

Гений ортопедии. 2023;29(6):596-601.

Genij Ortopedii. 2023;29(6):596-601.



Научная статья

УДК 615.33:616.71-089.844-77-003.95

<https://doi.org/10.18019/1028-4427-2023-29-6-596-601>

Индукция бактерицидной активности разлагаемыми имплантатами

А.В. Попков¹, Н.А. Кононович¹, Д.А. Попков^{1✉}, Н.В. Годовых¹, С.И. Твердохлебов², Е.Н. Больбасов²,
М.В. Стогов¹, Е.А. Киреева¹, Е.Н. Горбач¹, Ю.Ю. Литвинов³¹ Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени академика Г.А. Илизарова, Курган, Россия² Томский политехнический университет, Томск, Россия³ Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений, Москва, РоссияАвтор, ответственный за переписку: Дмитрий Арнольдович Попков, dpopkov@mail.ru

Аннотация

Введение. Проблема имплантат-ассоциированных инфекций в артропластике, остеосинтезе переломов и патологии позвоночника далека от своего разрешения. Перспективной является разработка биоразлагаемых имплантатов с биоактивными свойствами. **Цель.** Оценить *in vitro* бактерицидную активность имплантатов, изготовленных из разлагаемого материала (поликапролактона), пропитанного гидроксиапатитом и антибиотиком. **Материалы и методы.** Для изучения доступности антибиотиков цилиндрические образцы из PCL, импрегнированные антибиотиком ($n = 6$), инкубировали в дистиллированной воде при температуре 37 °C. Для оценки антибактериальных свойств использовали образцы в виде пористых дисков: контроль – образцы из PCL; 1 – образцы из PCL, покрытые антибиотиком и гидроксиапатитом; 2 – образцы из PCL, покрытые только антибиотиком; 3 – образцы из PCL, покрытые только гидроксиапатитом ($n = 6$ на каждый вид тестируемых образцов). Применяли диско-диффузионный метод определения чувствительности микроорганизмов к антибиотикам. Использовали штаммы микробов *S. aureus* ATCC 25923, *P. aeruginosa* ATCC 27853 и *E. coli* ATCC 25922. Тест-микроорганизмы культивировали на говяжье-пептонном агаре (МПА) при 37 °C в течение 24 часов. Количественные данные подвергали статистической обработке. **Результаты.** Определили, что 82,6 % антибиотика выделяется в течение первых суток инкубации и 8,2 % – на вторые сутки. Контрольные образцы не оказали бактерицидного действия. У образцов 3 выявлен антибактериальный эффект в отношении культуры *E. coli*. Образцы 1 и 2 в равной степени продемонстрировали значительное ингибирование роста *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *E. coli*. **Обсуждение.** Большая часть антибиотика выделяется в гидролизат в течение первых двух суток инкубации. Пористые имплантаты, изготовленные из PCL и пропитанные антибиотиком, обладают выраженной антимикробной активностью в отношении наиболее распространенных грамотрицательных и грамположительных бактерий, вызывающих гнойные осложнения в хирургической практике. Наноструктурированный гидроксиапатит на поверхности имплантата не снижает бактерицидную активность. **Заключение.** Имплантаты из пористого поликапролактона, наполненные гидроксиапатитом и антибиотиками, будут способствовать стимуляции регенерации кости и одновременно обеспечивать антимикробный эффект. Наноструктурированный гидроксиапатит на поверхности имплантата не снижает бактерицидную активность. **Ключевые слова:** биоактивный имплантат, поликапролактон, гидроксиапатит, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, антимикробная активность, гидролитическая деградация

Для цитирования: Попков А.В., Кононович Н.А., Попков Д.А. и др. Индукция бактерицидной активности разлагаемыми имплантатами. *Гений ортопедии*. 2023;29(6):596-601. doi: 10.18019/1028-4427-2023-29-6-596-601. EDN: GFHUED.

Original article

Induction of bactericidal activity by degradable implants

A.V. Popkov¹, N.V. Kononovich¹, D.A. Popkov^{1✉}, N.V. Godovykh¹, S.I. Tverdokhlebov², E.N. Bolbasov²,
M.V. Stogov¹, E.A. Kireeva¹, E.N. Gorbach¹, Yu.Yu. Litvinov³¹ Ilizarov National Medical Research Centre for Traumatology and Orthopedics, Kurgan, Russian Federation² School of Nuclear Science & Engineering, Tomsk Polytechnic University, Tomsk, Russian Federation³ All-Russian Research Institute of medicinal and aromatic plants, Moscow, Russian FederationCorresponding author: Dmitry A. Popkov, dpopkov@mail.ru

Abstract

Introduction The problem of implant-associated infections is far from being solved in arthroplasty, osteosynthesis of fractures, and spinal pathology. The development of biodegradable implants with bioactive properties is a promising direction. **The purpose** of this study was to evaluate the *in vitro* bactericidal activity of implants made from a degradable material polycaprolactone (PCL) impregnated with hydroxyapatite and an antibiotic. **Material and methods** To study antibiotic availability, antibiotic-impregnated PCL cylindrical samples ($n = 6$) were incubated in distilled water at 37 °C. To evaluate the antibacterial properties, samples in the form of porous disks were used: control samples from PCL; 1) PCL samples coated with antibiotic and hydroxyapatite; 2) PCL samples coated only with antibiotic; 3) PCL samples coated only with hydroxyapatite; ($n = 6$ for each type of tested samples). The disk diffusion method was used to determine the sensitivity of microorganisms to antibiotics. The microbial strains used were *S. aureus* ATCC 25923, *P. aeruginosa* ATCC 27853 and *E. coli* ATCC 25922. Test microorganisms were cultivated on beef peptone agar (MPA) at 37 °C for 24 hours. Quantitative data were subjected to statistical processing. **Results** It was determined that 82.6 % of the antibiotic was released during the first day of incubation and 8.2 % on the second day. Control samples did not show a bactericidal effect. Samples 3 showed an antibacterial effect against *E. coli* culture. Samples 1 and 2 equally demonstrated significant inhibition of the growth of *S. aureus*, *P. aeruginosa*, and *E. coli*. **Discussion** Most of the antibiotic is released into the hydrolyzate during the first two days of incubation. Porous implants made of PCL and impregnated with an antibiotic have pronounced antimicrobial activity against the most common gram-negative and gram-positive bacteria that cause purulent complications in surgical practice. Nanostructured hydroxyapatite on the surface of the implant does not reduce bactericidal activity. **Conclusions** Porous polycaprolactone implants filled with hydroxyapatite and antibiotics are targeted to stimulate bone regeneration and simultaneously ensure antimicrobial activity. Nanostructured hydroxyapatite on the implant surface does not decrease bactericidal activity. **Keywords:** bioactive implant, polycaprolactone, hydroxyapatite, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, antimicrobial activity, hydrolytic degradation

For citation: Popkov A.V., Kononovich N.V., Popkov D.A. et al. Induction of bactericidal activity by degradable implants. *Genij Ortopedii*. 2023;29(6):596-601. doi: 10.18019/1028-4427-2023-29-6-596-601

ВВЕДЕНИЕ

За последние десять лет достигнут значительный прогресс в разработке хирургических технологий реконструкции кости с использованием биорезорбируемых имплантатов, обладающих остеиндуктивной активностью. Первые фиксирующие устройства, изготовленные из биоразлагаемых материалов, стали доступны с начала 1980-х годов [1, 2]. Они до сих пор используются в травматологии в качестве штифтов и винтов и позволяют избежать операции по удалению имплантата [3-7]. Такие штифты в основном изготовлены из полимолочной кислоты и не обладают остеогенной активностью, а заживление перелома происходит в обычные сроки [4, 8].

Риски септических осложнений после внутреннего остеосинтеза не являются незначительными. Исследования, направленные на повышение биоактивности полимерных имплантатов, наполненных антибиотиками (Биоматрикс, Алломатрикс-имплант, Остеоматрикс,

КоллаПан G, КоллаПан L), продемонстрировали эффективность данного подхода [9, 10]. Однако матрица таких имплантатов имеет форму мелкозернистого материала или тонкой волокнистой пленки. Таким образом, они не обеспечивают стабильного остеосинтеза. В моделировании методом наплавления [11] для печати имплантатов с 3D-структурой в настоящее время используются нити из линейных биорезорбируемых полиэфиров, таких как полимолочная кислота (PLLA), поликапролактон (PCL), полигликолевая кислота (PGA) и их сополимеры. Насыщение этих имплантатов антибиотиками может обеспечить антимикробную активность, связанную со структурной целостностью и контролируемой резорбцией имплантата.

Цель – оценить *in vitro* бактерицидную активность имплантатов, изготовленных из разлагаемого материала (поликапролактона), пропитанного гидроксиапатитом и антибиотиком.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Два типа образцов имплантатов были изучены *in vitro*. Тип 1 имел форму интрамедуллярной спицы, используемой в ортопедической хирургии (цилиндрические образцы PCL длиной 10,0 мм и шириной 2,4 мм). С его использованием оценивалась доступность антибиотиков. Для изучения бактерицидной активности использовали диски диаметром 10 мм и толщиной 1 мм, изготовленные из PCL с помощью технологии 3D-печати. Диски имели ячейки диаметром 1-1,5 мм, ограниченные переключателями диаметром 1 мм (как имплантаты, предназначенные для лечения дефектов кости). Поверхность всех имплантатов была пропитана цефотаксимом, который относится к антибиотикам широкого спектра действия.

Имплантаты были разработаны и изготовлены в Томском политехническом университете. Компонентами для приготовления композиционных материалов служили ϵ -поликапролактон (Sigma-Aldrich, США; Mn 80000) и гидроксиапатит (Fluidinova, Португалия; 10 ± 5 мкм). Для приготовления композита PCL растворяли в ацетоне особой чистоты («ЭКОС-1», Россия) в концентрации 15 мас. %. Гидроксиапатит (ГА) предварительно измельчали в шаровой мельнице в керамической камере с керамическими мелющими телами с добавкой ацетона в массовом соотношении 1,5:1 при скорости вращения 72 об/мин в течение 12 часов. После измельчения ГА в камеру добавляли раствор PCL и перемешивали в шаровой мельнице. После сушки полученный композит измельчали в низкоскоростной полимерной дробилке (Shini SG-1621N, Тайвань). Измельченные композиты экструдировали с помощью одношнекового экструдера Filabot EX2 (Filabot, США) с получением нитей диаметром 4 мм. Кроме того, частицы ГА наносились на поверхность имплантата путем погружения в суспензию порошка ГА и антибиотика цефотаксима в растворителе, а затем высушивались для удаления остатков растворителя.

Для изучения гидролитической деградации каждый цилиндрический образец из PCL ($n = 6$), импрегнированный антибиотиком, помещали в отдельную измерительную ячейку, заполненную дистиллированной

водой, объем которой определялся из расчета 4 мл на 1 см² поверхности образца. Далее образцы инкубировали в термостате при температуре 37 °C. Инкубационную среду меняли ежедневно. Гидролизат подвергали химическому анализу на содержание антибиотика, которое определяли на спектрофотометре по интенсивности поглощения на длине волны 243 нм относительно стандартной калибровочной кривой. Продолжительность инкубации составила 7 дней.

Для выявления бактерицидной активности применяли диско-диффузионный метод определения чувствительности микроорганизмов к антибиотикам [12].

Для оценки антибактериальных свойств использовали следующие штаммы микробов: *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 (грамположительные бактерии), *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 (грамотрицательные бактерии) и *Escherichia coli* ATCC 25922 (кишечные бактерии). Условия культивирования тест-микроорганизмов: тест-микроорганизмы культивировали на говяжье-пептонном агаре (МПА) при 37 °C в течение 24 часов. Рабочую суспензию тест-культур готовили из культуры данного тест-штамма, выращенной на плотной питательной среде (МПА) при 37 °C в течение 24 часов. Питательной средой для оценки бактерицидных свойств продуктов служил агар Мюллера-Хинтона. Для приготовления инокулята использовали метод прямого суспендирования колоний чистой культуры бактерий в стерильном изотоническом растворе 18-24-часовой, выращенных на плотной неселективной питательной среде (МПА). Плотность суспензии составляла 0,5 стандарта мутности МакФарланда.

На суточную свежую среду микробной тест-культуры наносили диски тестируемых продуктов. Время между подготовкой микробного культурного газона и нанесением на него дисков составляло не более 15 минут.

Контролем служили диски без покрытия фосфатом кальция и без антибиотиков. Другими типами были диски, покрытые гидроксиапатитом и антибиотиком (1), диски, покрытые только антибиотиком без гидроксиапатита (2), диски, покрытые только гидроксиапатитом (3).

Инкубация после наложения дисков проводилась при температуре $35 \pm 1^\circ\text{C}$ и продолжалась 18 часов. Всего проведено 36 исследований ($n = 6$ на каждый вид тестируемых образцов).

Бактерицидную активность имплантата оценивали по зоне задержки роста тестируемых микроорганизмов вокруг дисков. Проверка проводилась в отраженном свете. При измерении зоны задержки роста ориентировались на зону полного подавления видимого роста.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Исследование показало, что 82,6 % антибиотика высвобождалось в первый день инкубации (табл. 1). За этот период незначительно увеличилась масса образцов, что можно объяснить поглощением воды полимером. В остальные дни периода наблюдения значимого изменения массы проб не происходило. Целостность всех образцов за весь период инкубации сохранялась.

Контрольные диски, нанесенные на газоны от всех видов бактерий, не оказали бактерицидного действия. Вокруг дисков наблюдался непрерывный рост микробных культур (рис. 1). У всех образцов зона задержки ро-

ста вокруг дисков не определялась (табл. 2). Эта серия подтвердила, что матрица имплантата из чистого поликапролактона не оказывает бактерицидного действия.

Статистический анализ проводился с использованием программы AtteStat 13.1 (Россия). Определяли медианные значения (Me), стандартное отклонение (SD), а также нижний и верхний квартили (Q1-Q3). Оценку нормального распределения выборок проводили с помощью критерия Шапиро – Уилка.

Диски образца 3, покрытые только гидроксиапатитом (без антибиотика), показали бактерицидное действие только в отношении культуры *Escherichia coli* (рис. 2, в). Зона задержки роста у этих образцов в среднем превышала 4 мм (табл. 2).

Диски с антибиотиком или антибиотиком в сочетании с гидроксиапатитом продемонстрировали значительное ингибирование роста бактерий (рис. 3).

Таблица 1

Средние значения содержания цефотаксима в гидролизате и средний вес образцов

Сутки инкубации	$C_{\text{АНТ}}$ мг/см ² , $M \pm SD$	$B_{\text{АНТ}}$ V	Масса, мг	% изменения массы от исходного уровня (0)
0	0	0	$66,2 \pm 2,9$	0
1	$0,534 \pm 0,074$	82,6	$66,5 \pm 3,0$	100,5
2	$0,044 \pm 0,009$	8,2	$66,4 \pm 2,8$	99,8
3	$0,019 \pm 0,012$	3,6	$66,3 \pm 2,9$	99,8
4	$0,022 \pm 0,008$	4,0	$66,0 \pm 3,0$	99,6
5	$0,004 \pm 0,001$	0,8	$66,0 \pm 3,0$	99,6
6	$0,002 \pm 0,001$	0,4	$65,9 \pm 3,0$	99,6
7	$0,002 \pm 0,001$	0,4	$65,5 \pm 2,9$	99,3
Итого за 7 дней	$0,627 \pm 0,050$	100	–	–

Примечания: $C_{\text{АНТ}}$ – концентрация антибиотика в гидролизате; $B_{\text{АНТ}}$ – выход антибиотика (в %) относительно итогового значения.



Рис. 1. Модифицированный диско-диффузионный метод определения чувствительности микроорганизмов к антибиотикам, отсутствие зоны ингибирования роста: а – *S. aureus*; б – *P. aeruginosa*; в – *E. coli*

Таблица 2

Бактерицидные свойства тестовых образцов имплантатов по отношению к микробным тест-культурам (Me (Q1-Q3))

Штаммы микробов	Зона задержки роста, мм			
	Контрольный образец	Образец 1	Образец 2	Образец 3
	PCL	Антибиотик	ГА+ антибиотик	НА
<i>Staphylococcus aureus</i>	0	21,25 (20,54-21,56)	23,11 (22,77-23,41)	0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0	15,85 (15,33-16,0)	17,23 (15,88-17,47)	0
<i>Escherichia coli</i>	0	22,37 (21,12-23,08)	23,80 (23,10-25,77)	4,27 (2,89-4,94)

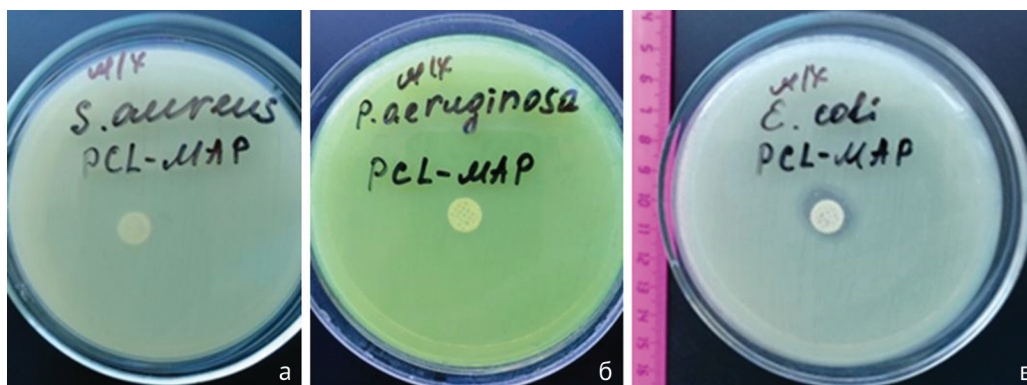


Рис. 2. Модифицированный диско-диффузионный метод определения чувствительности микроорганизмов к антибиотикам: а – отсутствие ингибирования роста культуры *S. aureus*; б – отсутствие угнетения роста культуры *P. aeruginosa*; в – зона значительной задержки роста *E. coli* – 4,27 (2,89-4,94) мм

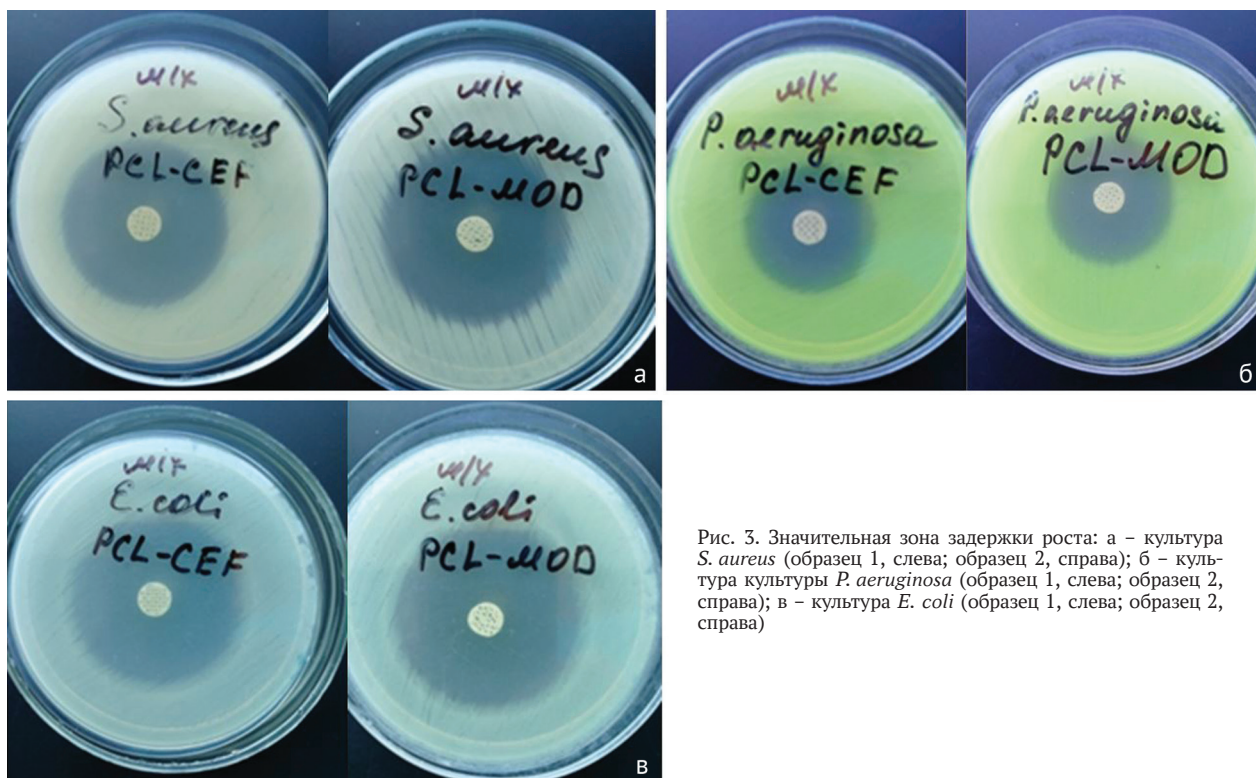


Рис. 3. Значительная зона задержки роста: а – культура *S. aureus* (образец 1, слева; образец 2, справа); б – культура культуры *P. aeruginosa* (образец 1, слева; образец 2, справа); в – культура *E. coli* (образец 1, слева; образец 2, справа)

Экспериментальное исследование выявило высокую активность имплантатов с антибиотиком в отношении культуры *P. aeruginosa*, *S. aureus* и *E. coli*. Зона полного подавления роста бактерий составляла 15,5-23,0 мм

в образцах 1 и 15,8-25,7 мм в образцах 2 (табл. 2). Следует подчеркнуть, что нанесение на поверхность имплантата наноструктурированного гидроксиапатита (образцы 2) не снижает бактерицидное действие антибиотика.

ОБСУЖДЕНИЕ

Наиболее перспективными синтетическими полимерами для медицины являются алифатические полиэферы на основе гидроксиалканокربоновых кислот: полилактид, полигликолид, полигидроксibuтират. Их способность к разложению под воздействием биологических факторов может быть использована в новых устройствах и имплантатах. Биоинертные имплантаты следует отличать от биорезорбируемых полимеров, используемых в реконструктивной хирургии. Резорбируемые полимеры обеспечивают необходимую функцию и структуру в период регенерации тканей организма. Они должны иметь возможность разлагаться под воздействием жидкостей организма с образованием не-

токсичных продуктов. Скорость распада твердых биорезорбируемых полимеров имплантата на жидкие продукты должна быть контролируемой и не превышать скорость регенерации тканей (при костной регенерации это период месяцев) [13, 14].

В настоящее время в медицине широко используются продукты из полимолочной кислоты и поликапролактона. Введение неорганических веществ в состав полимерной матрицы позволяет управлять физико-химическими и механическими свойствами полилактита [15-17]. Однако их применение для фиксации костных отломков не получило широкого распространения, поскольку не отвечает требованиям принципов АО/ASIF [13, 18].

Новые направления исследований направлены на разработку материалов и имплантатов, обеспечивающих остеоинтеграцию имплантата с последующей контролируемой резорбцией матрикса [19, 20]. Однако новое поколение имплантатов не исключает риска гнойных осложнений, связанных с хирургическим вмешательством [21, 22].

Связь бактериального агента с полимерами или с керамической поверхностью имплантатов остается неясной. Тем не менее, большой клинический материал по использованию внутрикостных имплантатов в виде спиц с биоактивной поверхностью из гидроксиапатита выявил полное отсутствие воспалительных осложнений [23]. Для лечения переломов и псевдоартрозов применяется технология интрамедуллярного армирования спицами с ГА-покрытием [24, 25].

В качестве матрицы для разлагаемого имплантата мы выбрали поликапролактон (PCL) из-за его химических свойств, обеспечивающих контроль его трехмерной механической структуры (рассасывание длится 1,5–4 года) [26, 27]. Композит с ГА на основе PCL сохраняет механическую прочность и оказывает остеоиндуцирующее действие на регенерацию кости [28, 29]. Мы предположили, что пропитка имплантата PCL антибиотиком придаст антибактериальный эффект, особенно необходимый в раннем послеоперационном периоде.

Антибактериальная активность керамических наночастиц (ZnO , TiO_2), нанесенных в качестве покрытия на металлические имплантаты, была продемонстрирована в исследовании Colon J et al. [30]. Это покрытие значительно уменьшало адгезию *Staphylococcus epidermidis* на поверхности имплантата. Напротив, констатировали повышенную адгезию остеобластов. Это открытие позволило сделать вывод, что большие

площади поверхности наночастицы по сравнению с микрофазой, высокая поверхностная энергия, присутствующая в поверхностных слоях наночастиц, могут привести к увеличению скорости растворения керамической поверхности, что нарушает функционирование бактерий. Это исследование позволяет предположить, что технология биоактивного покрытия имплантата гидроксиапатитом позволяет обеспечить его дополнительное насыщение желаемым антибиотиком широкого спектра действия или в соответствии с его антимикробной активностью в отношении инфицированных тканей пациента. Наши результаты согласуются с этой гипотезой, демонстрируя бактерицидное действие наноструктурированного гидроксиапатитного покрытия PCL против *Escherichia coli*.

Мы предлагаем наполнять матрицу биорезорбируемых имплантатов антибиотиками. В сочетании с наноструктурным покрытием из ГА. Эти разлагаемые имплантаты обеспечат стабильность остеоинтеза (связанную с контролируемой резорбцией), стимуляцию регенерации кости и предотвращение гнойных осложнений. В нашем экспериментальном исследовании продемонстрирована антибактериальная активность биоактивной поверхности имплантата в отношении наиболее распространенных грамотрицательных и грамположительных бактерий, вызывающих гнойные осложнения в хирургических клиниках: *P. aeruginosa*, *S. aureus*, *E. coli*. Исследования показали, что большая часть импрегнированного антибиотика высвобождается из пористых имплантатов из PCL в гидролизат в течение первых двух дней инкубации. Нами установлено, что наноструктурированный гидроксиапатит на поверхности биоразлагаемого имплантата в чистом составе обладает выраженной бактерицидной активностью только в отношении *Escherichia coli*.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Имплантаты из пористого поликапролактона, наполненные гидроксиапатитом и антибиотиками, призваны стимулировать регенерацию кости и одновременно обе-

спечивать антимикробную активность. Наноструктурированный гидроксиапатит на поверхности имплантата не снижает бактерицидную активность.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источник финансирования. Работа выполнена в рамках программы НИР Государственного задания на 2021–2023 гг. «Биоактивный остеосинтез поврежденных длинных трубчатых костей».

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Luo Y, Wang J, Ong MTY, et al. Update on the research and development of magnesium-based biodegradable implants and their clinical translation in orthopaedics. *Biomater Transl.* 2021;2(3):188–196. doi: 10.12336/biomatertransl.2021.03.003
2. Rokkanen PU, Böstman O, Hirvensalo E, et al. Bioabsorbable fixation in orthopaedic surgery and traumatology. *Biomaterials.* 2000;21(24):2607–13. doi: 10.1016/s0142-9612(00)00128-9
3. Heye P, Matissek C, Seidl C, et al. Making Hardware Removal Unnecessary by Using Resorbable Implants for Osteosynthesis in Children. *Children* (Basel). 2022 М;9(4):471. doi: 10.3390/children9040471
4. Агаджанян В.В., Пронских А.А., Демина В.А., Гомзяк В.И., Седуш Н.Г., Чвалун С.Н. Биодegradируемые имплантаты в ортопедии и травматологии. Наш первый опыт. *Политравма.* 2016;(4):85–93.
5. Haseeb M, Butt MF, Altaf T, Muzaffar K, Gupta A, Jallu A. Indications of implant removal: A study of 83 cases. *Int J Health Sci (Qassim).* 2017;11(1):1–7.
6. Reith G, Schmitz-Greven V, Hensel KO, et al. Metal implant removal: benefits and drawbacks—a patient survey. *BMC Surg.* 2015;15:96. doi: 10.1186/s12893-015-0081-6
7. Zamora R, Jackson A, Seligson D. Correct techniques for the use of bioabsorbable implants in orthopaedic trauma. *Curr Orthop Pract.* 2016;27(4):469–473. doi: 10.1097/BCO.0000000000000378
8. Голубев В.Г., Зеленьяк К.Б., Старостенков А.Н. Применение биодegradируемых фиксаторов в лечении переломов области голеностопного сустава (сравнительное исследование). *Кафедра травматологии и ортопедии.* 2018;(2(32)):66–73. doi: 10.17238/issn2226-2016.2018.2.66-73
9. Аснина С.А., Агапов В.С., Савченко З.И., Игнатьев Е.В. Использование биокompозитного материала «Остеоматрикс» для профилактики осложнений при удалении ретинированных третьих моляров. *Институт Стоматологии.* 2004;(1): 46–48.
10. Литвинов С.Д., Рахимов Р.И. Фиксация зачатка зуба материалом ЛитАр. *Стоматология.* 2005;84(2):62–65.
11. Wang X, Xu S, Zhou S, et al. Topological design and additive manufacturing of porous metals for bone scaffolds and orthopaedic implants: A review. *Biomaterials.* 2016;83:127–41. doi: 10.1016/j.biomaterials.2016.01.012

12. Поляк М.С., Азанчевская С.В., Цветкова И.А. Стандартизация контрольных исследований при определении чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам диск-диффузионным методом с использованием отечественных питательных сред. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2004;(11):53-56.
13. Хонинов Б.В., Сергунин О.Н., Скороглядов П.А. Анализ клинической эффективности применения биодеградируемых имплантатов в хирургическом лечении вальгусной деформации I пальца стопы. *Вестник РГМУ*. 2015;(3):20-24.
14. Washington MA, Swiner DJ, Bell KR, et al. The impact of monomer sequence and stereochemistry on the swelling and erosion of biodegradable poly(lactic-co-glycolic acid) matrices. *Biomaterials*. 2017;117:66-76. doi: 10.1016/j.biomaterials.2016.11.037
15. Krul LP, Volozhyn AI, Belov DA, et al. Nanocomposites based on poly-D,L-lactide and multiwall carbon nanotubes. *Biomol Eng*. 2007;24(1):93-5. doi: 10.1016/j.bioeng.2006.05.02
16. Gaiarsa GP, Dos Reis PR, Mattar R Jr, Silva Jdos S, Fernandez TD. Comparative study between osteosynthesis in conventional and bioabsorbable implants in ankle fractures. *Acta Ortop Bras*. 2015;23(5):263-267. doi: 10.1590/1413-785220152305121124
17. Zhang J, Ebraheim N, Lausé GE, et al. A comparison of absorbable screws and metallic plates in treating calcaneal fractures: a prospective randomized trial. *J Trauma Acute Care Surg*. 2012;72(2):E106-E110. doi: 10.1097/ta.0b013e3182231811
18. Nishizuka T, Kurahashi T, Hara T, Hirata H, Kasuga T. Novel intramedullary-fixation technique for long bone fragility fractures using bioresorbable materials. *PLoS One*. 2014;9(8):e104603. doi: 10.1371/journal.pone.0104603
19. Попов В.П., Завадовская В.Д., Шахов В.П., Игнатов В.П. Использование биоактивных и биоинертных имплантатов в лечении переломов. *Фундаментальные исследования*. 2012;(8):135-139.
20. Твердохлебов С.И., Игнатов В.П., Степанов И.Б. и др. Гибридный метод формирования биокompозитов на поверхности имплантатов из нержавеющей стали. *Биотехносфера*. 2012;(5-6):62-68.
21. Popkov AV, Popkov DA, Kononovich NA, et al. Osseointegration of the intramedullary implant in fracture of the diaphysis of a long bone. *J Global Pharma Tech*. 2016;11(8):1-7.
22. Ключин Н.М., Люлин С.В., Шипицына И.В., Кочнев Е.Я. Анализ результатов бактериологического исследования ран пациентов с имплант-ассоциированной инфекцией позвоночника. *Гений ортопедии*. 2019;25(3):355-359. doi: 10.18019/1028-4427-2019-25-3-355-359
23. Naumenko ZS, Silanteva TA, Ermakov AM, et al. Challenging Diagnostics of Biofilm Associated Periprosthetic Infection in Immunocompromised Patient: A Clinical Case. *Open Access Maced J Med Sci*. 2019;7(5):786-790. doi: 10.3889/oamjms.2019.180
24. Попков А.В., Попков Д.А., Кононович Н.А. и др. Остеоинтеграция биоактивных имплантатов при лечении переломов длинных трубчатых костей: учебное пособие. Томск: Изд-во Томского политехнического университета; 2017:304 с.
25. Епишин В.В., Борзунов Д.Ю., Попков А.В., Шастов А.Л. Комбинированный остеосинтез при реабилитации пациентов с ложными суставами и дефектами длинных костей. *Гений Ортопедии*. 2013;(3):37-42.
26. Park S, Kim JH, Kim IH, et al. Evaluation of poly(lactic-co-glycolic acid) plate and screw system for bone fixation. *J Craniofac Surg*. 2013;24(3):1021-5. doi: 10.1097/SCS.0b013e31827fee09
27. Sheikh Z, Najeeb S, Khurshid Z, et al. Biodegradable Materials for Bone Repair and Tissue Engineering Applications. *Materials* (Basel). 2015;8(9):5744-5794. doi: 10.3390/ma8095273
28. Sousa AC, Biscoia S, Alvites R, et al. Assessment of 3D-Printed Polycaprolactone, Hydroxyapatite Nanoparticles and Diacrylate Poly(ethylene glycol) Scaffolds for Bone Regeneration. *Pharmaceutics*. 2022;14(12):2643. doi: 10.3390/pharmaceutics14122643
29. Demina TS, Bolbasov EN, Peshkova MA, et al. Electrospinning vs. Electro-Assisted Solution Blow Spinning for Fabrication of Fibrous Scaffolds for Tissue Engineering. *Polymers* (Basel). 2022;14(23):5254. doi: 10.3390/polym14235254
30. Colon G, Ward BC, Webster TJ. Increased osteoblast and decreased Staphylococcus epidermidis functions on nanophase ZnO and TiO₂. *J Biomed Mater Res A*. 2006;78(3):595-604. doi: 10.1002/jbm.a.30789

Статья поступила в редакцию 15.09.2023; одобрена после рецензирования 25.09.2023; принята к публикации 01.10.2023.

The article was submitted 15.09.2023; approved after reviewing 25.09.2023; accepted for publication 01.10.2023.

Информация об авторах:

1. Арнольд Васильевич Попков – доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник, apopkov.46@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5719-1989>;
2. Наталья Андреевна Кононович – кандидат ветеринарных наук, ведущий научный сотрудник, n.a.kononovich@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5990-8908>;
3. Дмитрий Арнольдович Попков – доктор медицинских наук, профессор РАН, член-корреспондент Французской академии медицинских наук, врач травматолог-ортопед, руководитель Клиники, dpopkov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8996-867X>;
4. Наталья Викторовна Годовых – младший научный сотрудник, natalia_nvn@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8512-4165>;
5. Сергей Иванович Твердохлебов – кандидат физико-математических наук, доцент, tverd@tpu.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2242-6358>;
6. Евгений Николаевич Болбасов – кандидат технических наук, научный сотрудник, ebolbasov@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-9789-2185>;
7. Максим Валерьевич Стогов – доктор биологических наук, доцент, руководитель отдела, stogo_off@list.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8516-8571>;
8. Елена Анатольевна Киреева – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник, ea_tkachuk@mail.ru, 0000-0002-1006-5217;
9. Елена Николаевна Горбач – кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник, gorbach.e@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9516-7481>;
10. Юрий Юрьевич Литвинов – кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник, <https://orcid.org/0000-0003-2718-2038>.

Information about the authors:

1. Arnold V. Popkov – Doctor of Medical Sciences, Professor, Chief Researcher, apopkov.46@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5719-1989>;
2. Natalia A. Kononovich – Candidate of Veterinary Sciences, Lead Researcher, n.a.kononovich@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5990-8908>;
3. Dmitry A. Popkov – Doctor of Medical Sciences, Professor of the Russian Academy of Sciences, Corresponding Member of the French Academy of Medical Sciences, Head of the Clinic, dpopkov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8996-867X>;
4. Natalia V. Godovykh – junior researcher, natalia_nvn@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8512-4165>;
5. Sergei I. Tverdokhlebov – Candidate of Physical and Mathematical Sciences, Associate Professor, tverd@tpu.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2242-6358>;
6. Evgeny N. Bolbasov – P Candidate of Technical Sciences, Researcher, ebolbasov@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-9789-2185>;
7. Maxim V. Stogov – Doctor of Biological Sciences, Associate Professor, Head of Department, stogo_off@list.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8516-8571>;
8. Elena A. Kireeva – Candidate of Biological Sciences, Senior Researcher, ea_tkachuk@mail.ru, 0000-0002-1006-5217;
9. Elena N. Gorbach – Candidate of Biological Sciences, Leading Researcher, gorbach.e@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9516-7481>;
10. Yury Yu. Litvinov – Candidate of Biological Sciences, Leading Researcher, <https://orcid.org/0000-0003-2718-2038>.