

Влияние ципрофлоксацина на динамику формирования биопленок штаммами *Staphylococcus Epidermidis*, выделенными при имплантат-ассоциированной инфекции

© И.В.БАБУШКИНА, И.А.МАМОНОВА, В.Ю.УЛЬЯНОВ, С.П.ШПИНЯК, А.С. БОНДАРЕНКО

Научно-исследовательский институт травматологии, ортопедии и нейрохирургии,

ул. им. Н.Г. Чернышевского, д. 148, Саратов, 410002, Российская Федерация

Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского, ул. Большая Казачья, д. 112/2, Саратов, 410012, Российская Федерация

Обоснование. Формирование микробной биопленки при имплантат-ассоциированной инфекции после эндопротезирования крупных суставов снижает информативность традиционных микробиологических методов диагностики и ограничивает спектр эффективных антимикробных препаратов. При назначении этиотропной терапии перипротезной инфекции необходимо учитывать не только антибактериальное действие препарата, но и его влияние на биопленкообразование. Терапия ципрофлоксацином может являться фактором риска развития биопленочной перипротезной инфекции, вызванной полирезистентными штаммами стафилококка.

Цель. Изучить влияние субингибирующих и терапевтических доз ципрофлоксацина на формирование биопленок штаммами *Staphylococcus epidermidis*, выделенных при имплантат-ассоциированной инфекции.

Методы. Исследовано влияние различных концентраций ципрофлоксацина на 15 штаммов *St. epidermidis*, выделенных от 83 пациентов с глубокой перипротезной инфекцией после первичного эндопротезирования коленного сустава, получивших лечение в НИИТОН СГМУ в 2018-2019 гг. Проведено исследование рассчитанных концентраций ципрофлоксацина на планктонную культуру, формирующиеся и предварительно сформированные биопленки. Моделирование биопленок проводили по методу G.D.Christensen в условиях *in vitro* с определением оптической плотности спиртовых элюатов генцианового фиолетового в полистироловых микропластиках.

Результаты. Показано, что ципрофлоксацин в дозе 0,01 мкг/мл подавляет рост планктонных форм на 50% и статистически достоверно ($p=0,001$) стимулирует формирование микробной биопленки по сравнению с контролем без добавления антибиотика. Концентрация ципрофлоксацина 0,03 мкг/мл на 90% подавляет рост планктонных форм, статистически достоверно ($p=0,001$) стимулирует формирование биопленок и активирует дальнейшее увеличение массы ранее сформированных микробных биопленок. Увеличение концентрации ципрофлоксацина до 0,05 мкг/мл полностью подавляет рост планктонных форм и статистически достоверно стимулирует дальнейший рост предварительно сформированной биопленки. Применение ципрофлоксацина в концентрациях 1-3 мкг/мл статистически достоверно ($p=0,001$) ингибирует формирование микробной биопленки, но не оказывает воздействия на предформированную биопленку.

Заключение. Обнаружен дозозависимый эффект ципрофлоксацина в отношении клинических штаммов *St. epidermidis*: субингибирующие и терапевтические концентрации обладают стимулирующим влиянием на формирование и дальнейшее увеличение массы предварительно сформированных микробных биопленок, что необходимо учитывать при назначении этиотропной терапии имплантат-ассоциированных осложнений эндопротезирования крупных суставов

Ключевые слова: имплантат-ассоциированное воспаление; биопленки; ципрофлоксацин; *Staphylococcus epidermidis*

Effects of Ciprofloxacin on the Dynamics of Biofilm Formation by *Staphylococcus Epidermidis* Strains Isolated from Implant-Associated Infection

© I.V. BABUSHKINA, I.A. MAMONOVA, V.YU. ULYANOV, S.P. SHPINYAK, A.S. BONDARENKO

Scientific Research Institute of Traumatology, Orthopedics and Neurosurgery (NIITON SSMU), Saratov, Russian Federation

V.I. Razumovsky Saratov State Medical University, Saratov, Russian Federation

Introduction. The formation of a microbial biofilm in implant-associated infection after arthroplasty of large joints reduces the informative value of traditional microbiological diagnostic methods and limits the range of effective antimicrobial drugs. When prescribing etiotropic therapy for periprosthetic joint infection, it is necessary to take into account not only the antibacterial effect of the drug, but also its effect on biofilm formation. Ciprofloxacin therapy may be a risk factor for the development of biofilm periprosthetic infection caused by multidrug-resistant staphylococcal strains.

The aim of research was to study the effect of sub-inhibiting and therapeutic doses of ciprofloxacin on biofilm formation by *Staphylococcus epidermidis* strains isolated from implant-associated infection.

Materials and methods. The authors studied the effect of various concentrations of ciprofloxacin on 15 strains of *St. epidermidis* isolated from 83 patients with deep periprosthetic joint infection after primary knee arthroplasty, treated at NIITON SSMU in 2018-2019. The effect of the calculated concentrations of ciprofloxacin on the planktonic culture, forming and preformed biofilms was investigated. Biofilm simulation was performed according to the method described by G.D. Christensen under *in vitro* conditions

with determination of the optical density of alcohol eluates of gentian violet in polystyrene microplates.

Results. It was demonstrated that ciprofloxacin in a dose 0.01 µg/ml inhibits the growth of planktonic forms by 50% and statistically significantly ($p = 0.001$) stimulates formation of microbial biofilms as compared to the control without antibiotic addition. Concentration of ciprofloxacin equal 0.03 µg/ml inhibits the growth of planktonic forms by 90%, statistically significantly ($p = 0.001$) stimulates formation of biofilms and activates further increase in the mass of pre-formed microbial biofilms. An increase in the concentration of ciprofloxacin to 0.05 µg/ml completely inhibits the growth of planktonic forms and statistically significantly stimulates further growth of preformed biofilms.

The use of ciprofloxacin at concentrations equal 1-3 µg/ml statistically significantly ($p = 0.001$) inhibits the formation of microbial biofilms, but does not affect the preformed biofilm.

Conclusions. Thus, there has been found a dose-dependent effect of ciprofloxacin towards clinical strains of *St. epidermidis*: subinhibitory and therapeutic concentrations of the drug have a stimulating effect on the formation and further increase in the mass of the preformed microbial biofilms. This fact must be taken into account when prescribing etiotropic therapy for implant-associated complications following large joint replacements.

Keywords: implant-associated inflammation; biofilms; ciprofloxacin; *Staphylococcus epidermidis*

Имплантат-ассоциированное воспаление после тотального эндопротезирования крупных суставов является наиболее серьезным осложнением, в значительной мере ухудшающим результаты хирургического вмешательства и требующим больших материальных затрат на лечение пациента, частота перипротезной инфекции (ППИ) колеблется около 2-4,5% после первичного эндопротезирования [1, 2]. Наиболее частыми этиологическими агентами имплантат-ассоциированной инфекции в травматологии и ортопедии являются микроорганизмы рода *Staphylococcus*, частота выделения которых, по данным разных авторов, составляет 35-90% [3, 4].

Сложности диагностики и лечения имплантат-ассоциированного воспаления связаны с переходом ее возбудителей в sessильную форму и формированием микробной биопленки, что снижает информативность традиционных микробиологических методов диагностики и ограничивает спектр эффективных антимикробных препаратов для лечения ППИ [5]. По данным различных исследователей, ципрофлоксацин и другие представители фторхинолонов относят к высокоэффективным антибиотикам при лечении инфекций, связанных с формированием микробной биопленки [6].

Однако существуют исследования, рассматривающие предшествующую терапию ципрофлоксацином как фактор риска возникновения стафилококковой перипротезной инфекции, вызванной полирезистентными, в том числе, метициллинрезистентными штаммами, что связано с индукцией фторхинолонами продукции фибронектин-связывающих белков, являющихся факторами адгезии стафилококка, приводящими к формированию микробных биопленок [7, 8].

В настоящее время стратегия этиологической диагностики и антибактериальной терапии имплантат-ассоциированных осложнений в травматологии и ортопедии нуждается в существенном пересмотре в связи появлением данных об основной роли биопленок в патогенезе имплантат-ассоциированной инфекции

Цель

Изучить влияние субингибирующих и терапевтических доз ципрофлоксацина на формирование био-

пленок штаммами *Staphylococcus epidermidis*, выделенными при имплантат-ассоциированной инфекции.

Материалы и методы

В работе изучено 15 штаммов *St. epidermidis*, полученных от 83 пациентов с глубокой перипротезной инфекцией после первичного эндопротезирования коленного сустава, получавших лечение в НИИТОН СГМУ в 2018-2019 гг., диагноз был подтвержден клиническими, инструментальными и лабораторными методами исследования. Для микробиологического исследования использовали не только традиционные микробиологические методы: исследование отделяемого ран, аспирата из полости сустава, но и методы, предполагающие деструкцию биопленки – гомогенизированные тканевые биоптаты, жидкость после соникации удаленных эндопротезов, что позволяет повысить информативность микробиологической диагностики, особенно в случае малосимптомного течения перипротезной инфекции. Идентификацию возбудителей осуществляли с использованием анализатора BD BBL™ Crystal™ AutoReader (Becton Dickinson, США)

Готовили 18-часовую суспензию клеток *St. Epidermidis* $5 \cdot 10^6$ КОЕ/мл в ГРМ-бульоне с глюкозой, которую использовали в качестве положительного контроля. К суспензии добавляли раствор ципрофлоксацина (0,01-3,0 мкг/мл) в ГРМ-бульоне с глюкозой. Стерильный ГРМ-бульон использовали в качестве отрицательного контроля.

Рассчитанные концентрации ципрофлоксацина смешивали с бактериальной суспензией в стерильных пробирках, вносили в лунки по 150 мкл, планшеты инкубировали при 37°C в течение 24 часов, после чего питательную среду с планктонной культурой переносили в стерильный 96-луночный планшет для измерения оптической плотности (планктонная культура 1). В лунки добавляли 0,01%-ный раствор кристаллического фиолетового на 30 минут, затем краситель удаляли, лунки трижды промывали 0,9%-ным раствором NaCl, добавляли по 200 мкл спирта для экстрагирования генцианового фиолетового на 30 мин. Затем измеряли оптическую плотность элюатов на микропланшетном

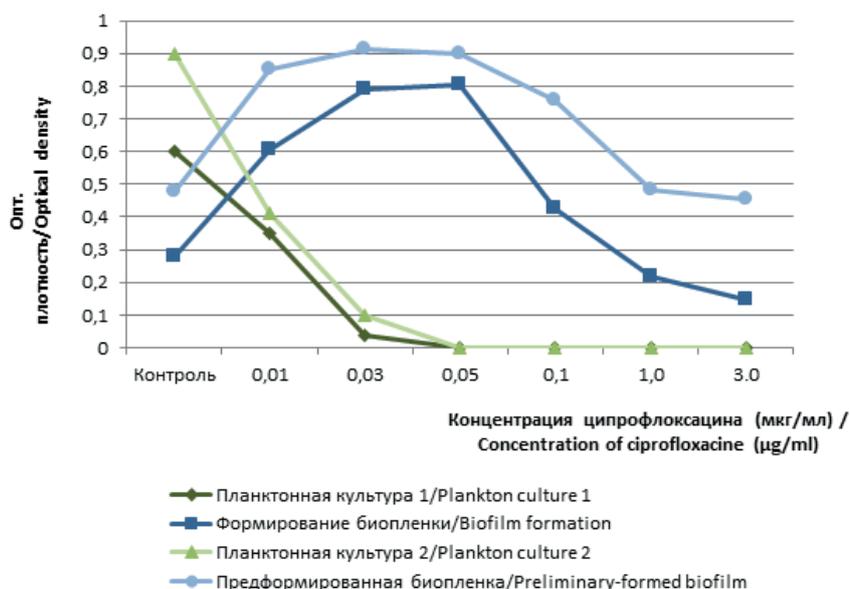


Рис. 1. Влияние ципрофлоксацина на рост планктонных клеток и формирование биопленок клиническими штаммами *St. epidermidis*.

Fig. 1. Ciprofloxacin effect on the growth of plankton cells and biofilm formation by *St. epidermidis* clinical strains.

спектрофотометре (Anthos 2020, Австрия) при длине волны 540 нм.

Также изучено влияние выбранных концентраций ципрофлоксацина на предварительно сформированные биопленки, для чего на первом этапе в лунки полистиролового планшета вносили суспензию клинических штаммов *S. epidermidis* для формирования биопленок, инкубировали 24 часа при 37°C, планктонные клетки переносили в стерильный планшет для измерения оптической плотности (планктонная культура 2), промывали стерильным 0,9% раствором NaCl. На втором этапе в лунки с предварительно сформированной микробной биопленкой добавляли ГРМ-бульон, содержащий рассчитанные концентрации ципрофлоксацина (от 0,01 мкг/мл до 3 мкг/мл), инкубировали 24 часа при 37°C, проводили окраску микробной биопленки по стандартной методике и определение оптической плотности спиртовых элюатов генцианового фиолетового на спектрофотометре, данные оптической плотности представлены в таблице 1 и на рисунке 1.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием программы Statistica 10.0. Проверку вариационных рядов на нормальность распределения выполняли по критерию Шапиро – Уилка. При статистическом анализе использовали непараметрические методы исследования с вычислением средней (M), стандартного отклонения средней (\pm SD), медианы (Me), 25-го и 75-го квартилей (Q). Для сравнения трех независимых выборок использовали непараметрический дисперсионный анализ Краскела – Уоллиса. Для сравнения двух независимых выборок использовали тест Манна-Уитни. Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Проведено микробиологическое исследование 134 образцов клинического материала от 83 пациентов с подтвержденной ППИ: 37,5% образцов не дали бактериального роста, в 27,5% случаев выявлены микробные ассоциации, в 67% случаев – монокультура. Отмечено преобладание бактерий рода *Staphylococcus* – 34, 1% составили штаммы *St. Epidermidis* и 27,3% – штаммы *St. Aureus*. Для исследования влияния различных концентраций ципрофлоксацина на планктонные и биопленочные культуры отобрано 15 штаммов *St. epidermidis*, выделенных из монокультуры.

Для исследования влияния различных концентраций ципрофлоксацина на планктонные и биопленочные культуры отобрано 15 штаммов *St. epidermidis*, выделенных из монокультуры. Установлено, что концентрация 0,01 мкг/мл снижала оптическую плотность суспензии клинических штаммов на 50% по сравнению с контролем, концентрация 0,03 мкг/мл – на 90%, 0,05 мкг/мл приводила к полному подавлению роста планктонной формы клинических штаммов *St. Epidermidis* (планктонная культура 1), данные представлены на рисунке 1.

Субингибирующие и ингибирующие для планктонных клеток концентрации ципрофлоксацина были использованы для изучения их влияния на процессы биопленкообразования. Значения оптической плотности элюатов генцианового фиолетового, полученные при формировании биопленки в присутствии рассчитанных концентраций ципрофлоксацина, и влиянии ципрофлоксацина на предварительно сформированную биопленку, представлены на рисунке 1 и в таблице 1.

Таблица 1. Оптическая плотность экстрактов генцианвиолета, полученных при формировании биопленки клиническими штаммами *St. epidermidis***Table 1.** Optical density of gentian violet extracts obtained at biofilm formation by *St. epidermidis* strains

Группа / Group	Концентрация ципрофлоксацина, мкг/мл / Concentration, µg/mL	Формирование биопленки / Biofilm formation	Предформированная биопленка / Preliminary-formed biofilm
1	Контроль без антибиотика / Control without antibiotic	0,281 (0,230; 0,427) P ¹⁻³ =0,000261 P ¹⁻⁴ =0,000192	0,479 (0,419; 0,543) P ¹⁻² =0,000527
2	0,01	0,607 (0,456; 0,729) P ²⁻⁶ =0,005683 P ²⁻⁷ =0,000012	0,854 (0,711; 0,978) P [*] =0,017842
3	0,03	0,789 (0,679; 0,930) P ³⁻⁵ =0,039910 P ³⁻⁶ =0,000006 P ³⁻⁷ =0,000001	0,911 (0,825; 0,978) P ³⁻¹ =0,000021
4	0,05	0,803 (0,712; 0,985) p ⁴⁻⁵ =0,031869 p ⁴⁻⁶ =0,000004 p ⁴⁻⁷ =0,000001	0,897 (0,856; 1,134) p ⁴⁻¹ =0,000010 p ⁴⁻⁶ =0,000043
5	0,1	0,428 (0,342; 562) p ⁵⁻⁷ =0,014042	0,759 (0,562; 0,834)
6	1	0,219 (0,156; 0,278)	0,485 (0,345; 0,567) P ⁶⁻² =0,001775
7	3	0,145 (0,089; 0,205)	0,456 (0,389; 0,589) p ⁷⁻² =0,00026 p ⁷⁻³ =0,000009 p ⁷⁻⁴ =0,000004

Примечания: в таблице приведены значения медианы и квартилей (25%; 75%); p - показатель достоверности различий групп при использовании различных концентраций ципрофлоксацина; p* - статистические различия между влиянием ципрофлоксацина в концентрации 0,01 мкг/мл на формирование биопленки и предформированную биопленку

Note: the table shows median and quartile values (25%; 75%); p – confidence index for various groups when using various ciprofloxacin concentrations; p* – statistical difference between the effect of 0.01 µg/mL ciprofloxacin concentration on biofilm formation and preliminary-formed biofilm

Концентрация ципрофлоксацина 0,01 мкг/мл вызывала повышение оптической плотности элюатов генцианового фиолетового в 2,16 раза у формирующейся биопленки по отношению к контролю без добавления антибиотика. Ципрофлоксацин в концентрациях 0,03-0,05 мкг/мл достоверно (p=0,001) увеличивал интенсивность биопленкообразования по сравнению с контролем, что отражено в таблице 1.

При дальнейшем увеличении концентрации ципрофлоксацина до 1,0 мкг/мл наблюдали статистически достоверное (p<0,05) уменьшение оптической плотности элюатов красителя по сравнению с максимальными уровнями. Концентрация антибиотика 3 мкг/мл приводила к снижению оптической плотности элюатов ниже показателей контроля без антибиотика,

следовательно, ципрофлоксацин в этой дозе ингибирует формирование биопленок.

Также в таблице 1 приведены результаты влияния выбранных концентраций ципрофлоксацина на биопленки, предварительно сформированные в полистироловых планшетах в течение 24 часов. В лунках положительного контроля без добавления антибиотика отмечали повышение оптической плотности суспензии планктонных микроорганизмов вследствие активного диспергирования планктонных форм из биопленки и тенденцию к увеличению оптической плотности элюатов генцианового фиолетового по сравнению с этапом формирования биопленки в течение 24 часов, что свидетельствовало о дальнейшем росте биопленки.

Концентрации ципрофлоксацина 0,01-0,03 мкг/мл обладали субингибирующим действием на планктонную форму *St. Epidermidis*. При концентрации антибиотика 0,5 мкг/мл и выше отмечали полное подавление роста планктонных бактерий (планктонная культура 2), результаты отражены на рисунке 1.

При изучении влияния рассчитанных концентраций антибиотика на предварительно сформированную биопленку установлено, что ципрофлоксацин в концентрациях 0,01-0,05 мкг/мл статистически достоверно ($p=0,001$) увеличивал оптическую плотность элюатов красителя по сравнению с контролем, что свидетельствовало о стимулирующем влиянии этих концентраций антибиотика на дальнейший рост предформированной биопленки.

Концентрация ципрофлоксацина 1,0-3,0 мкг/мл вызывала статистически достоверное ($p<0,05$) уменьшение оптической плотности элюатов красителя по сравнению с максимальным уровнем, следовательно, можно говорить об отсутствии дальнейшего стимулирующего действия на рост предформированной биопленки. Однако, следует отметить, что влияние даже максимально используемой концентрации ципрофлоксацина (3 мкг/мл) не вызывало деструкции предформированной биопленки, оптическая плотность элюатов красителей оставалась выше, чем у предформированной биопленки без воздействия ципрофлоксацина.

Также необходимо отметить статистически достоверное ($p=0,018$) увеличение массы предформированной микробной биопленки по сравнению с формирующейся биопленкой при концентрации ципрофлоксацина 0,01 мкг/мл.

Обнаружен дозозависимый эффект ципрофлоксацина в отношении клинических штаммов *S. Epidermidis*: низкие концентрации (0,01-0,05 мкг/мл) ингибируют размножение планктонных форм, но обладают стимулирующим влиянием на формирование и дальнейшее увеличение массы предварительно сформированных микробных биопленок. При увеличении концентрации ципрофлоксацина до 1,0-3,0 мкг/мл отмечали угнетение формирования биопленок *S. Epidermidis*, однако не наблюдали деструкции предварительно сформированных микробных биопленок.

Стимулирующее влияние низких доз ципрофлоксацина на формирование микробных биопленок *S. Epidermidis* обусловлено тем, что в присутствии антибиотика бактерии могут существовать только под защитой полисахаридного матрикса, обладаю-

щего избирательной проницаемостью и не пропускающего молекулы ципрофлоксацина [5, 8]. Активация биопленкообразования под влиянием низких доз ципрофлоксацина, позиционируемого рядом авторов как препарата, эффективно разрушающего биопленки [6], имеет большое практическое значение для назначения адекватной этиотропной терапии. В клинической практике ципрофлоксацин используется в дозах, создающих в крови концентрацию 2,1–4,6 мкг/мл активного вещества [2], однако следует учитывать, что в очаге воспаления вокруг импланта концентрация антибиотика значительно ниже, чем в сосудистом русле, что создает предпосылки для роста бактериальных пленок и хронизации инфекции.

В случаях перипротезной инфекции с уже сформированной биопленкой низкие дозы ципрофлоксацина способствуют ее дальнейшему росту [9, 10], использование терапевтических концентраций ограничивает дальнейшее увеличение биомассы микробной пленки, однако не вызывает ее деструкции. В случаях хронической биопленочной перипротезной инфекции эффективная антибиотикотерапия затруднена, борьба с инфекцией должна осуществляться хирургическими методами – заменой инфицированного эндопротеза [10, 11].

Заключение

Особенности патогенеза биопленочных инфекций, к которым относят имплантат-ассоциированную инфекцию, требуют изменения подходов к их диагностике и этиотропной терапии. Современные концепции антибактериальной терапии перипротезной инфекции должны включать определение не только минимальной подавляющей концентрации планктонной формы возбудителя, но и концентраций, подавляющих рост биопленки, а также учитывать влияние антибактериальных препаратов на биопленкообразование.

Дополнительная информация

Конфликт интересов

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

Источник финансирования

Работа выполнена в рамках государственного задания НИИТОН ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России «Оптимизация тактики диагностического поиска и лечения скрытой перипротезной инфекции области коленного сустава». Регистрационный номер АААА-А18-118020290181-3.

Список литературы

1. Тихилов Р.М., Шубняков И.И., Коваленко А.Н., Тотоев З.А., Лю Бо, Билык С.С. Структура ранних ревизий эндопротезирования тазобедренного сустава. *Травматология и ортопедия России*. 2014; 2: 5-13.
2. Божкова С.А., Тихилов Р.М., Краснова М.В., Рукина А.Н., Тишина В.В., Полякова Е.М., Торопов С.С. Профиль резистентности возбудителей как основа выбора эффективного антибиотика при стафилококковых инфекциях протезированных суставов. *Кли-*

References

1. Tikhilov RM, Shubnyakov II, Kovalenko AN, Totoev ZA, Lyu BO, Bilyk SS. Structure of early hip replacement revisions. *Travmatologiya i ortopediya Rossii*. 2014; 2: 5-13. (in Russ.)
2. Bozhkova SA, Tikhilov RM, Krasnova MV, Rukina AN, Tishina VV, Polyakova EM, Toropov SS. Pathogen resistance profile as the basis for selecting an effective antibiotic for staphylococcal infections of prosthetic joints. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya*. 2013; 15(2): 115-123. (in Russ.)

- ническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2013; 15(2): 115-123.
3. Бабушкина И.В., Бондаренко А.С., Ульянов В.Ю., Чибрикова Ю.А., Авилон Р.Г., Купина Е.С. Этиологическая роль условно-патогенной микрофлоры в патогенезе имплантат-ассоциированного воспаления у больных после первичного эндопротезирования коленного сустава. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2018; 14(1): 30-34.
 4. Бабушкина И.В., Бондаренко А.С., Шпиняк С.П. Микробиологические критерии диагностики инфекционно-воспалительных осложнений после эндопротезирования коленного сустава с учетом патогенетических особенностей имплантат-ассоциированной инфекции. *Вестник экспериментальной и клинической хирургии*. 2018; 11(3): 186-192.
 5. Raja AF, Ali F, Khan IA, Shawl AS, Arora DS, Shah BA, Taneja SC. Antistaphylococcal and biofilm inhibitory activities of acetyl-11-keto- β -boswellic acid from *Boswellia serrata*. *BMC Microbiology*. 2011; 11: 1-9.
 6. Винклер Т., Трампуш А., Ренц Н., Перка К., Божкова С.А. Классификация и алгоритм диагностики и лечения перипротезной инфекции тазобедренного сустава. *Травматология и ортопедия России*. 2016; 1: 33-45
 7. Sarma JB, Ahmed GU. Characterisation of methicillin resistant *S. aureus* strains and risk factors for acquisition in a teaching hospital in northeast India. *Indian J Med Microbiol*. 2010; 28: 127-9.
 8. Bisognano C, Vaudaux P, Rohner P, Lew DP, Hooper DC. Introduction of fibronectin-binding proteins and increased adhesion of quinolone-resistant *S. aureus* by subinhibitory levels of ciprofloxacin. *Antimicrob Agents Chemother*. 2000; 44: 1428-37.
 9. Бабушкина И.В., Ульянов В.Ю., Бондаренко А.С., Мамонова И.А. Сравнительная способность к формированию биопленок in vitro штаммами стафилококка, выделенными при имплантат-ассоциированной инфекции и воспалительных осложнениях реконструктивно-пластических операций. *Вестник экспериментальной и клинической хирургии*. 2019; 12(4): 254-260.
 10. Furustrand U Tafin, Corvec S, Betrisey B, Zimmerli W, Trampuz A. Role of rifampin against *Propionibacterium acnes* biofilm in vitro and in an experimental foreign-body infection model. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012; 56(4): 1885-1891.
 11. Божкова С. А., Тихилов Р.М., Краснова М.В., Руклина А.Н. Ортопедическая имплантат-ассоциированная инфекция: ведущие возбудители, локальная резистентность и рекомендации по антибактериальной терапии. *Травматология и ортопедия России*. 2013; 4(70): 6-15.
 3. Babushkina IV, Bondarenko AS, Ulyanov VYu, Chibrikova YuA, Avilov RG, Kupina ES. Etiological role of conditionally pathogenic microflora in the pathogenesis of implant-associated inflammation in patients after primary knee replacement. *Saratovskii nauchno-meditsinskii zhurnal*. 2018; 14(1): 30-34. (in Russ.)
 4. Babushkina IV, Bondarenko AS, Shpinyak SP. Microbiological criteria for the diagnosis of infectious and inflammatory complications after knee replacement, taking into account the pathogenic features of implant-associated infection. *Vestnik eksperimental'noi i klinicheskoi khirurgii*. 2018; 11(3): 186-192. (in Russ.)
 5. Raja AF, Ali F, Khan IA, Shawl AS, Arora DS, Shah BA, Taneja SC. Antistaphylococcal and biofilm inhibitory activities of acetyl-11-keto- β -boswellic acid from *Boswellia serrata*. *BMC Microbiology*. 2011; 11: 1-9.
 6. Vinkler T, Trampush A, Rents N, Perka K, Bozhkova SA. Classification and algorithm of diagnostics and treatment of periprosthetic infection of the hip joint. *Travmatologiya i ortopediya Rossii*. 2016; 1: 33-45. (in Russ.)
 7. Sarma JB, Ahmed GU. Characterisation of methicillin resistant *S. aureus* strains and risk factors for acquisition in a teaching hospital in northeast India. *Indian J Med Microbiol*. 2010; 28: 127-9.
 8. Bisognano C, Vaudaux P, Rohner P, Lew DP, Hooper DC. Introduction of fibronectin-binding proteins and increased adhesion of quinolone-resistant *S. aureus* by subinhibitory levels of ciprofloxacin. *Antimicrob Agents Chemother*. 2000; 44: 1428-37.
 9. Babushkina IV, Ulyanov VYu, Bondarenko AS, Mamonova IA. Comparative ability to form biofilms in vitro by *Staphylococcus* strains isolated during implant-associated infection and inflammatory complications of reconstructive plastic surgery. *Vestnik eksperimental'noi i klinicheskoi khirurgii*. 2019; 12(4): 254-260. (in Russ.)
 10. Furustrand U Tafin, Corvec S, Betrisey B, Zimmerli W, Trampuz A. Role of rifampin against *Propionibacterium acnes* biofilm in vitro and in an experimental foreign-body infection model. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012; 56(4): 1885-1891.
 11. Bozhkova SA, Tikhilov RM, Krasnova MV, Ruklina AN. Orthopedic implant-associated infection: leading pathogens, local resistance, and recommendations for antibacterial therapy. *Travmatologiya i ortopediya Rossii*. 2013; 4(70): 6-15. (in Russ.)

Информация об авторах

1. Бабушкина Ирина Владимировна – к.м.н., старший научный сотрудник отдела фундаментальных и клинико-экспериментальных исследований научно-исследовательского института травматологии, ортопедии и нейрохирургии Саратовского государственного медицинского университета имени В.И. Разумовского, e-mail: 10051968@mail.ru
2. Мамонова Ирина Александровна – к.б.н., младший научный сотрудник отдела фундаментальных и клинико-экспериментальных исследований научно-исследовательского института травматологии, ортопедии и нейрохирургии Саратовского государственного медицинского университета имени В.И. Разумовского, e-mail: samiito@yandex.ru
3. Ульянов Владимир Юрьевич – д.м.н., заместитель директора по научной и инновационной деятельности научно-исследовательского института травматологии, ортопедии и нейрохирургии Саратовского государственного медицинского университета имени В.И. Разумовского, e-mail: samiito@yandex.ru
4. Шпиняк Сергей Петрович – к.м.н., младший научный сотрудник отдела инновационных проектов в травматологии и ортопедии научно-исследовательского института травматологии, ортопедии и нейрохирургии Саратовского государственного медицинского университета имени В.И.Разумовского, e-mail: samiito@yandex.ru
5. Бондаренко Александр Сергеевич – заместитель декана лечебного факультета и факультета клинической психологии Саратовского государственного медицинского университета имени В.И. Разумовского, e-mail: samiito@yandex.ru

Information about the Authors

1. Irina Vladimirovna Babushkina – Ph.D., Senior Research Assistant of the Fundamental, Clinical and Experimental Research Department in Scientific Research Institute of Traumatology, Orthopedics and Neurosurgery of Saratov State Medical University V. I. Razumovsky, e-mail: 10051968@mail.ru
2. Irina Alexandrovna Mamonova – Ph.D., Junior Research Assistant of the Fundamental, Clinical and Experimental Research Department in Scientific Research Institute of Traumatology, Orthopedics and Neurosurgery of Saratov State Medical University V. I. Razumovsky, e-mail: samiito@yandex.ru
3. Vladimir Yurievich Ulyanov - M.D., Deputy Director for Science and Innovations in Scientific Research Institute of Traumatology, Orthopedics and Neurosurgery of Saratov State Medical University V. I. Razumovsky, e-mail: samiito@yandex.ru
4. Sergey Petrovich Shpinyak - Ph.D., Junior Research Assistant in the Department of Traumatological and Orthopedic Innovations in Scientific Research Institute of Traumatology, Orthopedics and Neurosurgery of Saratov State Medical University V. I. Razumovsky, e-mail: samiito@yandex.ru
5. Alexandr Sergeevich Bondarenko – Vice-Dean of General Medicine Department and Clinical Psychology Department in Saratov State Medical University V. I. Razumovsky, e-mail: samiito@yandex.ru

Цитировать:

Бабушкина И.В., Мамонова И.А., Ульянов В.Ю., Шпиняк С.П., Бондаренко А.С. Влияние ципрофлоксацина на динамику формирования биопленок штаммами *staphylococcus epidermidis*, выделенными при имплантат-ассоциированной инфекции. Вестник экспериментальной и клинической хирургии 2020; 13: 3: 241-247. DOI: 10.18499/2070-478X-2020-13-3-241-247.

To cite this article:

Babushkina I.V., Mamonova I.A., Ulyanov V.Yu., Shpinyak S.P., Bondarenko A.S. Effects of Ciprofloxacin on the Dynamics of Bio-film Formation by *Staphylococcus Epidermidis* Strains Isolated from Implant-Associated Infection. Journal of experimental and clinical surgery 2020; 13: 3: 241-247. DOI: 10.18499/2070-478X-2020-13-3-241-247.