



УДК 615.461-77:577.1:615.33

DOI 10.17802/2306-1278-2024-13-3S-110-119

АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ БИОДЕГРАДИРУЕМЫХ МЕМБРАН, СОДЕРЖАЩИХ ТИГЕЦИКЛИН, В ЭКСПЕРИМЕНТЕ *IN VIVO*

Ю.А. Кудрявцева, А.Ю. Каноныкина, Н.А. Ефремова

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», бульвар им. академика Л.С. Барбараша, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002

Основные положения

• Полостные операции осложняются инфекционным процессом, развитие которого существенно отягощает основное заболевание, удлиняет время пребывания пациента в стационаре, увеличивает стоимость лечения, служит причиной летальных исходов и негативно сказывается на сроках восстановления трудоспособности оперированных больных. С целью профилактики инфекции перспективно применять биodeградируемые мембраны, обладающие собственной антибактериальной активностью.

Цель

Изучить антибактериальную активность биodeградируемых мембран, содержащих тигециклин, при имплантации в инфицированную рану на модели лабораторных животных.

Материалы и методы

Для изготовления мембран использовали композицию биodeградируемых полимеров: сополимер полилактид-со-гликолид (50:50) Мм 20–30 КДа и полилактид-со-гликолид (85:15). Полимеры растворяли в 1,1,1,3,3,3-гексафторпропанол. Для придания антибактериальных свойств в состав мембран добавляли тигециклин и оценивали оптимальную концентрацию антибиотика. Мембраны изготавливали методом электроспиннинга. На животной модели (крысы) оценивали антибактериальную эффективность мембран при имплантации в рану, инфицированную *Staphylococcus aureus*.

Результаты

Максимальный антибактериальный эффект оказывали мембраны, содержащие тигециклин в концентрации 0,5 мг/мл раствора. При имплантации в инфицированную рану лабораторным животным мембраны с тигециклином эффективно подавляли инфекционный процесс. К 14-м сут наблюдения отмечено полное заживление раны, гистологически подтверждено отсутствие воспалительной реакции и активного инфекционного процесса.

Заключение

Биodeградируемые полимерные мембраны, содержащие тигециклин в качестве антибактериального компонента, эффективно подавляют инфекционный процесс в эксперименте на животных.

Ключевые слова

Противоспаечные мембраны • Биodeградируемые полимеры • Электроспиннинг • Антибактериальная эффективность • Тигециклин

Поступила в редакцию: 03.07.2024; поступила после доработки: 02.08.2024; принята к печати: 18.09.2024

ANTIBACTERIAL EFFECTIVENESS OF BIODEGRADABLE MEMBRANES CONTAINING TIGECYCLINE IN AN *IN VIVO* EXPERIMENT

Yu.A. Kudryavtseva, A.Y. Kanonykina, N.A. Ephremova

Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", 6, academician Barbarash blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002

Highlights

• Abdominal surgeries are complicated by an infectious process, the development of which significantly aggravates the underlying disease, lengthens the patient's stay in the hospital, increases the cost of treatment, causes deaths and negatively affects the recovery time of operated patients. In order to prevent the formation of adhesions and the development of infection, it is promising to use anti-adhesion membranes that have their own antibacterial activity.

Для корреспонденции: Юлия Александровна Кудрявцева, kudrua@kemcardio.ru; адрес: бульвар им. академика Л.С. Барбараша, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002

Corresponding author: Yulia A. Kudryavtseva, kudrua@kemcardio.ru; address: 6, Academician Barbarash blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002

Aim	To study the antibacterial activity of biodegradable membranes containing tigecycline upon implantation into an infected wound in a laboratory animal model.
Methods	We used the following composition of biodegradable polymers for the manufacture of membranes: copolymer polylactide-co-glycolide (50:50) Mm 20-30 KDa and polylactide-co-glycolide (85:15). We dissolved the polymers were in 1,1,1,3,3,3-Hexafluoroisopropanol, and to impart antibacterial properties to the membrane, we added the antibiotic tigecycline to the membrane composition, and assessed the optimal concentration of the antibiotic. We prepared the membranes using electrospinning. To evaluate the antibacterial effectiveness of membranes when implanted into a wound infected with <i>Staphylococcus aureus</i> we used an animal model (rat).
Results	The prepared membranes containing tigecycline at a concentration of 0.5 mg/mL solution exerted maximum antibacterial effect. When implanted into an infected wound in laboratory animals, membranes containing tigecycline effectively suppressed the infectious process. By the 14th day of follow-up, we noted a complete healing of the wound, the absence of an inflammatory reaction, moreover we histologically confirmed an active infectious process.
Conclusion	Biodegradable polymer membranes containing tigecycline as an antibacterial component effectively suppress the infectious process in an animal experiment.
Keywords	Anti-adhesion membranes • Biodegradable polymers • Electrospinning • Antibacterial efficiency • Tigecycline

Received: 03.07.2024; received in revised form: 02.08.2024; accepted: 18.09.2024

Введение

Несмотря на активный рост количества мини-инвазивных вмешательств, «открытая» операция на органах брюшной и грудной полости остается тактикой выбора у большого количества пациентов – ежегодно до 310 млн больных во всем мире подвергаются оперативным вмешательствам [1]. Риск послеоперационных осложнений остается высоким как в экстренной хирургии, так при проведении плановых операций. Образование спаек после внутриполостных операций является одним из грозных и наиболее часто встречаемых осложнений независимо от зоны вмешательства [2–6]. До 95% пациентов, перенесших оперативное вмешательство на органах брюшной полости, подвержены образованию спаек [5, 7], которые приводят к стойкому болевому синдрому и кишечной непроходимости. Для кардиохирургических больных спайкообразование увеличивает время операции и риск повреждения основных структур сердца при повторных операциях, при этом летальность может достигать 25% [8, 9].

Наряду с образованием спаек полостные операции нередко сопровождаются инфекционным процессом, развитие которого существенно отягощает основное заболевание, удлиняет время пребывания пациента в стационаре, увеличивает стоимость и сроки восстановления трудоспособности оперированных больных, а также могут быть причиной летальных исходов [5, 10–13].

Инфицирование зоны хирургического вмешательства при проведении операций на «открытом» сердце может приводить к развитию медиастинита, который осложняет течение от 4 до 25% операций на сердце [12, 14]. Развитие данного грозного осложнения может быть обусловлено отсутствием механического барьера между престернальными тканями и средостением, вследствие чего вероятно проникновение кожных и подкожных инфекций, особенно при нестабильности грудины. Для абдоминальной хирургии гнойно-воспалительные осложнения представляют серьезную проблему и составляют до 67% всех операций [15–17].

Для профилактики послеоперационных осложнений, в частности для предупреждения образования спаек, необходимо использовать противоспаечный материал в ходе хирургической операции с целью разобщения раневых поверхностей [8, 18–20]. При этом, несмотря на многообразие противоспаечных продуктов на рынке, противоспаечные средства, обладающие собственной антибактериальной активностью, отсутствуют. В настоящее время активно разрабатываются различные противоспаечные средства, в том числе на основе биодеградируемых полимеров с включением лекарственных препаратов [21–23]. Биодеградируемые мембраны, содержащие антибиотик, могут предупредить развитие воспалительного и инфекционного процессов.

Нами разработаны противоспаечные мембраны,

изготовленные из биodeградируемых полимеров методом электроспиннинга и содержащие антибиотик широкого спектра действия – тигециклин. Предварительные исследования *in vitro* продемонстрировали перспективность данной разработки: процесс электроспиннинга незначительно снижает активность антибиотика, которая сохраняется после этапа стерилизации и в процессе хранения в срок до двух лет [24]. Далее мы провели исследования *in vivo* с целью изучения антибактериальной активности мембран при имплантации в инфицированную рану на модели лабораторных животных.

Цель настоящего исследования – изучить антибактериальную активность биodeградируемых мембран, содержащих тигециклин, при имплантации в инфицированную рану на модели лабораторных животных.

Материалы и методы

Изготовление биodeградируемых противоспаечных мембран методом электроспиннинга

Для изготовления мембран использовали композицию биodeградируемых полимеров: сополимер полилактид-со-гликолид (50:50) Мм 20–30 КДа («Новохим», Россия) и полилактид-со-гликолид (85:15) (Sigma-Aldrich, США). Полимеры растворяли в 1,1,1,3,3,3-гексафторизопропанол (ГФИП, Sigma, США). Готовили исходные растворы: 20% раствор полилактид-со-гликолид (50:50) и 5% раствор полилактид-со-гликолид (85:15), после чего соединяли два приготовленных раствора в соотношении 60 и 40% соответственно. После полного смешивания растворов полимеров добавляли антибиотик тигециклин-КФ (ПАО «Красфарма», Россия) для придания мембране антибактериальных свойств. Для этого тигециклин разводили в физрастворе и добавляли в раствор полимера. Для определения оптимальной дозы антибиотика выбраны три дозировки – 0,125, 0,25 и 0,5 мг/мл полимерного раствора.

Формирование экспериментальных мембран осуществляли методом электроспиннинга на установке Nanon-01A (MECC Inc., Япония) при подаваемом напряжении 25 кВ и скорости подачи раствора 0,5 мл/ч. В качестве принимающего коллектора использовали поверхность металлического вращающегося со скоростью 200 об./мин штифта диаметром 8 мм. Расстояние от места выхода полимерной нити до коллектора составило 15 см, ширина укладки полимера на металлический штифт – 100 мм, скорость движения каретки – 30 мм/с. Диаметр иглы составил 22G. Все эксперименты проводили при комнатной температуре и относительной влажности воздуха около 30%. Время формирования мембраны – 2 ч. Толщина – 180–200 мкм.

Выбор оптимальной концентрации тигециклина в составе противоспаечных мембран

Для оценки антибактериальной активности противоспаечных мембран, содержащих тигециклин, использовали стандартизованную методику определения чувствительности микроорганизмов на основе дисков. В качестве микробиологической нагрузки применяли лабораторный штамм *Staphylococcus aureus*, как наиболее часто вызывающий инфицирование послеоперационных ран [25]. В условиях бактериологической лаборатории был приготовлен Агар Мюллера – Хинтона и разлит в стеклянные чашки Петри. Для приготовления инокулята использовали метод прямого суспендирования колоний в стерильном изотоническом растворе до плотности 0,5 по стандарту мутности МакФарланда. В чашки с агаром при комнатной температуре вносили бактериальную суспензию и равномерно разносили по всей площади чашки Петри. После этого на поверхность с бактериями размещали образцы контрольной и опытных групп. Опытный образец представлял из себя фрагмент изготовленной мембраны, содержащей тигециклин, в виде круга (диска) диаметром 1 см, с различным содержанием антибиотика. В качестве контроля использовали диски из стерильной фильтровальной бумаги аналогичного размера, которые пропитывали свежеприготовленным раствором тигециклина (10 мкл) в концентрации 0,5 мг/мл. Далее все исследуемые чашки Петри с образцами размещали на 24 ч в термостате при 37 °С. По истечении времени инкубации оценивали зоны лизиса бактерий.

Изучение бактериальной активности экспериментальных мембран в модели инфицированной раны на мелких лабораторных животных (крысы)

Эксперименты с участием лабораторных животных (крысы) проведены в соответствии с положениями Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (Страсбург, 1986) и одобрены комиссией по контролю содержания и использования лабораторных животных (IACUC) (выписка № 8 из протокола 23-9/1 от 06.09.2023) ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России.

Протокол моделирования гнойной раны на крысах стока Wistar. Наркотизацию животных проводили путем внутримышечного введения золетила 100 (0,5 мл/кг) и ксилазина (0,15 мл/голов). Выбрасывали на холке область ~ 3 x 4 см, операционное поле обрабатывали спиртовыми салфетками. Подкожно и внутрикожно в область раны вводили раствор лидокаина 0,5% (до 1 мл/голов) с целью анестезии зоны оперативного вмешательства.

На холке скальпелем наносили линейную кожную рану длиной 1,0–1,5 см путем послойного рассечения на требуемую глубину: кожи, подкож-

но-жировой клетчатки, поверхностной фасции мышц и мышечной ткани. Далее взвесь культуры *Staphylococcus aureus* в концентрации 0^5 – 10^{12} КОЕ/мл вводили в рану (внутримышечно + орошение, 1 мл/гол). Ушивание раны проводили прерывистым швом, материал – лавсан 3/0 («Линтекс», Россия).

Для проведения эксперимента были подготовлены образцы мембран круглой формы диаметром 1 см. Все образцы были подвергнуты стерилизации радиационным методом.

Через 7 дней после моделирования гнойной раны производили имплантацию исследуемых матриц. Животные были разделены на группы (по 6 особей в каждой) методом случайной выборки: первая группа – контроль, имплантация мембран, не содержащих тигециклин, срок наблюдения 7 сут; три опытные группы – имплантация мембран с тигециклином, срок наблюдения 3, 7 и 14 сут.

Наркотизацию животных проводили путем внутримышечного введения золетила 100 (0,5 мл/кг) и ксилазина (0,15 мл/голов). На холке выбривали излишки шерсти в области прошлого вмешательства, операционное поле обрабатывали спиртовыми салфетками. Подкожно и внутривожно в область раны также вводили раствор лидокаина 0,5% (до 1 мл/голов) с целью анестезии зоны оперативного вмешательства. Снимали швы, ткани разводили тупым методом, механическое очищение раны не проводили. В ране у всех животных визуализировалось гнойное содержимое. Образец мембраны помещали в просвет раны медиально, после чего края раны сводили и ушивали прерывистым швом, материал – лавсан 3/0 («Линтекс», Россия).

Через 3, 7 и 14 сут животных выводили из эксперимента путем передозировки изофлураном. Далее область имплантации мембран вырезали вместе с окружающими тканями единым блоком и помещали в емкость с 10% забуференным формалином для последующего гистологического исследования.

Гистологический анализ, подготовка срезов

Образцы фиксировали в 10% забуференном формалине в течение 7 дней с одной сменой формалина через первые 24 ч. Далее вырезали необходимый сегмент образца, укладывали его в гистологические кассеты и промывали под проточной водой в течение 3 ч. Образцы затем обезживали в этаноле возрастающей концентрации (40, 50, 60, 70, 80, 95 %) и 100% изопропанолем (1 ч на каждую смену), пропитывали (три смены по 1 ч) гранулированной парафиновой средой для гистологической проводки и заливки на основе высокоочищенного парафина и специально подобранных пластифицирующих добавок («Гистомикс Экстра», температура плавления 54–56 °С, «БиоВитрум») и далее заключали в другую гранулированную парафиновую среду для гистологической проводки и заливки на основе вы-

сокоочищенного парафина и специально подобранных пластифицирующих добавок («Мистер Вакс Экстра», температура плавления 56–58 °С, «БиоВитрум») на 1 ч при комнатной температуре. После этого образцы охлаждали при температуре +4 °С в течение ночи и далее при температуре –20 °С в течение суток для облегчения резки, которую производили на ротационном микротоме (Microm HM 325, США), толщина срезов составляла 5–7 мкм. Срезы расправляли на водяной бане при температуре +50 °С и переносили на предметные стекла (по 5 стекол на образец) с поли-L-лизинным покрытием (Thermo Fisher Scientific, США). На каждое стекло помещалось от 3 до 12 срезов в зависимости от размера исследуемого образца. После сушки на нагревательной плитке при +50 °С образцы переносили в термостат для хранения при температуре +30 °С. Далее использовали два вида окрашиваний: гематоксилин и эозин (для оценки общего состояния ткани), по Грамму (для обнаружения грамположительных и грамотрицательных бактерий).

Окрашивание гематоксилином и эозином

Химическую фиксацию тканей осуществляли в двух сменах 10% нейтрального забуференного формалина («ЭргоПродакшн») в течение 24 ч при комнатной температуре с заменой через первые 2 ч. Далее ткани промывали проточной водопроводной водой в течение 2 ч и подвергали дегидратации в этаноле возрастающей концентрации (50, 60, 70, 80 и 95%, по 1 ч на каждую смену этанола). На следующем этапе дегидратированные биоптаты пропитывали в трех сменах расплавленного парафина «Гистомикс Экстра» (по 1 ч в каждой при 60 °С, температура плавления парафина 54–56 °С, «ЭргоПродакшн») и далее заливали в парафин «Мистер Вакс Экстра» (температура плавления парафина 56–58 °С, «ЭргоПродакшн»). Полученные парафиновые блоки охлаждали при 4 °С. Гистологическую резку выполняли на ротационном микротоме Microm HM 325 (Thermo Fisher Scientific, США). На каждое стекло помещали три гистологических среза толщиной 3 мкм.

Окрашивание по Грамму

Для обнаружения бактерий в ткани использовали набор окрашивания по Грамму (Abscam, Великобритания). По аналогии с предыдущим окрашиванием для начала выполняли депарафинизацию в ксилоле и проведение по спиртам, после чего стекла быстро промывали в ddH₂O. Уже отмытые стекла инкубировали в растворе Gentian Violet Solution (горечавка фиолетовая) в течение одной минуты с дальнейшей краткой отмывкой в ddH₂O. Затем проводили инкубацию раствором Lugol's Iodine Solution (раствор Люголя) в течение 1 мин, после чего производили отмывку в проточной воде в течение 3 мин. Для

дифференцировки окраски наносили на 5 секунд раствор Gram's Decolorizer (обесцвечиватель) и вновь отмывали срезы в ddH₂O. После отмывки на срезы наносили раствор Carbol Fuchsin («Карбол Фуксин») на 1–2 мин, быстро отмывали в ddH₂O и наносили заключительный раствор Tartrazine («Тартразин») с инкубацией в течение 15 мин. По аналогии с предыдущим окрашиванием срезы обезживали в трех сменах 95% этанола, после чего просветляли 3 мин в ксилоле и заключали стекла в монтирующую среду («Витрогель», «БиоВитрум») под покровное стекло («БиоВитрум»).

Готовые микропрепараты цифровизовали на цифровом преобразователе предметных стекол Leica Aperio AT2 (Leica Biosystems, Германия) с использованием стандартных настроек. Полученные слайды анализировали с помощью программного обеспечения SlideViewer.

Результаты

На первом этапе исследования изучили *in vitro* антибактериальную эффективность мембран с тремя различными концентрациями тигециклина – 0,125, 0,25 и 0,5 мг/мл (полимерного раствора). Результаты оценки экспериментальных мембран показали, что максимальный антибактериальный эффект был достигнут при концентрации тигециклина 0,5 мг в 1 мл полимерного раствора, зона лизиса контрольного образца (рис. 1, А) составила 22 мм (220%). При стерилизации размер образцов уменьшился с 10 до 6,5 мм в диаметре, поэтому эффективность подавления микроорганизмов считали в процентном отношении относительно последнего значения диаметра. Зона подавления *Staphylococcus aureus* при концентрации тигециклина 0,125 мг/мл в среднем составила 9,5 мм (146%), при 0,25 мг/мл – 9,87 мм (152%), при 0,5 мг/мл – 11,5 мм (177%) (см. рис. 1, В). Содержание тигециклина в контрольной группе было 0,5 мг/мл (рекомендуемая доза при внутривенном вливании препарата согласно инструкции). Для дальнейших исследований была выбрана концентрация тигециклина 0,5 мг в 1 мл полимерного раствора [26].

Изучение антибактериальной активности экспериментальных мембран в модели инфицированной раны на мелких лабораторных животных

Для изучения антибактериальной активности экспериментальных мембран на модели инфицированной раны проведен эксперимент на мелких лабораторных животных (крысы). Для этого на холке животного моделировали гнойную рану путем инъекции культуры *Staphylococcus aureus*. У всех экспериментальных животных через 7 сут после инфицирования раны развился острый гнойный инфекционный процесс – область инфицирования гиперемирована, отечна (рис. 2, А). При раскрытии раны в полости определялось гнойное содержимое

творожистой консистенции (см. рис. 2, В). Рану от содержимого не очищали.

Всем животным в раскрытую рану были имплантированы стерильные мембраны: в контрольной группе – не содержащие тигециклин, в опытной – с тигециклином (см. рис. 2, С), затем рану ушивали. Животных контрольной группы вывели из эксперимента на 7-е сут, опытной группы – на 3-и, 7-е и 14-е сут.

Макроскопически через 3 сут у всех животных опытных групп отмечена выраженная отечность раны, эксплантированный комплекс – соединительная капсула с содержимым рыхлая, с признаками острого воспаления. Через 7 сут в опытной группе реакция окружающих тканей менее выраженная, капсула подверглась ретракции (рис. 3, В). В контрольной группе признаки воспаления сохранялись

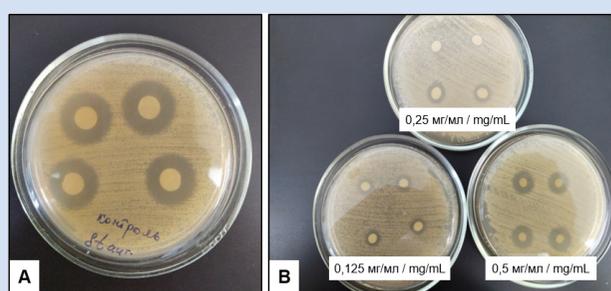


Рисунок 1. Зона лизиса *Staphylococcus aureus*: А – контроль; В – мембраны с тигециклином (концентрация 0,125, 0,25 и 0,5 мг/мл)

Figure 1. Lysis zone of *Staphylococcus aureus*: А) control, В) membranes with tigeicycline (concentrations 0.125 mg/mL, 0.25 mg/mL, 0.5 mg/mL)

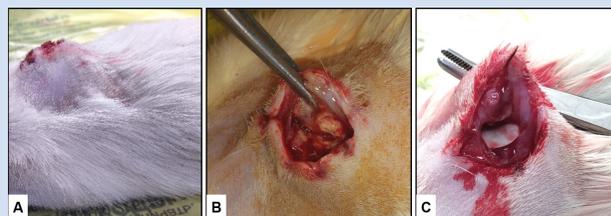


Рисунок 2. Модель инфицированной раны: А – внешний вид инфицированной области; В – гнойно-некротические массы в ране; С – имплантация мембраны

Figure 2. Infected wound model: А) view of the infected area; В) purulent-necrotic masses in the wound; С) membrane implantation

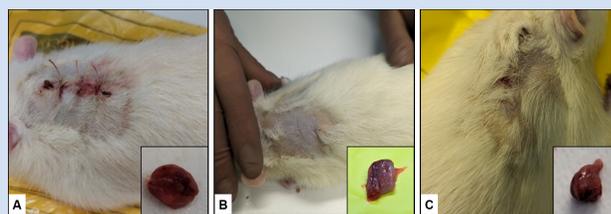


Рисунок 3. Вид внешний раны и удаленной капсулы с мембраной (фото в окне): А – контрольная группа через 7 сут; В – опытная группа через 7 сут; С – опытная группа через 14 сут

Figure 3. View of the external wound and the removed capsule with membrane (photo in the window): А) control group after 7 days; В) experimental group after 7 days; С) experimental group after 14 days

на протяжении 7 с (см. рис. 3, *A*) и визуально отличались от таковых у животных опытной группы с аналогичным сроком наблюдения.

Через 14 сут у животных опытной группы визуально признаков воспаления не наблюдали, рана зажила первичным натяжением. Капсула уменьшилась в размерах, гнойное содержимое отсутствовало (см. рис. 3, *C*).

Динамика изменения капсулы с содержимым представлена на рис. 4.

Все удаленные образцы подверглись гистологическому анализу. Через 3 сут имплантации матриксов, содержащих тигециклин, наблюдали следующую гистологическую картину: мембрана сохраняла целостность, вокруг мембраны отмечена зона, содержащая незначительное количество клеточных элементов (рис. 5, *B*). При специфической окраске срезов на бактерии по Грамму наблюдали небольшие скопления *St. aureus* непосредственно в зоне расположения мембраны (см. рис. 5, *C, E, F*).

Окраска оп Грамму подтвердила антибактериальную эффективность мембраны в первые 3 сут. Через 7 сут после имплантации в опытной группе картина схожая (рис. 6), причем специфическая

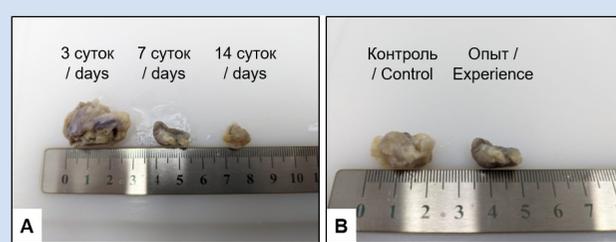


Рисунок 4. Динамика объема капсулы в зависимости от срока наблюдения в опытных группах (*A*) и от вида образца (*B*)
Figure 4. Dynamics of capsule volume depending on the follow-up period in the experimental groups (*A*) and on the type of sample (*B*)

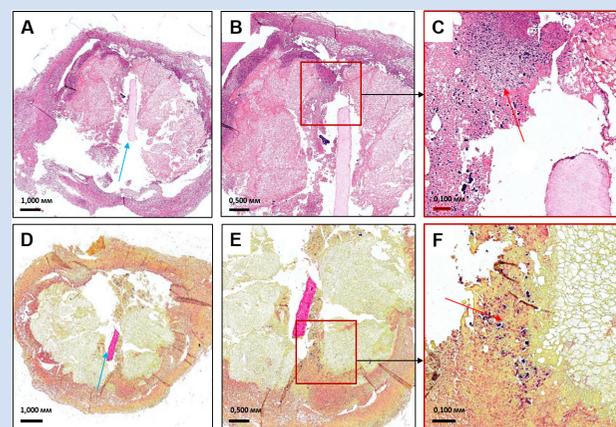


Рисунок 5. Гистологический срез капсулы (срок имплантации – 3 сут): *A, B, C* – окраска среза гематоксилином и эозином; *D, E, F* – окраска по Грамму. Голубой стрелкой отмечена мембрана, красной – скопление бактериальных клеток, черной – увеличенная область из квадрата
Figure 5. Histological section of the capsule. Implantation period was 3 days. Designation: *A, B, C* – hematoxylin-eosin staining of the section, *D, E, F* – Gram staining. The arrows indicate: blue – membrane, red – accumulation of bacterial cells, black – enlarged view of the square

окраска по Грамму продемонстрировала отсутствие бактерий в области имплантации мембраны, отмечены очаговые скопления по периферии капсулы (см. рис. 6, *C, F*), мембрана с поверхности сохраняла целостность (рис. 6, *E*). Острая воспалительная реакция на мембрану отсутствовала (см. рис. 6, *B, E*).

При этом несколько другую картину наблюдали при изучении эксплантированных образцов контрольной группы на сроке 7 сут после имплантации (см. рис. 7). Сама мембрана подверглась частичной деструкции и фрагментации (рис. 7, *B, D*). В зоне имплантации мембраны отмечены очаговые скопления клеток бактерий.

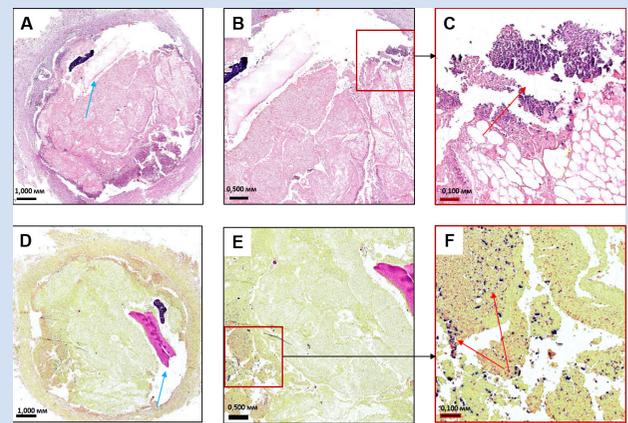


Рисунок 6. Гистологический срез капсулы (срок имплантации – 7 сут): *A, B, C* – окраска среза гематоксилином и эозином; *D, E, F* – окраска по Грамму. Голубой стрелкой отмечена мембрана, красной – скопление бактериальных клеток, черной – увеличенная область из квадрата

Figure 6. Histological section of the capsule. Implantation period was 7 days. Designation: *A, B, C* – hematoxylin-eosin staining of the section, *D, E, F* – Gram staining. The arrows indicate: blue – membrane, red – accumulation of bacterial cells, black – enlarged view of the square

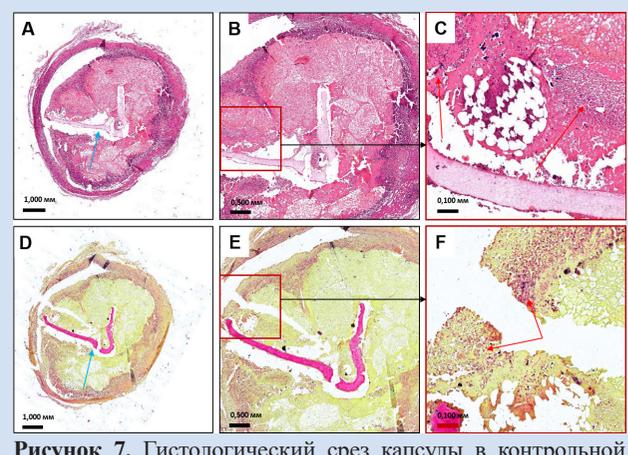


Рисунок 7. Гистологический срез капсулы в контрольной группе (срок имплантации – 7 сут): *A, B, C* – окраска среза гематоксилином и эозином; *D, E, F* – окраска по Грамму. Голубой стрелкой отмечена мембрана, красной – скопление бактериальных клеток, черной – увеличенная область из квадрата
Figure 7. Histological section of the capsule in the control group. Implantation period was 7 days. Designation: *A, B, C* – hematoxylin-eosin staining of the section, *D, E, F* – Gram staining. The arrows indicate: blue – membrane, red – accumulation of bacterial cells, black – enlarged view of the square

Через 14 сут после имплантации капсулы подверглись значительной ретракции (рис. 8) и не превышали 1 см в диаметре (см. рис. 4, A). Гистологически этот процесс был выражен в плотной «упаковке» содержимого капсулы. Фрагмент мембраны определялся сбоку от центра капсулы, на поверхности мембраны отмечено начало процесса резорбции (см. рис. 8, C, F). Можно предположить, что мембрана располагалась по центру и подавила развитие бактериальной инфекции, т. к. центр капсулы свободен от «следов» бактериальных клеток (см. рис. 8, D).

Обсуждение

Инфекционные осложнения, обусловленные хирургическими вмешательствами, представляют собой серьезную проблему, а антибактериальная терапия в послеоперационном периоде не всегда успешна. Риск возникновения таких грозных осложнений, как медиастинит и перитонит, можно снизить, если использовать разделительный барьер с антибактериальными свойствами пролонгированного действия, которые также будут препятствовать образованию спаек между травмированными поверхностями. Разделительные или противоспаечные мембраны на основе синтетических недеградируемых материалов будут малоэффективны за счет реакции организма пациента на инородное тело, поскольку будут находиться в организме постоянно. Использование биodeградируемых мембран, обладающих антибактериальными свойствами благодаря включению в их состав антибиотиков, могут решить данную проблему: лекарственное вещество будет определенное время выделяться в зоне оперативного вмешательства, оказывая пролонгированный местный антибактериальный эффект, а сама мембрана деградирует по истечении времени.

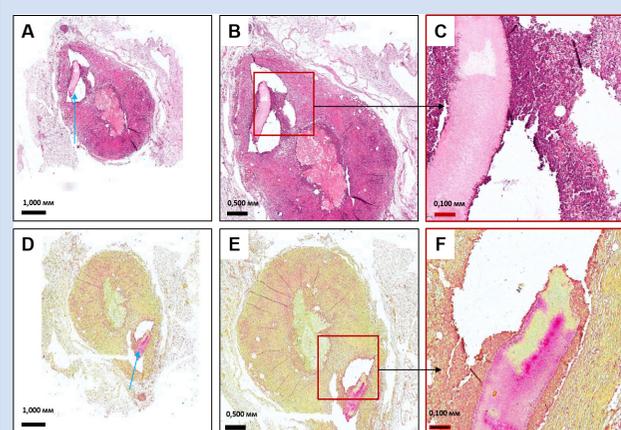


Рисунок 8. Гистологический срез капсулы (срок имплантации – 14 сут): A, B, C – окраска среза гематоксилином и эозином; D, E, F – окраска по Грамму. Голубой стрелкой отмечена мембрана, черной – увеличенная область из квадрата

Figure 8. Histological section of the capsule. The implantation period is 14 days. Designation: A, B, C – hematoxylin-eosin staining of the section, D, E, F – Gram staining. The arrows indicate: blue – membrane, black – enlarged area of the square

Антибактериальный эффект мембран, доказанный в экспериментах *in vitro*, должен быть доказан *in vivo* на лабораторных животных. Грызуны, в нашем случае лабораторные крысы, были выбраны как наиболее удобная и легко воспроизводимая модель инфицированной раны, поскольку являются адаптируемой моделью для изучения возбудителей различных ран человека, включая грамположительные и грамотрицательные, анаэробные аэробные бактерии и грибы [27, 28]. Через 7 сут после инфицирования раны у всех опытных животных развился интенсивный гнойный процесс. Для оценки антибактериальной активности мы не очищали рану от содержимого, чтобы «усложнить» условия проведения эксперимента. Животные не получали какой-либо дополнительной медикаментозной терапии, за исключением обезболивания места имплантации.

В динамике в опытной группе визуально наблюдали редукцию инфекционного процесса, область имплантации уменьшалась в размерах, снижалась гиперемия и отечность. При этом животные контрольной группы на сроке 7 сут после имплантации мембран отличались от опытного аналогичного срока наблюдения ярко выраженным инфекционным процессом. Через 14 сут у всех животных опытной группы раны зажили первичным натяжением.

Гистологическое исследование удаленных капсул подтвердило данные визуального контроля. Мембраны, не содержавшие антибиотик, быстрее подвергались резорбции за счет воздействия бактерий. В опытных образцах, содержавших мембраны с тигециклином, наблюдали в динамике снижение количества бактериальных клеток, при этом сама мембрана более медленно подвергалась биодеструкции. Лишь к 14-м сут наблюдения отмечено начало деструкции мембраны с поверхности вследствие действия макрофагов. Ни в одном образце специфическая окраска не показала скопления живых бактерий в отличие от группы контроля.

Заключение

Полученные результаты подтвердили высокую антибактериальную активность мембран, содержащих тигециклин. Несмотря на сложные условия проведения эксперимента – имплантация мембран в рану с выраженным инфекционным процессом и наличием гнойного содержимого, мембраны подавили развитие стафилококковой инфекции, уменьшили интенсивность воспалительного процесса и привели к полному заживлению раны.

Конфликт интересов

Ю.А. Кудрявцева заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.Ю. Канонькина заявляет об отсутствии конфликта интересов. Н.А. Ефремова заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Результаты получены при поддержке Российской Федерации в лице Министерства науки и высшего образования РФ в рамках Соглашения о предоставлении из федерального бюджета грантов в форме субсидий от 30 сентября 2022 г. № 075-15-2022-1202, комплексной научно-технической программы полного инновационного цикла «Разработка и внедрение комплекса технологий в областях разведки

и добычи твердых полезных ископаемых, обеспечения промышленной безопасности, биоремедиации, создания новых продуктов глубокой переработки из угольного сырья при последовательном снижении экологической нагрузки на окружающую среду и рисков для жизни населения» (утвержденной распоряжением Правительства Российской Федерации от 11 мая 2022 г. № 1144-р).

Информация об авторах

Кудрявцева Юлия Александровна, главный научный сотрудник отдела экспериментальной медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; SPIN-код 1925-5654; **ORCID** 0000-0002-6134-7468

Канонькина Анастасия Юрьевна, младший научный сотрудник лаборатории молекулярной, трансляционной и цифровой медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; SPIN-код 3162-8811; **ORCID** 0000-0003-2810-3100

Ефремова Наталья Александровна, врач-бактериолог лаборатории клинической диагностики федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; SPIN-код 7588-3503; **ORCID** 0009-0007-7750-3940

Вклад авторов в статью

КЮА – вклад в дизайн исследования, анализ и интерпретация данных исследования, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

КАЮ – получение и анализ данных исследования, корректура статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

ЕНА – получение, анализ и интерпретация данных исследования, корректура статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

Author Information Form

Kudryavtseva Yulia A., PhD, Leading Researcher, Department of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-6134-7468

Kanonykina Anastasia Yu., Junior Researcher, Laboratory of Molecular, Translational and Digital Medicine, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-2810-3100

Efremova Natalia A., Bacteriologist, Clinical Diagnostic Laboratory, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0009-0007-7750-3940

Author Contribution Statement

KYuA – contribution to the design of the study, data analysis and interpretation, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content

KAYu – data collection and analysis, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

ENA – data collection, analysis and interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Weiser T.G., Haynes A. B., Molina G., Lipsitz S.R., Esquivel M.M., Uribe-Leitz T., Fu R., Azad T., Chao T.E., Berry W.R., Gawande A.A. Size and distribution of the global volume of surgery in 2012. *Bull World Health Organ.* 2016; 94(3): 201–209F. doi: 10.2471/BLT.15.159293
- Ten Broek R.P., Bakkum E.A., Laarhoven C.J., van Goor H. Epidemiology and prevention of postsurgical adhesions revisited. *Ann Surg.* 2016;263(1):12–19. doi: 10.1097/SLA.0000000000001286
- Маркосьян С.А., Лысяков Н.М. Этиология, патогенез и профилактика спайкообразования в абдоминальной хирургии. *Новости хирургии.* 2018;26 (6): 735–744. doi: 10.18484/2305-0047.2018.6.735
- Шишкова Д.К., Насонова М.В., Кудрявцева Ю.А. Этиология, патогенез и профилактика спаечного процесса. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.* 2017; 6: 143-149. doi:10.17802/2306-1278-2017-6-3-143-149
- Hassanabad A.F., Zarzycki A. N., Jeon K., Dundas J.A., Vasanthan V., Deniset J.F., Fedak P.W.M. Prevention of Post-Operative Adhesions: A Comprehensive Review of Present and Emerging Strategies. *Biomolecules.* 2021; 11(7): 1027. doi: 10.3390/biom11071027
- Mais V. Peritoneal adhesions after laparoscopic gastrointestinal surgery. *World J Gastroenterol.* 2014;20(17):4917-25. doi: 10.3748/wjg.v20.i17.4917
- Андреев А.А., Остроушко А.П., Кириянова Д.В., Сотникова Е.С., Бритиков В.Н. Спаечная болезнь брюшной полости. *Вестник экспериментальной и клинической хирургии.* 2017; 1(4):320-326. doi: 10.18499/2070-478X-2017-10-4-320-326
- Cannata A., Petrella D., Russo C.F., Bruschi G., Fratto P., Gambacorta M., Martinelli L. Postsurgical intrapericardial

adhesions: mechanisms of formation and prevention. *Ann Thorac Surg.* 2013;95(5):1818-26. doi: 10.1016/j.athoracsur.2012.11.020.

9. Бокерия Л.А., Сивцев В.С. Послеоперационный спаечный перикардит: факторы риска, патогенез и методы профилактики. *Анналы хирургии.* 2014;6:7-15.

10. Попов Д.А. Послеоперационные инфекционные осложнения в кардиохирургии. *Анналы хирургии.* 2013; 5:15–21.

11. Чернявский А.М., Таркова А.Р., Рузमतов Т.М., Морозов С.В., Григорьев И.А. Инфекции в кардиохирургии. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова.* 2016;(5):64-68. doi:10.17116/hirurgia2016564-68

12. Абакумов М.М. Диагностика и лечение гнойного медиастенита – особая глава в истории хирургии. *Хирургия. Журнал хирургии им. Н.И. Пирогова.* 2019;(3):105-110. doi:10.17116/hirurgia2019031105

13. Kolasiński W. Surgical site infections - review of current knowledge, methods of prevention. *Pol Przegl Chir.* 2018;91(4):41-47. doi: 10.5604/01.3001.0012.7253

14. Степин, А.В. Этиология инфекции области хирургического вмешательства после операций на открытом сердце: одноцентровое десятилетнее наблюдение. *РМЖ.* 2022;7:2–6.

15. Абдоминальная хирургическая инфекция: Российские национальные рекомендации / под ред. акад. Б.Р. Гельфанда, акад. РАН А.И. Кириенко, проф. Н.Н. Хачатрян. 2-е изд., перераб. и доп. Moscow: ООО «Медицинское информационное агентство», 2018. 168 с.

16. Aga E., Keinan-Boker L., Eithan A., Mais T., Rabinovich A., Nassar F. Surgical site infections after abdominal surgery: incidence and risk factors. A prospective cohort study. *Infect Dis (Lond).* 2015;47(11):761-767. doi:10.3109/23744235.2015.1055587

17. Хромова В. Н. Постгоспитальные послеоперационные осложнения в абдоминальной хирургии. *Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки.* 2011;2(18):128-135.

18. Рыбаков К.Д., Седнев Г.С., Морозов А.М., Рыжова Т.С., Минакова Ю.Е. Профилактика формирования спаечного процесса брюшной полости (обзор литературы). *Вестник новых медицинских технологий.* 2022; 29(1):22–28. doi: 10.24412/1609-2163-2022-1-22-28.

19. Brochhausen C., Schmitt V.H., Planck C.N., Rajab T.K., Hollemann D., Tappich C., Krämer B., Wallwiener C., Hierlemann H., Zehbe R., Planck H., Kirkpatrick C.J. Current strategies and future perspectives for intraperitoneal adhesion prevention. *J Gastrointest Surg* 2012; 16(6): 1256–1274. doi: 10.1007/s11605-011-1819-9

20. Head W.T., Paladugu N., Kwon J.H., Gerry B., Hill M.A., Brennan E.A., Kavarana M.N., Rajab T.K. Adhesion barriers in cardiac surgery: A systematic review of efficacy. *J Card Surg.* 2022;37(1):176-185. doi: 10.1111/jocs.16062.

21. Кузнецова М.В., Кузнецова М.П., Афанасьевская Е.В., Самарцев В.А. Экспериментальное обоснование использования противоспаечного барьера на основе коллагена в комбинации с биоцидами в условиях абдоминальной хирургической инфекции. *Современные технологии в медицине.* 2018; 10(2): 66–75. doi:10.17691/stm2018.10.2.07

22. Fujita M., Policastro G.M., Burdick A., Lam H.T., Ungerleider J.L., Braden R.L., Huang D., Osborn K.G., Omens J.H., Madani M.M., Christman K.L. Preventing postsurgical cardiac adhesions with a catechol-functionalized oxime hydrogel. *Nat Commun.* 2021;12(1):3764. doi: 10.1038/s41467-021-24104-w.

23. Самарцев В.А., Кузнецова М.В., Гаврилов В.А. Кузнецова М.П., Паршаков А.А. Противоспаечные барьеры в абдоминальной хирургии: современное состояние проблемы. *Пермский медицинский журнал.* 2017;XXXIV(2):87-93.

24. Кудрявцева Ю.А., Каноныкина А.Ю., Шишкова Д.К., Ефремова Н.А., Онищенко П.С., Барбараш Л.С. Биодegradуемые противоспаечные мембраны с антибактериальными свойствами для применения в хирургии. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.* 2023;12(4S): 80-89. doi: 10.17802/2306-1278-2023-12-4S-80-89

25. Профилактика инфекций области хирургического вмешательства. *Клинические рекомендации.* Н. Новгород: Изд-во «Ремедиум Приволжье»; 2018.

26. Кудрявцева Ю. А., Каноныкина А. Ю., Ефремова Н. А., Кошелев В. А. Биосовместимость и особенности деградации полимерных противоспаечных мембран с антибактериальной активностью. *Фундаментальная и клиническая медицина.* 2023;8(4): 54-64. doi:10.23946/2500-0764-2023-8-4-54-64

27. Гуменюк С.Е., Гайворонская Т.В., Гуменюк А.С., Ушмаров Д.И., Исянова Д.Р. Моделирование раневого процесса в экспериментальной хирургии. *Кубанский научный медицинский вестник.* 2019;26(2):18-25. doi:10.25207/1608-6228-2019-26-2-18-25

28. Смоленцев Д.В., Лукина Ю.С., Бионьшев-Абрамов Л.Л., Сержникова Н.Б., Васильев М.Г., Сенягин А.Н., Пхакадзе Т.Я. Модели создания гнойно-септического воспаления большеберцовой кости у крысы для оценки действия биорезорбируемых материалов с антимикробными препаратами. *Гений ортопедии.* 2023;29(2):190-203. doi:10.18019/1028-4427-2023-29-2-190-203.

REFERENCES

1. Weiser T.G., Haynes A. B., Molina G., Lipsitz S.R., Esquivel M.M., Uribe-Leitz T., Fu R., Azad T., Chao T.E., Berry W.R., Gawande A.A. Size and distribution of the global volume of surgery in 2012. *Bull World Health Organ.* 2016; 94(3): 201–209F. doi: 10.2471/BLT.15.159293

2. Ten Broek R.P., Bakkum E.A., Laarhoven C.J., van Goor H. Epidemiology and prevention of postsurgical adhesions revisited. *Ann Surg.* 2016;263(1):12–19. doi: 10.1097/SLA.0000000000001286

3. Markosyan S.A., Lysyakov N.M. Etiology, Pathogenesis and Prophylaxis of Adhesions in Abdominal Surgery. *Novosti Khirurgii.* 2018; 26 (6): 735-744. doi: 10.18484/2305-0047.2018.6.735 (In Russian)

4. Shishkova D.K., Nasonova M.V., Kudryavtseva Y.A. Etiology, pathogenesis and prevention of adhesive disease. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2017;(3):143-149. doi:10.17802/2306-1278-2017-6-3-143-149 (In Russian)

5. Hassanabad A.F., Zarzycki A. N., Jeon K., Dundas J.A., Vasanthan V., Deniset J.F., Fedak P.W.M. Prevention of Post-

Operative Adhesions: A Comprehensive Review of Present and Emerging Strategies. *Biomolecules.* 2021; 11(7): 1027. doi: 10.3390/biom11071027

6. Mais V. Peritoneal adhesions after laparoscopic gastrointestinal surgery. *World J Gastroenterol.* 2014;20(17):4917-25. doi: 10.3748/wjg.v20.i17.4917

7. Andreev A.A., Ostroushko A.P., Sotnikova E.S., Kiryanova D.V., Britikov V.N. Adhesive Disease of the Abdominal Cavity. *Journal of experimental and clinical surgery* 2017; 10: 4: 320-326. doi: 10.18499/2070-478X-2017-10-4-320-326. (In Russian)

8. Cannata A., Petrella D., Russo C.F., Bruschi G., Fratto P., Gambacorta M., Martinelli L. Postsurgical intrapericardial adhesions: mechanisms of formation and prevention. *Ann Thorac Surg.* 2013;95(5):1818-26. doi: 10.1016/j.athoracsur.2012.11.020.

9. Bockeria L.A., Sivtsev V.S. Postoperative pericardial adhesion: risk factors, pathogenesis and preventive methods *Annaly khirurgii.* 2014; 6: 7–15. (In Russian)

10. Popov D. A. Postoperative infectious complications in cardiac surgery. *Annals of Surgery (Russia)* 2013;5:15-21. (in Russian)
11. Cherniavskii A.M., Tarkova A.R., Ruzmatov T.M., Morozov S.V., Grigor'ev I.A. Infections in cardiac surgery. *Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2016;(5):64-68. doi:10.17116/hirurgia2016564-68 (In Russian)
12. Abakumov M.M. Diagnosis and treatment of suppurative mediastinitis — a special chapter in the history of surgery. *Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2019;(3):105-110. doi:10.17116/hirurgia2019031105 (In Russian)
13. Kolasiński W. Surgical site infections - review of current knowledge, methods of prevention. *Pol Przegl Chir*. 2018;91(4):41-47. doi: 10.5604/01.3001.0012.7253
14. Stepin AV. Etiology of the surgical site infection after open-heart surgery: single-center ten-year follow-up. *RMJ*. 2022;7:2-6. (in Russian)
15. Abdominal'naya khirurgicheskaya infektsiya: Rossiyskie natsional'nye rekomendatsii / BR Gel'fanda, AI Kirienko, NN Khachatryan, editors. 2nd ed. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo, 2018. (in Russian)
16. Aga E., Keinan-Boker L., Eithan A., Mais T., Rabinovich A., Nassar F. Surgical site infections after abdominal surgery: incidence and risk factors. A prospective cohort study. *Infect Dis (Lond)*. 2015;47(11):761-767. doi:10.3109/23744235.2015.1055587
17. Khromova V.N. Postgospital'nye posleoperatsionnye oslozhneniya v abdominal'noy khirurgii. *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedeniy. Povolzhskiy region. Meditsinskie nauki*. 2011;2(18):128-135. (in Russian)
18. Rybakov K.D., Sednev G.S., Morozov A.M., Ryzhova T.S., Minakova Yu.Ye. Prevention of the formation of adhesions in the abdominal cavity (literature review). *Journal of New Medical Technologies*. 2022;1:22-28. doi: 10.24412/1609-2163-2022-1-22-28. (In Russian)
19. Brochhausen C., Schmitt V.H., Planck C.N., Rajab T.K., Hollemann D., Tappich C., Krämer B., Wallwiener C., Hierlemann H., Zehbe R., Planck H., Kirkpatrick C.J. Current strategies and future perspectives for intraperitoneal adhesion prevention. *J Gastrointest Surg* 2012; 16(6): 1256–1274. doi: 10.1007/s11605-011-1819-9
20. Head W.T., Paladugu N., Kwon J.H., Gerry B., Hill M.A., Brennan E.A., Kavarana M.N., Rajab T.K. Adhesion barriers in cardiac surgery: A systematic review of efficacy. *J Card Surg*. 2022;37(1):176-185. doi: 10.1111/jocs.16062.
21. Kuznetsova M.V., Kuznetsova M.P., Afanasyevskaya E.V., Samartsev V.A. Experimental Grounds for Using Collagen-Based Anti-Adhesion Barrier Coated with Biocides for Prevention of Abdominal Surgical Infection. *Sovremennye tehnologii v medicine* 2018; 10(2): 66-75. doi:10.17691/stm2018.10.2.07 (In Russian)
22. Fujita M., Policastro G.M., Burdick A., Lam H.T., Ungerleider J.L., Braden R.L., Huang D., Osborn K.G., Omens J.H., Madani M.M., Christman K.L. Preventing postsurgical cardiac adhesions with a catechol-functionalized oxime hydrogel. *Nat Commun*. 2021;12(1):3764. doi: 10.1038/s41467-021-24104-w.
23. Samartsev VA, Kuznetsova MV, Gavrilo V, Kuznetsova MP, Parshakov AA. Anticommissural barriers in abdominal surgery: up-to-date state of problem. *Perm medical journal*. 2017;XXXIV(2):87-93.(in Russian)
24. Kudryavtseva Yu.A., Kanonykina A.Yu., Shishkova D.K., Efremova N.A., Onishchenko P.S., Barbarash L.S. Biodegradable anti-adhesive membranes with antibacterial properties for use in surgery. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2023;12(4S): 80-89. doi: 10.17802/2306-1278-2023-12-4S-80-89 (In Russian)
25. Profilaktika infekcij oblasti hirurgicheskogo vmeshatel'stva. *Klinicheskie rekomendacii. NizhnyNovgorod: Izd-vo «Remedium Privolzh'e»*;2018. (In Russian)
26. Kudryavtseva Yu.A., Kanonykina A.Yu., Efremova N.A., Koshelev V.A. Biocompatibility and features of degradation of polymer anti-adhesion membranes with antibacterial activity. *Fundamental and Clinical Medicine*. (In Russ.). 2023;8(4): 54-64. doi:10.23946/2500-0764-2023-8-4-54-64 (In Russian)
27. Gumenyuk S.E., Gaivoronskaya T.V., Gumenyuk A.S., Ushmarov D.I., Isyanova D.R. Simulation of wound process in experimental surgery. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2019;26(2):18-25. doi:10.25207/1608-6228-2019-26-2-18-25 (In Russian)
28. Smolentsev D.V., Lukina Yu.S., Bionyshev-Abramov L.L., Serezhnikova N.B., Vasiliev M.G., Senyagin A.N., Pkhakadze T.Ya. Models for purulent septic inflammation of the tibia in rats to assess the effect of bioresorbable materials with antimicrobial drugs. *Genij Ortopedii*. 2023;29(2):190-203. doi:10.18019/1028-4427-2023-29-2-190-203. (In Russian)

Для цитирования: Кудрявцева Ю.А., Канонькина А.Ю., Ефремова Н.А. Антибактериальная эффективность биodeградируемых мембран, содержащих тигециклин, в эксперименте *in vivo*. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2024;13(3S): 110-119. DOI: 10.17802/2306-1278-2024-13-3S-110-119

To cite: Kudryavtseva Yu.A., Kanonykina A.Y., Ephremova N.A. Antibacterial effectiveness of biodegradable membranes containing tigecycline in an *in vivo* experiment. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2024;13(3S): 110-119. DOI: 10.17802/2306-1278-2024-13-3S-110-119