetic joint infection treatment: basic principles and risk of resistance. *Arthroplasty.* 2023;5(1):12. doi: 10.1186/s42836-023-00166-7
16. Van Staden AD, Dicks LM. Calcium orthophosphate-based bone cements (CPCs): Applications, antibiotic release and alternatives to antibiotics. *J Appl Biomater Funct Mater.* 2012;10(1):2-11. doi: 10.5301/JABFM.2012.9279
17. Mendel V, Simanowski HJ, Scholz HC, Heymann H. Therapy with gentamicin-PMMA beads, gentamicin-collagen sponge, and cefazolin for experimental osteomyelitis due to Staphylococcus aureus in rats. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2005;125(6):363-368. doi: 10.1007/s00402-004-0774-2
18. Börzsei L, Mintál T, Koós Z, et al. Examination of a novel, specified local antibiotic therapy through polymethylmethacrylate capsules in a rabbit osteomyelitis model. *Chemotherapy.* 2006;52(2):73-79. doi: 10.1159/000092371
19. Tuzuner T, Sencan I, Ozdemir D, et al. In vivo evaluation of teicoplanin- and calcium sulfate-loaded PMMA bone cement in preventing implant-related osteomyelitis in rats. *J Chemother.* 2006;18(6):628-633. doi: 10.1179/joc.2006.18.6.628
20. Shirliff ME, Calhoun JH, Mader JT. Experimental osteomyelitis treatment with antibiotic-impregnated hydroxyapatite. *Clin Orthop Relat Res.* 2002;401:239-247. doi: 10.1097/00003086-200208000-00027
21. Sa Y, Yang F, Wang Y, et al. Modifications of Poly(Methyl Methacrylate) Cement for Application in Orthopedic Surgery. *Adv Exp Med Biol.* 2018;1078:119-134. doi: 10.1007/978-981-13-0950-2_7
22. Giavaresi G, Bertazzoni Minelli E, Sartori M, et al. New PMMA-based composites for preparing spacer devices in prosthetic infections. *J Mater Sci Mater Med.* 2012;23(5):1247-1257. doi: 10.1007/s10856-012-4585-7
23. Breusch SJ, Kühn KD. Knochenzemente auf Basis von Polymethylmethacrylat [Bone cements based on polymethylmethacrylate]. *Orthopade.* 2003;32(1):41-50. (In German) doi: 10.1007/s00132-002-0411-0

Статья поступила в редакцию 11.05.2023; одобрена после рецензирования 31.07.2023; принята к публикации 25.08.2023.

The article was submitted 11.05.2023; approved after reviewing 31.07.2023; accepted for publication 25.08.2023.

Информация об авторах:

1. Арчил Важаевич Цискарашвили – кандидат медицинских наук, врач-травматолог-ортопед, заведующий отделением, armed05@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1721-282X>;
2. Регина Энверпашаевна Меликова – врач травматолог-ортопед, regina-melikova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5283-7078>;
3. Алексей Вадимович Волков – доктор медицинских наук, врач-патологоанатом, alex.volkoff@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-5611-3990>;
4. Ольга Сергеевна Зайцева – младший научный сотрудник, ZOSa.2010@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3037-8146>;
5. Тамара Яковлевна Пхакадзе – доктор медицинских наук, врач-микробиолог, microlab_cito@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4900-3555>;
6. Александр Анатольевич Артюхов – доктор химических наук, профессор, инженер-технолог, профессор кафедры, artyukhow@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4005-1737>;
7. Наталья Вячеславовна Сокорова – кандидат химических наук, ведущий научный сотрудник, maxr87@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4877-3187>.

Information about the authors:

1. Archil V. Tsiskarashvili – Candidate of Medical Sciences, Traumatologist-Orthopedist, Head of Department, armed05@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1721-282X>;
2. Regina E. Melikova – traumatologist-orthopedist, regina-melikova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5283-7078>;
3. Alexey V. Volkov – Doctor of Medical Sciences, pathologist, alex.volkoff@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-5611-3990>;
4. Olga S. Zaytseva – junior researcher, ZOSa.2010@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3037-8146>;
5. Tamara Ya. Pkhakadze – Doctor of Medical Sciences, microbiologist, microlab_cito@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4900-3555>;
6. Alexander A. Artyukhov – Doctor of Chemical Sciences, Professor, Process Engineer, Professor of the Department, artyukhow@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4005-1737>;
7. Natalia V. Sokorova – Candidate of Chemical Sciences, Leading Researcher, maxr87@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4877-3187>.