

МИКРОБИОЛОГИЯ

© ШИПИЦЫНА И.В., ОСИПОВА Е.В., 2024

Шипицына И.В., Осипова Е.В.

РОЛЬ АНАЭРОБНОЙ МИКРОФЛОРЫ В ЭТИОЛОГИИ ХРОНИЧЕСКОГО ОСТЕОМИЕЛИТА

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени академика Г.А. Илизарова» Минздрава РФ, 40014, Курган, Россия

Введение. В связи с трудностью культивирования анаэробных бактерий, выявить и оценить их содержание в исследуемом образце не всегда представляется возможным, что влияет на качество лечения больных, длительности госпитализации, увеличению финансовых затрат.

Цель работы: провести мониторинг и определить роль анаэробных бактерий в этиологии хронического остеомиелита.

Материал и методы. Выделено и идентифицировано 165 клинических штаммов анаэробных бактерий из ран и свищей 159 пациентов с хроническим остеомиелитом за период с 2017-2023 гг. Использовали микроскопические и культуральные методы исследования, обеспечивающие выращивание как аэробной, так и анаэробной микрофлоры. Идентификацию выделенных штаммов осуществляли с использованием автоматического бактериологического анализатора.

Результаты. Неспорообразующие микроорганизмы обнаружены в 95,8% случаев, спорообразующие – 4,2%. Нами были выявлены изменения в этиологической структуре анаэробных микроорганизмов за период с 2017-2023 гг. Частота высевок их из патологического материала увеличилась в 5,8 раз. Среди неспорообразующих микроорганизмов преобладали грамположительные бактерии рода *Peptostreptococcus*. У 70% обследованных больных инфекционный процесс носил смешанный аэробно-анаэробный характер. Споробразующие палочки чаще всего встречались в монокультуре (64,3%). В составе выделенной микрофлоры кроме анаэробных бактерий присутствовали часто встречающиеся возбудители хронического остеомиелита: *S. aureus*, *S. epidermidis*, *Corynebacterium* spp., *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*.

Заключение. Использование современных методов диагностики состава микрофлоры позволило расширить спектр определяемых микроорганизмов при хроническом остеомиелите, выявить труднокультивируемые анаэробные бактерии, которые могут вызывать серьезные инфекционные осложнения. В период с 2017-2023 годы выявлены изменения в структуре анаэробной микрофлоры при хроническом остеомиелите в сторону увеличения грамположительных неспорообразующих бактерий *Cutibacterium* spp., *Peptococcus* spp., *Peptostreptococcus* spp., большинство из которых выделены из ассоциаций с *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*, *S. epidermidis*. Увеличение частоты встречаемости, наличие факторов патогенности, способность усиливать вирулентный потенциал бактерий-ассоциантов, свидетельствует о возрастании роли анаэробных бактерий в этиологии хронического остеомиелита.

Ключевые слова: хронический остеомиелит; анаэробная микрофлора; аэробно-анаэробные ассоциации; спорообразующие анаэробные бактерии

Для цитирования: Шипицына И.В., Осипова Е.В. Роль анаэробной микрофлоры в этиологии хронического остеомиелита. Клиническая лабораторная диагностика. 2024; 69 (2): 92-96. DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2024-69-2-92-96>

Для корреспонденции: Шипицына Ирина Владимировна, канд. биол. наук, науч. сотр. отдела доклинических и лабораторных исследований; e-mail: ivschimik@mail.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Поступила 29.12.2023
Принята к печати 10.01.2024
Опубликовано 15.02.2024

Shipitsyna I. V., Osipova E. V.

ROLE OF ANAEROBIC MICROFLORA IN THE ETIOLOGY OF CHRONIC OSTEOMYELITIS

Federal State Budgetary Institution Russian Ilizarov Scientific Centre "Restorative Traumatology and Orthopaedics" of the RF Ministry of Health, 640014, Kurgan, Russia

Introduction. Due to the difficulty of cultivating anaerobic bacteria, it is not always possible to identify and evaluate their content in the test sample, which affects the quality of treatment of patients, the duration of hospitalization, and increased financial costs.

Purpose of the work: to monitor and determine the role of anaerobic bacteria in the etiology of chronic osteomyelitis.

Material and methods. 165 clinical strains of anaerobic bacteria were isolated and identified from wounds and fistulas of 159 patients with chronic osteomyelitis for the period from 2017-2023. Microscopic and cultural research methods were used to ensure the cultivation of both aerobic and anaerobic microflora. Identification of isolated strains was carried out using an automatic bacteriological analyzer.

Results. Non-spore-forming microorganisms were found in 95.8% of cases, spore-forming microorganisms - 4.2%. We identified changes in the etiological structure of anaerobic microorganisms for the period from 2017-2023. The frequency of seeding them from pathological material increased by 5.8 times. Among non-spore-forming microorganisms, gram-positive bacteria of the genus *Peptostreptococcus* predominated. In 70% of the examined patients, the infectious process was of a mixed aerobic-anaerobic nature.

Spore-forming rods were most often found in monoculture (64.3%). In addition to anaerobic bacteria, the isolated microflora included common pathogens of chronic osteomyelitis: S. aureus, S. epidermidis, Corynebacterium spp., P. aeruginosa, K. pneumoniae.

Conclusion. *The use of modern methods for diagnosing the composition of microflora has made it possible to expand the range of identified microorganisms in chronic osteomyelitis and to identify difficult-to-cultivate anaerobic bacteria that can cause serious infectious complications.*

In the period from 2017-2023 changes were revealed in the structure of anaerobic microflora in chronic osteomyelitis towards an increase in gram-positive non-spore-forming bacteria Cutibacterium spp., Peptococcus spp., Peptostreptococcus spp., most of which were isolated from associations with S. aureus, P. aeruginosa, K. pneumoniae, S. epidermidis. An increase in the frequency of occurrence, the presence of pathogenicity factors, and the ability to enhance the virulent potential of associated bacteria indicate an increasing role of anaerobic bacteria in the etiology of chronic osteomyelitis.

Key words: *chronic osteomyelitis; anaerobic microflora; aerobic-anaerobic associations; spore-forming anaerobic bacteria*

For citation: Shipitsyna I. V., Osipova E. V. Role of anaerobic microflora in the etiology of chronic osteomyelitis. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2024; 69 (2): 92-96 (in Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2024-69-2-92-96>

For correspondence: Shipitsyna I. V., Ph.D., researcher of the department of preclinical and laboratory studies;
e-mail: ivschimik@mail.ru

Information about authors:

Shipitsyna I. V., <https://orcid.org/0000-0003-2012-3115>;

Osipova E. V., <https://orcid.org/0000-0003-2408-4352>.

Conflict of interest. *The authors declare absence of conflict of interest.*

Funding. *The study had no sponsor support.*

Received 29.12.2023

Accepted 10.01.2024

Published 00.02.2024

Введение. В этиологии хронического остеомиелита существенная роль принадлежит условно-патогенным микроорганизмам, относящимся к нормальной резидентной микрофлоре [1, 2]. Согласно литературным данным, чаще всего из остеомиелитического очага высевают стафилококки, энтерококки, неферментирующие грамотрицательные бактерии и энтеробактерии [2-4]. Другие микроорганизмы, анаэробы, выделяют реже, их доля в структуре инфекций костей и суставов составляет от 2 до 27%. Такой значительный разброс связан с методами исследования: традиционным культуральным, приводящим к низким показателям, и современными (ПЦР, MALDI-TOF MS), позволяющими более точно и быстро выделять и идентифицировать анаэробную флору. К наиболее распространённым анаэробным бактериям из остеомиелитических очагов относятся *Bacteroides*, представители *Actinomycetes* и *Veillonella*, *Gemella*, *Clostridium* [5-7]. Патологическая активность анаэробных бактерий возрастает при ослаблении иммунной системы, в результате чего они могут представлять угрозу для жизни пациента [8]. Одной из особенностей гнойного процесса в остеомиелитическом очаге является полимикробный характер неспорообразующих бактерий [9]. Анаэробы в ассоциации с другими бактериями, усиливают вирулентные свойства друг друга, подавляя эндогенные механизмы защиты [10-12].

Анаэробы обладают рядом уникальных факторов вирулентности. В патофизиологических условиях они проявляют азотолерантность и способны выживать в условиях окислительного стресса и, по данным различных авторов, демонстрируют повышенную устойчивость к противомикробным препаратам [12-14]. Наличие инородных тел в ране, сопутствующие заболевания, иммунодефицит, нерациональная антибиотикотерапия могут стать пусковыми механизмами в возникновении анаэробной инфекции.

В связи с трудностью культивирования анаэробных бактерий, выявить и оценить их содержание в исследуемом образце не всегда представляется возможным, что оказывает влияние на качество лечения больных, длительности госпитализации, увеличению финансовых затрат.

Цель работы: провести мониторинг и определить роль анаэробных бактерий в этиологии хронического остеомиелита.

Материал и методы. За период с 2017 по 2023 год было выделено и идентифицировано 165 клинических штаммов анаэробных бактерий из ран и свищей 159 пациентов с хроническим остеомиелитом. Материал в лабораторию доставляли с помощью транспортной среды «СКС – 199». В работе использовали микроскопические и культуральные методы исследования, обеспечивающие выращивание как аэробной, так и анаэробной микрофлоры. Выделение и идентификацию аэробных и факультативно-анаэробных бактерий проводили в соответствии с общепринятыми методиками. Анаэробные условия для культивирования посевов создавали с помощью микроанаэрозоата «GENBAG – GENBOX anaer» фирмы «bioMerieux» (Франция). Идентификацию выделенных штаммов проводили на автоматическом бактериологическом анализаторе MicroScan WalkAway Plus System («Siemens», США) на панелях Rapid ID32A, используя критерии CLSI [15].

Статистический анализ полученных данных проводили с помощью программы Gnumeric 1.12.17.

Клиническое исследование проводилось в соответствии с этическими стандартами, изложенными в Хельсинкской декларации, с разрешения комитета по этике ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени академика Г.А. Илизарова».

Результаты и обсуждение. При микробиологическом исследовании патологического материала,

взятого из ран и свищей, у пациентов с хроническим остеомиелитом было выделено 165 штаммов анаэробных бактерий. Неспорообразующие микроорганизмы обнаружены в 95,8% случаев, спорообразующие – 4,2%. Видовой состав анаэробной микрофлоры у пациентов с хроническим остеомиелитом представлен в табл. 1.

При бактериологических посевах содержимого гнойного очага в период с 2017 по 2023 год выделено 14 изолятов грамположительных спорообразующих бактерий рода *Clostridium* spp. В 2017 и 2019 годах по одному случаю выделения *Cl. perfringens*.

Среди неспорообразующих микроорганизмов в 2017-2018 годах преобладали грамположительные бактерии рода *Peptostreptococcus*. Начиная с 2019 года, в остеомиелитическом очаге встречаются грамотрицательные неспорообразующие бактерии, в частности, бактероиды и пропионибактерии. Частота их выделения незначительна и составляет 3-5 случаев в год.

В период с 2022 по 2023 год в 3,5 раза увеличилось количество грамположительных неспорообразующих бактерий. В 2023 году выделено 16 штаммов *Cutibacterium* spp., 11 штаммов *Peptococcus* spp., 12 изолятов *Peptostreptococcus* spp.

Таблица 1

Видовой состав анаэробной микрофлоры у пациентов с хроническим остеомиелитом

Морфология бактерий	Виды облигатных анаэробов	2017 год	2018 год	2019 год	2020 год	2021 год	2022 год	2023 год
Грамположительные спорообразующие палочки	<i>Clostridium perfringens</i>	1	-	1	-	-	-	-
	<i>Clostridium defecale</i>	-	-	-	1	2	1	1
	<i>Clostridium</i> spp.	2	-	-	-	-	-	5
Грамположительные неспорообразующие палочки	<i>Actinomyces</i> spp.	2	1	-	-	-	1	-
	<i>Eubacterium</i> spp.	-	1	-	-	1	4	1
	<i>Cutibacterium</i> spp.	1	2	-	2	6	10	16
Грамотрицательные неспорообразующие палочки	<i>Bacteroides</i> spp.	-	-	1	-	1	-	2
	<i>Fusobacterium</i> spp.	-	-	3	1	1	2	2
	<i>Prevotella</i> spp.	-	-	1	1	3	1	-
Грамположительные неспорообразующие кокки	<i>Peptostreptococcus</i> spp.	-	1	2	1	1	2	7
	<i>Peptostreptococcus asaccharolyticus</i>	-	4	2	2	1	3	-
	<i>Peptostreptococcus magnus</i>	1	-	2	1	-	3	5
	<i>Peptococcus</i> spp.	1	2	1	3	4	13	11
	<i>Gemella</i> spp.	1	-	-	-	-	-	1
Грамотрицательные неспорообразующие кокки	<i>Veilonella parvula</i>	-	3	1	1	1	2	1
	Итого:	9	14	14	13	21	42	52

У 70% обследованных больных инфекционный процесс носил смешанный аэробно-анаэробный характер.

У 30% обследованных больных анаэробные микроорганизмы были выделены в монокультуре. Спорообразующие палочки чаще всего встречались в монокультуре (64,3%). В составе выделенной микрофлоры кроме анаэробных бактерий присутствовали часто встречающиеся возбудители хронического остеомиелита: *S. aureus*, *S. epidermidis*, *Corynebacterium* spp., *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*.

Обсуждение. В нашем исследовании в спектре возбудителей хронического остеомиелита доля анаэробных бактерий составила 4-5%. Частота их выделений из патологического материала в период с 2017-2023 гг. увеличилась в 5,8 раз. Ведущее значение в этиологии заболевания имели грамположительные неспорообразующие палочки и грамположительные неспорообразующие кокки. Значение этих анаэробов при хроническом остеомиелите до настоящего времени остается мало изученным.

Аэробно-анаэробные ассоциации были выделены из остеомиелитических очагов у 70% больных, что может быть связано со снижением окислительного потенциала тканей за счет аэробных бактерий,

до уровня, который позволяет анаэробным микроорганизмам, расти [16]. Чаще всего в структуре аэробно-анаэробных ассоциаций встречались *Cutibacterium* spp. и *Peptococcus* spp. Экспериментально установлено усиление вирулентных свойств бактерий *E.coli*, *S. aureus*, *Corynebacterium* spp., *Klebsiella* spp. и др. в присутствии анаэробов.

При бактериологических посевах среди анаэробных бактерий преобладают грамположительные неспорообразующие кокки и палочки: *Cutibacterium* spp., *Peptococcus* spp., *Peptostreptococcus* spp. Факторы вирулентности пептострептококков схожи с таковыми золотистого стафилококка. Они могут продуцировать до восьми типов протеолитических ферментов (каталазу, желатиназу, щелочную фосфатазу, эстеразу и др.), синтезируют протеин L [11]. В зависимости от морфотипа пептострептококки способны вызывать обширные повреждения тканей. *Cutibacterium* spp. являются возбудителями разнообразных инфекционных осложнений, в том числе абсцессов и септициемий [17]. Среди факторов их патогенности особое внимание уделяется эндотоксину, который обладает цитокининдуцирующим свойством и потенциально летален.

Таблица 2

Виды облигатных анаэробов и их ассоциаций при хроническом остеомиелите

Морфология бактерий	Виды облигатных анаэробов	Монофлора, абс. (%)	Анаэробно-аэробные ассоциации	
			абс. (%)	ассоцианты
Грамположительные спорообразующие палочки	<i>Clostridium</i> spp.(n=14)	9 (64,3)	5 (35,7)	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Staphylococcus epidermidis</i>
Грамположительные неспорообразующие палочки	<i>Actinomyces</i> spp.(n=4)	1 (25,0)	3 (75,0)	<i>Corynebacterium</i> spp., <i>Enterococcus</i> spp.
	<i>Eubacterium</i> spp.(n=7)	3 (42,8)	4 (57,2)	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Staphylococcus epidermidis</i>
	<i>Cutibacterium</i> spp.(n=37)	10 (27,0)	27 (73)	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Staphylococcus epidermidis</i> , <i>Corynebacterium</i> spp.
Грамотрицательные неспорообразующие палочки	<i>Bacteroides</i> spp.(n=4)	-	4 (100)	<i>Staphylococcus aureus</i>
	<i>Fusobacterium</i> spp.(n=9)	3 (33,3)	6 (66,7)	<i>Staphylococcus epidermidis</i> , <i>Streptococcus</i> spp.
	<i>Prevotella</i> spp.(n=6)	2 (33,3)	4 (66,7)	<i>Staphylococcus aureus</i>
Грамположительные неспорообразующие кокки	<i>Peptostreptococcus</i> spp.(n=38)	11(28,9)	27 (71,1)	<i>Staphylococcus epidermidis</i> , <i>Corynebacterium</i> spp.
	<i>Peptococcus</i> spp.(n=35)	9 (25,7)	26 (74,3)	<i>Staphylococcus epidermidis</i> , <i>Corynebacterium</i> spp., <i>Enterococcus faecalis</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Proteus</i> spp.
	<i>Gemella</i> spp.(n=2)	-	2 (100)	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Streptococcus</i> spp., <i>Corynebacterium</i> spp.
Грамотрицательные неспорообразующие кокки	<i>Veilonella parvula</i> (n=9)	4 (44,4)	5 (55,6)	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Staphylococcus epidermidis</i>

Примечание. n - количество штаммов анаэробных бактерий.

Количество выделений грамотрицательных неспорообразующих палочек и кокков при хроническом остеомиелите незначительно. Тем не менее, такие представители как *Fusobacterium* spp., обладают способностью адгезировать на поверхности эритроцитов и клеток эпителия и экспрессировать лектиноподобные факторы адгезии. 90% *Bacteroides* spp. продуцируют бета-лактамазы, обуславливая устойчивость к бета-лактамам антибиотикам, подавляют активность макрофагов [8, 18]. Экзотоксин способствует деструкции тканей, а энтеротоксины бактероидов повреждают клетки секреторных органов [12].

Случаи выделения грамположительных спорообразующих палочек (*Clostridium* spp.) при хроническом остеомиелите незначительны. В нашем исследовании бактерии рода *Clostridium* составляли 5,5% от выделенных анаэробных бактерий. Основным фактором их патогенности являются экзотоксины, специфичные для каждого вида клостридий. Токсины приводят к повреждению здоровых тканей и тяжелой интоксикации организма.

Заключение. Использование современных методов диагностики состава микрофлоры позволило расширить спектр определяемых микроорганизмов при хроническом остеомиелите, идентифицировать труднокультивируемые анаэробные бактерии, которые могут вызывать серьезные инфекционные осложнения.

В период с 2017 по 2023 год выявлены изменения в структуре анаэробной микрофлоры при хроническом остеомиелите в сторону увеличения грамположительных неспорообразующих бактерий *Cutibacterium* spp., *Peptococcus* spp., *Peptostreptococcus* spp., большинство

из которых выделены из ассоциаций с *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*, *S. epidermidis*.

Увеличение частоты встречаемости, наличие факторов патогенности, способность усиливать вирулентный потенциал бактерий-ассоциантов, свидетельствует о возрастании роли анаэробных бактерий в этиологии хронического остеомиелита.

ЛИТЕРАТУРА (п.п. 4-7, 14-17 с. REFERENCES)

1. Миронов С.П., Цискарашвили А.В., Горбатюк Д.С. Хронический посттравматический остеомиелит как проблема современной травматологии и ортопедии (обзор литературы). *Гений ортопедии*. 2019; 25(4): 610-21.
2. Шипицына И.В., Осипова Е.В. Резистентность ведущих возбудителей хронического остеомиелита. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2022; 67 (12): 723-8. DOI: 10.51620/0869-2084-2022-67-12-723-728.
3. Терехова Р. П., Митиш В. А., Пасхалова Ю. С. Возбудители остеомиелита длинных костей и их резистентность. *Раны и раневые инфекции. Журнал имени проф. Б.М. Костюченко*. 2016; 3(2): 24-30. DOI: 10.17650/2408-9613-2016-3-2-24-30.
4. Терещенко И.В., Григорьевская З.В., Петухова И.Н., Багирова Н.С., Винникова В.Д., и др. Инфекционные осложнения, вызванные неспорообразующими анаэробными микроорганизмами, у онкологических больных. Актуальность проблемы. *Сибирский онкологический журнал*. 2020; 19(4): 146-51. DOI: 10.21294/1814-4861-2020-19-4-146-151.
5. Науменко З.С., Розова Л.В. К видовому составу анаэробной и аэ-

- робной микрофлоры остеомиелитического очага. *Гений ортопедии*. 2003; 1:121-4.
10. Волков А.Г., Заривчацкий М.Ф. Микробный пейзаж абдоминальных хирургических инфекций у больных многопрофильного стационара. *Пермский медицинский журнал*. 2014; 31(1): 53-7. DOI: 10.17816/pmj31153-57.
 11. Хабиб О.Н., Белобородова Н.В. Потенциальная роль анаэробов в этиологии и патогенезе инфекционного эндокардита. *Инфекционные болезни*. 2004; 2(2):74-81.
 12. Фадеева Т.В., Дремина Н.Н., Шурыгина И.А., Чепурных Е.Е. *Bacteroides fragilis* в развитии абдоминальной хирургической инфекции. *Байкальский медицинский журнал*. 2018; 154(3): 5-11.
 13. Брюханов А.Л., Нетрусов А.И. Аэротолерантность строго анаэробных микроорганизмов: факторы защиты от окислительного стресса (обзор). *Прикладная биохимия и микробиология*. 2007; 43(6):635-52.
 18. Федянин С.Д., Окулич В.К., Локтева Е.Л. Мониторинг резистентности анаэробных возбудителей у пациентов с хирургическими инфекциями кожи и мягких тканей. *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*. 2021; 19(2):166-9.
 6. Street T.L., Sanderson N.D., Kolenda C., Kavanagh J., Pickford H., Hoosdally S. et al. Clinical metagenomic sequencing for Species Identification and Antimicrobial Resistance Prediction in Orthopedic device infection. *Journal of clinical microbiology*. 2022; 60(4):e215621. DOI: 10.1128/jcm.02156-21.
 7. Zhang K., Bai Y.Z., Liu C., Liu S.S., Lu X.X., Yang R.G. Composition of pathogenic microorganism in chronic osteomyelitis based on metagenomic sequencing and its application value in etiological diagnosis. *BMC Microbiol*. 2023; 23(1):313. DOI: 10.1186/s12866-023-03046-x.
 8. Tereshchenko I.V., Grigoryevskaya Z.V., Petukhova I.N., Bagirova N.S., Vinnikova V.D., Vershinskaya V.A., Dmitrieva N.V. Infectious complications caused by non-sporeforming anaerobic bacteria in cancer patients. *Sibirskiy onkologicheskij zhurnal*. 2020; 19(4): 146-51. DOI: 10.21294/1814-4861-2020-19-4-146-151.
 9. Naumenko Z.S., Rozova L.V. To the species composition of anaerobic and aerobic microflora of the osteomyelitic lesion. *Geniy ortopedii*. 2003; 1:121-4. (in Russian)
 10. Volkov A.G., Zarivchatsky M.F. Microbial picture of abdominal surgical infections in patients of multifield hospital. *Permskiy meditsinskiy zhurnal*. 2014; 43(1):53-7. (in Russian)
 11. Khabib O.N., Beloborodova N.V. Potential role of anaerobes in the etiology and pathogenesis of infective endocarditis. *Infektsionnyye bolezni*. 2004; 2(2):74-81. (in Russian)
 12. Fadeeva T.V., Dremina N.N., Shurygina I.A., Chepurnykh E.E. *Bacteroides fragilis* in the development of abdominal surgical infection. *Baykal'skiy meditsinskiy zhurnal*. 2018; 154(3): 5-11. (in Russian)
 13. Bryukhanov A.L., Netrusov A.I. Air tolerance of strictly anaerobic microorganisms: protection factors against oxidative stress (review). *Prikladnaya biokhimiya i mikrobiologiya*. 2007; 43(6):635-52. (in Russian)
 14. Husain F., Veeranagouda Y., Hsi J. Two multidrugresistant clinical isolates of *Bacteroides fragilis* carry a novel metronidazole resistance nim gene (nimJ). *Antimicrob. Agents Chemother*. 2013; 57:3767-74. DOI: 10.1128/AAC.00386-13.
 15. CLSI. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-second information supplement. CLSI document M100-S22. Wayne P.A. Clinical and Laboratory Standards Institute; 2012.
 16. Espinosa C.M., Davis M.M., Gilsdorf J.R. Anaerobic osteomyelitis in children. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2011; 30(5):422-3. DOI: 10.1097/INF.0b013e318217ca0e.
 17. Kononen E., Wade W.G. Propionibacterium, lactobacillus, actaces and other non-spore-forming anaerobic gram-positive rods. Murray P.R., ed. *Manual of Clinical Microbiology, American Society for Microbiology*. 9th ed. Washington: D.C.; 2007: 872-88.
 18. Fedyanin S.D., Okulich V.K., Lokteva E.L. Monitoring the resistance of anaerobic pathogens in patients with surgical infections of the skin and soft tissues. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta*. 2021; 19(2):166-9. (in Russian)

REFERENCES

1. Mironov S.P., Tsiskarashvili A.V., Gorbatyuk D.S. Chronic post-traumatic osteomyelitis as a problem of modern traumatology and orthopedics (literature review). *Geniy ortopedii*. 2019; 25(4): 610-21. (in Russian)
2. Shipitsyna I.V., Osipova E.V. Resistance of the leading pathogens of chronic osteomyelitis. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*. 2022; 67 (12): 723-8. DOI: 10.51620/0869-2084-2022-67-12-723-728. (in Russian)
3. Terekhova R.P., Mitish V.A., Paskhalova Yu.S. Causative agents of osteomyelitis of long bones and their resistance. *Rany i ranevyye infektsii. Zhurnal imeni prof. B.M. Kostyuchonka*. 2016; 3(2): 24-30. DOI: 10.17650/2408-9613-2016-3-2-24-30. (in Russian)
4. García Del Pozo E., Collazos J., Cartón J.A., Camporro D., Asensi V. Bacterial osteomyelitis: microbiological, clinical, therapeutic, and evolutive characteristics of 344 episodes. *Rev. Esp. Quimioter*. 2018 Jun; 31(3):217-25.
5. Mengchen Zou, Yulan Cai, Ping Hu, Yin Cao, Xiangrong Luo, Xinzhao Fan et al. Analysis of the composition and functions of the microbiome in diabetic foot osteomyelitis based on 16S rRNA and metagenome sequencing technology. *Diabetes*. 2020; 69 (11): 2423-39. DOI: 10.2337/db20-0503.