

## ИССЛЕДОВАНИЕ БИОСОВМЕСТИМОСТИ И АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ СВОЙСТВ СЕРЕБРОСОДЕРЖАЩЕГО ТРИКАЛЬЦИЙФОСФАТА IN VIVO

В.Э. Хон, Н.В. Загородний, В.Е. Мамонов, Е.Н. Гласко, Н.В. Петракова,  
А.Н. Шальнев, Т.Я. Пхакадзе, В.С. Комлев

ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова»  
Минздрава России; Институт металлургии и материаловедения им. А.А. Байкова РАН;  
ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, Москва, РФ

*В статье представлены результаты исследования in vivo серебросодержащего трикальцийфосфата (ТКФ) с различной степенью замещения серебром (ТКФ-Ag). Эксперимент проведен на белых беспородных крысах самки Rattus norvegicus в возрасте 5–6 мес массой тела 300–350 г. Для исследования биосовместимости использовали модель подкожной имплантации ТКФ-Ag (0,5). С целью изучения антибактериальных свойств было сформировано 5 подгрупп (А–Д) по 5 животных. Первым этапом формировали дефект в дистальном отделе бедренной кости, который инфицировали суточными культурами клинических изолятов метициллинрезистентного S. aureus. Вторым этапом (подгруппы Б–Д) проводили ревизионное вмешательство с целью имплантации в инфицированный дефект соответственно ТКФ и ТКФ с различной степенью замещения серебра — 0,04, 0,2 и 0,5. По результатам гистологического исследования образцов тканей с подкожно введенным ТКФ-Ag (0,5) отсутствовали признаки воспалительной реакции и реакции отторжения, что свидетельствует о биосовместимости исследуемого материала. Оптимальными степенями замещения серебра являются 0,2 и 0,5, которые обуславливают высокую антибактериальную активность при монотерапии бактериальной инфекции бедренной кости у крыс при минимально выраженном токсическом влиянии на окружающие ткани и костный мозг.*

**Ключевые слова:** трикальцийфосфат, ионы серебра, биосовместимость, антибактериальные свойства, in vivo.

### *Study of Biocompatibility and Antibacterial Properties of Argentum-Tricalcium Phosphate In Vivo*

V.E. Khon, N.V. Zagorodniy, V.E. Mamonov, E.N. Glasko, N.V. Petrakov,  
A.N. Shal'nev, T.Ya. Pkhakadze, V.C. Komlev

Central Institute of Traumatology and Orthopaedics named after N.N. Priorov,  
A. Baikov Institute of Metallurgy and Materials Science, Hematological Scientific Centre,  
Moscow, Russia

*Study of biocompatibility and antibacterial properties of argentum-containing tricalcium phosphate (TCP) with various degree of substitution by argentum (TCP-Ag) was performed on rat model. Biocompatibility was studied using subcutaneous implantation of TCP-Ag (0.5). Antibacterial properties were studied in 5 subgroups (A–E), 5 animals in every group. At first step a distal femur defect was formed and infected by 24-hours cultures of clinical isolates of methicillin-resistant S. aureus. Second step (subgroups B–E) consisted of revision intervention with implantation of either TCP or TCP-Ag with various degree of substitution by argentum (0.04, 0.2 and 0.5) into infected defect. Histologic examination of tissue samples with subcutaneous implantation of TCP-Ag (0.5) showed the absence of inflammatory and rejection reactions that was indicative of study material biocompatibility. Optimim degrees of Ag substitution were 0.2 and 0.5 that provide high antibacterial activity at monotherapy of femur bacterial infection in rats with minimum pronounced toxic effect on the surrounding tissues and bone marrow.*

**Key words:** tricalcium phosphate, argentum ions, biocompatibility, antibacterial properties, in vivo.

Важным направлением современного неорганического материаловедения является разработка биоматериалов на основе фосфатов кальция [1, 2]. В остеопластической хирургии активно развивается новая концепция регенеративного подхода.

В частности, в рамках данной концепции акцент делается на замещении биоматериала новой костной тканью, а материалу отводят роль активного источника необходимых для построения костной ткани элементов, лишь первоначально осуществ-

вляющего опорную функцию. В связи с этим одним из главных требований, предъявляемых к материалам, является контролируемый процесс биодеградации, при котором скорость растворения материала должна соответствовать скорости образования новой костной ткани [2]. Одним из материалов, удовлетворяющих данным требованиям, является трикальцийфосфат (ТКФ) с химической формулой  $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ . В настоящее время ТКФ выпускают за рубежом в промышленных масштабах и используют в качестве материала для остеопластики костных дефектов (BCP BiCalPhos («Medtronic», MN), Biosel («Depuy Bioland», Франция), BonaGraft («Biotech One», Тайвань), BoneCeramic («Straumann», Швейцария), BoneSave (Stryker Orthopaedics, США), Calciresorb («CeraVer», Франция) и др.).

С другой стороны, оперативное вмешательство сопряжено с риском развития инфекционных осложнений. Например, перипротезная инфекция при эндопротезировании тазобедренного сустава считается одним из наиболее тяжелых осложнений. Одним из эффективных способов подавления инфекционного процесса считается система доставки лекарственных препаратов непосредственно в очаг, например антибактериальных веществ с использованием остеопластических материалов. Возможен альтернативный подход — внедрение антибактериальных компонентов в состав материала. Наиболее перспективным для этих целей представляется использование синтетических фосфатов кальция, аналогов минеральной составляющей костной ткани, содержащих ионы серебра. Ионы серебра обладают антибактериальным эффектом в отношении многих возбудителей инфекционных процессов и не вызывают аллергических и токсических реакций у человека [3].

Целью настоящей работы было изучить биосовместимость и антибактериальные свойства ТКФ-Ag в эксперименте на животных.

#### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Синтез серебросодержащих порошков ТКФ-модификации проводили с использованием механохимической активации исходных реагентов. Исходные компоненты и их количество брали, исходя из схемы реакции:



где  $x=0,02; 0,1; 0,25$ , т.е. расчетное содержание серебра составляло 1,38, 6,58, и 15,28 масс. % соответственно, что эквивалентно степени замещения 0,04, 0,2 и 0,5 соответственно. Условные формулы соединений имеют следующий вид: ТКФ-Ag (0,04), ТКФ-Ag (0,2) и ТКФ-Ag (0,5). Керамику получали методом пропитки органического ячеистого материала суспензией на основе исходного порошка ТКФ, сушкой и последующим выжиганием полимерной составляющей. Материалы имели вид гранулята со средним размером частиц  $500 \pm 100$  мкм

в диаметре. Образцы исследовали методами рентгенофазового анализа (РФА, Shimadzu XRD-6000), сканирующей электронной микроскопии (СЭМ, Tescan Vega II SBU), инфракрасной (ИК) спектроскопии (Nikolet Avatar 330 FT-IR) и элементного количественного химического анализа.

Для изучения антибактериальных свойств использовали суточные культуры клинических изолятов метициллинрезистентного *S. aureus* (MRSA,  $5 \cdot 10^4$  КОЕ). Последний был выбран эмпирически как один из наиболее встречаемых возбудителей инфекционных осложнений после эндопротезирования [4].

Экспериментальные исследования проведены на белых беспородных крысах самки *Rattus norvegicus* в возрасте 5–6 мес массой тела 300–350 г. Все крысы жили в индивидуальных клетках и содержались в помещении с контролируемой благоприятной температурой. Содержание и использование лабораторных животных соответствовало международным рекомендациям по проведению медико-биологических исследований с использованием животных.

Результаты эксперимента оценивали с помощью клинического, бактериологического и патоморфологического исследований.

До и после оперативного вмешательства у всех подопытных измеряли массу, температуру тела, объем бедра, оценивали общее состояние (аппетит, активность) и местные воспалительные реакции (отечность, гиперемия, местная гипертермия, нарушение функции) в области послеоперационной раны.

Для исследования биосовместимости в экспериментах *in vivo* использовали модель подкожной имплантации ТКФ-Ag (0,5), так как материал именно с данной степенью замещения в предыдущих экспериментах *in vitro* проявил оптимальное соотношение цитотоксичности и антибактериальной активности. Была сформирована группа I из 6 подопытных, по 2 особи на каждый срок наблюдения (2, 4 и 12 нед).

Мех в области планируемого вмешательства перед операцией удаляли. Оперативное вмешательство осуществляли под наркозом (0,1 мл золетил 100 внутримышечно), крысу фиксировали на операционном столе в положении на животе, далее обрабатывали кожные покровы растворами антисептиков, паравертебрально производили кожный разрез в проекции грудного отдела позвоночника. Затем отсепаровывали кожные покровы от подкожно-жировой клетчатки и формировали «карман»  $0,5 \text{ см}^2$ , в который вводили образцы керамики, предварительно промытые в физрастворе. Рану ушивали. Животное после выхода из наркоза возвращали в одностороннюю клетку для дальнейшего наблюдения.

Вывод из эксперимента производили через 2, 4, и 12 нед после операции. Для гистологического исследования извлекали участок, охватывающий

послеоперационную рану и прилежащие ткани.

Для изучения антибактериальных свойств была сформирована группа II, подразделенная в зависимости от способа лечения на 5 подгрупп по 5 подопытных животных в каждой. Подгруппы А и Б являлись контрольными (А — без лечения, Б — незамещенная серебром форма ТКФ), в подгруппах В, Г и Д использовали ТКФ с разной степенью замещения серебром: 0,04, 0,2 и 0,5 соответственно. Контрольные группы А и Б были сформированы для изучения спонтанного самоизлечения.

Оперативное вмешательство подопытным из подгрупп Б–Д производили в два этапа: инфицирование и ревизия (повторная операция с целью закладки изучаемого биоматериала в инфицированный дефект); в подгруппе А осуществляли одноэтапное инфицирование суточными культурами клинических изолятов MRSA.

За основу экспериментальной модели были взяты несколько стандартных методик, которые адаптировали под необходимые параметры [5, 6].

Первый этап: под наркозом (0,1 мл золетил 100 внутримышечно) крысу фиксировали на операционном столе в положении на спине, латеральным парапателлярным разрезом производили доступ к дистальному отделу бедренной кости. Пателлофemorальный комплекс смещали кнутри, открывая межмышечное пространство бедренной кости, которое обрабатывали по центру тонкой спицей Киршнера ( $d=1$  мм). Инфицирование осуществляли путем введения инсулиновым шприцом до 0,5 мл взвеси MRSA, пателлофemorальный комплекс возвращали на прежнее место, рану ушивали. Животное после выхода из наркоза возвращали в одноместную клетку для дальнейшего наблюдения.

В послеоперационном периоде после ухудшения общего состояния и появления местных признаков воспаления, что происходило в среднем на 7-е сутки после инфицирования, выполняли вторую операцию.

Второй этап: под наркозом (0,1 мл золетил 100 внутримышечно) крысу фиксировали на операционном столе в положении на спине, латеральным парапателлярным разрезом производили доступ к дистальному отделу бедренной кости по послеоперационному рубцу. Иссекали спайки, осуществляли забор отделяемого из раны для микробиологического исследования, пателлофemorальный комплекс смещали кнутри, открывая межмышечное пространство бедренной кости. В сформированный ранее дефект бедренной кости вводили стерильный образец керамики до полного заполнения искусственного канала, пателлофemorальный комплекс возвращали на прежнее место, рану ушивали кожными швами. Животное после выхода из наркоза возвращали в одноместную клетку для дальнейшего наблюдения.

В сроки наблюдения от 30 дней после первого оперативного вмешательства проводили вывод из

эксперимента путем внутривенного введения сверхдозы (3–5 мл) золетила 100, микробиологический посев и забор материала (бедренной кости) для микро-КТ и гистологического исследования.

Препараты для гистологического исследования готовили стандартным способом: после фиксации исследуемых фрагментов в 10% формалине костные фрагменты подвергали декальцинации. После заливки в парафин срезы толщиной 3 мкм окрашивали гематоксилином и эозином, по Ван Гизону и на ретикулин. Гистологические препараты изучали под микроскопом Zeiss Axioskop 40, микрофотосъемку осуществляли с помощью цифровой видеокамеры Electronic Eyepiece MD-130.

Материал статически обработан с помощью программы GraphPad Prism 6.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

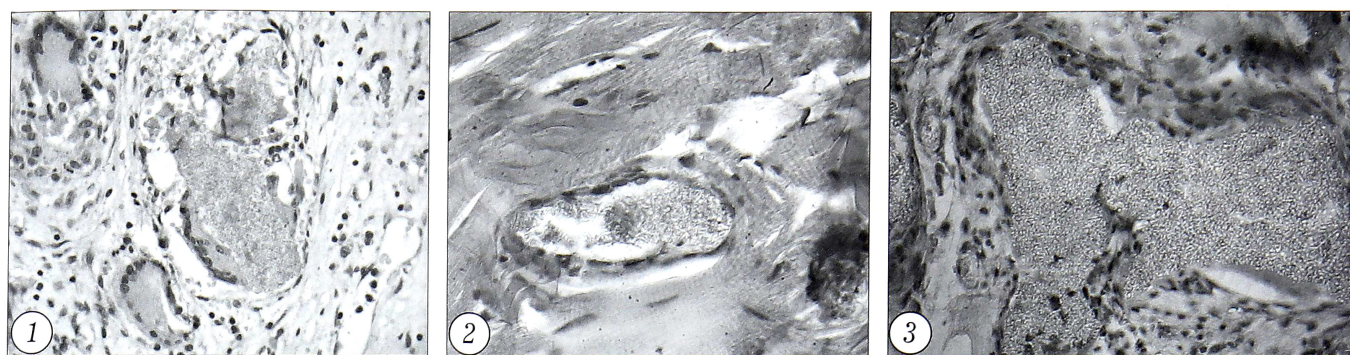
При проведении аттестации порошков ТКФ-Аg методом химического элементного анализа, РФА, СЭМ, ИК-спектроскопии было установлено, что все синтезированные соединения содержат серебро в заданных количествах и имеют структуру, сходную со структурой  $\beta$ -ТКФ (технические аспекты данных исследований были отражены ранее [7]).

Результаты гистологического исследования образцов с подкожно введенным ТКФ-Аg (0,5) в группе I свидетельствовали об отсутствии признаков воспалительной реакции и реакции отторжения, что говорит о биосовместимости исследуемого материала. Уже через 2 нед после операции конгломерат из гранул гомогенной структуры оказался окруженным тонкой соединительнотканной капсулой. Каждая гранула была окружена тонкой соединительнотканной капсулой с наличием гигантских многоядерных клеток моноцитарно-макрофагального ряда (клетки инородных тел), непосредственно прилежащих к керамической поверхности (рис. 1).

Через 4 нед после имплантации структура гранул становилась более разреженной, отмечалась потеря целостности биоматериала вследствие его рассасывания, сформировались многочисленные полости внутри самого керамического материала, отмечалось утолщение соединительнотканной капсулы (рис. 2).

Через 12 нед после подкожной имплантации биокерамического материала между отдельными гранулами и окружающей соединительной тканью образовались пустоты, отмечалось значительное утолщение соединительнотканной капсулы, внутреннее пространство гранул продолжало разрыхляться и имело вид сетки с полостями, в которые активно заселялись фибробласты, также отмечался процесс неоваскуляризации (рис. 3).

Результаты наблюдения за экспериментальными животными группы II показали, что в среднем на 7-е сутки после этапа инфицирования во всех подгруппах наблюдались признаки воспаления: местная гиперемия, отечность, гипертермия, сни-



**Рис. 1.** Микрофото гистологического препарата подкожной клетчатки крысы через 2 нед после подкожной имплантации ТКФ-Аг (0,5). х 200. Видны участки керамики с начинающейся формироваться соединительнотканной капсулой, отдельно лежащие гигантские клетки инородных тел.

Здесь и на рис. 2–8 окраска гематоксилином и эозином.

**Рис. 2.** Микрофото гистологического препарата через 4 нед после подкожной имплантации ТКФ-Аг (0,5). х 200. Очаг инкапсулированного материала в мышечном слое кожи, потеря структурной целостности биоматериала.

Очаг инкапсулированного материала в мышечном слое кожи, потеря структурной целостности биоматериала.

**Рис. 3.** Микрофото гистологического препарата через 12 нед после при подкожной имплантации ТКФ-Аг (0,5). х 200. Материал, покрытый соединительнотканной капсулой, с элементами соединительной ткани, проросшей внутрь гранулы; прилегающие очаги неоваскуляризации.

Материал, покрытый соединительнотканной капсулой, с элементами соединительной ткани, проросшей внутрь гранулы; прилегающие очаги неоваскуляризации.

жение массы тела, увеличение диаметра оперированной конечности (см. таблицу). При посеве отделяемого из раны во всех наблюдениях на первом и втором этапах был выявлен MRSA.

В подгруппе А 4 из 5 крыс скончались в сроки от 11 до 24 сут, у представителей данной группы наблюдалось постепенное нарастание признаков воспаления, значительное снижение массы тела и потеря аппетита.

Единственная крыса из подгруппы А, сохранившая жизнедеятельность до 30-го дня с момента операции, была планомерно выведена из эксперимента. Стоит отметить, что у данной крысы, вплоть до вывода из эксперимента, клинически отмечались явные признаки воспаления, стойкое снижение массы (с 317,19 до 280,41 г), плохой аппетит, нарастающая общая слабость и снижение опорности оперированной конечности.

*Клинические показатели экспериментальных животных*

Клинические показатели		Срок наблюдения			
		исходно	7 дней	14 дней	30 дней
Подгруппа А	масса тела, г	321,0±8,70	312,9±4,97	302,9±5,85	280,41
	температура, °С	39,00±0,46	39,80±0,51	40,05±0,44	39,66
	объем бедра, см	N	↑	↑↑	↑↑
	признаки воспаления	–	++	+++	++
Подгруппа Б	масса тела, г	322,2±10,82	315,6±4,42	318,1±4,32	299,3±3,95
	температура, °С	39,06±0,29	39,92±0,47	39,63±0,28	38,84±0,42
	объем бедра, см	N	↑	↑	↑
	признаки воспаления	–	++	++	++
Подгруппа В	масса тела, г	315,9±6,06	307,8±4,59	311,9±1,48	303,4±8,42
	температура, °С	38,87±0,52	40,01±0,44	38,85±0,32	38,65±0,16
	объем бедра, см	N	↑	↑↑	↑↑
	признаки воспаления	–	+	+	+
Подгруппа Г	масса тела, г	328,0±7,08	312,1±6,92	315,9±6,06	325,6±7,66
	температура, °С	38,89±0,32	39,87±0,55	39,33±0,28	38,90±0,46
	объем бедра, см	N	↑	↑↑	↑
	признаки воспаления	–	+	+	–
Подгруппа Д	масса тела, г	321,6±2,10	313,4±3,72	316,0±5,94	319,1±1,30
	температура, °С	38,74±0,49	39,91±0,52	39,05±0,52	38,90±0,39
	объем бедра, см	N	↑	↑	N/↑
	признаки воспаления	–	+	–	–

Примечание. – — признаки воспаления отсутствуют, + — выражены слабо, ++ — выражены умеренно, +++ — выраженные признаки воспаления.

При гистологическом исследовании выявлялась картина выраженного воспалительного процесса: множественные очаги некроза костных балок и костного мозга, признаки аплазии костного мозга (рис. 4).

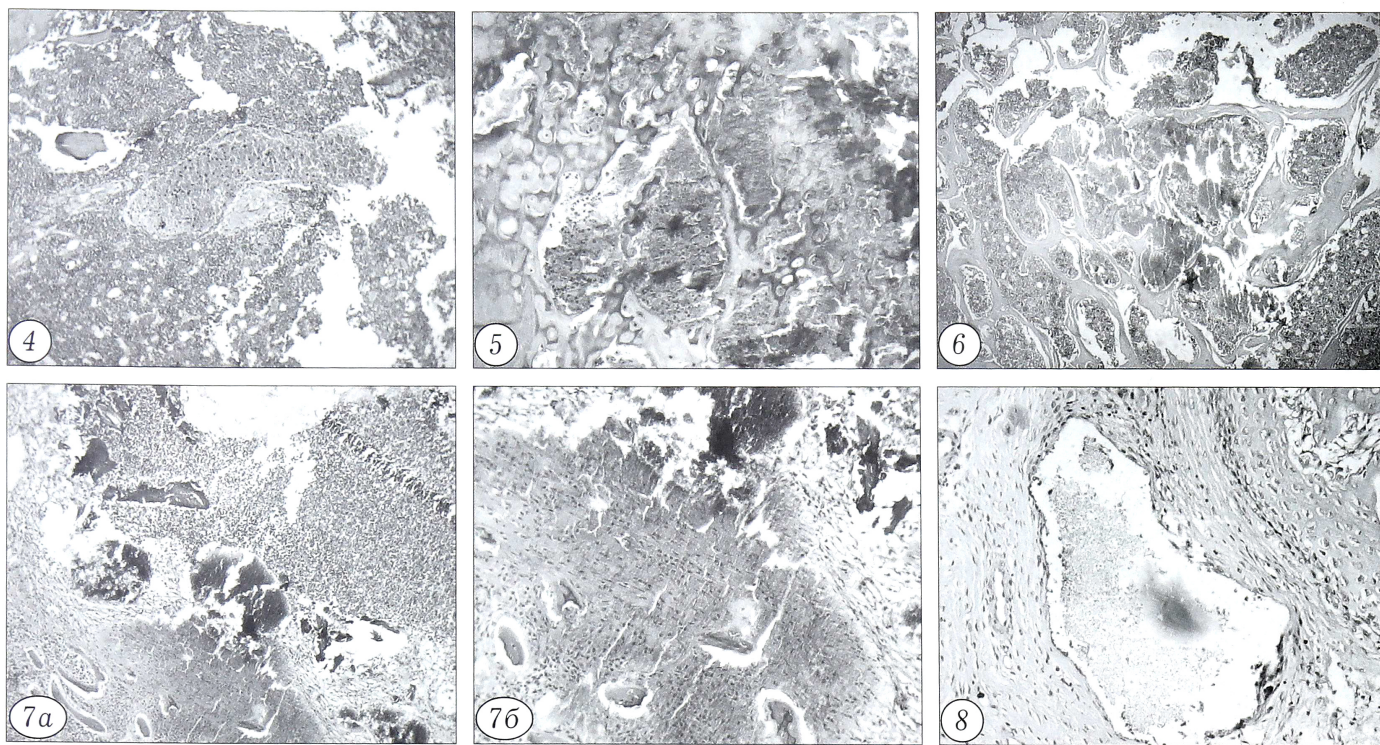
У животных подгруппы Б также констатировали высокую летальность: 3 из 5 крыс скончались в сроки от 15 до 21 сут со дня операции. Однако у выживших крыс отмечалась тенденция к улучшению состояния: снижение темпов потери массы тела, небольшое повышение аппетита, уменьшение выраженности местных признаков воспаления, частичная опора на оперированную конечность. При гистологическом исследовании выявлялись множественные очаги некроза костных балок и костного мозга (рис. 5).

По нашему мнению, улучшение состояния у этих животных было обусловлено ограничением инфекционного процесса после закрытия сформированного дефекта остеопластическим мате-

риалом на основе ТКФ, что способствовало активации компенсаторных возможностей организма крыс и благоприятно сказалось на их состоянии. Улучшение также может быть связано с проведенной на 7-е сутки ревизией, в ходе которой невольно произошло дренирование гнойного очага. Однако хороших результатов не было получено в связи с наличием действующих очагов инфекции.

Таким образом, установлено, что ТКФ не воспринимается организмом как чужеродный материал и препятствует распространению инфекции, в отличие от костного воска или цемента [8].

Представители подгруппы В (ТКФ-Аг (0,04)) также продемонстрировали высокую летальность: 3 из 5 крыс скончались в сроки от 3 до 10 сут после ревизионного вмешательства. У выживших крыс отмечалось снижение местных признаков воспаления, слабость, нарастающая потеря аппетита. Патоморфологическая картина была представле-



**Рис. 4.** Микрофото гистологического препарата дистального отдела бедренной кости крысы подгруппы А, х 100. Виден очаг кровоизлияния в костном мозге.

**Рис. 5.** Микрофото гистологического препарата дистального отдела бедренной кости крысы подгруппы Б, 31-й день после инфицирования, х 100. Множественные очаги некроза костных балок и костного мозга.

**Рис. 6.** Микрофото гистологического препарата дистального отдела бедренной кости крысы подгруппы В, 31-й день после инфицирования, х 50. Множественные кровоизлияния и участки некроза костного мозга и балок.

**Рис. 7.** Микрофото гистологических препаратов дистального отдела бедренной кости крысы подгруппы Г, 31-й день после инфицирования, х 100.

*а* — очаги некроза костных балок и костного мозга, участки новообразования костной ткани, очаговый фиброз стромы, материал с перифокальной соединительнотканной капсулой; *б* — участки новообразования костной ткани, капилляры.

**Рис. 8.** Микрофото гистологического препарата дистального отдела бедренной кости крысы подгруппы Д, 31-й день после инфицирования, х 200.

Массивные соединительнотканые разрастания вокруг исследуемого материала.

на множественными кровоизлияниями и участками некроза (рис. 6).

Мы считаем, что вышеописанные результаты являются следствием недостаточного действия ТКФ-Ag (0,04) на зону инфицирования, т. е. использование образцов керамики ТКФ-Ag с низким содержанием серебра следует признать нецелесообразным.

Все подопытные животные из подгрупп Г и Д (ТКФ-Ag (0,2) и (0,5)) выжили. На 4–5-е сутки после ревизионного вмешательства отмечались признаки ремиссии инфекционного процесса, постепенное восстановление потери массы тела, улучшение апатита, активности и опоры на оперированную конечность. При этом в подгруппе Д регистрировали более интенсивное снижение признаков воспаления.

При гистологическом исследовании препаратов подгруппы Г и Д в зоне дефекта можно было наблюдать очаги некроза костных балок и костного мозга, обнаруженные вне зоны контакта с исследуемым материалом, которые являлись последствиями бактериального воспаления. Признаков токсического повреждения костного мозга и трабекул губчатой кости мышечка выявлено не было (рис. 7). Также были найдены единичные частично резорбированные гранулы ТКФ-Ag, окруженные соединительнотканными оболочками, на фоне интактного костного мозга и костных балок (рис. 8).

Таким образом, исходя из данных эксперимента, можно говорить о том, что ТКФ-Ag (0,2) и ТКФ-Ag (0,5) обладают высокой антибактериальной активностью при монотерапии бактериальной инфекции бедренной кости у крыс. На фоне антибактериального эффекта исследуемого материала токсическое влияние на окружающие ткани и костный мозг было выражено минимально.

#### ВЫВОДЫ

1. Гистологическое исследование тканей с подкожно введенным образцом керамики ТКФ-Ag (0,5) показало отсутствие признаков воспалительной реакции и реакции отторжения, что свидетельствует о биосовместимости исследуемого материала.

2. Оптимальными степенями замещения серебра в ТКФ являются 0,2 и 0,5; образцы с указанным содержанием серебра проявляли высокую анти-

бактериальную активность при монотерапии бактериальной инфекции бедренной кости у крыс, практически не оказывая токсического воздействия на окружающие ткани и костный мозг.

#### ЛИТЕРАТУРА [REFERENCES]

1. *Баринов С.М., Комлев В.С.* Биокерамика на основе фосфатов кальция. М.: Наука; 2005: 215 [*Barinov S.M., Komlev V.S.* Calcium phosphate-based bioceramics. Moscow: Nauka; 2005: 215 (in Russian)].
2. *Баринов С.М.* Керамические и композиционные материалы на основе фосфатов кальция для медицины. Успехи химии. 2010; 79: 15–32 [*Barinov S.M.* Calcium phosphate-based ceramic and composite materials for medicine. Uspekhi khimii. 2010; 79: 15–32 (in Russian)].
3. *Matsumoto N., Sato K., Yoshida K., Hashimoto K., Toda Y.* Preparation and characterization of *v*-tricalcium phosphate co-doped with monovalent and divalent antibacterial metal ions. *Acta Biomaterialia*. 2009; 5 (8): 3157–64.
4. *Хон В.Э., Загородний Н.В., Жадин А.В., Кузьменков К.А., Цискарашвили А.В.* Роль операции Гирдлестона в лечении инфекционных осложнений после эндопротезирования тазобедренного сустава. Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. 2013; 3: 25–30 [*Khon V.E., Zagorodniy N.V., Zhadin A.V., Kuz'menkov K.A., Tsiskarashvili A.V.* Role of Girdlestone operation in treatment of infectious complications after total hip arthroplasty. *Vestnik travmatologii i ortopedii im. N.N. Priorova*. 2013; 3: 25–30 (in Russian)].
5. *Zak O., Sande M.* Handbook of animal models of infection. London: Academic Press; 1998: 599–604.
6. *Bernthal N.M., Stavakis A.I., Billi F., Cho J.S., Kremen T.J., Simon S.I. et al.* A mouse model of post-arthroplasty staphylococcus aureus joint infection to evaluate in vivo the efficacy of antimicrobial implant coatings. *PLoS ONE*; 2010; 5 (9): e12580.
7. *Хон В.Э., Загородний Н.В., Комлев В.С., Фадеева И.В., Булгаков В.Г., Сергеева Н.С. и др.* Влияние степени замещения кальция серебра в трикальцийфосфате на его биологические свойства in vitro. Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. 2013; 4: 23–8 [*Khon V.E., Zagorodniy N.V., Komlev V.S., Fadeev I.V., Bulgakov V.G., Sergeeva N.S., et al.* Influence of the degree of calcium substitution by argentum in tricalcium phosphate on its biological properties in vitro. *Vestnik travmatologii i ortopedii im. N.N. Priorova*. 2013; 4: 23–8 (in Russian)].
8. *Nelson D.R., Buxton T.B., Luu Q.N., Rissing J.P.* The promotional effect of bone wax on experimental Staphylococcus Aureus osteomyelitis. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1990; 99: 977–80.

**Сведения об авторах:** *Хон В.Э.* — аспирант ЦИТО; *Загородний Н.В.* — профессор, доктор мед. наук, зав. отделением эндопротезирования крупных суставов; *Мамонов В.Е.* — канд. мед. наук, науч. рук. отделения реконструктивно-восстановительной ортопедии для больных гемофилией ГНЦ; *Гласко Е.Н.* — канд. мед. наук; *Петракова Н.В.* — мл. науч. сотр. ИМЕТ РАН; *Шальнев А.Н.* — доктор мед. наук, зав. отделением экспериментальной травматологии и ортопедии ЦИТО; *Пхакадзе Т.Я.* — доктор мед. наук, зав. отделением микробиологии ЦИТО; *Комлев В.С.* — доктор техн. наук, вед. науч. сотр. ИМЕТ РАН.

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