

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ПОЛИМЕРНОГО ГЕЛЯ КАК ЛОКАЛЬНОГО ДЕПО АНТИМИКРОБНЫХ ПРЕПАРАТОВ

EXPERIMENTAL STUDY OF POSSIBILITY OF USING POLYMER GEL AS A LOCAL DEPOT FOR ANTIMICROBIAL DRUGS

Легонькова О.А. Legonkova O.A.
Оганнисян А.С. Ogannisyan A.S.
Стаффорд В.В. Stafford V.V.
Ахмедов Б.Г. Akhmedov B.G.
Божкова С.А. Bozhkova S.A.
Терехова Р.П. Terekhova R.P.

ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А. В. Вишневского»
Минздрава России,
ФГБНУ ФНЦ ВИЭВ РАН,
г. Москва, Россия
ФГБУ «НМИЦ травматологии и ортопедии
им. Р.Р. Вредена» Минздрава России,
г. Санкт-Петербург, Россия

National Medical Research Centre of Surgery
named after A. V. Vishnevsky,
Moscow, Russia,
Scientific Research Centre of Traumatology
and Orthopedics named after R.R. Vreden,
Saint Petersburg, Russia

Среди основных причин неудовлетворительных результатов первичного эндопротезирования тазобедренного сустава третье место занимает перипротезная инфекция, которая является серьезной угрозой здоровью пациентов и составляет значительную долю расходов учреждений здравоохранения. Современная концепция антимикробной терапии ортопедической инфекции предполагает создание локальных депо антибактериальных препаратов, подразумевая под этим термином полимерные гели, содержащие лекарственные препараты и обладающие способностью пролонгированного действия. Однако на фармацевтическом рынке России на сегодняшний день отсутствует данный продукт или его эквивалентные аналоги.

Цель – исследование возможности применения гидрогеля на основе поливинилпирролидона как локального депо антибактериальных препаратов посредством изучения эффективности и безопасности его длительного местного применения в эксперименте *in vitro* и *in vivo*.

Материалы и методы. Был исследован гидрогель с содержанием поливинилпирролидона, гентамицина и фосфомицина. В эксперименте *in vivo*, продолжительность которого составляла 180 суток, гидрогель был помещен между мышцами тазовой конечности животного. Гистологически и макроскопически были исследованы прилежащие к гидрогелю ткани, паренхиматозные органы. Изъятый гидрогель *in vitro* был исследован на антимикробную активность. При помощи растровой электронной микроскопии исследовано прилегание гидрогеля к тканям.

Результаты. Гистологически показано (ув. 100×) и подтверждено методом растровой электронной микроскопии (ув. 10 000×), что к 180-м суткам *in vivo* эксперимента гидрогель прорастает соединительной тканью. Общетокического действия гидрогелей на организм экспериментальных животных не выявлено. Гидрогель с импрегнированными антибиотиками

Among the main reasons of unsatisfactory results of primary hip replacement, periprosthetic infection occupies the third place. It is a serious threat to the health of patients and composes a significant portion of the healthcare institution costs. The modern concept of antimicrobial therapy of orthopedic infections implies the creation of local depots of antibacterial drugs, meaning by this term the polymer gels containing drugs and having the ability of prolonged action. However, there is currently no such a product or its equivalent analogues on the pharmaceutical market in Russia.

Objective – to explore the possibility of using a hydrogel, based on polyvinylpyrrolidone, as a local depot of antibacterial drugs by investigating the efficacy and safety of its long-term local use *in vitro* and *in vivo*.

Materials and methods. Hydrogel containing polyvinylpyrrolidone, gentamicin and fosfomycin was investigated. The hydrogel was placed between the muscles of the animal's pelvic limb. *In vivo* experiment lasted 180 days. Tissues adjacent to the hydrogel, and parenchymal organs were examined histologically and macroscopically. The seized hydrogel was examined *in vitro* for antimicrobial activity and for adherence of the hydrogel to tissues using scanning electron microscopy.

Results. It was shown histologically (magnification 100×) and confirmed by scanning electron microscopy (magnification 10000×) that hydrogel germinates with connective tissue by the 180th day of *in vivo* experiment. The general toxic effect of the hydrogels on the body of experimental animals was not revealed. The hydrogel with impregnated

Для цитирования: Легонькова О.А., Оганнисян А.С., Стаффорд В.В., Ахмедов Б.Г., Божкова С.А., Терехова Р.П. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ПОЛИМЕРНОГО ГЕЛЯ КАК ЛОКАЛЬНОГО ДЕПО АНТИМИКРОБНЫХ ПРЕПАРАТОВ // ПОЛИТРАВМА / POLYTRAUMA. 2022. № 3, с. 67-73.

Режим доступа: <http://poly-trauma.ru/index.php/pt/article/view/417>

DOI: 10.24412/1819-1495-2022-3-67-73

в условиях *in vivo* проявляет пролонгированное действие: антимикробные свойства сохраняются в течение 120 суток.

Заключение. В эксперименте подтверждена эффективность и безопасность длительного применения гидрогеля на основе поливинилпирролидона как локального депо антимикробных препаратов.

Ключевые слова: поливинилпирролидон; гентамицин; фосфомицин; антимикробный гидрогель; антибактериальные свойства; гистология; сканирующая электронная микроскопия.

Высокая социально-экономическая значимость инфекции, ассоциированной с имплантатами, определяется значительным уровнем инвалидизации профильных пациентов, в том числе трудоспособного возраста, и значительными финансовыми затратами на их лечение. Частота перипротезной инфекции, по данным российских и зарубежных ученых, составляет 0,2-2,2 % случаев после первичного эндопротезирования тазобедренного сустава и 7-15 % – после ревизионных операций этого типа [1, 2]. При этом перипротезная инфекция является третьей среди основных причин неудовлетворительных результатов оперативного лечения, серьезной угрозой здоровью пациентов и составляет значительную долю расходов учреждения здравоохранения.

Современная концепция антимикробной терапии ортопедической инфекции и предупреждения ее рецидивов подразумевает создание локальных депо антибактериальных препаратов [3]. Во многом необходимость локальной антибактериальной терапии в травматологии и ортопедии обусловлена недостаточной концентрацией антибиотиков в очаге остеомиелита при системном введении препаратов, что ведет к снижению эффективности лечения профильных пациентов. Помимо широко применяемой импрегнации антибиотиками костного цемента, которая имеет целый ряд общеизвестных недостатков [4], зарубежные ортопеды используют препарат геля с антиадгезивными свойствами на основе гиалуроната натрия для создания кратковременного локального депо антибиотиков. Это показало высокую эффективность при лечении пациентов с ортопедической инфекцией [5]: гель покрывает поверхность имплантата, препятствует адгезии бактерий в первые несколько суток

после хирургического вмешательства, что предупреждает формирование микробной биопленки [6, 7]. Однако данный продукт или его аналоги до настоящего времени отсутствуют на территории РФ.

Полимерные материалы в форме гидрогелей нашли широкое применение в разных областях медицины в качестве материалов для контактных линз, матриц для выращивания клеток и тканей, систем с контролируемым выделением лекарственных препаратов [8-10]. Фактически эти гидрогели представляют собой трехмерные сетки, состоящие из цепей макромолекул, между которыми располагаются низкомолекулярные лекарственные препараты, выходящие при определенных условиях из полимерной сетки, оказывая таким образом свое пролонгированное лечебное действие.

Одним из наиболее перспективных полимеров для разработки таких гидрогелей является поливинилпирролидон [11-13].

Цель – исследование возможности применения гидрогеля на основе поливинилпирролидона как локального депо антибактериальных препаратов посредством изучения эффективности и безопасности его длительного местного применения в эксперименте *in vitro* и *in vivo*.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектом для исследования служил гидрогель с содержанием поливинилпирролидона, фосфомицина, гентамицина [14]. В качестве чистого контроля использовали гидрогель на основе поливинилпирролидона без антимикробных средств и интактных животных.

В эксперименте *in vivo*, продолжительность которого составляла 180 суток, гидрогель был помещен между мышцами тазовой конечности животного. Гистологически и макроскопически были исследова-

antibiotics exhibits a prolonged action *in vivo*: antimicrobial properties are preserved up to 120 days.

Conclusion. The efficacy and safety of long-term use of the hydrogel based on polyvinylpyrrolidone as a local depot of antimicrobial drugs was confirmed.

Key words: polyvinylpyrrolidone; gentamicin; fosfomycin; antimicrobial hydrogel; antibacterial properties; histology; scanning electron microscopy.

ны прилежащие к гидрогелю ткани, паренхиматозные органы, изъятые гидрогели были исследованы на антимикробную активность и при помощи растровой электронной микроскопии – прилегание гидрогелей к тканям.

Исследование выполняли на 85 лабораторных животных: 40 животным был имплантирован гидрогель, содержащий поливинилпирролидон, фосфомицин, гентамицин, 40 – поливинилпирролидон гидрогель без антибиотиков (чистый контроль), а 5 животных служили в качестве интактного контроля.

Экспериментальные животные – белые крысы (самцы) линии вистар (*Wistar*) весом 250-400 г были выращены в виварии Федерального государственного учреждения «Федеральный исследовательский центр «Фундаментальные основы биотехнологии» Российской академии наук». Животных содержали в стандартных условиях вивария с открытым доступом к пище и воде. Все манипуляции осуществляли в соответствии с правилами гуманного обращения с лабораторными животными [15-18].

Имплантиацию выполняли в состоянии седации рассечением кожи с латеральной поверхности бедра. Слои мышц бедра препарировали тупым способом, создавая искусственный карман, затем вносили гель и сшивали ткани двухэтажным швом. Седацию выполняли лекарственным средством Ксилозин внутримышечно (в/м) – 0,08 мл, а затем также в/м вводили Золетил 50 в объеме 0,05 мл для общей анестезии. Выводили животных из эксперимента с превышением дозы Золетила 50 в 100 раз.

Эффективность и безопасность применения гидрогелей оценивали по критериям:

- антимикробная активность гидрогелей, извлеченных после

экспозиции в условиях *in vivo* на разных сроках эксперимента в течение 6 месяцев;

- местная реакция тканей на имплантируемые гидрогели (гидрогель с антибиотиками и без) по степени воспаления и характеру образования соединительной ткани в местах, прилегающих к введенному гидрогелю гистологически;

- состояние паренхиматозных и лимфоидных органов гистологически.

Контрольные сроки наблюдения составляли 7, 14, 21, 28, 60, 90, 120 и 180 суток после введения гидрогелей. В каждой временной точке количество животных из каждой экспериментальной группы составляло 5 голов. С каждого животного было отобрано 5 образцов гидрогеля, 5 – мышечной ткани, прилежащей к гидрогелю, по 5 – из паренхиматозных органов (почка, печень селезенка). В общей сложности в каждой временной точке количество образцов каждого исследуемого препарата составляло 25.

Для гистологических исследований взятый материал помещали в 10%-ный забуференный раствор формалина, выполняли парафиновую заливку образцов и окрашивали срезы гематоксилином и эозином. Оценку гистологической картины выполняли в световом микроскопе *Axio A1.0 (Carl Zeiss)*, фотосъемку вели при помощи фотоаппарата и программы *AxioVision* при увеличении в 100 раз.

Использовался растровый электронный микроскоп с полевым катодом *QUANTA 650 FEG (FEI, Нидерланды)*, оснащенный энергодисперсионным датчиком рентгеновского излучения (*EDS, EDX Octane Elect Plus (EDAX, США)* в режиме высокого вакуума при ускоряющем напряжении 30 кВ. Анализ спектров проводили в оригинальном программном обеспечении *EDAX Genesis*.

Оценку антимикробной активности экспериментальных образцов гидрогеля (до имплантации и извлеченных из области введения)

проводили в отношении клинических изолятов *Staphylococcus aureus* методом диффузии в агар [19].

Результаты были статистически обработаны с использованием программы *Microsoft Office Excel*. Обобщенным показателем антимикробной активности в каждой временной точке явилось среднее арифметическое значение диаметра зоны подавления роста микроорганизмов, показателем вариации – стандартное отклонение.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

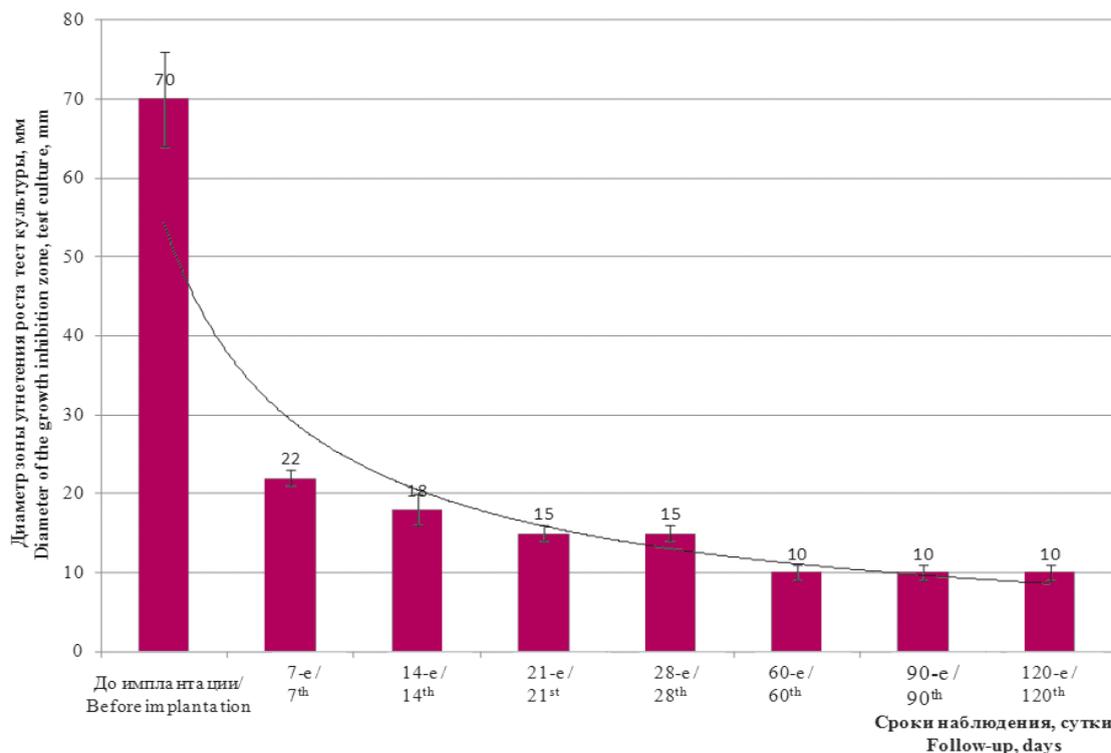
Согласно экспериментальным данным, контрольный образец гидрогеля (без антибиотиков) не обладает антимикробными свойствами. Гидрогель, импрегнированный антибиотиками фосфомицином и гентамицином, до имплантации продемонстрировал высокую антимикробную активность в отношении *Staphylococcus aureus*: изначальный диаметр зоны угнетения роста составил 70 ± 6 мм (рис. 1).

Рисунок 1

Динамика изменения антимикробной активности гидрогеля на основе поливинилпирролидона, содержащего гентамицин и фосфомицин, после его импрегнации в эксперименте *in vivo* в отношении тестовой культуры *Staphylococcus aureus* (микробная нагрузка 106 КОЕ/мл)

Figure 1

Dynamics of changes in the antimicrobial activity of the hydrogel based on polyvinylpyrrolidone containing gentamicin and fosfomyicin after its impregnation in an *in vivo* experiment against a test culture of *Staphylococcus aureus* (microbial load 106 CFU/ml)



После имплантации гидрогеля первый контрольный отбор выполнили через 7 дней от начала эксперимента *in vivo*. Извлеченный из организма животного образец гидрогеля сохранил свои антимикробные свойства на 31 % от первоначальной активности. По результатам последующего наблюдения, через 14 дней антимикробная активность образца геля составляла 26 % от первоначального значения, к 28-му дню уменьшилась до 21 %, к 60-му – до 14 % и дальше оставалась неизменной вплоть до 120-го дня эксперимента.

Таким образом, интенсивная десорбция лекарственных средств из полимерной матрицы происходит на начальном этапе после имплантации гидрогеля в течение двух недель, далее происходит их медленное высвобождение из полимерной матрицы вплоть до 60-х суток, еще более замедляющееся к 120-м суткам. Уменьшение антибактериальной активности гидрогеля свидетельствует об элиминации лекарственных средств из полимерной матрицы поливинилпирролидона. То есть однократное введение гидрогеля обеспечивает антибактериальный терапевтический эффект на протяжении до 120 суток и более. Макроскопически показано, что на ранних сроках наблюдения место расположения гидрогелей в обоих

случаях (как в случае антибактериальных гидрогелей, так и не содержащего лекарственные препараты гидрогеля, полимерной матрицы) спокойное, гели прилегают к мышечной фасции свободно, но их консистенция более рыхлая по сравнению с исходной, свободной жидкости не выявлено.

Изучение местной реакции тканей на имплантацию гидрогелей гистологическим методом показало, что в экспериментальных группах мышечная ткань на протяжении всего эксперимента не претерпевает критических патологических изменений (рис. 2). Ввиду идентичности гистологической картины в опытных группах (содержащей и не содержащей антибиотика), на рисунке приведены результаты, описывающие состояние мышц и внутренних органов животных, которым имплантирован гидрогель с антибиотиками.

На рисунке 2 представлены гистологические препараты мышечной ткани в динамике: везде наблюдается четкая поперечно полосатая исчерченность мышечной ткани, пучки миоцитов равномерные, трофика тканей не нарушена. Следует отметить, что на ранних сроках (7, 14, 21-й день эксперимента) после имплантации гидрогелей, несмотря на сохранность структуры мышечных волокон в мышечной ткани,

находящейся вблизи расположения гидрогеля, выражена лимфоцитарная реакция с примесью эозинофилов (рис. 2). Наличие в тканях эозинофилов может свидетельствовать о развитии индивидуальной местной аллергической реакции, которая к 21-м суткам снижается и не имеет критического диагностического значения. Перимизий слегка отекает. На более поздних сроках эксперимента (120-й и 180-й день) данные признаки отсутствовали.

В перимизии, подлежащем к обоим гидрогелям, на 7-е сутки после имплантации геля выявлено начало процесса прорастания волокон соединительной ткани гидрогеля. Гель хорошо адгезирован к поверхности окружающих тканей, при этом вплоть до 180-х суток экспозиции его можно извлечь без травматизации окружающих мягких тканей (рис. 3).

Следует отметить, что спустя 180 дней от начала эксперимента в мышечной ткани в обоих случаях изменений не выявлено (рис. 2).

Факт прорастания гидрогелей соединительной тканью к 180-м суткам эксперимента подтвердился при более детальном изучении образцов с помощью растрового электронного микроскопа при более крупном увеличении (рис. 4).

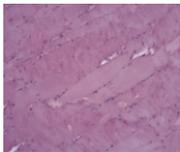
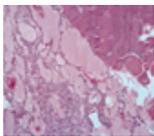
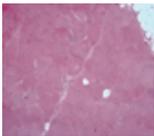
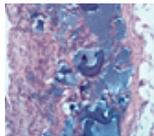
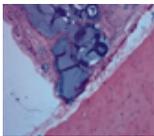
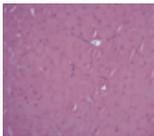
После введения гидрогелей в ходе эксперимента не наблюдали

Рисунок 2

Типичная гистологическая картина экспериментальных образцов мышечной ткани животных. Гематоксилин и эозин. Ув. 100×

Figure 2

Typical histological picture of experimental samples of animal muscle tissue. Hematoxylin and eosin. Magnification 100×

Объект исследования Object of study	Контрольная группа (интактный контроль) Control group (intact control)	Опытная группа / Experimental group			
		Сроки наблюдения, сутки Observation time, days			
		7-е / 7th	14-е / 14th	120-е / 120th	180-е / 180th
Мышца Muscle		 	 	 	 

изменений в общем состоянии и поведении животных: в послеоперационном периоде не наблюдали признаков боли, дистресса; состояние послеоперационной раны было

удовлетворительное, без признаков воспаления и инфицирования.

Морфологическое строение паренхиматозных и лимфоидных органов соответствовало анатомо-

физиологической норме (рис. 5), что говорит об отсутствии общетоксического действия составляющих гидрогелей на организм экспериментальных животных.

Рисунок 3

Макроскопическая картина гидрогеля с антибиотиками в окружении мышечной ткани, срок имплантации 180 суток (гидрогель обведен кружком)

Figure 3

Macroscopic picture of hydrogel with antibiotics surrounded by muscle tissue, the implantation period is 180 days (the hydrogel is circled)

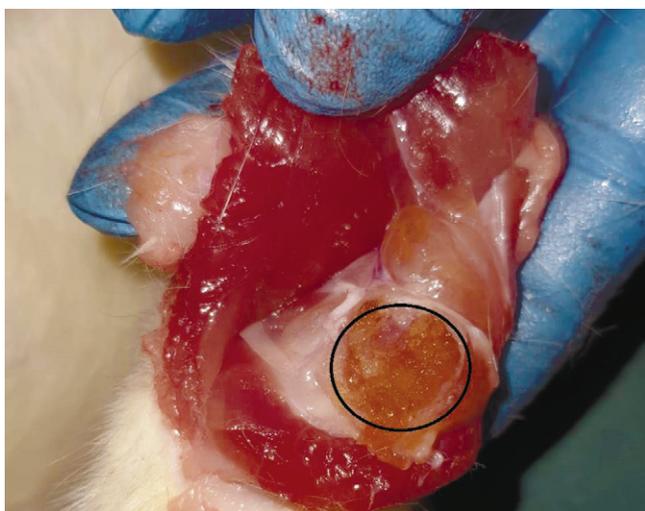


Рисунок 4

Микрофотография гидрогеля с антибиотиками в окружении соединительной ткани, полученная на растровом электронном микроскопе, ув. 10 000×, срок имплантации 180 суток

Figure 4

Micrograph of hydrogel with antibiotics surrounded by connective tissue, obtained on a scanning electron microscope. Magnification 10,000×, implantation period 180 days

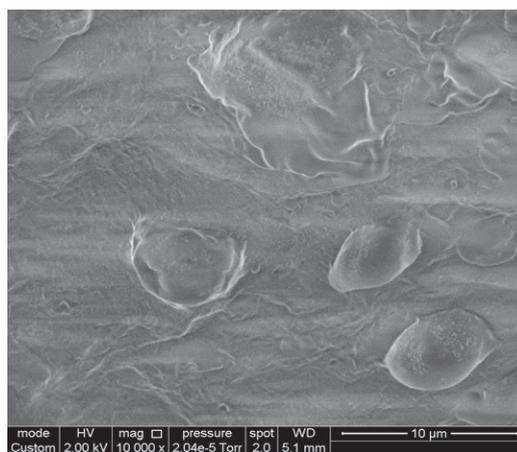


Рисунок 5

Гистологическая картина экспериментальных образцов паренхиматозных органов животных. Гематоксилин и эозин. Ув. 10 000×

Figure 5

Histological picture of experimental samples of parenchymal organs of animals. Hematoxylin and eosin. Magnification 10,000×

Объект исследования Object of study	Интактный контроль Intact control	Опытная группа / Experimental group			
		Сроки наблюдения, сутки / Observation time, days			
		7-e / 7th	14-e / 14th	120-e / 120th	180-e / 180th
Почка Kidney					
Печень Liver					
Селезенка Spleen					

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенного исследования установлено следующее:

- гидрогель на основе поливинилпирролидона в условиях *in vivo* проявляет пролонгированное действие, обеспечивая высвобождение антибиотиков в течение 4 месяцев, что дает возможность рассма-

тривать этот гидрогель в качестве депо лекарственных средств;

- гидрогели являются интактными в отношении организма в целом, что позволяет сделать вывод о том, что поливинилпирролидон в форме гидрогелей может быть использован при создании имплантируемых медицинских изделий.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтных интересов, связанных с публикацией данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Shubnyakov II, Tikhilov RM, Denisov AO, Akhmedilov MA, Cherny AZh, Totoev ZA, et al. What has changed in the structure of revision hip arthroplasty in recent years? *Traumatology and orthopedics of Russia*. 2019; 4: 9-27. Russian (Шубняков И.И., Тихилов Р.М., Денисов А.О., Ахмедиллов М.А., Черный А.Ж., Тотоев З.А. и др. Что изменилось в структуре ревизионного эндопротезирования тазобедренного сустава в последние годы? //Травматология и ортопедия России. 2019. № 4. С. 9-27.) doi: 10.21823/2311-2905-2019-25-4-9-27
2. Bozic KJ, Kamath AF, Ong K, Lau E, Kurtz S, Chan V, et al. Comparative epidemiology of revision arthroplasty: failed THA poses greater clinical and economic burdens than failed TKA. *Clinical Orthopaedics and Related Research*. 2015; 473(6): 2131-2138. doi:10.1016/j.arth.2017.02.046
3. Romanò CL, Bozhkova S, Artyukh V, Romanò D, Tsuchiya H, Drago L. Local antibacterial implant protection in orthopedics and trauma: what's new? *Traumatology and Orthopedics of Russia*. 2019; 25(4): 64-74. doi: 10.21823/2311-2905-2019-25-4-64-74
4. Bozhkova SA, Gordina EM, Markov MA, Afanasiev AV, Artyukh VA, Malafeev KV, et al. The effect of the combination of vancomycin with a silver preparation on the duration of the antimicrobial activity of bone cement and the formation of a biofilm by the MRSA strain. *Traumatology and Orthopedics of Russia*. 2021; 27(2): 54-64. Russian (Божкова С.А., Гордина Е.М., Марков М.А., Афанасьев А.В., Артюх В.А., Малафеев К.В. и др. Влияние комбинации ванкомицина с препаратом серебра на длительность антимикробной активности костного цемента и формирование биопленки штаммом MRSA //Травматология и ортопедия России. 2021. Т. 27, № 2. С. 54-64.) doi.org/10.21823/2311-2905-2021-27-2-54-64
5. Capuano N, Logoluso N, Gallazzi E, Drago L, Romanò CL. One-stage exchange with antibacterial hydrogel coated implants provides similar results to two-stage revision, without the coating, for the treatment of peri-prosthetic infection. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2018; 26(11): 3362-3367. doi: 10.1007/s00167-018-4896-4.
6. Romanò CL, De Vecchi E, Bortolin M, Morelli I, Drago L. Hyaluronic acid and its composites as a local Antimicrobial/Anti-adhesive barrier. *J Bone Jt Infect*. 2017; 2(1): 63-72. doi: 10.7150/jbji.17705
7. Zoccali C, Scocciati G, Biagini R, Daolio PA, Giardina FL, Campanacci DA. Antibacterial hydrogel coating in joint mega-prosthesis: results of a comparative series. *Eur J Orthop Surg Traumatol*. 2021; 31(8): 1647-1655. doi: 10.1007/s00590-021-02884-7
8. Na Peng, Xiongzi Zhang, Huan Xu and Yi Liu. Polymeric hydrogels with antimicrobial activity-a review of their progress. *Biomed JSci&Tech Res*. 2019; 23(5): 17810-17823. doi: 10.26717/BJSTR.2019.23.003973
9. Mishra B, Upadhyay M, Reddy Adena SK, Vasant BG, Muthu MS. Hydrogels: an introduction to a controlled drug delivery device, synthesis and application in drug delivery and tissue engineering. *Austin J Biomed Eng*. 2017; 4(1): 1037.
10. Chyzy A, Tomczykowa M, Plonska-Brzezinska ME. Hydrogels as potential nano-, micro- and macro-scale systems for controlled drug delivery. *Materials*. 2020; 13(1): 188. doi: 10.3390/ma13010188
11. Franco P, De Marcol. The use of poly(N-vinyl pyrrolidone) in the delivery of drugs: a review. *Polymers*. 2020; 12(5): 1114. doi: 10.3390/polym12051114
12. Teodorescu M, Bercea M, Morariu S. Biomaterials of PVA and PVP in medical and pharmaceutical applications: perspectives and challenges. *Biotechnology Advances*. 2019; 37: 109-131. doi.org/10.1016/j.biotechadv.2018.11.008.
13. Kurakula M, Koteswara Rao GSN. Pharmaceutical assessment of polyvinylpyrrolidone (PVP): as excipient from conventional to controlled delivery systems with a spotlight on COVID-19 inhibition. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. 2020; 60: 102046. doi.org/10.1016/j.jddst.2020.102046
14. Method for obtaining an antimicrobial gel: patent 2746709 Russian Federation, IPC A61K 9/00,31665, 31/7036, 47/58, 31/04/ OA Legonkova, SA Bozhkova, RP Terekhova, BA Akhmedov, AS Oganisyan, EM Gordina, TI Vinokurova, AM Chililov; applicant and patentee – National Medical Research Center for Surgery named after AV Vishnevsky. No. 2020134912; application from 23 October 2020; published on 19 April 2021, bulletin No. 11. Russian (Способ получения антимикробного геля: патент 2746709 Российская Федерация, МПК А61К 9/00,31665, 31/7036, 47/58, 31/04/ О.А. Легонькова, С.А. Божкова, Р.П. Терехова, Б.А. Ахмедов, А.С. Оганнисян, Е.М. Гордина, Т.И. Винокурова, А.М. Чилилов; заявитель и патентообладатель Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского. № 2020134912; заявл. 23.10.2020; опубл. 19.04.2021, Бюл. № 11.)
15. About the protection of animals used for experimental and scientific purposes: Council Directive 86/609/EEC of November 24, 1986 /European Economic Community. Council. Russian (О защите животных, используемых в экспериментальных и научных целях: директива Совета ЕЭС 86/609/ЕЭС от 24 ноября 1986 г. /Европейское Экономическое Сообщество. Совет)
16. Rules for carrying out work with experimental animals: Order No. 724 of 1984 of the Ministry of Higher Education of the USSR. Russian (Правила проведения работ с экспериментальными животными: приказ № 724 от 1984 г. Министерства высшего образования СССР)
17. World Medical Association Declaration of Helsinki on the Humane Treatment of Laboratory Animals (2000). Russian (Хельсинкская декларация Всемирной медицинской ассоциации о гуманном отношении к лабораторным животным (2000 г.)
18. Guide for the Care and Use of Laboratory Animals. Eight Edition. Washington: The National Academies Press, 2011. 220 p.
19. Datsenko BM, Biryukova SV, Tamm TI. Guidelines for the experimental (preclinical) study of drugs for the local treatment of purulent wounds /Ministry of Health of the USSR, Pharmacological Committee. Moscow, 1989. 46 p. Russian (Даценко Б.М., Бирюкова С.В., Тамм Т.И. Методические рекомендации по экспериментальному (доклиническому) изучению лекарственных препаратов для местного лечения гнойных ран /Министерство здравоохранения СССР, Фармакологический комитет. Москва, 1989. 46 с.)

Сведения об авторах:

Легонькова О.А., д.т.н., заведующая отделом перевязочных, шовных и полимерных материалов в хирургии, ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России, г. Москва, Россия.

Оганнисян А.С., научный сотрудник отдела перевязочных, шовных и полимерных материалов в хирургии, ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России, г. Москва, Россия.

Стаффорд В.В., к.б.н., научный сотрудник отдела перевязочных, шовных и полимерных материалов в хирургии, ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России, ФГБНУ ФНЦ ВИЭВ РАН, г. Москва, Россия

Ахмедов Б.Г., д.м.н., заведующий отделением ортопедии и травматологии, ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России, г. Москва, Россия.

Божкова С.А., д.м.н., заведующая отделением клинической фармакологии, ФГБУ «НМИЦ травматологии и ортопедии им. Р.Р. Вредена» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Россия.

Терехова Р.П., к.м.н., заведующая лабораторией профилактики и лечения бактериальных инфекций, ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России, г. Москва, Россия.

Адрес для переписки:

Легонькова Ольга Александровна, ул. Большая Серпуховская, г. Москва, Россия, 27115093

E-mail: oalegonkovapb@mail.ru

Тел: +7 (903) 199-45-19

Статья поступила в редакцию: 15.08.2022

Рецензирование пройдено: 24.08.2022

Подписано в печать: 01.09.2022

Information about authors:

Legonkova O.A., doctor of technical sciences, head of department of dressings, suture and polymeric materials in surgery, National Medical Research Centre of Surgery named after A.V. Vishnevsky, Moscow, Russia.

Ogannisyan A.S., researcher of department of dressings, suture and polymeric materials in surgery, National Medical Research Centre of Surgery named after A.V. Vishnevsky, Moscow, Russia.

Stafford V.V., candidate of biological sciences, researcher of department of dressings, suture and polymeric materials in surgery, National Medical Research Centre of Surgery named after A.V. Vishnevsky, Moscow, Russia.

Akhmedov B.G., MD, PhD, head of department of traumatology and orthopedics, National Medical Research Centre of Surgery named after A.V. Vishnevsky, Moscow, Russia.

Bozhkova S.A., MD, PhD, head of department of clinical pharmacology, Scientific Research Centre of Traumatology and Orthopedics named after R.R. Vreden, Saint Petersburg, Russia.

Terekhova R.P., candidate of medical sciences, head of laboratory for prevention and treatment of bacterial infections, National Medical Research Centre of Surgery named after A.V. Vishnevsky, Moscow, Russia.

Address for correspondence:

Legonkova Olga Alexandrovna, Bolshaya Serpukhovskaya St., Moscow, Russia, 27115093

E-mail: oalegonkovapb@mail.ru

Тел: +7 (903) 199-45-19

Received: 15.08.2022

Review completed: 24.08.2022

Passed for printing: 01.09.2022

