

УДК 616.71-77-002.4

© Сергеев Г.К., Мальчевский В.А., Сергеев К.С., Лебедев И.А., Владимиров А.Б., Архипенко В.И., Альфайюми М.С., 2025

Оригинальное исследование / Original research



КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА РЕЗУЛЬТАТА ИМПЛАНТАЦИИ ВНУТРИКОСТНЫХ КОНСТРУКЦИЙ С МЕДЬСОДЕРЖАЩИМ ПОКРЫТИЕМ В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТА У ЖИВОТНЫХ ПРИ ГЛУБОКОЙ ГРАМ-ОТРИЦАТЕЛЬНОЙ ИНФЕКЦИИ БЕДРА

Г.К. СЕРГЕЕВ¹, В.А. МАЛЬЧЕВСКИЙ¹, К.С. СЕРГЕЕВ^{1*}, И.А. ЛЕБЕДЕВ¹, А.Б. ВЛАДИМИРОВ³,
В.И. АРХИПЕНКО², М.С. АЛЬФАЙЮМИ¹

¹ ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет», 625023, Тюмень, Россия

² Областная клиническая больница №2, 625048, Тюмень, Россия

³ ИФМ УрО АН РФ, 620108, Екатеринбург, Россия

Аннотация

Обоснование. Резистентность патогенных микроорганизмов к антибактериальной терапии при явлениях перипротезной инфекции является причиной хронического течения и невозможности купирования воспалительного процесса. Использование имплантатов с антибактериальным покрытием открывает новые возможности для профилактики и эффективного лечения послеоперационных осложнений инфекционного характера при операциях с применением небактериальных имплантатов.

Цель исследования. Осуществить комплексную оценку клинических и параклинических показателей у животных с моделированной грам-отрицательной перимплантарной инфекцией бедренной кости при использовании интрамедуллярных титановых стержней без покрытия и с медьсодержащим покрытием на основе аморфного нанолуглерода.

Материалы и методы. Материалом исследований послужили показатели выраженности нарушений статодинамической функции, выраженности локальных признаков воспаления, динамика массы тела животного, а также патоморфологическая картина течения заболевания двух сравниваемых групп животных (каждая группа включала 16 особей) с моделью перимплантарной глубокой инфекции бедра с этиотропным агентом в виде музейного штамма *P. aeruginosa*. Оценка результатов лечения учитывала сумму критериев. Критерий выражался в баллах от 0 до 4. В экспериментальных операциях применялись интрамедуллярные имплантаты из титанового сплава без покрытия (контрольная группа) и с покрытием на основе аморфного нанолуглерода, содержащего микрочастицы меди в определенной концентрации (основная группа). Исследования проводились на 3, 7, 14 и 28 сутки. Применялись клинический, электронно-микроскопический, лучевой и статистический методы исследований.

Результаты. Выявлено, что использование инновационных имплантатов с медьсодержащим покрытием при грам-отрицательном остеомиелите бедренной кости у лабораторных крыс обеспечивает оптимальный результат лечения в виде отсутствия у них гиподинамии, снижения массы тела, обширной площади остеолитических и массива некротических тканей. Суммарная оценка результата у животных контрольной группы составила 11,7 балла (неудовлетворительный исход), в основной группе — 4,7 балла (хороший результат). Статистический расчет различия определил их существенную достоверную разницу ($t=11,32$; $df=30$, $p=0,01$).

Заключение. Комплексное изучение воспалительной реакции при использовании имплантатов с покрытием на основе аморфного нанолуглерода с частицами меди в условиях экспериментальной грам-отрицательной инфекции позволяет рассматривать данный тип имплантатов как перспективный инструмент для решения проблем лечения и профилактики перипротезной инфекции и остеомиелита в клинической практике.

Ключевые слова: модели заболеваний на животных; инфекции, связанные с протезированием; антибактериальные средства; свойства поверхности.

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

Источник финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Сергеев Г.К., Мальчевский В.А., Сергеев К.С., Лебедев И.А., Архипенко В.И., Владимиров А.Б., Альфайюми М.С., Оценка результата имплантации внутрикостных конструкций с медьсодержащим покрытием в условиях эксперимента у животных при глубокой грам-отрицательной инфекции бедра. *Кафедра травматологии и ортопедии*. 2025; 4: 112–118.

Этическая экспертиза. Все стадии проводимого нами исследования строго соответствовали законодательству РФ, международным этическим нормам и нормативным документам. На проведение исследования было получено одобрение комитета по этике при ФГБОУ ВО «Тюменский ГМУ» и выполнено в соответствии с Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментов и других научных целей (Страсбург, 1986) и Директивой 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейского союза от 22 сентября 2010 г. о защите животных, используемых для научных целей.

COMPREHENSIVE EVALUATION OF COPPER-COATED INTRAOSSEOUS STRUCTURES IMPLANTATION IN EXPERIMENTAL CONDITIONS WITH DEEP GRAM-NEGATIVE HIP INFECTION IN ANIMALS

G.K. SERGEEV¹, V.A. MALCHEVSKY¹, K.S. SERGEEV^{1*}, I.A. LEBEDEV¹, A.B. VLADIMIROV³, V.I. ARKHIPENKO², M.S. ALFAYYUMI¹

¹ Tyumen State Medical University, 625023, Tyumen, Russia

² Regional Clinical Hospital №2, 625048, Tyumen, Russia

³ Institute of Metal Physics, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, 620108, Yekaterinburg, Russia

Abstract

Introduction: The resistance of pathogenic microorganisms to antibacterial therapy in cases of periprosthetic infection is the cause of the chronic course and the inability to stop the inflammatory process. The use of antibacterial coated implants opens up new opportunities for the prevention and effective treatment of postoperative complications of an infectious nature during operations using non-biotic implants.

Purpose. To carry out a comprehensive assessment of clinical and paraclinical indicators in animals with modeled gram-negative periimplant infection of the femur using intramedullary titanium rods without coating and with copper-containing coating based on amorphous nanocarbon.

Materials and methods. The research material included indicators of the severity of disorders of static-dynamic function, the severity of local signs of inflammation, the dynamics of animal body weight, as well as the pathomorphological picture of the disease course of two compared groups of animals (each group included 16 individuals) with a model of periimplant deep hip infection with an etiotropic agent in the form of a museum strain of *P. aeruginosa*. The evaluation of treatment outcomes took into account the sum of criteria. The criterion was expressed in scores from 0 to 4. In experimental operations, intramedullary titanium alloy implants were used without coating (control group) and coated with amorphous nanocarbon containing microparticles of copper in a certain concentration (main group). The studies were conducted on days 3, 7, 14, and 28. Clinical, electron microscopic, radiation and statistical research methods were used.

Results. It has been revealed that the use of innovative copper-coated implants for gram-negative osteomyelitis of the femur in laboratory rats achieves optimal treatment results in the absence of physical inactivity, weight loss, extensive osteolysis and an array of necrotic tissues. The total assessment of the result in animals of the control group was 11.7 points (unsatisfactory outcome), in the main group — 4.7 points (good result). Statistical calculation of the difference determined their significant reliable difference ($t=11.32$; $df=30$, $p=0.01$).

Conclusions. A comprehensive study of the inflammatory response when using coated implants based on amorphous nanocarbon with copper particles in conditions of experimental gram-negative infection allows us to consider this type of implant as a promising tool for solving the problems of treatment and prevention of periprosthetic infection and osteomyelitis in clinical practice.

Key words: Disease Models, Animal; Prosthesis-Related Infections; Anti-Bacterial Agents; Surface Properties.

Conflict of interests: The authors declare that there are no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Funding: the study had no sponsorship

For citation: Sergeev G.K., Malchevsky V.A., Sergeev K.S., Lebedev I.A., Arkhipenko V.I., Vladimirov A.B., Alfaiyumi M.S., Evaluation of the result of implantation of copper-coated intraosseous structures in experimental conditions with deep gram-negative hip infection. *Department of Traumatology and Orthopedics*. 2025; 4: 112–118.

Ethics approval: All stages of our research strictly complied with the legislation of the Russian Federation, international ethical standards and regulatory documents. The study was approved by the Ethics Committee of the Tyumen State Medical University and carried out in accordance with the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experiments and Other Scientific Purposes (Strasbourg, 1986) and Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of the European Union of September 22, 2010 on protection of animals for scientific purposes.

DOI: 10/17238/issn2226-2016.2025.4.112-118

Введение

Для современной травматологии и ортопедии характерно увеличение числа случаев имплантат-ассоциированной инфекции [1, 2]. Важной причиной стойкого течения послеоперационной инфекции и неудачного лечения является процесс формирования биопленки на поверхности имплантата [3]. Грам-отрицательные бактерии являются причиной острой и полимикробной инфекции в 10–23 % случаев оперативного лечения, связанного с выполнением эндопротезирования или внутреннего остеосинтеза,

чаще всего вызывая осложнения [4, 5, 6, 7, 8, 9, 10]. При этом лечение характеризуется длительной госпитализацией, хронизацией воспалительного процесса, значительными материально-техническими затратами, в том числе и по причине наличия у пациентов сопутствующего иммуносупрессивного синдрома [11, 12, 13].

P. aeruginosa считается одним из самых трудноизлечимых возбудителей из-за способности вырабатывать биопленки, устойчивые к воздействию большинства известных антибактериальных препаратов [14, 15, 16]. Профилактика

инфекционного воспаления связана с предупреждением адгезии микроба к поверхности имплантата. В этом случае антибактериальный агент действует на возбудителя, когда он присутствует в планктонной форме. В реализации данного механизма важную роль играют матрицы, представленные различными материалами в виде титановых нанотрубок, мезопористых структур, гидроксиапатита, хитозана, полиэлектролитных мультислоев [17, 18, 19, 20, 21].

Доступной отечественной технологией является иммерсионно-плазменное напыление на поверхность титановых имплантов ионов Ag⁺ или Cu²⁺. Исследованиями доказано, что легирование титановых сплавов частицами меди или серебра усиливает их антимикробную активность [22, 23, 24]. Достоинство медьсодержащих препаратов заключается в меньшем потенциале токсичности из-за возможности выведения вещества из организма естественным путем [25]. В целях обоснованного применения в клинической практике имплантатов с медьсодержащим антибактериальным агентом необходимость проведения экспериментальных работ на модели остеомиелита у животных не вызывает сомнений. Недостатком известных моделей экспериментального остеомиелита является несоответствие их реальным условиям клинической практики, где процесс лечения проходит на фоне относительно длительной микробной контаминации кости и окружающих тканей [26, 27].

Анализ результатов, полученных в ходе экспериментальных исследований у животных с моделью патологического процесса, требует комплексной количественной оценки, которая включает параметры клинко-функционального состояния животных и данные патоморфологических и лучевых методов исследований. К сожалению, существующие методы оценки результата эксперимента нельзя признать комплексными и релевантными по отношению к клинической практике [28, 29].

Цель исследования. Осуществить комплексную оценку клинических и параклинических показателей у животных с моделированной грам-отрицательной периимплантной инфекцией бедренной кости при использовании интрамедуллярных титановых стержней без покрытия и с медьсодержащим покрытием на основе аморфного нанокремнезема.

Материалы и методы

Исследование проводилось у 32 половозрелых крыс породы Wistar (самки). Общая выборка включила две группы животных (основную и контрольную) по 16 особей в каждой группе. Всем животным проведена однотипная операция по имплантации двух типов титанового штифта. Первый тип конструкции (контрольная группа) представлял собой штифт из сплава ВТ-6 длиной 10 мм и диаметром 1 мм. Второй тип конструкции с такими же геометрическими параметрами отличался тем, что поверхность штифта имела

покрытие на основе аморфного нанокремнезема с микро-частицами меди (основная группа). Нанесение покрытия производилось в условиях лаборатории нейтронно-синхротронных исследований наноструктур ИФМ УрО РАН (г. Екатеринбург).

В предлагаемом способе экспериментального моделирования периимплантной инфекции трубчатых костей, включающем выполнение вертикального разреза кожи и подкожной клетчатки в области большого вертела бедренной кости у лабораторных крыс под общей анестезией, затем в области большого вертела производилась трепанация бедренной кости с доступом в костномозговой канал.

Методика предусматривала несколько отличий от существующих ранее. Первое отличие заключалось в том, что в полость костномозгового канала через трепанационное отверстие в области большого вертела вводили имплантат в дистальном направлении на 2,5 см. Вторым отличительным признаком техники эксперимента состоял в том, что на поверхности штифта предварительно формировали микробные биопленки путем его погружения в питательную среду с культурой *P. aeruginosa* в концентрации 10⁶ микробных тел в 1 мл в течение 24 часов при температуре 37°C. Операционную рану наглухо и послойно ушивали.

Основой данной модели имплантат-ассоциированной инфекции и остеомиелита явился патент РФ № 2824017 от 31.07.2024 (авторы: Сергеев Г.К., Сергеев К.С., Мальчевский В.А.). Выведение животных из опыта производилось на 3, 7, 14, 28 суток. В каждый срок учитывался результат у 4 животных каждой группы.

Авторами предлагается оригинальный «Способ комплексной оценки результатов лечения остеомиелита бедренной кости у лабораторных крыс» (патент РФ 2814076 от 21.02.2024, авторы: Сергеев Г.К., Сергеев К.С., Мальчевский В.А.). Комплексная оценка результатов лечения остеомиелита бедренной кости у лабораторных крыс проводится в баллах от 0 до 4 по следующим критериям:

1. Выраженность нарушений статодинамической функции:
 - Отсутствие хромоты – 0 баллов
 - Наличие хромоты, не мешающей мобильности – 1 балл
 - Наличие хромоты, умеренно ограничивающей мобильность – 2 балла
 - Наличие хромоты, сильно ограничивающей мобильность – 3 балла
 - Полное или практически полное отсутствие опорной функции оперированной конечности – 4 балла
2. Выраженность локальных признаков воспаления:
 - Отсутствие локальных воспалительных признаков – 0 баллов
 - Локальная гиперемия области швов, отсутствие экссудации из раны – 1 балл
 - Локальная гиперемия и субфебрильная температура, отек с отсутствием экссудации из раны – 2 балла

• Локальная гиперемия, локальная температура, отек бедра и экссудация гнойного и серозно-гнойного отделяемого из раны – 3 балла

- Появление свища – 4 балла

3. Динамика массы тела:

- Набор массы тела – 0 баллов
- Стабильная масса тела – 1 балл
- Снижение не более 8 % от массы тела – 2 балла
- Потеря в весе более 8–10 % от массы тела – 3 балла
- Потеря в весе более 10 % от массы тела – 4 балла

4. Патоморфологические проявления заболевания:

• Нет явлений остеомиелита на гистоморфологических препаратах – 0 баллов

• Наличие зоны костной резорбции в костномозговом канале – 1 балл

- Начальные явления остеонекроза костной ткани – 2 балла

• Признаки лизиса обширных участков костной ткани и остеонекроз (интрамедуллярная фаза) – 3 балла

• Остеонекроз с некрозом мягких тканей – формирование свища (экстремедуллярная фаза) – 4 балла

Полученные результаты комплексной оценки имплантат-ассоциированной инфекции (остеомиелита) расцениваются по следующей шкале:

- 0–4 баллов – хорошая оценка
- 5–8 баллов – удовлетворительная оценка
- 9–12 баллов – неудовлетворительная оценка
- 13–16 баллов – крайне неудовлетворительная оценка

Статистический расчет проводился с целью определения достоверности различия между сравниваемыми показателями с учетом количества животных (n=16) в каждой группе на основе t-критерия.

Результаты

При обследовании животных двух сравниваемых групп в сроки 3, 7, 14, 28 сутки установлено, что наиболее выраженные статодинамические нарушения наблюдались в контрольной группе в сроки позднее 7 дней после операции.

Нарушения статодинамической функции. В контрольной группе дисфункция оперированной конечности достигала 2 баллов у всех 4 животных на 14-е и 28-е сутки. В основной группе оценка нарушения двигательной функции конечности составляла 1 балл у 3 из 4 животных на 7-е сутки и у всех 4 животных на 14-е и 28-е сутки.

Локальные воспалительные изменения. Картина локальных воспалительных изменений имела определенные различия между группами. Наличие отека послеоперационной раны в обеих группах отмечено на 7-е и 14-е сутки (2 балла у 4 из 4 животных в каждой группе). Экссудативная реакция отсутствовала. Появление гипертермии до субфебрильной температуры зарегистрировано только в контрольной группе на 7-е и 14-е сутки у 3 из 4 животных. В остальные сроки температура у всех животных была в пределах нормы.

Динамика массы тела. Снижение массы тела, оцениваемое в 2 балла, наблюдалось в срок 7 и 14 дней у всех 4 животных контрольной группы. У животных основной группы масса тела была стабильной во все сроки наблюдения (1 балл у всех животных).

Патоморфологические изменения. При патоморфологическом исследовании отмечено наличие признаков выраженного остеолизиса с признаками начального некроза в костной ткани в контрольной группе на 14-й день эксперимента (2 балла у всех 4 животных). На 28-й день зона перимплантного остеолизиса была более выраженной, отмечено формирование обширного некроза костной ткани (3 балла у всех 4 животных). В основной группе на 14-й день зоны остеолизиса были локальными (1 балл у всех 4 животных). Формирование локальных областей костной деструкции в сочетании с реакцией остеолизиса в перимплантной зоне к 28-му дню эксперимента позволило количественно интегрально оценить данную ситуацию у животных основной группы в 2 балла у всех 4 животных.

Для получения интегрального показателя по каждому критерию суммировались баллы всех животных группы во все сроки наблюдения, затем рассчитывалось среднее значение на одно животное. Распределение количественных показателей изучаемых признаков представлено в таблице 1.

Таблица 1

Распределение изучаемых показателей в различные сроки послеоперационного периода у животных основной и контрольной групп

Показатель	Основная группа, сутки				Контрольная группа, сутки			
	3	7	14	28	3	7	14	28
Дисфункция оперированной конечности, балл (количество животных)	0 (4)	1 (3)	2 (4)	2 (4)	0 (4)	1 (4)	2 (4)	2 (4)
Среднее значение на группу	1,3				2,3			
Локальная воспалительная реакция, балл (количество животных)	0 (4)	1 (4)	2 (4)	2 (4)	1 (4)	2 (4)	2 (4)	2 (4)
Среднее значение на группу	1,3				2,8			
Снижение массы тела, балл (количество животных)	0 (4)	1 (4)	1 (4)	1 (4)	1 (4)	2 (4)	2 (4)	2 (4)
Среднее значение на группу	0,8				2,8			
Патоморфологические изменения, балл (количество животных)	0 (4)	1 (4)	2 (4)	2 (4)	0 (4)	1 (4)	2 (4)	3 (4)
Среднее значение на группу	1,3				3,8			
Общая сумма баллов по группе	4,7				11,7			

Таким образом, суммарная оценка результата у животных контрольной группы составила 11,7 балла, что соответствует неудовлетворительному исходу имплантат-ассоциированного остеомиелита. В основной группе исход лечения оценивался в 4,7 балла, что соответствует диапазону хорошего результата. Статистический расчет различия в сравниваемых группах интегральной количественной оценки (4,7 балла в основной и 11,7 балла в контрольной группах) с использованием t-критерия Стьюдента определил их существенную достоверную разницу ($t=11,32$; $df=30$, $p=0,01$).

Обсуждение

Полученные результаты демонстрируют значительные преимущества медьсодержащих имплантатов в профилактике и лечении грам-отрицательной периимплантной инфекции. Интегральная оценка показала 2,5-кратное снижение тяжести патологического процесса в основной группе по сравнению с контрольной (4,7 балла против 11,7 балла соответственно, $p=0,01$). Наиболее выраженные различия между группами наблюдались по критерию динамики массы тела (снижение показателя в 3,5 раза: 0,8 балла в основной группе против 2,8 балла в контрольной) и патоморфологическим изменениям (снижение в 2,9 раза: 1,3 балла против 3,8 балла соответственно). Это свидетельствует о том, что медьсодержащее покрытие не только предотвращает развитие локальных воспалительных изменений, но и оказывает протективное действие на общее состояние организма.

P. aeruginosa, выбранная в качестве возбудителя в данном исследовании, характеризуется высокой устойчивостью к большинству антибиотиков и способностью формировать устойчивые биопленки [14, 15, 16]. Согласно литературным данным, грам-отрицательные бактерии вызывают 10–23 % случаев имплантат-ассоциированных инфекций [4, 5, 6, 7, 8, 9, 10], что делает поиск эффективных методов борьбы с ними особенно актуальным.

Механизм антибактериального действия меди реализуется через несколько путей: прямое повреждение клеточной стенки бактерий ионами Cu^{2+} , генерация активных форм кислорода, нарушение работы ферментных систем микроорганизмов [22, 23, 24]. Важным преимуществом медьсодержащих покрытий является их низкая токсичность для организма хозяина благодаря естественным механизмам метаболизма меди [25].

Разработанная нами модель периимплантной инфекции с предварительным формированием биопленки на поверхности имплантата в течение 24 часов максимально приближена к клинической ситуации, где инфекционный процесс развивается на фоне уже сформированной микробной биопленки. Это принципиально отличает данную модель от существующих методик, где контаминация происходит в момент имплантации [26, 27].

Предложенная система балльной оценки позволяет объективно количественно оценить течение экспериментального

остеомиелита, что особенно важно для сравнительной оценки эффективности различных методов лечения. Статистически значимое различие между группами ($t=11,32$; $p=0,01$) подтверждает высокую чувствительность разработанной методики оценки.

Полученные данные согласуются с результатами других исследователей, показавших эффективность медьсодержащих покрытий против грам-отрицательных бактерий [22, 23, 24]. Однако наше исследование является первым, где проведена комплексная количественная оценка эффективности медьсодержащих имплантатов на модели периимплантной инфекции, вызванной *P. aeruginosa* с предварительно сформированной биопленкой.

Заключение

Экспериментальное исследование на 32 половозрелых крысах породы Wistar с моделью имплантат-ассоциированного остеомиелита, вызванного *P. aeruginosa*, убедительно доказало эффективность медьсодержащих покрытий на основе аморфного наноглугерода. Применение инновационных имплантатов с медьсодержащим покрытием обеспечило достижение хорошего результата лечения (4,7 балла по разработанной шкале оценки) против неудовлетворительного результата в контрольной группе (11,7 балла), что соответствует улучшению показателей в 2,5 раза ($p=0,01$).

Наиболее выраженный эффект медьсодержащего покрытия проявился в предотвращении системных нарушений: снижение массы тела животных основной группы составило всего 0,8 балла против 2,8 балла в контрольной группе (улучшение в 3,5 раза). Патоморфологические изменения в основной группе были минимальными (1,3 балла против 3,8 балла в контрольной группе), что свидетельствует о выраженном локальном антибактериальном эффекте. Функциональные нарушения (дисфункция оперированной конечности) в основной группе были в 1,8 раза менее выражены по сравнению с контрольной группой (1,3 балла против 2,3 балла соответственно).

Доказанный антибактериальный эффект медьсодержащих покрытий в концентрации 10^6 микробных тел *P. aeruginosa* в 1 мл, отсутствие системной токсичности и стабильность покрытия в течение 28 дней наблюдения позволяют рекомендовать данный тип имплантатов для дальнейших доклинических исследований с перспективой внедрения в клиническую практику лечения гнойно-воспалительных заболеваний костей.

Список литературы / References:

1. Trampuz A., Zimmerli W. Diagnosis and treatment of implant-associated septic arthritis and osteomyelitis. *Curr Infect Dis Rep*. 2008; 10: 394-403. <https://doi.org/10.1007/s11908-008-0064-1>
2. del Pozo J.L., Patel R. The challenge of treating biofilm-associated bacterial infections. *Clin Pharmacol Ther*. 2007;82:204-9. <https://doi.org/10.1038/sj.clpt.6100247>

3. Arciola C.R., Campoccia D., Montanaro L. Implant infections: adhesion, biofilm formation and immune evasion. *Nat Rev Microbiol.* 2018; 16(7): 397-409. <https://doi.org/10.1038/s41579-018-0019-y>
4. Cerioli M., Batailler C., Conrad A., Roux S., Perpoint T., Becker A., et al. Pseudomonas aeruginosa Implant-Associated Bone and Joint Infections: Experience in a Regional Reference Center in France. *Front Med.* 2020; 7: 513242. <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.513242>
5. Zimmerli W., Trampuz A., Ochsner P.E. Prosthetic-joint infections. *N Engl J Med.* 2004; 351: 1645-54. <https://doi.org/10.1056/NEJMra040181>
6. Murillo O., Grau I., Lora-Tamayo J., Gomez-Junyent J., Ribera A., Tubau F., et al. The changing epidemiology of bacteraemic osteoarthicular infections in the early 21st century. *Clin Microbiol Infect.* 2015; 21: 254.e1-8. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2014.09.007>
7. Moran E., Masters S., Berendt A.R., McLardy-Smith P., Byren I., Atkins B.L. Guiding empirical antibiotic therapy in orthopaedics: the microbiology of prosthetic joint infection managed by debridement, irrigation and prosthesis retention. *J Infect.* 2007; 55: 1-7. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2007.01.007>
8. Hsieh PH, Lee MS, Hsu KY, Chang YH, Shih HN, Ueng SW. Gram-negative prosthetic joint infections: risk factors and outcome of treatment. *Clin Infect Dis.* 2009; 49: 1036-43. <https://doi.org/10.1086/605593>
9. Плиски Н.Н. Микроорганизмы, выделенные при подозрении на перипротезную инфекцию, их чувствительность. *Фармакология, клиническая фармакология.* 2023;22(2):34-42. [Pliska N.N. Microorganisms isolated in cases of suspected periprosthetic infection, their sensitivity. *Farmakologiya, klinicheskaya farmakologiya.* 2023; 22(2): 34-42 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.37903/vsgma.2023.2.5>
10. Sudduth J.D., Moss J.A., Spitler C.A., Pham V.H., Jones L.C., Brown J.T., et al. Open fractures: are we still treating the same types of infections? *Surg Infect.* 2020. <https://doi.org/10.1089/sur.2019.140>
11. Legout L., Senneville E., Stern R., Yazdanpanah Y., Savage C., Roussel-Delvallez M., et al. Treatment of bone and joint infections caused by Gram-negative bacilli with a cefepime-fluoroquinolone combination. *Clin Microbiol Infect.* 2006; 12: 1030-3. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2006.01523.x>
12. Zmistowski B., Fedorka C.J., Sheehan E., Deirmengian G., Austin M.S., Parvizi J. Prosthetic joint infection caused by gram-negative organisms. *J Arthroplasty.* 2011; 26(6 Suppl): 104-8. <https://doi.org/10.1016/j.arth.2011.03.044>
13. Sculco TP. The economic impact of infected joint arthroplasty. *Orthopedics.* 1995; 18: 871-3.
14. Triffault-Fillit C., Ferry T., Laurent F., Pradat P., Dupieux C., Conrad A., et al. Microbiologic epidemiology depending on time to occurrence of prosthetic joint infection: a prospective cohort study. *Clin Microbiol Infect.* 2018; 25: 353-8. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2018.04.035>
15. Pestrak MJ, Chaney SB, Eggleston HC, Delloso-Nolan S, Dixit S, Mathew-Steiner SS, et al. Pseudomonas aeruginosa rugose small-colony variants evade host clearance, are hyper-inflammatory, and persist in multiple host environments. *PLoS Pathog.* 2018; 14: e1006842. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1006842>
16. Скленова Е.Ю., Азизов И.С., Шек Е.А., Эйдельштейн М.В., Козлов Р.С., Дехнич А.В. Pseudomonas aeruginosa в РФ: история одного из наиболее успешных нозокомиальных патогенов. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2018; 20(3): 164-171. [Skleenova E.Y., Azizov I.S., Shek E.A., Edelstein M.V., Kozlov R.S., Dekhnich A.V. Pseudomonas aeruginosa in the Russian Federation: history of one of the most successful nosocomial pathogens. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya.* 2018; 20(3): 164-171 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.36488/cmac.2018.3.164-171>
17. Esmailnejad A., Mahmoudi P., Zamanian A., Mozafari M. Synthesis of titanium oxide nanotubes and their decoration by MnO nanoparticles for biomedical applications. *Ceram Int.* 2019; 45(15): 19275-19282. <https://doi.org/10.1016/j.ceramint.2019.06.170>
18. Atefyekta S., Ercan B., Karlsson J., Taylor E., Chung S., Webster T.J., Andersson M. Antimicrobial performance of mesoporous titania thin films: role of pore size, hydrophobicity, and antibiotic release. *Int J Nanomed.* 2016; 11: 977-990. <https://doi.org/10.2147/IJN.S92605>
19. Li B., Xia X., Guo M., Jiang Y., Li Y., Zhang Z., et al. Biological and antibacterial properties of the micro-nanostructured hydroxyapatite/chitosan coating on titanium. *Sci Rep.* 2019; 9(1): 14. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-36436-6>
20. Akhtar M.A., Ilyas K., Dlouhy I., Siska F., Boccaccini A.R. Electrophoretic deposition of copper(II)-Chitosan complexes for antibacterial coatings. *Int J Mol Sci.* 2020; 21(7): 2637. <https://doi.org/10.3390/ijms21072637>
21. Malcher M., Volodkin D., Heurtaut B., Andre P., Schaaf P., Mohwald H., et al. Embedded silver ions-containing liposomes in polyelectrolyte multilayers: cargos films for antibacterial agents. *Langmuir.* 2008; 24(18): 10209-10215. <https://doi.org/10.1021/la8014755>
22. Arkusz K., Paradowska E., Nycz M., Mazurek-Popczyk J., Baldy-Chudzik K. Evaluation of the antibacterial activity of Ag- and Au nanoparticles loaded TiO2 nanotubes. *J Biomed Nanotechnol.* 2020; 16(9): 1416-1425. <https://doi.org/10.1166/jbn.2020.2976>
23. Ding Z., Wang Y., Zhou Q., Ding Z., Wu Y., Zhu Y., et al. The preparation and properties of multilayer Cu-MTA2O5 composite coatings on Ti6Al4V for biomedical applications. *Nanomaterials.* 2019; 9(10): 1498. <https://doi.org/10.3390/nano9101498>
24. Vu A.A., Robertson S.F., Ke D., Bandyopadhyay A., Bose S. Mechanical and biological properties of ZnO, SiO2, and Ag2O doped plasma sprayed hydroxyapatite coating for orthopaedic and dental applications. *Acta Biomater.* 2019; 92: 325-335. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2019.05.020>
25. de Bie P., Muller P., Wijmenga C., Klomp L.W. Molecular pathogenesis of Wilson and Menkes disease: correlation of mutations with molecular defects and disease phenotypes. *J Med Genet.* 2007; 44(11): 673-688. <https://doi.org/10.1136/jmg.2007.052746>
26. Авдеева Е.Ю., Слизовский Г.В., Скороходова М.Г., и др. Моделирование травматического остеомиелита у крыс в эксперименте. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 2016; 161(1): 157-160. [Avdeeva E.Y., Slizovskij G.V., Skorohodova M.G., et al. Modeling traumatic osteomyelitis in rats in experiment. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* 2016; 161(1): 157-160 (In Russ.)]. EDN: VHIAHB.
27. Овчинников Е.Н., Дюрягина О.В., Стогов М.В., и др. Модель остеомиелита у крыс. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 2022; 173(3):3 95-399. [Ovchinnikov E.N., Dyuryagina O.V., Stogov M.V., et al. Model of osteomyelitis in rats. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* 2022; 173(3): 395-399 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.47056/03655-9615-2022-173-3-395-399>
28. Rissing J.P., Buxton T.B., Weinstein R.S., Shockley R.K. Model of experimental chronic osteomyelitis in rats. *Infection and Immunity.* 1985; 47(3): 581-586. <https://doi.org/10.1128/iai.47.3.581-586.1985>
29. Tiemann A., Hofmann G.O., Krukemeyer M.G., Krenn V., Langwald S. Histopathological Osteomyelitis Evaluation Score (HOES) - an innovative approach to histopathological diagnostics and scoring of osteomyelitis. *GMS Interdisciplinary Plastic and Reconstructive Surgery DGPW.* 2014; 3: Doc08. <https://doi.org/10.3205/iprs00004>

Авторы:

Сергеев Григорий Константинович, ассистент кафедры травматологии и ортопедии ФГБОУ ВО «Тюменский ГМУ», 625023, Тюмень, Россия; e-mail: sergeev.trauma@inbox.ru.

Мальчевский Владимир Алексеевич, д.м.н., профессор кафедры мобилизационной подготовки и экстремальной медицины ФГБОУ ВО «Тюменский ГМУ», 625023, Тюмень, Россия. e-mail: malchevski@mail.ru

Сергеев Константин Сергеевич, д.м.н., заведующий кафедрой травматологии и ортопедии ФГБОУ ВО «Тюменский ГМУ», 625023, Тюмень, Россия; <https://orcid.org/0000-0002-6621-9449>; e-mail: sergeev.trauma@inbox.ru.

Лебедев Илья Аркадьевич, д.м.н., профессор кафедры нервных болезней ФГБОУ ВО «Тюменский ГМУ», 625023, Тюмень, Россия. e-mail: lededef@mail.ru

Владимиров Александр Борисович, научный сотрудник, ИФМ УрО АН РФ, 620108, Екатеринбург, Россия. e-mail: physics@imp.uran.ru

Архипенко Виталий Игоревич, к.м.н., руководитель центра сочетанной травмы и реконструктивной хирургии ГБУЗ ТО ОКБ №2, 625048, Тюмень, Россия.

Альфайюми Малек Сулейман, аспирант кафедры травматологии и ортопедии ИКМ ФГБОУ ВО «Тюменский ГМУ», 625023, Тюмень, Россия.

Автор, ответственный за переписку:

Сергеев Константин Сергеевич, sergeev.trauma@inbox.ru

Authors:

Sergeev Grigory K., Assistant Professor, Department of Traumatology and Orthopedics, Tyumen State Medical University, 625023, Tyumen, Russia; e-mail: sergeev.trauma@inbox.ru.

Malchevsky Vladimir A., Doctor of Medical Sciences, Professor, Department of Mobilization Training and Emergency Medicine, Tyumen State Medical University, 625023, Tyumen, Russia.

Sergeev Konstantin S., Doctor of Medical Sciences, Head of the Department of Traumatology and Orthopedics, Tyumen State Medical University, 625023, Tyumen, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-6621-9449>; e-mail: sergeev.trauma@inbox.ru.

Lebedev Ilya A., Doctor of Medical Sciences, Professor, Department of Nervous Diseases, Tyumen State Medical University, 625023, Tyumen, Russia.

Vladimirov Alexander B., Researcher, Institute of Metal Physics, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, 620108, Yekaterinburg, Russia.

Arkhipenko Vitaly I., PhD in Medicine, Head of the Center for Combined Trauma and Reconstructive Surgery, Regional Clinical Hospital №2, 625048, Tyumen, Russia.

Alfayyumi Malek S., PhD student, Department of Traumatology and Orthopedics, Tyumen State Medical University, 625023, Tyumen, Russia.

Corresponding author:

Sergeev Konstantin S., sergeev.trauma@inbox.ru