

## ПРОБЛЕМА ПЕРИПРОТЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ, ПОИСК НОВЫХ АНТИМИКРОБНЫХ СРЕДСТВ

Институт клинической и экспериментальной лимфологии, филиал Института цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук, г. Новосибирск

Лякишева К.С., Затеев А.В, Котлярова А.А., Чернопятов Д.И., Мадонов П.Г.

*Резюме:* На протяжении многих десятилетий неуклонно растет число эндопротезирований суставов, которые, несомненно, приводят к улучшению качества жизни пациентов, однако наряду с этим существует чрезвычайно важная проблема, которая иногда девальвирует успехи проведенных операций. В данной статье представлены материалы о современных взглядах на проблему перипротезной инфекции (ППИ). Проведен анализ отечественной и англоязычной литературы по данной теме через сервис PubMed по данным источников с 2014 по 2021 год, а также современные российские клинические рекомендации и диссертационное исследование.

*Ключевые слова:* перипротезная инфекция, антибиотикорезистентность, бактериальные пленки.

## PROBLEM OF PERIPROSTHETIC INFECTION AT THIS STAGE, THE SEARCH FOR NEW ANTIMICROBIAL AGENTS

Institute of Clinical and Experimental Lymphology, Branch of Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, Novosibirsk

K.S. Lyakisheva, A.V. Zateev, A.A. Kotlyarova, D.I. Chernopyatov, P.G. Madonov

*Resume:* For many decades, the amount of joint arthroplasty has been steadily growing, which undoubtedly improves the quality of life of patients, but along with this, there is an extremely important problem that sometimes devalues the success of the operations performed. This article presents materials on modern views on the problem of periprosthetic infection (PPI). The analysis of domestic and English-language literature on this topic was carried out using the PubMed service according to sources from 2014 to 2021, as well as modern Russian clinical guidelines and a dissertation research.

*Keywords:* periprosthetic infection, antibiotic resistance, biofilms.

**Актуальность.** На современном этапе эндопротезирование суставов, в частности, тазобедренных, играет существенную роль в повышении качества жизни пациентов, учитывая рост средней продолжительности жизни населения и естественные или же патологические причины дестабилизации суставов [1]. Однако связанные с этим осложнения, а именно, развитие перипротезной инфекции представляет большую проблему для пациентов, особенно учитывая возможность катастрофических последствий ППИ как в ближайшем, так и отдаленном периоде после артропластики [2-10].

Следует произвести систематический анализ сложившейся ситуации и определить ведущие причины. Это и оказалось мотивацией к данной работе.

На данный момент существует несколько подходов к решению этой проблемы, которые включают в себя несколько пунктов. В первую очередь, это, несомненно, разработка и соблюдение методов профилактики, ведь предупредить инфекцию проще, чем бороться с ней

уже на этапе сформированной ППИ. Одним из наиболее результативных решений является выделение факторов риска (мужской пол, возраст, ожирение, злоупотребление алкоголем, оценка ASA > 2, время операции, дренирование, сахарный диабет, инфекция мочевыводящих путей и ревматоидный артрит как первопричина эндопротезирования, посттравматический остеоартрит, предшествующая хирургическая операция, повторные инъекции кортизона, иммуносупрессивная терапия, проживание в малых городах, лишенных специализированных медицинских центров) [4, 6, 8, 9, 11-13]. Сложно переоценить раннюю диагностику ППИ еще до развития расшатывания и дестабилизации протеза, что приводит к более успешным результатам лечения. Следует отметить стандартизацию методов лечения инфекции, в том числе осложненной развитием биопленок, а также то, на что нацелены многие исследователи ППИ – поиск новых, более совершенных методов лечения, за которыми стоит будущее этого направления. То, насколько успешными будут данные

способы решения проблемы ППИ, определит, увеличится ли количество и качество жизни пациента и уменьшатся ли материальные затраты, связанные с искоренением ППИ.

По современным представлениям главным фактором является несовершенство ранней диагностики ППИ, частое развитие биопленок в месте протезирования. В свою очередь, биопленки представляют собой мультидисциплинарную проблему современной медицины, начинающуюся с технологии микробиологического мониторинга, заканчивающуюся неэффективной антибактериальной терапией (АБТ). Помимо очевидных проблем для клинических исходов, данная ситуация провоцирует существенные бюджетные потери для медицинских учреждений различных форм финансирования. Согласно различным публикациям, которые были написаны в период с 2014 по 2021 г. и опубликованы в системе PubMed, средняя частота возникновения перипротезных инфекций после первичного тотального эндопротезирования тазобедренных суставов составляет от 0,2% до 2%, по некоторым источникам достигает 10% [1].

Развитие ППИ после ревизионных операций может достигать 5%. Локализация инфекции в зависимости от сустава, как оказалось, тоже играет свою роль (наибольшие показатели развития ППИ наблюдаются при вовлечении в процесс локтевого сустава) [1]. Нельзя не отметить также значительный вклад профилактических мероприятий со стороны медицинских работников, в частности, несомнен тот факт, что рациональное применение антибиотиков, развитие хирургических технологий позволяет уменьшить количество перипротезной инфекции до 0,6%-0,9% [14].

Таким образом, систематизация информации о проблемах эндопротезирования крупных суставов, в части профилактики и лечения ППИ, дает возможность разработать методологию профилактики и лечения для каждого стационара в отдельности.

### Материалы и методы

В данной статье мы провели тщательный обзор отечественной, а также англоязычной литературы по заданной теме.

Основой информационного поиска отечественной литературы являлся анализ современных российских клинических рекомендаций и диссертационные исследования на соискание ученой степени кандидата и доктора медицинских наук.

Зарубежная литература анализировалась через сервис PubMed по данным источникам с 2014 по 2021 год. Поисковыми запросами стали «Periprosthetic joint infection», «biofilm infections», «biofilm joint infections»; отдельно,

а также в сочетании с «Hip arthroplasty». Всего удалось проанализировать 50 источников, показавшихся нам наиболее интересными и достаточно востребованными для включения в обзор.

### Возбудители ППИ

Инфекционные агенты, вызывающие перипротезную инфекцию, как правило, формируют биопленки, которые связаны с поверхностью импланта. Микробы, входящие в состав биопленок, становятся устойчивыми к действию антибиотиков и иммунных механизмов пациента [15]. В случае, если биопленка уже сформирована, единственной возможностью на сегодняшний день вылечить инфекцию является удаление всех компонентов эндопротеза с выполнением радикальной санации очага инфекции [16, 17].

Что касается микроорганизмов, которые наиболее часто вызывают ППИ, мы выделили наиболее частых «виновников» возникновения биопленок *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* и виды *Enterobacter* [1,19], а также кожные патогены *Staphylococcus sp.* и *Cutibacterium acnes* (*Propionibacterium acnes*), ассоциированные с иммунологической супрессией самого пациента [8, 20-23]. Существуют немногочисленные данные о грибковой этиологии, ведущая роль принадлежит *Candida albicans* (54%), за которыми следуют *Candida parapsilosis*, *glabrata* и *tropicalis* [24].

В целом, микроорганизмы можно разделить на две разные формы жизни- планктонную и биопленочную. При этом один вид существования может трансформироваться в другой и наоборот (рис. 2). Планктонные микроорганизмы свободно передвигаются, обладают активным метаболизмом и быстро размножаются. Биопленки находятся в стационарной фазе роста, метаболически менее активны и очень часто образуются на неживых поверхностях, к которым относятся и импланты суставов.

Биопленочные микроорганизмы же существуют как некая сложная многоклеточная структура со своим стилем взаимодействия друг с другом (в современной литературе используется термин «чувство кворума» бактериальной популяции [2, 25]). «Чувство кворума» — это особое химическое сигнальное средство, с помощью которого бактериальные популяции общаются, координируют свои действия и сотрудничают. В дополнение к образованию биопленки, кворум регулирует такие процессы, как биолюминесценция, спорообразование, производство антибиотиков, секреция факторов вирулентности, формирование факторов уклонения от иммунной системы хозяина и устойчивости к антибактериальным средствам [2].

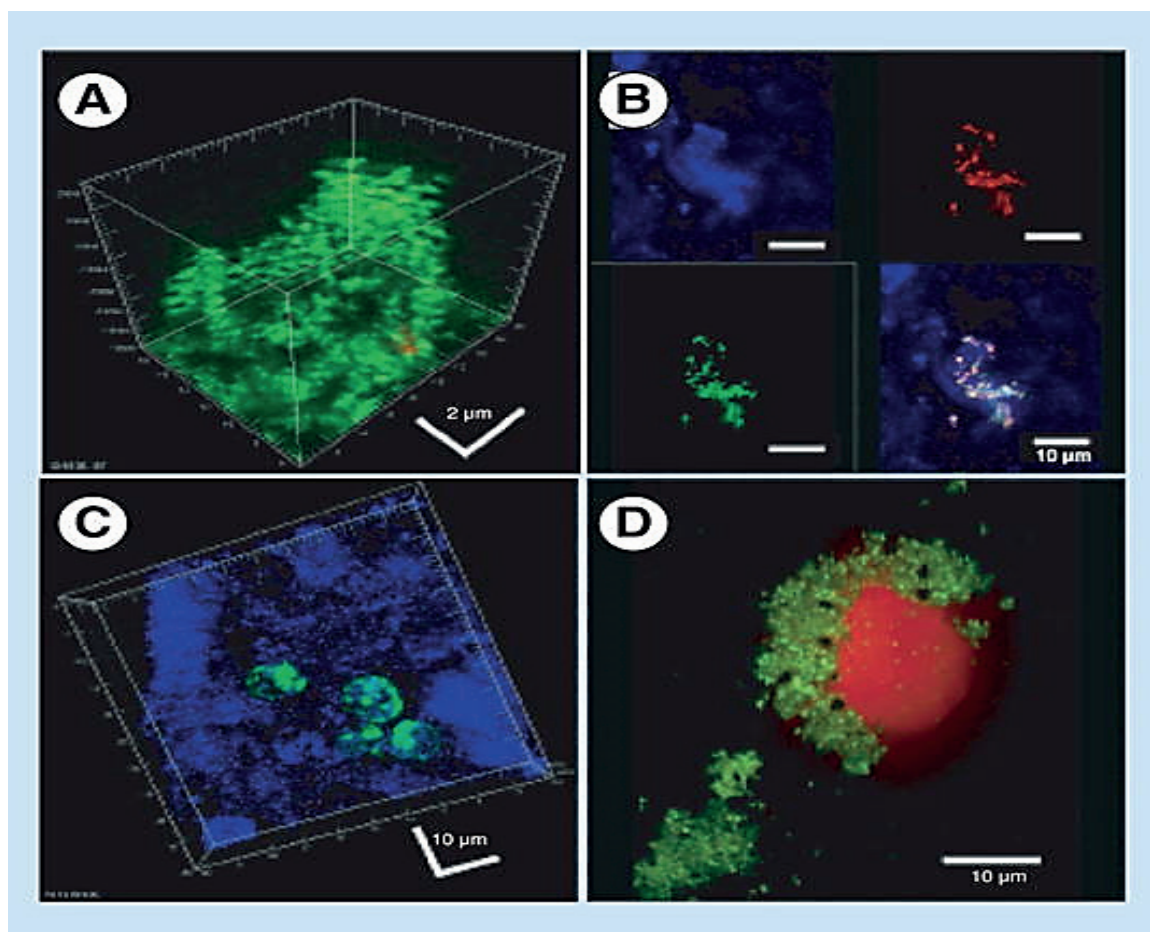


Рисунок 1. Различные конфигурации бактерий и биопленок у трех разных пациентов [18]

Примечание: (А) Биопленка живых кокковых организмов (зеленая) в виде трехмерной структуры. (В) Часть биопленки. В верхнем левом квадрате показана сама тканевая поверхность (синий). В верхнем правом углу изображены бактерии *Staphylococcus aureus* (красный), окрашенной по методу FISH. Нижний левый квадрат показывает метод FISH, демонстрирующий все бактерии (зеленый). На нижнем правом квадрате наложение изображений – то, как располагается биопленка *S. aureus* в ткани (С). Перипротезная ткань от того же пациента, что и на картинке (В). Изображены внутриклеточные бактерии. (D) Интраоперационная жидкость со скоплениями живых кокков (зеленые). Большой красный объект представляет собой ядро клетки-хозяина, которая была «атакована» и повреждена кокками.

Из-за перечисленных выше факторов биопленочные формы бактериальных колоний представляют огромную проблему в процессе искоренения перипротезной инфекции и как правило требует сочетания консервативных методов и хирургического лечения [2, 26].

### Классификация

Необходимо уделить достаточное внимание существующей классификации, т.к. выявлена прямая связь между видом инфекции и методом лечения биопленок.

Анализ данных, представленных в табл. 1, позволяет нам прийти к выводу: необходимо попасть в раннее «окно» развития биопленочной инфекции, в среднем этот период исчисляется в пределах одного месяца. Это поможет значительно увеличить шансы эффективного излечения пациента [1].

Отсюда вытекает немаловажный тезис – прежде чем переходить к лечению, необходимо

обеспечить своевременную диагностику перипротезной инфекции. Вопрос диагностики стоит практически на вершине, поскольку хроническое локальное воспаление, развивающееся в перипротезных тканях может быть единственным клиническим признаком заболевания, однако симптомы и лабораторные показатели (скорость оседания эритроцитов и С-реактивный белок (СРБ), лейкоцитарная эстераза,) зачастую неспецифичны для инфекции [22, 27].

Камень преткновения заключается в том, что проявление интенсивности этого локализованного воспаления также может зависеть как от конкретного возбудителя, так и от того, в каком суставе оно развивается. Если говорить о ППИ, ассоциированном с *P. Acne*, в частности, как показало исследование Scott R Nodzo и др., (2017), то маркеры воспаления были выше, если инфекция локализовалась в коленном и тазобедренном суставе по сравнению с плечевым [28].



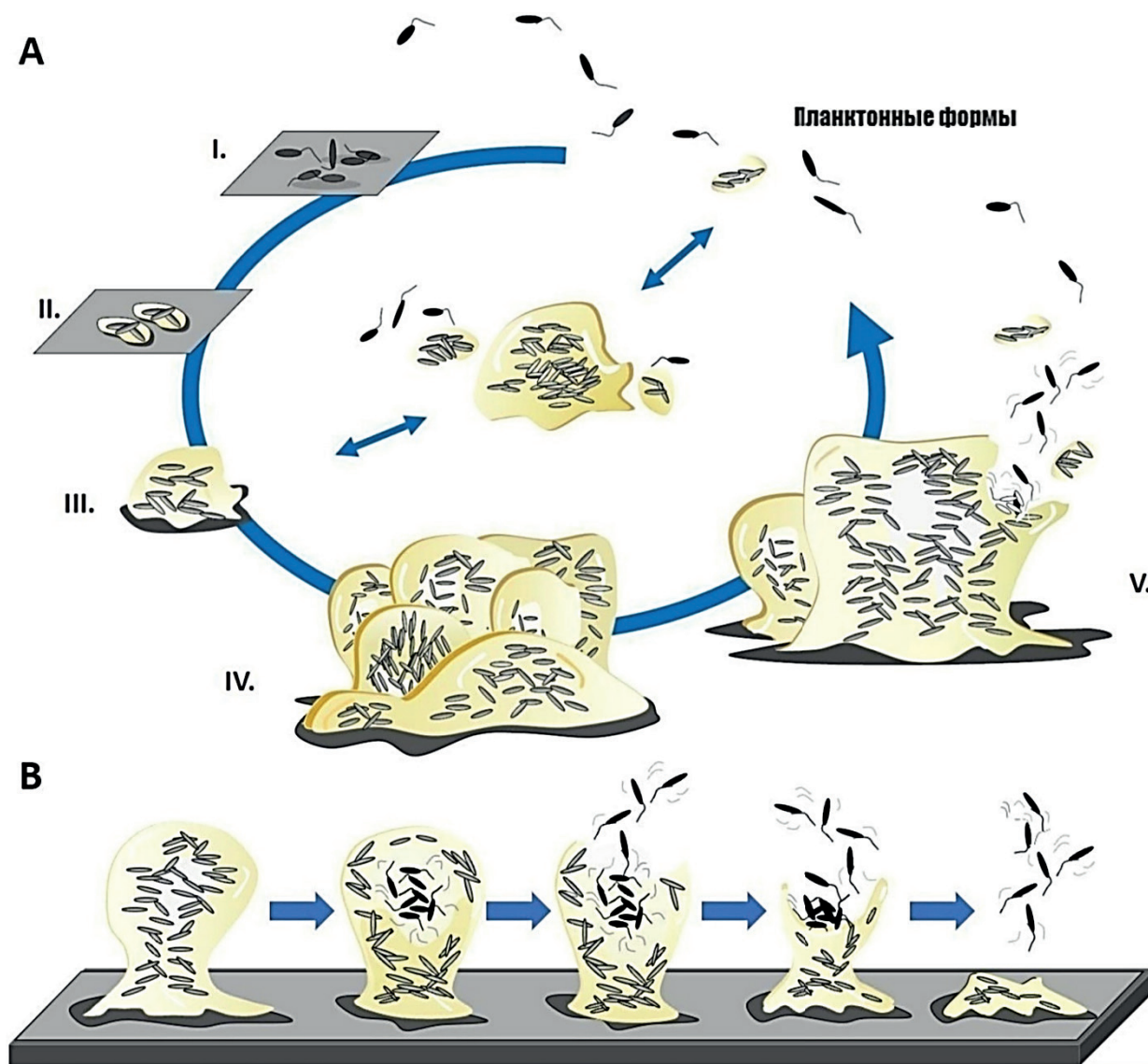


Рисунок 2. Образование и диспергирование биопленки [25]

Примечание: А) Схема формирования биопленок основана на анализе *in vitro* биопленок отдельных видов *Pseudomonas aeruginosa*. Процесс инициируется после контакта с поверхностью одиночных планктонных клеток. Различают несколько этапов развития: обратимое прикрепление (этап I), необратимое прикрепление (этап II) и созревание биопленки (этапы III-IV). После прикрепления теряется способность к экспрессии генов жгутиков и начинается продукция компонентов матрикса биопленки (этап II). Кластеры клеток созревают толщиной в несколько клеток, встроенных в матрикс внеклеточных полимерных веществ (этап III). Когда биопленки полностью созревают, они достигают максимальной толщины (стадия IV). Жизненный цикл биопленки завершается, когда происходит рассеивание (шаг V). Эта стадия характеризуется эвакуацией клеток из внутренней части колонии, на месте них образуются пустые пространства. Основываясь на наблюдениях *in vivo*, эти свободные кластеры клеток могут как прикрепляться к поверхностям, так и рассеиваться (указано стрелками). Однако неясно, требуют ли образования самих этих скоплений тех же стадий развития и рассеивания биопленки.

В) На схеме показаны этапы дисперсии биопленки, во время рассеивания внутренняя часть биопленки становится жидкой, и клетки в этой зоне начинают проявлять признаки возбуждения и движения. Впоследствии клетки покидают биопленку через разрыв в стенке микроколонии, через который клетки эвакуируются в виде отдельных бактерий. Биопленки же остаются с центральными пустотами на месте «беглецов». Соответственно, если дисперсия обширная, структура биопленки разрушается еще больше.

Кроме того, стандартные методы скрининга не всегда могут выявить наличие колоний биопленки на медицинских устройствах и имплантатах. В современных руководствах по ортопедии рекомендуется брать образцы местных тканей на наличие колоний биопленки, но при этом рекомендации гласят, что предпочти-

тельнее использовать большой образец тканей, либо несколько образцов, что приводит к значительной травматизации пациента [16, 29, 30].

Весьма злободневно выглядит проблема своеобразного тупика, в который приходят специалисты, после применения того или иного режима антибактериальной терапии, когда

становится практически невозможным клинически определить успешность этих манипуляций, поскольку доступные непрямые скрининговые тесты могут давать ложноотрицательные

результаты при лечении антибиотиками с потенциальным рецидивом после прекращения лечения [31].

Таблица 1

Классификация ППИ [адаптировано из 1, 27]

| Время после операции                                      | от 0 до 2 месяцев  | от 3 до 24 месяцев  | В любое время   |
|---|--|---|---|
| Тип инфекции  | Ранняя инфекция  | Подострая инфекция  | Поздняя инфекция  |
| Путь заражения  | Периоперационный   | Периоперационный  | Гематогенный (первичный очаг часто в легких, коже, мочевыводящих путях, стоматологических инфекциях и т.д.) |
| Клинические симптомы                                      | Локальное покраснение, лихорадка, боль, дегисценция раны, появление отделяемого  | Постоянная или вновь возникшая боль, расшатывание сустава, образование свищей | Характерная для острой или подострой инфекции   |
| Наиболее распространенные патогены                        | Золотистый стафилококк, стрептококки, энтерококки  | Коагулаза-отрицательные стафилококки, <i>Propionibacterium acnes</i>          | Золотистый стафилококк, кишечная палочка, стрептококки  |
| В случаях, если инфекция связана с образованием биопленок | Становление биопленки находится на раннем этапе образования или еще не завершено, что дает возможность успешного лечения (не до конца сформированы механизмы защиты) | Образование биопленки завершено, требуется хирургическая коррекция            | Образование биопленки завершено, требуется хирургическая коррекция  |

Недавние исследования показывают, что стандартные методы посева не могут обнаружить все бактерии, присутствующие в инфицированном периартикулярном пространстве, и часто игнорируется и не решается назревший вопрос касательно учета длительно растущих микроорганизмов (например, *Cutibacterium acnes* необходимо культивировать от 14 до 21 дня), что приводит к неадекватной антимикробной терапии [21, 27, 28, 32].

Проведенное исследование Peel T.N. и др. (2016), показало, что полуавтоматизированный метод инокуляции образцов перипротезной ткани в емкости для культивирования крови столь же специфичен и более чувствителен (92,1 против 62,6% соответственно), как посева агара и тиогликолата, и быстрее дает результаты [33].

Dongzhu Ma и др., 2018, экспериментально доказали, что жизнеспособные бактерии присутствовали после окончания антибактериальной терапии на полиметилакрилатных антибиотических спейсерах в 30% случаев, несмотря на отсутствие каких-либо клинических проявлений инфекционного процесса в организме [34,

35]. Swearingen M.C. и др., 2016, использовали секвенирование гена рибосомной РНК 16S при исследовании материала с компонентов суставного протеза, а также на шовном материале, извлеченном из трех клинических случаев ППИ. По сравнению со стандартной культурой методы 16S рРНК идентифицировали по крайней мере три различных вида бактерий в каждом случае по сравнению с одним, обнаруженным в клинической культуре [18, 31]. В дополнение к неадекватным методам диагностики отсутствие эволюции методов лечения ППИ является еще одной причиной того, что настолько частыми являются неудачные исходы антибактериальной терапии с применением стандартных противомикробных препаратов [31].

Механизмы возникновения резистентности в биопленках

До того, как мы перейдем непосредственно к методам лечения, необходимо обозначить проблему антибактериальной резистентности биопленок, для этого рассмотрим становление данного феномена подробнее.

Механизм повышения резистентности бактерий к противомикробным препаратам в биопленках до конца не ясен. Одна из гипотез состоит в том, что экстрацеллюлярная полимерная субстанция (ЭПС), включающая в себя не только полимеры, продуцируемые бактериями, но и компоненты внеклеточного матрикса тканей хозяина или молекулы, высвобождаемые из клеток организма хозяина, таких как лейкоциты, создает диффузионный барьер, ограничивая концентрацию противомикробных агентов в биопленке [2, 36]. Помимо действия в качестве физического барьера для диффузии, компоненты ЭПС отрицательно заряжены и могут ограничивать проникновение аналогично заряженных противомикробных препаратов. Матрикс ЭПС предохраняет клетки бактерий от внешних неблагоприятных воздействий и участвует в обмене генетической информацией [2, 32, 36].

В своей статье Christina Otto - Lambertz и др. (2017), предложила концепцию для успешной борьбы с биопленочными инфекциями, и эти данные совпали с согласованным мнением многих специалистов, занимающихся данной проблемой. Основой этой концепции является необходимость воздействия антимикробными агентами на этапе ранней инфекции (в среднем этот период до месяца), когда «бактериальный кворум» еще не успел выработать достаточно устойчивые факторы защиты от АБТ и иммунных механизмов хозяина, хотя уже и обладает некоторой резистентностью вследствие образования защитной слизи из внеклеточных полимеров. Драматизм ситуации складывается в том, что зачастую антибактериальная терапия не решает всех проблем, поэтому наряду с применением антибиотиков, включая резервные, приходится использовать их сочетание с хирургическими методами лечения [1, 8, 27]. Диссонанс ситуации, подтвержденный многочисленными клиническими случаями, заключается в том, что пациенты, прооперированные по поводу развившейся ППИ имеют больший риск развития инфекции даже для эндопротеза другой локализации. Этот показатель существенно выше у пациентов с инфекцией, вызванной стафилококками, однако и других возбудителей списывать со счетов нельзя [3].

### Современные методы терапии ППИ

Рассмотрим принципиально новые методы лечения биопленочных инфекций, к которым относятся использование липосом, нагруженных антибиотиками, конъюгатов антитело-антибиотик, полимерных мицелл, специальная обработка протеза, новые виды антибиотиков, моноклональных антител, бактерицидные наночастицы, фаготерапия, фотодинамические токи, использование новых неантибактериаль-

ных агентов, цвиттер-ионных полимерных щеток, переменных магнитных полей, антибактериальных пептидов, повидон-йодного лаважа, цис-ДА кислоты и NO. Мы, разумеется, не могли обойти стороной огромный интерес современной науки к геной инженерии, поэтому наметили направление, которое можно адаптировать к нашей проблеме [4].

Новые методы уничтожения микробных биопленочных колоний сосредоточены на поглощении антибиотических средств клеткой-хозяином, что приводит к внутриклеточному взаимодействию антибиотиков и бактерий и внутриклеточной элиминации бактерий. Surewaard B.G. и др.(2016), показал эффективность лечения липосомами, нагруженными ванкомицином (ванкосомами), которое в результате вызывало 100% выживание зараженных мышей. Также разрабатываются методы конъюгации антибиотика с антибактериальным антителом с получением конъюгата антитело-антибиотик (ААС) [31].

Разрабатываются методы улучшения доставки антибиотиков в очаг инфекции за счет образования наночастиц действующего антимикробного вещества в составе сконструированных полимерных мицелл со смешанной оболочкой. Такие частицы способны переносить как гидрофильные, так и гидрофобные лекарственные средства и вызывают меньше токсических побочных эффектов [19, 31, 37]. Значимые перспективы применения в хирургической практике имеет метод обработки титановых поверхностей холодной плазмой с последующим применением хлоргексидина [31].

Экспериментальным путем получают новые виды антибиотиков со специфической активностью. Оритаванцин и далбаванцинар — недавно одобренные FDA (Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов в США) антибиотики, которые имеют крайне высокую степень эффективности в ликвидации грамположительных возбудителей, колонии которых в том числе существуют и в виде биопленок [31]. Yang и др., 2016, генно-инженерным путем получили моноклональное антитело под названием анти-SasAmAb (2H7), и оценили его эффективность против метициллин-резистентного *S.aureus* (MRSA) у мышей с сепсисом (40% мышей выжили). Существует еще одно антитело mAb-514G3, нацеленное на белок A (SpA) клеточной стенки *S. Aureus*, демонстрирующее успешную опсонизацию *in vitro* как в отношении MRSA, так и метициллин-чувствительного *S.aureus* (MSSA) [31]. Исследование Paul Stoodley и др., 2020, показало эффективность использования наполненных антибиотиками шариков сульфата кальция (ALCSB) в подавлении роста бактерий, ингибировании образования



и уничтожении биопленок, сформированных карбапенем-резистентными энтеробактериями и ванкомицин-резистентными энтерококками [35, 38, 39, 40].

Все больше информации стало поступать о разработке бактерицидных наночастиц, которые создают существенную концентрацию активных форм кислорода, приводящую к потере целостности клеточной мембраны инфекционных агентов. Также они воздействуют на белки, участвующие в обмене веществ и влияющие на цепь транспорта электронов и другие физиологические процессы в бактериальных клетках [5]. В своей статье Rumbaugh KP и др., 2020, говорят о методе борьбы с биопленками, основанном на анализе тех химических веществ, которые вызывают дисперсию биопленок. Наиболее выделяются в данной категории цис-DA кислота и NO. Оба вещества были протестированы *in vitro* и показали хорошие результаты на мышах. Более того, *cis*-DA также продемонстрировал некоторые перспективы на мышинной модели перипротезной инфекции суставов. NO также показал эффективность в ряде моделей на животных. Например, использование NO-содержащих повязок в лечении ран, инфицированных метициллин-резистентным *Staphylococcus aureus*, у мышей приводило к усилению диспергирования биопленки, уменьшению размера раны, скорости эпителизации и по сравнению с контрольными группами. Результаты были настолько впечатляющими, что уже начаты клинические испытания NO на людях (в составе терапии хронического риносинусита, хронических незаживающих ран, предотвращения инфекций мочевыводящих путей и снижения толерантности к антибиотикам у пациентов с муковисцидозом), что может обнадежить на скорые клинические тестирования данных веществ в отношении перипротезной инфекции [25].

Существуют разработки экстренной фаготерапии экстремальных инфекционных состояний. Например, внутривенное введение так называемых «фаговых коктейлей» спасло жизнь мужчине, у которого был септический шок, ассоциированный с диссеминированным полирезистентным грамотрицательным *A. Baumannii* [31,37, 41, 42]. Briggs и Giannelli (2017) в своем исследовании сообщили, что обработка титанового эндопротеза фотодинамическими токами *in vitro* уничтожает MRSA, MSSA, *S. epidermidis* и зрелую биопленку *P. aeruginosa*, выросшую на полированных дисках (Ti-6Al-4V) или шероховатой поверхности. Титановый имплантат под воздействием электрического тока изменяет свои электрохимические свойства, что приводит к бактерицидному эффекту [31].

Среди принципиально новых методов борьбы с биопленками-использование новых не-

антибактериальных агентов, и мы бы хотели отдельно выделить данную практику, так как она не приводит к лекарственной устойчивости. Предполагается нанесение агентов, содержащих имидазол, фенолы, индол, триазол, сульфид, фуранон, бромпиррол, пептиды и т. д. непосредственно на поверхность импланта. Действие данных веществ протестировано *in vitro*, открыт механизм ингибирования \ расщепления бактериальных биопленок, полагают, что они так же будут эффективны при введении в организм *in vivo* [43].

Цвиттер-ионные полимерные щетки полисульфобетатаинметакриата на поверхности Ti6Al4V в эксперименте повышали гидрофильность поверхности подложки и значительно снижали активность адгезии золотистого стафилококка [44,45].

Внедряется неинвазивный метод термической деструкции биопленки на металлических имплантах с использованием переменных магнитных полей (AMF) с высокой частотой (свыше 100 Гц). Исследования *in vitro* демонстрируют снижение количества бактерий > 5 клеток после 5 минут воздействия AMF, а также увеличение чувствительности к антибактериальной терапии на примере ципрофлоксацина и *Ps. Aeruginosa*. Несмотря на то, что такие локальные термические методы сопряжены с большим риском повреждения окружающих тканей, исследования *in vivo* показали, что непосредственно температурное повреждение затронет ограниченную область менее 2 мм возле импланта и использование акустического мониторинга наличия поверхностного кипения снижает вероятность травматизации к минимуму [46].

Большой потенциал для ликвидации биопленок имеет применение антимикробных пептидов (АМП), которые обладают способностью вмешиваться в различные этапы режима роста биопленки и действуют как на грамположительные, так и на грамотрицательные бактерии; способны к синергическому действию с другими антибиотиками и нацелены на универсальную реакцию микроорганизмов на стресс. В частности, катионный антимикробный пептид PLG0206 является высокоселективным в отношении бактериальных клеток и нетоксичен для клеток крови. Данный АМП обладает широким спектром действия, включая полирезистентные патогены из группы, так называемых, ESKAPE и резистентные к колистину изоляты [47, 48].

Перспективным представляется также использование полиэтилена сверхвысокой молекулярной массы, нагруженного анестетиками с антибактериальной активностью. В эксперименте в отношении метициллин-чувствительного золотистого стафилококка была показана

высокая антибиотическая активность ропивакаина, лидокаина и бупивакаина. Наиболее предпочтительным оказался бупивакаин, включение которого в полиэтилен сверхвысокой молекулярной массы (UHMWPE) с последующим покрытием компонентов эндопротеза, вызывало снижение пролиферации *S. Aureus* на 70% [6].

Лекарственные средства на основе корня куркумы, содержащие куркумин (или диферулоилметан), обладают противовоспалительными и антибактериальными свойствами. Клиническое применение куркумина ограничивает низкая биоактивность в воде, однако наночастицы куркумина (CURN) не имеют этого недостатка и в эксперименте достоверно ослабляют экспрессию провоспалительных цитокинов и активных форм кислорода за счет чего наблюдается подавление биопленкой пролиферации иммунных Т-клеток и увеличение терапевтической активности ванкомицина *in vivo* [49].

Существуют обнадеживающие данные использования лаважа с разбавленным повидон-йодом, который используют интраоперационно до закрытия раны, что позволяет снизить риск развития глубокой инфекции, а также в имеющихся примерах использования в практике не вызвал осложнений. Повидон-йод — антисептический раствор, состоящий из поливинилпирролидона и 1% активного йода, рану орошают разбавленным повидоном-йодом в течение 3 минут, затем вымывают физиологическим раствором [50].

При проведении многофакторного анализа одноцентровой базы данных пациентов с ППИ в КНР установлено, что длительный прием Аспирина®, в течение 6 месяцев до постановки диагноза ППИ и последующее применение в дозе  $\geq 100$  мг/сут является обоснованным в составе комплексной терапии [12].

Интересно исследование MaierGS и др. (2014), которое показало связь между дефицитом витамина D и возникновением ППИ. Согласно данным статьи выявлена высокая частота тяжелого дефицита витамина D (<20 нг/мл) у пациентов с ППИ [51].

Также, интересна недавно обнаруженная связь между определенным генотипом и предрасположенностью к ППИ, аллель С и генотип С/С для SNP MBL-550, генотип А/А для SNP MBL-54 и аллель G для SNP MBL-221 повышают риск инфекции, в то время как аллель G и генотип G/G для MBL-550 SNP снижает его в европеоидной популяции. Таким образом, методы лечения, направленные на генетические манизации, могут стать определяющими в будущем [17].

### Заключение

Таким образом, мы представили актуальность проблемы развития ППИ, выделили

наиболее частых возбудителей, образующих бактериальные колонии в составе биопленок, и рассказали об основных принципах существования организмов внутри биопленки; уделили внимание проблемам диагностики таких инфекций. Осветили наработки и некоторые примеры применения принципиально новых методов лечения биопленочных инфекций: фотодинамические токи, обработка титановых поверхностей холодной плазмой с последующим применением хлоргексидина; использование новых неантибактериальных агентов, обработка компонентов протеза полиэтиленом, нагруженным анестетиками с антибактериальным эффектом, цвиттер-ионных полимерных щеток, переменных магнитных полей, шариков сульфата кальция с антибиотиками, наночастиц куркумина, прием аспирина®, применение методики повидон-йодного лаважа, липосомы, нагруженные антибиотиками, конъюгаты анти тело-антибиотик, полимерные мицеллы, новые виды антибиотиков, моноклональные антитела, бактерицидные наночастицы, фаготерапия, антибактериальные пептиды, цис-ДА кислота и NO; наметили основное направление в области генетических исследований, которые могут помочь в предотвращении ППИ [4, 31].

Совершенно ясно, что вышеизложенные положения являются многообещающими, т.к. несут за собой решение многих проблем пациента, практикующих врачей и системы здравоохранения в целом. Реальности последних лет позволяют утверждать, что при выборе хирургических методов лечения и методик антибактериальной химиотерапии необходимо ориентироваться на те из них, которые максимально не связаны с риском развития антибактериальной устойчивости.

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

### Список литературы/References:

1. Otto-Lambertz, C; Yagdiran, A; Wallscheid, F; Eysel, P; Jung, N. Periprosthetic Infection in Joint Replacement DtschArzteblInt. 2017; 114(20): 347353. doi:10.3238/arztebl. 2017.0347
2. Jake A Mooney, Eric M Pridgen, Robert Manasherob, Gina Suh, Helen E Blackwell, Annelise E Barron, Paul L Bollyky, Stuart B Goodman, Derek F Amanatullah «Periprosthetic bacterial biofilm and quorum sensing» 16 April 2018
3. Bedair H, Goyal N, Dietz MJ, Urish K, Hansen V, Manrique J, Hamilton W, Deirmengian G. A History of Treated Periprosthetic Joint Infection Increases the Risk of Subsequent Different Site Infection. ClinOrthopRelat Res. 2015 Jul;473(7):2300-4. doi: 10.1007/s11999-015-4174-4.
4. Parvizi J, Haddad FS. Periprosthetic joint infection: the last frontier. Bone



Joint J. 2015 Sep;97-B(9):1157-8. doi: 10.1302/0301-620X.97B9.37018.

5. Ramasamy M, Lee J. Recent Nanotechnology Approaches for Prevention and Treatment of Biofilm-Associated Infections on Medical Devices. *Biomed Res Int.* 2016;2016:1851242. doi: 10.1155/2016/1851242.

6. Dmitry Gil, Scott Grindy, OrhunMuratoglu, HanyBedair, Ebru Oral « Antimicrobial effect of anesthetic-eluting ultra-high molecular weight polyethylene for post-arthroplasty antibacterial prophylaxis» *J Orthop Res.* 2019 Apr;37(4):981-990. doi: 10.1002/jor.24243.

7. Parvizi J, Shohat N, Gehrke T. Prevention of periprosthetic joint infection: new guidelines. *Bone Joint J.* 2017 Apr;99-B(4 Supple B):3-10. doi: 10.1302/0301-620X.99B4.BJJ-2016-1212.R1.

8. Bernd Fink, Florian Sevelde, "Periprosthetic Joint Infection of Shoulder Arthroplasties: Diagnostic and Treatment Options", *BioMed Research International*, vol. 2017, Article ID 4582756, 10 pages, 2017. <https://doi.org/10.1155/2017/4582756>

9. Shahi A, Parvizi J. Prevention of Periprosthetic Joint Infection. *Arch Bone Jt Surg.* 2015 Apr;3(2):72-81.

10. Kahlenberg CA, Hernandez-Soria A, Cross MB. Poor Prognosis of Patients Treated for Periprosthetic Joint Infection. *HSS J.* 2017 Feb;13(1):96-99. doi: 10.1007/s11420-016-9507-7. Epub 2016 Jun 1. PMID: 28167881; PMCID: PMC5264567.

11. Kong L, Cao J, Zhang Y, Ding W, Shen Y. Risk factors for periprosthetic joint infection following primary total hip or knee arthroplasty: a meta-analysis. *Int Wound J.* 2017 Jun;14(3):529-536. doi: 10.1111/iwj.12640.

12. Yi Ping Wei, Ju Chun Chien, Wei Hsin Hsiang, Shan Wei Yang, Chun Yu Chen «Aspirin administration might accelerate the subsidence of periprosthetic joint infection» *Sci Rep.* 2020; 10: 15967. Published online 2020 Sep 29. doi: 10.1038/s41598-020-72731-y

13. Eka A, Chen AF. Patient-related medical risk factors for periprosthetic joint infection of the hip and knee. *Ann Transl Med.* 2015 Sep;3(16):233. doi: 10.3978/j.issn.2305-5839.2015.09.26.

14. Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский орден трудового красного знамени научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии имени Р.Р. Вредена» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «РНИИТО им. Р.Р. Вредена Минздрава России). Лечение параэндопротезной инфекции тазобедренного сустава (Т84.5; Т84.7; Z96.6) (Клинические рекомендации). Артюх В.А., Божкова С.А., 2013. [Federal State Budgetary Institution "R.R. Vreden Russian Order of the Red Banner of Labor Research Institute of Traumatology and Orthopedics,"

Ministry of Health of the Russian Federation (R.R. Vreden Federal State Budgetary Institution). Treatment of Paraendoprosthetic Hip Joint Infection (Т84.5; Т84.7; Z96.6) (Clinical Guidelines). Artyukh V.A., Bozhkova S.A., 2013.]

15. Божкова С.А., Оптимизация антибактериальной терапии у пациентов с перипротезной инфекцией стафилококковой этиологии (экспериментально-клиническое исследование): дис. доктора мед. наук. 2016/ Божкова С.А. С-П. 2016; 308 с. [Bozhkova S.A., Optimization of antibiotic therapy in patients with periprosthetic infection of staphylococcal etiology (experimental and clinical study): Ph. 2016/ Bozhkova S.A. S-P. 2016; 308 p.]

16. Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет). Куковенко Г.А. Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук «Двухэтапное ревизионное эндопротезирование в лечении глубокой перипротезной инфекции тазобедренного сустава», 2020. [I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education, Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Sechenov University). Kukovenko G.A. Dissertation for the degree of Candidate of Medical Sciences "Two-stage revision endoprosthesis in the treatment of deep periprosthetic infection of the hip joint", 2020]

17. Мурылев В.Ю. Перипротезная инфекция при эндопротезировании тазобедренного сустава. Г.А. Куковенко, П.М. Елизаров, Я.А. Рукин, Н.А. Цыгин. *Врач.* 2018; 29 (3): 17-22. doi: <https://doi.org/10.29296/25877305-2018-03-04> [Murylev V.Y. Periprosthetic infection in hip arthroplasty. Kukovenko G.A., Elizarov P.M., Rukin Y.A., Tsygin N.A. *Phys.* 2018; 29 (3): 17-22. doi: <https://doi.org/10.29296/25877305-2018-03-04>]

18. McConoughey SJ, Howlin R, Granger JF, Manring MM, Calhoun JH, Shirliff M, Kathju S, Stoodley P. Biofilms in periprosthetic orthopedic infections. *Future Microbiol.* 2014;9(8):987-1007. doi: 10.2217/fmb.14.64. Erratum in: *Future Microbiol.* 2014;9(10):1234.

19. Amelia Staats, Daniel Li, Anne C. Sullivan and Paul Stoodley « Biofilm formation in periprosthetic joint infections» Published in final edited form as: *Ann Jt.* 2021 Oct; 6: 43. Published online 2021 Oct 15. doi: 10.21037/aoj-20-85

20. Fink B, Sevelde F. Periprosthetic Joint Infection of Shoulder Arthroplasties: Diagnostic and Treatment Options. *Biomed Res Int.* 2017;2017:4582756. doi: 10.1155/2017/4582756.

21. Achermann Y, Goldstein EJ, Coenye T, Shirliff ME. *Propionibacterium acnes*: from

commensal to opportunistic biofilm-associated implant pathogen. *ClinMicrobiol Rev.* 2014 Jul;27(3):419-40. doi: 10.1128/CMR.00092-13.

22. Patel R, Alijanipour P, Parvizi J. Advancements in Diagnosing Periprosthetic Joint Infections after Total Hip and Knee Arthroplasty. *Open Orthop J.* 2016 Nov 30;10:654-661. doi: 10.2174/1874325001610010654.

23. Mirza YH, Tansey R, Sukeik M, Shaath M, Haddad FS. Biofilm and the Role of Antibiotics in the Treatment of Periprosthetic Hip and Knee Joint Infections. *Open Orthop J.* 2016 Nov 30;10:636-645. doi: 10.2174/1874325001610010636.

24. Schoof B, Jakobs O, Schmidl S, Klatte TO, Frommelt L, Gehrke T, Gebauer M. Fungal periprosthetic joint infection of the hip: a systematic review. *Orthop Rev (Pavia).* 2015 Mar 31;7(1):5748. doi: 10.4081/or.2015.5748.

25. Rumbaugh KP, Sauer K. Biofilm dispersion. *Nat Rev Microbiol.* 2020 Oct;18(10):571-586. doi: 10.1038/s41579-020-0385-0.

26. Jamal, Muhsina,\*; Ahmad, Wisala; Andleeb, Saadiac; Jalil, Fazalb; Imran, Muhammada;

27. Nawaz, Muhammad Asifd; Hussain, Tahira; Ali, Muhammadd; Rafiq, Muhammada; Kamil, Muhammad Atifb Bacterial biofilm and associated infections, *Journal of the Chinese Medical Association: January 2018 - Volume 81 - Issue 1 - p 7-11* doi: 10.1016/j.jcma.2017.07.012

28. Lee HD, Prashant K, Shon WY. Management of Periprosthetic Hip Joint Infection. *Hip Pelvis.* 2015 Jun;27(2):63-71. doi: 10.5371/hp.2015.27.2.63.

29. Nodzo SR, Boyle KK, Bhimani S, Duquin TR, Miller AO, Westrich GH. Propionibacterium acnes Host Inflammatory Response During Periprosthetic Infection Is Joint Specific. *HSS J.* 2017 Jul;13(2):159-164. doi: 10.1007/s11420-016-9528-2.

30. Konstantinos Tsikopoulos, MD, MSc, corresponding author Alessandro Bidossi, PhD, Lorenzo Drago, PhD, Daniil R. Petrenyov, MSc, Panagiotis Givissis, MD, PhD, Dimitris Mavridis, PhD, and Paraskevi Papaioannidou, BSc Chem, MD, PhD. Is Implant Coating With Tyrosol- and Antibiotic-loaded Hydrogel Effective in Reducing Cutibacterium (Propionibacterium) acnes Biofilm Formation? A Preliminary In Vitro Study. *ClinOrthopRelat Res.* 2019 Jul; 477(7): 1736–1746. Published online 2019 May 13. doi: 10.1097/CORR.0000000000000663.

31. Xinyu Fang, MD, PhD, Orthopaedic Surgeon, 1 Lvheng Zhang, MD, Orthopaedic Surgeon, 1 Yuanqing Cai, MD, Orthopaedic Surgeon, 1 Zida Huang, MD, PhD, Orthopaedic Surgeon, 1 Wenbo Li, MD, Orthopaedic Surgeon, 1 Chaofan Zhang, MD, PhD, Orthopaedic Surgeon, 1 Bin Yang, MD, Chief Technologist, 2 Jianhua Lin, MD, PhD, Orthopaedic Surgeon, 1 Peter Wahl, MD, PhD, Orthopaedic Surgeon, 3 and Wenming Zhang, MD, PhD, Orthopaedic Surgeon 1. Effects of different tissue specimen pretreatment methods

on microbial culture results in the diagnosis of periprosthetic joint infection. *Bone Joint Res.* 2021 Feb; 10(2): 96–104. Published online 2021 Feb 1. doi: 10.1302/2046-3758.102.BJR-2020-0104.R3.

32. Mariam Taha, Hesham Abdelbary, F. Patrick Ross, and Alberto V. Carli «New Innovations in the Treatment of PJI and Biofilms—Clinical and Preclinical Topics» *Curr Rev Musculoskelet Med.* 2018 Sep; 11(3): 380–388. Published online 2018 Jun 20. doi: 10.1007/s12178-018-9500-5

33. Rossella Grande, Simone Carradori, Valentina Puca, Irene Vitale, Andrea Angeli, Alessio Nocentini, Alessandro Bonardi, Paola Gratteri, Paola Lanuti, Giuseppina Bologna, Pasquale Simeone, Clemente Capasso, Viviana De Luca, Claudiu T. Supuran. (2021) Selective Inhibition of Helicobacter pylori Carbonic Anhydrases by Carvacrol and Thymol Could Impair Biofilm Production and the Release of Outer Membrane Vesicles. *International Journal of Molecular Sciences* 22:21,

34. Peel TN, Dylla BL, Hughes JG, Lynch DT, Greenwood-Quaintance KE, Cheng AC, Mandrekar JN, Patel R. Improved Diagnosis of Prosthetic Joint Infection by Culturing Periprosthetic Tissue Specimens in Blood Culture Bottles. *mBio.* 2016 Jan 5;7(1):e01776-15. doi: 10.1128/mBio.01776-15.

35. Dongzhu Ma, Robert M Q Shanks, Charles M Davis 3rd, David W Craft, Thomas K Wood, Brian R Hamlin, Kenneth L Urish «Viable bacteria persist on antibiotic spacers following two-stage revision for periprosthetic joint infection» *J Orthop Res.* 2018 Jan; 36(1): 452–458. Published online 2017 Jun 28. doi: 10.1002/jor.23611

36. Kelly Moore, Rebecca Wilson-van Os, Devendra H. Dusane, Jacob R. Brooks, Craig Delury, Sean S. Aiken, Phillip A. Laycock, Anne C. Sullivan, Jeffrey F. Granger, Matthew V. Dipane, Edward J. McPherson, and Paul Stoodley. Elution Kinetics from Antibiotic-Loaded Calcium Sulfate Beads, Antibiotic-Loaded Polymethacrylate Spacers, and a Powdered Antibiotic Bolus for Surgical Site Infections in a Novel In Vitro Draining Knee Model. *Antibiotics (Basel).* 2021 Mar; 10(3): 270. Published online 2021 Mar 8. doi: 10.3390/antibiotics10030270.

37. Davide Campoccia, Lucio Montanaro, and Carla Renata Arciola «Extracellular DNA (eDNA). A Major Ubiquitous Element of the Bacterial Biofilm Architecture» Published online 2021 Aug 23. doi: 10.3390/ijms22169100

38. Zarique Z Akanda, Mariam Taha, Hesham Abdelbary «Current review-The rise of bacteriophage as a unique therapeutic platform in treating peri-prosthetic joint infections» *J Orthop Res.* 2018 Apr;36(4):1051-1060. doi: 10.1002/jor.23755.

39. Paul Stoodley, Jacob Brooks, Casey W Peters, Nan Jiang, Craig P Delury, Phillip A Laycock, Sean S Aiken, Devendra H Dusane «Prevention

and Killing Efficacy of Carbapenem Resistant Enterobacteriaceae (CRE) and Vancomycin Resistant Enterococci (VRE) Biofilms by Antibiotic-Loaded Calcium Sulfate Beads» Materials (Basel). 2020 Aug; 13(15): 3258.

40. Фенотип антибиотикорезистентности возбудителей перипротезной инфекции как основа выбора рационального антимикробного лечения. В.Н. Митрофанов, Н.А. Гординская, ФГБУ «Приволжский федеральный медицинский исследовательский центр», Медицинский альманах, г. Н. Новгорода, 2017. [Antibiotic resistance phenotype of periprosthetic infection pathogens as a basis for the selection of rational antimicrobial treatment. V.N. Mitrofanov, N.A. Gordinskaya, FSBI Volga Federal Medical Research Center, Medical Almanac, Novgorod. N. Novgorod, 2017].

41. Cory S. Knecht, James P. Moley, Mary S. McGrath, Jeffrey F. Granger, Paul Stoodley, Devendra H. Dusane Antibiotic loaded calcium sulfate bead and pulse lavage eradicates biofilms on metal implant materials in vitro. First published: J Orthop Res. 2018 <https://doi.org/10.1002/jor.23903>

42. Al-Wrafy F, Brzozowska E, Górska S, Gamian A. Pathogenic factors of *Pseudomonas aeruginosa* - the role of biofilm in pathogenicity and as a target for phage therapy. Postepy Hig Med Dosw (Online). 2017 Feb 14;71(0):78-91. doi: 10.5604/01.3001.0010.3792.

43. Jonas D. Van Belleghem, Robert Manasherob, Ryszard Międzybrodzki, Paweł Rogóż, Andrzej Górski, Gina A. Suh, Paul L. Bollyky, and Derek F. Amanatullah, The Rationale for Using Bacteriophage to Treat and Prevent Periprosthetic Joint Infections. Front Microbiol. 2020; 11: 591021. Published online 2020 Dec 21. doi: 10.3389/fmicb.2020.591021.

44. Rabin N, Zheng Y, Opoku-Temeng C, Du Y, Bonsu E, Sintim HO. Agents that inhibit bacterial biofilm formation. Future Med Chem. 2015;7(5):647-71. doi: 10.4155/fmc.15.7.

45. Ben Zhang, Jordan D. Skelly, Benjamin M. Braun, David C. Ayers, and Jie Song «Surface-grafted zwitterionic polymers improve the efficacy of a single antibiotic injection in suppressing *S. aureus* periprosthetic infections» ACS Appl Bio Mater. 2020 Sep 21; 3(9): 5896–5904. Published online 2020 Sep 2. doi: 10.1021/acsabm.0c00600

46. Ben Zhang, Benjamin M. Braun, Jordan D. Skelly, David C. Ayers, and Jie Song Significant Suppression of *S. aureus* Colonization on Intramedullary Ti6Al4V Implants Surface-grafted with Vancomycin-bearing Polymer Brushes ACS Appl Mater Interfaces. 2019 Aug 14; 11(32): 28641–28647. Published online 2019 Jul 30. doi: 10.1021/acsami.9b07648

47. Chopra R, Shaikh S, Chatzinoff Y, Munaweera I, Cheng B, Daly SM, Xi Y, Bing C, Burns D, Greenberg DE. Employing high-

frequency alternating magnetic fields for the non-invasive treatment of prosthetic joint infections. Sci Rep. 2017 Aug 8;7(1):7520. doi: 10.1038/s41598-017-07321-6.

48. Pletzer D, Coleman SR, Hancock RE. Antibiofilm peptides as a new weapon in antimicrobial warfare. Curr Opin Microbiol. 2016 Oct;33:35-40. doi: 10.1016/j.mib.2016.05.016.

49. David Huang, Nicholas Pachuda, John Michael Sauer, Dessie Dobbins, and Jonathan Steckbeck «The Engineered Antibiotic Peptide PLG0206 Eliminates Biofilms and Is a Potential Treatment for Periprosthetic Joint Infections» Antibiotics (Basel). 2022 Jan; 11(1): 41. Published online 2021 Dec 30. doi: 10.3390/antibiotics11010041

50. Kuo-Ti Peng, Yao-Chang Chiang, Tsung-Yu Huang, Pei-Chun Chen, Pey-Jium Chang and Chiang-Wen Lee «Curcumin nanoparticles are a promising anti-bacterial and anti-inflammatory agent for treating periprosthetic joint infections» Int J Nanomedicine. 2019; 14: 469–481. Published online 2019 Jan 11. doi: 10.2147/IJN.S191504.

51. Ruder JA, Springer BD. Treatment of Periprosthetic Joint Infection Using Antimicrobials: Dilute Povidone-Iodine Lavage. J Bone Jt Infect. 2017 Jan 1;2(1):10-14. doi: 10.7150/jbji.16448.

52. Maier GS, Horas K, Seeger JB, Roth KE, Kurth AA, Maus U. Is there an association between periprosthetic joint infection and low vitamin D levels? Int Orthop. 2014 Jul;38(7):1499-504. doi: 10.1007/s00264-014-2338-6.

#### Контактные данные

Автор, ответственный за переписку: Затеев Антон Владимирович, младший научный сотрудник лаборатории экспериментальной и клинической фармакологии «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук»», г. Новосибирск

E-mail: [zateev1997@mail.ru](mailto:zateev1997@mail.ru)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8863-2672>

#### Информация об авторах

Лякишева Кристина Сергеевна, младший научный сотрудник лаборатории экспериментальной и клинической фармакологии «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук»», г. Новосибирск

E-mail: [lyakisheva-kristina@mail.ru](mailto:lyakisheva-kristina@mail.ru)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3631-643X>



Котлярова Анастасия Анатольевна, заведующая лабораторией экспериментальной и клинической фармакологии «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», г. Новосибирск  
E-mail: kotlyarova.anastasiya@yandex.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1071-9724>

Чернопяттов Данила Игоревич, младший научный сотрудник лаборатории экспериментальной и клинической фармакологии «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», г. Новосибирск  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1190-1747>

Мадонов Павел Геннадьевич, руководитель отдела экспериментальной фармакологии «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», г. Новосибирск  
E-mail: pmadonov@yandex.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1093-8938>

Поступила в редакцию 22.03.2022

Принята к публикации 18.04.2022

**Для цитирования:** Лякишева К.С., Затеев А.В, Котлярова А.А., Чернопяттов Д.И., Мадонов П.Г. Проблема перипротезной инфекции на современном этапе, поиск новых антимикробных средств. *Бюллетень медицинской науки.* 2022;2(26): 102-113.

**Citation:** Lyakisheva K.S., Zateev A.V., Kotlyarova A.A., Chernopyatov D.I., Madonov P.G. Problem of periprosthetic infection at this stage, the search for new antimicrobial agents. *Bulletin of Medical Science.* 2022;2(26): 102-113. (In Russ.)