

В.Н. Царев,

д.м.н., профессор, зав. кафедрой микробиологии, вирусологии, иммунологии, директор НИМСИ

А.Ю. Дробышев,

д.м.н., профессор, зав. кафедрой челюстно-лицевой и пластической хирургии

Е.В. Ипполитов,

д.м.н., профессор кафедры микробиологии, вирусологии, иммунологии, ведущий научный сотрудник НИМСИ

А.А. Лабазанов,

к.м.н., научный сотрудник НИМСИ

М.С. Подпорин,

младший научный сотрудник НИМСИ

Т.В. Царева,

к.м.н., доцент кафедры микробиологии, вирусологии, иммунологии

Ю.А. Трефилова,

научный сотрудник НИМСИ

МГМСУ им. А.И. Евдокимова

## Комбинированная антибактериальная химиотерапия одонтогенной инфекции — почему ципрофлоксацин с тинидазолом?

V.N. Tsarev, A.Y. Drobyshev, E.V. Ippolitov,  
A.A. Labazanov, M.S. Podporin, T.V. Tsareva, Y.A. Trefilova

### Combined antibacterial chemotherapy odontogenic infection—why Ciprofloxacin with Tinidazole?

**Ключевые слова:** ципрофлоксацин, тинидазол, амоксициллин+клавуланат натрия, автоматизированное культивирование, облигатно-анаэробные бактерии, MRSA, сканирующая электронная микроскопия, биопленка

**Key words:** ciprofloxacin, tinidazole, amoxicillin+sodium clavulanate, automated cultivation, obligate-anaerobic bacteria, MRSA, scanning electron microscopy, biofilm

**Реферат. Цель:** обоснование и расширение спектра применения в стоматологии комбинированного антибактериального химиопрепарата ципрофлоксацина с тинидазолом на основе применения технологии автоматизированного культивирования возбудителей и сканирующей электронной микроскопии (СЭМ) экспериментальной биопленки. **Материалы и методы.** В экспериментальной части работы использовали штаммы — клинические изоляты облигатно-анаэробных бактерий *Prevotella intermedia*, *Fusobacterium nucleatum*, *Streptococcus sanguis*, а также метициллин-резистентный штамм *Staphylococcus aureus* (MRSA) для контроля. Последовательную колонизацию метилполиакрилата для формирования биопленки проводили *S. sanguis*, *F. nucleatum*, *P. intermedia*. Затем добавляли в параллелях исследуемые препараты в рабочих концентрациях: амоксициллин+клавуланат натрия и ципрофлоксацин+тинидазол (Цифран СТ). Для оценки активности химиопрепаратов на планктонные формы бактерий использовали систему для автоматизированного культивирования на аппарате RTS-1 (Латвия). Для контроля эрадикации биопленки применяли СЭМ через 7 суток культивирования. **Результаты.** Установлено, что минимальная подавляющая концентрация Цифрана СТ при автоматизированном культивировании популяций составила 12,5 мг/л (по ципрофлоксацину), что не уступало аналогичному эффекту амоксициллина+клавуланата. В отличие от бета-лактамного антибиотика, Цифран СТ был также активен в отношении штамма MRSA. По данным СЭМ трехкомпонентной биопленки (*S. sanguis*, *F. nucleatum*, *P. intermedia*) в концентрации 12,5 мг/л установлена полная деструкция мантии биопленки и частичное повреждение микробных клеток под действием Цифрана СТ, в то время как амоксициллин+клавуланат не оказывал такого эффекта. **Заключение.** Для эрадикации анаэробной биопленки ципрофлоксацин+тинидазол имеет преимущество по сравнению с амоксициллином+клавуланатом натрия.

**Abstract. Aim:** substantiation and expansion of the range of application in dentistry of the combined antibacterial chemotherapy ciprofloxacin with tinidazole based on the use of automated cultivation of pathogens and scanning electron microscopy of an experimental biofilm. **Materials and methods.** In the experimental part of the work, strains were used — clinical isolates of obligate-anaerobic bacteria *Prevotella intermedia*, *Fusobacterium nucleatum*, *Streptococcus sanguis*, as well as methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strain (MRSA) for control. Sequential colonization of the material (methyl polyacrylate) for the formation of the biofilm was performed by *S. sanguis*, *F. nucleatum*, *P. intermedia*. Then, in parallel, the studied preparations were added in working concentrations: amoxicillin+sodium clavulanate and ciprofloxacin+tinidazole (Tsifran ST). To evaluate the activity of chemotherapeutic agents on planktonic forms of bacteria, a system for automated cultivation on the apparatus “RTS-1” (Latvia) was used. To control the biofilm eradication, scanning electron microscopy after 7 days of cultivation. **Results.** It was found that the MPC of Tsifran ST with automated cultivation of populations was 12.5 mg/l (for ciprofloxacin), which was not inferior to the similar effect of amoxicillin+clavulanate. Unlike the beta-lactam antibiotic, Tsifran ST was also active against the MRSA strain. According to electron microscopy data of a three-component biofilm (*S. sanguis*, *F. nucleatum*, *P. intermedia*) at a concentration of 12.5 mg/l, complete destruction of the biofilm mantle and partial damage to microbial cells by Tsifran ST was established, while amoxicillin+clavulanate did not have such an effect. **Conclusion.** Ciprofloxacin+tinidazole has an advantage over the amoxicillin+clavulanate for the eradication of an anaerobic biofilm.

Воспалительные одонтогенные процессы и воспалительные заболевания пародонта широко распространены среди пациентов, обращающихся за стоматологическим лечением. По данным III эпидемиологического стоматологического обследования населения Российской Федерации, проведенного под эгидой ВОЗ, распространенность воспалительных заболеваний пародонта среди взрослого населения страны составляет от 83 до 89% в зависимости от возраста и региона. В возрастной группе 35–44 года здоровые ткани пародонта определяли у 17% обследованных, у лиц старше 65 лет — только у 11% [3]. Причем в подавляющем большинстве случаев лечение острых и обострившихся хронических одонтогенных воспалительных процессов и заболеваний пародонта требует не только местного консервативного и хирургического лечения, а также назначения системной антибактериальной химиотерапии [4, 6, 8, 10].

Обострения хронического пародонтита и периодонтита являются основной причиной удаления зубов. И с этим связана еще одна очень серьезная проблема — проблема профилактики инфекционного эндокардита и эндотелийзависимой сосудистой патологии (атеросклероз, инфаркт миокарда), которые могут возникать в результате удаления зубов и различных видов стоматологических операций при бактериемии оральных бактерий [7, 8, 12, 16].

Полость рта является одним из основных экологических резервуаров для многих этиологически значимых возбудителей, в основном это представители видов *Porphyromonas*, *Prevotella*, *Fusobacterium*, а также *Peptostreptococcus* [7, 13, 15]. Эти облигатно-анаэробные бактерии считаются этиологическими агентами в 2–16% случаев инфекционного эндокардита. В 3–5% случаев из крови при эндокардите выделяется микроаэрофильный пародонтопатогенный вид *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* [12, 14]. По данным N. Bisharat и соавт., при анализе 51 случая инфекционного эндокардита, вызванного грамотрицательными облигатно-анаэробными бактериями, оказалось, что полость рта являлась входными воротами инфекции в 40% случаев [11].

Среди используемых препаратов для химиотерапии наиболее часто применяют бета-лактамы антибиотиков (амоксциллин+клавулановая кислота, цефалоспорины), производные имидазола, а в последнее время — фторхинолоны [4, 6]. При лечении воспалительных заболеваний пародонта назначение антибактериальной терапии обусловлено тем, что патогены находятся в костной и мягкой тканях, а также в биопленке (поверхностной и субгингивальной), а не просто на поверхности слизистой оболочки рта или в экссудате пародонтального кармана [2, 10].

Поэтому эффективность антимикробной химиотерапии или химиопрофилактики зависит не только и не столько от активности препарата в отношении свободных (планктонных) форм бактерий, а еще и от его способности проникать внутрь биопленок и задерживаться там, а также от способности проникать внутриклеточно, так как именно внутриклеточный паразитизм

характерен для пародонтопатогенных видов бактерий [7].

Как показывают исследования последних лет, такими свойствами обладают далеко не все классы антибактериальных препаратов. Высоким тропизмом к биопленке и внутриклеточным киллингом обладают амфениколы, макролиды/азалиды, тетрациклины и фторхинолоны [6]. Например, в исследованиях G.N. Belibasakis и T. Thurnheer (2014) при моделировании биопленок было показано, что один метронидазол не влиял на бактериальный состав смешанной биопленки, но количество микробных клеток достоверно снижалось под действием доксициклина (тетрациклины), азитромицина (азалиды) и амоксициллина (бета-лактамы) в комбинации с метронидазолом (группа нитроимидазолов). Это касалось таких возбудителей, как *Streptococcus anginosus*, *Porphyromonas gingivalis* и *Fusobacterium nucleatum* [10].

По данным И.М. Макеевой и соавт. (2017), при обследовании 30 больных хроническим периодонтитом установлено, что у 79,0% пациентов микробные ассоциации были чувствительны к комбинации амоксициллина+клавуланата, у 73,7% — к ципрофлоксацину; для 5-нитроимидазола (тинидазола) этот показатель составил 68%, в то время как для азитромицина — 52%, а линкомицина — только 36%. При обследовании 30 пациентов с генерализованным пародонтитом данные о чувствительности микробных ассоциаций к ципрофлоксацину (85,5%) также были сопоставимы с полученными для амоксициллина+клавуланата и для азитромицина (90,5%) [4].

Вышеизложенное явилось основанием для экспериментального исследования антибактериальной эффективности комбинированного препарата Цифран СТ, включающего ципрофлоксацин и тинидазол. Очевидно, что поиск алгоритмов рациональной антибактериальной химиотерапии должен стать важным этапом в планировании комплексного лечения одонтогенных и пародонтальных воспалительных процессов, а также профилактики бактериемии и инфекционного эндокардита при стоматологических хирургических операциях.

Цель исследования: обоснование и расширение спектра применения в стоматологической практике комбинированного препарата Цифран СТ с использованием технологии автоматизированного культивирования и сканирующей электронной микроскопии смоделированной трехкомпонентной биопленки с пародонтопатогенным видом *Prevotella intermedia*.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В экспериментальной части работы использовали штаммы — клинические изоляты облигатно-анаэробных бактерий пародонтопатогенной группы *Prevotella intermedia*; *Fusobacterium nucleatum*, которые выделяли и культивировали на среде M144 на основе колумбийского кровяного агара с 5% (об.) дефибринированной крови и селективной добавкой для выделения неспорных

анаэробов, а также метициллин-резистентный штамм *Staphylococcus aureus* (MRSA) для контроля. Посевы помещали в анаэроустат Hi-Anaerobic System Mark VI (Индия), а затем в термостат при температуре 36,9°C на 72 часа.

Перед началом автоматизированного культивирования с использованием биореактора RTS-1 в пробирки добавляли строго определенные концентрации исследуемых препаратов в рекомендуемом диапазоне, в том числе включающем минимальную подавляющую концентрацию (МПК). Характеристика и диапазон концентраций исследуемых препаратов представлены в таблице.

Моделирование смешанной биопленки осуществляли согласно ранее разработанному патенту РФ на основе полиакрилата в жидкой фазе при постоянном токе жидкости ВНИ (сердечно-мозговой бульон), создаваемом орбитальным шейкером-инкубатором [5]. Последовательную колонизацию материала для формирования биопленки проводили *S. sanguis*, *F. nucleatum*, *P. intermedia*. Затем добавляли в параллелях исследуемые препараты в рабочих концентрациях: амоксициллин+клавуланат натрия и ципрофлоксацин+тинидазол (Цифран СТ).

По истечении 7 суток культивирования готовили препараты для сканирующей электронной микроскопии (СЭМ). Образцы фиксировали 10% раствором нейтрального формалина. Поверхность образцов из полиакрила изучали с использованием сканирующего электронного двулучевого микроскопа Quanta 200 3D (FEI, США) в режиме высокого вакуума с предварительным напылением золотом (999) в установке SPI-Module Sputter/Carbon Coater System (SPI, США).

Статистическую обработку результатов проводили с использованием непараметрического критерия Манна – Уитни (достоверный при сравнении величин результат  $p < 0,05$ ).

Исучаемые препараты

Препарат	Группа, краткая характеристика	Диапазон концентраций, мг/л
Амоксициллин + клавуланат натрия	Бета-лактамы антибиотик, бактерицидный препарат широкого спектра	0,250–0,625
Ципрофлоксацин	Фторхинолон II поколения, бактерицидный препарат широкого спектра	0,250–0,512
Тинидазол	Производное имидазола, бактерицидный препарат с противонаэробной активностью	0,500–0,625
Ципрофлоксацин + тинидазол (Цифран СТ)	Комбинированный бактерицидный препарат широкого спектра действия с противонаэробной активностью	0,250/0,500–0,256/0,625
Контроль	Рост в питательной среде	—

РЕЗУЛЬТАТЫ

Оценка влияния антибактериальных препаратов на планктонные формы микроорганизмов

При использовании сравниваемых препаратов в рабочих концентрациях отмечали проявление ингибирующего действия всех препаратов на рост бактериальных популяций с практически полным отсутствием роста штаммов *P. intermedia*, *F. nucleatum*. МПК для амоксициллина+клавуланата составила 4 мг/л, для ципрофлоксацина – 2,5 мг/л для штаммов обоих видов, тинидазола – 8 мг/л для *P. intermedia* и 4 мг/л – для *F. nucleatum*, а в комбинированном препарате Цифран СТ – 4 мг/л для обоих видов ( $p > 0,05$ ).

Следовательно, существенных различий по активности сравниваемых препаратов в отношении анаэробных возбудителей одонтогенной инфекции не было выявлено.

При использовании в качестве тестового штамма MRSA картина существенно отличалась. Так, при использовании амоксициллина+клавуланата натрия проявление ингибирующего действия на рост бактериальных популяций MRSA выявлено только в диапазоне больших концентраций – от 125 до 625 мг/л (рис. 1). По сравнению с контролем средняя продолжительность экспоненциальной фазы оставалась такой же, как и в контроле (10 часов), но наблюдали задержку перехода в эту фазу, продолжительность которой увеличивалась соразмерно с дозой препарата до 14 и 16 часов при концентрациях 500 и 625 мг/л соответственно. Пиковые значения роста в стационарной фазе составили  $4,2 \pm 0,3$  ед. по МакФарланду (MCF), то есть были достоверно ( $p < 0,05$ ) ниже, чем в контроле. Однако при оценке действия амоксициллина+клавуланата натрия в концентрации ниже 125 мг/л антибактериальная активность вообще не была выявлена.

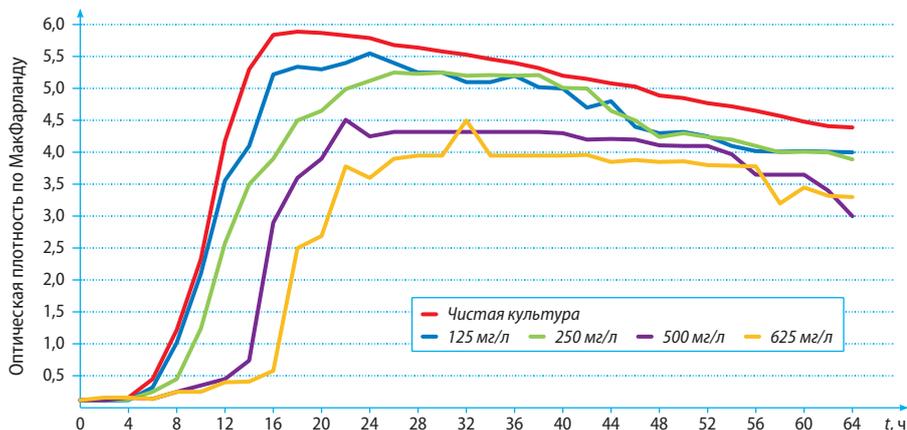


Рис. 1. Кривые роста MRSA с разными концентрациями амоксициллина+клавуланата натрия. Оптическая плотность чистой питательной среды (контроль) на всем протяжении равнялась 0,01 MCF

Напротив, при использовании ципрофлоксацина отмечали выраженное ингибирующее действие препарата на стафилококк и анаэробы. Так, MRSA не давал роста в течение 32 часов при концентрациях от 6,25 мг/л и выше. Дальнейшие изменения кривой роста были статистически недостоверны (рис. 2).

На штамм *P. intermedia* также проявлялось ингибирующее действие в концентрации 6,25–12,5 мг/л, которое выражалось в удлинении фазы адаптации, отсутствии фазы экспоненциального роста и существенном снижении амплитуды кривой в стационарной фазе (в среднем 1,6 MCF; рис. 3). В сочетании с тинидазолом 1:1 и в концентрациях от 25 мг/л ципрофлоксацин полностью блокировал размножение планктонных форм бактерий. При оценке полученных данных следует иметь в виду, что концентрация, которую создает ципрофлоксацин в десневой жидкости и слюне, в 3–4 раза выше, чем в сыворотке крови, и составляет 12–16 мг/л [1, 4].

Таким образом, при использовании комбинированного препарата Цифран СТ следует ожидать торможение роста бактериальных популяций как анаэробов, так и MRSA, что имеет принципиальное значение при химиотерапевтическом лечении одонтогенной инфекции, вызванной ассоциациями стафилококков и анаэробов. Данное положение следует рассматривать как важное преимущество комбинированного препарата Цифран СТ.

### Моделирование биопленки и СЭМ

Для изучения особенностей воздействия исследуемых препаратов на микробные биопленки выполнялось моделирование биопленки *in vitro* и проводили СЭМ. При формировании трехкомпонентной микробной биопленки с добавлением исследуемых препаратов получены следующие результаты. Применение амоксициллина+клавуланата натрия не приводило к полному устранению микробной биопленки. На СЭМ выявлено фрагментарное строение микробного консорциума с частичной деструкцией биопленки (рис. 4, а), а при большем

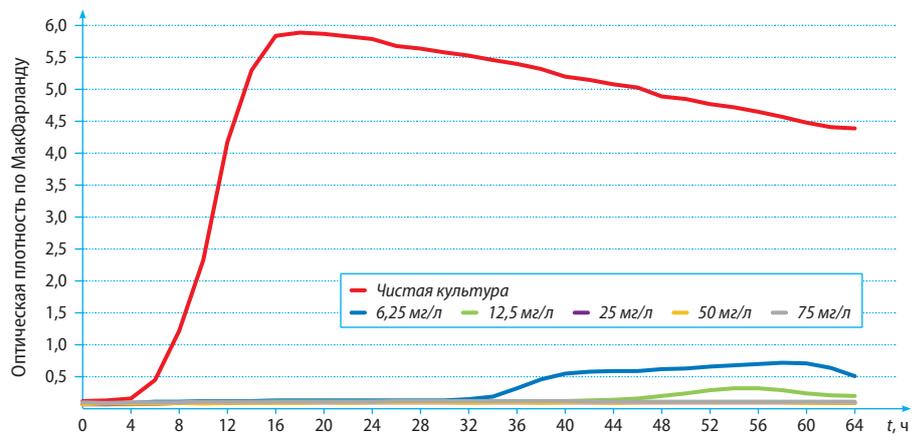


Рис. 2. Кривые роста MRSA с разными концентрациями ципрофлоксацина

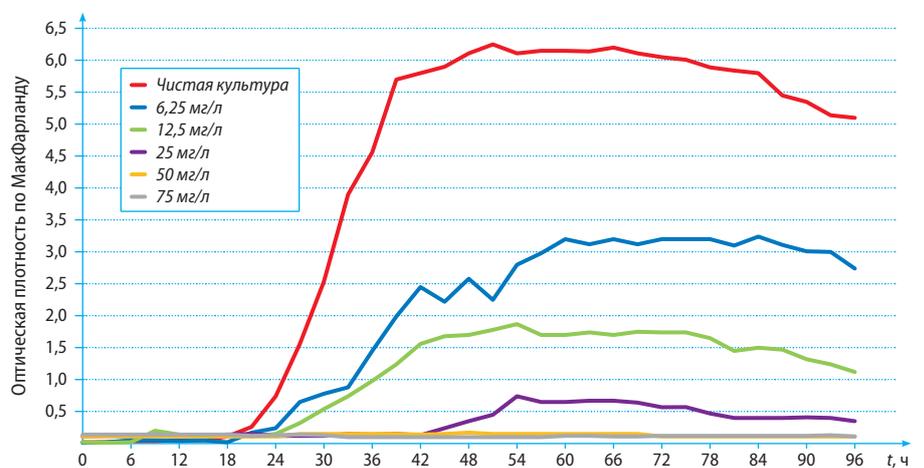


Рис. 3. Кривые роста *P. intermedia* с разными концентрациями ципрофлоксацина

увеличении отчетливо видны преимущественно бактериоидные формы микроорганизмов и участки сохранившейся мантии биопленки (рис. 4, б).

Иная картина наблюдалась при применении ципрофлоксацина+тинидазола. Как и в первом случае сохранялись микробные клетки бактериоидной формы (рис. 5, а). При большем увеличении видно отсутствие

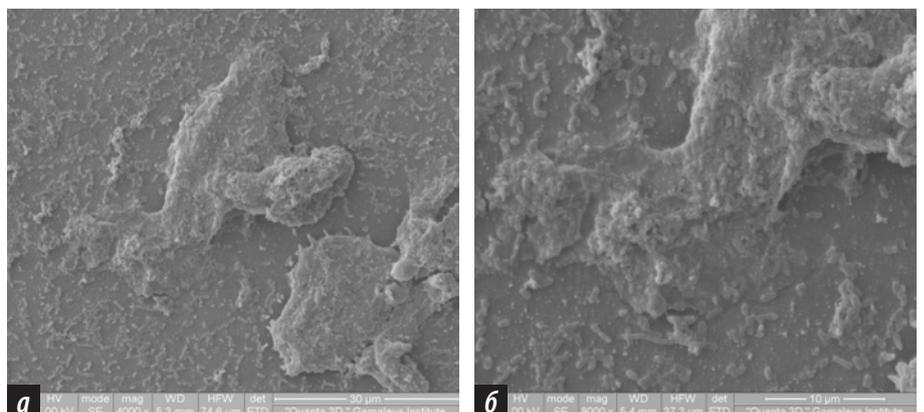


Рис. 4. Воздействие 12,5 мг/л амоксициллина+клавуланата при моделировании *in vitro*: СЭМ фрагмента биопленки *P. intermedia* с частично сохранившейся мантией при увеличении 4000 (а) и 8000 (б)

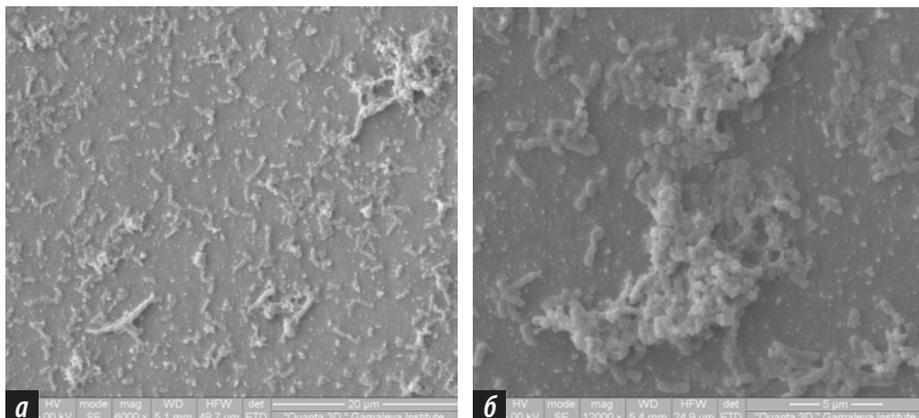


Рис. 5. Воздействие 12,5 мг/л ципрофлоксацина/тинидазола при моделировании *in vitro*: СЭМ фрагмента биопленки *P. intermedia* без видимой мантии (преобладают частично деформированные планктонные формы) при увеличении 6000 (а) и 12000 (б)

мантии на скоплении микробных клеток, большое количество разрушенных, поврежденных бактерий в виде межклеточного детрита (рис. 5, б).

Таким образом, комбинированный препарат ципрофлоксацин+тинидазол (Цифран СТ) продемонстрировал высокую эффективность в исследованиях *in vitro* в отношении продуцирующих биопленки штаммов возбудителей одонтогенной инфекции, включая MRSA.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные в настоящем исследовании результаты автоматизированного культивирования микробных популяций и моделирования смешанных микробных биопленок пародонтопатогенных бактерий позволяют обосновать эффективность комбинированной лекарственной формы Цифран СТ для лечения биопленочных инфекций, в частности хронического пародонтита и эндодонтической инфекции, профилактики инфекционного эндокардита при стоматологических манипуляциях и хирургических операциях, что согласуется с исследованиями зарубежных авторов.

Интересные исследования проведены М. Astasov-Frauenhoffer (2014) с референс-штаммами пародонтопатогенных бактерий *Porphyromonas gingivalis* DSM20709, *Fusobacterium nucleatum* ATCC10953, а также *Streptococcus sanguinis* DSM20068, которые формировали смешанную биопленку в течение 72 часов. Во всех образцах биопленки, инкубированных с антибиотиками, наблюдали пролонгированную фазу задержки роста по сравнению с контролем, как и в нашем исследовании. Причем максимальная скорость роста была значительно ниже для образцов, обработанных амоксициллином или метронидазолом, по сравнению с контролем ( $p < 0,05$ ). Концентрации, превышающие МПК в 10 раз, полностью ингибировали рост адгезированных *S. sanguinis* и *P. gingivalis*, тогда как более низкие концентрации приводили только к задержке в лаг-фазе. Комбинация антибиотиков оказалась более эффективной по сравнению с одним амоксициллином или метронидазолом [9].

В классическом исследовании Т. Larsen (2002) при культивировании 48-часовых биопленок *P. gingivalis* на мембранных фильтрах проводилось сравнение с традиционными методами определения чувствительности: традиционными определениями МПК, восприимчивостью планктонных культур с числом клеток, равным количеству биопленок, результатами для отдельной биопленки. В результате установлено, что МПК для биопленок 6 контрольных референс-штаммов и клинических изолятов, содержащих  $10^{7-8}$  кл./фильтр, были намного выше, чем значения,

полученные традиционным методом. Так, МПК амоксициллина для биопленок были в 2–8 раз, а для доксициклина в 64 раза выше значений для планктонных культур, что, в свою очередь, объясняется повышенной устойчивостью бактерий к препаратам в составе биопленок [13].

Некоторые исследователи вообще ставят под сомнение эффективность профилактики эндокардита и воспалительных осложнений в амбулаторной хирургической стоматологии, вызванных продуцирующими биопленки штаммами пародонтопатогенных бактерий, с помощью амоксициллина для предотвращения бактериемии после удаления зубов у пациентов с риском развития инфекционного эндокардита и считают, что фторхинолоны (ципрофлоксацин, левофлоксацин, моксифлоксацин) могут представлять собой безопасную профилактическую альтернативу для предотвращения бактериемии, особенно в тех случаях, когда бета-лактамы противопоказаны, или при инфекции бактериями, устойчивыми к амоксициллину. А таковых, по данным литературы, становится все больше и больше [6, 8, 12, 15].

Полученные результаты по антимикробной активности ципрофлоксацина+тинидазола во всех сериях экспериментов сопоставимы с результатами, полученными для амоксициллина+клавуланата натрия в отношении планктонных форм бактерий, но превосходят последний по активности в отношении MRSA и по эффективности разрушения биопленки (по данным СЭМ). В любом случае полученные данные безусловно подтверждают более высокую эффективность комбинированных препаратов в отношении продуцирующих биопленки штаммов оральных бактерий и метициллин-резистентных стафилококков.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенные исследования по оценке воздействия антимикробных препаратов на характер кривых роста анаэробных штаммов микроорганизмов и MRSA, а также и на модель смешанной микробной биопленки позволили уточнить МПК исследуемых препаратов

# ЦИФРАН® СТ ВЫСШАЯ МЕРА ВРЕДОНОСНОМУ СООБЩЕСТВУ



- **ЦИФРАН СТ** действует на основные типы возбудителей хирургических/стоматологических инфекций и MRSA<sup>1</sup>
- **ЦИФРАН СТ** разрушает биопленки<sup>2</sup>
- **ЦИФРАН СТ** — референтный препарат<sup>3</sup>



Комбинированный антимикробный препарат  
Табл. покрытые пленочной оболочкой  
600мг + 500мг №10  
РУ: П № 015922/01

<sup>1</sup> Инструкция по медицинскому применению препарата Цифран СТ. РУ: П N015922/01. <sup>2</sup> Экспериментальное исследование антимикробной и антибиопленочной активности комбинации ципрофлоксацина и тинидазола *in vitro* Пародонтология Том 24, № 3 (2019), Царев В.Н.1, д.м.н., профессор, Ушаков Р.В.2, д.м.н., профессор, Ипполитов Е.В.1, д.м.н., профессор, Подпорин М.С.1, мл. научный сотрудник. <sup>3</sup> Государственный реестр лекарственных средств от 23.07.2008. Эл. ресурс: <https://grls.rosminzdrav.ru> Дата обращения на сайт 11.11.2019.

За дополнительной информацией обращайтесь в Представительство компании с ограниченной ответственностью "Сан Фармасьютикал Индастриз Лимитед" (Индия)  
Адрес: 107023, г. Москва, ул. Электрозаводская, дом 27, строение 8, офисы 29,30; Тел: +7 (495) 234-56-11, Факс: +7 (495) 234-56-19 [www.sunpharma.com/russia](http://www.sunpharma.com/russia)



ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

и выявить определенные преимущества исследуемого комбинированного препарата Цифран СТ по сравнению с амоксициллином+клавуланатом натрия:

- при воздействии на анаэробные пародонтопатогенные виды *P. intermedia* и *F. nucleatum* в биопленке МПК для Цифрана СТ составила 12,5 мг/л (по ципрофлоксацину), что не уступало аналогичному эффекту амоксициллина+клавуланата (МПК 12,5 мг/л);

- при сравнении воздействия исследуемых препаратов на трехкомпонентную микробную биопленку (*S. sanguis*, *F. nucleatum*, *P. intermedia*) в концентрации, несколько превышающей МПК, установлены полная деструкция мантии биопленки и частичное повреждение микробных клеток под действием Цифрана СТ, в то время как амоксициллин+клавуланат не оказывал такого эффекта.

#### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

\*\*\*\*\*

1. **Ипполитов Е.В., Царев В.Н.** Хинолоны и фторхинолоны. — В кн.: Юшук Н.Д., Балмасова И.П., Царев В.Н. (ред.) Антибиотики и противомикробный иммунитет. — М.: Практическая медицина, 2012: 208—220 [Ippolitov E.V., Tsarev V.N. Quinolones and fluoroquinolones. — In: Yushchuk N.D., Balmasova I.P., Tsarev V.N. (eds.) Antibiotics and anti-infectious immunity. — Moscow: Practical medicine, 2012: 208—220 (In Russ.)].

2. **Ипполитов Е.В., Диденко Л.В., Царев В.Н.** Особенности морфологии биопленки пародонта при воспалительных заболеваниях десен (хронический катаральный гингивит, хронический пародонтит, кандидо-ассоциированный пародонтит) по данным электронной микроскопии. — *Клиническая лабораторная диагностика*. — 2015; 12: 59—64 [Ippolitov E.V., Didenko L.V., Tsarev V.N. The characteristics of morphology of biofilm of periodontium under inflammatory diseases of gums (chronic catarrhal gingivitis, chronic periodontitis, Candida-associated periodontitis) according results of electronic microscopy. — *Russian Clinical Laboratory Diagnostics*. — 2015; 12: 59—64 (In Russ.)].

3. **Кузьмина Э.М., Янушевич О.О., Кузьмина И.Н.** Стоматологическая заболеваемость населения России. Эпидемиологическое стоматологическое обследование населения России. — М.: МГМСУ, 2019: 13—23 [Kuzmina E.M. Yanushevich O.O. Kuzmina I.N. Dental morbidity in the Russian population. Epidemiological dental examination of the population of Russia. — Moscow: MSMSU, 2019: 13—23 (In Russ.)].

4. **Макеева И.М., Даурова Ф.Ю., Бякова С.Ф., Ипполитов Е.В., Гостев М.С., Поликушина А.О., Шубин Е.А.** Чувствительность микробных ассоциаций экссудата пародонтального кармана и одонтогенного очага к антибактериальным препаратам. — *Стоматология*. — 2016; 3: 26—30 [Makeeva I.M., Daurova F.YU., Byakova S.F., Ippolitov E.V., Gostev M.S., Polikushina A.O., Shubin E.A. The sensitivity of microbial associations of the exudate of the periodontal pocket and the odontogenic focus to antibacterial drugs. — *Stomatology*. — 2016; 3: 26—30 (In Russ.)].

5. **Ипполитов Е.В., Царев В.Н., Арутюнов С.Д., Степанов А.Г., Подпорин М.С., Шишова В.Г., Малазониya Т.Т.** Способ формирования смешанной биопленки пародонтопатогенных анаэробных бактерий в условиях текущих сред in vitro. — Патент на изобретение RU 2619169 от 12.05.2017 г. по заявке № 2015149913 от 20.11.2015 г. [Ippolitov E.V., Tsarev V.N., Arutyunov S.D., Stepanov A.G., Podporin M.S., Shishova V.G., Malazoniya T.T. Method for forming of combined periodontal anaerobic bacteria biofilm under fluid conditions in vitro. — Patent for invention RU 2619169, 12.05.2017 by req. No. 2015149913, 20.11.2015 (In Russ.)].

6. **Ушаков Р.В., Царев В.Н.** Антимикробная терапия в стоматологии. Принципы и алгоритмы (руководство для врачей). — М.: Практическая медицина, 2019: 123, 219—231 [Ushakov R.V., Tsarev V.N. Antimicrobial therapy in dentistry. Principles and algorithms (a guide for doctors). — Moscow: Practical medicine, 2019: 123, 219—231 (In Russ.)].

7. **Царев В.Н., Ушаков Р.В., Николаева Е.Н.** Микробиота и иммунные процессы при одонтогенной

инфекции. — В кн.: Царев В.Н. (ред.) Микробиология, вирусология, иммунология полости рта. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019: 567—612 [Tsarev V.N., Ushakov R.V., Nikolaeva E.N. Microbiota and immune processes of odontogenic infection. — In: Tsarev V.N. (ed.) Microbiology, virology, immunology of oral cavity. — Moscow: GEOTAR-Media, 2019: 567—612 (In Russ.)].

8. **Янушевич О.О., Ахмедов Г.Д., Панин А.М., Арутюнов С.Д., Царев В.Н.** Микроэкология полости рта и инфекционно-воспалительные осложнения в хирургической стоматологии. — М.: Практическая медицина, 2019: 125—165 [Yanushevich O.O., Akhmedov G.D., Panin A.M., Arutyunov S.D., Tsarev V.N. Microecology of the oral cavity and infectious and inflammatory complications in surgical dentistry (monograph). — Moscow: Practical medicine, 2019: 125—165 (In Russ.)].

9. **Astasov-Frauenhoffer M., Braissant O., Hauser-Gerspach I., Weiger R., Walter C., Zitzmann N.U., Waltimo T.** Microcalorimetric determination of the effects of amoxicillin, metronidazole, and their combination on in vitro biofilm. — *J Periodontol*. — 2014; 85 (2): 349—57.

10. **Belibasakis G.N., Thurnheer T.** Validation of antibiotic efficacy on in vitro subgingival biofilms. — *J Periodontol*. — 2014; 85 (2): 343—8.

11. **Bisharat N., Goldstein L., Raz R., Elias M.** Gram-Negative anaerobic endocarditis: two case reports and review of the literature. — *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. — 2001; 20 (9): 651—4.

12. **Бокерия Л.А., Муратов Р.М., Царев В.Н., Саркисян М.А., Лукина Г.Э., Николаева Е.Н.** Разработка молекулярно-биологических методов диагностики и антибактериальной профилактики инфекционного эндокардита одонтогенной природы. — *Dental Forum*. — 2011; 1 (37): 6—9 [Bokeriya L.A., Muratov R.M., Shamsiev G.A., Tsarev V.N., Sarkisyan M.A., Lukina G.I., Nikolaeva E.N. Development of molecular genetic methods of diagnostics and antibacterial prophylaxis of infective endocarditis of odontogenic nature. — *Dental Forum*. — 2011; 1 (37): 6—9 (In Russ.)].

13. **Larsen T.** Susceptibility of Porphyromonas gingivalis in biofilms to amoxicillin, doxycycline and metronidazole. — *Oral Microbiol Immunol*. — 2002; 17 (5): 267—71.

14. **Paturel L., Casalta J.P., Habib G., Nezri M., Raoult D.** Actinobacillus actinomycetemcomitans endocarditis. — *Clin Microbiol Infect*. — 2004; 10 (2): 98—118.

DOI: 10.1111/j.1469-0691.2004.00794.x

15. **Vaze S., Sharma G., Shah S., Kathariya R.** Comparative efficacies of Amoxicillin and Moxifloxacin in Prevention of Bacteremia following Dental Extraction. — *IOSR Journal of Dental and Medical Sciences*. — 2013; 4 (11): 62—6.

DOI: 10.9790/0853-1146266

16. **Wang Q., Zhou X., Huang D.** Role for Porphyromonas gingivalis in the progression of atherosclerosis. — *Med Hypotheses*. — 2009; 72 (1): 71—3.

DOI: 10.1016/j.mehy.2008.04.030