

**¹ Овчинников Е.Н., ¹ Кубрак Н.В., ¹ Дюрягина О.В., ¹ Киреева Е.А., ¹ Тушина Н.В., ² Юшков Б.Г.
ХАРАКТЕРИСТИКА РЕЗУЛЬТАТОВ ЭЛЕКТРОВОЗДЕЙСТВИЯ ПРИ ИНДУКЦИИ
ОСТЕОМИЕЛИТА У КРЫС РАЗЛИЧНЫМИ ТИПАМИ ВОЗБУДИТЕЛЯ**

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени академика Г.А. Илизарова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Россия, 640014, г. Курган, ул. М. Ульяновой, 6;

² ФГБУН Институт иммунологии и физиологии Уральского отделения Российской академии наук, 620049, г. Екатеринбург, ул. Первомайская, 106

Цель исследования изучить особенности течения остеомиелита у крыс при индукции инфекционно-воспалительного процесса разными патогенами в условиях раннего и отсроченного местного воздействия постоянным электрическим током.

Материалы и методы. Исследование выполнено на 53 крысах линии Wistar, разделенных на 3 серии. В каждой серии моделировали остеомиелит бедренной кости путем прямой инокуляции в бедренный канал монобактериальной культуры (*Staphylococcus aureus*; MSSA, музейный штамм, или *Pseudomonas aeruginosa*, музейный штамм, или *Escherichia coli*, музейный штамм) в концентрации 1×10^8 КОЕ и установкой в зону инокуляции интрамедуллярного металлического имплантата. Животных каждой серии разделяли на 3 группы. В группе 1 дополнительных манипуляций с животными не проводили, в группах 2 и 3 на очаг инфекции воздействовали постоянным электрическим током (150 мА, 1 минута) на 0, 2, 4 и 6, либо на 7, 9, 11 и 13 сутки. Срок эксперимента составлял 21 сутки.

Результаты. У всех животных наблюдалась клиническая картина, характерная для остеомиелита, однако характер, степень выраженности и частота встречаемости признаков инфекционно-воспалительного процесса в группах были различными.

Заключение. Воздействие электрическим током на ранних сроках после инфицирования оказало наиболее выраженный антимикробный эффект по отношению к *P. aeruginosa* при начале воздействия на 7 сутки после инфицирования. Менее выраженный эффект электровоздействия отмечен по отношению к *S. aureus* и *E. coli* при начале воздействия с первых суток после инфицирования.

Ключевые слова: остеомиелит, крыса, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, постоянный электрический ток

**¹ Ovchinnikov E.N., ¹ Kubrak N.V., ¹ Diuriagina O.V., ¹ Kireeva E.A., ¹ Tushina N.V., ² Yushkov B.G.
CHARACTERISTICS OF THE RESULTS OF ELECTRICAL EXPOSURE WHEN INDUCING
OSTEOMYELITIS IN RATS BY DIFFERENT TYPES OF PATIENTS**

¹ National Ilizarov Medical Research Centre for Traumatology and Orthopaedics of the RF Ministry of Health, 6 M. Ulianova Str., Kurgan, Russia, 640014;

² Institute of Immunology and Physiology of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences. 106 Pervomaiskaya str., Yekaterinburg, Russia, 620049

The aim of the research. To study the features of the course of osteomyelitis in rats during the induction of an infectious and inflammatory process by various pathogens under conditions of early and delayed local exposure to direct electric current.

Materials and methods. The study was carried out on 53 Wistar rats, divided into 3 series. In each series, osteomyelitis of the femur was modeled by direct inoculation into the femoral canal of a monobacterial culture (*Staphylococcus aureus*; MSSA, museum strain, or *Pseudomonas aeruginosa*, museum strain, or *Escherichia coli*, museum strain) at a concentration of 1×10^8 CFU and placing an intramedullary metal implant. The animals of each series were divided into 3 groups. In group 1, no additional manipulations were performed with the animals; in groups 2 and 3, the source of infection was exposed to a direct electric current (150 mA, 1 minute) on days 0, 2, 4 and 6, or on days 7, 9, 11 and 13. The duration of the experiment was 21 days.

Results. All animals had a clinical picture characteristic of osteomyelitis, but the nature, severity and frequency

of occurrence of signs of the infectious-inflammatory process in the groups were different.

Conclusion. *Exposure to electric current early after infection had the most pronounced antimicrobial effect against P. aeruginosa when exposure began on day 7 after infection. A less pronounced effect of electrical exposure was noted in relation to S.aureus and E.coli when exposure began on the first day after infection.*

Key words: *osteomyelitis, rat, Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa, Escherichia coli, direct electrical current*

Лечение инфекционно-воспалительных заболеваний костей в настоящее время остается сложной задачей [1–4]. Несмотря на успехи в хирургическом лечении и применение новых адъювантных методов терапии, результаты лечения остеомиелита по-прежнему неудовлетворительны, поэтому актуальным остается поиск новых схем лечения или альтернативных путей подавления инфекции [5]. Одним из перспективных направлений для ингибирования роста бактерий является электровоздействие. Исследования показали, что электрический ток обладает бактериостатическими и бактерицидными свойствами. Однако для достижения терапевтического эффекта при лечении остеомиелита необходимо определение типа тока и его параметров, способных оказывать антибактериальное действие *in vivo*. В сравнительных исследованиях было показано, что одинаковые условия проведения электровоздействия оказывают разное влияние на различные типы инфекционных агентов, и зачастую положительный эффект оказывается минимальным [6]. Кроме того, результаты исследований, проведенных *in vitro* и *in vivo* могут противоречить друг другу, поэтому необходимо дальнейшее изучение возможностей применения электрического тока для подавления патогенных микроорганизмов в различных условиях.

Цель исследования: изучить особенности течения остеомиелита у крыс при индукции инфекционно-воспалительного процесса разными патогенами в условиях раннего и отсроченного местного воздействия постоянным электрическим током.

Материал и методы исследования. Исследование было выполнено на 53 крысах линии Wistar обоего пола в возрасте 11–16 месяцев, средней массой 396 ± 70 г. Все исследования были выполнены в соответствии с требованиями «Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей» (Страсбург, 1986) и Директивы 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейского союза по охране животных, а также были одобрены Комитетом по этике ФГБУ «НМИЦ ТО» им. академика Г.А. Илизарова».

Животные рандомизированы в 3 сериях. Выполняли моделирование остеомиелита путем введения в канал бедренной кости 50 мкл. бактериальной суспензии в концентрации 1×10^8 КОЕ и установкой в зону инокуляции интрамедуллярного металлического имплантата. В качестве имплантата использовали изогнутую спицу со свободным концом, введенную в костномозговую полость на глубину 7 мм. Стабилизацию спицы проводили при помощи внешней фиксации (Рис.1) [7, 8]. В серии 1 в качестве инфекционного агента использовали *Staphylococcus aureus*; MSSA, музейный штамм, в серии 2 - *Pseudomonas aeruginosa*, музейный штамм, в серии 3 - *Escherichia coli*, музейный штамм. Все оперативные вмешательства проводили в условиях операционной под общим наркозом (премедикация - медитин 1% 0,05-0,15 мл/кг, анестезия – золетил – 100 10–15 мг/кг).

В каждой серии животные также случайным образом были разделены на 3 группы. В группе 1 после оперативного вмешательства дополнительных манипуляций с крысами не проводили. В группах 2 и 3 на очаг инфекции воздействовали постоянным электрическим током оригинальным устройством («Биопотенциометр БМП-2», 150 мАм, длительность 1 минута) [9], используя в качестве электродов спицы, введенные в бедренную кость (проксимальная спица – катод (-), дистальная – анод (+)). В группе 2 электровоздействие проводили на 0, 2, 4 и 6 сутки после операции; в группе 3 – на 7, 9, 11 и 13 сутки. В качестве референсных значений лабораторных показателей использовались данные интактных животных ($n = 6$).

В послеоперационном периоде фармакокоррекцию состояния экспериментальных животных не проводили, рану не обрабатывали. Размещение, содержание и уход за животными осуществляли в соответствии с ГОСТ 33216-2014.

Визуальный осмотр животных проводили ежедневно на протяжении всего эксперимента – оценивали

общее состояние и локальные изменения в области оперированного сегмента. Измеряли общую температуру тела (электронный термометр DT-622) и местную температуру тазовых конечностей на уровне оперативного вмешательства (термометр медицинский электронный инфракрасный WF-5000. B.Well Swiss AG, Швейцария). Анализ результатов осуществляли по данным, полученным до операции, а также на 7, 14 и 21 день после операции. Общий срок наблюдения за животными составлял 21 день. После эвтаназии крыс проводили забор крови. В сыворотке крови экспериментальных животных определили концентрацию С-реактивного белка (СРБ) на автоматическом биохимическом анализаторе Hitachi/ВМ 902 (Япония), используя наборы реагентов Vital Diagnostic (СПб, Россия).

В результатах клинических наблюдений категориальные переменные выражали в процентах; непрерывные переменные представляли как среднее значение \pm стандартное отклонение ($M \pm SD$). Результаты лабораторных исследований представляли в виде медианы, 1–3 квартиля ($Me, Q1-Q3$).

Статистический анализ количественных данных проводили в программе AtteStat 13.1 (Россия). Достоверность различий количественных данных, полученных при клинических наблюдениях в пределах одной группы экспериментальных животных, оценивали с помощью W-критерия Вилкоксона для зависимых выборок. Достоверность различий между значениями лабораторных показателей животных экспериментальных групп со значениями интактных животных оценивали с помощью W-критерия Вилкоксона для независимых выборок, межгрупповые отличия – с применением H-критерия Крускаллы-Уоллиса. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение. Клиническая информация и визуализирующие методы обследования являются составной частью диагностики и оценки прогрессирования инфекционно-воспалительного процесса [5]. Как правило, в острой фазе заболевания отмечают боль, покраснение и отек в области поражения, повышение температуры тела. На более поздних стадиях могут наблюдаться гнойные выделения. Однако часто признаки воспаления могут носить менее выраженный характер или вообще отсутствовать [10].

В проведенном исследовании, на основании ежедневных клинических осмотров экспериментальных животных, был проведен анализ патологических проявлений общего и локального характера (Табл. 1). В группе 1.2 проведение электровоздействия на ранних сроках вызывало ухудшение общего состояния в ранний послеоперационный период и не приводило к уменьшению гнойной экссудации из спицевых каналов по сравнению с группой 1.1. При этом происходило незначительное снижение числа случаев отека в области оперированного сегмента и демонтажа аппарата по причине нестабильности конструкции, а также не было выявлено нарушений функций суставов и уменьшения объема заднебедренной группы мышц. В группе 1.3 при проведении электровоздействия в более позднем послеоперационном периоде снижалось число случаев отека в области оперированного сегмента и гнойной экссудации из спицевых каналов. Также было выявлено меньшее количество нарушений функций суставов и изменения объема мышц заднебедренной группы по сравнению с группой 1.1.

Таблица 1.

Частота встречаемости патологических признаков, %

Серия	Серия 1 (S. aureus)			Серия 2 (E. coli)			Серия 3 (P. aeruginosa)		
	1 (n=8)	2 (n=6)	3 (n=4)	1 (n=6)	2 (n=5)	3 (n=6)	1 (n=6)	2 (n=6)	3 (n=6)
Признак / Группа									
Ухудшение общего состояния в ранний п/о период	0	16,7	0	17	0	17	33,3	0	0
Анемия слизистых и кожных покровов	0	0	0	0	0	0	66,7	0	0
Отек в области оперированного сегмента	100	83,3	75	17	40	67	100	100	83,3
Гнойные выделения из спицевых каналов (минимальный/максимальный срок появления, сутки)	100 9/15	100 7/12	50 7/20	83 10/17	60 9/16	100 11/19	66,7 16/21	100 14	33,3 14/21
Демонтаж аппарата по причине нестабильности	75	66,7	75	67	20	50	16,7	66,7	33,3
Нарушение функций тазобедренного и коленного суставов	50	0	25	0	0	0	0	33,3	0
Уменьшение объема заднебедренной группы мышц оперированной конечности	12,5	0	0	0	0	0	0	83,3	0
Частота патологических признаков	48,2	52,3	32,1	26,2	17,1	38,9	40,5	54,8	21,4

Примечания: 1 – группа без электровоздействия; 2 – группа с электровоздействием на 0, 2, 4 и 6 сутки после операции; 3 – группа с электровоздействием на 7, 9, 11 и 13 сутки после операции.

В группе 2.2 проведение электровоздействия на ранних сроках приводило к уменьшению количества животных, у которых были зафиксированы гнойные выделения из спицевых каналов, и требовался демонтаж аппарата по причине нестабильности. Кроме того, у крыс этой группы не отмечалось ухудшения общего состояния в ранний послеоперационный период. Однако, по сравнению с группой 2.1, чаще отмечался отек в области оперированного сегмента. Воздействие электрическим током в более поздние сроки после инокуляции бактериального агента в группе 2.3 влекло за собой увеличение случаев отека мягких тканей в области оперированного сегмента и гнойных выделений из спицевых каналов. Однако, несмотря на усугубление клинических признаков воспалительного процесса, нестабильность металлоконструкции в данной группе животных возникала реже по сравнению с группой 2.1.

В группе 3.2 проведение электровоздействия на ранних сроках вызывало возникновение нарушений функций суставов оперированной конечности и уменьшение объема заднебедренной группы мышц. Также, по сравнению с группой 3.1, возрастало количество животных с гнойными выделениями из спицевых каналов и признаками нестабильности металлоконструкции. При этом не было отмечено ухудшения общего состояния в ранний послеоперационный период и не возникали признаки анемии, наблюдаемые в группе 3.1. При отсроченном электровоздействии в экспериментальной группе 3.3 не выявляли ухудшения общего состояния и анемии слизистых оболочек и кожных покровов; также отмечали уменьшение количества крыс с признаками отека оперированного сегмента и гнойной экссудацией из спицевых каналов. Однако число случаев демонтажа аппарата в связи с развитием нестабильности возросло по сравнению с группой 3.1.

Симптомы остеомиелита кроме качественных признаков инфекции (отек, экссудация и т. д.), могут включать также и количественные показатели, в частности, изменения общей температуры тела и температуры пораженного сегмента. Температура является наиболее широко используемым биомаркером, применяющимся в качестве индикатора патологических процессов, происходящих в организме. Однако в экспериментальных работах других исследователей отмечается, что при моделировании остеомиелита стойкое значительное повышение температуры тела происходит на четвертой неделе после инфицирования [11].

В нашем исследовании средняя температура тела крыс в дооперационном периоде составила $36,94 \pm 0,22^\circ\text{C}$. Достоверное повышение отмечали в группах 1.1 и 1.2 на 21 сутки после инфицирования ($p = 0,036$ и $p = 0,046$ соответственно). В группе 1.3 на 7 и 14 сутки статистически значимого изменения температуры зарегистрировано не было; к 21 суткам температура тела соответствовала дооперационным значениям без значимых различий (Табл. 2).

В группе 2.1 общая температура тела превышала дооперационные показатели на 7 сутки, в группе 2.3 – на 14 сутки ($p = 0,028$ в обоих случаях). В группе 2.2 на всех этапах эксперимента температурные показатели были близки к дооперационным значениям.

В группе 3.2 значимое повышение общей температуры зафиксировано на 7 сутки эксперимента ($p = 0,028$); в группе 3.3 – на 14 сутки ($p = 0,043$). В группе 3.1 статистически значимых изменений не было выявлено ни на одном сроке наблюдения.

Общая температура тела (M±SD), °C

Серия	Группа	До операции	Сутки после операции		
			7	14	21
1 (<i>S. aureus</i>)	1 (n=8)	36,94±0,22	37,43±0,51	37,06±0,58	37,54±0,65*
	2 (n=6)		37,23±1,03	37,12±0,64	37,57±0,6*
	3 (n=4)		37,35±0,56*	37,28±0,17	36,95±0,64
2 (<i>P. aeruginosa</i>)	1 (n=6)		37,58±0,38*	37,35±0,86	37,13±1,06
	2 (n=5)		37,05±0,41	36,95±0,86	37,0±0,73
	3 (n=6)		37,2±0,28	37,38±0,23*	36,85±0,53
3 (<i>E. coli</i>)	1 (n=6)		37,13±0,51	36,83±0,79	37,22±0,71
	2 (n=6)		37,8±0,53*	37,02±0,81	37,13±0,29
	3 (n=6)		37,38±0,52	37,43±0,25*	37,08±0,96

Примечание: * – $p < 0,05$

Местная температура оперированной конечности на уровне средней трети бедра не имела статистически значимых отличий от дооперационных значений на протяжении всего периода наблюдений во всех группах серий 2 и 3, а также в группе 1.2 (Табл. 3). В группе 1.1 на 7 и 14 сутки отмечали ее достоверное снижение относительно нормальных значений ($p = 0,046$ в обоих случаях). В группе 1.3 также отмечалось снижение средней температуры в области оперированного сегмента, но статистической разницы установлено не было ($p = 0,068$).

Сравнительный анализ местной температуры оперированной и контралатеральной конечностей не выявил достоверных отличий данных показателей ни в одной из групп серии 1 и в группе 2.1. Статистически значимая разница местных температур инфицированной и интактной конечностей наблюдалась в группе 2.2 на 7 ($p = 0,046$) и 21 ($p = 0,028$) сутки; в группе 2.3 – на 7 ($p = 0,043$) и 14 ($p = 0,028$) сутки; в группе 3.1 – на 21 ($p = 0,027$) сутки; в группах 3.2 и 3.3 – на 7 сутки ($p = 0,043$ и $p = 0,018$ соответственно). Во всех случаях температура оперированной конечности была выше, чем температура контралатеральной конечности.

Таблица 3

Местная температура тазовых конечностей на уровне средней трети бедра (M ± SD), °C.

Серия	Группа	До операции		Сутки после операции					
		опер.	контрл.	7		14		21	
				опер.	контрл.	опер.	контрл.	опер.	контрл.
1 (<i>S. aureus</i>)	1 (n=8)	37,12 ±0,75	37,18 ±0,86	36,27 ±0,47*	36,82 ±0,84	36,53 ±0,46*	36,65 ±0,56	36,96 ±0,61	36,98 ±0,61
	2 (n=6)	37,08 ±0,68	37,13 ±0,78	37,1 ±0,45	36,73 ±0,45	37,2 ±0,13	36,92 ±0,32	37,02 ±0,33	36,6 ±0,3
	3 (n=4)	37,12 ±0,67	37,15 ±0,78	37,03 ±0,63	36,7 ±0,44	37,28 ±0,29	36,78 ±0,17	36,38 ±0,13	36,6 ±0,36
2 (<i>P. aeruginosa</i>)	1 (n=6)	37,1 ±0,67	37,13 ±0,8	37,02 ±0,26	36,5 ±0,95	36,85 ±0,64	36,58 ±0,55	37,22 ±0,55	36,97 ±0,54
	2 (n=5)	37,1 ±0,7	37,17 ±0,75	37,58 ±0,29**	37,28 ±0,4	37,45 ±0,64	36,8 ±0,73	37,27 ±0,35**	36,8 ±0,27
	3 (n=6)	37,1 ±0,66	37,13 ±0,76	37,32 ±0,41**	36,95 ±0,27	37,3 ±0,13**	36,88 ±0,2	37,08 ±0,52	36,85 ±0,3
3 (<i>E. coli</i>)	1 (n=6)	37,07 ±0,71	37,13 ±0,76	37,1 ±0,42	36,9 ±0,49	37,02 ±0,42	36,83 ±0,29	37,02 ±0,33**	36,83 ±0,37
	2 (n=6)	36,07 ±0,62	37,1 ±0,75	37,75 ±0,23**	37,37 ±0,56	37,15 ±0,25	37 ±0,41	36,55 ±0,4	36,53 ±0,37
	3 (n=6)	37,08 ±0,59	37,11 ±0,66	37 ±0,17**	36,65 ±0,38	37,18 ±0,22	36,85 ±0,53	36,68 ±0,44	36,53 ±0,57

*Примечание: опер. – оперированная конечность, контрл. – контралатеральная конечность; * – $p < 0,05$ в сравнении с дооперационными значениями; ** – $p < 0,05$ при сравнении оперированной и интактной конечностей.*

Результаты биохимического исследования сыворотки крови экспериментальных животных показали, что на 21 сутки после операции уровень С-реактивного белка (СРБ) у крыс групп 1.1 и 1.3 был статистически значимо выше значений интактных животных (Табл. 4). В группах 2.1 и 2.2 на 21 сутки после инфицирования уровень СРБ статистически значимо превышал значения интактных животных, а в группе 2.3 был достоверно ниже нормальных значений. Эти показатели в группе 2.3 были также достоверно ниже и относительно значений животных групп 2.1 и 2.2. В группе 3.1 и 3.3 на момент окончания эксперимента уровень СРБ статистически значимо превышал значения интактных животных. Значимых межгрупповых отличий отмечено не было.

Таблица 4.

Уровень С-реактивного белка (мг/л) в сыворотке крови крыс на 21-е сутки после операции, Медиана (Q1-Q3)

Серия	Группа	Интактные	Уровень С-реактивного белка, мг/л
1 (<i>S. aureus</i>)	1 (n=8)	10,4	11,6(10,8-12,0)*
	2 (n=6)	(10,1-10,5)	10,8(10,0-12,5)
	3 (n=4)		12,3(11,0-12,7)*
2 (<i>P. aeruginosa</i>)	1 (n=6)		12,0(11,3-13,4)*
	2 (n=5)		12,5(11,0-12,8)*
	3 (n=6)		8,8(8,2-9,8)*
3 (<i>E. coli</i>)	1 (n=6)		12,7(11,8-14,0)*
	2 (n=6)		10,9(9,4-11,5)
	3 (n=6)		11,6(11,4-12,0)*

*Примечания: * различия групп 1-3 с группой интактных животных $p < 0,05$; подчеркнуты межгрупповые различия показателей при $p < 0,05$.*

Таким образом, по совокупности результатов анализа клинических и лабораторных данных можно сделать вывод, что наиболее выраженный антимикробный эффект действия электрического тока, несмотря на ярко выраженные клинические признаки инфекционно-воспалительного процесса на протяжении периода наблюдения, был обнаружен по отношению к *P. aeruginosa* при начале воздействия на 7 сутки после инфицирования. Кроме того, на 21 сутки эксперимента отмечался менее выраженный эффект электровоздействия по отношению к *S.aureus* и *E.coli* при начале воздействия с первых суток после инфицирования также на фоне значительных клинических проявлений остеомиелита.

Заключение. Результаты воздействия постоянным электрическим током на костную ткань при инфекционно-воспалительном процессе зависят от типа бактериального агента и времени начала электровоздействия после инфицирования.

Сведения о финансировании исследования и о конфликте интересов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Работа выполнена в соответствии с планом научных исследований в рамках программы НИР государственного задания 2021–2023 гг. ФГБУ «НМИЦ ТО имени академика Г.А. Илизарова» Минздрава России.

Материалы статьи соответствуют научной специальности: 3.3.3 — патологическая физиология.

Сведения о вкладе каждого автора в работу.

Овчиников Е.Н. – 30% (концепция и дизайн исследования, анализ литературы, написание текста, окончательное утверждение статьи для публикации).

Кубрак Н.В. – 25% (анализ результатов исследования, анализ литературы, написание текста).

Дюрягина О.В. – 15% (анализ результатов, написание текста).
Киреева Е.А. – 10% (анализ результатов, написание текста).
Тушина Н.В. – 10% (анализ результатов, написание текста).
Юшков Б.Г. – 10% (доработка и исправление рукописи).

Список литературы:

1. Ключин Н.М., Ермаков А.М., Судницын А.С. Десятилетний опыт комплексного подхода к лечению больных хроническим остеомиелитом. *Opinion Leader*. 2021. 7. 34–43.
2. Lu F. et al. Emodin Combined with Multiple-Low-Frequency, Low-Intensity Ultrasound To Relieve Osteomyelitis through Sonoantimicrobial Chemotherapy. *Microbiology Spectrum*. 2022. 10 (5). DOI: 10.1128/spectrum.00544-22.
3. Рожков Н.И., Ермаков А.М., Бурцев А.В. и соавт. Анализ экономической и клинической эффективности одно- и двухэтапных ревизий при лечении перипротезной инфекции тазобедренного сустава (обзор литературы). *Гений ортопедии*. 2022. 28 (6). 842–851. [DOI.org/10.18019/1028-4427-2022-28-6-842-851](https://doi.org/10.18019/1028-4427-2022-28-6-842-851)
4. Судницын А.С., Ключин Н.М., Ступина Т.А., Дьячкова Г.В. Анализ применения чрескостного остеосинтеза в лечении больных с диабетической остеоартропатией, осложненной хроническим остеомиелитом. *Гений ортопедии*. 2023. 29 (4). 388–394. [DOI.ORG/10.18019/1028-4427-2023-29-4-388-394](https://doi.org/10.18019/1028-4427-2023-29-4-388-394).
5. Kavanagh N. et al. Staphylococcal osteomyelitis: disease progression, treatment challenges, and future directions. *Clinical microbiology reviews*. 2018. 31 (2). DOI: 10.1128/CMR.00084-17.
6. Petrofsky J. et al. Effect of electrical stimulation on bacterial growth. *Orthop Neurosurg*. 2008. 31. 43.
7. Овчинников Е.Н., Стогов М.В., Дюрягина О.В., Кубрак Н.В., Силантьева Т.А. Способ моделирования остеомиелита бедренной кости у мелких лабораторных животных. Патент RU 2791230 С1, 06.03.2023.
8. Кубрак Н.В., Дюрягина О.В., Овчинников, А. Н. Дьячков. Клинико-рентгенологическая характеристика остеомиелита в условиях внешнего металлоостеосинтеза (экспериментальное исследование). *Современные проблемы науки и образования*. 2022. 2. 115. DOI: 10.17513/spno.31621.
9. Ovchinnikov E.N., Godovykh N. V., Dyuryagina O. V. et al. Antimicrobial Efficacy of Exposure of Medical Metal Implants to Direct Electric Current. *Biomedical Engineering*. 2022. 55 (5). 323–327. DOI 10.1007/s10527-022-10128-z.
10. Glaudemans A. W. J. M. et al. Consensus document for the diagnosis of peripheral bone infection in adults: a joint paper by the EANM, EBJIS, and ESR (with ESCMID endorsement). *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2019. 46. 957–970. DOI: 10.1007/s00259-019-4262-x.
11. Odekerken J. C. E. et al. A rabbit osteomyelitis model for the longitudinal assessment of early post-operative implant infections. *Journal of orthopaedic surgery and research*. 2013. 8. 1-13. DOI: 10.1186/1749-799X-8-38.

References:

1. Klyushin N.M., Ermakov A.M., Sudnitsyn A.S. Ten years of experience in an integrated approach to the treatment of patients with chronic osteomyelitis. *Opinion Leader*. 2021. 7. 34–43. in Russian.
2. Lu F. et al. Emodin Combined with Multiple-Low-Frequency, Low-Intensity Ultrasound To Relieve Osteomyelitis through Sonoantimicrobial Chemotherapy. *Microbiology Spectrum*. 2022. 10 (5). DOI: 10.1128/spectrum.00544-22.
3. Rozhkov N.I., Ermakov A.M., Burtsev A.V. et al. Analysis of the economic and clinical effectiveness of one- and two-stage revisions in the treatment of hip periprosthetic infection (literature review). *Genij Ortopedii*. 2022. 28 (6). 842–851. [DOI.ORG/10.18019/1028-4427-2022-28-6-842-851](https://doi.org/10.18019/1028-4427-2022-28-6-842-851). in Russian.
4. Sudnitsyn A.S., Klyushin N.M., Stupina T.A., Dyachkova G.V. Analysis of the use of transosseous osteosynthesis in the treatment of patients with diabetic osteoarthropathy complicated by chronic osteomyelitis. *Genij Ortopedii*. 2023. 29 (4). 388–394. [DOI.ORG/10.18019/1028-4427-2023-29-4-388-394](https://doi.org/10.18019/1028-4427-2023-29-4-388-394). in Russian.

5. Kavanagh N. et al. Staphylococcal osteomyelitis: disease progression, treatment challenges, and future directions. *Clinical microbiology reviews*. 2018. 31 (2). DOI: 10.1128/CMR.00084-17 .
6. Petrofsky J. et al. Effect of electrical stimulation on bacterial growth. *Orthop Neurosurg*. 2008. 31. 43.
7. Ovchinnikov E.N., Stogov M.V., Diuriagina O.V., Kubrak N.V., Silantyeva T.A. A method for modeling osteomyelitis of the femur in small laboratory animals. Patent RU 2791230 C1, 03.06.2023. in Russian.
8. Kubrak N.V., Diuriagina O.V., Ovchinnikov, A.N. Dyachkov. Clinical and radiological characteristics of osteomyelitis in conditions of external metal osteosynthesis (experimental study). *Modern problems of science and education*. 2022. 2. 115. DOI: 10.17513/spno.31621. in Russian.
9. Ovchinnikov E.N., Godovykh N.V., Dyuryagina O.V. et al. Antimicrobial Efficacy of Exposure of Medical Metal Implants to Direct Electric Current. *Biomedical Engineering*. 2022. 55 (5). 323–327. – DOI 10.1007/s10527-022-10128-z.
10. Glaudemans A. W. J. M. et al. Consensus document for the diagnosis of peripheral bone infection in adults: a joint paper by the EANM, EBJIS, and ESR (with ESCMID endorsement). *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2019. 46. 957–970. DOI: 10.1007/s00259-019-4262-x.
11. Odekerken J. C. E. et al. A rabbit osteomyelitis model for the longitudinal assessment of early post-operative implant infections. *Journal of orthopaedic surgery and research*. 2013. 8. 1-13. DOI: 10.1186/1749-799X-8-38.