

generation. Perspektivnye materialy. 2004; 4: 49–57 (in Russian)].

12. Mossman T. Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: application to proliferation and cytotoxicity assays. J. Immunol. Methods. 1983; 65: 55–63.
13. Чиссов В.И., Свиридова И.К., Сергеева Н.С., Франк Г.А., Кирсанова В.А., Ахмедова С.А., Решетов И.В., Филушин М.М., Баринов С.М., Фадеева И.В., Комлев В.С. Исследование in vivo биосовместимости и динамики

замещения дефекта голени крыс пористыми гранулированными биокерамическими материалами. Клеточные технологии в биологии и медицине. 2008; 3: 151–6 [Chissov V.I., Sviridova M.M., Sergeeva N.S., Frank G.A., Kirsanova V.A., Akhmedova S.A., Reshetov I.V., Filyushin M.M., Barinov S.M., Fadeeva I.V., Komlev V.S. Study of in vivo biocompatibility and dynamics of replacement of rat shin defect with porous granulated bioceramic materials. Kletochnye tekhnologii v biologii i meditsine. 2008; 3: 151–6 (in Russian)].

Сведения об авторах: Сергеева Н.С. — профессор, доктор биол. наук, рук. отделения прогноза эффективности консервативного лечения МНИОИ; Свиридова И.К. — канд. биол. наук, старший науч. сотр. того же отделения; Франк Г.А. — акад. РАМН, профессор, доктор мед. наук, рук. патологоанатомического отделения МНИОИ; Кирсанова В.А., Ахмедова С.А. — кандидаты биол. наук, научные сотрудники отделения прогноза эффективности консервативного лечения МНИОИ; Шанский Я.Д. — младший науч. сотр. того же отделения; Кротова Л.И. — науч. сотр. лаборатории сверхкритических флюидных технологий ИПЛИТ РАН; Попов В.К. — канд. физ.-мат. наук, зав. лаборатории сверхкритических флюидных технологий ИПЛИТ РАН.

Для контактов: Сергеева Наталья Сергеевна. 125284, Москва, 2-й Боткинский пр., 3, МНИОИ им. П.А. Герцена. Тел.: +7 (495) 945-74-15. E-mail: prognoz.06@mail.ru

© Коллектив авторов, 2013

ВЛИЯНИЕ СТЕПЕНИ ЗАМЕЩЕНИЯ КАЛЬЦИЯ СЕРЕБРОМ В ТРИКАЛЬЦИЙФОСФАТЕ НА ЕГО БИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА IN VITRO

В.Э. Хон, Н.В. Загородний, В.С. Комлев, И.В. Фадеева, В.Г. Булгаков,
Н.С. Сергеева, И.К. Свиридова, Э.Р. Толордава, Л.В. Диденко

ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова» Минздрава России; ФГБУН «Институт металлургии и материаловедения им. А.А. Байкова» РАН; ФГБУ «НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, Москва, РФ

Представлены результаты исследований in vitro серебросодержащего трикальцийфосфата (ТКФ-Ag). Установлено, что биоматериал не проявляет радикалообразующей активности. Серебросодержащие формы ТКФ оказывают бактериостатическое действие на Staphylococcus haemolyticus и Escherichia coli. Доказан дозозависимый эффект ТКФ-Ag в отношении антибактериальных и цитотоксических свойств. Установлено, что ТКФ с расчетным замещением 0,5 характеризуется умеренной цитотоксичностью при сохранении антибактериальных свойств.

Ключевые слова: трикальцийфосфат, ионы серебра, радикалообразующая способность, антибактериальные свойства, цитотоксичность.

Influence of the Degree of Calcium Substitution by Argentum in Tricalcium Phosphate on Its Biological Properties In Vitro

V.E. Khon, N.V. Zagorodniy, V.S. Komlev, I.V. Fadeev, V.G. Bulgakov,
N.S. Sergeeva, I.K. Sviridova, E.R. Tolordava, L.V. Didenko

Results of in vitro study of argentum containing tricalcium phosphate (TCPPh-Ag) are presented. It is shown that biomaterial does not possess radical forming activity. Argentum containing forms of TCPPh render bacteriostatic effect upon Staphylococcus haemolyticus and Escherichia coli. Dose-dependent effect of TCPPh-Ag in relation to antibacterial and cytotoxic properties is demonstrated. It is determined that TCPPh with rated substitution 0.5 is characterized by moderate cytotoxicity with preservation of antibacterial properties.

Key words: tricalcium phosphate, argentum ions, radical forming ability, antibacterial properties, cytotoxicity.

Перипротезная инфекция при эндопротезировании тазобедренного сустава считается одним из наиболее тяжелых осложнений, требующих пристального внимания, больших экономических затрат, продолжительной госпитализации и часто при-

водящих к глубокой инвалидности пациентов [1–6]. Гнойные осложнения после ревизий эндопротезов тазобедренного сустава могут снизить долю положительных результатов на 11% и даже привести к летальному исходу [7].

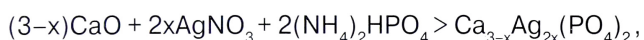
Учитывая, что одной из основных проблем ревизионного эндопротезирования в условиях перипротезной инфекции является значительное снижение качества костной ткани и наличие обширных дефектов [8], одним из эффективных способов борьбы с инфекционными осложнениями является использование системы доставки лекарственных препаратов, например антибактериальных веществ, непосредственно в очаг инфекции с применением остеопластических материалов.

Существует и другой подход, заключающийся в использовании остеопластических материалов, содержащих катион серебра, который проявляет антибактериальную активность в отношении многих возбудителей инфекционных процессов [9]. Наиболее перспективными для этих целей представляются синтетические кальцийфосфатные материалы, аналоги минеральной составляющей костной ткани. Известно, что керамика на основе трикальцийфосфата (ТКФ) является биосовместимой, osteoconductive, безопасной и резорбируется с замещением на костную ткань [10, 11].

Целью настоящей работы было создание серебросодержащего остеопластического материала на основе трикальцийфосфата (ТКФ-Ag), изучение влияния степени замещения кальция на серебро в ТКФ на формирование микроструктуры, свойства керамики, в том числе антибактериальные и матриксные. Учитывая негативные эффекты радикалов на биологические ткани и компоненты имплантатов, была проведена оценка радикалообразующей способности разрабатываемых материалов и определена степень острой цитотоксичности образцов.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исходный порошок ТКФ-Ag получали согласно методике, представленной в работе [12]. Активацию реагентов проводили с использованием планетарной мельницы корундовыми шарами в тефлоновых барабанах при соотношении порошка и жидкости, равном 1:3. Продолжительность взаимодействия составляла 1 ч. Исходные компоненты и их количество брали, исходя из уравнения реакции:



где $x = 0,02; 0,05; 0,25$, т.е. расчетное содержание серебра составляло 1,39, 3,38, и 15,28 масс. % соответственно, что эквивалентно степени замещения 0,04, 0,1 и 0,5 соответственно. Условные формулы соединений имеют следующий вид: ТКФ-Ag(0,04), ТКФ-Ag(0,1) и ТКФ-Ag(0,5).

После завершения реакции порошок отфильтровывали и высушивали при комнатной температуре в течение 24 ч без доступа света.

Керамический материал на основе ТКФ-Ag получали методом пропитки ячеистого полимерного каркаса-матрикса суспензией порошка с последующей сушкой и термообработкой. Для их получе-

ния использовали полимерный матрикс с пористостью 15 пор/см. Образцы обжигали при температуре 950°C в течение 5 ч. Таким образом, были получены серебросодержащие керамические материалы на основе ТКФ в виде гранулята размером 1000 ± 500 мкм в диаметре.

Микроструктуру образцов изучали методом сканирующей электронной микроскопии (СЭМ) на микроскопе Tescan VEGA II. Рентгенофазовый анализ (РФА) полученных соединений после термообработки при 700°C проводили на дифрактометре Shimadzu 6000 в интервале 20–80° по шкале 2 θ . Инфракрасные (ИК) спектры полученных соединений, которым придали вид таблеток, изучали в бромиде калия на инфракрасном спектрометре Nicolet Avatar 330 FT-IR в интервале 400–4000 см⁻¹. Термическую устойчивость оценивали в ходе термогравиметрии (изменение массы в зависимости от изменения температуры) и дифференциально-термического анализа (метод исследования, заключающийся в нагревании или охлаждении образца с определенной скоростью и записи временной зависимости разницы температур между исследуемым образцом и образцом сравнения (эталоном), не претерпевающим никаких изменений в рассматриваемом температурном интервале). Исследования проводили на приборе синхронного термического анализа STA 409 Luxx в температурном диапазоне от 20 до 1200°C при скорости нагревания 10°C в 1 мин. Химический элементный анализ осуществляли с помощью оптического эмиссионного спектрометра с индуктивно-связанной плазмой Optima 5300 DV.

Для определения радикалообразующей способности ТКФ-Ag использовали стандартизированный метод анализа окислительных свойств имплантируемых материалов. Радикалообразующую способность ТКФ-Ag гранулята оценивали по скорости инициирования им окисления кумола, протекающего по цепному свободно-радикальному механизму. Количество поглощенного кислорода в процессе окисления измеряли на газометрической установке по методу [13]. При измерении сосуд с реакционной смесью, состоящей из кумола (1,5–2 мл) и навески гранул, погружали в термостат с температурой опыта 60°C. Сосуд встряхивали с частотой 3–5 циклов в 1 с, чтобы обеспечить насыщение реакционной смеси кислородом воздуха. Через 2 мин после погружения сосуда в термостат (эффективное время прогрева) измеряли скорость поглощения кислорода в ходе реакции по скорости продвижения мениска жидкости в измерительной бюретке. Скорость поглощения кислорода в 1 мл/мин равна $6,81 \cdot 10^{-4}/V$ моль/лс, где V — объем реакционной смеси в мл. Измерение поглощения кислорода позволяет количественно рассчитать радикалообразующую способность (скорость инициирования) исследуемого материала в кумоле [14].

Антибактериальные свойства образцов чистого ТКФ и ТКФ-Ag с расчетным замещением серебра

0,04 и 0,1 изучали на культурах *Escherichia coli* и *Staphylococcus haemolyticus* в концентрации 10^6 в 1 мл в LB-бульоне (Luria-Bertani). В качестве контроля использовали бульонную культуру каждого микроорганизма. Бактерии инкубировали в течение суток при 37°C , после чего производили высеив бульонной культуры на агаризованную среду для подсчета колониеобразующих единиц (КОЕ). ТКФ-Ag в количестве 0,5 г помещали в центр чашки Петри с твердой агаризованной питательной средой (1,5% LB). Затем на плотную питательную среду наносили полутвердый слой агара (0,7% LB) с культурами бактерий в концентрации 10^6 в мл. Образцы инкубировали в течение 24 ч при 37°C . Результаты оценивали по размерам зоны ингибирования роста бактерий, формируемой вокруг гранул исследуемых веществ. Далее образцы фиксировали 10% водным раствором формалина для исследования на сканирующем электронном микроскопе Quanta 200 3D с целью оценки адгезии бактерий на материалах и выявления биопленки.

Антибактериальные свойства образца ТКФ-Ag с расчетным замещением серебра 0,5 изучали на культурах *Staphylococcus haemolyticus* в концентрации 10^6 в 1 мл на кровяном агаре. ТКФ-Ag (0,5) в количестве 0,5 г помещали в чашку Петри. Далее проводили инкубацию в течение 24 ч при 37°C . Результаты оценивали аналогично вышеописанному.

Острая цитотоксичность и матриксные (для клеток) свойства поверхности четырех образцов ТКФ-Ag керамики были изучены в экспериментах *in vitro* на модели перевивной клеточной линии иммортализованных фибробластов человека (ФЧ; ФГУН «Институт молекулярной биологии им. В.Н. Энгельгардта» РАН). Исследования проводили в 96-луночных полистироловых планшетах для культивирования (Costar). За сутки до начала эксперимента все опытные образцы керамики были разложены в планшеты (каждый образец в триплете) и погружены в полную ростовую среду для культивирования для их полного насыщения средой. В день эксперимента из каждой лунки с образцами ростовую среду декантировали и далее вносили ФЧ в посевной плотности 20 тыс. клеток на лунку в объеме 200 мкл среды. Полную замену ростовой среды производили дважды в неделю. Жизнеспособность ФЧ в динамике эксперимента осуществляли с помощью МТТ-теста [15]. Продолжительность культивирования клеток на образцах материалов составляла 1 сут — для определения острой цитотоксичности, 4, 7, 11 и 14 сут — для оценки матриксных свойств их поверхности. Были сформированы следующие группы: контроль — ФЧ на культуральном пластике полистироле (1-я группа) и две опытные группы: ФЧ на образце ТКФ керамики без серебра (2-я группа); ФЧ на образцах ТКФ-Ag(0,5) (3-я группа). По истечении срока культивирования спектрофотометрически (длина волны 540 нм; спектрофотометр Multiscan MCC-340, «Labsystem») во всех группах определяли ве-

личину оптической плотности раствора формазана (продукт конверсии МТТ-тетразолия) и вычисляли для каждого срока наблюдения величину пула жизнеспособных клеток (ПЖК) — отношение величины оптической плотности раствора формазана в опыте к контролю, выраженное в процентах. Критерием наличия острой цитотоксичности исследуемого образца биоматериала является снижение величины ПЖК через 24 ч культивирования более чем на 25%, критерием наличия удовлетворительных матриксных свойств поверхности считается величина ПЖК в конкретный срок наблюдения (3-и, 7, 10 и 14-е сутки), равная или превышающая 100% по отношению к контролю.

Статическую обработку результатов проводили по методу Стьюдента, считая различия достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Химический элементный анализ показал, что порошки ТКФ-Ag содержат серебро в заданных количествах.

Методом РФА установлено, что все синтезированные соединения имеют структуру, сходную со структурой β -трикальцийфосфата. Данные ИК-спектроскопии подтверждают вывод об образовании соединений со структурой ТКФ (витлокит). На рис. 1 представлен ИК-спектр ТКФ-Ag с расчетной степенью замещения кальция на серебро, равной 0,04. ИК-спектры других образцов ТКФ-Ag аналогичны вышеприведенному спектру.

По данным СЭМ частицы порошков ТКФ-Ag имеют размер порядка 200–500 нм (рис. 2). Форма всех частиц близка к сферической. Как видно из рис. 2, между частицами после термообработки при 700°C уже образовались контакты, перешейки, что свидетельствует о повышенной активности данных порошков к спеканию.

На рис. 3 представлены микрофотографии керамики, полученной из синтезированных порошков. Керамика сложена кристаллами преимущественно округлой формы. После выгорания во время обжига образец состоит из крупных кластеров

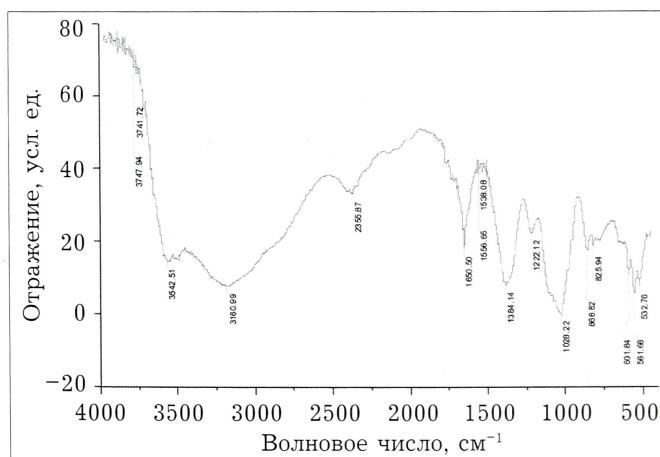


Рис. 1. ИК-спектр ТКФ-Ag при степени замещения 0,04.

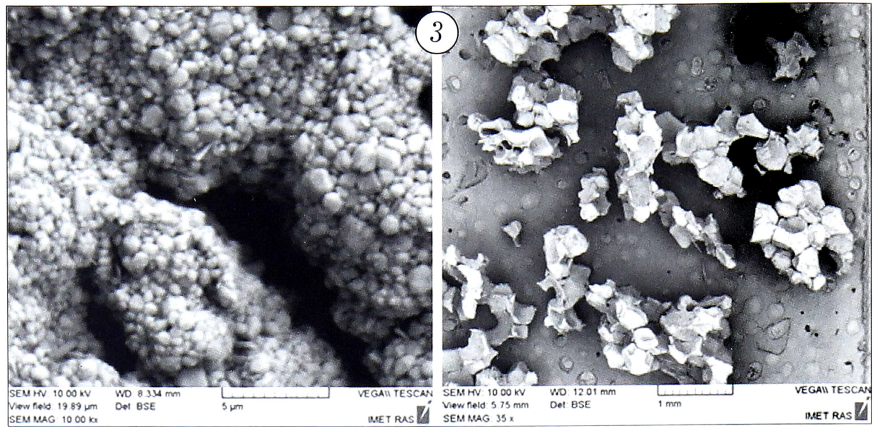
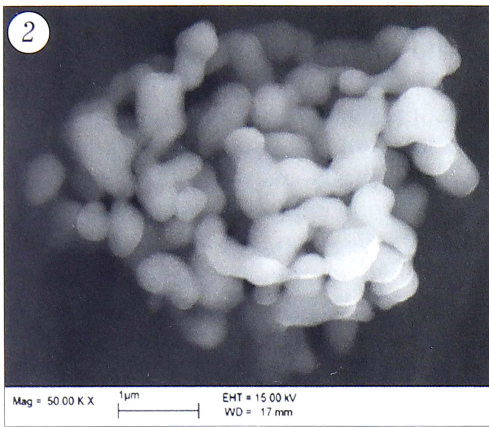


Рис. 2. Микроструктура порошков ТКФ-Ag (температура термообработки 700°C).

Рис. 3. Микроструктура керамических гранул ТКФ-Ag.

материала и крупных сообщающихся пор среднего размера около 200 мкм; а также более мелких, межзеренных пор.

Радикалообразующая способность ТКФ-Ag гранулята в виде характерных кривых поглощения

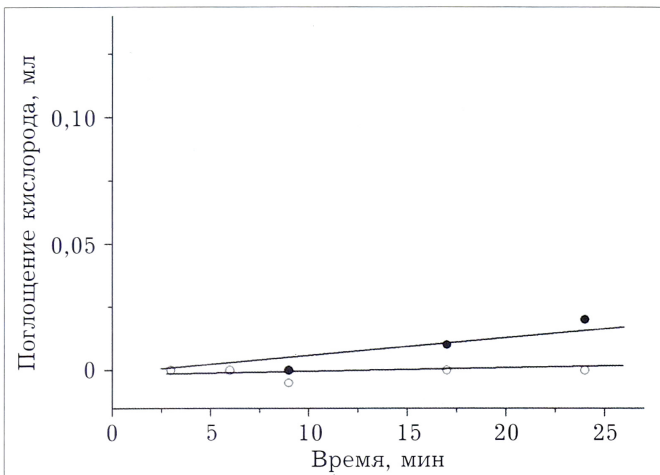


Рис. 4. Поглощение кислорода в присутствии частиц гранулята ТКФ (1) и ТКФ-Ag (2).

кислорода представлена на рис. 4. Установлено, что в присутствии ТКФ-Ag (10 мг/мл) кумол не окисляется в течение всего времени эксперимента. Определена зависимость поглощения кислорода от количества материала. Показано, что в широком диапазоне концентраций (1–100 мг/мл) как «чистый» ТКФ, так и ТКФ-Ag не инициировал окисление кумола.

Тест на антибактериальные свойства материалов показал, что зона ингибирования роста *Staphylococcus haemolyticus* вокруг образца ТКФ-Ag(0,04) составила 1,5 мм, а для *Escherichia coli* — 0,5 мм, вокруг образца ТКФ-Ag(0,1) для *Staphylococcus haemolyticus* — 2 мм, а для *Escherichia coli* — 1 мм соответственно. Вокруг контрольного образца ТКФ без серебра зоны ингибирования роста не формировалось (рис. 5, 6).

Зона ингибирования роста *Staphylococcus haemolyticus* вокруг образца ТКФ-Ag(0,5) составила 2,5 мм (рис. 7).

При исследовании методом СЭМ было установлено, что в гранулах ТКФ-Ag находятся адгезированные бактерии (рис. 8).

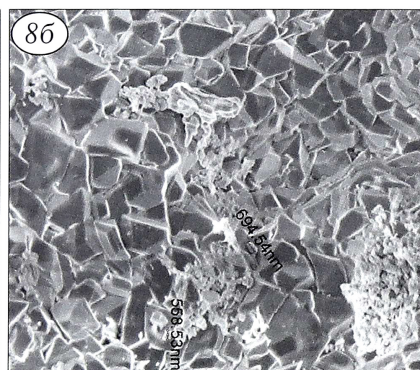
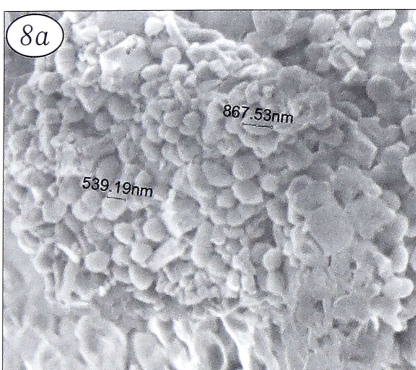
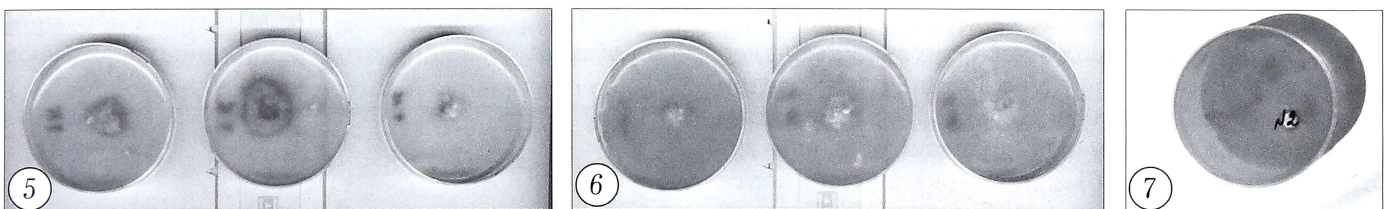


Рис. 5. Зоны ингибирования роста *Staphylococcus haemolyticus*. Слева направо: ТКФ-Ag(0,04), ТКФ-Ag(0,1), ТКФ.

Рис. 6. Зоны ингибирования роста *Escherichia coli*. Слева направо: ТКФ-Ag(0,04), ТКФ-Ag(0,1), ТКФ.

Рис. 7. Зоны ингибирования роста *Staphylococcus haemolyticus* при контакте с ТКФ-Ag(0,5).

Рис. 8. Адгезированные стафилококки на поверхности керамики ТКФ-Ag(0,04) (а) и ТКФ-Ag(0,1) (б).

Показатели величины оптической плотности раствора формазана (в усл. ед.) и ПЖК (в % относительно контроля) при культивировании ФЧ на полистирене и образцах ТКФ и ТКФ-Ag

Материал	Сроки наблюдения, сутки				
	1-е	4-е	7-е	11-е	14-е
Полистирен (1-я группа)	$0,356 \pm 0,012$ 100	$0,816 \pm 0,015$ 100	$1,459 \pm 0,004$ 100	$2,654 \pm 0,041$ 100	$1,951 \pm 0,074$ 100
ТКФ (2-я группа)	$0,295 \pm 0,004^*$ 82,9	$0,784 \pm 0,032$ 96,1	$1,413 \pm 0,071$ 96,9	$2,578 \pm 0,067$ 97,2	$2,296 \pm 0,136$ 117,1
ТКФ-Ag(0,5) (3-я группа)	$0,221 \pm 0,007^*$ 62,1	$0,566 \pm 0,010^*$ 68,1	$0,730 \pm 0,094^*$ 60,0	$1,337 \pm 0,033^*$ 50,4	$1,358 \pm 0,129^*$ 69,6

Примечание. В числителе — показатель оптической плотности, в знаменателе — ПЖК. * — достоверность различий по сравнению с контролем при $p < 0,05$.

При оценке жизнеспособности пула ФЧ через 24 ч культивирования выявлено, что величина оптической плотности раствора формазана и показатель ПЖК в опыте были максимальными во 2-й группе (см. таблицу). Так, для образца ТКФ без серебра показатель оптической плотности раствора формазана составил в этот срок наблюдения 0,295 усл. ед. против 0,356 усл. ед. в контроле, т.е. к поверхности ТКФ прикрепилась и осталась жизнеспособной большая часть популяции высеянных фибробластов (см. таблицу). В 3-й группе около 40% высеянных клеток погибли в течение первых часов культивирования.

В сроки до 11 сут наблюдения показатель оптической плотности раствора формазана, косвенно свидетельствующий о величине пула ФЧ, увеличивался во всех трех группах, при этом во 2-й группе (ТКФ без серебра) динамика роста популяции фибробластов практически не отличалась от таковой в контроле, а в 3-й группе была статистически значимо ниже контрольных значений. К 14-м суткам эксперимента по сравнению с 11-ми сутками клеточный пул фибробластов в 1-й и 2-й группах несколько снизился (см. таблицу), что можно объяснить дефицитом поверхности для клеточной экспансии на этом сроке эксперимента. В 3-й группе величина оптической плотности раствора формазана оставалась практически без изменений. Все вышесказанное подтверждается данными по величине ПЖК на данных материалах в динамике культивирования: на образце ТКФ ПЖК составлял 96,1–117,1%, а на образце ТКФ-Ag(0,5) — 50–69,6% (см. таблицу).

ОБСУЖДЕНИЕ

Существует две основные теории, объясняющие антибактериальный эффект серебра. Суть первой теории заключается в непосредственном контакте бактерий и ионов тяжелых металлов, выделенных при биодegradации носителя; вторая является теорией воздействия свободных радикалов, образующихся из антибактериального вещества [16]. Согласно первой теории ионы металлов, высвобожденные из носителя, воздействуют на внешний мембранный слой бактерии, вызывая структурные

повреждения в виде формирования неравномерных углублений. Подобные нарушения архитектурной обуславливают повышение проницаемости мембраны и сопровождаются прогрессирующей потерей молекул липополисахаридов, мембранных белков, что заканчивается гибелью клетки. Также рассматривается тезис о проникновении ионов серебра внутрь клетки, минуя осаждение на мембране [17]. В этом случае происходит взаимодействие ионов серебра с рибосомальным белком, что в дальнейшем приводит к нарушению синтеза энзимов и белков, необходимых для создания АТФ и, впоследствии, к гибели клетки.

Согласно второй теории антимикробный эффект свободных радикалов основан на формировании гидроксильных радикалов ($\cdot\text{OH}$) и супероксидных анионов (O_2^-) при фотокаталитической реакции на поверхности образцов, содержащих ионы тяжелых металлов. Данные свободные радикалы разрушают структурные элементы клетки, как наружные, так и внутренние, вмешиваясь в механизмы передачи заряда и повреждая ДНК и РНК [18, 19].

Полученные нами результаты изучения радикалообразующей способности и антибактериальной активности свидетельствуют о том, что антибактериальный эффект ТКФ-Ag обусловлен не пагубным действием свободных радикалов, а является следствием осаждения серебра на бактериях.

ВЫВОДЫ

1. Изученные частицы гранулята ТКФ инертны в отношении окисления кумола. При включении в состав ТКФ катионов серебра материал также не проявляет радикалообразующей активности, даже при его концентрации в кумоле, равной 100 мг/мл.

2. Серебросодержащие формы ТКФ оказывают бактериостатическое действие в отношении *Staphylococcus haemolyticus* и *Escherichia coli* в пределах зоны прямого контакта бактерий с препаратом и в области среды, прилегающей к препарату, куда происходит диффузия ионов серебра.

3. Отмечается дозозависимый эффект, проявляющийся в усилении тормозящего эффекта на

размножение вегетативных форм изученных видов бактерий и острой токсичности при увеличении содержания ионов серебра в материале.

4. Установлено, что ТКФ с расчетным замещением 0,5 обладает умеренной цитотоксичностью при сохранении антибактериальных свойств.

5. Целесообразно проведение дальнейших исследований образцов ТКФ-Ag с разной степенью замещения *in vivo* для определения биосовместимости и установления пороговых концентраций препарата, при которых сохраняются антибактериальные свойства и низкая цитотоксичность.

ЛИТЕРАТУРА [REFERENCES]

1. Загородний Н.В. Эндопротезирование тазобедренного сустава. Основы и практика: Руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2011 [Zagorodniy N.V. Total hip arthroplasty. Principles and practice: Manual. Moscow: GEOTAR-Media; 2004 (in Russian)].
2. Briggs T.W.R., Miles J., Aston W. Operative orthopaedics. the Stanmore guide UK, Hodder Arnold, 2010.
3. Bozic K.J., Ries M.D. The impact of infection after total hip arthroplasty on hospital and surgeon resource utilization. J. Bone Joint Surg. Am. 2005; 87: 1746–51.
4. Маловичко В.В. Комплексное лечение больных с гнойно-воспалительными процессами после эндопротезирования тазобедренного сустава: Дис. ... канд. мед. наук. М.; 2004 [Malovichko V.V. Complex treatment of patients with pyo-inflammatory processes after total hip arthroplasty: Cand. med. sci. Diss. Moscow; 2004 (in Russian)].
5. Sculco T.P. The economic impact of infected joint arthroplasty. Orthopedics. 1995; 18: 871–3.
6. Каплан А.В., Махсон Н.Е., Мельникова В.М. Гнойная травматология костей и суставов. М.: Медицина; 1985 [Kaplan A.V., Makhson N.E., Mel'nikova V.M. Purulent traumatology of bones and joints. Moscow: Meditsina; 1985 (in Russian)].
7. Загородний Н.В., Нуждин В.И., Бухтин К.М., Каграманов С.В. Результаты применения бедренных компонентов бесцементной фиксации при ревизионном эндопротезировании тазобедренного сустава. Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. 2012; 4: 15–21 [Zagorodniy N.V., Nuzhdin V.I., Bukhtin K.M., Kagramanov S.V. Results of cementless femoral components use at revision hip arthroplasty. Vestnik travmatologii i ortopedii im. N.N. Priorova. 2012; 4: 15–21 (in Russian)].
8. Загородний Н.В., Нуждин В.И., Бухтин К.М., Каграманов С.В. Результаты применения бедренных компонентов цементной фиксации при ревизионном эндопротезировании тазобедренного сустава. Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. 2012; 3: 32–8 [Zagorodniy N.V., Nuzhdin V.I., Bukhtin K.M., Kagramanov S.V. Results of cemented femur components application at total hip revision arthroplasty.

Vestnik travmatologii i ortopedii im. N.N. Priorova. 2012; 3: 32–8 (in Russian)].

9. Комлев В.С., Баринов С.М., Фадеева И.В. Пористые керамические гранулы из гидроксипатита для системы доставки лекарственных препаратов. Новые технологии – 21 век. 2001; 5: 18–9 [Komlev V.S., Barinov S.M., Fadeeva I.V. Porous ceramic granules of hydroxyapatite for drug delivery system. Novye tekhnologii – 21 vek. 2001; 5: 18–9 (in Russian)].
10. Баринов С.М., Комлев В.С. Биокерамика на основе фосфатов кальция. М.: Наука; 2005 [Barinov S.M., Komlev V.S. Bioceramics based on calcium phosphates. Moscow: Nauka; 2005 (in Russian)].
11. Kotani S., Fujita Y., Kitsugi T., Nakamura T., Yamamoto T., Ohtsuki C., Kokubo T. Bone bonding mechanism of b-tricalcium phosphate. J. Biomed. Mater. Res. 1991; 25 (10): 1303–15.
12. Фадеева И.В., Шворнева Л.И., Баринов С.М., Орловский В.П. Синтез и структура магнийсодержащих гидроксипатитов. Неорганические материалы. 2003; 39 (9): 1102–5 [Fadeeva I.V., Shvorneva L.I., Barinov S.M., Orlovskiy V.P. Synthesis and structure of magnesium-substituted hydroxyapatite. Neorganicheskie materialy. 2003; 39 (9): 1102–5 (in Russian)].
13. ГОСТ Р 52642-2006. Имплантаты для хирургии. Метод определения радикалообразующей активности частиц износа имплантируемых материалов. М.: Стандартинформ; 2007 [State Standard P 52642-2006. Implants for surgery. Method to determine radical forming activity of implanted materials' wear particles. Moscow: Standartinform; 2007 (in Russian)].
14. Булгаков В.Г., Гаврюшенко Н.С., Цепалов В.Ф. Количественная оценка радикалообразующей способности частиц износа ортопедических сплавов. Перспективные материалы. 2004; 3: 49–54 [Bulgakov V.G., Gavryushenko N.S., Tsepalov V.F. Quantitative estimation of radical-generating ability of orthopedics alloys wearing particles. Perspektivnye materialy. 2004; 3: 49–54 (in Russian)].
15. Mossmann T. Rapid colorimetric assay for cellular growth and survivals: application to proliferation and cytotoxicity assays. J. Immunol. Methods. 1983; 65 (1–2): 55–63.
16. Yamamoto N. Classification and antimicrobial mechanism of inorganic antimicrobial agent. J. Inorg. Mater Jpn (Muki-Material). 1999; 6: 468–73.
17. Yamanaka M., Hara K., Kudo J. Characterization of the interaction between silver ions and Escherichia coli by energy-filtering transmission electron microscopy. Sharp. Techn. J. 2005; 91: 45–9.
18. Sunada K., Watanabe T., Hashimoto K. Studies on photokilling of bacteria on TiO₂ thin film. J. Photochem. Photobiol. A. 2003; 156 (1–3): 227–33.
19. Matsumoto N., Sato K., Yoshida K., Hashimoto K., Toda Y. Preparation and characterization of b-tricalcium phosphate co-doped with monovalent and divalent antibacterial metal ions. Acta Biomaterialia. 2009; 5: 3157–64.

Сведения об авторах: Хон В.Э. – аспирант ЦИТО; Загородний Н.В. — профессор, доктор мед. наук, зав. отделением эндопротезирования крупных суставов ЦИТО; Комлев В.С. — доктор техн. наук, вед. науч. сотр. ИМЕТ РАН; Фадеева И.В. — канд. хим. наук, старший науч. сотр. ИМЕТ РАН; Булгаков В.Г. — канд. биол. наук, старший науч. сотр. ОЭТО ЦИТО; Сергеева Н.С. — профессор, доктор биол. наук, рук. отделения прогноза эффективности консервативного лечения МНИОИ; Свиридова И.К. — канд. биол. наук, старший науч. сотр. того же отделения; Толордава Э.Р. — младший науч. сотр. лаборатории генной инженерии патогенных микроорганизмов НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи; Диденко Л.В. — доктор мед. наук, зав. лабораторией анатомии микроорганизмов НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи.

Для контактов: Хон Владимир Эрикович. 127299, Москва, ул. Приорова, д. 10, ЦИТО. Тел.: +7 (926) 570–65–55. E-mail: vladimir.khon@mail.ru.