

Антибактериальная активность покрытий на основе импрегнированного антибиотиками костного цемента в отношении микроорганизмов с различными уровнями антибиотикорезистентности

Д.В. Тапальский¹, П.А. Волотовский², А.И. Козлова¹, А.А. Ситник²

¹ УО «Гомельский государственный медицинский университет», г. Гомель, Республика Беларусь

² ГУ «Республиканский научно-практический центр травматологии и ортопедии», г. Минск, Республика Беларусь

Реферат

Цель исследования — оценить наличие и продолжительность антибактериальной активности образцов покрытий на основе костного цемента, импрегнированного антибиотиками, в отношении антибиотикочувствительных и антибиотикорезистентных микроорганизмов. **Материал и методы.** На титановых пластинах сформированы покрытия из костного цемента, импрегнированного антибиотиками (гентамицином, ванкомицином, колистином, меропенемом, фосфомицином). Выполнена отмывка пластин методом последовательных микроразведений в бульоне, оценена концентрация антибиотиков в отмывочных растворах. Антибактериальная активность контрольных и отмытых образцов в отношении антибиотикочувствительных и множественно-антибиотикорезистентных штаммов *Staphylococcus aureus* и *Pseudomonas aeruginosa* оценена двухслойным агаровым методом. **Результаты.** Концентрации меропенема и фосфомицина в отмывочных растворах, полученных при однократной (16 мкг/мл для обоих антибиотиков) и двукратной (2 мкг/мл для меропенема и 8 мкг/мл для фосфомицина) обработке образцов, были достаточными для подавления роста контрольных штаммов. Однократная отмывка образцов с колистином полностью устраняла их антибактериальную активность. Выраженная активность образцов с меропенемом и фосфомицином сохранялась в отношении антибиотикочувствительного штамма *P. aeruginosa* ATCC 27853 после выполнения 2 циклов отмывки. Однократно отмытые образцы с фосфомицином также сохраняли активность в отношении экстремально-антибиотикорезистентного штамма *P. aeruginosa* БП-150. Ванкомицин-содержащие образцы обладали достаточной антибактериальной активностью в отношении как метициллинчувствительного (MSSA), так и метициллинрезистентного (MRSA) штаммов *S. aureus*. Двукратная отмывка образцов устраняла их бактерицидные свойства. **Заключение.** Покрытия из костного цемента, импрегнированного фосфомицином и меропенемом, обладают наиболее выраженной и длительной антибактериальной активностью, проявляющейся, главным образом, в отношении антибиотикочувствительных штаммов.

Ключевые слова: костный цемент, меропенем, фосфомицин, колистин, элюция, антибиотикорезистентность, локальная антибиотикотерапия.

DOI: 10.21823/2311-2905-2018-24-4-105-110

Antibacterial Activity of Antibiotic-Impregnated Bone Cement Based Coatings Against Microorganisms with Different Antibiotic Resistance Levels

D.V. Tapalski¹, P.A. Volotovskii², A.I. Kozlova¹, A.A. Sitnik²

¹ Gomel State Medical University, Gomel, Republic of Belarus

² Republican Scientific and Practical Centre for Traumatology and Orthopedics, Minsk, Republic of Belarus

Табальский 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;24(4):105-110. DOI: 10.21823/2311-2905-2018-24-4-105-110.

Cite as: D.V. Tapalski, P.A. Volotovskii, A.I. Kozlova, A.A. Sitnik [Antibacterial Activity of Antibiotic-Impregnated Bone Cement Based Coatings Against Microorganisms with Different Antibiotic Resistance Levels]. *Travmatologiya i ortopediya Rossii* [Traumatology and Orthopedics of Russia]. 2018;24(4):105-110. (In Russ.). DOI: 10.21823/2311-2905-2018-24-4-105-110.

Табальский Дмитрий Викторович / Dmitry V. Tapalski; e-mail: tapalskiy@gsmu.by

Рукопись поступила/Received: 28.08.2018. Принята в печать/Accepted for publication: 31.10.2018.

Abstract

Purpose — to evaluate the presence and duration of antibiotic activity of antibiotic-impregnated bone cement based coatings samples against antibiotic-sensitive and antibiotic-resistant microorganisms. **Materials and Methods.** Bone cement based coatings impregnated with antibiotics (gentamycin, vancomycin, colistin, meropenem, fosfomycin) are formed on titanium (Ti) plates. A plate rinse was carried out; antibiotic concentrations in the rinsed solutions were estimated by a serial broth microdilution method. Antibacterial activity of the control and rinsed samples against the antibiotic-sensitive and multiple-antibiotic-resistant *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa* strains was estimated by a bilayer agar method. **Results.** The meropenem and fosfomycin concentrations in the rinsed solutions obtained at a one-fold (16 µg/ml for both antibiotics) and two-fold treatment (2 µg/ml for meropenem and 8 µg/ml for fosfomycin) were sufficient to suppress the growth of the control strains. One-fold rinse of samples with colistin eliminated their antibacterial activity completely. The marked activity of the samples with meropenem and fosfomycin persisted against the antibiotic-sensitive *P. aeruginosa* ATCC 27853 strain after 2 rinse cycles; single-rinsed samples with fosfomycin also maintained the activity against the extensively antibiotic-resistant *P. aeruginosa* BP-150 strain. Vancomycin-containing samples possessed the sufficient antibacterial activity against both methicillin-sensitive (MSSA) and methicillin-resistant (MRSA) *S. aureus* strains; two-fold rinse of the samples eliminated their bactericidal properties. **Conclusion.** Bone cement based coatings impregnated with fosfomycin and meropenem possess the most marked and long-lasting antibacterial activity, manifested mainly against the antibiotic-sensitive strains.

Keywords: bone cement, meropenem, fosfomycin, colistin, local antibiotic therapy.

Competing interests: the authors declare that they have no competing interests.

Funding: The research was carried out within the state assignment on theme „To develop a method for treating of patients with infected nonunions of long bones and a design for its implementation”, state registration No. 20171939.

Введение

Грамположительные бактерии (*S. aureus* и коагулазо-отрицательные стафилококки, *Enterococcus spp.*, *Streptococcus spp.*) являются главными возбудителями инфекций костей и суставов, тогда как на долю грамотрицательных бактерий приходится не более 10–22% всех случаев, в том числе, 2–7% — на долю *P. aeruginosa* [1, 2]. Грамотрицательные микроорганизмы чаще выявляются при открытых переломах, хронических остеомиелитах, перипротезных инфекциях [3]. В случаях перипротезных имплантат-ассоциированных инфекций доля *P. aeruginosa* в этиологии может возрастать до 20%. Заслуживает внимания постоянное увеличение этиологической роли *P. aeruginosa* с множественной антибиотикорезистентностью [4]. Описаны случаи имплантат-ассоциированных инфекций и посттравматических остеомиелитов, вызванных карбапенемазопродуцирующими-антибиотикорезистентными (MDR и XDR) штаммами *P. aeruginosa* [5, 6]. Клинические исходы инфекций, вызванных *P. aeruginosa*, значительно менее благоприятны, чем инфекций, вызванных стафилококками [7].

Системная антибактериальная терапия инфекций костей и суставов, вызванных грамотрицательными микроорганизмами, часто неэффективна, что может быть связано с множественной антибиотикорезистентностью возбудителей, гетерогенностью бактериальной популяции и переходом части микробных клеток в метаболически неактивные формы, а также с формированием на костной поверхности или на поверхностях имплантируемых изделий микробных биопленок [6]. Основным методом локальной антибиотикотерапии при инфекциях костной ткани является использование костного цемента на основе полиметилметакри-

лата (ПММА), импрегнированного антибиотиками. Широко используются несколько типов костных цементов с уже добавленными антибиотиками (гентамицином, тобрамицином, ванкомицином). Готовые костные цементы содержат невысокие концентрации антибиотика и предназначены для профилактики инфекций. В условиях распространения антибиотикорезистентности в бактериальных популяциях аминогликозиды постепенно утрачивают свое значение, а спектр антибактериальной активности ванкомицина не распространяется на грамотрицательные микроорганизмы. Поэтому необходим выбор других антибиотиков — эффективных, в том числе, и в отношении многочисленных множественно- и экстремально-антибиотикорезистентных грамотрицательных возбудителей. При этом антибиотик должен обладать термостабильностью, широким спектром бактерицидной активности в низких концентрациях, а также способностью длительно элюировать из ПММА и поддерживать достаточные локальные ингибирующие концентрации, препятствующие размножению бактерий и формированию микробных биопленок [8]. На практике широко используется внесение в костный цемент различных антибиотиков: аминогликозидов, гликопептидов, цефалоспоринов, фторхинолонов, колистина, линезолида, даптомицина [9].

Предложена технология нанесения слоя ПММА с антибиотиком на поверхность стержней для интрамедуллярного остеосинтеза, используемых в лечении инфицированных несращений и остеомиелита, при этом антибактериальный слой на поверхности интрамедуллярного фиксатора формируется во время оперативного вмешательства [10, 11]. В доступной литературе отсутствуют сведения о механизмах и кинетике высвобождения

антибиотиков из покрытий на основе ПММА, нанесенных на поверхность медицинских имплантатов. Требуется изучения возможность использования в составе костного цемента полимиксинов, карбапенемов, фосфомицин — антибиотиков, все еще сохраняющих активность в отношении многих антибиотикорезистентных грамотрицательных патогенов.

Цель исследования — оценить наличие и продолжительность антибактериальной активности образцов покрытий на основе костного цемента, импрегнированного антибиотиками, в отношении антибиотикочувствительных и антибиотикорезистентных микроорганизмов.

Материал и методы

В асептических условиях готовили необходимые навески чистых субстанций антибиотиков (ванкомицина, колистина, меропенема, фосфомицина), вносили их в 10 г сухого порошкообразного костного цемента (Subiton Gun, Laboratorios SL S.A., Аргентина), тщательно перемешивали с помощью стерильного шпателя. В полученную смесь добавляли 5 мл мономера, перемешивали и наносили сплошным равномерным слоем толщиной 0,5–1 мм на пластины размером 12,5×50×0,5 мм из титана марки BT-6. Дополнительно готовили титановые пластины с гентамицин-содержащим костным цементом (Subiton Gun G, Laboratorios SL S.A., Аргентина). В пересчете на 40 г порошкообразного костного цемента используемое в исследовании количество антибиотиков составляло: гентамицин — 0,5 г, ванкомицин — 2 г, колистин — 0,24 г (3 000 000 ЕД), меропенем — 2 г, фосфомицин — 2 г.

После полимеризации титановые пластины с нанесенным костным цементом были помещены в стерильные герметично закрывающиеся полипропиленовые контейнеры, маркированы и разделены на 3 группы, каждая из которых включала в себя по 3 однотипных образца. Образцы группы 1 не подвергались отмывкам и использовались в качестве контрольных. Образцы групп 2 и 3 заливались стерильным изотоническим раствором хлорида натрия (ИХН) в объеме 100 мл и термостатировались в течение 7 суток в шейкере-инкубаторе ES-20 (BioSan, Латвия) при 100 об./мин и 35°C. Для образцов группы 3 выполнялась повторная отмывка в новом объеме ИХН в течение 7 суток. До проведения дальнейших исследований отмывочные растворы хранили в замороженном состоянии при -80°C. Концентрации антибиотиков в отмывочных растворах определяли методом последовательных микроразведений в бульоне Мюллера-Хинтона по способности подавлять видимый рост *Escherichia coli* ATCC 25922, *P. aeruginosa* ATCC 27853 и *S. aureus* ATCC 29213 с известными паспортными значениями минимальных подавляющих концентраций (МПК) указанных антибиотиков.

Оценку антибактериальной активности нанесенного на титановые пластины костного цемента

(для контрольных и отмывтых пластин) проводили двухслойным агаровым методом [2]. Пластины стерильным пинцетом укладывали на поверхность агара Мюллера — Хинтона (Mueller-Hinton II Agar, BD BBL, США) в 90-миллиметровых полистироловых чашках Петри, после чего в чашки вторым слоем заливали 15 мл расплавленного и остуженного до 45°C агара Мюллера — Хинтона (рис. 1). Расчетная толщина формируемого слоя питательной среды над поверхностью пластины с покрытием составляла 1,5–2 мм. Чашки выдерживали на выставленной по уровню горизонтальной поверхности до полного застывания среды, затем в течение 15 мин. подсушивали в термостате.

В качестве тест-культур для инокуляции чашек с пластинами использовали антибиотикочувствительные микроорганизмы из коллекции ATCC (*P. aeruginosa* ATCC 27853 и *S. aureus* ATCC 29213). Дополнительно в исследование были включены антибиотикорезистентные штаммы микроорганизмов, выделенные от пациентов с посттравматическим остеомиелитом: *P. aeruginosa* БП-150 (устойчивость к большинству антибиотиков, за исключением полимиксинов, продуцент металло-β-лактамазы VIM) и *S. aureus* 43431 (метициллинрезистентны — MRSA, устойчивость к оксацилину, гентамицину, ципрофлоксацину, левофлоксацину, тетрациклину, рифампицину).

Значения МПК антибиотиков, используемых для включения в состав костного цемента, для тест-культур представлены в таблице 1.

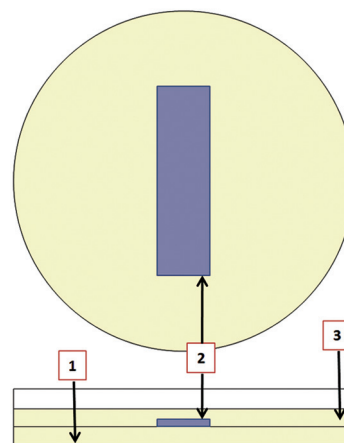


Рис. 1. Оценка антибактериальной активности покрытий двухслойным агаровым методом:

- 1 — 1-й слой питательной среды;
- 2 — титановая пластина с нанесенным покрытием из костного цемента с антибиотиком;
- 3 — 2-й слой питательной среды

Fig. 1. Evaluation of the coating antibacterial activity by a bilayer agar method:

- 1 — 1st layer of nutrient medium;
- 2 — titanium plate coated with bone cement impregnated with antibiotic;
- 3 — 2nd layer of nutrient medium

Таблица 2
Концентрации антибиотиков в отмывочных растворах

| Антибиотик | Индикаторный микроорганизм для определения концентрации антибиотика | Концентрация антибиотика, мкг/мл | |
|------------|---|----------------------------------|---------|
| | | 7 сут. | 14 сут. |
| Гентамицин | <i>E. coli</i> ATCC 25922 | 4 | <1 |
| Меропенем | <i>E. coli</i> ATCC 25922 | 16 | 2 |
| Колистин | <i>E. coli</i> ATCC 25922 | <1 | <1 |
| Фосфомицин | <i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853 | 16 | 8 |
| Ванкомицин | <i>S. aureus</i> ATCC 29213 | 8 | <2 |

Чашки инокулировали бактериальными суспензиями (0,5 МакФарланд) с помощью хлопковых тампонов и инкубировали 18 ч при 35°C. Оценивали наличие и характер роста микроорганизмов на поверхности агар Мюллера – Хинтона в области проекции пластин с покрытиями различного состава.

Результаты

Результаты определения концентраций антибиотиков в отмывочных растворах представлены в таблице 2. В качестве индикаторных микроорганизмов были выбраны антибиотикочувствительные штаммы ATCC с наименьшими значениями МПК. Тем не менее, в ряде случаев создаваемые концентрации антибиотиков не позволяли ингибировать видимый рост тест-культур, что явилось ограничением метода. Так, после второй отмывки образцов костного цемента с гентамицином и ванкомицином, создаваемых в отмывочном растворе, концентраций было недостаточно для подавления роста тест-культур.

Результаты определения концентраций антибиотиков в отмывочных растворах согласуются с результатами определения антибактериальной активности контрольных и отмытых образцов (рис. 2, 3).

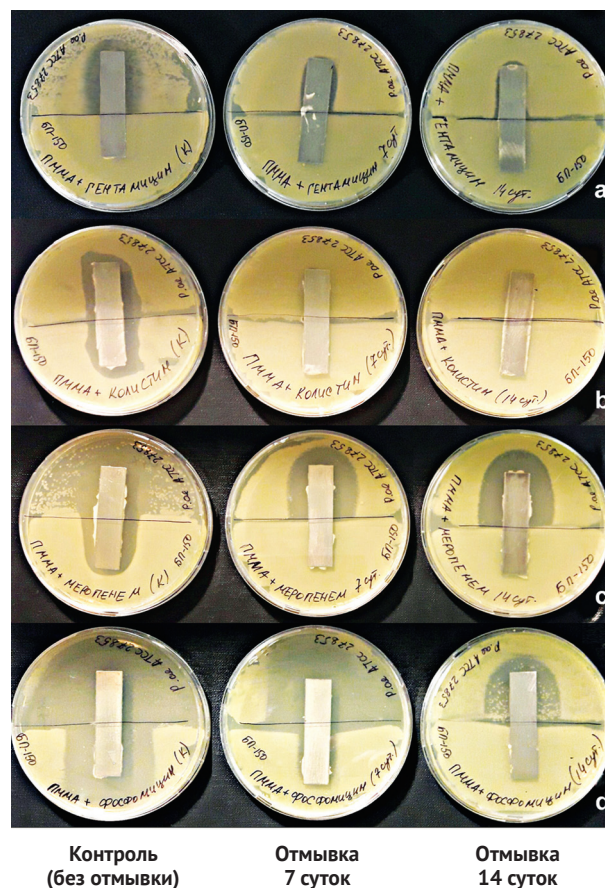


Рис. 2. Антибактериальная активность покрытий из костного цемента и антибиотиков в отношении *P. aeruginosa* ATCC 27853 (верхние секторы чашек) и клинического изолята *P. aeruginosa* БП-150 (нижние секторы чашек), двухслойный агаровый метод: а – гентамицин (0,5%); б – колистин (0,6%); с – меропенем (5%); д – фосфомицин (5%)
Fig. 2. Antibacterial activity of antibiotic-impregnated bone cement based coatings against *P. aeruginosa* ATCC 27853 (upper Petri dish sectors) and clinical isolate *P. aeruginosa* BP-150 (lower Petri dish sectors), a bilayer agar method: a – gentamicin (0.5%); b – colistin (0.6%); c – meropenem (5%); d – fosfomycin (5%)

Значения МПК антибиотиков для тест-культур микроорганизмов

Таблица 1

| Микроорганизм | МПК, мкг/мл | | | | |
|---------------------------------|--------------|----------------|-----------|------------|------------|
| | гентамицин | меропенем | колистин | фосфомицин | ванкомицин |
| <i>E. coli</i> ATCC 25922 | 0,5 (S)* | 0,016–0,03 (S) | 0,5–1 (S) | 1 (S) | – |
| <i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853 | 1 (S) | 0,5 (S) | 1–2 (S) | 4 (S) | – |
| <i>S. aureus</i> ATCC 29213 | 0,25–0,5 (S) | – | – | 1–2 (S) | 1 (S) |
| <i>P. aeruginosa</i> БП-150 | 256 (R) | 128 (R) | 0,5 (S) | 128 (R) | – |
| <i>S. aureus</i> 43431 | 64 (R) | – | – | – | 0,5 (S) |

*S – чувствительный; R – резистентный.



Рис. 3. Антибактериальная активность покрытия из костного цемента с 5% ванкомицина в отношении антибиотикорезистентного клинического изолята *S. aureus* 43431 (MRSA), двухслойный агаровый метод

Fig. 3. Antibacterial activity of bone cement based coating impregnated with 5% vancomycin against the antibiotic-resistant clinical isolate of *S. aureus* 43431 (MRSA), a bilayer agar method

Для контрольных образцов, не подвергавшихся отмывке, в большинстве случаев выявлена антибактериальная активность, проявляющаяся отсутствием роста микроорганизмов на питательной среде как в проекции пластин с покрытием, так и на различном удалении от них. При этом размеры зон подавления роста вокруг пластин коррелировали со значениями МПК антибиотиков исследуемых штаммов. Исключением явился костный цемент с добавлением гентамицина, который обладал антибактериальной активностью только в отношении *P. aeruginosa* ATCC 27853 (МПК гентамицина 1 мкг/мл) и не подавлял рост экстремально-антибиотикорезистентного клинического изолята *P. aeruginosa* БП-150 (МПК гентамицина >64 мкг/мл).

Обсуждение

Детальное изучение кинетики высвобождения антибиотиков из костного цемента в форме спейсеров или шариков в жидкую среду являлось предметом многочисленных ранее проведенных исследований и поэтому не входило в задачи настоящей работы. Было показано, что вымывание большей части антибиотика из костного цемента происходит на протяжении первых 1-3 суток после имплантации; создаваемые в дальнейшем локальные концентрации падают ниже МПК, что может индуцировать выработку у микроорганизмов антибиотикорезистентности [13]. Создаваемых в настоящем исследовании концентраций колистина в отмывочных растворах (<1 мкг/мл) было недостаточно для подавления роста *E. coli* ATCC 25922, что может быть связано с небольшим по сравнению с другими антибиотиками его количеством, которое вносится в костный цемент (0,24 г на 40 г цемента). В работе G. Gasparini с соавт. показано, что элюция колистина из образцов костного цемента, содержащего 0,6% (0,24 г на 40 г) колистина сульфата, прекращалась уже в течение часа после помещения в отмывочный раствор ИХН, при этом элюировалось только около 3,5% внесенного антибиотика. Увеличение содержания колистина до 2,4% (0,96 г на 40 г костного цемента) позволяло продлить время его элюции до

7 суток [14]. В рандомизированном клиническом исследовании показано отсутствие способности костного цемента с колистином (0,6%) и эритромицином (1,25%) снижать частоту развития инфекционных осложнений при артропластике коленного сустава [15]. Считается, что использование более высоких концентраций колистина в составе костного цемента сопряжено с риском возникновения токсических эффектов. Так, внесение 2 г колистина в 40 г костного цемента (5% концентрация, приемлемая для большинства других антибиотиков), соответствовало бы 400% его максимальной суточной дозы при внутривенном введении [16, 17]. Наиболее обнадеживающие данные получены для меропенема и фосфомицина, концентрация которых в обоих отмывочных растворах (полученных через 7 суток и 14 суток от начала элюции) значительно превышала МПК для антибиотикочувствительных штаммов. Ранее было показано, что костный цемент, содержащий 10% меропенема, продолжает выделять антибиотик на протяжении 21 суток, при этом 19% меропенема элюирует в раствор [14]. В работе В.А. Конева с соавт. показана длительная (до 28 суток) антибактериальная активность костного цемента, содержащего 10% фосфомицина, в отношении антибиотикочувствительных штаммов *K. pneumoniae* и *S. aureus* [18]. Однократная отмывка образцов с колистином полностью устраняла их антибактериальную активность, что соответствует литературным данным [14]. Выраженная активность образцов с меропенемом и фосфомицином сохранялась в отношении *P. aeruginosa* ATCC 27853 даже после выполнения 2 циклов отмывки, при этом образцы с фосфомицином также сохраняли антибактериальную активность в отношении *P. aeruginosa* БП-150.

Таким образом, покрытия из костного цемента, импрегнированного фосфомицином или меропенемом, обладали наиболее выраженной и длительной антибактериальной активностью, которая проявлялась главным образом в отношении антибиотикочувствительных штаммов. Эффективное использование в составе покрытий колистина возможно только при увеличении его концентрации в составе костного цемента, что требует проведения дополнительных исследований *in vitro*. Направлением дальнейших исследований может стать поиск оптимальных комбинаций антибиотиков в составе костного цемента, обеспечивающих более полную и длительную их элюцию в окружающие ткани и оказывающих синергидное действие на экстремально-антибиотикорезистентные патогены.

Конфликт интересов: не заявлен.

Источник финансирования: исследование выполнено в рамках государственного задания «Разработка метода лечения пациентов с инфицированными ложными суставами и дизайн его применения» (№ гос. регистрации 20171939).

Литература [References]

1. Arciola C.R., An Y.H., Campoccia D., Donati M.E., Montanaro L. Etiology of implant orthopedic infections: a survey on 1027 clinical isolates. *Int J Artif Organs*. 2005;28(11):1091-1100. DOI: 10.1177/039139880502801106.
2. Murillo O., Grau I., Lora-Tamayo J., Gomez-Junyent J., Ribera A., Tubau F., Ariza J., Pallares R. The changing epidemiology of bacteraemic osteoarticular infections in the early 21st century. *Clin Microbiol Infect*. 2015;21(3):254.e1-8.2. DOI: 10.1016/j.cmi.2014.09.007.
3. Agrawal A.C., Jain S., Jain R.K., Raza H.K.T. Pathogenic bacteria in an orthopaedic hospital in India. *J Infect Dev Ctries*. 2008;2:120-123. DOI: 10.3855/jidc.282.
4. Rodriguez-Pardo D., Pigrau C., Lora-Tamayo J., Soriano A., del Toro M.D., Cobo J. et al. Gram-negative prosthetic joint infection: outcome of a debridement, antibiotics and implant retention approach. A large multi-centre study. *Clin Microbiol Infect*. 2014;20(11):911-919. DOI: 10.1111/1469-0691.12649.
5. Pena C., Suarez C., Tubau F., Gutierrez O., Dominguez A., Oliver A., Pujol M., Gudiol F., Ariza J. Nosocomial spread of *Pseudomonas aeruginosa* producing the metallo-beta-lactamase VIM-2 in a Spanish hospital: clinical and epidemiological implications. *Clin Microbiol Infect*. 2007;13(10):1026-1029. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2007.01784.x.
6. Ribera A., Benavent E., Lora-Tamayo J., Tubau F., Pedrero S., Cabo X., Ariza J., Murillo O. Osteoarticular infection caused by MDR *Pseudomonas aeruginosa*: the benefits of combination therapy with colistin plus β -lactams. *J Antimicrob Chemother*. 2015;70(12):3357-3365. DOI: 10.1093/jac/dkv281.
7. Hsieh P.H., Lee M.S., Hsu K.Y., Chang Y.H., Shih H.N., Ueng S.W. Gram-negative prosthetic joint infections: risk factors and outcome of treatment. *Clin Infect Dis*. 2009;49(7):1036-1043. DOI: 10.1086/605593.
8. Anagnostakos K., Furst O., Kelm J. Antibiotic-impregnated PMMA hip spacers: current status. *Acta Orthop*. 2006;77(4):628-637. DOI: 10.1080/17453670610012719.
9. Божкова С.А., Новокшонова А.А., Конев В.А. Современные возможности локальной антибиотикотерапии перипротезной инфекции и остеомиелита. *Травматология и ортопедия России*. 2015;(3):92-107. DOI: 10.21823/2311-2905-2015-0-3-92-107. Bozhkova S.A., Novokshonova A.A., Konev V.A. [Current trends in local antibacterial therapy of periprosthetic infection and osteomyelitis]. *Travmatologiya i Ortopediya Rossii* [Traumatology and Orthopedics of Russia]. 2015;(3):92-107. (In Russ.). DOI: 10.21823/2311-2905-2015-0-3-92-107.
10. Thonse R., Conway J. Antibiotic cement-coated interlocking nail for the treatment of infected nonunions and segmental bone defects. *J Orthop Trauma*. 2007;21(4):258-268. DOI: 10.1097/BOT.0b013e31803ea9e6.
11. Вологовский П.А., Ситник А.А., Белецкий А.В. Применение стержней с блокированием и антибактериальным покрытием для лечения инфицированных несращений костей голени. *Медицинский журнал*. 2017;4(62):38-42. Volotovskii P.A., Sitnik A.A., Beletsky A.V. [Locked antibiotic-eluting nailing in patients with infected tibial non-unions]. [Medical Journal]. 2017;4(62):38-42. (In Russ.).
12. Qia C., Rogachev A.V., Tapal'skii D.V., Yarmolenko M.A., Rogachev A.A., Jianga X. et al. Nanocomposite coatings for implants protection from microbial colonization: formation features, structure, and properties. *Surf Coat Tech*. 2017;315:350-358. DOI: 10.1016/j.surfcoat.2017.02.066.
13. Wasko M.K., Kaminski R. Custom-made antibiotic cement nails in orthopaedic trauma: review of outcomes, new approaches, and perspectives. *Biomed Res Int*. 2015;2015. DOI: 10.1155/2015/387186.
14. Gasparini G., De Gori M., Calonego G., Della Bora T., Caroleo B., Galasso O. Drug elution from high-dose antibiotic-loaded acrylic cement: a comparative, in vitro study. *Orthopedics*. 2014;37(11):e999-1005. DOI: 10.3928/01477447-20141023-57.
15. Hinarejos P., Guirro P., Leal J., Montserrat F., Pelfort X., Sorli M.L. et al. The use of erythromycin and colistin-loaded cement in total knee arthroplasty does not reduce the incidence of infection: a prospective randomized study in 3000 knees. *J Bone Joint Surg Am*. 2013;95(9):769-774. DOI: 10.2106/JBJS.L.00901.
16. Springer B.D., Lee G.C., Osmon D., Haidukewych G.J., Hanssen A.D., Jacobsky D.J. Systemic safety of high-dose antibiotic-loaded cement spacers after resection of an infected total knee arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res*. 2004;(427):47-51. DOI: 10.1097/01.blo.0000144476.43661.10.
17. Couet W., Gregoire N., Marchand S., Mimoz O. Colistin pharmacokinetics: the fog is lifting. *Clin Microbiol Infect*. 2012;18(1):30-39. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2011.03667.x.
18. Конев В.А., Божкова С.А., Нетьлько Г.И., Афанасьев А.В., Румакин В.П., Полякова Е.М. и др. Результаты применения фосфомицина для импрегнации остеозамещающих материалов при лечении хронического остеомиелита. *Травматология и ортопедия России*. 2016;22(2):43-56. Konev V.A., Bozhkova S.A., Netylko G.I., Afanasiev A.V., Rumakin V.P., Polyakova E.M. et al. [Results of the fosfomycin application for the impregnation of bone replacement materials in the treatment of chronic osteomyelitis]. *Travmatologiya i Ortopediya Rossii* [Traumatology and Orthopedics of Russia]. 2016;22(2):43-56. (In Russ.). DOI: 10.21823/2311-2905-2016-0-2-43-56.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Тапальский Дмитрий Викторович — канд. мед. наук, доцент, заведующий кафедрой микробиологии, вирусологии и иммунологии, УО «Гомельский государственный медицинский университет», г. Гомель, Республика Беларусь

Вологовский Павел Алексеевич — научный сотрудник лаборатории травматологии взрослого возраста, ГУ «Республиканский научно-практический центр травматологии и ортопедии», г. Минск, Республика Беларусь

Козлова Анна Игоревна — старший преподаватель кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии, УО «Гомельский государственный медицинский университет», г. Гомель, Республика Беларусь

Ситник Александр Александрович — канд. мед. наук, заведующий лабораторией травматологии взрослого возраста, ГУ «Республиканский научно-практический центр травматологии и ортопедии», г. Минск, Республика Беларусь

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Dmitry V. Tapalski — Cand. Sci. (Med.), associate professor, head of the Department of Microbiology, Virology and Immunology, Gomel State medical University, Gomel, Republic of Belarus

Pavel A. Volotovskii — researcher, Laboratory of Traumatology of Adult Age, Republican Scientific and Practical Centre for Traumatology and Orthopedics, Minsk, Republic of Belarus

Anna I. Kozlova — senior lecturer, Department of Microbiology, Virology and Immunology, Gomel State medical University, Gomel, Republic of Belarus

Alexander A. Sitnik — Cand. Sci. (Med.), head of the Laboratory of Traumatology of Adult Age, Republican Scientific and Practical Centre for Traumatology and Orthopedics, Minsk, Republic of Belarus