



АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВАЯ КИСЛОТА КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫЙ АНТИБИОТИКОАДЪЮВАНТ ДЛЯ ПРЕОДОЛЕНИЯ БИОПЛЁНКООБРАЗОВАНИЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ОСТЕОМИЕЛИТЕ

ФГБУ «Российский научный центр «Восстановительная травматология и ортопедия» имени академика Г.А. Илизарова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, 640014, Курган, Россия

Цель: изучить влияние ацетилсалициловой кислоты на процессы роста и формирования биоплёнок, образованных штаммами: *Staphylococcus aureus*, *S. epidermidis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*.

Материал и методы. Дизайн исследования включал работу с биоплёнками, выращенными на полистироловых пластинах. В качестве объектов выступали эталонные штаммы *P. aeruginosa* ATCC 27853, *K. pneumoniae* ATCC 700603, *S. aureus* ATCC 29213, *S. epidermidis* ATCC 14990, клинически значимые штаммы (*S. aureus* ($n = 12$), *S. epidermidis* ($n = 12$), *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* ($n = 12$)), выделенные из очагов у пациентов с хроническим остеомиелитом. В первой (контрольной) серии оценивали уровень биоплёнкообразования исследуемых штаммов через 48 ч инкубации. В опытной серии на 24-часовые биоплёнки воздействовали 0,03 % (300 мкг/мл) раствором ACK и через 24 ч оценивали активность биоплёнкообразования.

Результаты. Воздействие ACK на биоплёночные формы музейных культур снижало плёнкообразование *S. aureus* на 8,6%, *S. epidermidis* на 7,6%, *P. aeruginosa* на 16,9 % ($p = 0,021$), *K. pneumoniae* на 36 % ($p = 0,0041$)

Воздействие ACK на суточные биоплёнки, образованные клиническими штаммами *K. pneumoniae*, снизило биоплёнкообразование на 36,8 % ($p = 0,0013$). ACK в отношении биоплёнок, формируемых штаммами *P. aeruginosa*, снижала плёнкообразование на 17 % ($p = 0,021$). Умеренный эффект ингибирования наблюдался для штаммов *S. aureus* (снижение интенсивности плёнкообразования на 8,5 %). Наименьший эффект из всех протестированных штаммов отмечали для биоплёночных форм *S. epidermidis*. Снижение биоплёнкообразования составило 3,2 %.

Заключение. Можно предположить, что ACK обладает статистически значимой способностью подавлять образование бактериальных биоплёнок, причем наиболее сильный эффект наблюдается в отношении *K. pneumoniae* и *P. aeruginosa*, что имеет важное значение для разработки новых стратегий по преодолению антибиотикорезистентности, связанной с биоплёнками.

Ключевые слова: хронический остеомиелит; биоплёнки; ацетилсалициловая кислота; полистироловые пластины

Для цитирования: Шипицына И.В., Осипова Е.В., Шастов А.Л. Ацетилсалициловая кислота как потенциальный антибиотикоадьювант для преодоления биоплёнкообразования при хроническом остеомиелите. Клиническая лабораторная диагностика. 2026; 71(1): 70-73.

DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2026-71-1-70-73>

EDN: KTLYDY

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

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование выполнено в соответствии с планом научных исследований в рамках программы НИР государственного задания 2024–2027 гг. ФГБУ «НМИЦ ТО имени академика Г.А. Илизарова» Минздрава России.

Поступила 21.10.2025

Принята к печати 14.12.2025

Опубликовано 25.12.2025

Shipitsyna I. V., Osipova E.V., Shastov A.L.

ACETYLSALICYLIC ACID AS A POTENTIAL ANTIBIOTIC ADJUVANT TO OVERCOME BIOFILM FORMATION IN CHRONIC OSTEOMYELITIS

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

Objective. The study involved biofilms grown on polystyrene plates. The reference strains were *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Klebsiella pneumoniae* ATCC 700603, *Staphylococcus aureus* ATCC 29213, and *Staphylococcus epidermidis* ATCC 14990, as well as clinically significant strains (*S. aureus* ($n = 12$), *S. epidermidis* ($n = 12$), *K. pneumoniae*, and *P. aeruginosa* ($n = 12$)), isolated from lesions in patients with chronic osteomyelitis. In the first (control) series, the level of biofilm formation of the studied strains was assessed after 48 hours of incubation. In the experimental series, 24-hour biofilms were exposed to a 0.03 % (300 μ g/ml) ASA solution, and biofilm formation activity was assessed after 24 hours.

Results. Exposure of biofilm forms of museum cultures to ASA reduced film formation by *S. aureus* by 8.6 %, *S. epidermidis* by 7.6 %, *P. aeruginosa* by 16.9 % ($p = 0.021$), and *K. pneumoniae* by 36 % ($p = 0.0041$). Exposure of 24-hour biofilms formed by clinical strains of *K. pneumoniae* to ASA reduced biofilm formation by 36.8 % ($p = 0.0013$). ASA reduced biofilm formation by 17 % ($p = 0.021$) against *P. aeruginosa* strains. A moderate inhibitory effect was observed for *S. aureus* strains (an 8.5 % reduction in film formation intensity). The least effective of all tested strains was observed for biofilm-forming *S. epidermidis*, with a 3.2 % reduction in biofilm formation.

Conclusion. These data suggest that acetylsalicylic acid has a statistically significant ability to inhibit bacterial biofilm formation, with the strongest effect observed against *K. pneumoniae* and *P. aeruginosa* bacteria. This has important implications for the development of new strategies to overcome biofilm-associated antibiotic resistance.

Key words: chronic osteomyeliti; biofilms; aspirin; polystyrene plates

For citation: Shipitsyna I.V., Osipova E.V., Shastov A.L. Acetylsalicylic acid as a potential antibiotic adjuvant to overcome biofilm

formation in chronic osteomyelitis. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2026; 71(1): 70-73 (in Russ.).
DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2026-71-1-70-73>
EDN: KTLYDY

For correspondence: Irina V. Shipitsyna, 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>;
Shastov A.L., <https://orcid.org/0000-0001-7434-1404>.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The study was conducted in accordance with the research plan within the framework of the state assignment program for 2024-2027 of the Federal State Budgetary Institution "Ilizarov National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics" of the Ministry of Health of the Russian Federation.

Received 21.10.2025

Accepted 14.12.2025

Published 25.12.2025

ВВЕДЕНИЕ

Одной из наиболее сложных и трудно поддающихся лечению проблем в современной травматологии, ортопедии и челюстно-лицевой хирургии является хронический остеомиелит [1–6]. Ключевым патогенетическим звеном его развития и персистенции выступает формирование бактериальных биоплёнок, преимущественно такими возбудителями, как *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* [2, 3, 6]. Биоплёнки, представляющие собой сообщества микроорганизмов, заключенные в защитный внеклеточный полимерный матрикс, обеспечивают резистентность к антимикробным препаратам (АМП) и факторам иммунной защиты на несколько порядков выше, чем планктонные формы бактерий [3, 7–9]. Это приводит к неэффективности стандартной антибактериальной терапии, необходимости многократных хирургических вмешательств для санации очага инфекции и длительной инвалидизации пациентов [3, 10]. В связи с ростом антибиотикорезистентности поиск новых стратегий борьбы с биоплёнками, в частности, использование неантибактериальных препаратов, способных подавлять их образование и рост, относится к одной из актуальных проблем [9, 11, 12].

В качестве перспективного антибиотикоадьюванта для борьбы с биоплёнками рассматривается ацетилсалициловая кислота (АСК) - широко известный лекарственный препарат из группы нестероидных противовоспалительных средств (НПВС). Помимо жаропонижающего, противовоспалительного, антиагрегантного действия АСК в последние годы появляются данные о ее антимикробной и антибиоплёночной активности [13, 14]. В ряде исследований показано, что АСК может влиять на ключевые этапы биоплёнкообразования, такие как адгезия клеток к поверхности, формирование матрикса, межклеточная коммуникация (*quorum sensing*) и дисперсия зрелой биоплёнки. Данные о воздействии АСК на рост биоплёнок носят разноречивый характер, ограничены исследованиями (*in vitro* и *in vivo*) и варьируют в зависимости от штамма микроорганизма, его видовой принадлежности и концентрации АСК [14].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ: изучить влияние АСК на процессы роста и формирования биоплёнок, образованных эталонными и клиническими штаммами: *S. aureus*, *S. epidermidis*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования включал работу с биоплёнками, выращенными на полистироловых планшетах в течение 48 ч в соответствии с модифицированной методикой, описанной ранее [15]. В качестве объектов выступили эталонные штаммы *P. aeruginosa* ATCC 27853, *K. pneumoniae* ATCC 700603, *S. aureus* ATCC 29213, *S. epidermidis* ATCC 14990, клинически значимые штаммы (*S. aureus* ($n = 12$), *S. epidermidis* ($n = 12$), *K. pneumoniae*, *S. epidermidis* ($n = 12$)), выделенные из очагов у пациентов с хроническим остеомиелитом.

Исследование биоматериала, полученного от пациентов, выполняли в соответствии с принятыми международными стандартами (UK SMI). Видовую идентификацию клинических штаммов бактерий проводили методом MALDI-ToF масс-спектрометрии.

Эксперимент состоял из двух серий. В контрольной серии определяли уровень биоплёнкообразования исследуемых штаммов через 48 ч инкубации. В опытной серии на 24-часовые биоплёнки воздействовали 0,03 % (300 мкг/мл) раствором АСК и через 24 ч оценивали активность биоплёнкообразования, согласно разработанным ранее критериям [15].

Рабочий раствор АСК с конечной концентрацией 0,03 % (300 мкг/мл) готовили *ex tempore* путем растворения навески кристаллической АСК, степень чистоты $\geq 99\%$ в стерильном 0,9 % растворе хлорида натрия. Для полного растворения использовано кратковременное (1–2 мин) ультразвуковое воздействие на ультразвуковой ванне и последующее встряхивание на вортексе. Раствор фильтровали через стерильный мембранный фильтр с размером пор 0,22 мкм. Контрольная группа инкубировалась с эквивалентным объемом стерильного физиологического раствора.

Согласно данным литературы, АСК проявляет значимую антибиоплёночную активность в диапазоне концентраций 200–500 мкг/мл [13, 14]. Исходя из этого, для исследования выбрана концентрация 300 мкг/мл. Данная концентрация позволяет выявить видовые различия в чувствительности к АСК, что соответствует цели исследования.

Статистическая обработка данных выполнена в программе Gnumeric 1.12.17. Результаты представлены в виде медианы (Me) и quartилей (Q_{25} – Q_{75}), в абсолютных и относительных значениях. Для оценки достовер-

ности межгрупповых различий применён коэффициент Вилкоксона, где порогом значимости служило $p < 0,05$.

Этическая сторона исследования соответствовала Хельсинской декларации и одобрена локальным этическим комитетом.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Среди музейных штаммов среднюю биоплёнкообразующую способность демонстрировали штаммы *S. epidermidis*, *S. aureus*, *P. aeruginosa* (0,245 (0,215; 0,254), 0,215 (0,195; 0,224); 0,260 (0,245; 0,272) ед. опт. пл. соответственно), высокую – штаммы *K. pneumoniae* (0,354 (0,324; 0,360) ед. опт. пл.).

Воздействие АСК на биоплёночные формы музейных культур снижало интенсивность биоплёнкообразования *S. aureus* на 8,6 %, *S. epidermidis* на 7,6 %, *P. aeruginosa* на 16,9 % ($p = 0,021$), *K. pneumoniae* на 36 % ($p = 0,0041$) (рис. 1.).

Воздействие АСК на суточные биоплёнки, образованные штаммами *K. pneumoniae*, снизило биоплёнкообразование на 36,8 % ($p = 0,0013$). АСК в отношении биоплёнок, формируемых штаммами *P. aeruginosa*, снижала биоплёнкообразование на 17 % ($p = 0,021$).

Умеренный эффект ингибирования наблюдали для штаммов *S. aureus* (снижение интенсивности биоплёнкообразования на 8,5 %). Наименьший эффект из всех протестированных штаммов отмечен для биоплёночных форм *S. epidermidis*. Снижение биоплёнкообразования составило 3,2 %.

Среди клинических штаммов бактерий высокой интенсивностью биоплёнкообразования обладали штаммы *S. aureus*, *P. aeruginosa* (0,354 (0,326; 0,366) и 0,380 (0,325; 0,394) ед. опт. пл. соответственно), средней биоплёнкообразующей способностью – штаммы *S. epidermidis* и *K. pneumoniae* (0,283 (0,264; 0,295) и 0,280 (0,275; 0,289) ед. опт. пл. соответственно) (рис. 2.).

При воздействии АСК на биоплёнки музейных и клинических штаммов бактерий наблюдали снижение интенсивности биоплёнкообразования.

ОБСУЖДЕНИЕ

Проведен ряд исследований, демонстрирующих как ингибирующее, так и, в некоторых случаях, стимулирующее влияние АСК на образование биоплёнок у различных представителей грамположительных (*S. aureus*, *S. epidermidis*) и грамотрицательных (*P. aeruginosa*, *E. coli*) бактерий [16]. НПВП (активный компонент аспирина – салициловая кислота) изменяют экспрессию многих факторов патогенности: снижает выработку полисахаридной капсулы у *K. pneumoniae*; гемолизина, эластазы, протеазы и пиоцианина – у *P. aeruginosa*; α -гемолизина – у *S. aureus*; тейхоевой кислоты, полисахаридной капсулы и антигена 1-го типа – у *S. epidermidis* [17]. Механизмы этого влияния до конца не выяснены, но могут быть связаны с модуляцией экспрессии генов, ответственных за синтез компонентов матрикса и систем *quorum sensing* [18, 19].

В нашем эксперименте штаммы бактерий *K. pneumoniae* оказались наиболее чувствительными к действию АСК среди всех исследуемых клинических изолятов. Механизмы биоплёнкообразования у *K. pneumoniae* зависят от процессов, ингибируемых АСК (сигнальные пути или синтез компонентов матрикса).

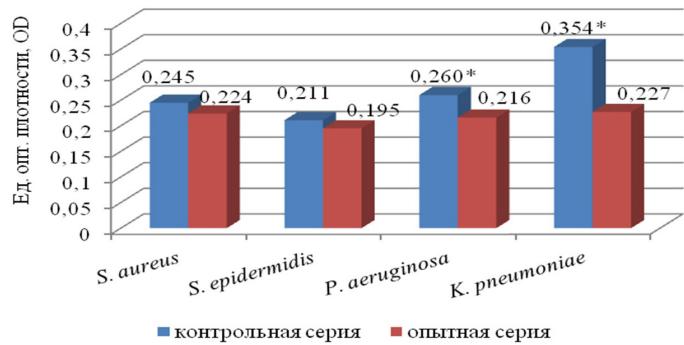


Рис. 1. Биоплёнкообразующая способность музейных штаммов бактерий в присутствии и без АСК. * – $p < 0,05$ – различия значимы по сравнению с контрольной серией

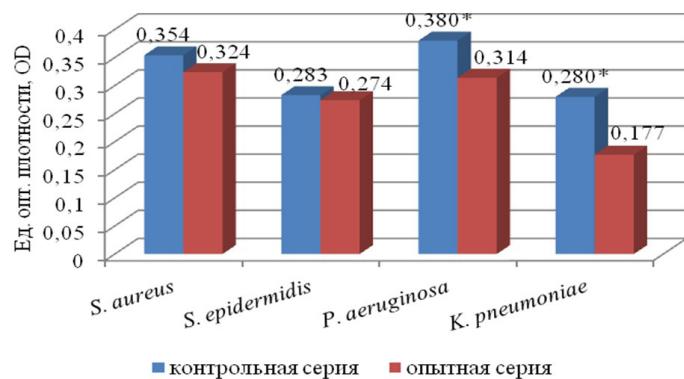


Рис. 2. Биоплёнкообразующая способность клинически значимых штаммов бактерий, выделенных из очага пациентов с хроническим остеомиелитом в присутствии и без АСК. * – $p < 0,05$ – различия значимы по сравнению с контрольной серией

АСК показала хорошую эффективность в подавлении биоплёнкообразования штаммами *P. aeruginosa*. Умеренный эффект ингибирования (около 8,5 %) биоплёнок, образованных клиническими штаммами *S. aureus*, по сравнению с грамотрицательными бактериями (*K. pneumoniae* и *P. aeruginosa*), указывает на различия в механизмах формирования биоплёнок у грамположительных и грамотрицательных бактерий [20]. Наименьший эффект из всех протестированных штаммов наблюдали в отношении штаммов *S. epidermidis*.

Согласно проведенному исследованию АСК не является видоспецифичным ингибитором биоплёнок. Она проявляет активность против представителей как грамположительных, так и грамотрицательных бактерий. Степень ингибирования сильно зависит от вида бактерий. Наибольшая эффективность наблюдается против *K. pneumoniae* и *P. aeruginosa*.

АСК может рассматриваться как потенциальное вспомогательное средство для борьбы с бактериальными биоплёнками, особенно в случаях хронических инфекций, вызванных *K. pneumoniae* и *P. aeruginosa*. Эффект может быть связан с влиянием АСК на системы QS, синтез внеклеточного полимерного матрикса, метаболические пути бактерий.

Использованная в исследовании концентрация АСК (300 мкг/мл) соответствует верхней границе терапевтического диапазона при системном применении и может быть достигнута при локальной доставке препарата в очаг инфекции. Перспективным направлением в

дальнейших исследованиях является определение минимальной ингибирующей концентрации АСК и разработка систем локальной доставки для создания необходимых концентраций непосредственно в области биопленки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты исследования демонстрируют статистически значимую способность АСК подавлять образование бактериальных биоплёнок, причем наиболее выраженный эффект наблюдается в отношении *K. pneumoniae* и *P. aeruginosa*, что имеет важное значение для разработки новых стратегий по преодолению антибиотикорезистентности, связанной с биоплёнками.

Для подтверждения адьювантного потенциала АСК необходимы исследования *in vivo* на моделях хронической инфекции, изучение ее синергизма со стандартными АМП.

ЛИТЕРАТУРА (П. 2, 4, 5, 9-14, 16-20 С.М. REFERENCES)

1. Клюшин Н.М., Ермаков А.М., Судницын А.С. Десятилетний опыт комплексного подхода к лечению больных хроническим остеомиелитом. *Opinion Leader*. 2021; 7(48): 34-43.
3. Миронов С.П., Цискарадшили А.В., Горбатюк Д.С. Хронический посттравматический остеомиелит как проблема современной травматологии и ортопедии (обзор литературы). *Гений ортопедии*. 2019; 25(4): 610-21. DOI: 10.18019/1028-4427-2019-25-4-610-621.
6. Шипицына И.В., Осипова Е.В., Асташова О.А., Леончук Д.С. Мониторинг ведущих возбудителей остеомиелита и их антибиотикорезистентности. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2020; 65(9): 562-6. DOI: 10.18821/0869-2084-2020-65-9-562-566.
7. Ильина Т.С., Романова Ю.М. Бактериальные биоплёнки: роль в хронических инфекционных процессах и поиск средств борьбы с ними. *Молекулярная генетика, микробиология и вирусология*. 2021; 39(2): 14-24. DOI: 10.17116/molgen20213902114.
8. Гордина Е.М., Божкова С.А. Бактериальные биоплёнки в ортопедии: проблема и возможные перспективы профилактики. *Российский медицинский журнал*. 2021; 8: 29-32.
15. Шипицына И.В., Осипова Е.В. Биоплёнкообразующая способность выделенных из ран больных хроническим остеомиелитом штаммов *Staphylococcus aureus* и *Pseudomonas aeruginosa* и их ассоциаций, полученных *in vitro*. *Успехи современного естествознания*. 2014; 3(11):18-21.
6. Shipitsyna I.V., Osipova E.V., Astashova O.A., Leonchuk D.S. Monitoring of the leading pathogens of osteomyelitis and their antibiotic resistance. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*. 2020; 65(9): 562-6. DOI: 10.18821/0869-2084-2020-65-9-562-566. (in Russian)
7. Il'ina T.S., Romanova Yu.M. Bacterial biofilms: role in chronic infectious processes and the search for means to combat them. *Molekulyarnaya genetika, mikrobiologiya i virusologiya*. 2021; 39(2): 14-24. DOI: 10.17116/molgen20213902114. (in Russian)
8. Gordina E.M., Bozhkova S.A. Bacterial biofilms in orthopedics: the problem and possible prospects for prevention. *Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal*. 2021; 8:29-32. (in Russian)
9. Zhao A., Sun J., Liu Y. Understanding bacterial biofilms: from definition to treatment strategies. *Front. Cell. Infect. Microbiol*. 2023; 13:1137947. DOI: 10.3389/fcimb.2023.1137947.
10. Fantoni M., Taccari F., Giovannenzi F. Systemic antibiotic treatment of chronic osteomyelitis in adults. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2019; 23(Suppl. 2): 258-70. DOI: 10.26355/eurrev_201904_17500.
11. Venkateswaran P., Vasudevan S., David H., Shaktivel A., Shanmugam K., Neelakantan P., Solomon A.P. Revisiting ESKAPE Pathogens: virulence, resistance, and combating strategies focusing on quorum sensing. *Front. Cell. Infect. Microbiol*. 2023; 13:1159798. DOI: 10.3389/fcimb.2023.1159798.
12. González-Bello C. Antibiotic adjuvants - A strategy to unlock bacterial resistance to antibiotics. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2017; 27(18): 4221-8. DOI: 10.1016/j.bmcl.2017.08.027.
13. Abidi S.H., Ahmed K., Kazmi S.U. The antibiofilm activity of Acetylsalicylic acid, Mefenamic acid, Acetaminophen against biofilms formed by *P. aeruginosa* and *S. epidermidis*. *J. Pak. Med. Assoc.* 2019; 69(10):1493-5.
14. Wei Y.P., Chien J.C., Hsiang W.H., Yang S.W., Chen C.Y. Aspirin administration might accelerate the subsidence of periprosthetic joint infection. *Sci. Rep.* 2020; 10(1):15967. DOI: 10.1038/s41598-020-72731-y.
15. Shipitsyna I.V., Osipova E.V. Biofilm-forming ability of *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa* strains isolated from wounds of patients with chronic osteomyelitis and their associations obtained *in vitro*. *Uspekhi sovremennoego estestvoznaniya*. 2014; 3(11):18-21. (in Russian)
16. Dotto C., Lombarte Serrat A., Cattelan N., Barbagelata M.S., Yantorno O.M., Sordelli D.O. et al. The active component of aspirin, Salicylic Acid, promotes *Staphylococcus aureus* biofilm formation in a pia-dependent manner. *Front. Microbiol*. 2017; 8: 4. DOI: 10.3389/fmicb.2017.00004.
17. Zimmermann P., Curtis N. Antimicrobial effects of antipyretics. *Antimicrob. Agents Chemother*. 2017; 61(4):e02268-16. DOI: 10.1128/AAC.02268-16.
18. El-Mowafy S.A., Abd E.I., Galil K.H., El-Messery S.M., Shaaban M.I. Aspirin is an efficient inhibitor of quorum sensing, virulence and toxins in *Pseudomonas aeruginosa*. *Microb. Pathog*. 2014; 74: 25-32. DOI: 10.1016/j.micpath.2014.07.008.
19. Badawy M.S.É.M., Riad O.K.M., Harras M.F., Binsuwaidan R., Saleh A., Zaki S.A. Chitosan-Aspirin combination inhibits quorum-sensing synthases (*lasI* and *rhlI*) in *Pseudomonas aeruginosa*. *Life*. 2024; 14(4): 481. DOI: 10.3390/life14040481.
20. Ruhal R., Kataria R. Biofilm patterns in gram-positive and gram-negative bacteria. *Microbiol. Res.* 2021; 251:126829. DOI: 10.1016/j.mires.2021.126829.

REFERENCES

1. Klyushin N.M., Ermakov A.M., Sudnitsyn A.S. Ten-year experience of an integrated approach to the treatment of patients with chronic osteomyelitis. *Opinion Leader*. 2021; 7(48): 34-43. (in Russian)
2. Singh S., Tan C.L., Ahmad A.R. Explaining osteomyelitis and prosthetic joint infections (PJI) in terms of biofilm - a review. *Malays Orthop. J.* 2021; 15(2): 1-8. DOI: 10.5704/MOJ.2107.001.
3. Mironov S.P., Tsiskarashvili A.V., Gorbatuk D.S. Chronic post-traumatic osteomyelitis as a problem of modern traumatology and orthopedics (literature review). *Geniy ortopedii*. 2019; 25(4): 610-21. DOI: 10.18019/1028-4427-2019-25-4-610-621. (in Russian)
4. Ma X., Han S., Ma J., Chen X., Bai W., Yan W., Wang K. Epidemiology, microbiology and therapeutic consequences of chronic osteomyelitis in northern China: A retrospective analysis of 255 patients. *Sci. Rep.* 2018; 8(1): 14895. DOI: 10.1038/s41598-018-33106-6.
5. 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; 313. DOI: 10.1186/s12866-023-03046-x.

