МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

НОВОСТИ ХИРУРГИИ

Рецензируемый научно-практический медицинский журнал

Том 27, 5/2019

Издается с 1995 года

© Новости хирургии, 2019

doi: 10.18484/2305-0047.2019.5.489

Б.Е. ТУЛЕУБАЕВ, Д.А. САГИНОВА, А.М. САГИНОВ,
Э.Р. ТАШМЕТОВ, А.А. КОШАНОВА, А.М. БЕЛЯЕВ

ИМПРЕГНАЦИЯ АНТИБИОТИКОМ КОСТНОГО АЛЛОГРАФТА: МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИЙ СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ

Медицинский университет Караганды, г. Караганда,
Республика Казахстан

Цель. Разработать метод импрегнации антибиотиком головки бедренной кости, заготовленной по Марбургской системе костного банка.

Материал и методы. В эксперименте использовались головки бедренной кости, заготовленные по Марбургской системе костного банка, которые импрегнировали гентамицином. В зависимости от метода импрегнации сформированы четыре группы. В I и II группах использовалась цельная головка бедренной кости, в III и IV – перфорированная. В I и III группах импрегнация антибиотиком проводилась одновременно с термической обработкой головок бедренной кости, а во II и IV группах – после термической обработки. В V (контрольной) группе цельный костный аллотрансплантат подвергался стандартной термической обработке без импрегнации его антибиотиком. В каждой головке были выделены по 4 костных фрагмента определенной глубины (кортикальный, подкортикальный, центральный). Оценка высвобождения антибиотика из фрагментов проводилась методом диффузии в агаре с S. aureus через 24 часа.

Результаты. Полученные результаты исследования говорят о наличии противомикробной активности у импрегнированного антибиотиком аллографта во всех группах, кроме контрольной. Однако, во II и IV группах зона подавления роста была более высокой по сравнению с I и III группами ($p<0,05$). Антимикробная активность гентамицина в группах, где термическая обработка проводилась одновременно с антибиотиком (I, III группы), была ниже, чем в группах, где аллографт был импрегнирован антибиотиком после термической обработки (II, IV группы) ($p<0,05$). В контрольной, V группе, наблюдался сплошной рост культуры S. aureus.

Заключение. Импрегнация антибиотиком аллографтов, заготовленных по Марбургской системе костного банка, обеспечивает ингибирование роста *Staphylococcus aureus* in vitro. Перфорирование костного аллографта по разработанной методике позволяет увеличить диффузию антибиотика в среднем на 10%.

Ключевые слова: хронический остеомиелит, костная инфекция, костный аллографт, S. aureus, антибиотики, локальный транспорт

Objective. To develop a method of the femoral head allograft impregnation, prepared according to the Marburg system of the bone bank, with antibiotics.

Methods. In the experiment the allografts of the femoral heads, prepared according to the Marburg system of the bone bank, were impregnated with gentamicin. Four groups were formed depending on the impregnation parameter. In the I and II groups, a whole femoral head was used, in the III and IV – perforated. In groups I and III, antibiotic impregnation was carried out simultaneously with the heat-treated femoral head and groups II and IV after heat treatment. In the control group, the whole bone allograft was subjected to standard heat treatment without its impregnation with antibiotic. From each group, 4 bone fragments were cut from a certain level of depth (cortical, subcortical, and central). The antibiotic release was evaluated by agar diffusion test against S. aureus after 24 hours.

Results. The obtained results of the study indicate the presence of antimicrobial activity in all groups except the control group. However, in the II and IV group, the inhibition zone was higher compared with the I and III groups ($p <0.05$). The antimicrobial activity of gentamicin in the groups where heat treatment was carried out together with the antibiotic (I, III groups) was lower than in the groups by soaking the allografts in solution with the antibiotic (II, IV groups) ($p <0.05$). In the control, group V, continuous growth of S. aureus was observed.

Conclusions. Allograft impregnated with antibiotic, prepared according to the Marburg system of the bone bank, provides the inhibition of growth of *Staphylococcus aureusin* vitro. Perforation of bone allograft according to the developed method allows increasing the antibiotic soaking on average by 10%.

Keywords: chronic osteomyelitis, bone infection, bone allograft, S. aureus, antibiotics, local transport

Novosti Khirurgii. 2019 Sep-Oct; Vol 27 (5): 489-495
Antibiotic-Impregnated Allograft: Microbiological Comparative Analysis
B.E. Tuleubaev, D.A. Saginova, A.M. Saginov, E.T. Tashmetov, A.A. Koshanova, A.M. Belyayev

The articles published under CC BY NC-ND license

Научная новизна статьи

Впервые изучены методы импрегнации антибиотиком аллографта, заготовленного по Марбургской системе костного банка. Установлено, что перфорирование костного аллографта по разработанной методике и замачивание его в растворе антибиотика позволяет увеличить пропитывание костного трансплантата антибиотиком.

What this paper adds

For the first time, the methods of antibiotic-impregnated of allograft prepared according to the Marburg system of the bone bank have been investigated. It has been established that the perforation of the bone allograft by the developed method and soaking it in the antibiotic solution allows increasing the bone graft saturation with an antibiotic.

Введение

Инфекционные осложнения в травматологии и ортопедии, возникающие после хронического остеомиелита, остаются серьезной проблемой. Традиционные методы лечения чаще всего не позволяют добиться полной эрадикации возбудителя [1].

В настоящее время все большее применение получает импрегнация антибактериальных средств в различные имплантаты. Благодаря этому появилась возможность создавать высокие локальные концентрации антибиотиков и избегать их системного токсического действия. В качестве имплантатов используют как небиодеградируемые (костный цемент, титановые пластины), так и биодеградируемые (гидроксиаппатит, сульфат кальция, фосфат кальция, коллагеновая губка) материалы [1, 2].

Основными требованиями к идеальным имплантатам являются следующие: эффективная бактерицидная активность против всех возбудителей остеомиелита, включая метил-резистентного золотистого стафилококка (MRSA); создание длительной высокой концентрации антибиотика в очаге инфекции без локальной или системной токсичности; биодеградация и усиление процессов репарации костной ткани; возможность импрегнации антибиотиком согласно чувствительности возбудителя. Однако к настоящему времени идеальный материал так и не найден [2, 3].

Костные трансплантаты считаются «золотым стандартом», так как могут замещать любой костный дефект, обладают остеорепаративными свойствами и не требуют в последующем удаления, могут впитывать различные антибактериальные препараты [4]. Отрицательными сторонами их применения являются сложность заготовки трансплантатов, юридические и этические ограничения, ограниченные ресурсы донорских зон, опасность переломов и хронических болевых синдромов в месте забора донорского материала [5]. Однако возможность применения костных аллографтов, заготовленных по Марбургской системе костного банка, позволяет избежать этих сложностей [6].

Цель. Разработать метод импрегнации антибиотиком головки бедренной кости, заготовленной по Марбургской системе костного банка.

Материал и методы

Исследование проводилось на клинической базе Некоммерческого акционерного общества Медицинского университета Караганды (МУК), в Областном центре травматологии и ортопедии (ОЦТО) имени профессора Х.Ж. Макажанова, на кафедре клинической иммунологии, аллергологии, микробиологии МУК и в лаборатории коллективного пользования (ЛКП) МУК.

Для исследования использовали головку бедренной кости, которая была получена от живого донора (у пациентов после артропластической операции на тазобедренном суставе) в соответствии с законодательной базой Республики Казахстан. В эксперимент включали головки бедренной кости диаметром 50-55 мм, без наличия выраженного склероза и повреждений. Заготовка аллографтов проводилась по Марбургской системе костного банка (Германия) с использованием аппарата для термической обработки Lobatorsd-2 (Компания «Telos»).

В качестве антибактериального препарата для импрегнирования был выбран гентамицин [7].

В зависимости от метода импрегнации были сформированы 4 экспериментальные и контрольная группы. В каждую группу были включены по 4 аллографта. В I и II группах использовалась цельная головка бедренной кости, в III и IV – перфорированная. В I группе применяли цельные головки бедренной кости, которые обрабатывались в аппарате Lobatorsd-2 с одновременным добавлением гентамицина.

Во II группе костные аллотрансплантаты замачивались в стерильном растворе гентамицина после термической обработки при комнатной температуре с экспозицией 60 минут.

В III группе головки бедренной кости вначале были перфорированы (Устройство для перфорирования костного аллографта. KZ патент (19) KZ (13) U (11) 3980, МПК A61M 31/00 (2006.01), опубликовано 17 мая 2019 года), а затем подвергались термической обработке с добавлением гентамицина.

В IV группе перфорированные костные аллографты подвергались вначале термической обработке, а затем замачивались в стерильном растворе гентамицина при комнатной температуре с экспозицией 60 минут.

В каждой группе гентамицин добавлялся из расчета 4 мг/мл.

В V, контрольной группе, костный аллотрансплантат подвергался стандартной термической обработке без импрегнации антибиотиком.

Оценка высвобождения антибиотика проводилась методом диффузии в агаре. В каждой группе у костных аллографтов после импрегнации антибиотиком был произведен забор 4 костных фрагментов (кортикального, подкортикального, центрального) размерами 1×0,5 см. Забор костных фрагментов производился с помощью долота и сверла.

Все отобранные образцы помещались в стерильные чашки Петри диаметром 9 см (по 1 костной пластине на чашку). В каждую чашку Петри было добавлено 15 мл расплавленного до температуры 45°С агара Мюллера Хинтона. В агар предварительно было добавлено 5 мл суспензии суточной культуры Staphylococcus aureus ATCC 1518 с плотностью суспензии 0,5 по МакФарланду. Пригодность штамма Staphylococcus aureus ATCC 1518 оценена путем определения минимальной подавляющей концентрации (МПК) с гентамицином (Протокол № 14 от 10.04.2018 − МПК=0,5 мкг/мл) методом разведения [8]. Чашки инкубировались при температуре 37° С в течение 24 часов.

Оценка результатов проводилась измерением зоны ингибирования роста линейкой с точностью до 0,1 мм микроорганизмов от края костных фрагментов через 24 часа.

Статистика

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета прикладных программ Excel 2016 (Microsoft Corporation, USA) и программного пакета STATISTICA 8.0 (StatSoft, USA). Анализ проводился с использованием описательной статистики. Для каждого количественного показателя рассчитывалась медиана (Me), квартили (Q25; Q75). Для сравнения различий между группами использовался непараметрический одномерный (межгрупповой) дисперсионный анализ (критерий Краскела-Уоллиса). Для сравнения различий между перфорированными и неперфорированными образцами, а так для сравнения групп по применению антибиотика до или после термической обработки использовался непараметрический критерий Mann-Whitney. Статистически значимыми считались результаты со значением $p<0,05$.

Результаты

В результате проведенного исследования в I группе (рис. 1) в кортикальном слое отмечалась наименьшая зона задержки роста микроорганизмов, чем в глубже расположенных слоях, соответственно 5,4 (5,4; 5,5) мм для кортикального слоя, 6,8 (6,6; 6,9) мм для подкортикального слоя и 5,8 (5,6; 6,2) мм для центрального слоя бедренной кости ($p<0,05$). Таким образом, самая большая зона антибактериальной активности против S. aureus была обнаружена в подкортикальном слое головки бедренной кости.

Во II группе наибольший диаметр зоны подавления роста (8,9 (8,6; 9,2)) мм был отмечен также в чашках с подкортикальным слоем (рис. 2) ($p<0,05$). В отличие от I группы, во II группе зона задержка роста в кортикальном слое была выше, чем в центральном, соответственно 7,8 (7,5; 8,3) мм и 6,6 (6,4; 6,8) мм ($p<0,05$).

В III группе при перфорации головки перед термической обработкой с добавлением гентамицина, как и во II группе, зона задержка роста была больше в подкортикальном слое (7,7 (7,6; 7,8)) мм (рис. 3). Диаметр задержки роста для центрального слоя был меньше, чем для кортикального слоя − 6,1 (5,8; 6,4) мм и 6,5 (6,4; 6,6) мм соответственно ($p<0,05$).

Рис. 1. Оценка диаметра зоны подавления роста (мм) через 24 часа в I группе.

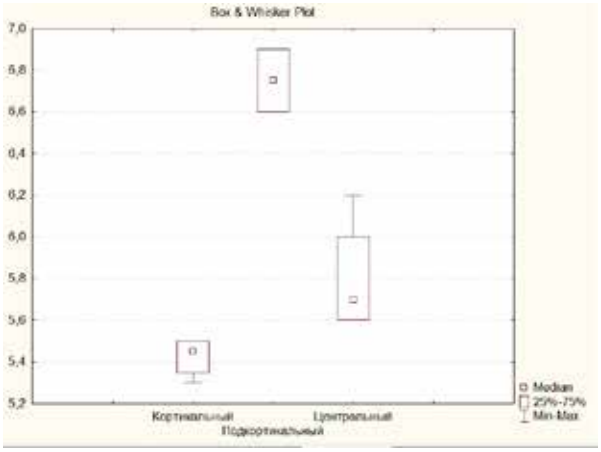
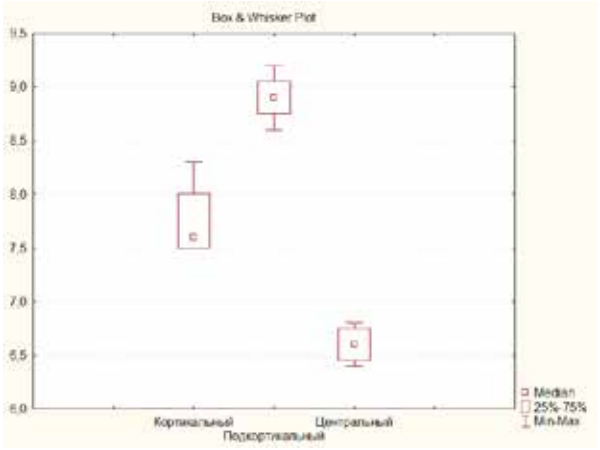


Рис. 2. Оценка диаметра зоны подавления роста (мм) через 24 часа во II группе.



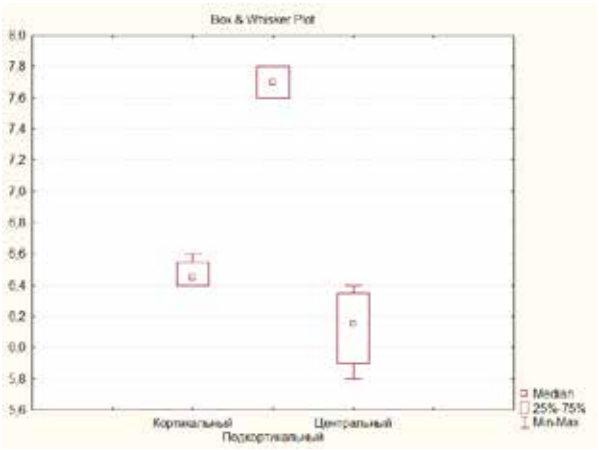


Рис. 3. Оценка диаметра зоны подавления роста (мм) через 24 часа в III группе.

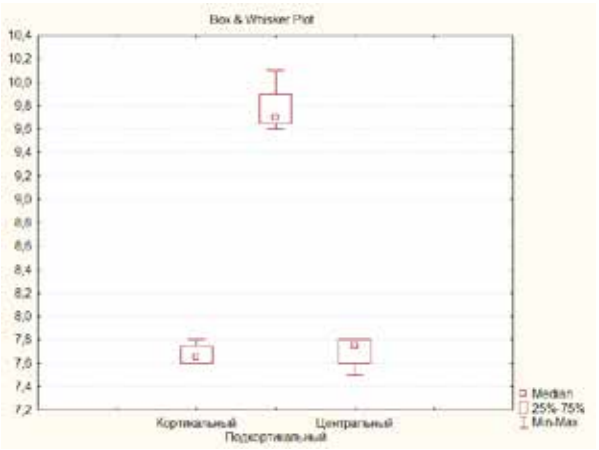


Рис. 4. Оценка диаметра зоны подавления роста (мм) через 24 часа в IV группе.

В IV группе, аналогично II и III группам, наибольшее подавление роста микроорганизмов наблюдалось в чашках Петри с подкортикальным слоем костного аллотрасплантата – 9,8 (9,6; 10,1) мм, затем в кортикальном слое – 7,7 (7,6; 7,8) мм и в центральном слое 7,7 – (7,5; 7,8) мм (рис. 4) ($p<0,05$). В контрольной, V группе, наблюдался сплошной рост культуры S. aureus.

Сравнение зон задержки роста S. aureus между группами приведено в таблице. Как видно из представленных данных, наибольшая задержка роста во всех группах отмечалась в подкортикальном слое ($p<0,05$). Однако, независимо от уровня костных слоев и перфорации костной ткани, при замачивании головки бедренной кости в растворе гентамицина зона антибактериальной активности была больше в 1,3 раза, чем при добавлении антибиотика в процессе термической обработки аллотрасплантата ($p<0,05$). Сравнение групп, где проводилась термическая обработка цельной головки (I и II группы), с группами, где предварительно головки были перфорированы (III и IV группы) показало, что перфорация костного аллографта перед процедурой термической обработки оказала положительный эффект на дифузию антибиотика, и зона антибактериальной активности в этих группах была на 10% больше ($p<0,05$). В группе, где использовалась перфорация аллографта с последующим замачиванием, отмечалась самая высокая зона лизиса по сравнению с другими группами ($p<0,05$).

Обсуждение

При хроническом остеомиелите после радикального иссечения большого количества некротизированной кости требуется костная пластика с заполнением дефекта кости. Одним из методов заполнения дефекта является пластика с использованием биодеградируемых трансплантатов, импрегнированных антибактериальными препаратами. Обычно для этого используется аутологичная кость, аллотрансплантаты и заменители костного трансплантата. Все они обладают остеокондуктивными и остеоиндуктивными свойствами [9, 10]. Использование костных аллотрансплантатов в качестве носителя для антибиотиков было описано многими авторами. E. Witsø и соавт. пришли к мнению, что измельченные и пропитанные антибиотиком костные трансплантаты могут использоваться в различных клинических ситуациях и могут хранить и выделять большое количество аминогликозидов и ванкомицина [11]. Считается, что губчатая кость служит лучшим носителем из-за большей площади поверхности для связывания с антибиотиком по сравнению с кортикальной костью. Также пористая структура губчатой кости является

Таблица

Сравнение зон задержки роста S. aureus между исследуемыми группами (Me (Q25; Q75))

Слои	n	Зона подавления роста S. Aureus (мм)				H*	p
		I (n=4)	II (n=4)	III (n=4)	IV (n=4)		
		Me (Q_{25}; Q_{75})					
Кортикальный	16	5,4 (5,4;5,5)	7,8 (7,5;8,3)	6,5 (6,4;6,6)	7,7 (7,6;7,8)	12,85	0,005
Подкортикальный	16	6,8 (6,6;6,9)	8,9 (8,6;9,2)	7,7 (7,6;7,8)	9,8 (9,6;10,1)	14,24	0,003
Центральный	16	5,8 (5,6;6,2)	6,6 (6,4;6,8)	6,2 (5,8; 6,4)	7,7 (7,5;7,8)	13,25	0,004

Примечание: * – критерий Kruskal-Wallis.

благоприятным условием для прорастания костной ткани [9].

В данном эксперименте оценивалось высвобождение антибиотика из кортикального, подкортикального, центрального слоев цельных аллографтов, импрегнированных 4 разными методами, описанными ранее. Данные аллографты были изготовлены из головок бедренных костей после артропластики тазобедренного сустава. В литературе чаще описывают импрегнацию костного трансплантата перемешиванием вручную, путем взбалтывания, помещения костного трансплантата в антибиотикосодержащие растворы на определенный период времени, а также физические методы (ионофорез) [9, 11, 12]. В вышеупомянутых методах костный аллографт перед импрегнацией измельчают до размеров чипсов (1×1 см). Измельчение аллографта приводит к разрушению структуры костной ткани, уменьшению поверхности связывания с антимикробным препаратом, что, в свою очередь, приводит к быстрому высвобождению антибиотика из трансплантата [10, 13].

В этом исследовании концентрацию лекарственного средства определяли методом обычной диффузии в агаре с S. aureus в качестве штамма-индикатора. Данный штамм выбран в качестве индикатора, так как, согласно литературным данным, является наиболее распространенным возбудителем хронического остеомиелита [14].

Полученные результаты исследования говорят о наличии противомикробной активности у всех групп. Однако перфорированные по разработанной методике аллографты показали более высокую зону подавления роста по сравнению с цельными головками бедренной кости ($p<0,05$), что говорит о том, что разработанный метод позволяет увеличить степень импрегнации, не разрушая структуру костной ткани. Антимикробная активность гентамицина в группах, где термическая обработка проводилась вместе с добавлением антибиотика была ниже, чем в группах с замачиванием аллографтов в растворе с антибиотиком ($p<0,05$). Несмотря на то, что гентамицин относится к термостабильным антибактериальным препаратам, в данном исследовании выявлено уменьшение его активности после воздействия высоких температур, что соответствует литературным данным [9, 15].

Заключение

Импрегнация антибиотиком аллографтов, заготовленных по Марбургской системе костного банка, обеспечивает ингибирование роста Staphylococcus aureus in vitro. Использование гентамицина при термической обработке аллографта показывает снижение его антибактериальной активности в 1,3 раза по сравнению с препаратом, который не подвергали действию высоких температур. Перфорирование костного аллографта по разработанной методике позволяет увеличить пропитывание антибиотиком в среднем на 10% ($p<0,05$). Данное исследование показывает необходимость дальнейшего изучения механизмов высвобождения антибиотика из костного аллографта.

Финансирование

Работа выполнялась в соответствии с грантом Министерства образования и науки Республики Казахстан (2018-2020, №ГР0118РК01020).

Финансовой поддержки со стороны компаний-производителей лекарственных препаратов авторы не получали.

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что конфликт интересов отсутствует.

Этические аспекты
Одобрение комитета по этике

Исследование одобрено этическим комитетом Карагандинского государственного медицинского университета (протокол № 4 от 25.09.2017).

ЛИТЕРАТУРА

1. Nandi SK, Munkeherjee P, Ray S, Kundu B, De DK, Basu D. Local antibiotic delivery systems for the treatment of osteomyelitis. – A review. *Mater Sci Eng.* 2009 Oct;29(8):2478-85. doi: 10.1016/j.msec.2009.07.014

2. Kluin OS, van der Mei HC, Busscher HJ, Neut D. Biodegradable vs non-biodegradable antibiotic delivery devices in the treatment of osteomyelitis. *Expert Opin Drug Deliv.* 2013 Mar;10(3):341-51. doi: 10.1517/17425247.2013.751371

3. Thomas MV, Puleo DA, Al-Sabbagh M. Calcium sulfate: a review. *J Long Term Eff Med Implants.* 2005;15(6):599-607. doi: 10.1615/JLongTermEffMedImplants.v15.i6.30

4. Winkler H, Janata O, Berger C, Wein W, Georgopoulos A. In vitro release of vancomycin and tobramycin from impregnated human and bovine bone grafts. *J Antimicrob Chemother.* 2000 Sep;46(3):423-28. doi: 10.1093/jac/46.3.423

5. Божкова СА, Новокшонова АА, Конев ВА. Современные возможности локальной антибиотикотерапии перипротезной инфекции и остеомиелита (обзор литературы). *Травматология и Ортопедия России.* 2015;(3):92-107. https://elibrary.ru/item.asp?id=24825302

6. Volkmann R, Bretschneider K, Erlekampf E, Weller S. Revision surgery in high grade acetabular

defects with thermodisinfected allografts. *Z Orthop Unfall*. 2007 Sep-Oct;145(Suppl 1):S44-48. doi: 10.1055/s-2007-965660
7. Samara E, Moriarty TF, Decosterd LA, Richards RG, Gautier E, Wahl P. Antibiotic stability over six weeks in aqueous solution at body temperature with and without heat treatment that mimics the curing of bone cement. *Bone Joint Res*. 2017 May;6(5):296-306. doi: 10.1302/2046-3758.65.BJR-2017-0276.R1
8. Witsø E, Persen L, Løseth K, Bergh K. Adsorption and release of antibiotics from morselized cancellous bone. In vitro studies of 8 antibiotics. *Acta Orthop Scand*. 1999 Jun;70(3):298-304. doi: 10.3109/17453679908997812
9. Witsø E, Persen L, Benum P, Bergh K. Cortical allograft as a vehicle for antibiotic delivery. *Acta Orthop*. 2005Aug;76(4):481-86.doi: 10.1080/17453670510041457
10. Petri WH 3rd. Osteogenic activity of antibiotic-supplemented bone allografts in the guinea pig. *J Oral Maxillofac Surg*. 1984 Oct;42(10):631-36. https://doi.org/10.1016/0278-2391(84)90204-0
11. Witsø E, Persen L, Benum P, Bergh K. Release of netilmicin and vancomycin from cancellous bone. *Acta Orthop Scand*. 2002 Apr;73(2):199-205. doi: 10.1080/00016470275367181 2
12. Khoo PP, MichalakKA, Yates PJ, Megson SM, Day RE, Wood DJ. Iontophoresis of antibiotics into segmental allografts. *J Bone Joint Surg Br*. 2006 Sep;88(9):1149-57. doi: 10.1302/0301-620X.88B9.17500
13. Buttaro MA, González Della Valle AM, Piceiro L, Mocetti E, Morandi AA, Piccaluga F. Incorporation of vancomycin-supplemented bone incorporation of vancomycin-supplemented bone allografts: radiographical, histopathological and immunohistochemical study in pigs. *Acta Orthop Scand*. 2003 Oct;74(5):505-13. doi: 10.1080/00016470310017884
14. Mouzopoulos G, Kanakaris NK, Kontakis G, Obakponovwe O, Townsend R, Giannoudis PV. Management of bone infections in adults: the surgeon's and microbiologist's perspectives. *Injury*. 2011 Dec;42(Suppl 5):S18-23. doi: 10.1016/S0020-1383(11)70128-0
15. Hanberger H, Edlund C, Furebring M, G Giske C, Melhus A, Nilsson LE, Petersson J, Sjцlin J, Ternhag A, Werner M, Eliasson E. Rational use of aminoglycosides - review and recommendations by the Swedish Reference Group for Antibiotics (SRGA). *Scand J Infect Dis*. 2013 Mar;45(3):161-75. doi: 10.3109/00365548.2012.747694

REFERENCES

1. Nandi SK, Munkeherjee P, Ray S, Kundu B, De DK, Basu D. Local antibiotic delivery systems for the treatment of osteomyelitis. – A review. *Mater Sci Eng*. 2009 Oct;29(8):2478-85. doi: 10.1016/j.msec.2009.07.014
2. Kluin OS, van der Mei HC, Busscher HJ, Neut D. Biodegradable vs non-biodegradable antibiotic delivery devices in the treatment of osteomyelitis. *Expert Opin Drug Deliv*. 2013 Mar;10(3):341-51. doi: 10.1517/17425247.2013.751371
3. Thomas MV, Puleo DA, Al-Sabbagh M. Calcium sulfate: a review. *J Long Term Eff Med Implants*. 2005;15(6):599-607. doi: 10.1615/JLongTermEffMedImplants.v15.i6.30
4. Winkler H, Janata O, Berger C, Wein W, Georgopoulos A. In vitro release of vancomycin and tobramycin from impregnated human and bovine bone grafts. *J Antimicrob Chemother*. 2000 Sep;46(3):423-28. doi: 10.1093/jac/46.3.423
5. Bozhkova SA, Novokshonova AA, Konev VA. Current trends in local antibacterial therapy of periprosthetic infection and osteomyelitis. *Travmatologiia i Ortopediia Rossii*. 2015;(3):92-107. https://elibrary.ru/item.asp?id=24825302 (In Russ.)
6. Volkmann R, Bretschneider K, Erlekampf E, Weller S. Revision surgery in high grade acetabular defects with thermodisinfected allografts. *Z Orthop Unfall*. 2007 Sep-Oct;145(Suppl 1):S44-48. doi: 10.1055/s-2007-965660
7. Samara E, Moriarty TF, Decosterd LA, Richards RG, Gautier E, Wahl P. Antibiotic stability over six weeks in aqueous solution at body temperature with and without heat treatment that mimics the curing of bone cement. *Bone Joint Res*. 2017 May;6(5):296-306. doi: 10.1302/2046-3758.65.BJR-2017-0276.R1
8. Witsø E, Persen L, Løseth K, Bergh K. Adsorption and release of antibiotics from morselized cancellous bone. In vitro studies of 8 antibiotics. *Acta Orthop Scand*. 1999 Jun;70(3):298-304. doi: 10.3109/17453679908997812
9. Witsø E, Persen L, Benum P, Bergh K. Cortical allograft as a vehicle for antibiotic delivery. *Acta Orthop*. 2005Aug;76(4):481-86.doi: 10.1080/17453670510041457
10. Petri WH 3rd. Osteogenic activity of antibiotic-supplemented bone allografts in the guinea pig. *J Oral Maxillofac Surg*. 1984 Oct;42(10):631-36. https://doi.org/10.1016/0278-2391(84)90204-0
11. Witsø E, Persen L, Benum P, Bergh K. Release of netilmicin and vancomycin from cancellous bone. *Acta Orthop Scand*. 2002 Apr;73(2):199-205. doi: 10.1080/00016470275367181 2
12. Khoo PP, MichalakKA, Yates PJ, Megson SM, Day RE, Wood DJ. Iontophoresis of antibiotics into segmental allografts. *J Bone Joint Surg Br*. 2006 Sep;88(9):1149-57. doi: 10.1302/0301-620X.88B9.17500
13. Buttaro MA, González Della Valle AM, Piceiro L, Mocetti E, Morandi AA, Piccaluga F. Incorporation of vancomycin-supplemented bone incorporation of vancomycin-supplemented bone allografts: radiographical, histopathological and immunohistochemical study in pigs. *Acta Orthop Scand*. 2003 Oct;74(5):505-13. doi: 10.1080/00016470310017884
14. Mouzopoulos G, Kanakaris NK, Kontakis G, Obakponovwe O, Townsend R, Giannoudis PV. Management of bone infections in adults: the surgeon's and microbiologist's perspectives. *Injury*. 2011 Dec;42(Suppl 5):S18-23. doi: 10.1016/S0020-1383(11)70128-0
15. Hanberger H, Edlund C, Furebring M, G Giske C, Melhus A, Nilsson LE, Petersson J, Sjцlin J, Ternhag A, Werner M, Eliasson E. Rational use of aminoglycosides - review and recommendations by the Swedish Reference Group for Antibiotics (SRGA). *Scand J Infect Dis*. 2013 Mar;45(3):161-75. doi: 10.3109/00365548.2012.747694

Адрес для корреспонденции

100000, Республика Казахстан,
г. Караганда, ул. Гоголя, д. 40,
Медицинский университет Караганды,

Address for correspondence

100000, The Republic of Kazakhstan,
Karaganda, Gogol Str., 40,
Karaganda State Medical University,

кафедра хирургических болезней № 2,
тел. +7 701 599 8758,
e-mail: saginova@kgmu.kz,
Сагинова Дина Азимовна

Сведения об авторах

Тулеубаев Берик Еркебуланович, д.м.н., профессор кафедры хирургических болезней № 2, Медицинский университет Караганды, г. Караганда, Республика Казахстан.
https://orcid.org/0000-0002-9640-2463
Сагинова Дина Азимовна, PhD, ассистент профессора кафедры хирургических болезней № 2, Медицинский университет Караганды, г. Караганда, Республика Казахстан.
http://orcid.org/0000-0001-9551-5354
Сагинов Азим Мусинович, к.м.н., доцент кафедры хирургических болезней № 2, Медицинский университет Караганды, г. Караганда, Республика Казахстан.
https://orcid.org/0000-0002-0411-8693
Ташметов Эльярбек Розматжанович, магистрант, Медицинский университет Караганды, г. Караганда, Республика Казахстан.
http://orcid.org/0000-0002-2614-4710
Кошанова Амина Амантаевна, докторант, ассистент кафедры хирургических болезней № 2, Медицинский университет Караганды, г. Караганды, Республика Казахстан.
https://orcid.org/0000-0001-8620-2196
Беляев Андрей Михайлович, к.м.н., доцент кафедры клинической иммунологии, аллергологии, микробиологии, Медицинский университет Караганды, г. Караганда, Республика Казахстан.
http://orcid.org/0000-0002-1527-6080

Информация о статье

Получена 3 февраля 2019 г.
Принята в печать 30 сентября 2019 г.
Доступна на сайте 1 ноября 2019 г.

Department of Surgical Diseases №2.
Tel. +7 701 599 8758,
e-mail: saginova@kgmu.kz,
Dina A. Saginova

Information about the authors

Tuleubaev Berik E., MD, Professor of the Department of Surgical Diseases №2, Karaganda State Medical University, Karaganda, Republic of Kazakhstan.
https://orcid.org/0000-0002-9640-2463
Saginova Dina A., PhD, Assistant of the Professor of the Department of Surgical Diseases №2, Karaganda State Medical University, Karaganda, Republic of Kazakhstan.
http://orcid.org/0000-0001-9551-5354
Saginov Azim M., PhD, Associate Professor of the Department of Surgical Diseases №2, Karaganda State Medical University, Karaganda, Republic of Kazakhstan.
https://orcid.org/0000-0002-0411-8693
Tashmetov Elyarbek R., Applicant for Master's Degree, Karaganda State Medical University, Karaganda, Republic of Kazakhstan.
http://orcid.org/0000-0002-2614-4710
Koshanova Amina A., Applicant for Doctor's Degree, Assistant of the Department of Surgical Diseases №2, Karaganda State Medical University, Karaganda, Republic of Kazakhstan.
https://orcid.org/0000-0001-8620-2196
Belyayev Andrey M., PhD, Associate Professor of the Department of Clinical Immunology, Allergology, Microbiology, Karaganda State Medical University, Karaganda, Republic of Kazakhstan.
http://orcid.org/0000-0002-1527-6080

Article history

Arrived: 03 February 2019
Accepted for publication: 30 September 2019
Available online: 1 November 2019