



In vitro исследование элюционных характеристик антивирусных препаратов, погруженных в костный цемент

Е.О. ПЕРЕЦМАНАС¹, А.А. АРТЮХОВ^{2,3}, И.А. ГЕРАСИМОВ¹, В.С. ЗУБИКОВ¹,
Т.Е. ТЮЛЬКОВА¹, Я.А. РУКИН¹

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» МЗ РФ, Москва, РФ

² ФГБОУ ВО «Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева», Москва, РФ

³ ФГБУН «Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова Российской академии наук», Москва, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценка элюционных характеристик ряда антивирусных препаратов, загруженных в образцы костного цемента и помещенных в жидкую среду для определения принципиальной возможности использования подобных систем.

Материалы и методы. Для исследования *in vitro* использовались диспергированные лекарственные формы АРТ, смешанные с костным цементом. Для изучения кинетики элюции препаратов использовался спектрофотометрический метод.

Результаты. Получены удовлетворительные показатели термостабильности и элюции для препаратов ралтегравира, эмтрицитабина и ламивудина, что позволяет использовать их в смеси с костным цементом. Продемонстрирована принципиальная возможность создания систем с контролируемым выделением в жидкую среду этих препаратов, погруженных в костный цемент.

Ключевые слова: элюция, спектры поглощения, устойчивость к нагреванию, антиретровирусные препараты, костный цемент.

Для цитирования: Перецманас Е.О., Артюхов А.А., Герасимов И.А., Зубиков В.С., Тюлькова Т.Е., Рукин Я.А. *In vitro* исследование элюционных характеристик антивирусных препаратов, погруженных в костный цемент // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2024. – Т. 102, № 6. – С. 66–72. <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2024-102-6-66-72>

In vitro Study of Elution Characteristics of Antiviral Drugs Immersed in Bone Cement

Е.О. PERETSMANAS¹, А.А. ARTYUKHOV^{2,3}, I.A. GERASIMOV¹, V.S. ZUBIKOV¹,
T.E. TYULKOVA¹, YA.A. RUKIN¹

¹ National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, Russian Ministry of Health, Moscow, Russia

² Mendeleev University of Chemical Technology, Moscow, Russia

³ A.N. Nesmeyanov Institute of Organoelement Compounds of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

ABSTRACT

The objective: to assess elution characteristics of certain antiviral drugs immersed in bone cement samples and placed in a liquid medium to determine the fundamental possibility of using such systems.

Subjects and Methods. For the *in vitro* study, dispersed ART formulation mixed with bone cement were used. To study kinetics of drug elution, a spectrophotometry was used.

Results. It was found out that raltegravir, emtricitabine and lamivudine possessed satisfactory thermostability and elution parameters thus allowing their use in a mixture with bone cement. The results demonstrated the fundamental possibility of developing systems with controlled release of these drugs immersed in bone cement and placed into a liquid medium.

Key words: elution, absorption spectra, resistance to heat, antiretroviral drugs, bone cement.

For citation: Peretsmanas E.O., Artyukhov A.A., Gerasimov I.A., Zubikov V.S., Tyulkova T.E., Rukin Ya.A. *In vitro* study of elution characteristics of antiviral drugs immersed in bone cement. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2024, vol. 102, no. 6, pp. 66–72. (In Russ.) <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2024-102-6-66-72>

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

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

Введение

Применение спейсеров из костного цемента в качестве носителя антимикробных препаратов в этапном лечении инфекционных артритов широко известно [1, 5, 8, 9]. Насыщенные антимикробными препаратами артикулирующие спейсеры позволяют частично восстановить опорно-двигательную функцию поврежденного сустава и осуществлять локальную антимикробную терапию в очаге инфекции до установки постоянного эндопротеза [2, 4, 6]. При этом, основываясь на мнении ряда авторов [11], можно утверждать, что динамика выделения вводимого в цемент препарата должна определяться как его количеством, так и химической природой.

Наличие вирусных частиц в очагах костного некроза у больных ВИЧ-инфекцией [12] предполагает возможность развития вирусного поражения, вызванного непосредственным контактом ВИЧ с костной тканью [3, 7]. Эти данные определяют целесообразность внесения корректив в лечебную тактику с рассмотрением возможности еще и локального применения антивирусных препаратов, в том числе в составе спейсеров из костного цемента.

Цель исследования

Изучение элюиционных характеристик ряда антивирусных препаратов, введенных в образцы костного цемента на стадии его отверждения и помещенных в водную среду, для оценки возможности практического использования подобных систем в хирургической практике.

Материалы и методы

В работе были использованы лекарственные препараты в таблетированной форме: этравирин (100 мг), эмтрицитабин (200 мг), дарунавир (400 мг), ралтегравир (400 мг), эфавиренза (200 мг), ритонавир (100 мг), ламивудин (150 мг), долутегравир (50 мг). Каждый препарат измельчали при помощи механического диспергатора до формирования частиц размером не более 100 мкм и смешивали каждый измельченный препарат с 4 г костного цемента. В качестве формы для изготовления цилиндрических образцов диаметром 19 мм были использованы трехкомпонентные шприцы Plastipack 20.

Для количественного определения препарата, выделяющегося из объема образца костного цемента в водную среду, использовался спектрофотометрический метод. На предварительном этапе был проведен анализ спектров поглощения используемых препаратов в ультрафиолетовой области. Для всех изученных препаратов длины волн, соответствующих максимумам экстинкции, совпадали

с указанными в литературе. Это свидетельствует об отсутствии галохромии или сольватохромии, что исключает взаимодействия вспомогательных веществ, содержащихся в используемых в работе пероральных лекарственных формах, с лекарственным препаратом.

Поскольку в процессе полимеризации костного цемента вводимые в его объем препараты могут подвергаться воздействию повышенных температур, а время инкубации образцов в водной среде, согласно дизайну эксперимента, могло достигать нескольких месяцев, на предварительном этапе проводилась проверка стабильности используемых в эксперименте препаратов согласно «Временной инструкции по проведению работ с целью определения сроков годности лекарственных средств на основе метода «ускоренного старения» при повышенной температуре» (И 42-2-82) и Standard Guide for Accelerated Aging of Sterile Barrier Systems for Medical Devices (ASTM F1980-07). Водные растворы препаратов инкубировали при температуре 80°C в течение 6 суток, что примерно соответствует инкубированию при 37°C в течение как минимум 120 суток, поскольку коэффициент соответствия между временами хранения при различных температурах определяется по формуле:

$$K = A^{\frac{t_1 - t_2}{10}},$$

где A – коэффициент, принимающий значение от 2 до 4, t_1 и t_2 – температуры хранения (инкубации).

Динамику выделения антивирусных препаратов из образцов костного цемента изучали в статических условиях. Для этого образцы помещали в десятикратный относительно объема образца объем физиологического раствора и инкубировали при температуре 37°C. Замену физиологического раствора проводили через 7, 14, 28, 60, 90 и 120 дней от начала эксперимента. Концентрацию препарата определяли посредством измерения интенсивности поглощения при характерной для данного препарата длине волны. Для подтверждения отсутствия изменений химической структуры используемых препаратов, которые могли сказаться на точности определения концентрации, как и в случае изучения термостабильности, проводили анализ спектров поглощения в интервале длин волн от 200 до 840 нм. Параллельно изучалось не менее 3 образцов каждого состава. Полученные данные усреднялись. Для статистической обработки полученных экспериментальных данных (медианы (Me) и доверительного интервала (95% ДИ)) использовали статистические функции программы Microsoft Excel программного пакета Microsoft Office 2016.

Таблица 1. Длины волн, при которых производились измерения для определения концентрации каждого препарата в растворе

Table 1. Wavelengths at which measurements were made to determine the concentration of each drug in the solution

Наименование препарата	Длина волны (λ), нм	Наименование препарата	Длина волны (λ), нм
Этравирин	328	Эфавиренз	207
Эмтрицитабин	282	Ритонавир	242
Дарунавир	265	Ламивудин	272
Ралтегравир	312	Долутегравир	258

Результаты исследования

Длины волн, при которых производились определения концентраций препарата в растворе, приведены в табл. 1.

Как можно видеть из табл. 1, длины волн, соответствующие максимумам поглощения, для всех препаратов за исключением эфавиренза определялись в областях, удаленных от интервала длин волн 190-210 нм, в котором находятся максимумы поглощения хромоформных групп эфиров α, β – ненасыщенных карбоновых кислот, к которым относится метилметакрилат, способный выделяться из образца костного цемента вследствие неполной конверсии мономера при его отверждении. Это исключает возможность «перекрытия» сигналов поглощения изучаемого препарата и метилме-

такрилата. Отсутствие изменения химической структуры лекарственных веществ в течение всего времени эксперимента является важным фактором, определяющим не только достоверность полученных экспериментальных данных, но и саму принципиальную возможность практического использования предлагаемого метода включения препаратов.

На начальном этапе работ нами была проведена оценка устойчивости лекарственных веществ к нагреванию. Изучение спектров поглощения водных растворов всех препаратов как в УФ, так и в видимой области спектра, не выявило возникновения после инкубирования при повышенной температуре на протяжении 6 суток новых областей поглощения, которые могли бы указывать на изменение химического строения препаратов (рис. 1).

При изучении динамики элюции включенных в костный цемент препаратов наблюдалось выделение в водную фазу всех препаратов за исключением ритонавира и этравирина. Как можно видеть на рис. 2-4 и в табл. 2, на протяжении всего эксперимента удалось наблюдать выделение лишь ралтегравира, ламивудина и эмтрицитабина. Фиксация же выделения эфавиренза, долутегравира и дарунавира прекращалась в течение недели. Данный факт, наряду с данными об элюции ритонавира и этравирина, может быть объяснен химическим взаимодействием реакционноспособных групп молекул препаратов с компонентами костного цемента. Не стоит также исключать возможность связывания препарата

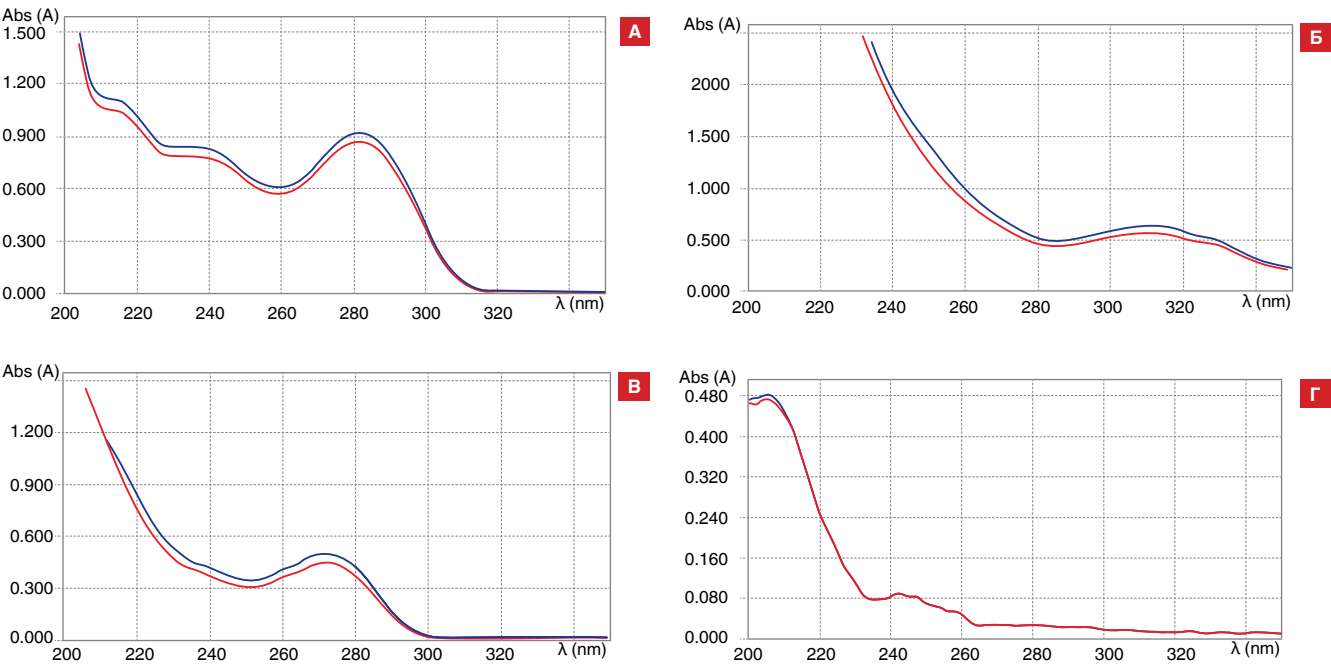


Рис. 1. Пример типичных УФ-спектров растворов препаратов до (синяя линия) и после (красная линия) инкубации при повышенной температуре: А – эмтрицитабин, Б – ралтегравир, В – ламивудин, Г – эфавиренз
Fig. 1. An example of typical UV spectra of drug solutions before (blue line) and after (red line) incubation at elevated temperatures: A – emtricitabine, B – raltegravir, C – lamivudine, D – efavirenz

Таблица 2. Концентрация препаратов в растворе, динамика и степень их выделения
Table 2. Concentration of drugs in the solution, changes and degree of their release

Время, сутки	Концентрация препарата в растворе, мкг/мл, Ме (95% ДИ)	Динамика выделения препарата, мкг/сутки, Ме (95% ДИ)	Доля выделившегося препарата, %, Ме (95% ДИ)	
			За период между заменами среды	За время эксперимента, нарастающим итогом
Ралтегравир (в образце 400 мг)				
7	70,0 (56,8; 83,2)	1000 (811; 1189)	1,75 (1,42; 2,08)	1,75 (1,42; 2,08)
14	20,4 (14,8; 26,0)	291 (211; 371)	0,51 (0,37; 0,65)	2,26 (1,79; 2,73)
30	29,1 (20,7; 37,5)	208 (148;268)	0,73 (0,52; 0,94)	2,99 (2,31; 3,67)
60	36,9 (28,1; 45,7)	123 (94; 152)	0,92 (0,70; 1,14)	3,91 (3,01; 4,81)
90	28,0 (22,4; 33,6)	93 (74; 112)	0,70 (0,56; 0,84)	4,61 (3,57; 5,65)
120	17,6 (14,0; 21,2)	59 (47; 71)	0,44 (0,35; 0,53)	5,05 (3,92; 6,18)
Эмтрицитабин (в образце 200 мг)				
7	19,6 (13; 26,2)	280 (186; 374)	0,98 (0,65; 1,31)	0,98 (0,65; 1,31)
14	3,6 (1,8; 5,4)	51 (26; 77)	0,18 (0,09; 0,27)	1,16 (0,74; 1,58)
30	4,0 (1,8; 6,2)	29 (13; 44)	0,20 (0,09; 0,31)	1,36 (0,83; 1,89)
60	11,5 (9,3; 13,7)	38 (31; 46)	0,57 (0,46; 0,68)	1,94 (1,30; 2,58)
90	10,0 (8,6; 11,4)	33 (29; 38)	0,50 (0,43; 0,57)	2,44 (1,73; 3,15)
120	8,8 (5,6; 12,0)	29 (19; 40)	0,44 (0,28; 0,60)	2,88 (2,01; 3,75)
Ламивудин (в образце 150 мг)				
7	14,7 (12,3; 17,1)	210 (176; 244)	0,98 (0,82; 1,14)	0,98 (0,82; 1,14)
14	2,6 (1,5; 3,6)	37 (21; 53)	0,17 (0,10; 0,24)	1,15 (0,92; 1,38)
30	1,4 (0,6; 2,2)	10 (4; 16)	0,10 (0,05; 0,15)	1,25 (0,97; 1,53)
60	2,3 (1,2; 3,4)	7,7 (4,0; 11,4)	0,15 (0,08; 0,22)	1,40 (1,05; 1,75)
90	1,7 (0,9; 2,4)	5,7 (3,0; 8,4)	0,11 (0,06; 0,16)	1,51 (1,11; 1,91)
120	0,7 (0; 1,2)	2,3 (0; 4,0)	0,04 (0; 0,08)	1,55 (1,11; 1,99)
Эвафиренз (в образце 200 мг)				
7	45 (38,4; 51,6)	643 (549; 737)	2,25 (1,92; 2,58)	2,25 (1,92; 2,58)
Дарунавир (в образце 400 мг)				
7	6,8 (5,2; 8,4)	97 (74; 120)	0,17 (0,13; 0,21)	0,17 (0,13; 0,21)
Долутегравир (в образце 50 мг)				
7	1,4 (0,5; 0,9)	20 (13; 27)	0,28 (0,18; 0,38)	0,28 (0,18; 0,38)

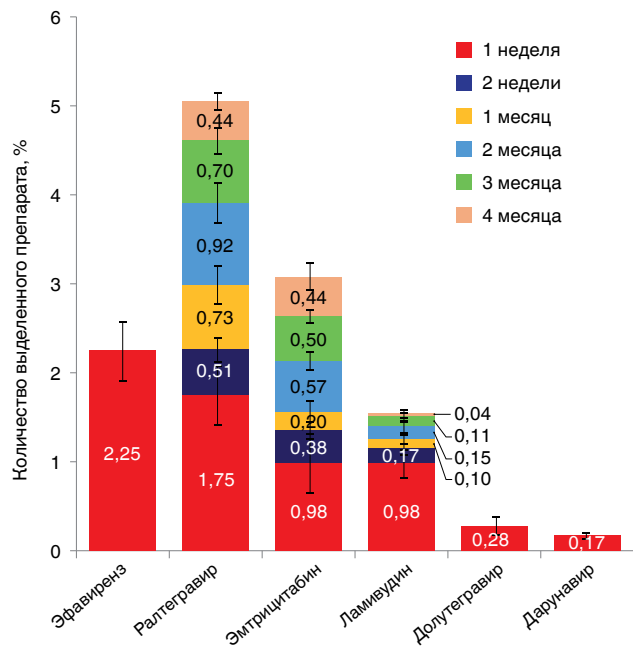


Рис. 2. Выделение лекарственных препаратов из образцов костного цемента по месяцам
Fig. 2. Release of drugs from bone cement samples by month

на поверхности цемента вследствие физической адсорбции. Обнаруженное сравнительно большое на фоне остальных препаратов количество эвафиренза, выделившееся в течение первых 7 дней инкубации, может быть связано со значительной погрешностью из-за частичного перекрытия пиков поглощения этого препарата и мономерного компонента костного цемента. Об этом косвенно свидетельствует и прекращение элюции этого препарата в дальнейшем.

Обсуждение

Из приведенных данных можно видеть, что для всех образцов основная часть препарата выделялась в течение первой недели инкубирования, в последующие же дни скорость выделения и количество выделенного препарата заметно снижалось. При этом суммарное количество выделенного препарата не превышало 10% от его количества в образце костного цемента. Подобная картина в отношении других препаратов наблюдалась нами ранее [2, 3], и весьма характерна для десорбции

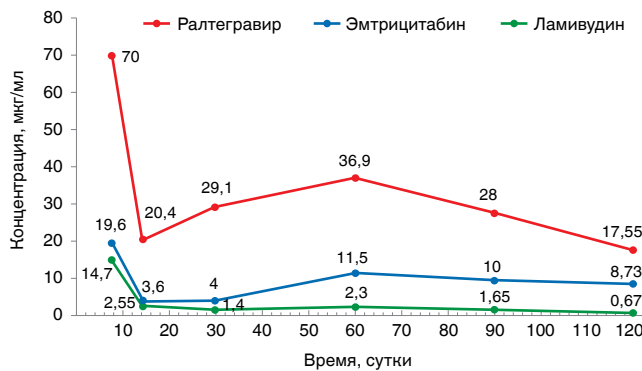


Рис. 3. Концентрация лекарственного препарата в растворе

Fig. 3. Drug concentration in the solution

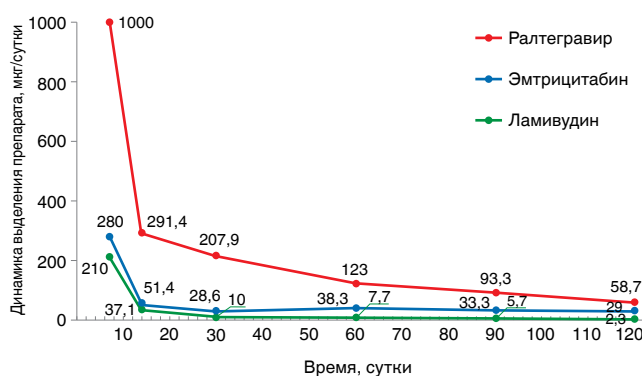


Рис. 4. Динамика выделения лекарственного препарата

Fig. 4. Changes in the drug release

в водной среде включаемых в костный цемент водорастворимых соединений. В силу гидрофобности полиметилметакрилата, составляющего основу костного цемента, и отсутствия в нем развитой

пористости выделение препаратов возможно лишь из приповерхностного слоя толщиной порядка 0,2-0,4 мм, диффузия же гидрофильных соединений в объеме образца от его центра к периферии крайне затруднена. Образцы костного цемента, импрегнированные одним из антивирусных препаратов – ралтегравир, эмтрицитабин и ламивудин, продемонстрировали пролонгированную элюционную активность.

Как известно, эффективность и длительность антимикробной активности депо-систем зависит от скорости элюции лекарственного агента из объема матрицы. Ключевой причиной разных скоростей релиза антибиотиков являются их различные физико-химические свойства (молекулярная масса, кристалличность, заряды, растворимость) [10]. Поскольку исследованию были подвергнуты не химически чистые активные субстанции препаратов, а их готовые лекарственные формы для перорального применения, нельзя исключить и определенного влияния на процесс элюции вспомогательных веществ, входящих в них. Однако в связи с отсутствием бато- или гипсохромных сдвигов в спектрах поглощения препаратов в растворах можно таким влиянием пренебречь.

Закключение

Данные, полученные в рамках этого исследования, свидетельствуют об удовлетворительных показателях термостабильности и элюции препаратов ралтегравира, эмтрицитабина и ламивудина при их включении в костный цемент. Контролируемое высвобождение препаратов и пролонгированное действие определяют возможность создания эффективной депо-системы с контролируемым выделением ралтегравира, эмтрицитабина и ламивудина, погруженных в костный цемент.

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

Conflict of interest. The authors declare there is no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА

1. Астахов Д.И., Артюх В.А. Патогенез и современные методы лечения пациентов с инфекционным артритом тазобедренного сустава: обзор литературы // Травматология и ортопедия России. – 2024. – Т. 30, № 2. – С. 192-205. <https://doi.org/10.17816/2311-2905-17497>
2. 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 // Туберкулез и болезни легких. – 2021. – Т. 99, № 4. – С. 30-35. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-4-30-35>
3. Перецманас Е.О., Орлова-Морозова Е.А., Есин И.В., Каминский Г.Д., Тюлькова Т.Е., Панова А.Е., Ловачева О.В. Вирус иммунодефицита человека – один из факторов воспаления костной ткани при туберкулезном спондилите, ассоциированном с вич-инфекцией. Гипотеза или реальность? // Туберкулез и болезни легких. – 2023. – Т. 101, № 2. – С. 47-53. <https://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-2-47-53>

REFERENCES

1. Astakhov D.I., Artyukh V.A. Pathogenesis and modern methods for treatment of hip infectious arthritis: a review. *Traumatology and Orthopedics of Russia*, 2024, vol. 30, no. 2, pp. 192-205. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/2311-2905-17497>
2. Peretsmanas E.O., Artyukhov A.A., Shtilman M.I., Esin I.V., Zubikov V.S., Gerasimov I.A. 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>
3. Peretsmanas E.O., Orlova-Morozova E.A., Esin I.V., Kaminskiy G.D., Tyulkova T.E., Panova A.E., Lovacheva O.V. Human immunodeficiency virus is one of the factors of bone tissue inflammation in tuberculous spondylitis associated with HIV infection. Is it hypothesis or reality? *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2023, vol. 101, no. 2, pp. 47-53. (In Russ.) <https://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-2-47-53>

4. Ayre W.N., Birchall J.C., Evans S.L., Denyer S.P. A novel liposomal drug delivery system for PM MA bone cements Mater. Res. Part B: Applied Biomaterials // J. Biomed. – 2016. – Vol. 104, № 8. – P. 1510-1524.
5. Balato G., de Matteo V., Ascione T., de Giovanni R., Marano E., Rizzo M., et al. Management of septic arthritis of the hip joint in adults. A systematic review of the literature // BMC Musculoskelet Disord. – 2021. – № 22 (Suppl 2). – P. 1006. <https://doi.org/10.1186/s12891-021-04843-z>
6. Bistolfi A., Massazza G., Verne E., Masse A., Deledda D., Ferraris S., Miola M., Galetto F., Crova M. Antibiotic-loaded cement in orthopedic surgery: a review // ISRN Orthopedics. – 2011. – № 7. – P. 290851. <https://doi.org/10.5402/2011/290851>
7. O'Neill, S.C., Queally, J.M., Hickey A., & Mulhall, K.J. Outcome of total hip and knee arthroplasty in HIV-infected patients: a systematic review // Orthopedic reviews. – 2019. – Vol. 11, № 1. – P. 8020. <https://doi.org/10.4081/or.2019.8020>
8. Romanò C.L., Romanò D., Meani E., Logoluso N., Drago L. Two-stage revision surgery with preformed spacers and cementless implants for septic hip arthritis: a prospective, non-randomized cohort study // BMC Infect Dis. – 2011. – № 11. – P. 129. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-11-129>
9. Shen H., Wang Q.J., Zhang X.L., Jiang Y. Novel articulating medullary-sparing spacer for the treatment of infectious hip arthritis // Orthopedics. – 2013. – Vol. 36, № 4. – P. e404-e408. <https://doi.org/10.3928/01477447-20130327-13>
10. Wall V., Nguyen T.H., Nguyen N., Tran P.A. Controlling antibiotic release from polymethylmethacrylate bone cement // Biomedicines. – 2021. – Vol. 9, № 1. – P. 26. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9010026>
11. Wang J., Zhu C., Cheng T., Peng X., Zhang W., Qin H. A systematic review and meta-analysis of antibiotic-impregnated bone cement use in primary total hip or knee arthroplasty // PloS one. – 2013. – Vol. 8, № 12. – P. e82745.
12. Wu K., Chen Y., Hsu Y., C Hang C. H. Enhancing drug release from antibiotic-loaded bone cement using porogens // JAAOS-Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons. – 2016. – Vol. 24, № 3. – P. 18-195.
4. Ayre W.N., Birchall J.C., Evans S.L., Denyer S.P. A novel liposomal drug delivery system for PM MA bone cements Mater. Res. Part B: Applied Biomaterials. *J. Biomed.*, 2016, vol. 104, no. 8, pp. 1510-1524.
5. Balato G., de Matteo V., Ascione T., de Giovanni R., Marano E., Rizzo M. et al. Management of septic arthritis of the hip joint in adults. A systematic review of the literature. *BMC Musculoskelet Disord*, 2021, no. 22, suppl. 2, pp. 1006. <https://doi.org/10.1186/s12891-021-04843-z>
6. Bistolfi A., Massazza G., Verne E., Masse A., Deledda D., Ferraris S., Miola M., Galetto F., Crova M. Antibiotic-loaded cement in orthopedic surgery: a review. *ISRN Orthopedics*, 2011, no. 7, pp. 290851. <https://doi.org/10.5402/2011/290851>
7. O'Neill, S.C., Queally, J.M., Hickey A., Mulhall K.J. Outcome of total hip and knee arthroplasty in HIV-infected patients: a systematic review. *Orthopedic Reviews*, 2019, vol. 11, no. 1, pp. 8020. <https://doi.org/10.4081/or.2019.8020>
8. Romanò C.L., Romanò D., Meani E., Logoluso N., Drago L. Two-stage revision surgery with preformed spacers and cementless implants for septic hip arthritis: a prospective, non-randomized cohort study. *BMC Infect. Dis.*, 2011, no. 11, pp. 129. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-11-129>
9. Shen H., Wang Q.J., Zhang X.L., Jiang Y. Novel articulating medullary-sparing spacer for the treatment of infectious hip arthritis. *Orthopedics*, 2013, vol. 36, no. 4, pp. e404-e408. <https://doi.org/10.3928/01477447-20130327-13>
10. Wall V., Nguyen T.H., Nguyen N., Tran P.A. Controlling antibiotic release from polymethylmethacrylate bone cement. *Biomedicines*, 2021, vol. 9, no. 1, pp. 26. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9010026>
11. Wang J., Zhu C., Cheng T., Peng X., Zhang W., Qin H. A systematic review and meta-analysis of antibiotic-impregnated bone cement use in primary total hip or knee arthroplasty. *PloS one*, 2013, vol. 8, no. 12, pp. e82745.
12. Wu K., Chen Y., Hsu Y., C Hang C.H. Enhancing drug release from antibiotic-loaded bone cement using porogens. *JAAOS-Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons*, 2016, vol. 24, no. 3, pp. 18-195.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБУ «Научный медицинский исследовательский центр
фтизиатрии и инфекционных заболеваний» МЗ РФ
127473, Москва, ул. Достоевского, д. 4, к. 2.
Тел. +7 (495) 681-11-66

Перецманас Евгений Оркович

Д. м. н., руководитель научного отдела костно-суставной
патологии
E-mail: peretsmanas58@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0001-7140-3200>
SPIN-код: 5555-0393

Герасимов Илья Александрович

Врач травматолог-ортопед отделения туберкулеза
внегочных локализаций
E-mail: ilya-1559@rambler.ru

Зубиков Владимир Сергеевич

Д. м. н., ведущий научный сотрудник научного отдела
костно-суставной патологии
E-mail: zubikovvladimir@gmail.com

Тюлькова Татьяна Евгеньевна

Д. м. н., главный научный сотрудник
E-mail: tiulkovate@nmrc.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

National Medical Research Center of Phthisiopulmonology
and Infectious Diseases, Russian Ministry of Health
Build. 2, 4 Dostoevskiy St., Moscow, 127473
Phone: +7 (495) 681-11-66

Evgeniy O. Peretsmanas

Doctor of Medical Sciences, Head of Research Department
of Osteoarticular Pathology
Email: peretsmanas58@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0001-7140-3200>
SPIN-code: 5555-0393

Ilya A. Gerasimov

Traumatologist and Orthopedist of Extrapulmonary
Tuberculosis Department
Email: ilya-1559@rambler.ru

Vladimir S. Zubikov

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

Tatyana E. Tyulkova

Doctor of Medical Sciences, Chief Researcher
Email: tiulkovate@nmrc.ru

Рукин Ярослав Алексеевич

Д. м. н., ведущий научный сотрудник научного отдела
костно-суставной патологии
E-mail: yar.rukin@gmail.com

ФГБОУ ВО «Российский химико-технологический
университет им. Д.И. Менделеева»
125 047 г. Россия, Москва, Миусская пл., д. 9
Тел. +7 (499) 978-85-20

Артюхов Александр Анатольевич

Д. х. н., профессор кафедры биоматериалов, заведующий
лабораторией криохимии биополимеров ФГБУН
«Институт элементоорганических соединений
им. А.Н. Несмеянова РАН, Москва, РФ
E-mail: artukhov@yandex.ru

Yaroslav A. Rukin

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

Mendeleev University of Chemical Technology
9 Miusskaya Sq., Moscow 125047 Russia
Phone: +7 (499) 978-85-20

Aleksandr A. Artyukhov

Doctor of Chemical Sciences,
Professor of Biomaterials Department,
Head of Laboratory of Biopolymer Cryochemistry,
A.N. Nesmeyanov Institute of Organoelement Compounds
of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia
Email: artukhov@yandex.ru

Поступила 10.06.2024

Submitted as of 10.06.2024