

© БОЖКОВА С.А., ГОРДИНА Е.М., АРТЮХ В.А., ЮДИН В.Е.

УДК 616.72-89.844-022:616-77

DOI: 10.20333/25000136-2023-1-37-45

Комбинированное действие серебра и ванкомицина в составе костного цемента в отношении основных возбудителей перипротезной инфекции

С.А. Божкова¹, Е.М. Гордина¹, В.А. Артюх¹, В.Е. Юдин^{2,3}

¹ Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. Р.Р. Вредена, Санкт-Петербург 195427, Российская Федерация

² Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого, Санкт-Петербург 195254, Российская Федерация

³ Институт высокомолекулярных соединений, Санкт-Петербург 199004, Российская Федерация

Цель исследования. Оценить *in vitro* длительность антимикробной активности и механические свойства костного цемента на основе полиметилметакрилата, импрегнированного комбинацией антибиотика и высокодисперсного серебра.

Материал и методы. Образцы готовили из костного цемента, содержащего 4,22% гентамицина. Для получения опытных образцов дополнительно вносили ванкомицин и/или повидаргол. Изменения деформационно-прочностных свойств костного цемента с дополнительными компонентами оценивали на деформацию, сжатие и изгиб. Изучение длительности антимикробной активности в отношении типовых и клинических штаммов выполняли путем нанесения суточного инкубационного раствора с образцами на поверхность бактериального газона.

Результаты. Анализ образцов на разрыв показал последовательное снижение механических характеристик костного цемента по мере добавления 10 масс.% ванкомицина, 2,5 масс.%, а затем 10 масс.% препарата серебра. Импрегнация ванкомицином или его комбинацией с 2,5 масс.% серебра не приводила к значимым нарушениям механических свойств при изгибе и сжатии. Увеличение серебра до 10 масс.% статистически значимо ухудшало предел прочности и модуль упругости при изгибе, однако, существенно не влияло на его механические характеристики при сжатии. Максимальную длительность антимикробной активности регистрировали у образцов с препаратом серебра. При добавлении 2,5 масс.% серебра длительность составила 21 сутки в отношении MSSA и MRSA, при увеличении доли серебра до 10 масс.% – 35 и 34 суток соответственно. Аналогичная закономерность выявлена и в отношении грамотрицательных патогенов. Против панрезистентных изолятов тестируемые образцы были не эффективны, вне зависимости от их состава.

Заключение. Комбинация препарата серебра с ванкомицином в составе костного цемента оказывает выраженную антимикробную активность в течение значительного периода времени. Полученные результаты указывают на возможность применения тестируемых антибактериальных композиций в клинической практике. Однако требуются дальнейшие исследования, направленные на разработку методов воздействия на грамотрицательные бактерии с высоким уровнем устойчивости к антибиотикам.

Ключевые слова: антимикробная активность, *Staphylococcus aureus*, MRSA, перипротезная инфекция, костный цемент, ванкомицин, серебро.

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

Для цитирования: Божкова СА, Гордина ЕМ, Артюх ВА, Юдин ВЕ. Комбинированное действие серебра и ванкомицина в составе костного цемента в отношении основных возбудителей перипротезной инфекции. *Сибирское медицинское обозрение*. 2023;(1):37-45. DOI: 10.20333/25000136-2023-1-37-45

Combined effect of vancomycin and silver in bone cement composition against the main pathogens causing periprosthetic infection

S.A. Bozhkova¹, E.M. Gordina¹, V.A. Artyukh¹, V.E. Yudin^{2,3}

¹ Vreden National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics, St. Petersburg 195427, Russian Federation

² Peter the Great Saint-Petersburg Polytechnic University, Saint Petersburg, 195254, Russian Federation

³ Institute of Macromolecular Compounds, Saint Petersburg, 199004, Russian Federation

The aim of the research. To study the antimicrobial activity duration and mechanical properties of bone cement based on polymethylmethacrylate filed with a combination of antibiotic agent and finely dispersed silver *in vitro*.

Material and methods. The specimens were prepared from bone cement containing 4.22% gentamicin. Test specimens were obtained through addition of vancomycin and/or povidone-iodine. Changes in the stress-strain properties of bone cement with additional components were evaluated using a tensile testing machine 1958U-10-1 for deformation, compression and bending. The study of antimicrobial activity duration against strains was performed by applying a daily incubation solution with the specimens to the bacterial lawn surface.

Results. Tensile strength analysis of the specimens has shown a consistent decrease in mechanical characteristics of the bone cement as 10 wt.% vancomycin, 2.5 wt.%, and then 10 wt.% of the silver were added. Impregnation with vancomycin or its combination with 2.5 wt.% silver did not lead to significant violation of mechanical properties in bending and compression. An increase in silver to 10 wt.% statistically significantly worsened tensile strength and flexural modulus in bending. However, it did not significantly affect mechanical characteristics in compression. The maximum duration of antimicrobial activity was recorded for specimens with silver agent. With addition of 2.5 wt.% silver, the duration was 21 days against MSSA and MRSA, with an increase in the proportion of silver to 10 wt.%, 35 and 34 days, respectively. A similar pattern was also found for Gram-negative pathogens. The tested specimens were not effective against panresistant isolates, regardless of their composition.

Conclusion. The combination of the silver agent with vancomycin in the composition of bone cement has a pronounced antimicrobial activity for a significant period of time. The results obtained indicate the possibility of using the tested antibacterial compositions in clinical practice. However, further research is required to develop methods to control gram-negative bacteria with a high level of antibiotic resistance.

Key words: antimicrobial activity, *Staphylococcus aureus*, MRSA, periprosthetic infection, bone cement, vancomycin, silver.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

Citation: Bozhkova SA, Gordina EM, Artyukh VA, Yudin VE. Combined effect of vancomycin and silver in bone cement composition against the main pathogens causing periprosthetic infection. *Siberian Medical Review*. 2023;(1):37-45. DOI: 10.20333/25000136-2023-1-37-45

Введение

Эндопротезирование в настоящее время является наиболее эффективным методом лечения поздних стадий дегенеративных заболеваний крупных суставов конечностей [1,2,3]. При этом, несмотря на применение современных антисептических и антибактериальных средств, усовершенствованных металлоконструкций и техники оперативного вмешательства, частота развития перипротезной инфекции (ППИ) остается неизменной [4,5]. После первичного эндопротезирования крупных суставов данное осложнение регистрируют в 2% случаев [4], однако, после санирующих операций при развитии ППИ частота рецидивов по данным разных авторов составляет 3% - 35% [6,7,8].

Одним из наиболее распространенных методов лечения ППИ до настоящего времени остается двухэтапное ревизионное эндопротезирование. На первом (санирующем) этапе лечения крайне важно добиться полной эрадикации возбудителя в очаге инфекции, для чего в ортопедии активно применяют установку спейсеров из костного цемента на основе полиметилметакрилата (ПММА), импрегнированного антибиотиком. При этом необходимо, чтобы спейсер до выполнения второго этапа лечения (реимплантации протеза) высвобождал антибиотик в количестве, превышающем минимальные подавляющие концентрации (МПК) возбудителя инфекции. Эффективность двухэтапного метода лечения ППИ существенно зависит от локального статуса в области пораженного сустава, продолжительности инфекции, характера возбудителя, а также общего состояния пациента [4,9].

В составе костного цемента (КЦ) не рекомендуют использовать более 10 масс.% антибиотика для предупреждения возможного перелома установленного спейсера [4]. Кроме того, давно определены требования к антимикробным препаратам, применяемым в составе костного цемента – термостабильность, гипоаллергенность, водорастворимость, адекватный спектр бактерицидной активности, препарат должен быть в форме стерильного порошка или лиофилизата [10]. Однако в большинстве случаев окончательный микробиологический диагноз может быть установлен только после выделения и идентификации возбудителя инфекции из интраоперационно забранных материалов (удаленные конструкции, тканевые биоптаты) и определения его антибиотикочувствительности, до

этого возможно проведение только эмпирической антибактериальной терапии – системной и локальной. Сложность выбора эффективного препарата для импрегнации антимикробного спейсера усугубляется также ростом частоты встречаемости поли-, панрезистентных штаммов среди возбудителей ППИ, а также формированием биопленок на поверхности имплантата и окружающих тканей, содержащих в своем составе sessile бактерии в различных биологических состояниях [11,12,13]. В клинической практике для расширения спектра активности антимикробного спейсера широко используется методика импрегнации костного цемента комбинацией аминогликозида (гентамицин или тобрамицин) с ванкомицином. Еще одним из путей преодоления указанных проблем может быть сочетание антибактериальных и антисептических средств [11].

Известно, что соединения серебра оказывают выраженный бактерицидный и фунгицидный эффекты, а также не способствуют селекции устойчивости бактерий [14]. Кроме того, частицы серебра размером 9-15 нм имеют чрезвычайно большую удельную площадь поверхности, что увеличивает область контакта серебра с патогенами, значительно улучшая бактерицидные свойства [14]. Серебро взаимодействует с множеством бактериальных мишеней. Так, наночастицы серебра способны нарушать бактериальные метаболические процессы, взаимодействовать с ДНК, увеличивать проницаемость цитоплазматической мембраны, взаимодействовать с тиоловыми группами остатков цистеина, ингибировать дыхательную цепь переноса электронов [15]. Благодаря многовариантному механизму действия соединения серебра проявляют выраженную активность не только против чувствительных изолятов патогенов, но и против поли- и панрезистентных в отношении антибиотиков штаммов [15,16]. В РФ зарегистрирован в качестве лекарственного средства препарат повииаргол – высокодисперсное металлическое серебро (ВД-Ag) с широким спектром антимикробного действия в отношении грамотрицательных и грамположительных бактерий, в том числе антибиотикорезистентных.

Цель исследования – оценить *in vitro* длительность антимикробной активности и механические свойства костного цемента на основе ПММА, импрегнированного комбинацией антибиотика и ВД-Ag.

Материал и методы

Тестируемые образцы. Образцы готовили из костного цемента (КЦ-гента) Depuy cmw 1 Gentamicin, содержащего 4,22% гентамицина, без внесения дополнительного АБ (Контроль). Для получения опытных образцов в асептических условиях 40 г сухого вещества смешивали с соответствующим количеством дополнительного ванкомицина (Эльфа Lab, Индия) и/или повииаргола (ФГУП «СКТБ «Технолог», Россия). Далее полученную сухую смесь перемешивали с необходимым количеством мономера и формировали образцы необходимой формы. Состав тестируемых образцов представлен в таблице 1.

Изучение механических свойств. Изменения деформационно-прочностных свойств КЦ с добавлением ванкомицина и ВД-Аг (Повииаргол) оценивали на разрывной машине 1958У-10-1 (Россия) при комнатной температуре. Выполнены испытания трех видов: на деформацию, сжатие и изгиб. Для испытания на разрыв использовали образцы, полученные в виде лопаток с размерами рабочей части 25 мм, шириной 4 мм и толщиной 2 мм. Скорость движения траверсов составляла – 1 мм/мин. Для измерения механических свойств были испытаны 6 образцов каждой группы.

Деформационно-прочностные свойства при изгибе изучены на образцах с размерами рабочей части 30 мм, шириной 5 мм и толщиной 3 мм, скоростью движения траверсов – 1 мм/мин. Для измерения механических свойств изучены не менее 5 образцов каждой группы.

Испытания на сжатие проведены на КЦ в форме цилиндров с высотой рабочей части 14 мм, диаметром 8,5. Скорость движения траверсы – 1 мм/мин. Для измерения механических свойств были испытаны не менее 5 образцов каждой антибактериальной композиции КЦ.

По результатам испытания антибактериальных спейсеров на разрыв определяли следующие характеристики: модуль упругости при разрыве (E), предел прочности при разрыве (s_p) и относительную деформацию до разрыва (e_p). По результатам испытания на изгиб определяли модуль упругости на изгиб E, пре-

дел прочности на изгиб $s_{и}$ и относительная деформация до разрушения $e_{и}$. В серии испытаний на сжатие определяли модуль упругости на сжатие E, предел прочности на сжатие s_c и относительная деформация при сжатии e_c .

Изучение антимикробной активности. Для определения антимикробной активности (АМА) готовили бусины диаметром 9 мм и весом 0,4 грамма. Каждый образец помещали в отдельную пробирку, содержащую 3 мл 0,9% NaCl, и инкубировали в течение суток фиксированными в шейкере (Orbital Shaker-Incubator ES-20, Biosan) 50 об/мин при температуре 37°C. На следующие сутки образец переносили в новую пробирку со свежим раствором и продолжали инкубировать в прежних условиях в течение суток.

Оценку антимикробной активности проводили в отношении штаммов *Staphylococcus aureus* ATCC 29213, *Staphylococcus aureus* ATCC 43300 (MRSA), *Klebsiella pneumoniae* ATCC 33495, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, а также клинических изолятов *Acinetobacter baumannii* (чувствительный ко всем тестируемым антибиотикам штамм 12246 – S и резистентный 4390 – R), *Klebsiella pneumoniae* 4496 – R (штамм устойчивый к антибиотикам), *Pseudomonas aeruginosa* 13300 – R. Клинические изоляты выделены из тканевых биоптатов и компонентов эндопротеза пациентов с ортопедической инфекцией. Взвесь бактерий приводили к стандартной мутности 0,5 McFarland и использовали для получения бактериального газона на поверхности агара Мюллера-Хинтона (Oxoid, Англия), на который наносили 10 мкл инкубационного раствора в трипликатах после каждых суток инкубации. Чашки инкубировали 18 часов при 37°C. Процедуру повторяли до прекращения антибактериального действия. Об антимикробной активности исследуемого образца судили по наличию зоны подавления роста бактерий в области нанесения капли инкубационного раствора.

Полученные данные анализировали с использованием программы Statistica (v.13). Данные в таблицах представлены в виде средней величины \pm ошибка

Таблица 1

Состав образцов костного цемента

Table 1

Composition of bone cement specimens

Компоненты	Контроль	Опытные образцы		
		1	2	3
ПММА 4.22% гентамицина	+	+	+	+
Ванкомицин	–	10 масс.%	10 масс.%	10 масс.%
Высокодисперсное серебро (Повииаргол)	–	–	2,5 масс.%	10 масс.%

среднего ($M \pm m$). Оценку нормальности распределения значений выполняли непараметрическим тестом Шапиро-Уилка (W -тест), а сравнение количественных показателей - при помощи t -критерия Стьюдента. Различия считали статистически значимыми при значении p менее 0,05.

Работа выполнена в рамках Государственного задания № 056-00123-21-00 от 23.12.2020 года.

Результаты и обсуждение

Изучение механических свойств

Анализ механических свойств образцов на разрыв показал последовательное снижение механических характеристик костного цемента по мере добавления

в него 10 масс.% ванкомицина, 2,5 масс.%, а затем 10 масс.% ВД-Аг (табл. 3). При этом добавление в костный цемент ванкомицина или его комбинации с 2,5 масс.% ВД-Аг не приводило к значимым нарушениям механических свойств полимера при изгибе и при сжатии. Увеличение же содержания ВД-Аг до 10 масс.% статистически значимо ухудшало предел прочности ($p=0,002$) и модуль упругости ($p=0,04$) материала при изгибе, однако, существенно не влияло на его механические характеристики при сжатии (табл. 3).

Изучение антимикробной активности

Максимально длительный эффект контрольных образцов костного цемента, содержащего препарат широ-

Таблица 2

Список использованных препаратов для определения чувствительности бактерий

Table 2

The list of pharmaceuticals used for bacteria susceptibility tests

Вид	Препараты в соответствии с EUCAST
<i>K. pneumoniae</i>	Азтреонам, амикацин, ампициллин, ампицилин/сульбактам, имипенем, меропенем, моксифлоксацин, офлоксацин, пиперациллин/тазобактам, тикарциллин/клавулоновая кислота, тобрамицин, триметоприм/сульфаметоксазол, цефепим, цефтазидим, цефтриаксон, цiproфлоксацин
<i>P. aeruginosa</i>	Азтреонам, амикацин, гентамицин, имипенем, левофлоксацин, меропенем, пиперациллин/тазобактам, тикарциллин/клавулоновая кислота, тобрамицин, цефепим, цефтазидим, цiproфлоксацин
<i>A. baumannii</i>	Амикацин, гентамицин, имипенем, левофлоксацин, меропенем, пиперациллин/тазобактам, тобрамицин, триметоприм/сульфаметоксазол, цiproфлоксацин

Таблица 3

Деформационно-прочностные свойства тестируемых образцов КЦ

Table 3

Stress-strain properties of the tested bone cement specimens

Образцы КЦ	s, Мпа	p^*	E, Мпа	p^*	$e_p, \%$	p^*
Испытание на разрыв						
контроль	39,0±4,8	-	1523,4±115,0	-	3,6±0,7	-
1	30,2±4,0	0,12	1440,0±210,0	0,25	2,4±0,4	0,32
2	25,4±2,3	0,03	1330,0±89,0	0,06	2,3±0,2	0,09
3	22,1±1,3	0,002	1270,0±38,0	0,04	2,1±0,6	0,13
Испытание на изгиб						
контроль	54,9±4,7	-	1800±344,0	-	4,7±1,1	-
1	60,9±5,8	0,44	2160±266,0	0,36	5,2±0,9	0,89
2	51,5±6,2	0,44	2140±236,0	0,36	5,3±0,9	0,89
3	26,3±1,8	0,002	841±115,0	0,04	6,8±1,2	0,89
Испытание на сжатие						
контроль	124,0±8,9	-	403±34,6	-	45,1±4,7	-
1	133,0±8,7	0,24	358±45,7	0,24	48,1±3,0	0,98
2	120,0±5,8	0,77	527±26,4	0,04	38,4±2,5	0,98
3	115,0±7,6	0,22	412±58,8	0,24	41,1±3,8	0,98

Примечание: s, - предел прочности при разрыве; E - модуль упругости при разрыве; e_p - относительную деформацию до разрыва; * - p в сравнении с контролем (КЦ-гента).

Note: s - tensile strength in rupture; E - flexural modulus in rupture, e_p - relative deformation before rupture; * - p in comparison to the control specimen (gentamicin-containing bone cement).

кого спектра действия – гентамицин, составил 7 суток в отношении культуры MSSA ATCC 29213 и 6 суток – для *K. pneumoniae* ATCC 33495 (рис. 1). Подавление роста чувствительных к антибиотикам штаммов неферментирующих бактерий регистрировали только до 2-х и 4-х суток для *P. aeruginosa* ATCC 27853 и *A. baumannii* (S) соответственно. Кроме того, контрольные образцы костного цемента не обладали антимикробной активностью в отношении MRSA ATCC 43300, а также резистентных клинических штаммов грамотрицательных патогенов. Добавление ванкомицина, характеризующегося узконаправленным действием на грамположительные бактерии, не оказывало существенного влияния на продолжительность антимикробной активности образцов костного цемента группы 1. Однако в течение 4-х суток регистрировали подавление роста MRSA, на двое суток

увеличилась продолжительность активности в отношении MSSA и *P. aeruginosa* (S), а также на сутки – в отношении *A. baumannii* (S).

При внесении ВД-Аг в официальный костный цемент с гентамицином помимо ванкомицина регистрировали значительное удлинение продолжительности АМА образцов групп 2 и 3 (рис. 2). Так, при добавлении 2,5 масс.% ВД-Аг длительность АМА в отношении MSSA и MRSA составила 21 сутки, при увеличении доли серебра до 10 масс.% – 35 и 34 суток соответственно. Такая же закономерность выявлена и в отношении грамотрицательных бактерий. Образцы 2 демонстрировали АМА 21 сутки на культуру *K. pneumoniae*, образцы 3 – 45 суток. Что касается неферментирующих бактерий, то образцы 2 были активны в отношении *P. aeruginosa* 14 суток, образцы 3 – 34 суток. В отноше-

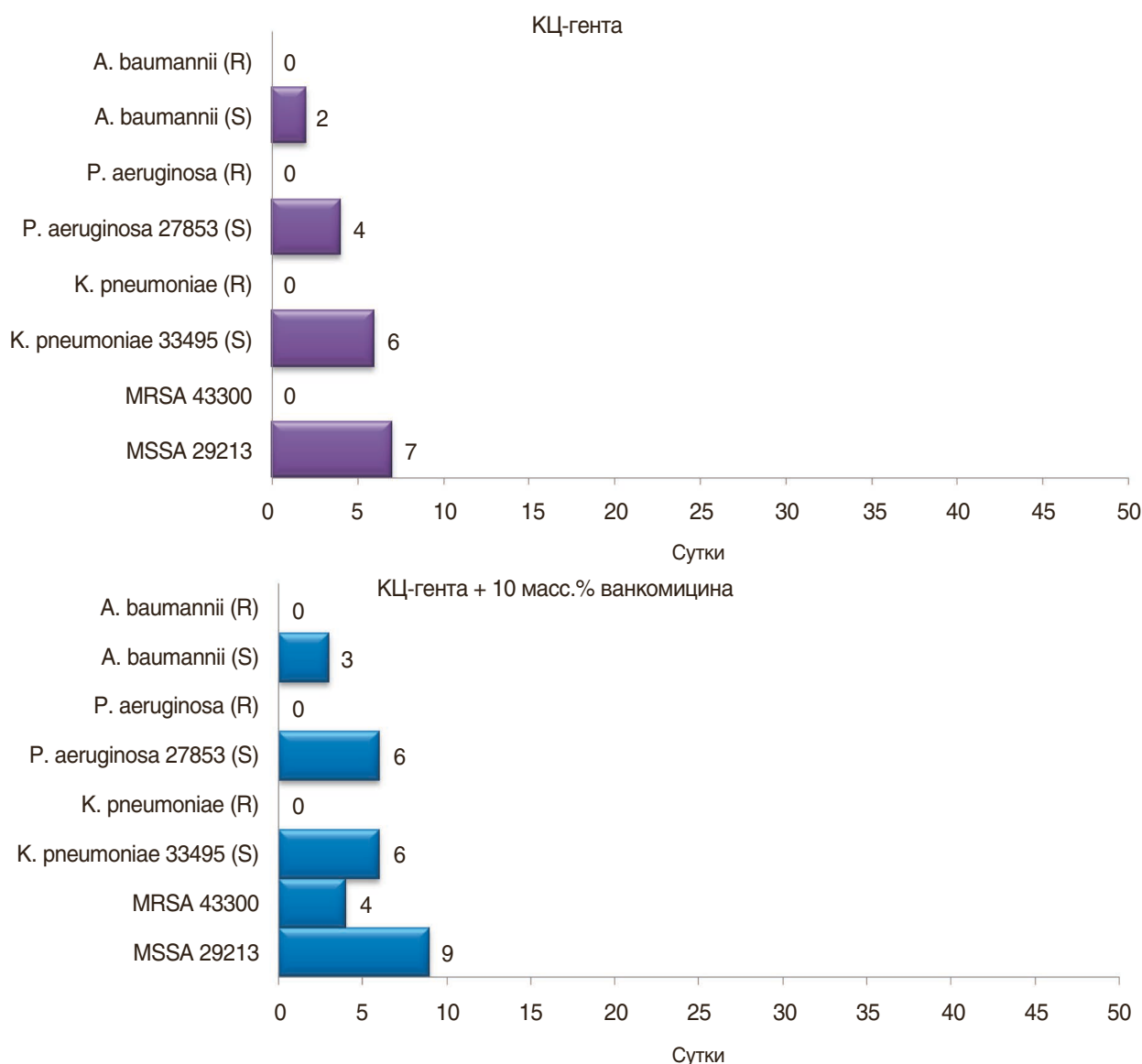


Рисунок 1. Длительность антимикробной активности официального костного цемента, импрегнированного антибиотиками.

Figure 1. Duration of antimicrobial activity of the official bone cement impregnated with antibiotics.

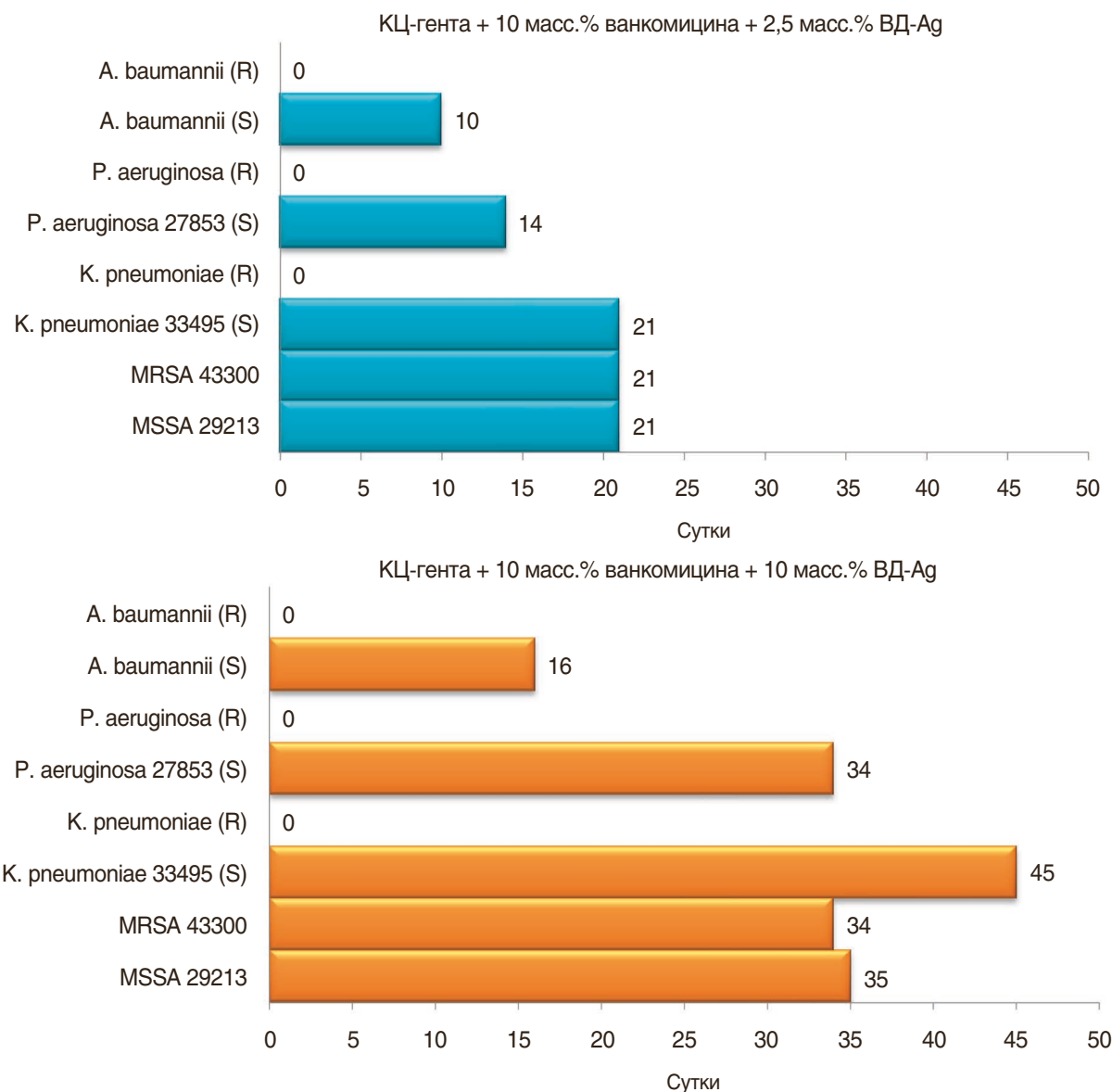


Рисунок 2. Длительность антимикробной активности костного цемента, импрегнированного антибиотиками в сочетании с ВД-Аг.

Figure 2. Duration of antimicrobial activity of the officinal bone cement impregnated with antibiotics in combination with finely dispersed silver.

нии *A. baumannii* (S) определяли АМА образцов 2 течение 10 суток и образцов 3 – 16 суток.

Обращает на себя внимание факт полного отсутствия АМА образцов в отношении клинических пан-резистентных изолятов *P. aeruginosa* (R), *K. pneumoniae* (R), *A. baumannii* (R) (рис. 3).

На рисунке отчетливо видны зоны задержки роста культуры *A. baumannii* (S) в месте нанесения капель надосадка из пробирок с образцами 3 и отсутствие зон в чашке с *A. baumannii* (R).

В случае выполнения санирующей операции с установкой антимикробного спейсера пациенту с перипротезной инфекцией или остеомиелитом, спейсер, помимо восполнения костного дефекта, играет роль локального депо антибиотика, которое должно

обеспечивать создание эффективной концентрации антимикробного препарата до реимплантации эндопротеза. Исследования кинетики высвобождения антибактериальных препаратов из костного цемента показали, что вымывание большей части антибиотика происходит на протяжении первых 1-3 суток после имплантации, а создаваемые в последующем локальные концентрации падают ниже минимальных подавляющих концентраций [4,17,18]. В нашем исследовании официальный КЦ с гентамицином не оказывал антибактериального действия на штамм MRSA ATCC 43300, а максимальная продолжительность АМА составила 7 суток в отношении эталонного штамма MSSA, что является недостаточным, при лечении ППИ, т.к. интервал между этапами лечения

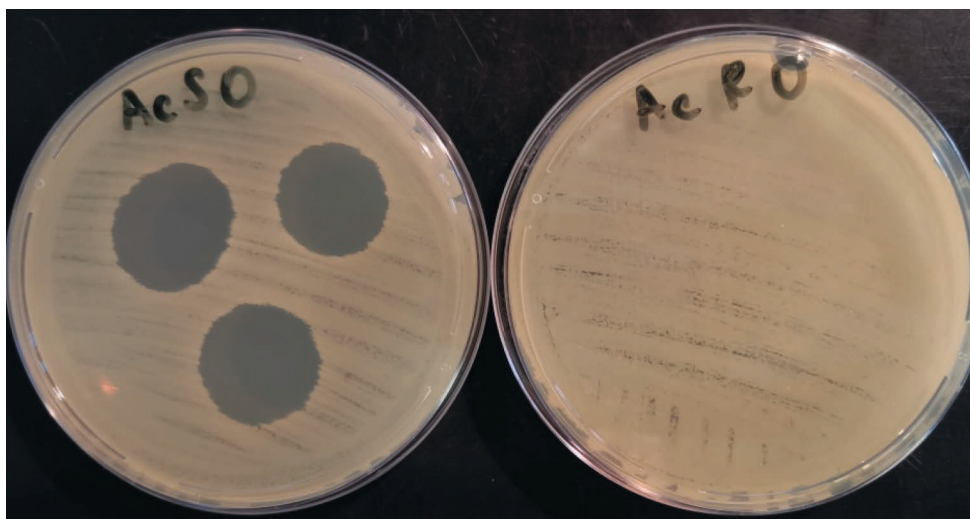


Рисунок 3. Антимикробная активность КЦ импрегнированного ванкомицином и ВД-Аг (Образец 3) в отношении чувствительного к антибиотикам (S) и резистентного (R) изолятов *A. baumannii*. 18 часов инкубации, первые сутки.

Figure 3. Antimicrobial activity of the bone cement with vancomycin and finely dispersed silver (Sample 3) against antibiotic-sensitive (S) and resistant (R) isolates of *A. baumannii*. 18 hours of incubation, day one.

составляет от 2-4 до 8 и более недель [19], а в большинстве случаев удаление спейсера и реимплантацию эндопротеза выполняют не ранее чем через 6 недель после радикальной хирургической обработки инфекционного очага [19].

В настоящее время изучается возможность применения комбинаций антибиотиков, антибиотиков и антисептиков [11]. Hashimoto et al. определяли антимикробный эффект ВД-Аг и наблюдали значительную антимикробную активность, которая положительно коррелировала с концентрациями серебра и потенцирование действия ванкомицина [20]. Результаты нашего исследования указывают на усиление антимикробной активности спейсеров с гентамицином и ванкомицином в комбинации с ВД-Аг, а также на значительное пролонгирование их антимикробных свойств. Так, в отношении *K. pneumoniae* антимикробная активность спейсеров сохранялась в течение 45 суток, в то время как КЦ без добавления препарата серебра был активен только 6 суток.

Полученные нами данные демонстрируют, что увеличение концентрации ВД-Аг в 4 раза в составе спейсеров пролонгирует их АМА в 1,5 раза на фоне снижения механических характеристик костного цемента при испытаниях на изгиб и разрыв, что по-видимому, связано с увеличением пористости материала. J. Martínez-Moreno et al. в своем исследовании отметили, что добавление менее 5% антибиотика не приводит к значительному ухудшению механических свойств цемента [21]. Необходимо отметить, что прочность импрегнированного костного цемента существенно зависит от его марки. Так, Bishop et al. установили выраженное снижение модуля сжатия при

добавлении ванкомицина в Palacos® R [18]. При этом авторы отметили необходимость тщательного перемешивания цемента, т.к. неоднородность материала может снизить прочность на сжатие [17]. Проведенное нами испытание на сжатие, наоборот, показало значимое увеличение модуля упругости при добавлении в КЦ с 10 масс.% ванкомицина еще 2,5 масс.% ВД-Аг в сравнении с контролем ($p=0,04$) при сохранении остальных характеристик прочности. Кроме того, испытание на сжатие образцов 3 не выявило различий в сравнении с контрольными образцами, что делает перспективным применение такого типа импрегнации в клинической практике.

Дополнительная импрегнация костного цемента приводит к увеличению его пористости подтверждается рядом научных публикаций. К примеру, Kim et al. с помощью СЭМ показали, что увеличение концентрации ванкомицина с 0,25 до 2 г на 40 г цемента Simplex R увеличивает размер пор в тестируемых образцах [22]. Увеличение пористости костного цемента положительно сказывалось на длительности элюции антибиотика, в связи с чем ранее предлагали использовать декстран и глицин в качестве наполнителей пространства для получения более пористого материала [23,24]. Nugent et al. также показали, что добавление раствора ксилитола приводило к увеличению пористости костного цемента и элюции антимикробных препаратов [25]. В нашем исследовании все тестируемые образцы, содержащие дополнительные компоненты, характеризовались более длительной элюцией антибактериальных компонентов, в сравнении с официальным костным цементом, что может быть связано с увеличением пористости образцов. Аналогичные предположения были сделаны и в нашем

более раннем исследовании, в котором было установлено, что импрегнация костного цемента фосфомицином, молекула которого во много раз меньше ванкомицина, приводит к существенной пролонгации АМА костного цемента [26].

Что касается АМА в отношении клинических изолятов резистентных бактерий, то тестируемые образцы не характеризовались эффективным антибактериальным действием. Устойчивость данных патогенов к тестируемым препаратам и их композициям требует поиска путей преодоления их устойчивости.

Таким образом, комбинация ВД-Ag с антибиотиком в составе спейсера из костного цемента оказывает выраженную антимикробную активность в течение значительного периода времени в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий. Полученные результаты указывают на возможность применения тестируемых антибактериальных композиций в клинической практике. Однако требуются дальнейшие исследования, направленные на разработку методов воздействия на грамотрицательные бактерии с высоким уровнем устойчивости к антибиотикам.

Литература / References

1. Филь АС, Тараканов ВН, Куляба ТА, Корнилов НН. Тренды в первичной артропластике коленного сустава в Национальном медицинском исследовательском центре травматологии и ортопедии им. Р.Р. Вредена и их сравнительный анализ с данными международных национальных регистров: схож ли наш путь? *Гений ортопедии*. 2020;26(4):476-483. [Fil AS, Tarakanov VN, Kulyaba TA, Kornilov NN. Primary knee joint arthroplasty trends at the Vreden National Medical Research Centre for Traumatology and Orthopedics compared with other national joint replacement registries. Is our way similar? *Genij Ortopedii*. 2020;26(4):476-483. (In Russian)] DOI: 10.18019/1028-4427-2020-26-4-476-483
2. Шубняков ИИ, Риахи А, Денисов АО, Корыткин АА, Алиев АГ, Вебер ЕВ, Муравьева ЮВ, Середя АП, Тихилов РМ. Основные тренды в эндопротезировании тазобедренного сустава на основании данных регистра артропластики НМИЦ ТО им. Р.Р. Вредена с 2007 по 2020 г. *Травматология и ортопедия России*. 2021;27(3):119-142. [Shubnyakov II, Riahi A, Denisov AO, Korytkin AA, Aliyev AG, Veber EV, Muravyeva YuV, Sereda AP, Tikhilov RM. The Main Trends in Hip Arthroplasty Based on the Data in the Vreden's Arthroplasty Register from 2007 to 2020. *Traumatology and Orthopedics of Russia*. 2021;27(3):119-142. (In Russian)] DOI: 10.21823/2311-2905-2021-27-3-119-142
3. Australian Orthopaedic Association National Joint Replacement Registry. *Annual Report*. 2019;184-263.
4. Samelis PV, Papagrigorakis E, Sameli E, Mavrogenis A, Savvidou O, Koulouvaris P. Current Concepts on the Application, Pharmacokinetics and Complications of Antibiotic-Loaded Cement Spacers in the Treatment of Prosthetic Joint Infections. *Cureus*. 2022;14(1):e20968. DOI: 10.7759/cureus.20968
5. Varnum C, Pedersen AB, Rolfson O, Rogmark C, Furnes O, Hallan G, Mäkelä K, de Steiger R, Porter M, Overgaard S. Impact of hip arthroplasty registers on orthopaedic practice and perspectives for the future. *EFORT Open Reviews*. 2019;4(6):368-376. DOI: 10.1302/2058-5241.4.180091
6. Ермаков АМ, Ключин НМ, Абабков ЮВ, Тряпичников АС, Коюшков АН. Оценка эффективности двухэтапного хирургического лечения больных с перипротезной инфекцией коленного и тазобедренного суставов. *Гений ортопедии*. 2018;24(3):321-326. [Erma-kov AM, Kliushin NM, Ababkov YuV, Triapichnikov AS, Koiushkov AN. Efficiency of two-stage revision arthroplasty in management of periprosthetic knee and hip joint infection. *Genij Ortopedii*. 2018;24(3):321-326. (In Russian)] DOI:10.18019/1028-4427-2018-24-3-321-326
7. Павлов ВВ, Петрова НВ, Шералиев ТУ. Среднесрочные результаты двухэтапного лечения перипротезной инфекции. *Травматология и ортопедия России*. 2019;25(4):109-116. [Pavlov VV, Petrova NV, Sheraliev TU. Two-Stage Treatment of Periprosthetic Infection: Mid-Term Results. *Traumatology and Orthopedics of Russia*. 2019;25(4):109-116. (In Russian)] DOI:10.21823/2311-2905-2019-25-4-109-116
8. Beck M, Christen B, Zdravkovic V, Brand C, Spoerri A. SIRIS Report 2019. Annual Report of the Swiss National Joint Registry. Hip and Knee 2012-2018 *Annual Report*. 2019:61-83. DOI: 10.13140/RG.2.2.15632.56323
9. Quayle J, Barakat A, Klasan A, Mittal A, Chan G, Gibbs J, Edmondson M, Stott P. Management of peri-prosthetic joint infection and severe bone loss after total hip arthroplasty using a long-stemmed cemented custom-made articulating spacer (CUMARS). *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2021;22(1):358. DOI:10.1186/s12891-021-04237-1
10. Murray WR. Use of antibiotic-containing bone cement. *Clinical Orthopaedics and Related Research*. 1984;(190):89-95.
11. Ismat A, Walter N, Baertl S, Mika J, Lang S, Kerschbaum M, Alt V, Rupp M. Antibiotic cement coating in orthopedic surgery: a systematic review of reported clinical techniques. *Journal of Orthopedic and Traumatology*. 2021;22(1):56. DOI: 10.1186/s10195-021-00614-7
12. Staats A, Li D, Sullivan AC, Stoodley P. Biofilm formation in periprosthetic joint infections. *Annals of Joint*. 2021;(6):43. DOI:10.21037/aoj-20-85
13. Lamret F, Colin M, Mongaret C, Gangloff SC, Refu-veille F. Antibiotic Tolerance of *Staphylococcus aureus* Biofilm in Periprosthetic Joint Infections and Antibiofilm Strategies. *Antibiotics (Basel)*. 2020;9(9):547. DOI:10.3390/antibiotics9090547
14. Tufail MS, Liaqat I, Andleeb S, Naseem S, Zafar U, Sadiqa A, Liaqat I, Ali NM, Bibi A, Arshad N, Saleem G. Biogenic Synthesis, Characterization and Antibacterial Properties of Silver Nanoparticles against Human Pathogens. *Journal of Oleo Science*. 2022;71(2):257-265. DOI:10.5650/jos.ess21291
15. Гордина ЕМ, Божкова СА, Ерузин АА. Высокоэф-фективные оксиды серебра: влияние концентрации кислорода на антибактериальную активность в отношении клинических штаммов *Staphylococcus aureus*. *Сибирское медицинское обозрение*. 2021;(5):54-60. [Gordina EM, Bozhkova SA, Erusin AA. Highly effective silver oxides: influence of oxygen concentration on antibacterial activity against clinical strains of *Staphylococcus aureus*. *Siberian Medical Review*. 2021;(5):54-60. (In Russian)] DOI:10.20333/25000136-2021-5-54-60
16. Teper P, Sotirova A, Mitova V, Oleszko-Torbus N, Utrata-Wesołek A, Koseva N, Kowalczyk A, Mendrek B. Antimicrobial Activity of Hybrid Nanomaterials Based on Star and

Linear Polymers of *N,N'*-Dimethylaminoethyl Methacrylate with In Situ Produced Silver Nanoparticles. *Materials (Basel)*. 2020;13(13):3037. DOI: 10.3390/ma13133037

17. Boelch SP, Jordan MC, Arnholdt J, Steinert AF, Rudert M, Luedemann M. Antibiotic elution and compressive strength of gentamicin/vancomycin loaded bone cements are considerably influenced by immersion fluid volume. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*. 2019;30(2):29. DOI:10.1007/s10856-019-6229-7

18. Bishop AR, Kim S, Squire MW, Rose WE, Ploeg HL. Vancomycin elution, activity and impact on mechanical properties when added to orthopedic bone cement. *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*. 2018; (87):80-86. DOI:10.1016/j.jmbbm.2018.06.033

19. Karczewski D, Winkler T, Renz N, Trampuz A, Lieb E, Perka C, Müller M. A standardized interdisciplinary algorithm for the treatment of prosthetic joint infections. *The Bone and Joint Journal*. 2019;101(2):132-139. DOI:10.1302/0301-620X.101B2.BJJ-2018-1056

20. Hashimoto A, Miyamoto H, Kobatake T, Nakashima T, Shobuie T, Ueno M, Murakami T, Noda I, Sonohata M, Mawatari M. The combination of silver-containing hydroxyapatite coating and vancomycin has a synergistic antibacterial effect on methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* biofilm formation. *Bone & Joint Research*. 2020;9(5):211-218. DOI: 10.1302/2046-3758.95.BJR-2019-0326

21. Martínez-Moreno J, Merino V, Nacher A, Rodrigo JL, Climente M, Merino-Sanjuan M. Antibiotic-loaded bone cement as prophylaxis in total joint replacement. *Journal of Orthopaedic Surgery*. 2017;9(4):331-341. DOI: 10.1111/os.12351

22. Kim S, Bishop AR, Squire MW, Rose WE, Ploeg HL. Mechanical, elution, and antibacterial properties of simple bone cement loaded with vancomycin. *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*. 2020;(103):103588. DOI:10.1016/j.jmbbm.2019.103588

23. Xu T, Wu KL, Jie K. Comprehensive meta-analysis of antibiotic-impregnated bone cement versus plain bone cement in primary total knee arthroplasty for preventing periprosthetic joint infection. *Chine Journal of Traumatology*. 2022; 25(6):325-330. DOI: 10.1016/j.cjtee.2022.06.001

24. McLaren AC, Nelson CL, McLaren SG, DeClerk GR. The effect of Glycine filler on the elution rate of gentamicin from acrylic bone cement: a pilot study. *Clinical Orthopaedics and Related Research*. 2004;(427):25-27. DOI:10.1097/01.blo.0000143556.41472.2a

25. Nugent M, McLaren A, Vernon B, McLemore R. Strength of antimicrobial bone cement decreases with increased poragen fraction. *Clinical Orthopaedics and Related Research*. 2010;468(8):2101-2106. DOI:10.1007/s11999-010-1264-1

26. Конеv BA, Божкова СА, Нетылько ГИ, Афанасьев АВ, Румакин ВП, Полякова ЕМ, Рукина АН, Парфеев ДГ. Результаты применения фосфомицина для импрегнации остеозамещающих материалов при лечении хронического остеомиелита. *Травматология и ортопедия России*. 2016;22(2):43-56. [Konev VA, Bozhkova SA, Netylko GI, Afanasiev AV, Rumakin VP, Polyakova EM, Rukina AN, Parfeev DG. Results of the fosfomycin application for the impregnation of bone replacement materials in the treatment of chronic osteomyelitis. *Traumatology and Orthopedics of Russia*. 2016;(2):43-56. (In Russian)] DOI:10.21823/2311-2905-2016-0-2-43-56

Сведения об авторах

Божкова Светлана Анатольевна, д.м.н., заведующая научным отделением профилактики и лечения раневой инфекции и отделением клинической фармакологии, профессор кафедры травматологии и ортопедии НМИЦ ТО им. Р.Р. Вредена; адрес: Российская Федерация, 195427, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Байкова, д. 8; тел.: +79219198714; e-mail: clinpharm-rniito@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0002-2083-2424>

Гордина Екатерина Михайловна, к.м.н., старший научный сотрудник отделения профилактики и лечения раневой инфекции НМИЦ ТО им. Р.Р. Вредена; адрес: Российская Федерация, 195427, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Байкова, д. 8; тел.: +79643392508; e-mail: emgordina@win.rniito.ru, <http://orcid.org/0000-0003-2326-7413>.

Артюх Василий Алексеевич, к.м.н., заведующий отделением гнойной хирургии НМИЦ ТО им. Р.Р. Вредена; адрес: Российская Федерация, 195427, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Байкова, д. 8; тел.: +79052137032, artyukhva@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5087-6081>

Юдин Владимир Евгеньевич, д.ф.-м.н., профессор кафедры «МедФизика», заведующий лабораторией «Полимерные материалы для тканевой инженерии и трансплантологии» Санкт-Петербургского политехнического университета Петра Великого, заведующий лабораторией «Механика полимеров и композитов» Института Высокомолекулярных Соединений; адрес: Российская Федерация, 199004, г. Санкт-Петербург, Большой пр. В.О., 31; тел. +78123235065, e-mail: yudinve@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-5517-4767>

Author information

Svetlana A. Bozhkova, Dr.Med.Sci, Head of the Scientific Department of Wound Infection Treatment and Prevention and the Department of Clinical Pharmacology, Professor of Vreden National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics; Address: 8, Akademika Baykova Street, St. Petersburg, Russian Federation 192252; Phone: +79219198714; e-mail: clinpharm-rniito@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0002-2083-2424>

Ekatерina M. Gordina, Cand.Med.Sci, senior researcher of the division of wound infection treatment and prevention Vreden National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics. Address: 8, Akademika Baykova Street, St. Petersburg, Russian Federation 192252; Phone: +79643392508; e-mail: emgordina@win.rniito.ru, <http://orcid.org/0000-0003-2326-7413>

Vasily A. Artyukh, Cand.Med.Sci., Head of septic surgery department, Vreden National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics, Address: 8, Akademika Baykova Street, St. Petersburg, Russian Federation 192252; Phone: +79052137032; e-mail: artyukhva@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5087-6081>

Vladimir E. Yudin, Dr.Ph.-Math.Sci, Professor of the Department of Medical Physics, Head of the Laboratory "Polymer Materials for Tissue Engineering and Transplantation", "Peter the Great St. Petersburg Polytechnic University", Head of the Laboratory "Mechanics of Polymers and Composites", "Institute of Macromolecular Compounds" Address: 31, Bolshoi Ave V.O., St. Petersburg, Russian Federation 199004; Phone: +78123235065, e-mail: yudinve@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0002-5517-4767>

Дата поступления 29.03.2022

Дата рецензирования 14.12.2022

Принята к печати 20.12.2022

Received 29 March 2022

Revision Received 14 December 2022

Accepted 20 December 2022