

DOI: <https://doi.org/10.17816/vto630216>

Бактерицидная активность экспериментальных образцов имплантатов из титанового сплава с кальций-фосфатным покрытием и антибактериальным компонентом в отношении грамотрицательных патогенов (экспериментальное исследование)

А.В. Попков¹, А.Л. Шастов¹, И.В. Шипицына¹, Н.А. Кононович¹, С.И. Твердохлебов²,
А.И. Козельская², С.И. Горенинский², К.Н. Верзунова²

¹ Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. академика Г.А. Илизарова, Курган, Россия;

² Томский национальный исследовательский политехнический университет, Томск, Россия

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Индуцирование остеомиелита может быть вызвано грамотрицательной микрофлорой, чаще всего *P. aeruginosa*, *Acinetobacter spp.*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.* Эффективным признано двухэтапное лечение по методике Маскулет, но ведётся поиск технологий одноэтапного оперативного лечения. Использование погружных металлических конструкций с биоактивным кальций-фосфатным покрытием в сочетании с антибактериальным компонентом может профилактировать развитие инфекционных осложнений, уменьшить количество рецидивов остеомиелита и одновременно ускорить процессы остеогенеза.

Цель. Оценка бактерицидных свойств экспериментальных образцов имплантатов из титанового сплава с кальций-фосфатным покрытием и антибактериальным компонентом в отношении грамотрицательных патогенов.

Материалы и методы. Авторы осуществили одноцентровое сплошное проспективное неослепленное экспериментальное исследование *in vitro*. Использовали диско-диффузионный метод. Тестировали диски из титанового сплава ВТ6 с кальций-фосфатным покрытием, импрегнированные антибиотиками амикацин, цефепим и цефотаксим в концентрациях 2,5/5,0/7,5 мкг. Тест-культуры: музейные штаммы бактерий *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Acinetobacter baumannii* ATCC 19606, *Klebsiella pneumoniae* ATCC 700603. Результаты оценивали по диаметру зоны задержки роста микроорганизмов вокруг диска.

Результаты. Авторы исследования определили, что бактерицидные свойства в отношении *Klebsiella pneumoniae* проявляются при импрегнации на металлическую биоактивную подложку амикацина и цефатоксима в концентрации от 2,5 мкг, цефепима — в концентрации от 7,5 мкг. В отношении *Pseudomonas aeruginosa* бактерицидный эффект выражен при импрегнации амикацина в концентрации от 5 мкг и цефепима в концентрации от 7,5 мкг. В отношении *Acinetobacter baumannii* тестируемые концентрации антибактериальных препаратов бактерицидных свойств не проявили. Ограничения исследования заключались в том, что бактерицидный эффект изучали только в отношении грамотрицательных музейных штаммов бактерий. В случае использования клинических штаммов могут быть различия.

Заключение. Возможно обеспечить бактерицидные свойства поверхности погружных металлических конструкций, предназначенных для травматологии и ортопедии, в частности в отношении грамотрицательных бактерий, с использованием известных антибактериальных препаратов. Однако их эффективность зависит от используемого антибиотика и его концентрации.

Ключевые слова: хронический остеомиелит; имплантат; бактерицидный эффект; грамотрицательные бактерии.

Как цитировать:

Попков А.В., Шастов А.Л., Шипицына И.В., Кононович Н.А., Твердохлебов С.И., Козельская А.И., Горенинский С.И., Верзунова К.Н. Бактерицидная активность экспериментальных образцов имплантатов из титанового сплава с кальций-фосфатным покрытием и антибактериальным компонентом в отношении грамотрицательных патогенов (экспериментальное исследование) // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. 2024. Т. 31, № 4. С. 517–526. DOI: <https://doi.org/10.17816/vto630216>

DOI: <https://doi.org/10.17816/vto630216>

Bactericidal activity of experimental samples of titanium alloy implants with a calcium phosphate coating and an antibacterial component against gram-negative pathogens (experimental study)

Arnold V. Popkov¹, Alexander L. Shastov¹, Irina V. Shipitsyna¹, Natalia A. Kononovich¹, Sergei I. Tverdokhlebov², Anna I. Kozelskaya², Semen I. Goreninskii², Kseniya N. Verzunova²

¹ Russian Ilizarov Scientific Center for Restorative Traumatology and Orthopaedics, Kurgan, Russia;

² Tomsk Polytechnic University, Tomsk, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: Gram-negative bacteria, specifically *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* spp., *Klebsiella* spp., and *Enterobacter* spp., can cause osteomyelitis. Two-stage treatment according to the Masquelet technique is considered effective; however, single-stage surgical treatment options are also being investigated. Submerged implants with bioactive antimicrobial calcium phosphate coating may prevent infectious complications, reduce the incidence of osteomyelitis relapses, and accelerate osteogenesis.

AIM: To assess bactericidal properties of experimental titanium implants with antimicrobial calcium phosphate coating against gram-negative bacteria.

MATERIALS AND METHODS: A single-center, continuous, prospective, open-label experimental in vitro study was performed. The disk diffusion test was used. BT6 titanium disks with calcium phosphate coating, impregnated with amikacin, cefepime, and cefotaxime (2.5/5.0/7.5 µg), were tested. Reference cultures: archival strains of *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 27853), *Acinetobacter baumannii* (ATCC 19606), and *Klebsiella pneumoniae* (ATCC 700603). The results were assessed by the inhibition zone diameter around a disk.

RESULTS: The study found that impregnating a bioactive metal base with amikacin and cefotaxime at a dose of ≥ 2.5 µg or cefepime at a dose of ≥ 7.5 µg results in bactericidal activity against *Klebsiella pneumoniae*. Amikacin at a dose of ≥ 5 µg and cefepime at a dose of ≥ 7.5 µg provide bactericidal activity against *Pseudomonas aeruginosa*. Antibiotic doses used in the study had no bactericidal effect against *Acinetobacter baumannii*. The bactericidal effect was only investigated in relation to archival gram-negative bacteria strains, which is a limitation of this study. Using clinical strains may yield different results.

CONCLUSION: Commonly used antibiotics may provide bactericidal properties of the surface of submerged implants designed for traumatic and orthopedic surgery, notably against gram-negative bacteria. However, the efficacy of implants depends on the selected antibiotic and its concentration.

Keywords: chronic osteomyelitis; implant; bactericidal effect; gram-negative bacteria.

To cite this article:

Popkov AV, Shastov AL, Shipitsyna IV, Kononovich NA, Tverdokhlebov SI, Kozelskaya AI, Goreninskii SI, Verzunova KN. Bactericidal activity of experimental samples of titanium alloy implants with a calcium phosphate coating and an antibacterial component against gram-negative pathogens (experimental study). *N.N. Priorov Journal of Traumatology and Orthopedics*. 2024;31(4):517–526. DOI: <https://doi.org/10.17816/vto630216>

Received: 10.04.2024

Accepted: 26.04.2024

Published online: 28.10.2024

ОБОСНОВАНИЕ

Хронический остеомиелит является одной из наиболее тяжёлых патологий опорно-двигательного аппарата, при которой ремиссии процесса удаётся достигнуть лишь в 70–80% случаев, а нередко для спасения жизни пациента приходится прибегать к ампутации конечности (16,75%) [1, 2]. Хроническое течение данного заболевания сопровождается формированием гнойных затёков, костных секвестров и бактериальных колоний в виде биоплёнки [3].

При хроническом остеомиелите в преобладающем количестве случаев (45–80% наблюдений) из гнойного очага выделяют грамположительные бактерии рода *Staphylococcus* [4, 5]. Но, несмотря на это, грамотрицательные микроорганизмы также индуцируют заболевание. Наиболее распространёнными и актуальными представителями неферментирующих грамотрицательных бактерий при остеомиелите считаются штаммы *P. aeruginosa* и *Acinetobacter spp.*, среди энтеробактерий — штаммы *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.* [6, 7]. Рядом авторов показано, что выявление микст-инфекции отмечается у 37,4% обследованных пациентов, из них, в свою очередь, ассоциация *P. aeruginosa* и *S. aureus* встречается в каждом четвёртом случае (25%) [8].

Радикальная остеонекрэкзектомия приводит к формированию дефектов костной ткани разного объёма, которые в подавляющем большинстве случаев требуют последующего замещения для воссоздания максимально возможной анатомии кости с сохранением опорной функции конечности, а также, при необходимости, заполнения «мёртвого» пространства [9].

Общепризнанным и широко тиражированным является двухэтапное оперативное лечение остеомиелита по методике Маскулет, когда первым этапом проводится остеонекрэкзектомия с заполнением полученного дефекта цементным спейсером из полиметилметакрилата с антибактериальным препаратом. Вторым этапом, через 6–8 недель, цемент заменяют, чаще костным трансплантатом. Недостатком данного варианта является тот факт, что для этого требуется выполнение повторного оперативного вмешательства на уже рубцово-изменённом сегменте. Это, в свою очередь, может привести к неблагоприятным последствиям, в том числе включающим дополнительные моральные и физические страдания пациента [10]. По этой причине исследователи предлагают различные экспериментальные материалы для проведения одноэтапного оперативного лечения остеомиелита [9, 11].

В настоящее время наблюдается рост интереса, в том числе и коммерческого, к травматолого-ортопедическим имплантатам как с остеоиндуктивным, так и с антибактериальным эффектом [12, 13]. В Российской Федерации востребованность подобного рода медицинских изделий в год может достигать 135 тысяч [14].

Цель исследования — оценка бактерицидных свойств экспериментальных образцов имплантатов из титанового

сплава с кальций-фосфатным покрытием и антибактериальным компонентом в отношении грамотрицательных патогенов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Выполнено одноцентровое сплошное проспективное экспериментальное исследование *in vitro*.

Критерии соответствия

Все тестовые образцы имплантатов были изготовлены из сплава титана ВТ6 и не имели механических повреждений. Представляли собой диски диаметром $10,0 \pm 1$ мм и толщиной 1,0 мм с кальций-фосфатным покрытием, сформированным методом микродугового оксидирования (МДО) на оригинальной установке Томского политехнического университета, и, в том числе, с верхним полимерным слоем с инкорпорированными антибактериальными препаратами.

Условия проведения

Экспериментальное исследование выполняли на базе НИИЦ ТО им. академика Г.А. Илизарова Минздрава России.

Продолжительность исследования

Исследование выполнено в период с января по март 2024 года.

Описание медицинского вмешательства

Основной исход исследования

Основным исходом исследования являлось наличие или отсутствие антибактериальной активности в виде зоны подавления роста микробных культур вокруг дисков. Чем больше диаметр зоны подавления роста, тем более активен препарат в отношении исследуемых культур.

Дополнительные исходы исследования

В ходе выполнения исследования не предполагали выявления дополнительных ожидаемых результатов.

Методы регистрации исходов

Для определения антибактериальных свойств тестируемых образцов использовали диско-диффузионный метод определения антибиотикочувствительности микроорганизмов.

С этой целью на свежеприготовленный газон суточной микробной тест-культуры апплицировали исследуемые образцы имплантатов. Время между приготовлением газона микробной культуры и аппликацией составляло не более 15 минут. Чашки Петри с посевами инкубировали в термостате при температуре 35 ± 1 °C в течение 18–20 часов при обычной атмосфере. После этого в отражённом свете выполняли измерение зоны задержки роста (при её наличии). Рабочую суспензию тест-культур

готовили из культуры каждого тест-штамма, выращенного на плотной питательной среде (МПА) при температуре 37 °С в течение 18–24 ч. В качестве питательной среды использовали агар Мюллера–Хинтона.

Этическая экспертиза

Возможность проведения данного исследования одобрена решением Комитета по этике НМИЦ ТО им. академика Г.А. Илизарова Минздрава России на заседании № 1(71) от 28.04.2022 г.

Статистический анализ

Применялись следующие методы статистического анализа данных:

- для анализа результатов исследования использовали программу AtteStat 13.1 (Гайдышев И.П., Россия);
- количественные данные были представлены в виде таблицы;
- определяли значения медианы (Me), стандартное отклонение (SD), а также нижний и верхний квартили (Q1–Q3).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты (участники) исследования

В качестве тест-культур использовали музейные штаммы бактерий, принадлежащих к трём таксонам: *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Acinetobacter baumannii* ATCC 19606, *Klebsiella pneumoniae* ATCC 700603.

Все тестируемые имплантаты (диски) имели кальций-фосфатное покрытие, сформированное методом микродугового оксидирования, и, в том числе, с верхним полимерным слоем с инкорпорированными антибактериальными препаратами в трёх концентрациях (в соответствии с выделенными группами). В качестве электролита для нанесения покрытия использовали пересыщенный раствор СаО (ХЧ, ООО «Компонент-Реактив», Москва, Российская Федерация) в 10% растворе H_3PO_4 с добавлением 10 г/л дисперсного гидроксиапатита (ХЧ, «Fluidinova»,

Майя, Португалия). Параметры процесса МДО были следующими: напряжение — 320 В, скорость нарастания напряжения — 3 В/с, частота следования импульсов — 200 Гц, длительность импульса — 100 мкс, время формирования — 15 минут. Толщина покрытия составляла $42,0 \pm 2,1$ мкм. После нанесения кальций-фосфатного покрытия образцы помещали в 1 мл 1% раствора хитозана (ООО «Сонат», Россия, $M_w \approx 350$ кДа, степень диацелирования 0,14) в 0,8% молочной кислоте с содержанием амикацина, цефепима или цефотаксима 2,5, 5,0 или 7,5 масс.% в сухом веществе. Образцы выдерживали в растворе хитозана под действием ультразвука в течение 10 минут. После этого высушивали при 60 °С в течение 24 часов.

В группе контроля использовались диски с кальций-фосфатным покрытием ($n=5$).

В группе сравнения 1 — диски с кальций-фосфатным покрытием с верхним полимерным слоем с инкорпорированным антибиотиком амикацин в концентрации 2,5 мкг ($n=5$); 5,0 мкг ($n=5$); 7,5 мкг ($n=5$).

В группе сравнения 2 — диски с кальций-фосфатным покрытием с верхним полимерным слоем с инкорпорированным антибиотиком цефепим в концентрации 2,5 мкг ($n=5$); 5,0 мкг ($n=5$); 7,5 мкг ($n=5$).

В группе сравнения 3 — диски с кальций-фосфатным покрытием с верхним полимерным слоем с инкорпорированным антибиотиком цефотаксим в концентрации 2,5 мкг ($n=5$); 5,0 мкг ($n=5$); 7,5 мкг ($n=5$).

Основные результаты исследования

В контрольной группе эксперимента вокруг дисков на поверхности агара с нанесёнными газонами микробных культур отсутствовала зона задержки роста бактерий (рис. 1).

Количественные данные, характеризующие бактерицидные свойства тестовых образцов имплантатов групп сравнения по отношению к микробным тест-культурам, представлены в табл. 1.

Анализ полученных результатов позволил выявить зависимость антибактериальной активности исследуемых образцов групп сравнения по отношению



Рис. 1. Группа контроля: а — *Pseudomonas aeruginosa*, б — *Acinetobacter baumannii*, в — *Klebsiella pneumoniae*.

Fig. 1. Control group: a — *Pseudomonas aeruginosa*, b — *Acinetobacter baumannii*, c — *Klebsiella pneumoniae*.

Таблица 1. Бактерицидные свойства тестовых образцов имплантатов по отношению к микробным тест-культурам, Ме (Q1-Q3)

Table 1. Bactericidal properties of implant test samples in relation to microbial test cultures, Me (Q1-Q3)

Штаммы микробов	Антибиотик	Зона задержки роста, мм		
		Концентрация 2,5 мкг	Концентрация 5 мкг	Концентрация 7,5 мкг
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Амикацин	0	14,9 (13,4; 15,9)*	16,6 (16,3; 17,1)* $p=0,04$
	Цефепим	0	0	14,3 (14,1; 14,7)
	Цефотаксим	0	0	0
<i>Acinetobacter baumannii</i>	Амикацин	0	0	0
	Цефепим	0	0	0
	Цефотаксим	0	0	0
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Амикацин	16,9 (16,5; 18,6)	18,7 (17,2; 19,3)	20,8 (20,1; 21,9)* $p_1=0,006; p_2=0,0059$
	Цефепим	0	0	16,7 (16,5; 16,8)*
	Цефотаксим	12,7 (12,6; 13,1)	14,1 (13,8; 14,1)* $p_1=0,007$	13,8 (13,4; 14)* $p_1=0,005$

Примечание. * — значимые различия по сравнению с концентрацией 2,5 мкг (p_1) и 5 мкг (p_2).

Note. * — significant differences compared to concentrations of 2.5 μg (p_1) and 5 μg (p_2).

к граммотрицательным микробным тест-культурам от используемого антибиотика и его концентрации.

На чашках с культурами *P. aeruginosa* наблюдали отсутствие роста бактерий вокруг дисков, пропитанных амикацином в концентрации 5,0 и 7,5 мкг (рис. 2).

Штаммы *A. baumannii* были устойчивы к амикацину в тестируемых концентрациях, на чашках наблюдали сплошной рост.

Все диски с амикацином подавляли рост бактерий *K. pneumoniae* (рис. 3), что было сильнее выражено при концентрации антибиотика 5,0 и 7,5 мкг.

Цефепим в концентрации 7,5 мкг подавлял рост бактерий *P. aeruginosa* и *K. pneumoniae* (рис. 4). Вокруг дисков с цефепимом в концентрации 2,5 и 5,0 мкг наблюдали сплошной рост микробных культур. Диски с цефепимом

не оказывали антибактериального эффекта в отношении штаммов *A. baumannii*.

Цефотаксим в тестируемых концентрациях подавлял рост микробных культур *K. pneumoniae* (рис. 5). В отношении бактерий *P. aeruginosa* и *A. baumannii* диски с цефотаксимом в исследуемых концентрациях были неэффективны.

Дополнительные результаты исследования

Дополнительные исходы в процессе выполнения исследования зарегистрированы не были.

Нежелательные явления

При выполнении исследования нежелательные явления не отмечались.

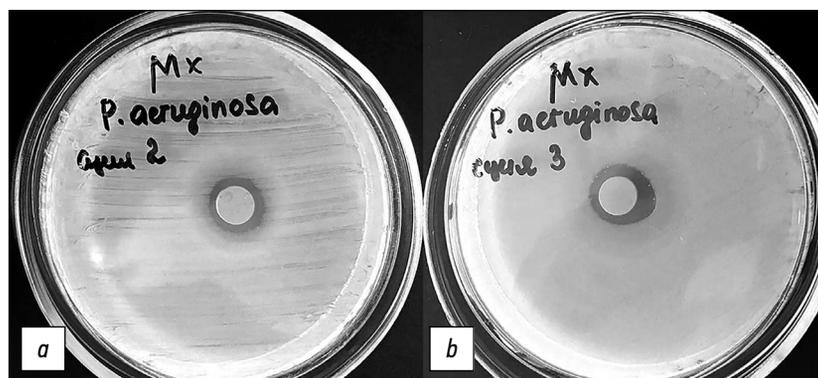


Рис. 2. Воздействие амикацина в составе композитного покрытия на музейные культуры *Pseudomonas aeruginosa*: а — концентрация 5,0 мкг, б — концентрация 7,5 мкг.

Fig. 2. The effect of amikacin, as part of a composite coating, on museum cultures of *Pseudomonas aeruginosa*: a — concentration 5.0 μg , b — concentration 7.5 μg .

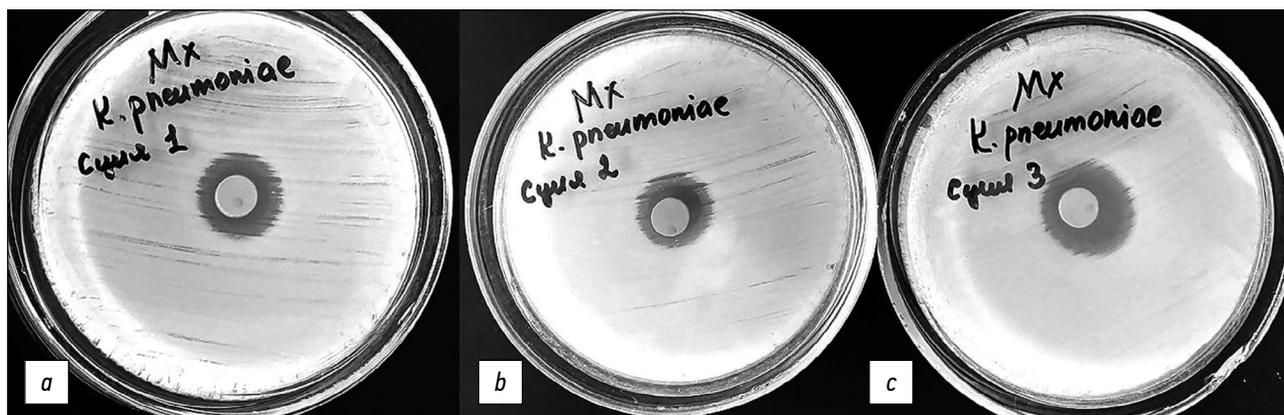


Рис. 3. Воздействие амикацина в составе композитного покрытия на музейные культуры *Klebsiella pneumoniae*: *a* — концентрация 2,5 мкг, *b* — концентрация 5,0 мкг, *c* — концентрация 7,5 мкг.

Fig. 3. The effect of amikacin, as part of a composite coating, on museum cultures of *Klebsiella pneumoniae*: *a* — concentration 2.5 µg, *b* — concentration 5.0 µg, *c* — concentration 7.5 µg.

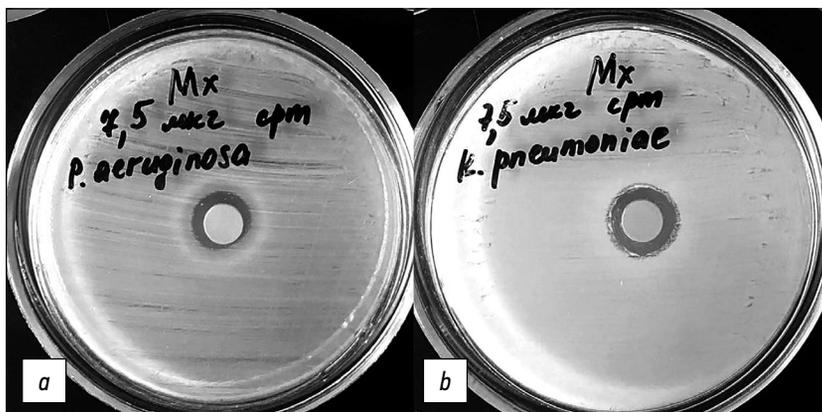


Рис. 4. Воздействие цефепима в концентрации 7,5 мкг в составе композитного покрытия на музейные культуры: *a* — *Pseudomonas aeruginosa*, *b* — *Klebsiella pneumoniae*.

Fig. 4. The effect of cefepime at a concentration of 7.5 µg, in the composition of a composite coating, on museum cultures: *a* — *Pseudomonas aeruginosa*, *b* — *Klebsiella pneumoniae*.



Рис. 5. Воздействие цефотаксима в составе композитного покрытия на музейные культуры *Klebsiella pneumoniae*: *a* — концентрация 2,5 мкг, *b* — концентрация 5,0 мкг; *c* — концентрация 7,5 мкг.

Fig. 5. The effect of cefotaxime in the composition of the composite coating on museum cultures of *Klebsiella pneumoniae*: *a* — concentration 2.5 µg; *b* — concentration 5.0 µg; *c* — concentration 7.5 µg.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

В отношении *Pseudomonas aeruginosa* бактерицидным эффектом обладают инкорпорированные в верхний полимерный слой композитного покрытия амикацин в концентрации от 5 мкг и цефепим в концентрации от 7,5 мкг. В отношении *Klebsiella pneumoniae* бактерицидные свойства выражены для образцов с амикацином и цефотаксимом в концентрациях от 2,5 мкг, цефепимом в концентрации от 7,5 мкг. Бактерицидный эффект в отношении *Acinetobacter baumannii* для образцов с амикацином, цефепимом и цефотаксимом в концентрациях до 7,5 мкг не обеспечивается.

Обсуждение основного результата исследования

В последние годы в структуре возбудителей хронического остеомиелита произошли изменения в сторону увеличения числа выделений полирезистентных грамотрицательных бактерий, среди которых *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, *K. pneumoniae* занимают лидирующие позиции и относятся к группе ESKAPE-патогенов [6]. По данным мультицентрового исследования «МАРАФОН», среди нозокомиальных штаммов *K. pneumoniae*, выделенных в РФ за период 2015–2016 гг., отмечен высокий процент устойчивых к цефотаксиму штаммов (90,2%), из которых 75,6% являются продуцентами β-лактамаз расширенного спектра [15]. Распространённость резистентных к карбапенемам штаммов *P. aeruginosa*, по данным разных авторов, варьирует от 22 до 95% [16]. Согласно исследованиям D.W. Wareham и соавт., доля устойчивых к карбапенемам изолятов *A. baumannii* за последние восемь лет увеличилась на 50% [17]. Проблема карбапенем-резистентных штаммов особо актуальна, поскольку отсутствуют альтернативные антибактериальные препараты для лечения инфекций, ассоциированных с данными возбудителями.

Ввиду распространения полирезистентных штаммов бактерий системная антибактериальная терапия инфекций костей и суставов зачастую становится неэффективной. Среди альтернативных методов перспективным считается использование имплантируемых изделий с антибактериальным покрытием на основе костного цемента, импрегнированного антибиотиками широкого спектра действия [12]. Ведётся поиск препаратов, обладающих не только бактерицидной активностью в отношении ведущих возбудителей инфекции, но и способностью длительно поддерживать необходимую концентрацию в очаге инфекции, препятствуя размножению бактерий. Изучаются синергизм и кинетика высвобождения препаратов, подбираются оптимальные концентрации антибиотиков. Так, например, Д.В. Тапальский и соавт. в своей работе изучали антибактериальную активность образцов на основе костного цемента, импрегнированного фосфомицином и меропенемом, в отношении штаммов *P. aeruginosa* и *S. aureus*. Авторами сделано заключение о наличии активности

препаратов в отношении антибиотикочувствительных изолятов [18]. В работе В.А. Конева и соавт. показана эффективность фосфомицина в составе костного цемента в отношении чувствительных штаммов *K. pneumoniae* и *S. aureus* [19].

Основной целью нашего исследования было подобрать наиболее эффективные антибактериальные препараты в отношении ведущих грамотрицательных бактерий при хроническом остеомиелите, которые возможно в сочетании с остеоиндуктивным компонентом нанести на металлическую подложку.

Анализ полученных результатов показал, что наибольшей бактерицидной активностью обладали диски с амикацином в трёх тестируемых концентрациях в отношении *K. pneumoniae* и в концентрациях 5,0 и 7,5 мкг — в отношении *P. aeruginosa*. Похожий эффект был получен при тестировании дисков с цефепимом (7,5 мкг) в отношении *K. pneumoniae*. Менее выраженные бактерицидные свойства были отмечены у дисков с цефотаксимом в трёх концентрациях по отношению к *K. pneumoniae* и с цефепимом (7,5 мкг) — в отношении *P. aeruginosa*.

Ограничения исследования

Основным ограничением можно считать тот факт, что антимикробный эффект тестируемых образцов имплантатов изучался в отношении музейных штаммов бактерий. В случае использования клинических штаммов могут быть различия. В последующем для подтверждения безопасности и эффективности погружных медицинских изделий для травматологии и ортопедии с новыми функциональными покрытиями (биоактивными в сочетании с антимикробными свойствами) необходимо проведение экспериментов *in vivo* на мелких и крупных лабораторных животных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты выполненного исследования продемонстрировали возможность обеспечения не только биоактивных, но и дополнительно бактерицидных свойств поверхности погружных конструкций, предназначенных для травматологии и ортопедии, в частности в отношении грамотрицательных бактерий, с применением известных антибактериальных препаратов. Однако их эффективность может зависеть от используемого антибиотика и его концентрации.

Клиническое применение погружных металлических конструкций, в частности из титана или его сплавов, с биоактивным кальций-фосфатным покрытием в сочетании с антибактериальным компонентом позволит снизить количество рецидивов остеомиелита, а также профилактировать инфекционные осложнения при лечении открытых переломов или при других ортопедических операциях и ускорить процессы репаративного остеогенеза в области имплантации. Увеличение локальной концентрации

антибактериального вещества в изменённых тканях со сниженным кровотоком не потребует введения максимально возможных парентеральных суточных доз антибиотиков, снижая неблагоприятный эффект на органы и системы организма.

ДОПОЛНИТЕЛЬНО

Вклад авторов. А.В. Попков — концепция и дизайн исследования, написание текста; А.Л. Шастов — концепция и дизайн исследования, написание текста; И.В. Шипицына — сбор и обработка материала, анализ полученных данных, написание текста; Н.А. Кононович — дизайн исследования, анализ полученных данных, написание текста; С.И. Твердохлебов — концепция и дизайн исследования; написание текста; А.И. Козельская — сбор и обработка материала; С.И. Горенинский — сбор и обработка материала; К.Н. Верзунова — сбор и обработка материала. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Источник финансирования. Исследование и подготовка публикации проведены в рамках государственного задания «Структурированные титановые имплантаты с управляемыми биологическими свойствами» (2023–2025 гг.) и при финансовой поддержке Министерства здравоохранения РФ. Исследование выполнялось в рамках договора о сотрудничестве между ТПУ и ФГБУ «НМИЦ травматологии и ортопедии им. акад. Г.А. Илизарова». Изготовление тестовых образцов имплантатов выполнялось при финансовой поддержке ТПУ. Изготовление образцов с композитными покрытиями выполнялось в рамках НИР, поддержанной Минобрнауки, № FSWW-2023-0007 «Разработка

фундаментальных основ создания материалов, изделий, средств доставки, устройств контроля и визуализации для персонифицированной медицины и онкологии».

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с проведённым исследованием и публикацией настоящей статьи.

ADDITIONAL INFO

Author contribution. A.V. Popkov — concept and design of the study, writing the text; A.L. Shastov — concept and design of the study, writing the text; I.V. Shipitsyna — collection and processing of materials, analysis of data obtained, writing the text; N.A. Kononovich — research design, data analysis, writing the text; S.I. Tverdokhlebov — concept and design of the study, writing the text; A.I. Kozelskaya — collection and processing of materials; S.I. Goreninsky — collection and processing of materials; K.N. Verzunova — collection and processing of materials. All authors confirm that their authorship meets the international ICMJE criteria (all authors have made a significant contribution to the development of the concept, research and preparation of the article, read and approved the final version before publication).

Funding source. The research and preparation of the publication were carried out within the framework of a state assignment and with the financial support of the Ministry of Health of the Russian Federation: "Structured titanium implants with controlled biological properties" (2023–2025). The production of test samples of implants was carried out with the financial support of TPU. Samples preparation with composite coatings for this research was supported by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation, project Nauka FSWW-2023-0007.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Conterno L.O., Turchi M.D. Antibiotics for treating chronic osteomyelitis in adults // *Cochrane database of systematic reviews*. 2013. Vol. 2013, № 9. P. CD004439. doi: 10.1002/14651858.CD004439.pub3.
2. Jiang N., Ma Y.F., Jiang Y., et al. Clinical Characteristics and Treatment of Extremity Chronic Osteomyelitis in Southern China: A retrospective analysis of 394 consecutive patients // *Medicine (Baltimore)*. 2015. Vol. 94, № 42. P. e1874. doi: 10.1097/MD.0000000000001874
3. Brady R.A., Leid J.G., Calhoun J.H., Costerton J.W., Shirtliff M.E. Osteomyelitis and the role of biofilms in chronic infection // *FEMS Immunology & Medical Microbiology*. 2008. Vol. 52, № 1. P. 13–22. doi: 10.1111/j.1574-695X.2007.00357.x
4. García del Pozo E., Collazos J., Cartón J.A., Camporro D, Asensi V. Bacterial osteomyelitis: microbiological, clinical, therapeutic, and evolutive characteristics of 344 episodes // *Rev Esp Quimioter*. 2018. Vol. 31, № 3. P. 217–225.
5. Ключин Н.М., Науменко З.С., Розова Л.В., Леончук Д.С. Микрофлора хронического остеомиелита плечевой кости // *Гений ортопедии*. 2014. № 3. С. 57–59. EDN: SNRZUL
6. Шипицына И.В., Осипова Е.В., Леончук Д.С., Судницын А.С. Мониторинг ведущей грамотрицательной микрофлоры и антибиотикорезистентности при остеомиелите // *Гений ортопедии*. 2020. Т. 26, № 4. С. 544–547. doi: 10.18019/1028-4427-2020-26-4-544-547
7. Fantoni M., Taccari F., Giovannenze F. Systemic antibiotic treatment of chronic osteomyelitis in adults // *European Review for Medical & Pharmacological Sciences*. 2019. Vol. 23, 2 Suppl. P. 258–270. doi: 10.26355/eurrev_201904_17500
8. Плиска Н.Н., Токубаева Д.Г. Микробиологическая этиология остеомиелита и её эмпирическая терапия // *Травматология жёне ортопедия*. 2020. Т. 53, № 3. С. 31–37. doi: 10.52889/1684-9280-2020-3-53-31-37
9. 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. Т. 27, № 2, С. 232–236. doi: 10.18019/1028-4427-2021-27-2-232-236
10. Подкосов О.Д., Говоров М.В., Паршиков М.В., Чемянов Г.И., Пиманчев О.В. Повышение эффективности хирургического восстановления больших костных дефектов при посттрав-

матическом остеомиелите конечностей // Медицинский вестник ГВКГ им. Н.Н. Бурденко. 2023. Т. 13, № 3. С. 77–84. doi: 10.53652/2782-1730-2023-4-3-77-84

11. Цискарашвили А.В., Меликова Р.Э., Волков А.В., и др. In vivo эффективность полимерных гидрогелей, импрегнированных антибактериальным препаратом, при хроническом остеомиелите // Гений ортопедии. 2023. Т. 29, № 5. С. 535–545. doi: 10.18019/1028-4427-2023-29-5-535-545

12. Walter N., Rupp M., Krüchel J., Alt V. Individual and commercially available antimicrobial coatings for intramedullary nails for the treatment of infected long bone non-unions: a systematic review // *Injury*. 2022. Vol. 53, № 3. P. S74–S80. doi: 10.1016/j.injury.2022.05.008

13. Попков А.В., Попков Д.А., Кононович Н.А., Горбач Е.Н., Твердохлебов С.И. Возможности остеогенной активности интрамедуллярных имплантатов в зависимости от технологии нанесения кальций-фосфатного покрытия (экспериментальное исследование) // Успехи современного естествознания. 2015. № 5. С. 142–145. EDN: UCMJIX

14. Шастов А.Л., Ермаков А.М., Попков А.В., и др. Оценка потребности в биоактивных имплантатах с антимикробными свойствами при лечении пациентов с ортопедической патологией, осложнённой инфекцией // Медицинская техника. 2024. Т. 343, № 1. С. 39–41. EDN: HRPCXO

15. Сухорукова М.В., Зейдельштейн М.В., Иванчик Н.В., и др. Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов

Enterobacterales в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования МАРАФОН 2015–2016 // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2019. Т. 21, № 2. С. 147–159. doi: 10.36488/смас.2019.2.147-159

16. Чёренькая Т.В., Годков М.А. «Проблемные» полирезистентные бактерии — возбудители внутрибольничных инфекций у пациентов в критических состояниях (обзор литературы) // Журнал им. Н.В. Склифосовского. Неотложная медицинская помощь. 2015. № 3. С. 30–35.

17. Wareham D.W., Bean D.C., Khanna P., et al. Bloodstream infection due to *Acinetobacter* spp.: epidemiology, risk factors and impact of multidrug resistance // *Eur J Clin Microbiol. Infect Dis*. 2008. Vol. 27, № 7. P. 607–612. doi: 10.1007/s10096-008-0473-y

18. 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. Т. 24, № 4. С. 105–110. doi: 10.21823/2311-2905-2018-24-4-105-110

19. Конев В.А., Божкова С.А., Нетьлько Г.И., и др. Результаты применения фосфомицина для импрегнации остеозамещающих материалов при лечении хронического остеомиелита // Травматология и ортопедия России. 2016. Т. 22, № 2. С. 43–56. EDN: WTICWB

REFERENCES

1. Conterno LO, Turchi MD. Antibiotics for treating chronic osteomyelitis in adults. *Cochrane database of systematic reviews*. 2013;2013(9):CD004439. doi: 10.1002/14651858.CD004439.pub3
2. Jiang N, Ma YF, Jiang Y, et al. Clinical Characteristics and Treatment of Extremity Chronic Osteomyelitis in Southern China: A retrospective analysis of 394 consecutive patients. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(42):e1874. doi: 10.1097/MD.0000000000001874
3. Brady RA, Leid JG, Calhoun JH, Costerton JW, Shirtliff ME. Osteomyelitis and the role of biofilms in chronic infection. *FEMS Immunology & Medical Microbiology*. 2008;52(1):13–22. doi: 10.1111/j.1574-695X.2007.00357.x
4. García del Pozo E, Collazos J, Cartón JA, Camporro D, Asensi V. Bacterial osteomyelitis: microbiological, clinical, therapeutic, and evolutive characteristics of 344 episodes. *Rev Esp Quimioter*. 2018;31(3):217–225.
5. Kliushin NM, Naumenko ZS, Rozova LV, Leonchuk DS. Microflora of chronic humeral osteomyelitis. *Genij ortopedii*. 2014;3:57–59. (In Russ.). EDN: SNRZUL
6. Shipitsyna IV, Osipova EV, Leonchuk DS, Sudnitsyn AS. Monitoring of gram-negative bacteria and antibiotic resistance in osteomyelitis. *Genij ortopedii*. 2020;26(4):544–547. (In Russ.). doi: 10.18019/1028-4427-2020-26-4-544-547
7. Fantoni M, Taccari F, Giovannenze F. Systemic antibiotic treatment of chronic osteomyelitis in adults. *European Review for Medical & Pharmacological Sciences*. 2019;23(2 Suppl):258–270. doi: 10.26355/eurrev_201904_17500
8. Pliska NN, Tokubayeva DG. Microbiological etiology of osteomyelitis and its empirical therapy. *Traumatology and orthopedics*. 2020;53(3):31–37. (In Kazakhstan). doi: 10.52889/1684-9280-2020-3-53-31-37
9. Afanasyev AV, Bozhkova SA, Artyukh VA, et al. The use of synthetic bone substitutes in the one-stage treatment of patients with chronic osteomyelitis. *Genij ortopedii*. 2021;27(2):232–236. (In Russ.). doi: 10.18019/1028-4427-2021-27-2-232-236
10. Podkosov OD, Govorov MV, Parshikov MV, Chemyanov GI, Pimanchev OV. Increasing the effectiveness of surgical recovery of large bone in post-traumatic osteomyelitis of the extremities. *Medical Bulletin of Main Military Clinical Hospital named after N.N. Burdenko*. 2023;13(3):77–84. (In Russ.). doi: 10.53652/2782-1730-2023-4-3-77-84.
11. Tsiskarashvili AV, Melikova RE, Volkov AV, et al. In vivo efficacy of polymer hydrogels impregnated with an antibacterial drug in chronic osteomyelitis. *Genij ortopedii*. 2023;29(5):535–545. (In Russ.). doi: 10.18019/1028-4427-2023-29-5-535-545
12. Walter N, Rupp M, Krüchel J, Alt V. Individual and commercially available antimicrobial coatings for intramedullary nails for the treatment of infected long bone non-unions: a systematic review. *Injury*. 2022;53(3):S74–S80. doi: 10.1016/j.injury.2022.05.008
13. Popkov AV, Popkov DA, Kononovich NA, Gorbach EN, Tverdokhlebov SI. Possibilities of osteogenic activity of intramedullary implants depending on the technology of applying calcium-phosphate coating (experimental study). *Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya*. 2015;5:142–145. (In Russ.). EDN: UCMJIX
14. Shastov AL, Ermakov AM, Popkov AV, et al. Assessment of the need for bioactive implants with antimicrobial properties in the treatment of patients with orthopedic pathology complicated by infection. *Medicinskaya tekhnika*. 2024;343(1):39–41. (In Russ.). EDN: HRPCXO

15. Sukhorukova MV, Edelstein MV, Ivanchik NV, et al. Antimicrobial resistance of nosocomial enterobacterales isolates in russia: results of multicenter epidemiological study "MARATHON 2015–2016". *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2019;21(2):147–159. (In Russ.). doi: 10.36488/cm.2019.2.147-159
16. Chernenkaya TV, Godkov MA. The "Challenging" multidrug-resistant pathogens of nosocomial infections in critically ill patients (a literature review). *Zhurnal im N.V. Sklifosovskogo Neotlozhnaya meditsinskaya pomoshch*. 2015;(3):30–35. (In Russ.).
17. Wareham DW, Bean DC, Khanna P, et al. Bloodstream infection due to *Acinetobacter* spp.: epidemiology, risk factors and impact of

- multidrug resistance. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2008;27(7):607–612. doi: 10.1007/s10096-008-0473-y
18. Tapalski DV, Volotovskii PA, Kozlova AI, Sitnik AA. Antibacterial activity of antibiotic-impregnated bone cement based coatings against microorganisms with different antibiotic resistance levels. *Traumatology and Orthopedics of Russia*. 2018;24(4):105–110. (In Russ.). doi: 10.21823/2311-2905-2018-24-4-105-110
19. Konev VA, Bozhkova SA, Netylko GI, et al. Results of the fosfomycin application for the impregnation of bone replacement materials in the treatment of chronic osteomyelitis. *Traumatology and Orthopedics of Russia*. 2016;22(2):43–56. (In Russ.). EDN: WTCWB

ОБ АВТОРАХ

Попков Арнольд Васильевич, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: 0000-0001-5791-1989;
eLibrary SPIN: 7311-9860;
e-mail: apopkov.46@mail.ru

Шастов Александр Леонидович, канд. мед. наук;
ORCID: 0000-0001-7434-1404;
eLibrary SPIN: 4266-8306;
e-mail: alshastov@yandex.ru

Шипицына Ирина Владимировна, канд. биол. наук;
ORCID: 0000-0003-2012-3115;
eLibrary SPIN: 3039-5202;
e-mail: ivschimik@mail.ru

* **Кононович Наталья Андреевна**, канд. вет. наук;
адрес: 640014, Россия, г. Курган, ул. М. Ульяновой, д. 6;
телефон 8(3522)415273;
ORCID: 0000-0002-5990-8908;
eLibrary SPIN: 4698-3378;
e-mail: n.a.kononovich@mail.ru

Твердохлебов Сергей Иванович, канд. физ.-мат. наук,
доцент;
ORCID: 0000-0002-2242-6358;
eLibrary SPIN: 9005-9207;
e-mail: tverd@tpu.ru

Козельская Анна Ивановна, канд. физ.-мат. наук;
ORCID: 0000-0003-0168-0952;
eLibrary SPIN: 7317-8713;
e-mail: kozelskayaai@tpu.ru

Горенинский Семён Игоревич, канд. тех. наук;
ORCID: 0000-0003-0475-9973;
eLibrary SPIN: 4706-3457;
e-mail: sig1@tpu.ru

Верзунова Ксения Николаевна;
ORCID: 0009-0008-6038-9288;
eLibrary SPIN: 9506-7009;
e-mail: shumskaya_k@mail.ru

AUTHORS' INFO

Arnold V. Popkov, MD, Dr. Sci. (Medicine), professor;
ORCID: 0000-0001-5791-1989;
eLibrary SPIN: 7311-9860;
e-mail: apopkov.46@mail.ru

Alexander L. Shastov, MD, Cand. Sci. (Medicine);
ORCID: 0000-0001-7434-1404;
eLibrary SPIN: 4266-8306;
e-mail: alshastov@yandex.ru

Irina V. Shipitsyna, Cand. Sci. (Biology);
ORCID: 0000-0003-2012-3115;
eLibrary SPIN: 3039-5202;
e-mail: ivschimik@mail.ru

* **Natalia A. Kononovich**, Cand. Sci. (Veterinary);
address: 6 M. Ulyanova str., 640014 Kurgan, Russia;
phone 8(3522)415273;
ORCID: 0000-0002-5990-8908;
eLibrary SPIN: 4698-3378;
e-mail: n.a.kononovich@mail.ru

Sergei I. Tverdokhlebov, Cand. Sci. (Physics and Mathematics),
Assistant Professor;
ORCID: 0000-0002-2242-6358;
eLibrary SPIN: 9005-9207;
e-mail: tverd@tpu.ru

Anna I. Kozelskaya, Cand. Sci. (Physics and Mathematics);
ORCID: 0000-0003-0168-0952;
eLibrary SPIN: 7317-8713;
e-mail: kozelskayaai@tpu.ru

Semen I. Goreninskii, Cand. Sci. (Engineering);
ORCID: 0000-0003-0475-9973;
eLibrary SPIN: 4706-3457;
e-mail: sig1@tpu.ru

Kseniya N. Verzunova;
ORCID: 0009-0008-6038-9288;
eLibrary SPIN: 9506-7009;
e-mail: shumskaya_k@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author