



## Перспективы применения препаратов с известной противотуберкулезной активностью в составе костного цемента для лечения туберкулезных артритов

Е. О. ПЕРЕЦМАНАС, В. С. ЗУБИКОВ, А. Е. ПАНОВА, А. Н. ГРАЧЕВА, А. А. КАЗЮЛИНА, И. А. ГЕРАСИМОВ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» МЗ РФ, Москва, РФ

РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** оценка возможности применения линезолида, амикацина, левофлоксацина и бедаквилаина в смеси с костным цементом для лечения больных с туберкулезным артритом с учетом изменения механических свойств костного цемента, антимикобактериальной активности препаратов и характеристик их высвобождения.

**Материалы и методы.** Изучались антимикобактериальные, элюционные и прочностные характеристики костного цемента, смешанного с известными своей противотуберкулезной активностью препаратами (линезолид, амикацин, левофлоксацин и бедаквиллин). Антимикобактериальное действие оценивали по минимальной подавляющей концентрации (МПК) контрольного штамма *Mycobacterium tuberculosis* H37RV, чувствительного к противотуберкулезным препаратам (ПТП). Для изучения кинетики элюции применялся метод высокоэффективной масс-спектрометрии и спектрофотометрии. Прочностные характеристики определялись при помощи электромеханической испытательной машины LFM-50.

**Результаты.** Получены удовлетворительные элюционные и антимикобактериальные показатели для линезолида и амикацина, что позволяет использовать их в смеси с костным цементом, при этом цемент сохранял прочностные характеристики. Левофлоксацин проявил антимикобактериальную активность только в течение 1-х сут после погружения образца с цементом в раствор. Бедаквиллин показал отрицательные элюционные и антимикобактериальные характеристики в образце с цементом.

**Ключевые слова:** костный цемент, противотуберкулезные препараты, элюция, прочностные характеристики, антимикобактериальная активность

**Для цитирования:** Перецманас Е. О., Зубиков В. С., Панова А. Е., Грачева А. Н., Казюлина А. А., Герасимов И. А. Перспективы применения препаратов с известной противотуберкулезной активностью в составе костного цемента для лечения туберкулезных артритов // Туберкулез и болезни лёгких. – 2022. – Т. 100, № 9. – С. 27-33. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-9-27-33>

## Prospects for Adding Drugs with Known Anti-tuberculosis Activity to the Composition of Bone Cement for Treatment of Tuberculous Arthritis

E. O. PERETSMANAS, V. S. ZUBIKOV, A. E. PANOVA, A. N. GRACHEVA, A. A. KAZYULINA, I. A. GERASIMOV

National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, Moscow, Russia

ABSTRACT

**The objective:** to evaluate the possibility of using linezolid, amikacin, levofloxacin and bedaquiline mixed with bone cement for the treatment of patients with tuberculous arthritis taking into account changes in mechanical properties of bone cement, antimycobacterial activity of drugs and characteristics of their release.

**Subjects and Methods.** The antimycobacterial, elution and strength characteristics of bone cement mixed with the drugs known for their anti-tuberculosis activity were studied: linezolid, amikacin, levofloxacin, and bedaquiline. The antimycobacterial effect was evaluated by the minimum inhibitory concentration (MIC) of the reference strain of *Mycobacterium tuberculosis* H37RV sensitive to anti-tuberculosis drugs (TB drugs). To study the kinetics of elution, the methods of high-performance mass spectrometry and spectrophotometry were used. The strength characteristics were determined using LFM-50 electromechanical testing machine.

**Results.** The obtained results demonstrated satisfactory elution and antimycobacterial parameters for linezolid and amikacin, thus they can be mixed with bone cement, and the cement retained its strength characteristics. Levofloxacin showed antimycobacterial activity only within 1 day after the cement sample was immersed in the solution. Bedaquiline showed negative elution and antimycobacterial characteristics in the cement sample.

**Key words:** bone cement, anti-tuberculosis drugs, elution, strength characteristics, antimycobacterial activity

**For citations:** Peretsmanas E. O., Zubikov V. S., Panova A. E., Gracheva A. N., Kazyulina A. A., Gerasimov I. A. Prospects for adding drugs with known anti-tuberculosis activity to the composition of bone cement for treatment of tuberculous arthritis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2022, Vol. 100, no. 9, P. 27-33 (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-9-27-33>

Для корреспонденции:  
Перецманас Евгений Оркович  
E-mail: peretsmanas58@mail.ru

Correspondence:  
Evgeniy O. Peretsmanas  
Email: peretsmanas58@mail.ru

Добавление антибиотиков в костный цемент применяется для лечения и профилактики орто-

педических инфекций на протяжении нескольких десятилетий [2, 4, 5, 7, 9, 10, 13, 14, 16].

Акриловый костный цемент в дополнение к своей роли в качестве биоматериала, используемого при тотальном эндопротезировании тазобедренного и коленного суставов, может выступать в качестве лекарственного депо для снижения частоты инфекций в месте воздействия. Некоторые авторы предлагают рассматривать его как альтернативу системным методам доставки лекарственных средств [2, 3, 6, 7, 13, 15]. Более того, нагруженный антибиотиком костный цемент по их данным обеспечивает более высокую концентрацию препарата в очаге инфекции и эффективно подавляет инфекции с гораздо меньшими побочными эффектами по сравнению с системным введением [4, 13]. Достижения медицины и материаловедения потенцируют дальнейшие исследования для изучения антимикробной активности, фармацевтической элюции и механических свойств антибиотик-нагруженного костного цемента (antibiotic-loaded bone cement [15]). Применение костных цементов, нагруженных антимикробными препаратами с противотуберкулезной активностью, является перспективным направлением во фтизиоортопедии при хирургическом лечении туберкулезных артритов [6, 8, 11, 12]. Препараты для использования в составе костного цемента должны обладать необходимыми характеристиками: термостойкостью, высокой растворимостью, способностью к длительному элюированию и созданию лечебной антимикробной концентрации в жидкой среде. Кроме того, предпочтительно использование порошковой формы лекарственного вещества для сохранения объемно-весовых соотношений (препарат/цемент) и увеличения пористости и шероховатости цемента.

Указанные характеристики, а также все чаще встречающаяся множественная и широкая лекарственная устойчивость *Mycobacterium tuberculosis* диктуют необходимость изучения как можно более широкого спектра известных противотуберкулезных препаратов для определения перспективы их использования.

Цель исследования: оценка возможности применения линезолида, амикацина, левофлоксацина и бедаквилина в смеси с костным цементом для лечения больных с туберкулезным артритом с учетом изменения механических свойств костного цемента, антимикробной активности препаратов и характеристик их высвобождения.

### Материалы и методы

Объектом экспериментального исследования *in vitro* являлись образцы костного цемента, содержащего противотуберкулезные препараты. Для исследования использовались лекарственные формы и химически чистые субстанции препаратов линезолида, амикацина, левофлоксацина производства фирмы Sigma-Aldrich, Merck (США), бедаквилина

производства фирмы Molekula (Великобритания) и костный цемент *Synicem 1* производства фирмы *Synimed* (Франция). Для определения микробиологических характеристик костного цемента, нагруженного противотуберкулезными препаратами, проведено исследование антимикробной активности в отношении лекарственно-чувствительного контрольного штамма *M. tuberculosis* H37Rv. Образцы костного цемента, смешанного с препаратами, погружались в фосфатно-солевой раствор. Для моделирования процесса физиологической смены жидкостного компонента в оперированном суставе фосфатно-солевой буфер PBS (производства Sigma Aldrich, США) на протяжении 30 дней заменялся ежедневно в трех из четырех последовательностей. В четвертой последовательности раствор не менялся для контроля сохранения активности ПТП в растворе.

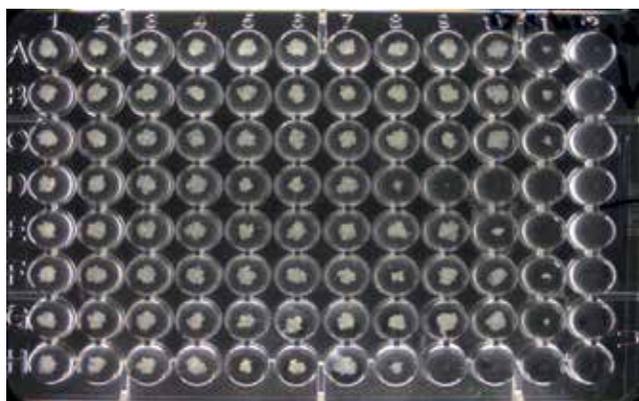
При смене раствора отбиралась аликвота буфера и тестировалась активность противотуберкулезного препарата в ней. Антимикробное действие изучалось методом микроразведений в бульоне с определением минимальной подавляющей концентрации (МПК) в омывающей образец цемента жидкости. Наличие антимикробного действия оценивали по МПК штамма *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv, чувствительного к противотуберкулезным препаратам, в контрольных точках: 1, 3, 7, 14, 21 и 28-й день исследования. Контроль антимикробной активности элюата проводился на основании подавления видимого роста в лунках с контрольным штаммом *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv с известной чувствительностью к исследуемому ПТП (табл. 1).

**Таблица 1. Чувствительность референсного штамма *M. tuberculosis* к исследуемым ПТП**

**Table 1. Susceptibility of the reference *M. tuberculosis* strain to the studied TB drugs**

Препарат	МПК, мкг/мл
Бедаквилин	0,25
Левофлоксацин	1
Амикацин	2
Линезолид	0,5

Из культуры *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv готовили инокулюм в концентрации  $1,5 \times 10^6$  КОЕ в мл. В каждую лунку 96-луночного планшета вносили по 100 мкл обогащенной среды *Middlebrook 7H9/OADS*. Далее вносили исследуемый элюат и инокулюм. Финальный объем в каждой из лунок составлял 200 мкл. Планшеты закрывали пленкой и инкубировали от 14 до 21 дня при температуре  $35 \pm 2^\circ\text{C}$ . По истечении инкубационного периода проводили визуальный учет наличия или отсутствия роста в сравнении с контрольными лунками (рис. 1, рис. 2).



**Рис. 1.** Фото 96-луночного планшета после инкубирования. Визуально определяется наличие или отсутствие роста *Mycobacterium tuberculosis H37Rv*

**Fig. 1.** A photo of a 96-well plate after incubation. Visually determined the presence or absence of *Mycobacterium tuberculosis H37Rv* growth

Бланк учета роста на планшетах

День X	контроль	разведение											
		1024x	512x	256x	128x	64x	32x	16x	8x	4x	2x	x	
1	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-
2	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-
3	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-
контроль	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-
1	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-
2	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-
3	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-
контроль	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-

**Рис. 2.** Заполненный бланк учета роста *Mycobacterium tuberculosis H37Rv* в планшете после инкубирования

**Рис. 2.** Заполненный бланк учета роста *Mycobacterium tuberculosis H37Rv* в планшете после инкубирования

Интерпретация данных проводилась в 2 этапа.

Этап 1.

Расчет концентрации ПТП в исследуемом элюате:

$$C, \text{ мкг/мл} = M_{\text{нр}} \times C_{\text{мпк}} \times 3, \text{ где:}$$

C – концентрация ПТП в исследуемом элюате,

$M_{\text{нр}}$  – множитель последнего ряда, где наблюдается отсутствие роста,

$C_{\text{мпк}}$  – концентрация МПК для данного ПТП,

3 (постоянная) – изначальное разведение элюата в первичной лунке.

Этап 2.

Расчет антимикобактериальной активности:

$$K_a = \frac{\lg C_{\text{птп}}}{\lg C_{\text{мпк}}}, \text{ где:}$$

$K_a$  – коэффициент активности ПТП в исследуемом элюате,

$\lg C_{\text{птп}}$  – десятичный логарифм концентрации ПТП в исследуемом элюате,

$\lg C_{\text{мпк}}$  – десятичный логарифм минимальной подавляющей концентрации ПТП в исследуемом элюате.

Элюционные характеристики левофлоксацина, линезолида и бедаквилина изучались при помощи ультравысокоэффективной жидкостной хроматографии. Были поставлены две серии экспериментов, где на 40 г костного цемента бралось 2 и 3 г пре-

парата. Элюционные характеристики амикацина были изучены нами в предыдущем исследовании [1]. Полученные после полимеризации цилиндры помещались в 30 мл фосфатно-солевого раствора и инкубировались при температуре  $37 \pm 1^\circ\text{C}$ . Указанная температура поддерживалась в течение всего периода исследования. Через 1, 3, 7, 14, 30, 60, 90 сут фосфатно-солевой раствор менялся на новый, в полученном экстракте определялась концентрация антибиотика методом ультравысокоэффективной жидкостной хроматографии. Эксперимент проводили в стерильных условиях.

Лекарственные препараты предварительно измельчали в ступке в асептических условиях, смешивали с 40,0 г полимерного порошка цемента перед добавлением мономера с получением концентраций 5,0 и 7,5%.

Всего было приготовлено 24 образца одной геометрической формы (цилиндр), каждый противотуберкулезный препарат был в 2 концентрациях, которые дублировались. Костный цемент без препарата также готовили в качестве контроля. Количественный анализ концентрации препаратов осуществлялся по данным PDA-детектора, дополнительно проводился контроль с использованием масс-спектрометрического детектора.

Прочностные характеристики образцов цемента, нагруженного исследуемым препаратом, определялись с помощью электромеханической испытательной машины LFM-50 в условиях специализированной лаборатории разработки и испытания медицинских изделий и материалов ФГБУ «НМИЦ ТО им. Н. Н. Приорова».

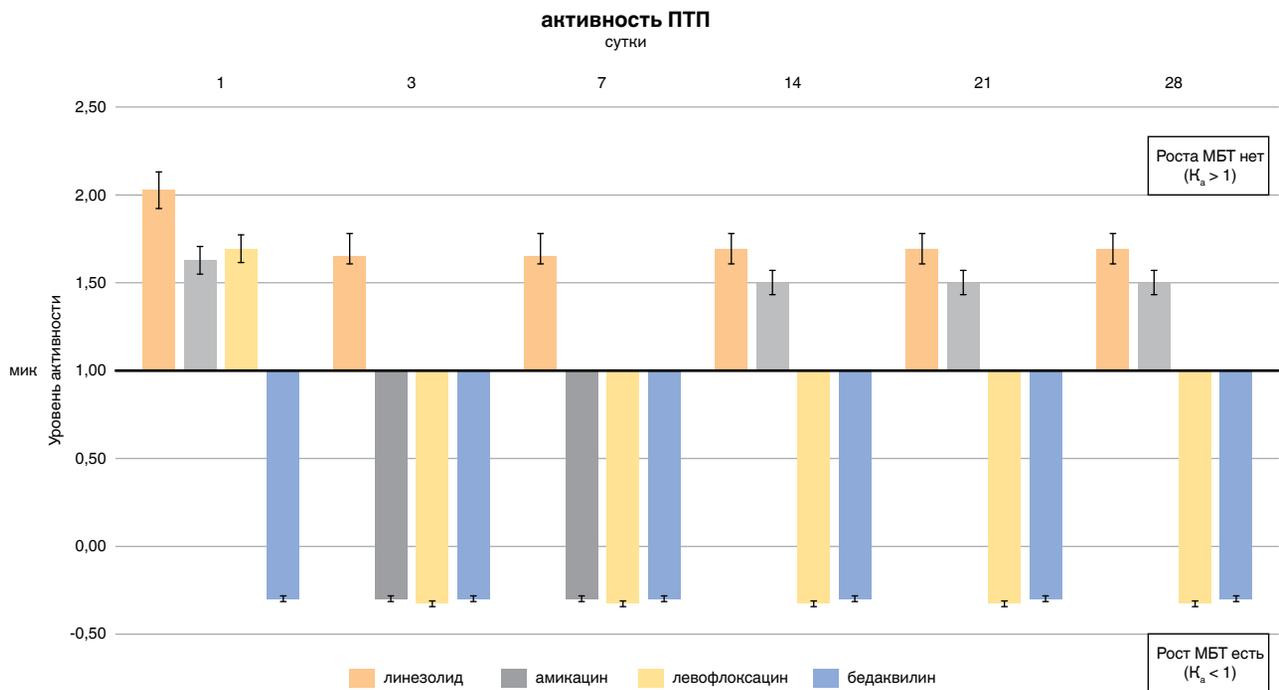
## Результаты исследования

Сравнительная антимикобактериальная активность исследуемых препаратов по результатам микробиологического исследования представлена на рис. 3.

Из приведенных на рис. 3 данных следует, что активность в отношении *M. tuberculosis* на протяжении всего периода исследования сохраняли линезолид и амикацин, их активность снижалась с течением времени, но оставалась выше МПК. Левофлоксацин был активен только в первый день исследования. В ходе эксперимента *in vitro* установлено, что все образцы, импрегнированные бедаквилином в количестве 200 и 400 мг, не показывали антимикобактериальную активность, начиная с 1-х сут после начала инкубации, как в модельных элюатах, так и в контрольном.

Результаты элюции исследуемых препаратов в зависимости от времени и начальной концентрации представлены в табл. 2.

Вследствие нерастворимости бедаквилина в воде на протяжении всего эксперимента оно не было зарегистрировано в растворе (концентрация ниже предела детекции, 0,05 мкг/мл). Профили



**Рис. 3.** Сравнительная оценка антимикобактериального действия ПТП, импрегнированных в состав цементных образцов

**Fig. 3.** Comparative evaluation of the antimycobacterial action of TB drugs impregnated into the cement samples

**Таблица 2.** Концентрация лекарственных препаратов в рецепторной фазе в динамике высвобождения из костного цемента

**Table 2.** The concentration of drugs in the receptor phase with changes in the release from bone cement

Препарат	Вариант	Концентрация антибиотика (мкг/мл), высвобождаемого из костного цемента						
		промежуток времени (сутки)						
		0-1	1-3	3-7	7-14	14-30	30-60	60-90
Линезолид	А	57	23	16	11	13	25	11
	Б	284	84	54	50	41	60	30
Левофлоксацин	А	100	34	25	19	22	41	22
	Б	204	84	54	44	51	100	39
Бедаквилин	А	Менее 0,05						

*Примечание:* А – концентрация 5%, Б – 7,5%

высвобождения остальных препаратов из цемента соответствовали двухстадийному графику. Сначала лекарство высвобождается из цемента с высокой скоростью – быстрая стадия, которая переходит в медленную стадию. Быстрая стадия связана с растворением/диффузией лекарственных частиц с поверхности цемента, причем элюировалось около 50-60% от общего количества высвобожденного лекарственного средства. Характер высвобождения на медленной стадии зависел от типа исследуемого препарата, что определялось диффузией лекарственного средства из гидратированной цементной матрицы. Переход от быстрой к медленной стадии происходил, по нашим данным, между 3-м и 4-м днями (72-96 ч). При этом общее количество высвобожденного лекарственного препарата

за 90 дней от начальной загрузки составляло при концентрации 5,0 и 7,5% соответственно: 2 и 4% для линезолида; 3 и 4% для левофлоксацина. Для амикацина, как это было показано в нашем предыдущем исследовании [1], за 28 дней наблюдения выделилось соответственно 6,3% от загруженной массы препарата при обеих концентрациях, из них за три первых дня 82,5% от общего количества выделившегося препарата. Полученные в данном исследовании результаты согласуются с известными в литературе. Так, в большинстве исследований сообщается, что даже через месяц в конечном итоге менее 10,0% загруженного антибиотика элюируется из костного цемента [11, 17]. Что касается влияния концентрации лекарственного средства на кинетику его высвобождения из костного цемента, то результаты

показывают, что в начальной быстрой стадии количество высвобождаемых антимикробных соединений увеличивается за счет повышения их исходной концентрации. При увеличении концентрации лекарственных средств в костном цементе в 1,5 раза с 5,0 до 7,5% элюция на начальной быстрой стадии увеличивалась примерно в 2,2 раза для левофлоксацина и в 4,6 раза для линезолида. В случае загрузки цемента амикацином такой явной корреляционной связи не отмечено.

Результаты изучения медленной стадии показали, что повышение концентрации линезолида и левофлоксацина с 5,0% (вариант А) до 7,5% (вариант В) увеличивало высвобождение в тех же пропорциях, что и в быстрой стадии (табл. 2).

Результаты испытаний механических характеристик образцов цемента, нагруженных амикацином, линезолидом, левофлоксацином, представлены в табл. 3 и 4, отражающих средний предел текучести и прочности. От исследования образцов цемента в смеси с бедаквилином мы отказались в связи с бесперспективностью препарата по антимикобактериальной активности в растворе и элюционным характеристикам.

По результатам испытаний получены данные, свидетельствующие о незначительном снижении прочности, в пределах среднеквадратичного отклонения в образцах с левофлоксацином и линезолидом и увеличении пределов прочности по сравнению с контрольным образцом (цемент без препаратов) при смешивании костного цемента с амикацином.

### Заключение

На основании проведенного исследования можно говорить о сочетании удовлетворительных показателей антимикобактериальной активности, элюции препаратов и прочностных характеристик цемента при использовании линезолида и амикаци-

**Таблица 3.** Средний предел текучести для каждой группы образцов цемента

*Table 3.* The average yield strength for each group of cement samples

Группа образцов	Предел текучести, МПа
Контроль	44,20 ± 2,59
Амикацин 2 г	42,7 ± 4,8
Амикацин 3 г	48,00 ± 2,61
Левофлоксацин 2 г	38,60 ± 2,69
Левофлоксацин 3 г	33,40 ± 2,64
Линезолид 2 г	42,00 ± 1,08
Линезолид 3 г	43,60 ± 3,23

**Таблица 4.** Средний предел прочности для каждой группы образцов цемента

*Table 4.* The average strength limit for each group of cement samples

Группа образцов	Предел прочности, МПа
Контроль	65,80 ± 2,72
Амикацин 2 г	70,40 ± 0,63
Амикацин 3 г	74,00 ± 1,85
Левофлоксацин 2 г	53,80 ± 3,32
Левофлоксацин 3 г	52,50 ± 1,83
Линезолид 2 г	62,50 ± 5,64
Линезолид 3 г	62,30 ± 1,95

на. Левофлоксацин в примененной в эксперименте концентрации не соответствует требованиям по антимикобактериальной активности. Бедаквилин показал отрицательные элюционные и антимикобактериальные характеристики. Таким образом, по результатам нашего исследования, линезолид или амикацин можно рекомендовать для использования в составе костного цемента при хирургическом лечении туберкулезных артритов у пациентов, у которых нет лекарственной устойчивости *M. tuberculosis* к этому препарату.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

**Conflict of Interests.** The authors state that they have no conflict of interests.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Перецманас Е. О., Артюхов А. А., Штильман М. И., Есин И. В., Зубиков В. С., Герасимов И. А. Исследование элюционных характеристик противотуберкулезных препаратов, смешанных с костным цементом // Туб. и болезни легких. - 2021. - Т. 99, № 4. - С. 30-35. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-4-30-35>.
2. Anagnostakos K., Meyer C. Antibiotic elution from hip and knee acrylic bone cement spacers: a systematic review // *Biomed. Res. Int.* - 2017. - № 4657874. doi: 10.1155/2017/4657874. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar].
3. Anis H. K., Sodhi N., Faour M., Klika A. K., Mont M. A., Barsoum W. K. et al. Effect of antibiotic-impregnated bone cement in primary total knee arthroplasty // *J. Arthroplasty.* - 2019. - Vol. 34. - P. 2091-2095. doi: 10.1016/j.arth.2019.04.033. [PubMed] [Google Scholar].
4. Atici T., Sahin N., Cavun S., Ozakin C., Kaleli T. Antibiotic release and antibacterial efficacy in cement spacers and cement beads impregnated with different techniques: in vitro study // *Eklemler Hastalik Cerrahisi.* - 2018. - № 29. - P. 71-78. doi: 10.5606/ehc.2018.59021. [PubMed] [Google Scholar].

### REFERENCES

1. E.O. Peretsmanas, A. A. Artyukhov, M. I. Shtilman, I. V. Esin, V. S. Zubikov, I. A. Gerasimov. Study of the elution characteristics of anti-tuberculosis drugs mixed with bone cement. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2021, vol. 99, no. 4, pp. 30-35. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-4-30-35>.
2. Anagnostakos K., Meyer C. Antibiotic elution from hip and knee acrylic bone cement spacers: a systematic review. *Biomed. Res. Int.*, 2017, no. 4657874. doi: 10.1155/2017/4657874. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar].
3. Anis H.K., Sodhi N., Faour M., Klika A.K., Mont M.A., Barsoum W.K. et al. Effect of antibiotic-impregnated bone cement in primary total knee arthroplasty. *J. Arthroplasty*, 2019, vol. 34, pp. 2091-2095. doi: 10.1016/j.arth.2019.04.033. [PubMed] [Google Scholar].
4. Atici T., Sahin N., Cavun S., Ozakin C., Kaleli T. Antibiotic release and antibacterial efficacy in cement spacers and cement beads impregnated with different techniques: in vitro study. *Eklemler Hastalik Cerrahisi*, 2018, no. 29, pp. 71-78. doi: 10.5606/ehc.2018.59021. [PubMed] [Google Scholar].

5. Buyuk A. F., Sofu H., Camurcu I. Y., Ucpunar H., Kaygusuz M. A., Sahin V. Can teicoplanin be an effective choice for antibiotic-impregnated cement spacer in two-stage revision total knee arthroplasty? // *J. Knee Surg.* - 2017. - № 30. - P. 283-288. doi: 10.1055/s-0036-1584535. [PubMed] [Google Scholar].
6. Chang C. H., Hu C. C., Chang Y., Hsieh P. H., Shih H. N., Ueng S. W. N. Two-stage revision arthroplasty for *Mycobacterium tuberculosis* periprosthetic joint infection: An outcome analysis // *PLoS one.* - 2018. - Vol. 13, № 9. - P. e0203585.
7. Gandomkarzadeh M., Mahboubi A., Moghimi H. R. Release behavior, mechanical properties, and antibacterial activity of ciprofloxacin-loaded acrylic bone cement: a mechanistic study // *Drug Devel. Industr. Pharmacy.* - 2020. - Vol. 46, № 8. - C. 1209-1218.
8. Han C. D., Oh T., Cho S. N., Yang J. H., Park K. K. Isoniazid could be used for antibiotic-loaded bone cement for musculoskeletal tuberculosis: an in vitro study // *Clin. Orthop. Rel. Res.* - 2013. - Vol. 471, № 7. - P. 2400-2406.
9. Jameson S. S., Asaad A., Diament M., Kasim A., Bigirumurame T., Baker P. et al. Antibiotic-loaded bone cement is associated with a lower risk of revision following primary cemented total knee arthroplasty: an analysis of 731 214 cases using national joint registry data // *Bone Joint J.* - 2019. - Vol. 101B. - P. 1331-1347. doi: 10.1302/0301-620x.101b11.Bjj-2019-0196.R1. [PubMed] [Google Scholar].
10. Kummer A., Tabin U. F., Borens O. Effect of sonication on the elution of antibiotics from polymethyl methacrylate (PMMA) // *J. Bone Joint Infect.* - 2017. - № 2. - P. 208-212. doi: 10.7150/jbji.22443. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar].
11. Lee J. H., Han C. D., Cho S. N., Yang I. H., Lee W. S., Baek S. H. How long does antimycobacterial antibiotic-loaded bone cement have *in vitro* activity for musculoskeletal tuberculosis? // *Clin. Orthop. Relat. Res.* - 2017. - Vol. 475, № 11. - P. 2795-2804.
12. Lee J. H., Shin S. J., Cho S. N., Baek S. H., Park K. K. Does the effectiveness and mechanical strength of kanamycin-loaded bone cement in musculoskeletal tuberculosis compare to vancomycin-loaded bone cement // *J. Arthroplasty.* - 2020. - Vol. 35, № 3. - P. 864-869.
13. Morejón Alonso L., Fernández Torres I., Zayas Tamayo Á. M., Ledea Lozano O. E., Durán Ramos I., Delgado García-Menocal J. Á., Rios-Donato N., Mendizábal E. Antibacterial effect of acrylic bone cements loaded with drugs of different action's mechanism // *J. Infect. Dev. Ctries.* - 2019. - Vol. 13, № 6. - P. 487-495. doi: 10.3855/jidc.10716. PMID: 32058983.
14. Parra-Ruiz F. J., Gonzalez-Gomez A., Fernandez-Gutierrez M., Parra J., Garcia-Garcia J., Azuara G. et al. Development of advanced biantibiotic loaded bone cement spacers for arthroplasty associated infections // *Int. J. Pharm.* - 2017. - № 522. - P. 11-20. doi: 10.1016/j.ijpharm.2017.02.066. [PubMed] [Google Scholar].
15. Xu Y. M., Peng H. M., Feng B., Weng X. S. Progress of antibiotic-loaded bone cement in joint arthroplasty // *Chin. Med. J. (Engl.)*. - 2020. - Vol. 133, № 20. - P. 2486-2494. doi:10.1097/CM9.0000000000001093.
16. Yuenyongviwat V., Ingviya N., Pathaburee P., Tangtrakulwanich B. Inhibitory effects of vancomycin and fosfomycin on methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* from antibiotic-impregnated articulating cement spacers // *Bone Joint Res.* - 2017. - № 6. - P. 132-136. doi: 10.1302/2046-3758.63.2000639. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar].
17. Zilberman M., Elsner J. J. Antibiotic-eluting medical devices for various applications // *J. Control Release.* - 2008. - Vol. 130, № 3. - P. 202-215.
5. Buyuk A.F., Sofu H., Camurcu I.Y., Ucpunar H., Kaygusuz M.A., Sahin V. Can teicoplanin be an effective choice for antibiotic-impregnated cement spacer in two-stage revision total knee arthroplasty? // *J. Knee Surg.*, 2017, no. 30, pp. 283-288. doi: 10.1055/s-0036-1584535. [PubMed] [Google Scholar].
6. Chang C.H., Hu C.C., Chang Y., Hsieh P.H., Shih H.N., Ueng S.W.N. Two-stage revision arthroplasty for *Mycobacterium tuberculosis* periprosthetic joint infection: An outcome analysis. *PLoS one*, 2018, vol. 13, no. 9, pp. e0203585.
7. Gandomkarzadeh M., Mahboubi A., Moghimi H.R. Release behavior, mechanical properties, and antibacterial activity of ciprofloxacin-loaded acrylic bone cement: a mechanistic study. *Drug Devel. Industr. Pharmacy*, 2020, vol. 46, no. 8, pp. 1209-1218.
8. Han C.D., Oh T., Cho S.N., Yang J.H., Park K.K. Isoniazid could be used for antibiotic-loaded bone cement for musculoskeletal tuberculosis: an in vitro study. *Clin. Orthop. Rel. Res.*, 2013, vol. 471, no. 7, pp. 2400-2406.
9. Jameson S.S., Asaad A., Diament M., Kasim A., Bigirumurame T., Baker P. et al. Antibiotic-loaded bone cement is associated with a lower risk of revision following primary cemented total knee arthroplasty: an analysis of 731 214 cases using national joint registry data. *Bone Joint J.*, 2019, vol. 101B, pp. 1331-1347. doi: 10.1302/0301-620x.101b11.Bjj-2019-0196.R1. [PubMed] [Google Scholar].
10. Kummer A., Tabin U.F., Borens O. Effect of sonication on the elution of antibiotics from polymethyl methacrylate (PMMA). *J. Bone Joint Infect*, 2017, no. 2, pp. 208-212. doi: 10.7150/jbji.22443. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar].
11. Lee J.H., Han C.D., Cho S.N., Yang I.H., Lee W.S., Baek S.H. How long does antimycobacterial antibiotic-loaded bone cement have *in vitro* activity for musculoskeletal tuberculosis? *Clin. Orthop. Relat. Res.*, 2017, vol. 475, no. 11, pp. 2795-2804.
12. Lee J.H., Shin S.J., Cho S.N., Baek S.H., Park K.K. Does the effectiveness and mechanical strength of kanamycin-loaded bone cement in musculoskeletal tuberculosis compare to vancomycin-loaded bone cement. *J. Arthroplasty*, 2020, vol. 35, no. 3, pp. 864-869.
13. Morejón Alonso L., Fernández Torres I., Zayas Tamayo Á.M., Ledea Lozano O.E., Durán Ramos I., Delgado García-Menocal J.Á., Rios-Donato N., Mendizábal E. Antibacterial effect of acrylic bone cements loaded with drugs of different action's mechanism. *J. Infect. Dev. Ctries*, 2019, vol. 13, no. 6, pp. 487-495. doi: 10.3855/jidc.10716. PMID: 32058983.
14. Parra-Ruiz F.J., Gonzalez-Gomez A., Fernandez-Gutierrez M., Parra J., Garcia-Garcia J., Azuara G. et al. Development of advanced biantibiotic loaded bone cement spacers for arthroplasty associated infections. *Int. J. Pharm.*, 2017, no. 522, pp. 11-20. doi: 10.1016/j.ijpharm.2017.02.066. [PubMed] [Google Scholar].
15. Xu Y.M., Peng H.M., Feng B., Weng X.S. Progress of antibiotic-loaded bone cement in joint arthroplasty. *Chin. Med. J. (Engl.)*, 2020, vol. 133, no. 20, pp. 2486-2494. doi:10.1097/CM9.0000000000001093.
16. Yuenyongviwat V., Ingviya N., Pathaburee P., Tangtrakulwanich B. Inhibitory effects of vancomycin and fosfomycin on methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* from antibiotic-impregnated articulating cement spacers. *Bone Joint Res.*, 2017, no. 6, pp. 132-136. doi: 10.1302/2046-3758.63.2000639. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar].
17. Zilberman M., Elsner J.J. Antibiotic-eluting medical devices for various applications. *J. Control Release*, 2008, vol. 130, no. 3, pp. 202-215.

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» МЗ РФ,  
127473, Москва, ул. Достоевского, д. 4.

#### Перецманас Евгений Оркович

доктор медицинских наук, заслуженный врач РФ,  
руководитель научного отдела костно-суставной патологии.

E-mail: peretsmanas58@mail.ru

#### INFORMATION ABOUT AUTHORS:

ФNational Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases,  
4, Dostoevsky St.,  
Moscow, 127473.

#### Evgeniy O. Peretsmanas

Doctor of Medical Sciences,  
Honored Doctor of Russia,  
Head of Research Department of Osteoarticular Pathology.

Email: peretsmanas58@mail.ru

**Зубиков Владимир Сергеевич**

доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник научного отдела. костно-суставной патологии.  
E-mail: zubikovvladimir@gmail.com

**Герасимов Илья Александрович**

врач – травматолог-ортопед отделения туберкулеза внелегочных локализаций.  
E-mail: ilya-1559@rambler.ru  
Тел.: +7-965-324-37-00.

**Панова Анна Евгеньевна**

кандидат медицинских наук, заведующая отделением лабораторной диагностики, заведующая научной лаборатории микробиологии, вирусологии и молекулярно-биологических методов исследований.  
E-mail: anna\_panova@bk.ru

**Грачева Александра Николаевна**

врач-бактериолог лаборатории клинической микробиологии  
E-mail: alnickgrach@mail.ru

**Казюлина Анастасия Александровна**

младший научный сотрудник лаборатории научной микробиологии, вирусологии и молекулярно-биологических методов исследований.  
E-mail: nastellka@bk.ru

**Vladimir S. Zubikov**

Doctor of Medical Sciences, Professor, Leading Researcher of Research Department of Osteoarticular Pathology.  
Email: zubikovvladimir@gmail.com

**Ilya A. Gerasimov**

Traumatologist-Orthopedist of Extrapulmonary Tuberculosis Department.  
Email: ilya-1559@rambler.ru  
Phone: +7-965-324-37-00.

**Anna E. Panova**

Candidate of Medical Sciences, Head of Laboratory Diagnostics Department, Head of Scientific Laboratory of Microbiology, Virology and Molecular Biological Research Methods.  
Email: anna\_panova@bk.ru

**Aleksandra N. Gracheva**

Bacteriologist of Clinical Microbiology Laboratory  
Email: alnickgrach@mail.ru

**Anastasia A. Kazyulina**

Junior Researcher of Scientific Laboratory of Microbiology, Virology and Molecular Biological Research Methods.  
Email: nastellka@bk.ru

Поступила 12.02.2022

Submitted as of 12.02.2022