

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ



© Коллектив авторов, 2017

ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ МЕТОДОВ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ ИНФЕКЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИИ КРУПНЫХ СУСТАВОВ

А.Г. Самохин, Ю.Н. Козлова, Е.А. Федоров, В.В. Павлов

ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Я.Л. Цивьяна»
Минздрава России, ФГБУН Институт химической биологии и фундаментальной медицины
Сибирского отделения РАН, Новосибирск, РФ

В настоящем обзоре литературы охарактеризовано общее состояние проблемы инфекции области хирургического вмешательства, в том числе применительно к травматологии и ортопедии, рассмотрены существующие известные недостатки применения антибиотиков и ряда средств их доставки для хирургических и ортопедических нужд. Дано представление об оптимальной концепции локального применения антибактериальных агентов наряду с требованиями, предъявляемыми на современном этапе к «идеальному» антибактериальному агенту. Представлена классификация систем доставки антибиотиков на основе их физико-химических свойств и рассмотрен ряд перспективных методов предупреждения адгезии микроорганизмов на поверхности имплантируемых устройств и систем, которые могут найти свое применение в травматологии и ортопедии.

Ключевые слова: инфекция, полимер, костный цемент, композитные биоматериалы, эндопротез, антибактериальный агент, лазер, ультразвук.

Prospective for the Development of Infectious Complications Prevention Methods after Large Joints Arthroplasty

A.G. Samokhin, Yu.N. Kozlova, E.A. Fyodorov, V.V. Pavlov

Novosibirsk Scientific Research Institute of Traumatology and Orthopedics named after Ya. L. Tsvyann,
Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, Novosibirsk, Russia

The review gives the characteristics of the general status of the problem of infection in the zone of surgical intervention including the field of traumatology and orthopaedics. The shortcomings of antibiotic use and methods of their local delivery for surgical and orthopaedic needs are considered. The conception of local use of antibacterial agents and the requirements for the current "ideal" antibacterial agent are given. Classification of the local antibiotic delivery systems on the basis of their physicochemical properties is presented as well as the number of prospective methods for the prevention of microorganisms' adhesion on the surface of the implanted devices and systems that could be used in traumatology and orthopaedics are examined.

Key words: infection, polymer, bone cement, composite materials, joint implant, antibacterial agent, laser, ultrasound.

Значимость ортопедии в контексте эндопротезирования крупных суставов трудно переоценить, что подтверждают статистические данные о количестве выполненных операций в России и за рубежом. Анализ столь большого объема данных на основе мировой литературы позволяет фокусировать внимание на недостатках и осложнениях, что, несомненно, поможет минимизировать их в будущем. При этом инфекционные осложнения в области хирургического вмешательства (ИОХВ), хотя и составляют сравнительно небольшую долю среди прочих возможных осложнений, несут в себе дополнительные риски присоединения вторичных осложнений, что является причиной удорожания и без того недешевого лечения ИОХВ у ортопедических пациентов.

Так, по данным [1], выполнение эндопротезирования тазобедренного сустава в 2,5% случаев осложняется присоединением инфекции, при этом глубокую инфекцию регистрируют в 0,9% случаев, а в 0,5% случаев всех ИОХВ возбудителем является метициллинрезистентный *S. aureus* (MRSA). Возникновение ИОХВ у ортопедических пациентов подчас требует повторных ревизионных хирургических вмешательств с целью замены имплантата ввиду возможного формирования персистирующей инфекции в глубокорасположенных тканях в связи с общемировой тенденцией к увеличению количества антибиотикорезистентных штаммов бактерий, что одновременно сопровождается существенным ростом расходов на лечение таких пациентов [2].

Для цитирования: Самохин А.Г., Козлова Ю.Н., Федоров Е.А., Павлов В.В. Перспективы развития методов предупреждения инфекционных осложнений при эндопротезировании крупных суставов. Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. 2017; 4: 62–66.

Cite as: Samokhin A.G., Kozlova Yu.N., Fyodorov E.A., Pavlov V.V. Prospective for the development of infectious complications prevention methods after large joints arthroplasty. Vestnik travmatologii i ortopedii im. N.N. Priorova. 2017; 4: 62–66.

В России нозокомиальная инфекция развивается в среднем у 5–10% пациентов, находящихся в стационарах, а ежегодно регистрируется от 50 до 60 тыс. случаев, хотя реальная цифра примерно в 40–50 раз выше [3]. При этом среди всех инфекционных осложнений, развивающихся у пациентов хирургического профиля, на долю ИОХВ приходится около 40%, причем 2/3 из них связаны с областью операционного разреза и 1/3 затрагивает орган или полость. Подобные расхождения в оценке частоты инфекционных осложнений являются косвенным признаком отсутствия единых стандартов регистрации случаев ИОХВ, что обуславливает их неполный либо неправильный учет и, следовательно, ведет к формированию недостоверной статистики по ИОХВ.

Выпускаемые для клиницистов на регулярной основе методические руководства по предотвращению ИОХВ, в том числе вышедшее в 2017 г. очередное руководство CDC, с одной стороны, фокусируют внимание специалистов на проблемных аспектах, устранение которых позволяет снизить вероятность ИОХВ (подготовка пациента, рациональная антибиотикопрофилактика, специфика анестезиологического пособия и переливания компонентов крови, контроль концентрации глюкозы у пациента) [4], с другой, к сожалению, не дают ответа на целый ряд вопросов, которые так или иначе вносят свой вклад в частоту возникновения ИОХВ [5].

Суммируя накопленный опыт, можно выделить ряд направлений дальнейшего развития ортопедии, реализация которых должна способствовать улучшению результатов лечения пациентов, подвергнутых эндопротезированию:

- совершенствование хирургической техники, в том числе защита имплантата протективными агентами;
- поддержание гомеостаза организма, куда входят также санация и нутритивная поддержка;
- предоперационная диагностика для предупреждения развития ранних форм ИОХВ;
- повсеместное внедрение рациональной этиотропной антибиотикопрофилактики и антибиотикотерапии.

Одним из перспективных направлений развития, безусловно, можно назвать защиту имплантата от колонизации патогенной бактериальной микробиотой, что по-прежнему представляет собой значительную проблему не только в ортопедии. Высокая скорость адгезии патогенных микроорганизмов к различным материалам, включая металлы и полимеры, заставляет уделять большое внимание вопросам всесторонней профилактики их контакта с имплантатами [6]. Именно поэтому у нас в стране и за рубежом большие надежды возлагаются на различные депонирующие материалы, способные быть носителями антибиотиков и антисептиков и одновременно оказывать влияние на формирование биопленок [7], а также на различные способы бес-

контактной обработки и санации хирургического ложа эндопротеза.

Использование антибиотиков широкого спектра действия, вводимых в течение 24–36 ч с момента появления первых признаков инфицирования, а также профилактическое введение антибиотиков перед началом хирургического вмешательства в ряде случаев не предотвращает инфицирование металлоимплантатов. Применяемые рядом исследователей микрогранулы, наполненные антибиотиком, хотя и позволяют достигнуть достаточно значимых концентраций антибиотика в тканях, имеют весьма различные рабочие характеристики в зависимости от материала, из которого изготовлены гранулы: использование в качестве такового полиметилметакрилата проигрывает гранулам из коллагена по скорости и степени насыщения тканей действующим веществом [8–11].

Существующая на сегодняшний день практика применения полиметилметакрилатного цемента с введенным в его состав антибиотиком также является спорной, что обусловило его применение лишь при реимплантации металлоконструкции в очаг санированной ИОХВ [11–13]. А в недавнем исследовании на основе мета-анализа 6318 операций эндопротезирования коленного сустава и вовсе показано отсутствие статистически значимых отличий результатов эндопротезирования с использованием антибиотикосодержащего цемента и цемента без добавления антибиотика [14]. Данные факты могут стать одной из предпосылок к пересмотру ряда по-прежнему широко используемых способов защиты имплантируемых устройств и изделий медицинского назначения от контакта с патогенной микробиотой. Данное направление исследований получает активное развитие в сторону неспецифических факторов антибактериальной защиты, способных воздействовать на максимально возможное количество возбудителей. В качестве таких факторов можно привести пример дефензинов, лизоцима, наночастиц серебра и ряд других [15–18].

Сама концепция применения локальных антибактериальных агентов, сформулированная еще в середине 2000-х годов, предусматривает выполнение нескольких условий: идеальный антибактериальный агент должен обладать такими качествами, как возможность поддержания его высоких локальных концентраций без явлений системной интоксикации, быть активным в отношении уже фиксированных на поверхности имплантата форм бактерий и при этом не оказывать негативного влияния на процессы регенерации костной ткани и ее интеграции с имплантатом, наряду с остеоиндуктивными и остеокондуктивными свойствами [17].

При всем этом остаются нерешенными вопросы относительно достаточных рабочих и максимальных концентраций антибактериального агента в тканях и их влияния на процессы регенерации костной ткани. Так, например, для хинолонов, гентамицина и рифампицина показан дозозависимый эффект угнетения регенерации костной

ткани [18–20]. Подобный же эффект показан и для антисептиков в условиях *in vitro*, в частности йодосодержащего повидон-йода [21], хотя локальное применение последнего в клинической практике для деколонилизации *S. aureus* в носовых ходах у ортопедических пациентов перед выполнением эндопротезирования позволяет устранить возбудителя у 2/3 пациентов [22].

Учитывая все вышесказанное, современные средства локальной доставки антибактериальных и антисептических агентов в зависимости от принципа их действия подразделяют на деградируемые, обеспечивающие высокие дозы насыщения тканей в течение короткого промежутка времени с последующим снижением эмиссии агента в ткани пропорционально времени с момента имплантации, и недеградируемые, к преимуществам которых относится возможность длительного поддержания требуемых концентраций агента в тканях.

В зависимости от физико-химических свойств существующие на сегодняшний день системы доставки антибиотиков в ортопедии классифицируют на шесть групп носителей [23]: костный цемент, костный трансплантат, искусственные костно-пластические трансплантаты, природные полимеры, синтетические полимеры, композитные биоматериалы. Из их числа наибольшего внимания заслуживают три последних класса как наиболее перспективные и обладающие целым рядом преимуществ по сравнению с ныне активно применяемыми костными цементами и трансплантатами.

Природные полимеры, используемые в качестве средств транспортировки, могут представлять собой белоксодержащие соединения, например продукты фибрина, тромбина либо коллагена, нагруженные антибиотиком [23, 24]. Они могут иметь вид пластинок, которые устанавливают по месту локализации очага ИОХВ после его вторичной хирургической обработки. В зависимости от исходного субстрата, использованного в качестве основы для такого полимера, каждый вариант подобных полимеров имеет собственный профиль эмиссии внедренного в него антибиотика. Так, например, после имплантации коллагеновой губки, содержащей 130 мг гентамицина, терапевтическая доза антибиотика при его эмиссии в окружающие имплантат ткани может сохраняться до 5 сут. Однако есть сведения о том, что использование антибиотикосодержащих полимеров в комбинации с антибиотикосодержащим цементом или спейсером в ходе выполнения одноэтапных ревизионных вмешательств по поводу ИОХВ может сопровождаться кумуляцией препарата в околопротезных тканях и развитием общей интоксикации организма, что было показано при применении коллагеновой губки, нагруженной гентамицином. Также есть опасность передачи через природные полимеры прионных заболеваний и развития в 8% случаев аллергических реакций [25].

Ряда данных недостатков можно избежать, если использовать синтетические варианты полимеров, которые лишены естественной белковой составля-

ющей и одновременно обладают резорбируемыми свойствами. Помимо этого, они могут быть дополнены дополнительными действующими агентами, такими, например, как факторы роста. К таким полимерам относят полиангидриды, полимеризованную форму молочной кислоты, полилактиды-когликолиды, поликапролактон, поперечносвязанный полидиметилсилоксан.

Указанные виды полимеров позволяют управлять скоростью и длительностью эмиссии антибиотика в ткани в течение всего срока собственной деградации. Однако до сих пор остаются нерешенными ряд вопросов, касающихся поддержания структурной целостности такого носителя, что вынуждает использовать данный класс носителей пока что лишь в ходе санации очагов остеомиелита [23–29].

Отличными от вышеназванных являются композитные биоматериалы, которые обладают как остеоиндуктивными и остеокондуктивными свойствами, так и возможностями доставки антибиотика, регенерации кости и поддержания ее структурной целостности в ходе процесса имплантации. Эмиссия антибиотиков при этом происходит с различной скоростью и временем. Примером таких материалов является гидроксиапатитный композит, состоящий из высокопористого полимера и гибридного покрытия, содержащего гидроксиапатит и нагруженный антибиотиком поликапролат [30, 31].

Перспективные разработки методов предупреждения адгезии микроорганизмов на поверхность имплантируемых устройств и систем можно условно подразделить на два больших класса: требующие контакта с имплантатом для обеспечения его защиты и не требующие контакта с имплантатом (бесконтактные).

К числу первых можно отнести исследования, в которых проходят испытания покрытий для имплантатов, позволяющих добиться избирательной проницаемости для эмиссии антибактериальных агентов «по требованию» под воздействием ультразвука, покрытий с металлами (серебро, медь, цинк) или их солями, покрытий с малорастворимыми адгезивными солями антибиотиков [23, 32], армированных полимерами углеродных нанотрубок [15].

Определенные надежды возлагают также на разрабатываемые методы по оказанию непосредственного воздействия на микроорганизмы либо их биопленки посредством угнетения бактериальных межклеточных сигнальных молекул, таких как РНК III-ингибирующий пептид [33] или молекулы ингибиторов межклеточных взаимодействий, функционирующие с участием аутоиндукторов [34, 35] и способные влиять на процессы формирования биопленок у микроорганизмов через механизмы межклеточных взаимодействий [35].

Отдельного интереса среди способов воздействия на микроорганизмы заслуживают методы, механизм действия которых не требует формирования на эндопротезе покрытия для элиминации микроорганизмов, т.е. фактически бесконтактные

методы элиминации патогенных микроорганизмов, в частности метод фотодинамической терапии, применимый для воздействия на внеклеточные и внутриклеточные микроорганизмы и использующий принцип фотоактивации специально подобранного фотосенсибилизатора [36].

Изучение эффектов воздействия лазерного излучения на клетки микроорганизмов показало, что стимулирующий эффект низкоэнергетического лазерного излучения начинается при величине энергии в 10 Дж/м². Результаты измерений влияния интенсивности излучения на скорость синтеза ДНК в клетках показывают, что эффект определяется временем облучения или интенсивностью излучения при заданной дозе облучения. Порогом интенсивности, выше которого проявляется эффект стимуляции синтеза ДНК, является доза в 100 Дж/м² [37]. Доза в 6000 Дж/м² приводит к снижению активности ряда ферментов митохондрий, а доза 45 000 Дж/м² полностью ингибирует эти ферменты. Доза свыше 30 000 Дж/м² индуцирует гиперкоагуляцию и ведет к развитию перекисного окисления липидов. Экспериментально показано, что «предел насыщения» биологических тканей для лазерного излучения с длиной волны 630 нм составляет около 40 000 Дж/м². Доза в 60 000 Дж/м² является пограничной с точки зрения обратимости повреждения клеточных мембран [38].

Имеющиеся работы по оценке влияния лазерного излучения на бактериальную клетку имеют несколько направлений. Первое направление — изучение возможностей фотодинамической терапии при использовании гелий-неонового низкоэнергетического лазера. Так, была изучена возможность элиминации MRSA при облучении гелий-неоновым лазером и использовании толудинового синего в качестве фотосенсибилизатора. Эффективность уничтожения микроорганизмов зависела как от поглощенной дозы излучения, так и от концентрации сенсибилизатора, но лучшие результаты были получены при максимальной плотности энергии в 430 000 Дж/м² и максимальной концентрации в 12,5 мг/мл [39].

При этом Л.Г. Баженова и соавт. [40] в ходе изучения действия излучения гелий-неонового лазера с длиной волны 632,8 нм на бактериальные клетки не обнаружили ингибирующего влияния на многие аэробные, анаэробные и микроаэрофильные микроорганизмы *in vivo* и *in vitro*, даже при максимально допустимых в клинике экспозициях, что заставляет обращать пристальное внимание на проработку вопросов, связанных с подбором режимов облучения.

Среди других, активно изучаемых способов воздействия, можно отметить попытки увеличения активности гентамицина и ванкомицина на биопленки под воздействием пульсирующих электромагнитных полей и низкочастотного ультразвука, в том числе путем комбинации последнего с озонированием [41]; использование бактериальных фагов при стафилококковой инфекции после эндопротезирования

у пациентов с ИОХВ [42] и ряд других методов.

Все это должно оказать свое влияние на развитие биоценозов патогенных микроорганизмов в области хирургического вмешательства и минимизировать либо предотвратить развитие инфекционных осложнений в месте имплантации эндопротеза. Основным преимуществом разрабатываемых методов воздействия должно быть, несомненно, наличие возможности бесконтактного влияния на поверхность имплантата и окружающие его ткани, чтобы сохранить первично имплантированный эндопротез и избежать необходимости в ревизионном вмешательстве с целью его эксплантации.

ЛИТЕРАТУРА [REFERENCES]

1. Lindeque B., Hartman Z., Noshchenko A., Cruse M. Infection after primary total hip arthroplasty. *Orthopedics*. 2014; 37 (4): 257-65. doi: 10.3928/01477447-20140401-08.
2. Vanhegan I.S., Malik A.K., Jayakumar P. et al. A financial analysis of revision hip arthroplasty: the economic burden in relation to the national tariff. *J. Bone Joint. Surg. Br.* 2012; 94 (5): 619-23. doi: 10.1302/0301-620X.94B5.27073.
3. Ефименко Н.А., Гучев И.А., Сидоренко С.В. Инфекции в хирургии. Фармакотерапия и профилактика. Смоленск; 2004 [Efimenko N.A., Guchev I.A., Sidorenko S.V. Infections in surgery. Pharmacotherapy and prevention. Smolensk; 2004 (in Russian)].
4. Berríos-Torres S.I., Umscheid C.A., Bratzler D.W. et al. Centers for disease control and prevention guideline for the prevention of surgical site infection, 2017. *JAMA Surg.* 2017; 152 (8): 784-91. doi: 10.1001/jamasurg.2017.0904.
5. Shohat N., Parvizi J. Prevention of periprosthetic joint infection: examining the recent Guidelines. *J. Arthroplasty*. 2017; 32 (7): 2040-6. doi: 10.1016/j.arth.2017.02.072.
6. Павлов В.В. Прогнозирование, профилактика, диагностика и лечение инфекционных осложнений при эндопротезировании тазобедренного сустава: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук; Новосибирск; 2008 [Pavlov V.V. Prognosis, prevention, diagnosis and treatment of infectious complications after total hip arthroplasty. Dr. med. sci. Diss. Novosibirsk; 2008 (in Russian)].
7. Wodtke J., Löhr J.F. The infected implant. *Orthopade*. 2008; 37 (3): 257-67, 268-9. doi: 10.1007/s00132-008-1216-6.
8. Diefenbeck M., Mückley T., Hofmann G.O. Prophylaxis and treatment of implant-related infections by local application of antibiotics. *Injury*. 2006; 37: 95-104. doi: 10.1016/j.injury.2006.04.015.
9. Wachol-Drewek Z., Pfeiffer M., Scholl E. Comparative investigation of drug delivery of collagen implants saturated in antibiotic solutions and a sponge containing gentamicin. *Biomaterials*. 1996; 17 (17): 1733-8.
10. Mehta S., Humphrey J.S., Schenkman D.I. et al. Gentamicin distribution from a collagen carrier. *J. Orthop. Res.* 1996; 14: 749-54. doi: 10.1002/jor.1100140511.
11. Sørensen T.S., Sørensen A.I., Merser S. Rapid release of gentamicin from collagen sponge. In vitro comparison with plastic beads. *Acta. Orthop. Scand*. 1990; 61 (4): 353-6.
12. Neut D., van de Belt H., Stokroos I. et al. Biomaterial-associated infection of gentamicin-loaded PMMA beads in orthopaedic revision surgery. *J. Antimicrob. Chemother.* 2001; 47 (6): 885-91.
13. Zweymüller K. 15 Jahre Zweymüller-Hüftendoprothese. III Wiener Symposium. Karl Zweymüller (Hrsg.), 1. Aufl., Bern; Göttingen; Toronto; Seattle: Huber; 1996: 212.

14. Schiavone Panni A., Corona K., Giulanelli M. et al. Antibiotic-loaded bone cement reduces risk of infections in primary total knee arthroplasty? A systematic review. *Knee. Surg. Sports. Traumatol. Arthrosc.* 2016; 24 (10): 3168-74. doi: 10.1007/s00167-016-4301-0.
15. Jiang H., Manolache S., Wong A.C.L., Denes F.S. Plasma-enhanced deposition of silver nanoparticles onto polymer and metal surfaces for the generation of antimicrobial characteristics. *Journal of Applied Polymer Science.* 2004; 93 (3): 1411-22.
16. Matsumoto T., Takahashi K. Physiologic factor in intrac-table bacterial infections. *Nippon Rinsho.* 1994; 52 (2): 315-21.
17. Kienapfel H. The infected implant. In: Kienapfel H., Kühn K.D., eds. Heidelberg: Springer Medizin Verlag; 2009: 139.
18. Witso E., Engesaeter L.B. Revision of infected total hip prostheses in Norway and Sweden. Local antibiotics in arthroplasty. Stuttgart, New York: Thieme; 2007: 145-6.
19. Tramuz A., Zimmerli W. Antimicrobial agents in orthopaedic surgery: Prophylaxis and treatment. *Drugs.* 2006; 66: 1089-105.
20. Hanssen A. Local antibiotic delivery vehicles in the treatment of musculoskeletal infection. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 2005; 437: 91-6.
21. Liu J.X., Werner J.A., Buza J.A. 3rd. et al. Povidone-iodine solutions inhibit cell migration and survival of osteoblasts, fibroblasts, and myoblasts. *Spine (Phila Pa 1976).* 2017; 12: 1757-62. doi: 10.1097/BRS.0000000000002224.
22. Rezapoor M., Nicholson T., Tabatabaee R.M. et al. Povidone-iodine-based solutions for decolonization of nasal staphylococcus aureus: a randomized, prospective, placebo-controlled study. *J. Arthroplasty.* 2017; 32 (9): 2815-9. doi: 10.1016/j.arth.2017.04.039.
23. Stemberger A., Schwabe J., Ibrahim K. et al. New antibiotic carriers and coatings in surgery. Local antibiotics in arthroplasty. State of the art from an interdisciplinary point of view. Stuttgart, New York: Thieme; 2007: 13-21.
24. Swieringa A.J., Tulp N.J. Toxic serum gentamicin levels after use of gentamicin-loaded sponges in infected total hip arthroplasty. *Acta. Orthop.* 2005; 76: 75-7. doi: 10.1080/00016470510030355.
25. Garvin K., Feschuk C. Polylactide-polyglycolide antibiotic implants. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 2005; 437: 105-10.
26. Li L.C., Deng J., Stephens D. Polyanhydride implant for antibiotic delivery – from the bench to the clinic. *Adv. Drug. Deliv. Rev.* 2002; 54 (7): 963-86.
27. Nelson C.L., Hickmon S.G., Skinner R.A. Treatment of experimental osteomyelitis by surgical debridement and the implantation of biodegradable, polyanhydride-gentamicin beads. *J. Orthop. Res.* 1997; 17: 249-55.
28. Teupe C., Meffert R., Winckler S. et al. Ciprofloxacin-impregnated poly-L-lactic acid drug carrier; New aspects of a resorbable drug delivery system in local antimicrobial treatment of bone infections. *Arch. Orthop. Trauma. Surg.* 1992; 112 (1): 33-5.
29. Kim K., Luu Y.K., Chang C. et al. Incorporation and controlled release of a hydrophilic hydrophilic antibiotic using poly(lactide-co-glycolide)-based electrospun nanofibrous scaffolds. *J. Control. Release.* 2004; 98 (1): 47-56. doi: 10.1016/j.jconrel.2004.04.009.
30. Martins V.C., Goissis G., Ribeiro A.C. et al. The controlled release of antibiotic by hydroxyapatite: anionic collagen composites. *Artif. Organs.* 1998; 22 (3): 215-21.
31. Kuhn K.D., Vogt S. Antimicrobial implant coating in arthroplasty. Local antibiotics in arthroplasty. Stuttgart, New York: Thieme; 2007: 23-9.
32. Balaban N., Stoodley P., Fux C.A. et al. Prevention of staphylococcal biofilm-associated infections by the quorum sensing inhibitor RIP. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 2005; 437: 48-54.
33. Ren D., Bedzyk L.A., Ye R.W. et al. Differential gene expression shows natural brominated furanones interfere with the autoinducer-2 bacterial signaling system of *Escherichia coli*. *Biotechnol. Bioeng.* 2004; 88 (5): 630-42. doi: 10.1002/bit.20259.
34. Hammer B.K., Bassler B.L. Quorum sensing controls biofilm formation in *Vibrio cholerae*. *Mol. Microbiol.* 2003; 50 (1): 101-4.
35. Herzberg M., Kaye I.K., Peti W., Wood T.K. YdgG (TqsA) controls biofilm formation in *Escherichia coli* K-12 through autoinducer 2 transport. *J. Bacteriol.* 2006; 188 (2): 587-98. doi: 10.1128/JB.188.2.587-598.2006.
36. Юрьев С.Ю. Комплекс лечения хронического урогенитального хламидиоза с применением лазеротерапии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук; Томск; 1999 [Yur'ev S.Yu. Treatment complex for chronic urogenital chlamydiosis using laser therapy. Cand. med. sci. Diss. Tomsk; 1999 (in Russian)].
37. Кару Т.И. Метаболические процессы в нефотосинтезирующих клетках, индуцированные лазерным излучением: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук; М; 1989 [Karu T.I. Laser radiation induced metabolic processes in nonphotosynthesizing cells. Dr. med. sci. Diss. Moscow; 1989 (in Russian)].
38. Козлов В.И., Буйлин В.А., Самойлов Н.Г., Марков И.И. Основы лазерной физио- и рефлексотерапии. Самара-Киев: Здоровье; 1993 [Kozlov V.I., Buylin V.A., Samoilov N.G., Markov I.I. Principles of physio- and reflexotherapy. Samara-Kiev: Zdorov'e; 1993 (in Russian)].
39. Wilson M., Gianni C. Killing of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* by low-power laser light. *J. Med. Microbiol.* 1995; 42 (1): 62-6. doi: 10.1099/00222615-42-1-62.
40. Bazhenov L.G., Akbarov V.A. Effect of laser radiation on microorganisms: old and new aspects. In: Proc. 1st Int. Cong. Laser & Health. Cyprus, 1997; 73.
41. Baumann A.R., Martin S.E., Feng H. Removal of *Listeria monocytogenes* biofilms from stainless steel by use of ultrasound and ozone. *J. Food. Prot.* 2009; 72 (6): 1306-9.
42. Самохин А.Г., Федоров Е.А., Козлова Ю.Н. и др. Применение литических бактериофагов при хирургическом лечении паропротезной инфекции эндопротеза тазобедренного сустава (пилотное исследование). Современные проблемы науки и образования. 2016; 6 [Samokhin A.G., Fedorov E.A., Kozlova Yu.N., et al. Application of the lytic bacteriophages during surgical treatment of the periprosthetic infection of the hip joint endoprosthesis (pilot study). Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya. 2016; 6 (in Russian)]. doi: 10.17513/spno.25851.

Сведения об авторах: Самохин А.Г. — канд. мед. наук, старший науч. сотр. лабораторно-экспериментального отдела ННИИТО им. Я.Л. Цивьяна, ORCID ID: 0000-0001-5599-3925; Козлова Ю.Н. — инженер-исследователь, лаборатории молекулярной биологии ИХБФМ СО РАН; Федоров Е.А. — врач-ортопед отделения эндопротезирования крупных суставов ННИИТО им. Я.Л. Цивьяна; Павлов В.В. — доктор мед. наук, зав. отделением эндопротезирования крупных суставов ННИИТО им. Я.Л. Цивьяна.

Для контактов: Самохин Александр Геннадьевич. E-mail: motorist@inbox.ru.

Contact: Samokhin Aleksandr G. — cand. med. sci., senior scientific worker, laboratory-experimental department, NNIITO named after Ya. L. Tsivyan. E-mail: motorist@inbox.ru.