

## Научная статья

УДК 616.71-018.46-002-004.8-089.844-74:615.33

<https://doi.org/10.18019/1028-4427-2024-30-6-873-880>

## Высвобождение антибиотиков из материалов для замещения постостеомиелитических дефектов кости

М.В. Стогов✉, А.Л. Шастов, Е.А. Киреева, Н.В. Тушина

Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени академика Г.А. Илизарова, Курган, Россия

Автор, ответственный за переписку: Максим Валерьевич Стогов, [stogo\\_off@list.ru](mailto:stogo_off@list.ru)

### Аннотация

**Введение.** Поиск материалов для замещения костных дефектов, который обеспечивал бы пролонгированное высвобождение антибиотиков в терапевтических объемах в течение продолжительного периода, — актуальная задача при лечении пациентов с остеомиелитом.

**Цель работы** — сравнить кинетику высвобождения антибиотиков из материала на основе полимеров полиуретанового ряда для замещения постостеомиелитических дефектов кости.

**Материалы и методы.** Проведен *in vitro* сравнительный анализ кинетики высвобождения цефотаксима, ванкомицина и меропенема из двух материалов: на основе полимеров полиуретанового ряда (серия РК) и на основе полиметилметакрилата (серия ПММА). В каждой серии антибиотики вносили в исходные материалы в трех пропорциях полимер : антибиотик — 10:1 (группа 1); 10:0,5 (группа 2) и 10:0,25 (группа 3). Образцы инкубировали в 10 мл физиологического раствора при 37 °С. Инкубационный раствор в течение первой недели меняли ежедневно, в последующем — раз в неделю. В каждой группе инкубировали по 6 образцов.

**Результаты.** Показано, что объем элюируемого цефотаксима из материала серии ПММА был выше, чем из материала серии РК при всех концентрациях антибиотика. В свою очередь для ванкомицина и меропенема эта особенность наблюдалась только для образцов группы 1. Для групп 0,5 и 0,25 в серии РК отмечался больший объем высвобождающихся антибиотиков, чем из ПММА. Обнаружено, что в серии РК высвобождение ванкомицина и цефотаксима в эффективной (терапевтической) концентрации было более пролонгировано. В серии РК пролонгированное сохранение эффективных концентраций происходило на фоне меньшего объема высвободившегося антибиотика, чем в серии ПММА.

**Обсуждение.** Каждый материал показал свой профиль элюции антибиотика, и каждый из них может иметь свои показания. Материал на основе РК в части длительности элюции антибиотиков в терапевтических дозах имеет преимущества.

**Заключение.** Длительность высвобождения изученных антибиотиков в эффективных концентрациях из материала на основе полимеров полиуретанового ряда выше, чем из материала на основе ПММА.

**Ключевые слова:** остеомиелит, костные дефекты, костный цемент, антибиотики, кинетика элюции

**Для цитирования:** Стогов М.В., Шастов А.Л., Киреева Е.А., Тушина Н.В. Высвобождение антибиотиков из материалов для замещения постостеомиелитических дефектов кости. *Гений ортопедии*. 2024;30(6):873-880. doi: 10.18019/1028-4427-2024-30-6-873-880. EDN: UIOYYM.



## Release of antibiotics from the materials for post-osteomyelitic bone defect filling

M.V. Stogov✉, A.L. Shastov, E.A. Kireeva, N.V. Tushina

Ilizarov National Medical Research Centre for Traumatology and Orthopedics, Kurgan, Russian Federation

**Corresponding author:** Maksim V. Stogov, [stogo\\_off@list.ru](mailto:stogo_off@list.ru)

### Abstract

**Introduction** The search for materials for bone defect filling that would provide a release of antibiotics in therapeutic levels over a long period is a pressing issue in the treatment of patients with osteomyelitis.

The **purpose** of the work was to compare the kinetics of antibiotic release from materials based on polyurethane polymers for filling post-osteomyelitic bone defects.

**Materials and methods** A comparative *in vitro* analysis of the kinetic release of cefotaxime, vancomycin, and meropenem from two materials was performed: one was based on polyurethane polymers (RK series) and the other on polymethyl methacrylate (PMMA series). In each series, antibiotics were added to the original materials in three proportions: polymer/ antibiotic — 10:1 (group 1); 10:0.5 (group 2), and 10:0.25 (group 3). The samples were incubated in 10 ml of saline at 37 °C. The incubation solution was changed daily during the first week, and then once a week. Six samples were incubated in each group.

**Results** It was revealed that the volume of eluted cefotaxime in the PMMA series was higher than in the RK series for all antibiotic concentrations. In turn, for vancomycin and meropenem, it was observed only for group 1 samples. For groups 0.5 and 0.25, a larger volume of released antibiotics was noted in the RK series than in the PMMA series. It was found that in the RK series, the release of vancomycin and cefotaxime in an effective (therapeutic) concentration was more prolonged. In the RK series, there was prolonged release of effective concentrations but in a smaller volume of released antibiotic than in the PMMA series.

**Discussion** Each material showed its own antibiotic elution profile and each of them may have its own indications. The RK-based material has advantages in terms of the duration of antibiotic elution in therapeutic doses.

**Conclusion** The release of the studied antibiotics in effective concentrations from the material based on polyurethane polymers is longer than from the PMMA-based material.

**Keywords:** osteomyelitis, bone defect, bone cement, antibiotics, elution kinetics

**For citation:** Stogov MV, Shastov AL, Kireeva EA, Tushina NV. Release of antibiotics from the materials for post-osteomyelitic bone defect filling. *Genij Ortopedii*. 2024;30(6):873-880. doi: 10.18019/1028-4427-2024-30-6-873-880

## ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время для замещения костных дефектов, образующихся при удалении остеомиелитических очагов, широко применяют различные материалы, насыщенные антибиотиками [1, 2]. Это позволяет наиболее эффективно купировать локальный инфекционный процесс, тем самым снижая зависимость от системных антибиотиков [3–5]. Основным материалом, используемым для этих целей, является полиметилметакрилат (ПММА) (т.н. костный цемент) [6]. Накопленный опыт применения ПММА как носителя антибиотиков указывает на ряд недостатков при решении задач купирования остеомиелитического очага. В частности, к ключевым недостаткам относят особенности кинетики высвобождения антибиотика из материала, когда большая его часть высвобождается в течение первых суток после имплантации, что вызывает риски реинфицирования пациентов в отдаленный период, а также повышает токсическую нагрузку на организм, при этом присутствует дополнительный фактор — сложность удаления данного материала [7, 8]. Эти обстоятельства позволяют сохранять актуальность проблемы поиска основного материала (носителя) для замещения костных дефектов, который обеспечивал бы пролонгированное высвобождение антибиотиков в терапевтических объемах в течение продолжительного периода [9–11]. В этом плане для решения таких задач перспективным материалом является отечественный материал Рекост (РЗН 2014/1646, дата гос. регистрации 03.07.2014, бессрочно) [12] на основе полимеров полиуретанового ряда [13].

**Цель работы** — сравнить кинетику высвобождения антибиотиков из материала на основе полимеров полиуретанового ряда для замещения постостеомиелитических дефектов кости.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании проведен *in vitro* сравнительный анализ кинетики высвобождения трех антибиотиков (цефотаксим, ванкомицин, меропенем) из двух материалов: Рекост на основе полимеров полиуретанового ряда (Нижний Новгород, РЗН 2014/1646 от 03.07.2014, бессрочно) (серия РК) и костный цемент (ПУ № ФСЗ 2012/11622 от 19.03.2012, бессрочно) на основе полиметилметакрилата (серия ПММА).

Из тестируемых материалов (согласно инструкции к их применению) формировали цилиндры высотой 7 мм и диаметром 4 мм. Антибиотики вносили в исходные материалы в трех пропорциях:

- 1) полимер : антибиотик — 10:1 (группа 1 в каждой серии);
- 2) полимер : антибиотик — 10:0,5 (группа 0,5 в каждой серии);
- 3) полимер : антибиотик — 10:0,25 (группа 0,25 в каждой серии).

Цилиндры инкубировали в физиологическом растворе объемом 10 мл при 37 °С. Инкубационный раствор в течение первой недели меняли ежедневно, в последующем — раз в неделю. В каждой группе инкубировали по 6 образцов. Параллельно инкубировали образцы без антибиотика (контроль).

В каждой пробе инкубационного раствора спектрофотометрически, относительно стандартной калибровочной кривой, по интенсивности поглощения определяли концентрацию тестируемых антибиотиков: цефотаксим — при 243 нм, ванкомицин — при 280 нм, меропенем — при 298 нм. При расчетах концентрации опытных проб вычитали значения экстинкции в пробах контрольного материала (без антибиотиков). Инкубацию прекращали, когда в пробах в течение двух недель отмечали следовые количества.

В параллелях рассчитывали медиану и интерквартильный размах. Достоверность различий между группами оценивали с помощью W-критерия Вилкоксона для независимых выборок.

Исследования выполнены с учетом рекомендаций, обозначенных в ГОСТе ISO 10993-13-2016 «Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 13. Идентификация и количественное определение продуктов деструкции полимерных медицинских изделий».

Работа выполнена в формате исследования *in vitro* без применения биоматериалов, поэтому этическое заключение не требовалось.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты кинетики высвобождения цефотаксима показали, что выход антибиотика из образцов серии ПММА для всех концентраций был максимален в течение первых суток опыта — 25–40 % (рис. 1). Высвобождение цефотаксима из образцов серии РК в этот период составило около 10 %. В последующие сроки наблюдения выход антибиотика из образцов серии РК в среднем был выше, чем в серии ПММА.

Высвобождение ванкомицина в первые сутки опыта в серии ПММА для всех концентраций также было максимальным за весь период наблюдения и существенно превышало значения серии РК (рис. 2). Однако в последующие сроки опыта выход антибиотика из образцов серии РК был более значителен относительно серии ПММА, особенно в группе 0,25.

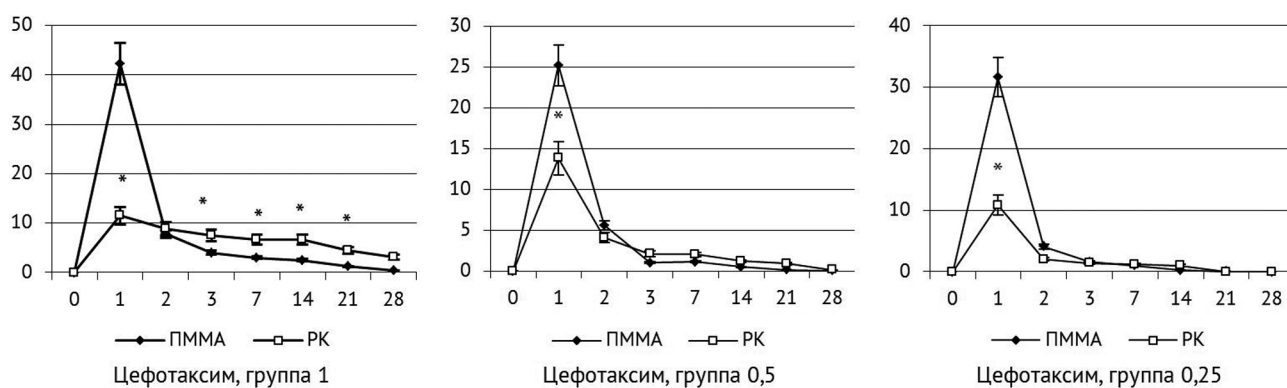


Рис. 1. Динамика высвобождения цефотаксима (% от общей массы введенного антибиотика) из тестируемых материалов (Me, интерквартильный размах). \* — достоверность различий между сериями при  $p < 0,05$ . По оси абсцисс — сутки инкубации



Рис. 2. Динамика высвобождения ванкомицина (% от общей массы введенного антибиотика) из тестируемых материалов (Me, интерквартильный размах). \* — достоверность различий между сериями при  $p < 0,05$ . По оси абсцисс — сутки инкубации

Высвобождение меропенема в первые сутки опыта в серии ПММА группы 1 было существенно выше значений аналогичной серии РК (рис. 3). В группе 0,5 кинетика высвобождения в серии РК в течение первой недели опыта была идентична аналогичной группе серии ПММА, а в последующие сроки даже превышала уровень выхода в серии ПММА. В группе 0,25 выход антибиотика из образцов серии РК был выше относительно серии ПММА на всех сроках наблюдения.

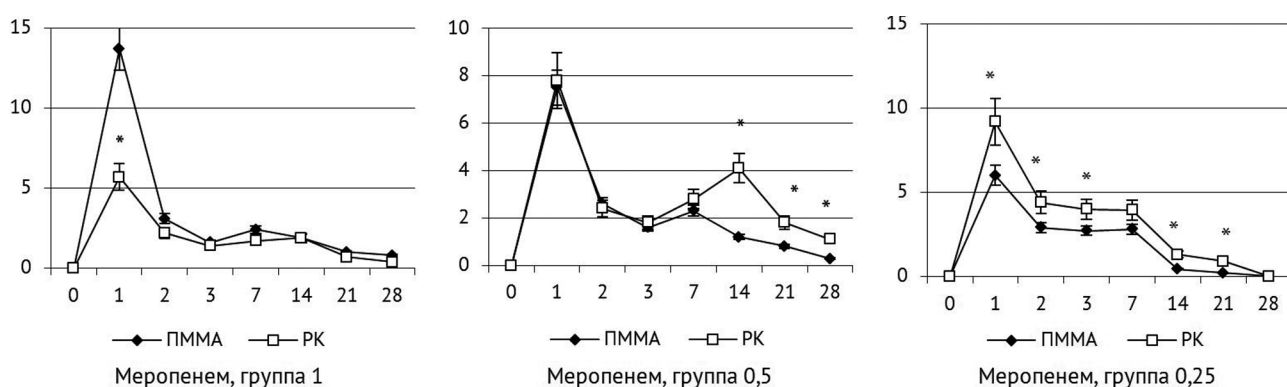


Рис. 3. Динамика высвобождения меропенема (% от общей массы введенного антибиотика) из тестируемых материалов (Me, интерквартильный размах). \* — достоверность различий между сериями при  $p < 0,05$ . По оси абсцисс — сутки инкубации

Обобщенные результаты кинетики высвобождения изученных антибиотиков в разных концентрациях из материалов ППМА и РК показаны в таблице 1. Обнаружено, что общая длительность высвобождения антибиотиков (L) снижалась при уменьшении в образцах их содержания. При этом общая длительность высвобождения ванкомицина и меропенема была одинакова для групп ПММА и РК. Для цефотаксима в группах 1 и 0,5 более длительно антибиотик выходил из материала серии РК. Однако общий объем ( $V_0$ ) высвобожденного цефотаксима из ПММА был выше, чем из РК при всех концентрациях.

Для ванкомицина и меропенема суммарный выход из ПММА был в группе 1, тогда как в группах 0,5 и 0,25 больший объем высвобождался из материала серии РК. Для всех серий максимум высвобождающегося объема антибиотиков (Max) отмечен после первых суток инкубации.

Таблица 1

Общие результаты кинетики высвобождения антибиотиков в разных концентрациях из материалов ПММА и РК (Медиана)

| Антибиотик | Группа | L, сутки<br>ПММА/РК | V <sub>0</sub> , %<br>ПММА/РК | Max, сутки (%)<br>ПММА/РК |
|------------|--------|---------------------|-------------------------------|---------------------------|
| Цефотаксим | 1      | 56/70               | 69,2/48,2                     | 1(52,2)/1(11,5)           |
|            | 0,5    | 21/28               | 30,6/25,5                     | 1(25,2)/1(13,8)           |
|            | 0,25   | 14/14               | 39,7/15,8                     | 1(31,6)/1(10,8)           |
| Ванкомицин | 1      | 42/42               | 52,1/49,5                     | 1(26,5)/1(8,5)            |
|            | 0,5    | 35/35               | 20,8/30,1                     | 1(9,4)/1(4,4)             |
|            | 0,25   | 21/21               | 13,8/33,6                     | 1(7,0)/1(14,7)            |
| Меропенем  | 1      | 42/42               | 25,8/14,3                     | 1(13,7)/1(5,7)            |
|            | 0,5    | 28/28               | 16,5/21,5                     | 1(7,5)/1(7,7)             |
|            | 0,25   | 14/14               | 15,3/23,4                     | 1(5,9)/1(9,1)             |

Примечание: L — длительность высвобождения антибиотика; V<sub>0</sub> — суммарный объем высвободившегося антибиотика в % относительно всего импрегнированного антибиотика; Max — срок наблюдения (в сутках), когда отмечался максимальный объем высвободившегося антибиотика, и в скобках процент этого высвободившегося антибиотика относительно всего импрегнированного антибиотика

Таким образом, нами показано, что объемы высвобождающихся антибиотиков зависят как от их концентрации в материале, так и от природы самого материала. Для оценки вероятных клинических приложений полученных данных далее нами проведено сопоставление количеств элюированного антибиотика со значениями минимальной подавляющей концентрации (МПК) для основных классов микроорганизмов. Значения МПК взяты из данных «Европейского комитета по определению чувствительности к антимикробным препаратам. Таблицы пограничных значений для интерпретации значений МПК и диаметров зон подавления роста. Версия 13.0, 2023» ([https://amrnet.crie.ru/upload/iblock/4c9/od4c56ltfmoaatnkv6d8i1n1r4mg1cj8/v\\_13.0\\_Breakpoint\\_Tables\\_RU\\_Translation.pdf](https://amrnet.crie.ru/upload/iblock/4c9/od4c56ltfmoaatnkv6d8i1n1r4mg1cj8/v_13.0_Breakpoint_Tables_RU_Translation.pdf)). Согласно справочнику для цефотаксима и меропенема по отношению к *Staphylococcus spp.* МПК составляет 4 мг/л, для ванкомицина по отношению к *Staphylococcus spp.* — 2 мг/л, по отношению к *Enterococcus spp.* — 4 мг/л, для меропенема по отношению к *Pseudomonas spp.* — 2 мг/л.

Таблица 2

Сроки сохранения уровня антибиотиков выше значений МПК для разных микроорганизмов в элюатах из изученных материалов

| Антибиотик | Группа | <i>Staphylococcus spp.</i> ,<br>ПММА/РК | <i>Enterococcus spp.</i> ,<br>ПММА/РК | <i>Pseudomonas spp.</i> ,<br>ПММА/РК |
|------------|--------|-----------------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------------|
| Цефотаксим | 1      | 7/56                                    | —                                     | —                                    |
|            | 0,5    | 3/7                                     | —                                     | —                                    |
|            | 0,25   | 2/1                                     | —                                     | —                                    |
| Ванкомицин | 1      | 35/42                                   | 14/42                                 | —                                    |
|            | 0,5    | 3/21                                    | 1/7                                   | —                                    |
|            | 0,25   | 3/14                                    | 1/7                                   | —                                    |
| Меропенем  | 1      | 14/14                                   | —                                     | 35/21                                |
|            | 0,5    | 2/2                                     | —                                     | 14/21                                |
|            | 0,25   | 1/1                                     | —                                     | 7/7                                  |

Обнаружено, что концентрация цефотаксима, превышающая МПК в отношении *Staphylococcus spp.*, в элюате из образцов серии РК поддерживалась дольше, чем для образцов серии ПММА в группах 1 и 0,5, удерживаясь соответственно 56 и 7 суток (табл. 2). В образцах группы 0,25 концентрация цефотаксима, превышающая МПК, отмечалась в элюате только в течение первых двух суток инкубации в серии ПММА и первых суток в серии с РК. Концентрация в элюате ванкомицина выше МПК в отношении *Staphylococcus spp.* и *Enterococcus spp.* из образцов серии РК поддерживалась дольше, чем в серии с ПММА во всех изученных группах. Концентрация меропенема выше МПК в отношении *Staphylococcus spp.* в элюате из образцов серии РК и ПММА сохранялась в течение одинакового периода. По отношению к *Pseudomonas spp.* МПК была превышена в образцах серии РК в группах 1 и 0,5 и поддерживалась дольше относительно серии ПММА.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные нами данные позволяют заключить, что объемы высвобождающихся антибиотиков и, соответственно, длительность сохранения МПК в элюатах определяются их содержанием в исходном материале и типом носителя. Показано, что объем элюируемого цефотаксима из материала серии ПММА был выше, чем из материала серии РК при всех концентрациях антибиотика. В свою очередь для ванкомицина и меропенема эта особенность наблюдалась только для образцов группы 1. Для групп 0,5 и 0,25 в серии РК отмечался больший объем высвобождающихся антибиотиков, чем из ПММА. Оценивая такой важный показатель как длительность удержания уровня антибиотиков в элюатах выше значений МПК очевидно, что в серии с РК высвобождение ванкомицина и цефотаксима в эффективной (терапевтической) концентрации было более пролонгировано. На этом фоне к дополнительным критериям в пользу РК можно отнести и то, что пролонгированное сохранение эффективных концентраций происходило на фоне меньшего объема высвободившегося антибиотика, что снижает токсическую нагрузку.

Наши данные для серии с ПММА вполне согласуются с данными других авторов [14]. Однако показатели элюции носителей, которые предлагаются в качестве аналога ПММА, существенно отличаются. Так достаточно вариабельные характеристики в части длительности элюции имеют разрабатываемые системы доставки антибиотиков, где носителем выступают кальций-фосфатные материалы. В частности, варьируя составом данного материала, исследователи добиваются длительности высвобождения антибиотиков в терапевтических объемах (выше значений МПК) от одних [15] до 18–34 суток [16, 17].

Применение искусственных полимеров, в частности сополимера полимолочной и полигликолевой кислоты (PLGA), в качестве носителя выглядит достаточно перспективным за счет того, что материал деградируем, имеет достаточную механическую прочность и может быть использован для создания 3D-моделей замещающего дефекта [18]. Однако имеющиеся исследования демонстрируют, что высвобождение антибиотиков из данного материала в основном происходит в течение первых двух дней [19, 20].

В плане биodeградируемости стоит отметить материалы натурального происхождения. Так, практически полное высвобождение клиндамицина или гентамицина из гидрогеля коллагена человеческого происхождения происходило в течение 18 часов [21]. Использование хитозана в качестве носителя повышает длительность элюции, но её скорость зависела от природы антибиотика: цефотаксим высвобождался в течение 3 суток, гентамицин и линкомицин — 15 [22].

Попытки повышения длительности элюции антибиотиков в терапевтических дозах привело исследователей к разработке материалов комбинированного состава. Так, материал на основе коллагена и гидроксиапатита показал элюцию ванкомицина в течение 28 дней [23], элюция ципрофлоксацина из гидрогеля на основе карбоксиметилрезистентного крахмала и полиакриловой кислоты — 3 суток [24], элюция ампициллина из нанокомпозитов хитозан/крахмал — в течение суток [25].

Разрабатываются и новые потенциальные носители: нанокомпозитные гидрогели, содержащие полиакриламид/декстран, содержащие углеродные квантовые точки [26], гидрогели на основе аспарагиновой кислоты/акриламида [27], ион-содержащие носители [28], молекулярно-импринтированные полимеры, представляющие собой синтетические рецепторы [29].

В целом большинство из текущих исследований представлено работами, в которых попытка получения материалов с характеристиками пролонгированного высвобождения антибиотиков сводилась к поиску оптимальных химических составов. Поэтому достаточно интересным выглядит группа новых материалов, позволяющих регулировать кинетику высвобождения за счет изменения физико-химических параметров носителя. Так, группа авторов показала возможность регулировать скорость элюции антибиотика из оксидных нанотрубок путем модификации размеров этих нанотрубок [30]. Предложены носители, в которых высвобождение антибиотиков регулируется переменным магнитным полем [31]. Разработан гидрогель, скорость высвобождения антибиотиков из которого зависит от pH окружения и наличия в нём свободных радикалов [32].

Представленные данные показывают, что каждый материал имеет свой профиль элюции антибиотика и каждый из них может иметь свои показания, связанные с необходимостью либо пролонгированной элюции действующего вещества (хронический процесс), либо, наоборот, с необходимостью создания «ударной» концентрации в локальном объеме (острый процесс). При этом большая часть используемых и разрабатываемых материалов имеет ограничения по длительности элюции антибиотиков в эффективных концентрациях. В этом плане можно говорить о том, что материал на основе РК в части длительности элюции антибиотиков в терапевтических дозах имеет преимущества. По этому критерию РК соответствует аналогичным разрабатываемым материалам на основе кальций-фосфата.

В целом на основе выполненного исследования применение материала РК выглядит достаточно перспективным для использования в качестве носителя антибиотиков при замещении костных дефектов. При этом возможность достижения дозы высвобождающегося антибиотика выше значений МПК при меньших концентрациях лекарственных средств в материале позволит импрегнировать в состав материала несколько действующих веществ для повышения эффективности антибиотикотерапии. Такие исследования встречаются в литературе [33].

Несомненно, дизайн выполненного исследования имеет ограничения. В частности, проведённые модельные опыты должны быть подтверждены исследованиями на живых объектах, что требует последующих наблюдений.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, длительность высвобождения ряда антибиотиков в эффективных концентрациях из материала на основе полимеров полиуретанового ряда выше, чем из материала на основе ПММА. Эти характеристики делают перспективным применение исследуемого изделия для профилактики инфицирования при замещении постостеомиелитических дефектов кости.

**Конфликт интересов.** Не заявлен.

**Финансирование.** Работа выполнена в рамках темы государственного задания на осуществление научных исследований «Разработка временных биорезорбируемых антибактериальных носителей для замещения постостеомиелитических дефектов костей нижних конечностей» (2024–2026 гг.).

## 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. Liu Y, He L, Cheng L, et al. Enhancing Bone Grafting Outcomes: A Comprehensive Review of Antibacterial Artificial Composite Bone Scaffolds. *Med Sci Monit*. 2023;29:e939972. doi: 10.12659/MSM.939972
3. Cara A, Ferry T, Laurent F, Josse J. Prophylactic Antibiofilm Activity of Antibiotic-Loaded Bone Cements against Gram-Negative Bacteria. *Antibiotics* (Basel). 2022;11(2):137. doi: 10.3390/antibiotics11020137
4. Liu Y, Li X, Liang A. Current research progress of local drug delivery systems based on biodegradable polymers in treating chronic osteomyelitis. *Front Bioeng Biotechnol*. 2022;10:1042128. doi: 10.3389/fbioe.2022.1042128
5. Wassif RK, Elkayal M, Shamma RN, Elkheshen SA. Recent advances in the local antibiotics delivery systems for management of osteomyelitis. *Drug Deliv*. 2021;28(1):2392–2414. doi: 10.1080/10717544.2021.1998246
6. Chen P, Chen B, Liu N, et al. Global research trends of antibiotic-loaded bone cement: A bibliometric and visualized study. *Heliyon*. 2024;10(17):e36720. doi: 10.1016/j.heliyon.2024.e36720
7. Тапальский Д.В., Волотовский П.А., Козлова А.И., Ситник А.А. Антибактериальная активность покрытий на основе импрегнированного антибиотиками костного цемента в отношении микроорганизмов с различными уровнями антибиотикорезистентности. *Травматология и ортопедия России*. 2018;24(4):105–110. doi: 10.21823/2311-2905-2018-24-4-105-110
8. Wall V, Nguyen TH, Nguyen N, Tran PA. Controlling Antibiotic Release from Polymethylmethacrylate Bone Cement. *Biomedicines*. 2021;9(1):26. doi: 10.3390/biomedicines9010026
9. Chen L, Lin X, Wei M, et al. Hierarchical antibiotic delivery system based on calcium phosphate cement/montmorillonite-gentamicin sulfate with drug release pathways. *Colloids Surf B Biointerfaces*. 2024;238:113925. doi: 10.1016/j.colsurfb.2024.113925
10. Jin Y, Liu H, Chu L, et al. Initial therapeutic evidence of a borosilicate bioactive glass (BSG) and Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> magnetic nanoparticle scaffold on implant-associated Staphylococcal aureus bone infection. *Bioact Mater*. 2024;40:148–167. doi: 10.1016/j.bioactmat.2024.05.040
11. Wathoni N, Herdiana Y, Suhandi C, et al. Chitosan/Alginate-Based Nanoparticles for Antibacterial Agents Delivery. *Int J Nanomedicine*. 2024;19:5021–5044. doi: 10.2147/IJN.S469572
12. Балязин-Парфенов И.В., Балязин В.А., Зайцев В.Д. и др. Отдаленные результаты аллокраниопластики с применением индивидуальных биополимерных остеоинтегрируемых имплантов из материала «Рекост-М». *Российский нейрохирургический журнал имени профессора А. Л. Поленова*. 2024;16(2):6–15. doi: 10.56618/2071-2693\_2024\_16\_2\_6. EDN: QCCTXS
13. Колмогоров Ю.Н., Успенский И.В., Маслов А.Н. и др. Костнозамещающие имплантаты из материала «Рекост-М» на основе 3D-моделирования для закрытия посттравматических дефектов черепа: доклинические и клинические исследования. *Современные технологии в медицине*. 2018;10(3):95–103. doi: 10.17691/stm2018.10.3.11
14. Madadi AK, Sohn MJ. Pharmacokinetic Interpretation of Applying Local Drug Delivery System for the Treatment of Deep Surgical Site Infection in the Spine. *Pharmaceutics*. 2024;16(1):94. doi: 10.3390/pharmaceutics16010094
15. Kai KC, Borges R, Pedroni ACF, et al. Tricalcium phosphate-loaded injectable hydrogel as a promising osteogenic and bactericidal teicoplanin-delivery system for osteomyelitis treatment: An in vitro and in vivo investigation. *Biomater Adv*. 2024;164:213966. doi: 10.1016/j.bioadv.2024.213966
16. Mabroum H, Elbaza H, Ben Youcef H, et al. Design of antibacterial apatitic composite cement loaded with Ciprofloxacin: Investigations on the physicochemical Properties, release Kinetics, and antibacterial activity. *Int J Pharm*. 2023;637:122861. doi: 10.1016/j.ijpharm.2023.122861
17. Noukrati H, Hamdan Y, Marsan O, et al. Sodium fusidate loaded apatitic calcium phosphates: Adsorption behavior, release kinetics, antibacterial efficacy, and cytotoxicity assessment. *Int J Pharm*. 2024;660:124331. doi: 10.1016/j.ijpharm.2024.124331

18. Visan AI, Negut I. Development and Applications of PLGA Hydrogels for Sustained Delivery of Therapeutic Agents. *Gels*. 2024;10(8):497. doi: 10.3390/gels10080497
19. 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
20. Lan Z, Guo L, Fletcher A, et al. Antimicrobial hydrogel foam dressing with controlled release of gallium maltolate for infection control in chronic wounds. *Bioact Mater*. 2024;42:433-448. doi: 10.1016/j.bioactmat.2024.08.044
21. Jarman E, Burgess J, Sharma A, et al. Human-Derived collagen hydrogel as an antibiotic vehicle for topical treatment of bacterial biofilms. *PLoS One*. 2024;19(5):e0303039. doi: 10.1371/journal.pone.0303039
22. Севостьянов М.А., Федотов А.Ю., Насакина Е.О. и др. Кинетика высвобождения антибиотиков из биodeградируемых биополимерных мембран на основе хитозана. *Доклады Академии наук*. 2015;465(2):194-197. doi: 10.7868/S086956521532016X
23. Sheehy EJ, von Diemling C, Ryan E, et al. Antibiotic-eluting scaffolds with responsive dual-release kinetics facilitate bone healing and eliminate *S. aureus* infection. *Biomaterials*. 2025;313:122774. doi: 10.1016/j.biomaterials.2024.122774
24. Li X, Wei A, Zhao H, et al. A carboxymethyl-resistant starch/polyacrylic acid semi-IPN hydrogel with excellent adhesive and antibacterial properties for peri-implantitis prevention. *Colloids Surf B Biointerfaces*. 2024;242:114082. doi: 10.1016/j.colsurfb.2024.114082
25. Nguyen VN, Wang SL, Nguyen TH, et al. Preparation and Characterization of Chitosan/Starch Nanocomposites Loaded with Ampicillin to Enhance Antibacterial Activity against *Escherichia coli*. *Polymers (Basel)*. 2024;16(18):2647. doi: 10.3390/polym16182647
26. Sahu KM, Biswal A, Manisha U, Swain SK. Synthesis and drug release kinetics of ciprofloxacin from polyacrylamide/dextran/carbon quantum dots (PAM/Dex/CQD) hydrogels. *Int J Biol Macromol*. 2024;269(Pt 2):132132. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2024.132132
27. Wang G, An S, Huang S, et al. Fabrication, optimization, and in vitro validation of penicillin-loaded hydrogels for controlled drug delivery. *J Biomater Sci Polym Ed*. 2024;1-21. doi: 10.1080/09205063.2024.2387953
28. Shi Y, Wang L, Song S, et al. Controllable Silver Release for Efficient Treatment of Drug-Resistant Bacterial-Infected Wounds. *Chembiochem*. 2024;25(16):e202400406. doi: 10.1002/cbic.202400406
29. Galván-Romero V, Gonzalez-Salazar F, Vargas-Berrones K, et al. Development and evaluation of ciprofloxacin local controlled release materials based on molecularly imprinted polymers. *Eur J Pharm Biopharm*. 2024;195:114178. doi: 10.1016/j.ejpb.2024.114178
30. Osak P, Skwarek S, Łukowiec D, et al. Preparation and Characterization of Oxide Nanotubes on Titanium Surface for Use in Controlled Drug Release Systems. *Materials (Basel)*. 2024;17(15):3753. doi: 10.3390/ma17153753
31. Huang Z, Li Y, Yin W, et al. A magnetic-guided nano-antibacterial platform for alternating magnetic field controlled vancomycin release in staphylococcus aureus biofilm eradication. *Drug Deliv Transl Res*. 2024. doi: 10.1007/s13346-024-01667-x
32. Qi H, Wang B, Wang M, et al. A pH/ROS-responsive antioxidative and antimicrobial GelMA hydrogel for on-demand drug delivery and enhanced osteogenic differentiation in vitro. *Int J Pharm*. 2024 Mar;657:124134. doi: 10.1016/j.ijpharm.2024.124134
33. Seidenstuecker M, Hess J, Baghnavi A, et al. Biodegradable composites with antibiotics and growth factors for dual release kinetics. *J Mater Sci Mater Med*. 2024;35(1):40. doi: 10.1007/s10856-024-06809-8

Статья поступила 11.09.2024; одобрена после рецензирования 11.10.2024; принята к публикации 21.10.2024.

The article was submitted 11.09.2024; approved after reviewing 11.10.2024; accepted for publication 21.10.2024.

#### Информация об авторах:

Максим Валерьевич Стогов — доктор биологических наук, доцент, руководитель отдела, stogo\_off@list.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8516-8571>;

Александр Леонидович Шастов — кандидат медицинских наук, врач травматолог-ортопед, старший научный сотрудник, alshastov@yandex.ru;

Елена Анатольевна Киреева — кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник, ea\_tkachuk@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1006-5217>;

Наталья Владимировна Тушина — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник, ntushina76@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1322-608X>.

#### Information about the authors:

Maksim V. Stogov — Doctor of Biological Sciences, Associate Professor, Head of Department, stogo\_off@list.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8516-8571>;

Alexander L. Shastov — Candidate of Medical Sciences, orthopaedic surgeon, Senior Researcher, alshastov@yandex.ru;

Elena A. Kireeva — Candidate of Biological Sciences, Leading Researcher, ea\_tkachuk@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1006-5217>;

Natalya V. Tushina — Candidate of Biological Sciences, Senior Researcher, ntushina76@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1322-608X>.