

УДК 617.3:616-77

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2024-9-3-19-28>

УГЛЕРОД-УГЛЕРОДНЫЙ КОМПОЗИЦИОННЫЙ МАТЕРИАЛ КАК ПОТЕНЦИАЛЬНАЯ ОСНОВА ДЛЯ ОРТОПЕДИЧЕСКИХ ИМПЛАНТАТОВ

ГОРДИНА Е. М.^{1*}, БОЖКОВА С. А.¹, ЛАБУТИН Д. В.¹, УТКИН Ю. А.^{2,3}, АПТУКОВ А. И.²¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени Р.Р. Вредена» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Санкт-Петербург, Россия² Акционерное Общество «Уральский научно-исследовательский институт композиционных материалов», г. Пермь, Россия³ ООО «УГЛЕКОН», г. Пермь, Россия

Резюме

Цель. Определение цитосовместимости углерод-углеродных композиционных материалов, а также возможность их импрегнации ванкомицином.

Материалы и методы. В исследование включены образцы углерод-углеродных композиционных материалов (УУКМ). Цитосовместимость блоков УУКМ оценивали на культуре эукариотических клеток линии Vero. Биопленки *S.aureus* ATCC 29213 (MSSA), *S.aureus* ATCC 43300 (MRSA), *S.epidermidis* ATCC 12228 (MSSE), *S.epidermidis* ATCC 29887 (MRSE) формировали путем погружения стерильных тестируемых образцов УУКМ в питательную среду с бактериями. После суточной инкубации образцы промывали, помещали в УЗ-мойку, а затем выполняли посев соникационной жидкости методом секторных посевов. Для насыщения антибиотиком блоки УУКМ помещали в раствор ванкомицина, затем лиофилизировали при отрицательном давлении с постепенным нагревом. Наличие антимикробной активности полученных блоков изучали в отношении тех же эталонных культур стафилококков чашечным методом. Динамику элюции ванкомицина из УУКМ выполняли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии.

Результаты. Анализ цитосовместимости по-

лученных образцов УУКМ показал, что клетками Vero в присутствии тестируемого материала сохраняют свою жизнеспособность. С учетом высокопористой структуры УУКМ с наличием значительного количества пор различного диаметра можно сделать предположение о возможной хорошей остеоинтеграции данного материала. Определено, что на образцах без дополнительной импрегнации антибактериальным препаратом эталонные штаммы стафилококков способны сформировать биопленку с достаточным для инициации инфекционного процесса количеством бактериальных клеток. Длительность антимикробной активности импрегнированных антибиотиком образцов в отношении эталонных штаммов стафилококков составила максимально 3 суток. Установлено, что подавляющее количество антибиотика элюировало в инкубационную среду из УУКМ в первые двое суток.

Заключение. Таким образом, цитосовместимость углерод-углеродного композиционного материала с эукариотическими клетками в совокупности с его пористостью и возможностью импрегнации образцов ванкомицином, позволяют считать перспективной дальнейшую разработку методики получения имплантатов с антимикробной активностью с целью их применения в клинической практике в условиях инфекционного процесса, а также рассматривать

Для цитирования:

Гордина Е.М., Божкова С.А., Лабутин Д.В., Уткин Ю.А., Аптуков А.И. Углерод-углеродный композиционный материал как потенциальная основа для ортопедических имплантатов. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2024;9(3): 19-28. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2024-9-3-19-28>

*Корреспонденцию адресовать:

Гордина Екатерина Михайловна, 195427, Россия, г. Санкт-Петербург, улица Академика Байкова, д. 8, E-mail: emgordina@win.rniito.ru
© Гордина Е.М. и др.

УУКМ как основу для получения тканеинженерных конструкций.

Ключевые слова: углеродный материал, антибактериальная активность, имплантат, остеомиелит.

Конфликт интересов

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

Источник финансирования

Собственные средства.

ORIGINAL RESEARCH

CARBON-CARBON COMPOSITE MATERIAL AS A POTENTIAL BASIS FOR ORTHOPEDIC IMPLANTS

EKATERINA M. GORDINA ^{1*}, SVETLANA A. BOZHKOVA¹, DMITRY V. LABUTIN¹, YURI A. UTKIN^{2,3}, ANDREY I. APTUKOV²

¹Vreden National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics, St. Petersburg, Russian Federation

²Ural Research Institute of Composite Materials, Perm, Russian Federation

³UGLEKON, Perm, Russian Federation

English ►

Abstract

Aim. To determine the cytocompatibility of carbon-carbon composite materials (CCCM) and assess their ability to be im-pregnated with vancomycin.

Materials and Methods. The study included samples of carbon-carbon composite materials (CCCM). The cytocompatibility of CCCM blocks was evaluated using a culture of eukaryotic cells (Vero cell line). Biofilms of *S. aureus* ATCC 29213 (MSSA), *S. aureus* ATCC 43300 (MRSA), *S. epidermidis* ATCC 12228 (MSSE), and *S. epidermidis* ATCC 29887 (MRSE) were formed by immersing sterile test samples of CCCM into a nutrient medium which contained bacteria. After 24-hour incubation, the samples were washed, placed in an ultrasonic bath, and sonication fluid was inoculated using the sector method. To saturate the CCCM blocks with antibiotics, they were placed into a vancomycin solution and then lyophilized under negative pressure with gradual heating. The antimicrobial activity of the resulting blocks was studied using the cup plate method against the same reference cultures of staphylococci. The dynamics of vancomycin elution from CCCM was investigated using high-performance liquid chromatography.

Results. Vero cells maintained their viability in the presence of the tested material. Considering the highly porous structure of CCCM and variable diameter of the pores, we suggested a good osteointegration potential of this material. On the samples without an impregnation with an antibacterial drug, reference strains of staphylococci were able to form a biofilm with a sufficient number of bacterial cells to initiate an infectious process. The duration of antimicrobial activity of the antibiotic-impregnated samples against the reference staphylococcal strains was up to 3 days. The majority of the antibiotic eluted from the CCCM into the incubation medium during the first two days.

Conclusion. The cytocompatibility and porosity of CCCM in combination with a vancomycin impregnation makes this material promising for the fabrication of implants with antimicrobial activity as well as tissue engineering constructs.

Keywords: carbon material, antibacterial activity, implant, osteomyelitis.

Conflict of Interest

None declared.

Funding

None declared.

For citation:

Ekaterina M. Gordina, Svetlana A. Bozhkova, Dmitry V. Labutin, Yuri A. Utkin, Andrey I. Aptukov. Carbon-carbon composite material as a potential basis for orthopedic implants. *Fundamental and Clinical Medicine*. (In Russ.). 2024;9(3): 19-28. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2024-9-3-19-28>

*Corresponding author:

Ekaterina M. Gordina, 8, Akademika Baykova Street, St. Petersburg, 195427, Russian Federation, E-mail: emgordina@win.rniito.ru

© Dr. Ekaterina M. Gordina, et al.

Введение

Травматология-ортопедия является областью медицины, в которой в подавляющем большинстве случаев оперативное вмешательство связано с имплантацией в организм пациента постоянных (эндопротезы, кейджи и пр.) или временных (пластины, гвозди для остеосинтеза переломов и пр.) конструкций. Подавляющее большинство таких имплантатов выполняют из металлов и их сплавов, в ряде случаев с нанесением покрытий для улучшения остеointegrации. Искусственные заменители кости в последние годы оказались в центре внимания значительного количества исследований и разработок, поскольку требуется нивелировать недостатки, связанные с трансплантацией аллокости или металлоконструкций, обеспечить замещение костных дефектов и разработать способы придания имплантату антибактериальных свойств. Новые современные композиционные имплантаты должны быть биосовместимы, удовлетворять физико-механическим характеристикам, а также легко обрабатываться для придания нужной формы [1].

С учетом ежегодного роста количества эндопротезирований крупных суставов, установки в подавляющей доле случаев различных конструкций при остеосинтезе переломов, операциях на позвоночнике и других вмешательствах на опорно-двигательном аппарате, актуальным остается вопрос разработки эффективных методов лечения периимплантной инфекции и остеомиелита. Данная проблема имеет важное значение для практического здравоохранения, поскольку эффективность ее решения определяет исход лечения и последующую трудоспособность пациента [2].

Остеомиелит – одна из наиболее тяжелых инфекционных патологий в современной травматологии и ортопедии, которой могут быть подвержены люди любого возраста, что обуславливает неоспоримую социальную значимость данной нозологии. Одними из основных возбудителей остеомиелита являются стафилококки, среди которых *Staphylococcus aureus* – наиболее значимый. Способность *S. aureus* формировать биопленки на костной и других тканях, инфицировать остеоцитарно-лакунарно-канальцевую сеть кортикальной кости, обеспечивая длительное существование патогена в очаге воспаления и приводят к хроническому течению остеомиелита [3, 4]. Хирургическое лечение хронического остеомиелита в 20%–30%

случаев заканчивается рецидивом и в 16,75% – ампутацией конечности [5]. Радикальная некр-секвестрэктомия в ходе радикальной обработки гнойного очага неизменно приводит к формированию дефектов костной ткани или увеличению их объема. В подавляющем большинстве случаев такие дефекты требуют замещения для сохранения функции костей и суставов.

Возможность применения в медицине композиционных материалов на основе углерода изучают в течение нескольких десятков лет. За это время было показано, что упругие свойства углерод-углеродного композита близки к костной ткани, что позволяет оптимизировать нагрузку в области соединения кости и биоматериала без возникновения зон критического напряжения [6].

Углеродные материалы являются полупроводниками с равномерным распределением электронов внутри них и локализацией заряда на поверхности, что обеспечивает притяжение белковых структур и клеток к поверхности углеродного материала [7]. Это определяет возможность дополнительной импрегнации углеродных материалов различными соединениями с антибактериальными свойствами для дальнейшей разработки методов применения имплантатов на основе углерода не только как остеозамещающих конструкций, но и с целью локальной антибактериальной терапии в условиях инфекционного очага.

Цель исследования

Определение цитосовместимости углерод-углеродных композиционных материалов, а также возможность их импрегнации ванкомицином.

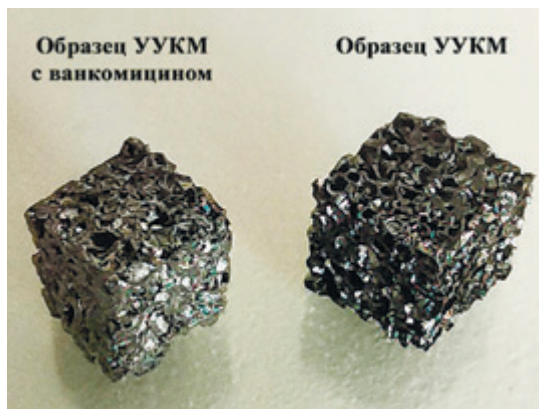
Материалы и методы

В исследование включены образцы углерод-углеродных композиционных материалов (УУКМ). Данный материал представляет собой армирующий каркас из углеродных волокон, связанных пиролитическим углеродом матрицы, и изготовлен в соответствии с патентом РФ N 2089494 и ТУ 9390-011-46772251-98. Из полученного материала формировали образцы кубической формы и размером 5×5×5 мм.

Оценка цитотоксичности. Клетки линии Vero культивировали в модифицированной среде Dulbecco с высоким содержанием глюкозы, L-глутамина, пирувата натрия, эмбриональной бычьей сыворотки (10 %), пеницил-

Рисунок 1.
Готовые блоки УУКМ.

Figure 1.
Carbon-carbon
composite material
(CCCM) blocks.



лина 100 Ед/мл и стрептомицина 100 мг/мл (Servicebio, Китай). Клетки разделяли каждый третий день в соотношении 1:5. Цитосовместимость блоков УУКМ оценивали после засева 5x10⁴ клеток/блок Vero в образцы биоматериала. Через 96 часов в лунки добавляли раствор 3-(4,5 диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенилтетразолия бромид (MTT) (Merck, Германия) в конечной концентрации 1 мкг/мл и инкубировали 3 часа. Далее кубы УУКМ высушивали на фильтровальной бумаге в течение 1 мин и переносили в 1 мл ДМСО. Планшеты инкубировали еще 5 мин в шейкере со скоростью 200 об/мин. Оптическую плотность измеряли в 100 мкл полученного раствора от каждого образца на спектрофотометре INNO-X (LTeK, Южная Корея). Блоки УУКМ без клеток использовали в качестве контроля. Определяли разницу OD при длине волны 570 и 640 нм с вычитанием сигнала пустых лунок. Эксперименты повторяли 3 раза, каждый в трех повторностях.

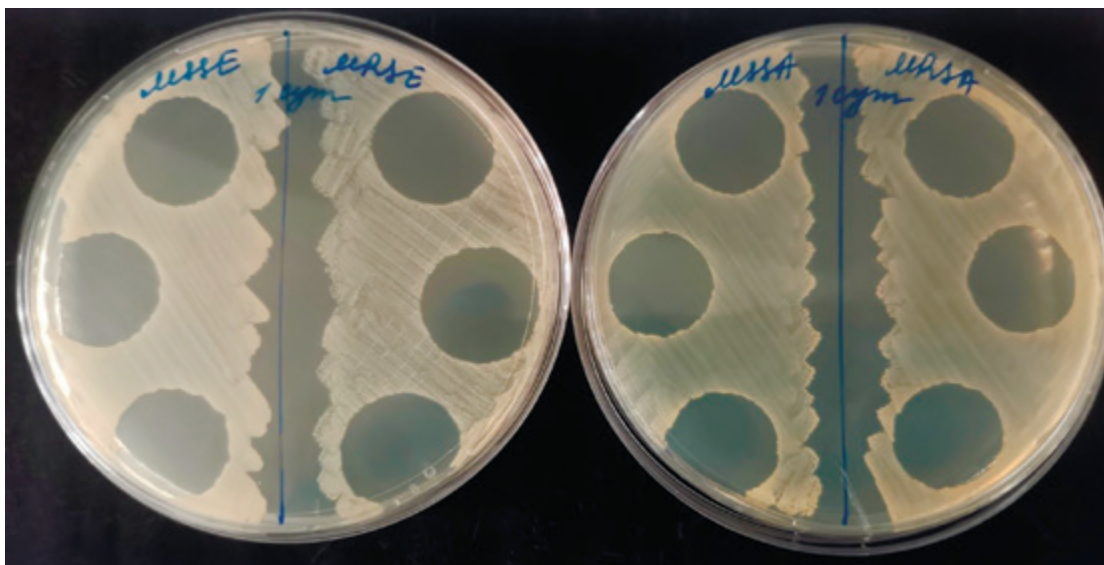
Микрофотографии образцов УУКМ выполняли на сканирующем электронном микроскопе (СЭМ) MINI SEM A5100 (КНР).

Исследование биопленкообразования. Биопленки эталонных штаммов *S.aureus* ATCC 29213 (MSSA), *S.aureus* ATCC 43300 (MRSA), *S.epidermidis* ATCC 12228 (MSSE), *S.epidermidis* ATCC 29887 (MRSE) формировали путем погружения стерильных тестируемых образцов УУКМ в 3 мл LB-бульона, содержащего 1x10⁷ КОЕ/мл бактерий. В качестве контроля образцы погружали в стерильный LB. Инкубировали при температуре 37°C в течение 24 часов, после чего планктонную культуру удаляли, образцы дважды промывали физиологическим раствором и высушивали. Образцы переносили в 1 мл физиологического раствора в пробирки типа эппендорф и помещали в УЗ-мойку на 5 мин при 37°C. Далее содержимое пробирок перемешивали с помощью вортекса и 100 мкл соникационной жидкости засеивали на поверхность агар Мюллера-Хинтона методом секторных посевов. Чашки инкубировали 18 часов при 35°C и затем выполняли подсчет выросших колоний.

Импрегнация образцов. Для насыщения образцов антибиотиком блоки УУКМ (рисунок 1) помещали в 20% раствор ванкомицина и осуществляли импрегнацию в среде с постепенным снижением давления до 4,5hPa (0,00444 atm) в течение 60 минут. Затем блоки лиофилизировали в сублимационной установке НЕТО PowerDry PL3000 (Дания) при отрицательном давлении с постепенным нагревом от -40° C до +40° C, нагревание на +20° C происходило каждые 8 часов, общее время 40 часов (5 этапов нагрева по 8 часов).

Рисунок 2.
Зоны подавления
роста бактерий в
месте нанесения
капель инкубационно-
го раствора с образ-
цами через 24 часа
инкубации.

Figure 2.
Zones of bacterial
growth inhibition af-
ter the 24-hour appli-
cation of the vanco-
mycin released from
the carbon-carbon
composite material
(CCCM) samples.



Оценка антимикробной активности. Наличие антимикробной активности полученных блоков изучали в отношении тех же эталонных культур. Готовили взвесь тестируемых штаммов с оптической плотностью 0,5 по McF, наносили ватным тампоном на поверхность агара Мюллера-Хинтона. На полученный бактериальный газон вносили по 10 мкл суточного надосадка в трех повторах и инкубировали 18–24 ч. при 37°C. Формирование зоны подавления роста в месте нанесения капли надосадка расценивали как наличие достаточной концентрации ванкомицина для подавления роста бактерий (рисунок 2).

Ежедневно надосады сливали и в пробирку с образцом вносили свежий буферный раствор. Процедуру повторяли до получения отрицательных результатов.

Оценка элюции ванкомицина. Концентрацию ванкомицина в инкубационном растворе с образцами УУКМ определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии на приборе SHIMADZU, колонка Shim-рас HR-ODS (Япония). Из пробирок с образцами 1 мл инкубационного раствора переносили в пробирки и центрифугировали 5 минут, 13 000 об./мин. Затем надосады переносили в вialу и помещали в хроматограф. Объем вводимой пробы – 100 мкл. Скорость потока 0,45 мл/мин. Продолжительность анализа 25 мин. Время удержания ванкомицина на хроматограмме – 8,5 минуты. Инкубационный раствор развели в 10–10000 раз и полученные результаты умножали на коэффициент разведения. Анализ полученных хроматограмм выполняли в программе LabSolutions. Динамику элюции ванкомицина оценивали по концентрации ванкомицина в надосаде каждые сутки инкубации, при которых присутствовала зона задержки роста эталонных штаммов стафилококков.

Статистический анализ. Результаты были проанализированы с помощью программы GraphPad Prism 9.0 (США). Данные представлены в виде средних значений со стандартными отклонениями. Сравнение оптической плотности проводили t-тестом Уэлча. Статистически значимыми различия считали при значении p менее 0.05.

Результаты

Анализ цитосовместимости полученных образцов УУКМ в экспериментах *ex vivo* на культуре эукариотических клеток линии Vero пока-

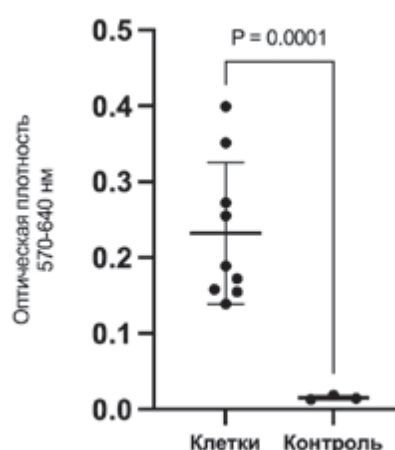


Рисунок 3.
Рост клеток Vero
в блоках УУКМ.

Figure 3.
Growth of Vero cells
in carbon-carbon
composite material
(CCCM) samples.

зал, что оптическая плотность раствора после 96 часов культивирования клеток в блоках УУКМ была значительно выше контрольных блоков без клеток (рисунок 3), что свидетельствует о сохранении жизнеспособности клетками Vero в присутствии тестируемого материала.

С учетом высокопористой структуры поверхности образцов (рисунок 4) с наличием значительного количества пор различного диаметра можно сделать предположение о возможной хорошей остеоинтеграции образцов УУКМ.

Установлено, что на поверхности тестируемых образцов без дополнительной импрегнации антибактериальным препаратом эталонные штаммы бактерий способны сформировать биопленку с достаточным для инициации инфекционного процесса количеством бактериальных клеток. Количество стафилококков в составе 24-часовых биопленок на поверхности образцов, составило в среднем 1×10^8 КОЕ/мл вне зависимости от вида бактерии (таблица 1).

Штамм / Strain	КОЕ/мл / CFU/mL
<i>S. aureus</i> ATCC 29213 (MSSA)	1×10^8
<i>S. aureus</i> ATCC 43300 (MRSA)	1×10^8
<i>S. epidermidis</i> ATCC 12228 (MSSE)	1×10^8
<i>S. epidermidis</i> ATCC 29887 (MRSE)	1×10^8

Таблица 1.
Количество сесильных бактерий
на поверхности образцов УУКМ.

Table 1.
Bacteria on the
surface of CCCM
samples (CFU/ml).

Предложенная методика импрегнации тестируемого материала ванкомицином позволила получить образцы УУКМ с антистафилококковыми свойствами, при этом длительность антимикробной активности импрегнированных антибиотиком образцов в отношении эталонных штаммов бактерий составила максимально 3 суток (рисунок 5).

Рисунок 4.
СЭМ поверхности
образцов УУКМ.

Figure 4.
Scanning electron
microscopy of
carbon-carbon
composite material
(CCCM) samples.

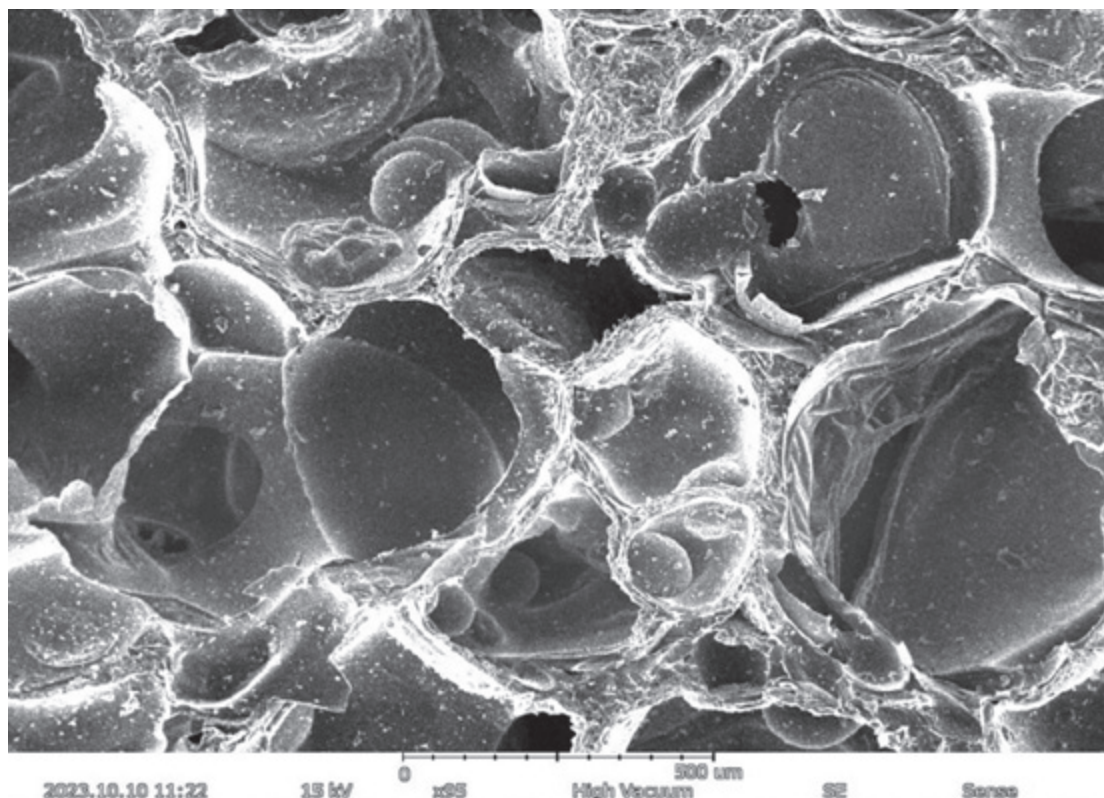


Рисунок 5.
Длительность анти-
микробной активно-
сти импрегнирован-
ных ванкомицином
образцов УУКМ.

Figure 5.
Duration of
antimicrobial activity
of carbon-carbon
composite material
(CCCM) impregnated
with vancomycin
(days).

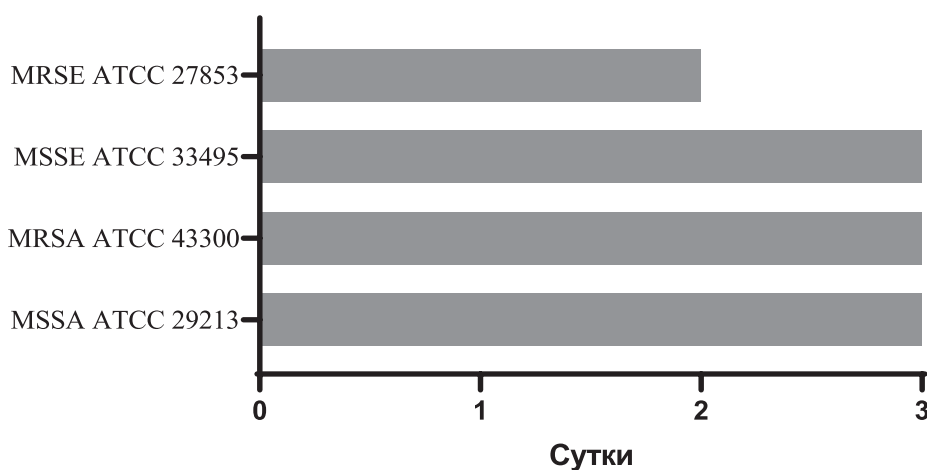
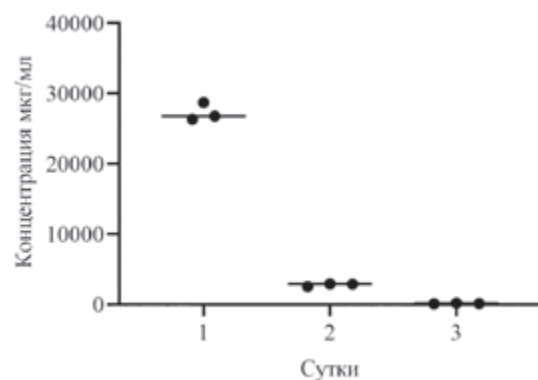


Рисунок 6.
Элюция ванкоми-
цина из образцов
УУКМ.

Figure 6.
Elution of vancomycin
from carbon-carbon
composite material
(CCCM) samples.



Подавляющее количество антибиотика элюировало в инкубационную среду из образцов УУКМ в первые двое суток (рисунк 6). Если в первые сутки средняя концентрация ванкомицина в инкубационном растворе была 27283 мкг/мл, то уже на третьи сутки данный показатель снизился более чем в 150 раз и составил 165,6 мкг/мл, что, однако, в сотни раз превышает минимальную ингибирующую концентрацию препарата для большинства грамположительных кокков.

Обсуждение

Существующие данные об использовании имплантатов на основе углерода показывают их успешное применение для костного остеосинтеза при переломах, ограниченных и обширных дефектах костей в челюстно-лицевой хирургии, при черепно-мозговых травмах, а также в ряде других травматолого-ортопедических патологий [8]. Известно также, что углеродные имплантаты, характеризующиеся механическими свойствами, превышающими нативную кость, могут быть успешно использованы в качестве резервуаров (депо, источников) антибактериальных веществ. Так, Беляков М. В. с соавторами использовали углеродный имплантат с рифампицином для лечения 28 больных спондилитом (18 – с туберкулезным, 10 – с гематогенным остеомиелитом). Применение таких имплантатов не только способствовало длительному сохранению лечебных концентраций препарата в труднодоступных для направленного действия зонах патологии, но и позволило снизить риск побочных эффектов, связанных с возможным системным действием препарата [2].

Необходимо понимать, что для успешного лечения хронического остеомиелита концентрация антибактериального препарата в очаге инфекции должна превышать минимальные ингибирующие концентрации в течение как можно более длительного времени. Достижение продленной элюции действующего вещества из имплантата позволит предупреждать возможные рецидивы хронического остеомиелита, что может улучшить качество жизни пациентов, а также снизить экономические затраты системы здравоохранения на лечение профильных пациентов. В экспериментах *in vivo* показано, что углеродные имплантаты, импрегнированные различными антибиотиками (цефазолин, цефоперазон/сульбактам), сохраняли свою активность против *S. aureus* более 20 суток [9].

Помимо антибактериальных препаратов, на поверхность углерод/углеродных композитов могут быть нанесены ионы различных металлов, в частности серебра. Жуковский с соавторами продемонстрировали выраженные антистафилококковые свойства материала на основе углерода при 2%-ном содержании частиц серебра на поверхности [10].

Основными критериями при дополнительном насыщении во время подготовки образцов

являются контроль размера пор и пористости, поддержание хорошей дисперсии противомикробных агентов и в то же время недопущение чрезмерной нагрузки действующими веществами [11, 12]. При этом импрегнация антибактериальными препаратами, антисептиками, наночастицами металлов не должна ухудшать их биосовместимость. Спектр антибактериального действия образцов на основе углерода будет обусловлен используемым для импрегнации препаратом. Разработанные и изученные нами образцы дополнительно содержали ванкомицин – препарат выбора при лечении инфекций, вызванных устойчивыми к метициллину стафилококками. Так, дополнительное насыщение обеспечивало выраженный антибактериальный эффект в отношении эталонных штаммов *S. aureus* и *S. epidermidis* до трех суток. Динамика элюции ванкомицина из образцов УУКМ показала, что в дальнейшем необходима модификация параметров импрегнации для более равномерного и длительного высвобождения действующего вещества из УУКМ.

В своей работе Díez-Pascual AM описывает современное состояние проблемы антибактериальных свойств углеродных наноматериалов и отмечает, что наличие антимикробной активности самого материала зависит от размера частиц, матрицы и других его физических характеристик [7]. В выполненном нами исследовании тестируемые образцы УУКМ без дополнительной импрегнации антибиотиком не обладали антибактериальной активностью.

Биоматериалы на основе углерода известны своей высокой цитосовместимостью [13], что подтвердили и результаты нашей работы. Vajaj с соавторами выявили повышенную дифференцировку миобластов скелетных мышц, выращенных непосредственно на графене и его производных [14]. В исследованиях *in vitro* Paretis NF с соавторами регистрировали высокую жизнеспособность клеток линии Vero и стволовых клеток в композитных нанотрубках, содержащих углерод [15]. В более раннем исследовании Ryoo S.R. и соавторами установлено, что клетки фибробластов хорошо растут на трубках, покрытых графеном и углеродными нанотрубками. При этом авторы отмечают, что эффективность трансфекции генов клеток, выращенных на субстратах, была повышена до 250% по сравнению с клетками,

выращенными на покровном стекле [16].

Imaninezhad M. с соавторами установили, что механизм прикрепления, роста и выживания клеток на поверхности углерода связан с трансмембранными белками-интегринами и происходит за счет их взаимодействия с фибронектином, адсорбированным на поверхности биоматериала [17]. Кроме того, отмечено, что материалы на основе углерода демонстрируют остеоиндуктивные и остеокондуктивные свойства при регенерации костной ткани *in vivo* [18]. Жизнеспособность клеток Vero при заселении тестируемых образцов в нашем исследовании указывает на потенциальную возможность использования УУКМ в тканевой инженерии.

Таким образом, установленная в ходе проведенного исследования цитосовместимость углерод-углеродного композиционного материала с эукариотическими клетками в совокупности с его пористостью и возможностью импрегнации образцов ванкомицином позволяют считать перспективной дальнейшую разработку методики получения имплантатов с антимикробной активностью с целью их применения в клинической практике в условиях инфекционного процесса, а также рассматри-

вать УУКМ как основу для получения тканеинженерных конструкций. Однако требуются дальнейшие исследования, направленные на оптимизацию методик импрегнации УУКМ, обеспечивающих большую продолжительность высвобождения антибиотика, оптимизацию концентрации заселяемых клеток при сохранении их высокой жизнеспособности. Также необходима проверка возможности остеогенной дифференцировки мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток в образцах УУКМ.

Благодарности

Чунаеву Владимиру Юрьевичу, генеральному директору предприятия АО «УНИИКМ»;

Осоргину Юрию Константиновичу, главному специалисту АО «УНИИКМ»;

Щурику Александру Георгиевичу, к.х.н. ведущему научному сотруднику АО «УНИИКМ»

Acknowledgements

Vladimir Y. Chunaev, Chief Executive Officer, JSC UNIIKM;

Yuri K. Osorgin, Chief Specialist, JSC UNIIKM;

Alexander G. Shchurik, Leading Researcher, JSC UNIIKM

Литература :

1. Хрульков А.В., Тимошков П.Н., Язвенко Л.Н., Усачева М.Н. Композиционные материалы медико-биологического назначения. *Новости материаловедения. Наука и техника*. 2018;3-4 (30): 33–40.
2. Беляков М.В., Гусева В.Н., Мушкин А.Ю., Виноградова Т.И., Маничева О.А., Гордеев С.К. Использование многофункциональных углеродных имплантатов в хирургии воспалительных заболеваний позвоночника. *Хирургия позвоночника*. 2010;1:57–61.
3. Sedghizadeh P.P., Cherian P., Roshandel S., Tjokro N., Chen C., Junka A.F., Hu E., Neighbors J., Pawlak J., Russell R.G.G., McKenna C.E., Ebetino F.H., Sun S., Sodagar E. Real-Time Impedance-Based Monitoring of the Growth and Inhibition of Osteomyelitis Biofilm Pathogen *Staphylococcus aureus* Treated with Novel Bisphosphonate-Fluoroquinolone Antimicrobial Conjugates. *Int. J. Mol. Sci.* 2023;24(3):1985. <https://doi.org/10.3390/ijms24031985>
4. Masters E.A., Trombetta R.P., de Mesy Bentley K.L., Boyce B.F., Gill A.L., Gill S.R., Nishitani K., Ishikawa M., Morita Y., Ito H., Bello-Irizary S.N., Ninomiya M., Brodell J.D. Jr., Lee C.C., Hao S.P., Oh I., Xie C., Awad H.A., Daiss J.L., Owen J.R., Kates S.L., Schwarz E.M., Muthukrishnan G. Evolving concepts in bone infection: redefining «biofilm», «acute vs. chronic osteomyelitis», «the immune proteome» and «local antibiotic therapy». *Bone Res.* 2019;15(7):20. <https://doi.org/10.1038/s41413-019-0061-z>
5. Fantoni M., Taccari F., Giovannenze F. Systemic antibiotic treatment of chronic osteomyelitis in adults. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2019;23(2 Suppl):258–270. https://doi.org/10.26355/eurrev_201904_17500
6. Dorovskikh SI, Vikulova ES, Sergeevichev DS, Guselnikova TY, Zheravin AA, Nasimov DA, Vasilieva MB, Chepeleva EV, Saprykin AI, Basova TV, Morozova NB. Biological Studies of New Implant Materials Based on Carbon and Polymer Carriers with Film Heterostructures Containing Noble Metals. *Biomedicines*. 2022;10(9):2230. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10092230>.
7. Díez-Pascual A.M. State of the Art in the Antibacterial and Antiviral Applications of Carbon-Based Polymeric Nanocomposites. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22(19):10511. <https://doi.org/10.3390/ijms221910511>
8. Синани И.Л., Щурик А.Г., Осоргин Ю.К., Бушуев В.М. Углерод-углеродные материалы для ортопедии и травматологии. *Российский журнал биомеханики*. 2012;2(56):74–82.
9. Самодай В.Г., Колябин Д.С., Борисов А.К., Пономарев П.Н. Использование микропористых углеродных имплантатов для лечения хронического посттравматического остеомиелита в эксперименте. *Кафедра травматологии и ортопедии*. 2019;3(37):23–26. <https://doi.org/10.17238/issn2226-2016.2019.3.23-26>
10. Жуковский В.А., Хохлова В.А., Анущенко Т.Ю., Михалчан А.А., Асташкина О.В. Серебросодержащие антимикробные материалы на основе углеродных и поливинилиденфторидных волокон. *Российский химический журнал*. 2011;3(55):24–27.
11. Dubey A., Vahabi H., Kumaravel V. Antimicrobial and Biodegradable 3D Printed Scaffolds for Orthopedic Infections. *ACS Biomater. Sci. Eng.* 2023;9(7):4020–4044. <https://doi.org/10.1021/acsbiomaterials.3c00115>
12. Божкова С.А., Гордина Е.М., Марков М.А., Афанасьев А.В., Артюх В.А., Малафеев К.В., Иванькова Е.М. Влияние

- комбинации ванкомицина с препаратом серебра на длительность антимикробной активности костного цемента и формирование биопленки штаммом MRSA. *Травматология и ортопедия России*. 2021;27(2):54–64. <https://doi.org/10.21823/2311-2905-2021-27-2-54-64>
13. Bosi S., Fabbro A., Ballerini L., Prato M. Carbon nanotubes: a promise for nerve tissue engineering? *Nanotechnology Reviews*. 2013;2(1):47–57. <https://doi.org/10.1515/ntrev-2012-0067>
 14. Bajaj P., Rivera J.A., Marchwiany D., Solovyeva V., Bashir R. Graphene-based patterning and differentiation of C2C12 myoblasts. *Adv. Healthc. Mater.* 2014;3(7):995–1000. <https://doi.org/10.1002/adhm.201300550>
 15. Paretsis N.F., Gonçalves Junior V., Hazarbasanov N.G.T. de Q., Marcondes G.M., Plepis A.M. de G., Martins V. da C.A., Arana-Chavez V.E., Fülber J., Zoppa A. L. do V. de. In vitro evaluation of hydroxyapatite, chitosan, and carbon nanotube composite biomaterial to support bone healing. *Braz. J. Vet. Res. Anim. Sci.* 2021;58:e179885. <https://doi.org/10.11606/issn.1678-4456.bjvras.2021.179885>
 16. Ryoo S.R., Kim Y.K., Kim M.H., Min D.H. Behaviors of NIH-3T3 Fibroblasts on Graphene/Carbon Nanotubes: Proliferation, Focal Adhesion, and Gene Transfection Studies. *ACS Nano*. 2010;11(4):6587–6598. <https://doi.org/10.1021/nn1018279>
 17. Imaninezhad M., Schober J., Griggs D., Ruminski P., Kuljanishvili I., Zustiak S.P. Cell Attachment and Spreading on Carbon Nanotubes Is Facilitated by Integrin Binding. *Front. Bioeng. Biotechnol.* 2018;6:129. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2018.00129.4>
 18. Chen Y., Xiaoming L. The Utilization of Carbon-Based Nanomaterials in Bone Tissue Regeneration and Engineering: Respective Featured Applications and Future Prospects. *Med. Nov. Technol. Devices*. 2022;16(5):100168. <https://doi.org/10.1016/j.medntd.2022.100168>

References:

1. Khrulkov AV, Timoshkov PN, Yazvenko LN, Usacheva MN. Composite materials for medical and biological purposes. *Materials Science News. Science and technology*. 2018;3-4(30):33–40 (In Russian).
2. Beljakov MV, Guseva VN, Mushkin AY, Vinogradova TI, Manicheva OA, Gordeev SC. Multifunction Carbon Implants in Surgical Treatment of Inflammatory Spinal Diseases. *Spine surgery*. 2010;1:57–61. (In Russian).
3. Sedghizadeh PP, Cherian P, Roshandel S, Tjokro N, Chen C, Junka AF, Hu E, Neighbors J, Pawlak J, Russell RGG, McKenna CE, Ebetino FH, Sun S, Sodagar E. Real-Time Impedance-Based Monitoring of the Growth and Inhibition of Osteomyelitis Biofilm Pathogen *Staphylococcus aureus* Treated with Novel Bisphosphonate-Fluoroquinolone Antimicrobial Conjugates. *Int J Mol Sci*. 2023;24(3):1985. <https://doi.org/10.3390/ijms24031985>
4. Masters EA, Trombetta RP, de Mesy Bentley KL, Boyce BF, Gill AL, Gill SR, Nishitani K, Ishikawa M, Morita Y, Ito H, Bello-Irizarry SN, Ninomiya M, Brodell JD Jr, Lee CC, Hao SP, Oh I, Xie C, Awad HA, Daiss JL, Owen JR, Kates SL, Schwarz EM, Muthukrishnan G. Evolving concepts in bone infection: redefining «biofilm», «acute vs. chronic osteomyelitis», «the immune proteome» and «local antibiotic therapy». *Bone Res*. 2019;15(7):20. <https://doi.org/10.1038/s41413-019-0061-z>
5. Fantoni M, Taccari F, Giovannenze F. Systemic antibiotic treatment of chronic osteomyelitis in adults. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2019;23 (2 Suppl):258–270. https://doi.org/10.26355/eurrev_201904_17500
6. Dorovskikh SI, Vikulova ES, Sergeevichev DS, Guselnikova TY, Zheravin AA, Nasimov DA, Vasilieva MB, Chepeleva EV, Saprykin AI, Basova TV, Morozova NB. Biological Studies of New Implant Materials Based on Carbon and Polymer Carriers with Film Heterostructures Containing Noble Metals. *Biomedicines*. 2022;10(9):2230. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10092230>
7. Díez-Pascual AM. State of the Art in the Antibacterial and Antiviral Applications of Carbon-Based Polymeric Nanocomposites. *Int J Mol Sci*. 2021;22(19):10511. <https://doi.org/10.3390/ijms221910511>
8. Sinani IL, Shchurik AG, Osorgin YuK, Bushuev VM. Carbon-carbon materials for orthopedics and traumatology. *Russian Journal of Biomechanics*. 2012;2(56):74–82. (In Russian).
9. Samoday VG, Kolyabin DS, Borisov AK, Ponomarev PN. Application of the microporous carbon implants for experimental treatment of the chronic osteomyelitis. *Department of Traumatology and Orthopedics*. 2019;3(37):23–26. (In Russian). <https://doi.org/10.17238/issn2226-2016.2019.3.23-26>
10. Zhukovskij VA, Hohlova VA, Anushchenko TJu, Mihalchan AA, Astashkina OV. Serebrosoderzhashhie antimikrobnye materialy na osnove uglirodnyh i polivinilidenftoridnyh volokon. *Rossiiskij himicheskij zhurnal*. 2011;3(55):24–27. (In Russian).
11. Dubey A, Vahabi H, Kumaravel V. Antimicrobial and Biodegradable 3D Printed Scaffolds for Orthopedic Infections. *ACS Biomater Sci Eng*. 2023;9(7):4020–4044. <https://doi.org/10.1021/acsbomaterials.3c00115>
12. Bozhkova SA, Gordina EM, Markov MA., Afanasyev AV, Artyukh VA, Malafeev KV, Ivan'kova EM. The Effect of Vancomycin and Silver Combination on the Duration of Antibacterial Activity of Bone Cement and Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Biofilm Formation. *Traumatology and Orthopedics of Russia*. 2021;27(2):54–64. (In Russian). <https://doi.org/10.21823/2311-2905-2021-27-2-54-64>
13. Bosi S, Fabbro A, Ballerini L, Prato M. Carbon nanotubes: a promise for nerve tissue engineering? *Nanotechnology Reviews*. 2013;2(1):47–57. <https://doi.org/10.1515/ntrev-2012-0067>
14. Bajaj P, Rivera JA, Marchwiany D, Solovyeva V, Bashir R. Graphene-based patterning and differentiation of C2C12 myoblasts. *Adv Healthc Mater*. 2014;3(7):995–1000. <https://doi.org/10.1002/adhm.201300550>
15. Paretsis N.F., Gonçalves Junior V., Hazarbasanov N.G.T. de Q., Marcondes G.M., Plepis A.M. de G., Martins V. da C.A., Arana-Chavez V.E., Fülber J., Zoppa A. L. do V. de. In vitro evaluation of hydroxyapatite, chitosan, and carbon nanotube composite biomaterial to support bone healing. *Braz. J. Vet. Res. Anim. Sci.* 2021;58:e179885. <https://doi.org/10.11606/issn.1678-4456.bjvras.2021.179885>
16. Ryoo SR, Kim YK, Kim MH, Min DH. Behaviors of NIH-3T3 Fibroblasts on Graphene/Carbon Nanotubes: Proliferation, Focal Adhesion, and Gene Transfection Studies. *ACS Nano*. 2010;11(4):6587–6598. <https://doi.org/10.1021/nn1018279>
17. Imaninezhad M, Schober J, Griggs D, Ruminski P, Kuljanishvili I, Zustiak SP. Cell Attachment and Spreading on Carbon Nanotubes Is Facilitated by Integrin Binding. *Front Bioeng Biotechnol*. 2018;6:129. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2018.00129.4>
18. Chen Y, Xiaoming L. The Utilization of Carbon-Based Nanomaterials in Bone Tissue Regeneration and Engineering: Respective Featured Applications and Future Prospects. *Med Nov Technol Devices*. 2022;16(5):100168. <https://doi.org/10.1016/j.medntd.2022.100168>

Сведения об авторах

Гордина Екатерина Михайловна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения профилактики и лечения раневой инфекции ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени Р.Р. Вредена» Министерства здравоохранения Российской Федерации (195427, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Байкова, д. 8).

Вклад в статью: выполнение экспериментальных работ, написание статьи.

ORCID: 0000-0003-2326-7413

Божкова Светлана Анатольевна, доктор медицинских наук, заведующая научным отделением профилактики и лечения раневой инфекции и отделением клинической фармакологии, профессор кафедры травматологии и ортопедии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени Р.Р. Вредена» Министерства здравоохранения Российской Федерации (195427, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Байкова, д. 8).

Вклад в статью: планирование экспериментальных работ, написание статьи.

ORCID: 0000-0002-2083-2424

Лабутин Дмитрий Владимирович, младший научный сотрудник, научное отделение профилактики и лечения раневой инфекции ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени Р.Р. Вредена» Министерства здравоохранения Российской Федерации (195427, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Байкова, д. 8).

Вклад в статью: написание статьи, проведение экспериментов.

ORCID: 0000-0002-4405-7688

Уткин Юрий Аркадьевич, заместитель генерального директора по медицинскому направлению Акционерного Общества «Уральский научно-исследовательский институт композиционных материалов», (614000, Россия, г. Пермь, ул. Новозыгинская, д. 57); генеральный директор ООО «УГЛЕКОН» (614000, Россия, г. Пермь, ул. Ленина, д. 68).

Вклад в статью: разработка экспериментального материала.

ORCID: 0009-0004-8738-6811

Аптукhov Андрей Исмагилович, начальник научно-производственного отдела Акционерного Общества «Уральский научно-исследовательский институт композиционных материалов», (614000, Россия, г. Пермь, ул. Новозыгинская улица, д. 57).

Вклад в статью: разработка экспериментального материала, подготовка образцов для исследований.

ORCID: 0009-0000-1502-0539

Статья поступила: 10.01.2024 г.

Принята в печать: 30.08.2024 г.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

Authors

Dr. Ekaterina M. Gordina, MD, PhD, Senior Researcher, Department of Wound Infection Treatment and Prevention, Vreden National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics (8, Akademika Baykova Street, St. Petersburg, 195427, Russian Federation).

Contribution: conducted the experiments; performed the data analysis; wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0003-2326-7413

Prof. Svetlana A. Bozhkova, MD, DSc, Head of the Scientific Department of Wound Infection Treatment and Prevention, Head of the Department of Clinical Pharmacology, Vreden National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics (8, Akademika Baykova Street, St. Petersburg, 195427, Russian Federation).

Contribution: conducted the experiments; performed the data analysis; wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0002-2083-2424

Dr. Dmitry V. Labutin, MD, Junior Researcher, Division of Wound Infection Treatment and Prevention, Vreden National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics (8, Akademika Baykova Street, St. Petersburg, 195427, Russian Federation).

Contribution: conducted the experiments; performed the data analysis; wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0002-4405-7688

Mr. Yuri A. Utkin, Deputy Chief Executive Officer, Ural Research Institute of Composite Materials (57, Novozvyaginskaya Street, Perm, 614000, Russian Federation); Chief Executive Officer, UGLEKON (68, Lenina Street, Perm, 614000, Russian Federation).

Contribution: developed a carbon-carbon composite material.

ORCID: 0009-0004-8738-6811

Mr. Andrey I. Aptukhov, Head of the R&D Department, Ural Research Institute of Composite Materials (57, Novozvyaginskaya Street, Perm, 614000, Russian Federation).

Contribution: developed a carbon-carbon composite material; performed the sample preparation.

ORCID: 0009-0000-1502-0539

Received: 10.01.2024

Accepted: 30.08.2024

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.