

АНТИМИКРОБНАЯ БИОДЕГРАДИРУЕМАЯ КОМПОЗИЦИЯ НА ОСНОВЕ ВЫСОКОМОЛЕКУЛЯРНОГО ПОЛИВИНИЛПИРРОЛИДОНА ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ОСТЕОМИЕЛИТА

Г.Е. Афиногенов, Р.М. Тихилов, А.Г. Афиногенова, Т.Я. Богданова, М.В. Краснова,
И.В. Козлов, Е.Н. Даровская, Л.О. Анисимова, И.К. Лебедева, Т.М. Петрова

*ФГУ «Российский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии
им. Р.Р. Вредена Росмедтехнологий»,
директор – д.м.н. профессор Р.М. Тихилов
Санкт-Петербург*

В эксперименте на кроликах породы шиншилла оценивали эффективность использования антимикробной композиции амикацина с диоксицином и поливинилпирролидоном в качестве биodeградируемого иммобилизирующего агента для профилактики послеоперационных инфекций. Полученные данные свидетельствуют об эффективности сочетания амикацина с диоксицином на основе биodeградируемого носителя высокомолекулярного поливинилипирролидона на экспериментальной модели остеомиелита и определяют возможность его использования в целях профилактики послеоперационных инфекций в травматологии, ортопедии и других областях хирургии.

Ключевые слова: послеоперационный остеомиелит, профилактика, экспериментальное исследование, антимикробная биodeградируемая композиция.

THE ANTIMICROBIAL BIODEGRADABLE COMPOSITION BASED ON HIGH-MOLECULAR WEIGHT POLYVINYLPIRROLIDONE FOR THE PROPHYLAXIS OF EXPERIMENTAL OSTHEOMYELITIS

G.E. Afinogenov, R.M. Tikhilov, A.G. Afinogenova, T.Ya. Bogdanova, M.V. Krasnova,
I.V. Kozlov, E.N. Darovskaya, L.O. Anisimova, I.K. Lebedeva, T.M. Petrova

The aim of study was to evaluate the efficacy of antimicrobial composition of amikacin with dioxidin and polyvinylpyrrolidone as a biodegradable prolonging agent for the post-surgery infections prophylaxis. The data obtained show the efficacy of the amikacin combination with dioxidin based on high-molecular weight polyvinylpyrrolidone and an opportunity to its application for the post-surgery infections prophylaxis in traumatology, orthopedics and other surgery areas.

Key words: osteomyelitis, prophylaxis, experimental study, antimicrobial biodegradable composition.

Введение

Лечение и профилактика остеомиелита по-прежнему являются актуальными проблемами ортопедии и травматологии. Наиболее частой осложнением возникают при оперативных вмешательствах с использованием различных фиксирующих устройств: внутрикостном металлоостеосинтезе (28,2%), комбинированном остеосинтезе с использованием нескольких различных конструкций в сочетании с костной пластикой и наложением фиксирующих аппаратов (11,3%), остеосинтезе с накладными на раны пластинками и балками (10%); остеосинтезе винтами (9,8%) и чрезкостном внеочаговом остеосинтезе (8,4%) [7].

На протяжении длительного периода времени в целях профилактики остеомиелита наряду с системным введением антибактериальных препаратов использовали их локальное применение.

Идеальная система локального введения антибиотиков должна обеспечивать высокие концентрации в очаге воспаления за счет носителя и минимальный риск развития системных осложнений, связанных с традиционным внутривенным введением антибиотиков [14]. Именно биodeградируемые системы способствуют медленному высвобождению лекарственного средства, создавая благоприятные условия для его резорбции. В травматологии длительное время в качестве носителей для антибиотиков, в основном группы аминогликозидов, используются различные материалы: полиметилметакрилат (ПММА) [12, 15, 17], коллаген [21], гидроксиапатит [10], сульфат кальция [18, 20], полиангидрид [19].

Применение ПММА существенно не снижало количества послеоперационных осложнений. В то же время экспериментально было показано, что остаточный мономер – метилметакрилат –

оказывал в опытах *in vitro* токсическое действие на моноцитарно-гранулоцитарные клетки и клетки эндотелия сосудов [15]. Результаты клинических исследований указывали на патологическое влияние мономера на свертывающую систему крови, а также сердечно-сосудистую и дыхательную системы организма [15]. В эксперименте была показана способность бактерий фиксироваться на ПММА даже при наличии в нем антибиотиков, к которым эти бактерии были чувствительны, что приводило к персистенции обсемененного ПММА в организме и требовало повторного оперативного вмешательства с целью удаления шариков ПММА. Высвобождение гентамицина из шариков ПММА происходило медленно и не в полном объеме, что существенно не снижало числа послеоперационных осложнений [17].

Использование бычьего коллагена в качестве носителя для антибиотиков и антимикробных средств было достаточно эффективным благодаря его способности рассасываться и полностью высвобождать лекарственные препараты в ткани. На основе коллагена, гидроксисолей, сульфата магния и антибиотиков разработаны имплантаты для профилактики остеомиелита [4, 11]. Препарат «Гентакол», представляющий собой коллагеновую губку с гентамицином, рассасываясь, обеспечивает быстрое поступление в ткани гентамицина с первоначально высокими концентрациями, превышающими значения минимальных подавляющих концентраций (МПК) для большинства бактерий, вызывающих ортопедические инфекции [17].

Недостатком использования коллагеновых носителей для антибиотика является относительно короткий период (до 7 дней) антимикробной активности тканей, окружающих рану, что ограничивает возможности использования данного носителя для профилактики послеоперационных осложнений.

В последние годы выявлена перспективность применения синтетических и полимерных биodeградируемых носителей для антибиотиков в целях профилактики раневой инфекции [13, 16, 17, 21]. Несмотря на достаточно широкий набор материалов для иммобилизации лекарственных веществ наибольший интерес представляют биodeградируемые носители на основе высокомолекулярного поливинилпирролидона (ПВП), позволяющие обеспечивать длительное присутствие антибактериальных веществ в ране, их местное использование как в целях профилактики при металлоостеосинтезе, так и для лечения хирургических инфекций. Способность ПВП к комплексообразованию определила возможность его использования в качестве иммобилизующего материала для многих биологически активных веществ (БАВ), таких как

ферменты и антибиотики. Присоединение БАВ к ПВП существенно может изменить свойства БАВ, характер его транспорта в организме, а в ряде случаев и повлиять на механизм фармакологического действия. Важное значение при этом имеет молекулярная масса ПВП. Таким образом, модификация БАВ полимерами осуществляется для направленного изменения их свойств: снижения токсичности, улучшения растворимости, фармакокинетики и биодоступности за счет комплексообразования [1]. Основная функция растворимых ПВП заключается в пролонгировании действия лекарственных препаратов с улучшенной биодоступностью. На основе ПВП созданы полимерные препараты, содержащие серебро, ртуть, олово, свинец, металлический йод (Повидон-йод). Широкое применение в медицине нашел комплексный препарат ПВП с серебром (Повиаргол) [1]. Однако в этих смесях использовали только низкомолекулярный ПВП.

Поскольку используемые в настоящее время для иммобилизации антимикробных средств полимерные материалы не в полной мере обеспечивают их длительное пребывание в тканях, окружающих рану, совершенно очевидно, что необходимо разработать такой способ, который бы позволил значительно продлить действие антимикробных веществ и повысить антимикробную активность тканей.

Нами была создана оригинальная лекарственная композиция на основе биodeградируемого высокомолекулярного ПВП, аминогликозидного антибиотика амикацина и антисептика диоксида и определению возможности ее использования в целях профилактики экспериментального остеомиелита (патент РФ № 2343925 от 20.01.2009 года).

Материал и методы

В работе использовали 10% раствор коммерческого препарата ПВП – «Коллидон-90F» с молекулярной массой 1 000 000 фирмы BASF (Германия), раствор диоксида 1%, раствор амикацина 1%; для наркоза – раствор тiopептала натрия. В качестве инфицирующего агента применяли тест-культуру *S. aureus* P209 Оксфорд с микробной нагрузкой 2×10^8 КОЕ/мл.

Приготовление полимерной композиции. Полимерную композицию готовили следующим образом: коллидон растворяли в дистиллированной воде из расчета 1,5 г вещества на 70 кг массы тела при температуре 40°C, интенсивно перемешивая, затем стерилизовали в автоклаве при 0,5 атм. в течение 20 минут и добавляли диоксидин 1% и амикацин 1% из расчета суточной лечебной дозы на человека (70 кг). Полученный раствор был слегка вязким, прозрачным с жел-

товатым оттенком. Готовый раствор композиции хранили при температуре +4°C.

Животные. Использовали 12 кроликов породы шиншилла обоего пола массой 3,0–3,5 кг. Содержание и использование лабораторных животных соответствовало правилам, принятым в ФГУ «РНИИТО им. Р.Р. Вредена Росмедтехнологий», рекомендациям национального совета по исследованиям и национальным законам.

Модель экспериментального остеомиелита воспроизведена по методу P. Riegels-Nielsen с соавторами [21]. Под внутривенным тиопенталовым наркозом в асептических условиях продольным разрезом была обнажена большеберцовая кость кролика. В двух местах сформированы костные дефекты диаметром 1,1 мм на расстоянии 1,0 см друг от друга в переднем кортикальном слое. Костные дефекты заполняли 0,1N раствором NaOH (50 мкл) для получения поверхностного некроза кости. Через 1 минуту отверстия заполняли 0,5 мл микробного инокулята *S. aureus* с микробной нагрузкой 2×10^8 КОЕ/мл; спустя еще 2 минуты вводили 0,1 мл полимерной лекарственной композиции. Затем в отверстие устанавливали отрезки спиц Киршнера и дополнительно вводили 0,5 мл микробного инокулята поверх спиц. Лекарственную композицию общим объемом 5 мл дополнительно распределяли поверх спиц и послойно по мере ушивания раны. Кожу после наложения швов обрабатывали 5% спиртовым раствором йода и накладывали стерильные повязки.

В зависимости от способа лечения животные были распределены на 2 группы, каждая по 6 животных. Первая группа была контрольной (без лечения), кроликам второй группы вводили лечебную композицию вышеуказанным способом. В ходе эксперимента измеряли температуру тела животных, оценивали общее состояние и местные воспалительные реакции в области операционной раны. Животных выводили из эксперимента на 7, 14 и 21 сутки после операционного вмешательства путем внутривенного введения сверхдозы тиопентала натрия. В асептических условиях обнажали большеберцовую кость, выделяли кость, мышцу и костный мозг; подвергали макроскопическому исследованию (отек, инфильтрация, расхождение швов, наличие выделений из раны).

Проводили оценку микробной обсемененности биоптатов их антимикробной активности, а также микробной контаминации спиц Киршнера.

Для проведения микробиологического исследования использовали:

- 1) метод приготовления микробного инокулята;
- 2) метод идентификации тест-культуры;
- 3) количественный тест содержания бактерий в 1 г тканей;

4) методы определения антимикробной активности исследуемой биодеградируемой композиции: диско-диффузионные – с использованием бумажных дисков или цилиндров [5, 6, 8].

Для гистологического исследования препараты готовили стандартным способом: после фиксации исследуемых фрагментов тканей в 10% формалине костные фрагменты декальцинировались в трилоне В. После заливки в парафин срезы толщиной 7 мкм окрашивали гематоксилином и эозином, а также альциановым синим для лучшего визуального выявления фрагментов ПВП. Гистологические препараты анализировали и описывали с помощью микроскопа «Axiostar plus», микрофотосъемку осуществляли с помощью цифровой видеокамеры «Baumer-optronic».

Материал статистически обработан с помощью программы STATISTICA.

Результаты и обсуждение

Результаты изучения действия лечебной композиции на модели экспериментального остеомиелита у кроликов показали, что на 3 сутки после операции у животных обеих групп были выражены клинические симптомы воспаления (табл. 1): снижение массы тела, увеличение окружности бедра, повышение температуры тела, местная гиперемия, инфильтрация, отек и болезненность в области раны. У части животных в контрольной группе разошлись швы. На 7 сутки у животных подопытной группы, в отличие от контрольной, наблюдали более интенсивную динамику уменьшения отека и инфильтрации тканей. Важно отметить, что у животных контрольной группы на 7–14 сутки наблюдения отмечено расхождение краев раны и наличие серозно-гнояных выделений, из которых высевался *S. aureus* 209P Оксфорд. При этом достоверных различий у животных обеих групп в показателях массы тела, окружности бедра, температуры тела на всех сроках наблюдения отмечено не было ($p > 0,05$).

В таблице 2 приведены данные по оценке микробной обсемененности костного мозга и мягких тканей, окружающих рану, у экспериментальных животных в динамике, а также данные по контаминации спиц Киршнера стафилококком. Отмечены следующие закономерности: на 7 сутки после операции обсемененность мышечной ткани и костного мозга у животных контрольной группы была на 3 порядка выше, чем у животных опытной группы; на 14 сутки – на 2 и 3 порядка соответственно. На 21 сутки наблюдения у животных опытной группы отмечено отсутствие роста стафилококка, в то же время у животных контрольной группы микробная контаминация оставалась высокой – 10^5 КОЕ/г в мышцах и 10^2 КОЕ/г в костном мозге.

Таблица 1

Клинические показатели состояния экспериментальных животных

| Клинические показатели состояния экспериментальных животных в послеоперационном периоде | | Сроки наблюдения | | | | |
|---|------------------------|---------------------------------|------------|------------|------------|------------|
| | | Исходные клинические показатели | 3 сутки | 7 сутки | 14 сутки | 21 сутки |
| Контрольная группа (n=6) | масса тела, г | 3325±120 | 3050±146 | 3066±170 | 3116±156 | 3141±160 |
| | окружность бедра, см | 6,58±0,32 | 7,38±0,45 | 7,15±0,40 | 7,00±0,38 | 6,90±0,40 |
| | температура тела, °C | 38,20±0,20 | 39,30±0,25 | 38,70±0,18 | 38,20±0,18 | 38,00±0,17 |
| | местная гиперемия | – | +++ | ++ | – | – |
| | отек | – | +++ | +++ | + | + |
| | инфильтрация | – | ++ | +++ | +++ | ++ |
| | расхождение краев раны | – | – | ++ | + | – |
| наличие выделений из раны | – | – | ++ | + | – | |
| Опытная группа (n=6) | масса тела, г | 3375±160 | 3200±180 | 3150±165 | 3241±162 | 3316±168 |
| | окружность бедра, см | 6,45±0,45 | 7,15±0,48 | 7,03±0,40 | 6,82±0,41 | 6,58±0,32 |
| | температура тела, °C | 38,60±0,21 | 39,80±0,25 | 38,60±0,19 | 38,40±0,21 | 38,50±0,25 |
| | местная гиперемия | – | +++ | ++ | – | – |
| | отек | – | – | ++ | + | – |
| | инфильтрация | – | ++ | ++ | + | – |
| | расхождение краев раны | – | – | – | – | – |
| наличие выделений из раны | – | – | – | – | – | |

+++ – выраженная реакция; ++ – умеренная реакция; + – слабая реакция; – – отсутствие реакции.

Таблица 2

Показатели контаминации штаммом *S. aureus* 209P Оксфорд тканей и спиц Киршнера

| Объект исследования | Микробная обсемененность тканей, КОЕ/г | | | | | |
|---------------------|--|---------------------------|----------------------------|----------------------------|---------------------------|----------|
| | Контрольная группа без лечения | | | Опытная группа | | |
| | 7 сутки | 14 сутки | 21 сутки | 7 сутки | 14 сутки | 21 сутки |
| Мышечная ткань | 1,5±0,6 Ч 10 ⁶ | 4,1±0,8 Ч 10 ⁴ | 2,3±0,1 Ч 10 ⁵ | 4,55±0,8 Ч 10 ³ | 6,0±0,6 Ч 10 ² | 0 |
| Костный мозг | 2,4±0,2 Ч 10 ⁵ | 1,8±0,5 Ч 10 ⁵ | 1,2±0,09 Ч 10 ³ | 7,5±0,3 Ч 10 ² | 6,0±0,7 Ч 10 ² | 0 |
| Спицы Киршнера | + | + | + | + | – | – |

+ – есть рост стафилококка; – – нет роста стафилококка.

У животных контрольной группы контаминация спиц Киршнера стафилококком сохранялась до 21 суток наблюдения, а у животных опытной группы – только до 7 суток.

В таблице 3 приведены величины зоны задержки роста тест-культуры *S. aureus* 209P Оксфорд у гомогенизированных тканей, свидетельствующие о наличии антимикробной активности костного мозга, костной ткани и окружающих рану мягких тканей. Видно, что антимикробная активность препаратов, вводимых в состав лечебной композиции, сохранялась в биосубстратах (костном мозге, костной и мышечной ткани) до 21 суток.

Таблица 3

Антимикробная активность костного мозга и окружающих рану тканей у экспериментальных животных после операции (метод диффузии в агар)

| Объект исследования | Антимикробная активность (зона задержки роста <i>S. aureus</i> , мм) | | |
|---------------------|--|------------|------------|
| | 7 сутки | 14 сутки | 21 сутки |
| Костный мозг | 20,0 ± 1,1 | 20,0 ± 0,8 | 13,1 ± 1,2 |
| Мышца | 20,0 ± 2,2 | 13,2 ± 2,3 | 6,1 ± 0,4 |
| Кость | NA | NA | 11,1 ± 1,5 |

NA – исследования не проводили.

Максимальные зоны задержки роста зафиксированы на 7–14 сутки наблюдения при исследовании ткани костного мозга и мышечной ткани. К концу исследования во всех случаях зоны задержки роста несколько уменьшились.

Патоморфологическая картина подтверждает противовоспалительный и антимикробный эффект испытуемой полимерной композиции (рис. 1, 2).

При микроскопии мышечной ткани в области раны через неделю после введения ПВП отмечалась небольшая клеточная инфильтрация эндомизия, среди клеток воспалительного инфильтрата преобладали макрофаги. В мышечных волокнах в очаге воспаления были выражены дистрофические изменения в виде набухания цитоплазмы волокон. У животных контрольной группы в ране отмечалась выраженная воспалительная инфильтрация среди отложений фибрина, межмышечный отек. Через 14 дней от нача-

ла опыта, когда рана у животных заживала, в мышечной ткани, граничащей с фрагментами ПВП, сохранялись дистрофические изменения без воспалительной инфильтрации. В эндомизии формировались тонкие волокнистые структуры вокруг остатков ПВП. У животных контрольной группы частично расходились края раны и при микроскопии сохранялась клеточная инфильтрация и формировались значительные фиброзные прослойки в эндо- и перимизии. Через 21 день после введения ПВП его остатки в виде мелких фрагментов определялись в мышечной ткани, воспалительная инфильтрация при этом отсутствовала, в эндомизии прослеживались тонковолокнистые фиброзные структуры. В контрольной группе раны заживали, но в межмышечных пространствах – перимизии и эндомизии – сохранялись в небольшом количестве клетки – лимфоциты и плазмоциты и формировался фиброз.

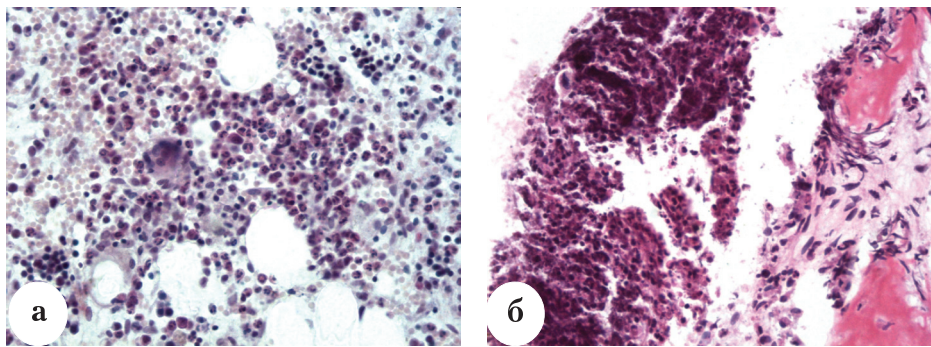


Рис. 1. Гистологическая картина выраженного воспалительного процесса в контрольной группе, 14-е сутки: а – кроветворный костный мозг с диффузной лейкоцитарной инфильтрацией и явлениями отека; б – эндостальная кость в зоне операции, скопления фибрина и лейкоцитов (слева на фото) и некротизированные костные секвестры 9 (справа). Окраска гематоксилином и эозином, ув. $\times 100$

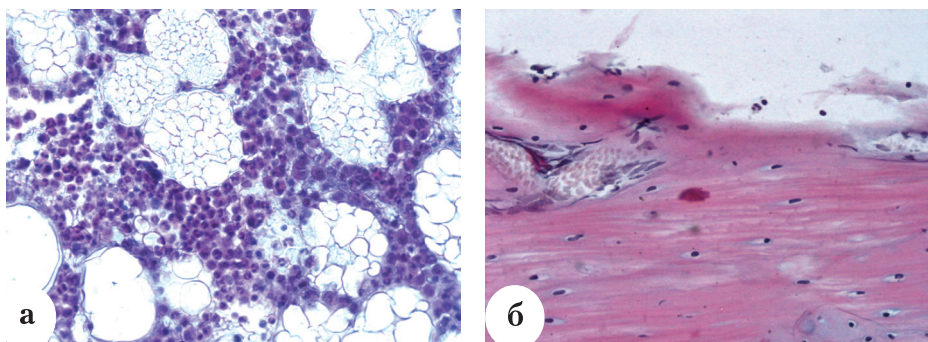


Рис. 2. Гистологическая картина зоны оперативного вмешательства на 14 сутки в опытной группе: а – костный мозг, структура его сохранена, видны остатки ПВП. Окраска альциановым синим. Увеличение $\times 200$; б – в костномозговом канале единичные лейкоциты, со стороны эндоста в зоне операции глубокого повреждения и секвестрации кости не наблюдается. Окраска гематоксилином и эозином, ув. $\times 120$

К 7-му дню наблюдения гистограммы костного мозга в контроле и опыте показали замещение костного мозга грануляционной тканью с воспалительной инфильтрацией.

В контрольной группе к 14–21 суткам наблюдения отмечена выраженная воспалительная инфильтрация в костномозговом канале. Также наблюдали костные фрагменты с явлениями некроза и сохранением моноклеарной воспалительной инфильтрации как признак хронизации процесса.

В опытной группе к 14–21 суткам наблюдали в костномозговом канале единичные лейкоциты, сохранение частиц ПВП. Также отмечена жизнеспособная кость со стороны эндоста и наличие остеобластов без воспалительной инфильтрации.

Полученные данные свидетельствуют о выраженной антимикробной и противовоспалительной активности изучаемой полимерной композиции при однократном применении с целью профилактики послеоперационного остеомиелита. Клинические данные показали отсутствие у животных опытной группы по сравнению с контрольной выраженного отека, инфильтрации тканей, расхождения краев раны, серозно-гнояного отделяемого. Положительный клинический эффект композиции подтвержден микробиологическими и патоморфологическими тестами. Отмечена выраженная динамика снижения микробной обсемененности костного мозга, мягких тканей. При этом отмечена высокая антимикробная активность гомогенатов этих тканей на 7–14 сутки. Данный показатель хотя и был снижен, но сохранялся в достаточной мере даже в костной ткани.

Динамика патоморфологических показателей подтверждает вышеназванные эффекты. Воспаление в области раны (костный мозг, кость, мышца) у животных контрольной группы нарастало к 7 суткам и достигало пика к 14 дням, затем несколько стихало к 21-му дню наблюдения. В то же время у животных опытной группы явления незначительного воспаления наблюдали только к 7 суткам после операции, которые затем исчезали к 14–21 дню. Важно отметить, что у животных опытной группы при наличии незначительной микробной обсемененности (10^2 КОЕ/г в костном мозге и мышце) не было клинических проявлений воспаления и соответствующих патоморфологических показателей. К 21 дню наблюдения отмечена эрадикация стафилококка при посеве биоптатов тканей. Это может быть связано с антимикробной активностью не только самой композиции, но и соответствующих тканей, которые приобрели данный эффект.

Интенсивность инфекционного процесса во многом зависит от вирулентности возбудителя

[3, 9]. В предварительных исследованиях нами выявлен выраженный антитоксический эффект высокомолекулярного поливинилпирролидона (10% водного раствора) в отношении токсинов штамма *S. aureus* 209P Оксфорд на модели дерманекроза у кроликов [2]. В 1-й группе контроля: животным (4 кролика) вводили внутривенно 0,2 мл токсина стафилококка (надосадочная жидкость после центрифугирования суточной бульонной культуры *S. aureus* 209 P «Оксфорд») для проведения теста на дерманекроз. Во 2-й группе контроля: животным (4 кролика) вводили в/к суточную взвесь тест-штамма *S. aureus* 0,2 мл в дозе 1×10^9 КОЕ/мл на физрастворе. В 1-й группе опыта: животным (4 кролика) вводили в/к 0,2 мл токсина стафилококка на 10% ПВП. Во 2-й группе опыта: животным (4 кролика) вводили в/к суточную взвесь тест-штамма *S. aureus* 0,2 мл в дозе 1×10^9 КОЕ/мл на 10% растворе ПВП. Гистологические образцы тканей получали через 48 часов после инъекции. В патоморфологических исследованиях после введения стафилококкового токсина наблюдали: лоскут кожи покрыт эпидермисом с выраженными дистрофическими изменениями в виде слабой окрасченности и вакуолизации клеток шиповатого слоя; дерма отечна, в ее толще имеется крупный очаг воспаления, представленный густой инфильтрацией некротизированной ткани лейкоцитами, в большинстве из которых ядра секвестрированы; среди них рассеяны плазмциты и макрофаги; очаг ограничен прослойкой молодой отечной грануляционной ткани с единичными лейкоцитами в толще. Таким образом, получено острое гнойно-некротическое воспаление со слабым отграничением от окружающей ткани молодыми грануляциями и признаками дистрофии, отека и некроза. После введения токсина на 10% ПВП: фрагмент кожи покрыт эпидермисом обычного строения; в толще дермы имеются очажки периваскулярной лимфоцитарной инфильтрации; на границе с прилежащей мышцей расположен участок разрастания созревающей фиброзно-грануляционной ткани с разрозненными мелкими скоплениями макрофагов и плазмцитов в толще. Таким образом, наблюдали участок разрастания созревающей грануляционно-фиброзной ткани с мелкими очаговыми скоплениями макрофагов и плазмцитов. После введения взвеси тест-штамма на физрастворе наблюдали выраженную лейкоцитарную инфильтрацию сформированных вокруг очага воспаления грануляций и окружающих тканей. После введения взвеси тест-штамма на 10% ПВП наблюдали отграничение очага воспаления широким валом молодой грануляционной ткани. В данном исследовании отмечена способность ПВП локализовать инфект,

не давая возможности для распространения воспалительно-некротического процесса.

Важно отметить, что исследуемая полимерная композиция, биодеградирующая, находилась в костном мозге и мягких тканях до 21 суток, не проявляя отрицательного воздействия на них.

Исходя из вышеизложенного, можно заключить, что антимикробная биодеградируемая композиция на основе высокомолекулярного поливинилпирролидона, антибиотика амикацина и антисептика диоксидина обладает пролонгированным действием, высокой антимикробной и антитоксической активностью, способностью локализовать инфекцию и придавать антимикробные свойства окружающим тканям. Данная композиция может быть рекомендована в качестве профилактического средства в травматологии и ортопедии.

Выводы

1. Воспроизведенная модель остеомиелита на кроликах адекватна задачам исследования: у животных контрольной группы развился острый остеомиелит с выраженной микробной обсемененностью биоптатов костного мозга и мышц, который сохранялся в течение 21 суток, что позволило оценить эффективность разработанной лечебной композиции.

2. Профилактическое введение антибактериальной композиции на основе высокомолекулярного поливинилпирролидона, антибиотика амикацина и антисептика диоксидина позволило пролонгировать ее действие, снизить клинические проявления остеомиелита, придать антибактериальную активность костному мозгу и окружающим рану тканям.

3. Полученные данные позволяют рассматривать сочетание диоксидина, амикацина на основе биодеградируемого носителя высокомолекулярного поливинилпирролидона как перспективное средство профилактики послеоперационных инфекций в травматологии и ортопедии.

Литература

- Афиногенов, Г.Е. Антимикробные полимеры / Г.Е. Афиногенов, Е.Ф. Панарин. — СПб. : Гиппократ, 1993. — 260 с.
- Афиногенов, Г.Е. Способность высокомолекулярного поливинилпирролидона локализовать инфекцию на модели дерманекроза у кроликов : тезисы доклада / Г.Е. Афиногенов [и др.] // МАКМАХ. — М., 2010. — С. 14.
- Ерьюхин, И.А. Хирургические инфекции: новый уровень познания и новые проблемы / И.А. Ерьюхин // Инфекции в хирургии. — 2003. — Т. 1, № 1. — С. 2–7.
- Краснов, А.Ф. Опыт клинического применения имплантов на основе коллагена / А.Ф. Краснов, А.Н. Косулин, С.Д. Литвинов, О.В. Никифоров // Материалы II Международной конференции «Современные подходы к разработке перевязочных средств шовных материалов и полимерных имплантантов». — М., 1995. — С. 217–218.
- Практикум по микробиологии : учеб. пособие / под ред. А.И. Нетрусова. — М. : Академия, 2005. — 608 с.
- Приказ МЗ СССР 1985 года № 535 «Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследования, применяемых в клинико-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений». — М., 1985. — 127 с.
- Рак, А.В. Хирургические инфекции опорно-двигательного аппарата. Остеомиелиты / А.В. Рак // Хирургические инфекции: руководство / под ред. И.А. Ерьюхина [и др.]. — СПб. : Питер, 2003. — С. 727–776.
- Раны и раневая инфекция : руководство для врачей / под ред. М.И. Кузина, Б.М. Костюченка. — М. : Медицина, 1981. — 688 с.
- Bacterial virulence: basic principles, models and global approaches / ed. by Ph. Sansonetti. Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim. — 320 p.
- Buranapanitkit, B. The efficacy of hydroxyapatite as a biodegradable antibiotic delivery system / B. Buranapanitkit [et al.] // Clin. Orthop. — 2004. — N 424. — P. 244–252.
- Cornell, C.N. Treatment of experimental osteomyelitis using antibiotic impregnated bone graft substitute / C.N. Cornell [et al.] // J. Orthop. Res. — 1993. — Vol. 11, N 5. — P. 619–626.
- Dahl, O. Toxic effect of methylmethacrylate monomer on leucocytes and endothelial cells in vitro / O. Dahl, Y. Lyv, K. Garvi // Acta Orthop. Scand. — 1994. — Vol. 65. — P. 147.
- Grayson, L.S. Related articles, links. Soft tissue infection prophylaxis with gentamycin encapsulated in multivesicular liposomes: results from a prospective, randomized trial / L.S. Grayson [et al.] // Crit Care Med. — 1995. — Vol. 23, N 1. — P. 84–91.
- Hanssen, A. Local antibiotic delivery vehicles in treatment of musculoskeletal infection / A. Hanssen, D.R. Osmon, R. Patel // Clin. Orthop. — 2005. — N 437. — P. 111–114.
- Heard, G.S. PMMA bead versus parenteral treatment of Staphylococcus aureus osteomyelitis / G.S. Heard [et al.] // J. Am. Pediatr. Med. Assoc. — 1997. — Vol. 87, N 4. — P. 153–164.
- Jameela, S. Cross-linked chitosan microspheres as carriers for prolonged delivery of macromolecular drugs / S. Jameela, A. Misra, A. Jayakrishnan // J. Biomater. — 1994. — Vol. 6. — P. 621–632.
- Mader, T. In Vitro Evaluation of antibiotic diffusion from antibiotic-impregnated biodegradable beads and polymethylmethacrylate beads / T. Mader, J. Calhoun, J. Cobos // Antimicrob. Agents Chemother. — 1997. — Vol. 41, N 2. — P. 415–418.
- Jonahtan, D. Daptomycin eluted from calcium sulfate appears effective against staphylococcus / D. Jonahtan [et al.] // Clin. Orthop. — 2008. — N 466. — P. 1383–1387.
- Nelson, C.L. Treatment of experimental osteomyelitis by surgical debridement and implantation of biodegradable, polyanhydride-gentamycin beads / C.L. Nelson [et al.] // J. Orthop. Res. — 1997. — Vol. 15, N 2. — P. 249–255.
- Richelsoph, K. Elution behavior of daptomycin — located calcium sulfate pellets: a preliminary study /

- К. Richelsoph, N. Webb, W. Haggard // Clin. Orthop. – 2007. – N 461. – P. 68–73.
21. Riegels-Nielsen, P. Collagen with gentamycin for prophylaxis of postoperative infection. *Staphylococcus aureus osteomyelitis studied in rabbits* / P. Riegels-Nielsen, F. Espersen, L.R. Holmich, N. Frimodt-Moller // Acta Orthop. Scand. – 1995. – Vol. 66, N 1. – P. 69–72.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

- Афиногенов Геннадий Евгеньевич – засл. врач РФ, д.м.н. профессор, руководитель отдела профилактики и лечения раневой инфекции ФГУ «РНИИТО им. Р.Р. Вредена Росмедтехнологий»;
- Тихилов Рашид Муртузалиевич – д.м.н. профессор, директор ФГУ «РНИИТО им. Р.Р. Вредена Росмедтехнологий»;
- Афиногенова Анна Геннадьевна – к.фарм.н. ведущий научный сотрудник отдела профилактики и лечения раневой инфекции ФГУ «РНИИТО им. Р.Р. Вредена Росмедтехнологий»
e-mail: spbtestcenter@mail.ru;
- Богданова Татьяна Яковлевна – к.м.н. ведущий научный сотрудник отдела профилактики и лечения раневой инфекции ФГУ «РНИИТО им. Р.Р. Вредена Росмедтехнологий»;
- Краснова Маргарита Викторовна – к.м.н. старший научный сотрудник отдела профилактики и лечения раневой инфекции ФГУ «РНИИТО им. Р.Р. Вредена Росмедтехнологий»;
- Козлов Илья Владимирович – к.м.н. научный сотрудник отделения хирургии кисти с микрохирургической техникой ФГУ «РНИИТО им. Р.Р. Вредена Росмедтехнологий»;
- Даровская Елена Николаевна – к.фарм.н. старший научный сотрудник отдела профилактики и лечения раневой инфекции ФГУ «РНИИТО им. Р.Р. Вредена Росмедтехнологий»;
- Анисимова Лариса Осиповна – к.м.н. врач патологоанатомического отделения ФГУ «РНИИТО им. Р.Р. Вредена Росмедтехнологий»;
- Лебедева Ирина Кирилловна – к.м.н. научный сотрудник отдела профилактики и лечения раневой инфекции ФГУ «РНИИТО им. Р.Р. Вредена Росмедтехнологий»;
- Петрова Татьяна Михайловна – младший научный сотрудник отдела профилактики и лечения раневой инфекции ФГУ «РНИИТО им. Р.Р. Вредена Росмедтехнологий».