

DOI: 10.37988/1811-153X\_2021\_1\_60

Р.В. Ушаков<sup>1</sup>,  
д.м.н., профессор, зав. кафедрой общей  
и хирургической стоматологии

Н.Н. Нуруев<sup>1</sup>,  
старший лаборант кафедры общей  
и хирургической стоматологии

Т.В. Ушакова<sup>1</sup>,  
к.м.н., доцент кафедры общей  
и хирургической стоматологии

В.М. Карпова<sup>2</sup>,  
к.м.н., доцент кафедры пропедевтики  
стоматологических заболеваний

А.А. Арутюнян<sup>2</sup>,  
старший лаборант кафедры микробиологии,  
вирусологии, иммунологии

А.А. Лабазанов<sup>2</sup>,  
к.м.н., челюстно-лицевой хирург, научный  
сотрудник лаборатории молекулярно-  
биологических исследований НИМСИ

В.Н. Царев<sup>2</sup>,  
д.м.н., профессор, директор НИМСИ, зав.  
кафедрой микробиологии, вирусологии,  
иммунологии

<sup>1</sup> РМАНПО<sup>2</sup> МГМСУ им. А.И. Евдокимова

## Комбинированная антимикробная химиотерапия (фторхинолоны и имидазолы) в комплексном лечении воспалительных заболеваний пародонта

**Реферат.** При воспалительных заболеваниях пародонта ведущая роль в возникновении и развитии процесса отводится микробной биопленке, поэтому одним из требований к антибиотикам, используемым в пародонтологии, является способность препарата легко проникать внутрь микробной биопленки. **Цель работы** — изучить влияние комбинации препаратов группы фторхинолонов (ципрофлоксацина) и группы 5-нитроимидазола (тинидазола) на клинические проявления и микробный состав биопленки при хроническом генерализованном пародонтите (ХГП). **Материалы и методы.** Обследовано 58 пациентов с обостренным ХГП средней тяжести. В основной группе назначали комбинированный препарат цiproфлoксацинa и тинидазола (Цифран СТ), в группе сравнения — амоксициллин с клавулановой кислотой (Амоксиклав). Продолжительность курса антимикробной химиотерапии составила 10—12 суток. **Результаты.** В процессе лечения установлена нормализация показателей индексов гигиены, РМА и РВИ в обеих группах. Представители консорциума *P. gingivalis*, *T. forsythia*, *A. actinomycetemcomitans* с помощью ПЦР-диагностики определены у 100% пациентов обеих групп. После проведенного лечения эрадикация пародонтопатогенных видов в основной группе (применение комбинации цiproфлoксацинa и тинидазола) была более полной, чем в группе сравнения, а дисбиотические нарушения менее выражены, чем в группе сравнения. **Заключение.** Включение в алгоритмы комплексного лечения ХГП комбинации цiproфлoксацинa и тинидазола повышает эффективность эрадикации пародонтального кармана и тканей пародонтального комплекса от пародонтопатогенных видов бактерий.

**Ключевые слова:** хронический пародонтит, биопленка, системная антибактериальная химиотерапия, цiproфлoксацин, тинидазол, амоксициллин

### ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:

Ушаков Р.В., Нуруев Н.Н., Ушакова Т.В., Карпова В.М., Арутюнян А.А., Лабазанов А.А., Царев В.Н. Комбинированная антимикробная химиотерапия (фторхинолоны и имидазолы) в комплексном лечении воспалительных заболеваний пародонта. — *Клиническая стоматология*. — 2021; 1 (97): 60—5. DOI: 10.37988/1811-153X\_2021\_1\_60

R.V. Ushakov<sup>1</sup>,  
Grand PhD in Medical Sciences, professor  
of the General and surgical dentistry  
Department

N.N. Nuruev<sup>1</sup>,  
senior laboratory assistant at the General and  
surgical dentistry Department

T.V. Ushakova<sup>1</sup>,  
PhD in Medical Sciences, associate professor  
of the General and surgical dentistry  
Department

V.M. Karpova<sup>2</sup>,  
PhD in Medical Sciences, associate professor  
of the Dentistry diseases propaedeutics  
Department

## Combined antimicrobial chemotherapy (fluoroquinolones and imidazoles) in the complex treatment of inflammatory diseases of the periodontal

**Abstract.** In inflammatory periodontal diseases, the leading role in the emergence and development of the process is assigned to the microbial biofilm; therefore one of the requirements for antibiotics used in periodontology is the ability of the drug to easily penetrate into the microbial biofilm. **The aim** is to study the effect of a combination of drugs of the fluoroquinolone group — ciprofloxacin and the 5-nitroimidazole group — tinidazole on the clinical manifestations and microbial composition of biofilms in chronic generalized periodontitis. **Materials and methods.** 58 patients with exacerbation of moderate chronic periodontitis were examined. In the main group, a combined preparation of ciprofloxacin and tinidazole (Tsifran ST) was prescribed, in the comparison group — amoxicillin with clavulanic acid (Amoxiclav). The duration of the course of antimicrobial chemotherapy was 10—12 days. **Results.** In the course of treatment, normalization of the indices of hygiene indices, PMA and PBI in both groups was established. Representatives of the consortium

A.A. Arutyunjan<sup>2</sup>,  
senior laboratory assistant at the Microbiology,  
virology, immunology Department

A.A. Labazanov<sup>2</sup>,  
PhD in Medical Sciences, researcher at the  
Molecular biology research laboratory of the  
Medico-dental research Institute

V.N. Tsarev<sup>2</sup>,  
Grand PhD in Medical sciences, professor,  
head of the Microbiology, virology,  
immunology Department, director of the  
Medico-dental research Institute

<sup>1</sup> Russian Medical Academy of Continuous  
Professional Education, Moscow, Russia

<sup>2</sup> Moscow State University of Medicine and  
Dentistry, Moscow, Russia

*P. gingivalis*, *T. forsythia*, *A. actinomycetemcomitans* were identified by PCR diagnostics in 100% of patients in both groups. complex treatment of chronic generalized periodontitis with a combination of ciprofloxacin and tinidazole increases the efficiency of eradication of the periodontal pocket and tissues of the periodontal complex from periodontal pathogenic bacterial species. After the treatment, the eradication of periodontal pathogenic species in the main group (use of a combination of ciprofloxacin and tinidazole) was more complete than in the comparison group, and dysbiotic disorders were less pronounced than in the comparison group. **Conclusion.** The inclusion of a combination of ciprofloxacin and tinidazole in the algorithms for the complex treatment of chronic generalized periodontitis increases the efficiency of eradication of the periodontal pocket and tissues of the periodontal complex from periodontal pathogenic bacteria species.

**Key words:** chronic periodontitis, biofilm, systemic antibacterial chemotherapy, ciprofloxacin, tinidazole, amoxicillin

#### FOR CITATION:

Ushakov R.V., Nuruev N.N., Ushakova T.V., Karpova V.M., Arutyunjan A.A., Labazanov A.A., Tsarev V.N. Combined antimicrobial chemotherapy (fluoroquinolones and imidazoles) in the complex treatment of inflammatory diseases of the periodontal. — *Clinical Dentistry (Russia)*. — 2021; 1 (97): 60–5.  
DOI: 10.37988/1811-153X\_2021\_1\_60

## ВВЕДЕНИЕ

Особое место в комплексном лечении хронического генерализованного пародонтита (ХГП) играет антимикробная терапия, которая, по мнению большинства исследователей, должна быть направлена на устранение острого воспалительного процесса (обострения), антимикробную санацию тканей пародонта, изменение соотношения между патогенной (пародонтопатогенной) и непатогенной (стабилизирующей) микрофлорой в сторону последней, профилактику системных и местных инфекционных осложнений (в том числе возникающих при инвазивных вмешательствах), предотвращение развития суперинфекции (включая грибковое поражение), снижение микробной нагрузки и помощь организму в борьбе с инфекцией [1–5].

Нисколько ни умаляя роль личной и профессиональной гигиены полости рта и местного медикаментозного лечения при заболеваниях пародонта, которым отводится значительное место в современной литературе [1, 6–8], следует отметить, что механическая обработка и местное антимикробное воздействие при развившемся воспалительном процессе не позволяет полностью удалить пародонтопатогенные микробы из тканей, прежде всего вследствие их внутриклеточной локализации и многослойности формируемой микробной биопленки [3, 9].

Поэтому сочетание механического удаления микробов с системным назначением антимикробных химиопрепаратов и антибиотиков считается наиболее эффективным способом комплексного лечения. Основанием для проведения системной антимикробной терапии при пародонтите является нестойкая и недостаточная санация пародонтальных карманов (тканей пародонтального комплекса) от представителей пародонтопатогенных видов при проведении профессиональной гигиены

и использовании только местной антибактериальной терапии [3, 5, 9–11].

Вместе с тем отмечается множественная резистентность некоторых пародонтопатогенов (*P. gingivalis*, *A. actinomycetemcomitans*, *T. forsythia*, *P. intermedia*, *T. denticola* и др.) к антимикробным химиопрепаратам [12–17]. В связи с этим, помимо монотерапии (назначение одного препарата), при смешанной инфекции, к которой относится и пародонтит, широко используется сочетание антибактериальных химиопрепаратов, что дает возможность перекрыть возможный спектр резистентности к антибиотикам со стороны микроорганизмов [1, 2, 5, 10, 11].

Как известно, при воспалительных заболеваниях пародонта ведущую роль в возникновении и развитии процесса отводится микробной биопленке, в которой присутствуют пародонтопатогенные виды «красного» и «оранжевого» комплекса, по S.S. Socransky (1997) [18], поэтому одним из требований к антибиотикам, используемым в пародонтологии является способность препарата легко проникать внутрь, через защитную мантию микробной биопленки, воздействуя на микробы на всех этапах ее формирования [3, 7, 11].

К группе химиопрепаратов, проникающих в микробную биопленку, относятся, в частности, фторхинолоны и 5-нитроимидазолы, обладающие высокой, хотя и неравнозначной активностью в отношении основных пародонтопатогенных видов, кроме этого, сочетание препаратов перечисленных групп обладает синергичным действием [19–22].

В связи с этим целью работы явилось изучение влияния комбинации химиопрепарата группы фторхинолонов (ципрофлоксацина) и группы 5-нитроимидазола (тинидазола) на клинические проявления и микробный состав биопленки при хроническом генерализованном пародонтите.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовали 58 пациентов с обострением хронического генерализованного пародонтита (ХГП) средней степени тяжести. Диагноз ХГП был поставлен в соответствии с Клиническими рекомендациями (протоколами лечения) при диагнозе пародонтит, утвержденными решением совета ассоциации общественных объединений «Стоматологическая ассоциация России» 23 апреля 2013 г. с изменениями и дополнениями на основании постановления СтАР № 15 от 30 сентября 2014 г. Всем пациентам проведена профессиональная гигиена в соответствии с клиническими рекомендациями (протоколами), при необходимости — коррекция окклюзии.

В I (основной) группе назначали комбинированный препарат 500 мг ципрофлоксацина с 600 мг тинидазола (Цифран СТ), во II группе (сравнения) — амоксициллин с клавулановой кислотой (Амоксиклав). Продолжительность курса антимикробной терапии составила 10–12 суток.

Для оценки состояния пародонта использовали упрощенный индекс гигиены полости рта по Грину—Вермильону (ОНИ-S), папиллярно-маргинально-альвеолярный индекс (РМА) в модификации Парма для оценки интенсивности гингивита и папиллярный индекс кровоточивости по Мюллерману—Саксеру (РВИ), позволяющий судить о степени тяжести воспаления.

Значения пародонтологических индексов определяли у каждого больного трижды: до проведения профессиональной гигиены и через 10–12 дней (после окончания курса антимикробной химиотерапии). При оценке основных параметров состояния тканей пародонтального комплекса учитывали последние международные рекомендации по пародонтологии EFP/ORCA workshop [23].

Выделение и культивирование штаммов проводили до начала лечения и на 12-е сутки, по стандартным протоколам. После забора материала (биопренки) из пародонтального кармана производился посев. Первичный посев для выделения грамотрицательных

факультативных анаэробных бактерий и представителей микроаэрофильной группы осуществляли на питательную среду M832 (HiMedia Labs, Индия) — анаэробный агар по Уилкинсу—Чалгрину с добавлением 5% крови.

Посев помещали в термостат при 37°C на 120 часов, предварительно поместив в анаэроустат. После получения чистой культуры, идентификацию проводили с помощью наборов Biochemical Identification Test Kits (HiMedia Labs, Индия). Для определения чувствительности выделенных штаммов к действию исследуемых пленок применяли модификацию метода серийных разведений [3].

При статистической обработке результатов количественные величины представлены в виде медианы (Me) и квартилей (Q25; Q75). Для определения интервалов высоких и низких значений использовался метод кластерного анализа «К-средние». Соответствие выборочных распределений условиям нормальности определялось критерием Шапиро—Уилка. Для оценки различия связанных показателей использовался критерий Манна—Уитни. Статистически достоверными считали отличия с вероятностью различий  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

При обследовании после лечения у пациентов обеих групп наблюдали улучшение клинического состояния тканей пародонта, что отражалось в статистически значимом снижении индексных показателей (табл. 1), которые приближались к уровню здоровых лиц. Значения ОНИ-S, РМА и РВИ уменьшились в I группе в 6,6, 3 и 4 раза соответственно; во II группе — в 6, 2 и 1,6 раза соответственно. При этом по показателю изменения индекса РМА, характеризующего интенсивность воспалительной реакции, выявлены статистически значимые различия между группами ( $p = 0,029$ ): в основной группе его снижение было более выражено, чем в группе сравнения, так же как и по индексу кровоточивости РВИ. Относительно индексов гигиены достоверных различий между группами не наблюдалось ( $p = 0,507$  и  $p = 0,215$ , соответственно).

Для адекватной характеристики влияния антимикробной химиотерапии в группах сравнения на возбудителей и микробиоценоз пародонтальных карманов оценивали суммарную степень микробной обсемененности, частоту выявления пародонтопатогенов и резидентов, а также грибов рода *Candida* с оценкой степени обсемененности дрожжевыми грибами (табл. 2).

Суммарная степень микробной обсемененности (более  $10^9$  КОЕ/мл), выраженная через десятичный логарифм составляла  $9,5 \pm 0,5$  и  $9,7 \pm 0,5$ , что соответствовало высокому уровню микробной обсемененности по сравнению с известной нормой ( $5–6 \lg$  КОЕ/мл) [3].

До начала пародонтологического лечения представители пародонтопатогенных видов 1-го порядка (хотя бы один из представителей группы *P. gingivalis*, *T. forsythia*, *A. actinomycetemcomitans*) с помощью ПЦР-диагностики определены у 100% пациентов обеих групп.

Таблица 1. Показатели состояния пародонта у больных ХГП до и после лечения (Me [Q25; Q75])

[Index assessment of the periodontal condition in patients with chronic generalized periodontitis before and after treatment by comparison groups: I — with ciprofloxacin/tinidazole, II — with amoxicillin/sodium clavulanate (Me [Q25; Q75])]

Показатель	До лечения		После лечения	
	I группа	II группа	I группа	II группа
ОНИ-S	2,2 [1,7; 2,3]	2,0 [1,5; 2,2]	0,1 [0,1; 0,2]	0,2 [0,1; 0,4]
Индекс РМА, %	60,0 [47,0; 66,7]	49,7 [33,3; 56,7]	18,0 [4,0; 20,0]	23,3 [13,3; 26,7]
РВИ	1,5 [1,0; 2,0]	1,1 [1,0; 1,7]	0,2 [0,1; 0,8]	0,7 [0,4; 1,0]

Различия до и после лечения и между группами после лечения статистически достоверны ( $p < 0,05$ ).

Представители *Candida spp.* культурального исследования определены также у 13,8 и 17,2% пациентов обеих групп (различия не достоверны).

После проведения пародонтологического лечения на фоне системной комбинированной химиотерапии через 2 недели в обеих группах наблюдали статистически достоверное снижение степени микробной обсемененности до нормального уровня, причем не только за счет эрадикации пародонтопатогенов, но и частично за счет резидентов (альфа-зеленящих стрептококков и коринебактерий). Частота выявления этих важных компонентов микробиоценоза уменьшилась со 100 до 86,2 и 68,9% для I и II группы соответственно. При этом отмечались достоверные различия по обсемененности *Candida spp.*, которая во II группе была выше в 1,5 раза по сравнению с I группой, а частота выявления возросла в 2,4 раза.

В контрольные сроки через 1 месяц различия состава микробиоценоза частично нивелировались, однако в I группе показатели были более благоприятными: суммарная микробная обсемененность была достоверно ниже и резидентную микробиоту выявляли у всех пролеченных пациентов, частота выявления пародонтопатогенов была достоверно в 3 раза ниже, а дрожжевых грибов — в 1,7 раза ниже, чем во II группе ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, можно утверждать, что через 10–12 дней системного применения антибиотика наблюдали выраженный дисбиотический сдвиг с увеличением популяции дрожжевых грибов, который через 1 месяц нормализовался в I группе, но сохранялся во II группе.

В качестве клинического примера можно привести результаты микробиологических исследований с данными по чувствительности бактерий к антимикробным химиопрепаратам.

### Клинический случай 1

Пациент Г., 67 лет, с обострением ХГП средней степени тяжести. Перед лечением взят материал из пародонтального кармана для проведения микробиологических исследований и определения чувствительности к антибиотикам. Выделены  $\alpha$ -гемолитические стрептококки

(*S. constellatus*, *S. intermedius*), коринебактерии (*Corynebacterium spp.*), в ассоциации с пародонтопатогенными видами *T. forsythia*, *P. gingivalis* и *A. actinomycetemcomitans*, а также энтеробактериями в значительном количестве. Чувствительность к изучаемым препаратам: ципрофлоксацин — высокочувствительны, тинидазол — чувствительны (за исключением энтеробактерий), амоксициллин/клавуланат — высокочувствительны.

После профессиональной гигиены назначен Цифран СТ по 1 таблетке 2 раза в сутки в течение 12 суток.

При повторном исследовании степень микробной обсемененности соответствует нормальному уровню (5,6 lg КОЕ/мл), микробиота представлена в основном  $\alpha$ -зеленящими стрептококками (*S. sanguis*, *S. salivarius*) в ассоциации с *C. albicans* в небольшом количестве (100 КОЕ/мл). Клинически воспалительный процесс купировался.

### Клинический случай 2

Пациентка В., 52 года, с ХГП средней степени тяжести. В первичном исследовании выделены представители пародонтопатогенной флоры:  $\alpha$ -гемолитические стрептококки (*S. sanguis*, *S. intermedius*),  $\beta$ -гемолитические стрептококки в ассоциации с пародонтопатогенными видами пигментообразующих бактериоидов *T. forsythia*, *A. actinomycetemcomitans* и *P. intermedia*, грибы рода *Candida*. Чувствительность бактериальной микробиоты к изучаемым антимикробным препаратам: ципрофлоксацин — высокочувствительны, тинидазол — высокочувствительны, амоксициллин/клавуланат натрия — высокочувствительны.

После проведения профессиональной гигиены назначен Амоксиклав по 1 таблетке 2 раза в сутки в течение 12 суток.

После окончания курса антимикробной химиотерапии  $\alpha$ -гемолитические стрептококки не выявлены, определяется ассоциация пародонтопатогенных бактерий *T. forsythia* с *Candida spp.* в высоком количестве (5,5 lg КОЕ/мл). Клинически сохраняются признаки воспалительного процесса, без выделения экссудата из пародонтальных карманов.

Таблица 2. Микробиологические показатели в ходе лечения  
[Microbiological indicators in the dynamics of treatment in comparison groups  
(I — with Ciprofloxacin/Tinidazol, II — with amoxicillin/sodium clavulanate 675/125 mg)]

Показатель	До лечения		Через 2 недели		Через 1 месяц	
	I группа	II группа	I группа	II группа	I группа	II группа
Обсемененность бактериями, lg КОЕ/мл	9,7±0,5	9,5±0,5	5,1±0,3*	5,4±0,4*	5,2±0,4**	6,3±0,5*
Частота обнаружения нормобиоты, %	100	100	86,2*	68,9*	100,0**	82,8*
Частота обнаружения пародонтопатогенов, %	100	100	13,8*	17,2*	17,2**	51,7*
Частота обнаружения <i>Candida spp.</i> , %	17,2	13,8	20,7	31,0*	13,8**	24,1
Обсемененность <i>Candida spp.</i> , lg КОЕ/мл	2,6±0,4	2,4±0,3	3,4±0,5**	4,8±0,5*	2,6±0,4**	4,2±0,4

Примечание: \* — различия статистически достоверны по сравнению с предыдущим контрольным сроком ( $p < 0,05$ );

\*\* — различия статистически достоверны по сравнению со II группой ( $p < 0,05$ ).

**ОБСУЖДЕНИЕ**

В первом клиническом примере, при использовании Цифрана СТ, произошла полная санация пародонтальных карманов, пародонтопатогены не определялись. Во втором случае, несмотря на чувствительность выделенных видов пародонтопатогенов к амоксициллину, сохранился пародонтопатоген 1-го порядка — *T. forsythia*, склонный к внутриклеточному паразитизму, и резко увеличилось количество *Candida spp.*, что свидетельствует о развитии дисбиоза. В последние годы исследователи находят все больше подтверждений роли грибковой или микобиопленки, формируемой дрожжевыми грибами, как основы для колонизации другими патогенами [24–27].

Экспериментальные данные, полученные в наших предыдущих исследованиях с помощью сканирующей электронной микроскопии свидетельствуют, что в концентрации цiproфлоксацина с тинидазолом (Цифран СТ) приближающейся к МПК, определяется полная деструкция мантии биопленки и частичное повреждение микробных клеток *P. gingivalis* [20]. Это подтверждает активное воздействие препарата на полимикробную биопленку пародонта и указывает на его высокую антимикробную и антибиопленочную эффективность.

Вероятно, учитывая практически одинаковую чувствительность большинства пародонтопатогенов к этим препаратам, это можно объяснить разной способностью используемых препаратов проникать в микробную биопленку и воздействовать на ее матрикс. Следует также учитывать, что к тинидазолу высокочувствительны все группы облигатных анаэробов, колонизирующих полость рта (классы бактериоидов, фузобактерий, кластридий и др.) [2, 3, 28].

Применение амоксициллина с клавулановой кислотой, несмотря на достаточно высокую чувствительность многих пародонтопатогенов к нему, по всей видимости, ограничивается тем, что он действует только на внеклеточно расположенные бактерии и бактерии в верхних слоях биопленки, в то время как комбинированный препарат фторхинолона (ципрофлоксацин) с тинидазолом приводит к гибели также внутриклеточно расположенных пародонтопатогенов и к разрушению матрикса биопленки.

Таким образом, резюмируя вышеизложенный материал и данные литературы, можно заключить, что для эффективной эрадикации пародонтопатогенных видов микроорганизмов необходимо преодолеть следующие факторы, определяющие развитие патологии пародонта:

- внутриклеточное расположение пародонтопатогенных микробов [2, 12, 18];
- протективное (защитное) действие микробной биопленки [7, 9, 14, 16, 22];
- глубокое проникновение микробов в ткани (недоступно для механического и местного антимикробного воздействия [5, 11];
- короткое время действия и снижение концентрации антимикробного агента при местном применении за счет разбавления (разведения) ротовой жидкостью [2, 3, 6];
- снижение активности местных факторов мукозального иммунитета и активация провоспалительного цитокинового каскада [12, 29–31].

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Таким образом, через 2 недели системного применения β-лактамов наблюдали выраженный дисбиотический сдвиг с увеличением популяции дрожжевых грибов, который сохранялся во II группе через 1 месяц, а в I основной группе нормализовался.

Включение в алгоритмы комплексного лечения хронического генерализованного пародонтита комбинированной антимикробной химиотерапии препарата цiproфлоксацина с тинидазолом (Цифран СТ) повышает эффективность эрадикации пародонтального кармана и тканей пародонтального комплекса как за счет повреждения матрикса биопленки и более легкого проникновения внутрь биопленки (по сравнению с β-лактамами антибиотиками), так и за счет синергичного действия компонентов препарата на сами бактериальные клетки возбудителей.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interests.

**Поступила/Accepted on:** 20.01.2021

**ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:**

1. Зорян Е.В., Царев В.Н. Медикаментозное лечение заболеваний пародонта. — В кн.: Янушевич О.О., Дмитриева Л.А. (ред.) Пародонтология. Национальное руководство. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. — С. 421–496.  
[Zoryan E.V., Tsarev V.N. Medication for periodontal disease. — In: Janushевич O.O., Dmitrieva L.A. (eds). Periodontology. National Guide. — Moscow: GEOTAR-Media, 2018. — Pp. 421–496 (In Russ.).]
2. Яковлев С.В., Брико Н.И., Сидоренко С.В., Проценко Д.Н. (ред.) Программа СКАТ (стратегия контроля антимикробной терапии) при оказании стационарной медицинской помощи. Российские клинические рекомендации. — М.: Перо, 2018. — С. 21–32

[Yakovlev S.V., Briko N.I., Sidorenko S.V., Protsenko D.N. (eds.) SCAT program (strategy of control of antimicrobial therapy) in the provision of inpatient medical care. Russian clinical guidelines. — Moscow: Quill, 2018. — Pp. 21–32 (In Russ.).]  
eLIBRARY ID: 32766107

3. Ушаков Р.В., Царев В.Н. Антимикробная терапия в стоматологии. Принципы и алгоритмы. — М.: Практическая медицина, 2019. — С. 21–35  
[Ushakov R.V., Tsarev V.N. Antimicrobial therapy in dentistry. Principles and algorithms. — Moscow: Practical medicine, 2019. — Pp. 21–35 (In Russ.).]
4. Kassebaum N.J., Bernabé E., Dahiya M., Bhandari B., Murray C.J.L., Marcenes W. Global burden of severe periodontitis in 1990–2010:

- a systematic review and meta-regression. — *J Dent Res*. — 2014; 93 (11): 1045—53. PMID: 25261053
5. **Keestra J.A.J., Grosjean I., Coucke W., Quirynen M., Teughels W.** Non-surgical periodontal therapy with systemic antibiotics in patients with untreated chronic periodontitis: a systematic review and meta-analysis. — *J Periodontol Res*. — 2015; 50 (3): 294—314. PMID: 25142259
6. **Царев В.Н., Атрушкевич В.Г., Ипполитов Е.В., Подпорин М.С.** Сравнительный анализ антимикробной активности пародонтальных антисептиков с использованием автоматизированной системы контроля роста микроорганизмов в режиме реального времени. — *Пародонтология*. — 2017; 1 (82): 4—10 [Tsarev V.N., Atrushkevich V.G., Ippolitov E.V., Podporin M.S. Comparative analysis of periodontal antiseptic antimicrobial activity using the automated control of microbial growth in real-time. — *Parodontologiya*. — 2017; 1 (82): 4—10 (In Russ.)]. eLIBRARY ID: 29233663
7. **Ковалевский А.М., Ушакова А.В. и др.** Бактериальная биопленка пародонтальных карманов: переосмысление опыта пародонтологии. — *Пародонтология*. — 2018; 2 (87): 15—21 [Kovalevskiy A.M., Ushakova A.V. et al. Bacterial biofilm of periodontal pockets: the revision of periodontology experience. — *Parodontologiya*. — 2018; 2 (87): 15—21 (In Russ.)]. eLIBRARY ID: 35786789
8. **Ушаков Р.В., Царев В.Н.** Применение антисептиков в стоматологии. — М: Практическая медицина, 2018. — С. 121—160 [Ushakov R.V., Tsarev V.N. Antiseptics usage in dentistry. — Moscow: Practical medicine, 2018. — Pp. 121—160 (In Russ.)].
9. **Ramich T., Schacher B., Scharf S., Röhlke L., Arndt R., Eickholz P., Nickles K.** Subgingival plaque sampling after combined mechanical and antibiotic nonsurgical periodontal therapy. — *Clin Oral Investig*. — 2015; 19 (1): 27—34. PMID: 24554003
10. **Закиров Т.В., Ворошилина Е.С., Брусицына И.В., Иощенко Е.С., Ожгихина Н.В.** Оценка эффективности основных системных антибиотиков на первом этапе лечения генерализованного агрессивного пародонтита. — *Пародонтология*. — 2019; 3: 213—21 [Zakirov T.V., Voroshilina E.S., Brunsitsyna E.V., Ioshchenko E.S., Ozhgikhina N.V. Evaluation of the effectiveness of the main systemic antibiotics at the first stage of treatment of generalized aggressive periodontitis. — *Parodontologiya*. — 2019; 3: 213—21 (In Russ.)]. eLIBRARY ID: 40548055
11. **Орехова Л.Ю., Лобода Е.С., Косова Е.В., Вашнева В.Ю., Петров А.А.** Актуальная антибиотикотерапия в пародонтологии. — *Пародонтология*. — 2020; 3: 217—23 [Orekhova L.Yu., Loboda E.S., Kosova E.V., Vashneva V.Yu., Petrov A.A. Topical antibiotic therapy in periodontology. — *Parodontologiya*. — 2020; 3: 217—23 (In Russ.)]. eLIBRARY ID: 43865437
12. **Hake S.K., Meyer D.H., Fives-Taylor P.M.** Periodontal pathology. — In: Lamont R.J., Burne R.A., Lantz M.S., LeBlank D.J. (eds.) Oral microbiology and immunology. — ASM Press: Washington (DC), 2019. — Pp. 297—339.
13. **Царев В.Н., Ипполитов Е.В., Николаева Е.Н.** Распространение генетических маркеров резистентности к антибиотикам у биопленко-формирующих штаммов облигатных и факультативных анаэробов. — Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. — 2017; 2: 74—80 [Tsarev V.N., Ippolitov E.V., Nikolaeva E.N. Prevalence of genetic markers of resistance to antibiotics in biofilm-forming strains of obligate and elective anaerobes. — *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*. — 2017; 2: 74—80 (In Russ.)]. eLIBRARY ID: 37330862
14. **Stewart P.S.** Antimicrobial Tolerance in Biofilms. — *Microbiol Spectr*. — 2015; 3 (3): 10.1128/microbiolspec.MB-0010-2014. PMID: 26185072
15. **Li J., Wang X., Wang L. et al.** High in vitro antibacterial activity of Pac-525 against *Porphyromonas gingivalis* biofilms cultured on titanium. — *Biomed Res Int*. — 2015; 2015: 909870. PMID: 25710035
16. **Pöllänen M.T., Paino A., Ihalin R.** Environmental stimuli shape biofilm formation and the virulence of periodontal pathogens. — *Int J Mol Sci*. — 2013; 14 (8): 17221—37. PMID: 23965982
17. **Montagner F., Jacinto R.C., Signoretti F.G.C. et al.** Beta-lactamic resistance profiles in *Porphyromonas*, *Prevotella*, and *Parvimonas* species isolated from acute endodontic infections. — *J Endod*. — 2014; 40 (3): 339—44. PMID: 24565649
18. **Socransky S.S., Haffajee A.D., Cugini M.A., Smith C., Jr R.L.K.** Microbial complexes in subgingival plaque. — *J Clin Periodontol*. — 1998; 25 (2): 134—44. PMID: 9495612
19. **Зуева А.О., Чувилкин В.И., Подпорин М.С. и др.** Микробиологическая оценка фторхинолонов II и III поколений для профилактики и лечения инфекционных осложнений хирургических операций. — *Бактериология*. — 2017; 4: 50—4 [Zueva A.O., Chuvilkin V.I., Podporin M.S. et al. Microbiological evaluation of II and III generation quinolones in prevention and treatment of inflammatory complication in oral surgery. — *Bacteriology*. — 2017; 4: 50—4 (In Russ.)]. eLIBRARY ID: 35010410
20. **Царев В.Н., Ушаков Р.В., Ипполитов Е.В., Подпорин М.С., Нуруев Н.Н.** Экспериментальное исследование антимикробной и антибиопленочной активности комбинации ципрофлоксацина и тинидазола in vitro. — *Пародонтология*. — 2019; 4: 285—92 [Tsarev V.N., Ushakov R.V., Ippolitov E.V., Podporin M.S., Nuruev N.N. Pilot study of antimicrobial and anti-biofilm activity of a combination of ciprofloxacin and tinidazole in vitro. — *Parodontologiya*. — 2019; 4: 285—92 (In Russ.)]. eLIBRARY ID: 41531630
21. **Fàbrega A., Madurga S., Giralte E., Vila J.** Mechanism of action of and resistance to quinolones. — *Microb Biotechnol*. — 2009; 2 (1): 40—61. PMID: 21261881
22. **Sharma D., Misba L., Khan A.U.** Antibiotics versus biofilm: an emerging battleground in microbial communities. — *Antimicrob Resist Infect Control*. — 2019; 8: 76. PMID: 31131107
23. **Sanz M., Beighton D., Curtis M.A. et al.** Role of microbial biofilms in the maintenance of oral health and in the development of dental caries and periodontal diseases. Consensus report of group 1 of the Joint EFP/ORCA workshop on the boundaries between caries and periodontal disease. — *J Clin Periodontol*. — 2017; 44 Suppl 18: S5-S11. PMID: 28266109
24. **Модина Т.Н., Мамаева Е.В., Абдрахманов А.К., Гильфанов Б.Р., Ильинская О.Н.** Идентификация грибов рода *Candida* при воспалительных заболеваниях пародонта. — *Клиническая стоматология*. — 2019; 1 (89): 20—3 [Modina T.N., Mamaeva E.V., Abdrahmanov A.K., Gilfanov B.R., Il'inskaya O.N. Identifying *Candida albicans* of inflammatory periodontal diseases. — *Clinical Dentistry (Russia)*. — 2019; 1 (89): 20—3 (In Russ.)]. eLIBRARY ID: 37128722
25. **Kean R., Rajendran R., Haggarty J., Townsend E.M., Short B., Burgess K.E., Lang S., Millington O., Mackay W.G., Williams C., Ramage G.** *Candida albicans* mycofilms support *Staphylococcus aureus* colonization and enhances miconazole resistance in dual-species interactions. — *Front Microbiol*. — 2017; 8: 258. PMID: 28280487
26. **Ebersole J.L., Dawson D. 3rd, Emecen-Huja P., Nagarajan R., Howard K., Grady M.E., Thompson K., Peyyala R., Al-Attar A., Lethbridge K., Kirakodu S., Gonzalez O.A.** The periodontal war: microbes and immunity. — *Periodontol 2000*. — 2017; 75 (1): 52—115. PMID: 28758303
27. **Mombelli A.** Microbial colonization of the periodontal pocket and its significance for periodontal therapy. — *Periodontol 2000*. — 2018; 76 (1): 85—96. PMID: 29193304
28. **Румянцев В.А., Авакова Д.Р., Блинова А.В.** Модуляция иммунного ответа в пародонтологии и имплантологии: потенциал противовоспалительной, антибактериальной терапии и перспективные лекарственные формы. Обзор. — *Пародонтология*. — 2019; 24 (4): 372—7 [Rumyantsev V.A., Avakova D.R., Blinova A.V. Host response modulation in periodontology and implantology: potential of anti-inflammatory, antibacterial therapy and promising dosage forms. Review. — *Parodontologiya*. — 2019; 24 (4): 372—7 (In Russ.)]. eLIBRARY ID: 41531667
29. **Balmasova I.P., Lomakin Y.A., Babaev E.A., Tsarev V.N., Gabibov A.G., Smirnov I.V., Knorre V.D., Ovchinnikova L.A., Gnuchev N.V., Khurs E.N., Deev M.S., Kostin N.N., Arutyunov S.D.** «Shielding» of cytokine induction by the periodontal microbiome in patients with periodontitis associated with type 2 diabetes mellitus. — *Acta Naturae*. — 2019; 11 (4): 79—87. PMID: 31993238
30. **Silva N., Abusleme L., Bravo D., Dutzan N., Garcia-Sesnich J., Vernal R., Hernández M., Gamonal J.** Host response mechanisms in periodontal diseases. — *J Appl Oral Sci*. — 2015; 23 (3): 329—55. PMID: 26221929