

Микробиологическое обоснование комбинированного подхода к антимикробной терапии инфекции пародонта, ассоциированной с пародонтопатогенными анаэробами

Н.Н. Нуруев¹, М.С. Подпорин², Т.В. Царева², Р.В. Ушаков¹

¹Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Российская Федерация

²Российский университет медицины, Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Актуальность. Несмотря на расширение показаний для применения препаратов групп фторхинолонов и имидазолов в стоматологии, в том числе при комплексном лечении пародонтита, остается недостаточно изученной чувствительность основных возбудителей пародонтита, относящихся к анаэробным пародонтопатогенам.

Цель. Обоснование использования комбинации химиопрепаратов групп фторхинолонов (ципрофлоксацин) и нитроимидазолов (тинидазол) с применением современных методов культурального мониторинга *in vitro*.

Материалы и методы. Применяли методику автоматического программируемого культивирования бактерий в биореакторе RTS-1 (Biosan, Латвия) *in vitro*. Объект исследования – штаммы *S. consellatus*, *P. gingivalis*, *F. nucleatum*.

Результаты. В проведенных экспериментах регистрировалось ингибирующее действие комбинированного применения препаратов групп фторхинолонов и нитроимидазолов (использование антибактериального комплекса Цифран СТ) при культивировании анаэробных культур на рост и деление популяции: при концентрации 25/250 мкг/мл (полное отсутствие развития бактерий) и при концентрациях 6,25/625 и 12,5/500 мкг/мл (статистически достоверное ингибирование роста бактерий).

Заключение. При использовании метода автоматического программируемого культивирования микробных популяций анаэробных пародонтопатогенных бактерий с последующим анализом кривых роста установлены преимущества комбинированной формы цiproфлоксацина и тинидазола над бета-лактамым антибиотиком амоксициллином с клавулановатом натрия.

Ключевые слова: пародонтит, анаэробы, антимикробная терапия, цiproфлоксацин, тинидазол, амоксициллин, клавуланат натрия.

Для цитирования: Нуруев НН, Подпорин МС, Царева ТВ, Ушаков РВ. Микробиологическое обоснование комбинированного подхода к антимикробной терапии инфекции пародонта, ассоциированной с пародонтопатогенными анаэробами. *Пародонтология*. 2024;29(2):168-177. <https://doi.org/10.33925/1683-3759-2024-938>.

Microbiological justification for a combined approach to antimicrobial therapy for periodontal infection associated with periodontopathogenic anaerobes

N.N. Nuruev¹, M.S. Podporin², T.V. Tsareva², R.V. Ushakov¹

¹Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russian Federation

²Russian University of Medicine Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Relevance. Despite the broader indications for the use of fluoroquinolones and imidazoles in dentistry, particularly in the complex treatment of periodontitis, the sensitivity of the principal causative agents of periodontitis, specifically anaerobic periodontopathogens, remains inadequately studied.

Purpose. is to justify the use of a combination of fluoroquinolone (ciprofloxacin) and nitroimidazole (tinidazole) chemotherapeutic agents using modern *in vitro* culture monitoring methods.

To provide a rationale for the use of a combination of chemotherapeutic agents from the fluoroquinolone group (ciprofloxacin) and nitroimidazoles (tinidazole) utilising contemporary *in vitro* culture monitoring methods.

Materials and methods. The study employed the method of automatic programmable bacterial cultivation in the "RTS-1" bioreactor (Biosan, Latvia) *in vitro*. The bacterial strains examined included *S. consellatus*, *P. gingivalis* and *F. nucleatum*.

Results. The experiments demonstrated that the combined application of drugs from the fluoroquinolone and nitroimidazole groups (using the antibacterial complex Cifran® CT) during the cultivation of anaerobic cultures resulted in the inhibition of bacterial population growth and division at a concentration of 25/250 µg/ml, with complete absence of bacterial development. Statistically significant inhibition of growth was observed at concentrations of 6.25/625 and 12.5/500 µg/ml.

Conclusion. The use of automatic programmable cultivation methods for microbial populations of anaerobic periodontopathogenic bacteria, followed by growth curve analysis, demonstrated the superiority of the combined form of ciprofloxacin and tinidazole over the beta-lactam antibiotic amoxicillin with clavulanate sodium.

Keywords: periodontitis, anaerobes, antimicrobial therapy, ciprofloxacin, tinidazole, amoxicillin, clavulanate sodium.

For citation: Nuruev NN, Podporin MS, Tsareva TV, Ushakov RV. Microbiological justification for a combined approach to antimicrobial therapy for periodontal infection associated with periodontopathogenic anaerobes. *Parodontologiya*. 2024;29(2):168-177 (in Russ.). <https://doi.org/10.33925/1683-3759-2024-938>.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Роль антимикробной химиотерапии в комплексном лечении воспалительных заболеваний пародонта остается весьма актуальной и значимой для практики проблемой. Круг антибактериальных средств, рекомендуемых для возможного применения, постоянно расширяется, появляются новые научные данные об их эффективности, показаниях, обоснования различных курсов с учетом тяжести заболевания, состояния иммунных процессов у пациента, мониторинга резистентности к препаратам [1-4].

Несмотря на расширение показаний для применения препаратов групп фторхинолонов и имидазолов в стоматологии, в том числе в комплексном лечении пародонтита, остается недостаточно изученной чувствительность основных возбудителей пародонтита, особенно анаэробных пародонтопатогенов I порядка (*P. gingivalis*, *T. forsythia*, *A. actinomycetemcomitans*) к данным химиопрепаратам и их комбинациям. Кроме того, есть отрывочное и противоречивые сведения о влиянии этих средств как на структуру микробной биопленки при пародонтите, так и на различные фазы развития микробиоты полости рта, состав микробиоценоза в целом [4-6].

Одним из последних исследований, характеризующих роль анаэробных бактерий, является проведенное в Германии в 2008–2015 годах ретроспективное эпидемиологическое исследование биоматериала пародонтальных карманов от 7804 взрослых с диагнозом «хронический пародонтит». При этом по результатам молекулярного исследования (ПЦР) установлена высокая частота выделения пародонтопатогенных бактерий, в частности: *Fusobacterium nucleatum* – 95,9%, *Tannerella forsythia* – 88,0%, *Treponema denticola* – 76,4%, *Porphyromonas gingivalis* – 68,2%, *Peptostreptococcus micros* – 57,7%, *Prevotella intermedia* – 43,1% и *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* – 21,5% [7].

Существенный вклад в решение вопроса о чувствительности анаэробных микроорганизмов к антибактериальным препаратам вносят исследования, выполненные с использованием современных методов микробиологического и молекулярно-генетиче-

ского мониторинга, однако и они порождают много новых вопросов [3, 8-10]. Так, по данным одних исследователей, селекция резистентных штаммов является стойким явлением, которое прогрессивно распространяется в человеческой популяции [11, 12]. С другой стороны, при оценке динамики у конкретных пациентов, получавших системное лечение, например амоксициллином или доксициклином, отмечена смена фаз увеличения частоты обнаружения R-генов, кодирующих синтез бета-лактамаз или группы Tet соответственно, с последующей нормализацией показателя через 6 месяцев после двухнедельного курса применения антибиотика [13, 14].

Очевидно, требуются дальнейшие исследования для уточнения дозировок и продолжительность курса химиотерапии в зависимости от тяжести течения хронического генерализованного пародонтита, особенностей микробного состава пародонтопатогенов у конкретного пациента, качества антимикробной санации тканей пародонта в процессе лечения.

Цель исследования – обоснование применения комбинации химиопрепаратов групп фторхинолонов (ципрофлоксацин) и нитроимидазолов (тинидазол) с применением современных методов культурального мониторинга *in vitro*.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для достижения поставленной цели применяли методику автоматического программируемого культивирования бактерий в запараллеленной системе биореакторов RTS-1 (BioSan, Латвия).

Аппаратный комплекс RTS-1 позволяет не только осуществлять культивирование и оценку роста планктонных форм бактерий в двух видах специальных контейнеров – для аэробов и анаэробов, но также и определять их чувствительность к антимикробным химиопрепаратам с последующим построением графиков кривых роста тех или иных видов бактерий [15]. В основе работы аппаратного комплекса лежит регистрация изменений показателя оптической плотности бактериальной взвеси (OD) при стандартной длине волны ($\lambda = 850$ нм).

Таблица 1. Перечень исследуемых образцов и штаммов бактерий

Table 1. List of test samples and bacterial strains

Противомикробный препарат Antimicrobial agents	Концентрация (мкг/мл) Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	Examined isolate
Амоксициллин + клавуланат натрия Amoxicillin + clavulanate sodium	12,5	<i>S. constellatus</i> <i>P. gingivalis</i> <i>F. nucleatum</i>
Ципрофлоксацин Ciprofloxacin	6,25	
	12,5	
Тинидазол Tinidazole	125	
	625	
Ципрофлоксацин + тинидазол (Цифран СТ) Ciprofloxacin + tinidazole (Cifran® СТ)	6,25/625	
	12,5/500	

С целью проведения эксперимента для оценки антимикробной активности препарата была приготовлена бактериальная взвесь с рабочей концентрацией $1,5 \times 10^8$ КОЕ, что соответствовало показателю оптической плотности (OD) – 0,5 мсф. В эксперименте было использовано разведение данной взвеси в 100 раз, что приблизительно равнялось концентрации 5×10^5 КОЕ.

Процесс периодического культивирования проводился в нескольких параллелях для возможности сравнительной оценки воздействия разных концентраций химиопрепаратов предварительно разведенный в питательном бульоне.

Исследуемые фармпрепараты (амоксициллин с клавуланатом натрия, ципрофлоксацин, тинидазол, ципрофлоксацин с тинидазолом) добавлялись в исходных рабочих дозах и кратных разведениях от 6,25 до 625 мкг/мл. Перечень исследованных штаммов и химиопрепаратов, включая их комбинации, представлен в таблице 1.

При культивировании представителей облигатно-анаэробных видов в автоматическом биореакторе использовали жидкие питательные среды производства Himedia (Индия): анаэробный бульон по Вилкинсу-Чалгрэну (M863) и бульон для стрептококков (по Тодду-Хьюиту) (M313). Температура культивирования 37 °С, продолжительность – до 36 часов при постоянном перемешивании.

Регистрация роста исследованных тест-штаммов (или отсутствия роста) осуществлялась в автоматическом режиме с выводом кривых роста на монитор компьютера и создание цифровой базы данных. Интерпретации полученной цифровой базы данных и статистическая обработка проводится в автоматическом режиме с помощью стандартной компьютерной программы на аппаратном комплексе RTS-1 (Biosan, Латвия).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Как известно, характеристика кривых роста и размножения включает следующие основные фазы: адаптивную (или лаг-фазу), экспоненциальную (или лог-фазу), стационарную и фазу отмирания [15, 16]. Учитывая, что снижение на графике амплитуды кривой роста и размножения не означает полной гибели

микробных клеток, для подтверждения полноты эрадикации бактерий исследуемых штаммов под действием химиопрепаратов проводили контрольный посев на 5% кровяной агар с геминном. Посевы инкубировали в анаэроstate при 37 °С в течение семи суток. При отсутствии роста в посевах из взятой пробы констатировали бактерицидный эффект препарата в данной концентрации, а при наличии хотя бы единичных колоний делали заключение о бактериостатическом действии препарата в данной концентрации.

В таблице 2 представлены результаты, полученные при изучении компонентов комбинированного препарата, содержавшего ципрофлоксацин и тинидазол и субстанции ципрофлоксацин в комбинации с тинидазолом, в отношении тест-штаммов *S. constellatus*.

При проведении периодического культивирования анаэробного (микроаэрофильного) стрептококка (рис. 1), полученного из клинического материала – *S. constellatus* в контрольном образце, определялась классическая тенденция развития бактериальных клеток с видимыми фазами кривой развития. Адаптивная фаза продолжалась до 4 часа эксперимента, с последующим постепенным увеличением микробной биомассы. Оптическая плотность в максимальном показателе окончания фазы ускоренного развития (8 час) достигала значений $0,67 \pm 0,30$ мсф. Экспоненциальная фаза развития бактериальной культуры не имела пролонгированного развития, отмечалась стабильной тенденцией по увеличению микробной биомассы клеток (8–12 час), что позволило достичь ключевого показателя оптической плотности в значении М-концентрации к 14 часу эксперимента ($OD - 4,21 \pm 0,30$ мсф). В стационарной фазе развития культуры не отмечалось признаков увеличения биомассы клеток, тем самым характер построения кривой развития оптической плотности имел линейный характер, что подтверждает отсутствие признаков бактериального развития.

При использовании препарата амоксициллина с клавуланатом натрия в рабочей концентрации 12,5 мкг/мл отмечали характер бактерицидного воздействия препарата с констатацией полного отсутствия жизнеспособных клеток *S. constellatus*.

Таблица 2. Ключевые фазы кривой роста анаэробных микробных популяций *S. constellatus*
Table 2. Key phases of the growth curve of anaerobic microbial populations of *S. constellatus*

Противомикробный препарат, мкг/мл Antimicrobial agents, µg/ml	ОД при М-концентрации (mcf) OD at M-concentration (mcf)	Время (час) Time (hour)
Амоксициллин + клавуланат натрия 12,5 Amoxicillin + clavulanate sodium 12.5	отсутствие роста absence of growth	4-36
Ципрофлоксацин 6,25 / Ciprofloxacin 6,25	0,46	20
Ципрофлоксацин 12,5 / Ciprofloxacin 12.5	0,2	20
Тинидазол 125 / Tinidazole 125	3,49	16
Тинидазол 625 / Tinidazole 625	2,35	16
Ципрофлоксацин + тинидазол (Цифран СТ) 6,25/625 Ciprofloxacin + tinidazole (Cifran® CT) 6.25/625	отсутствие роста absence of growth	4-36
Ципрофлоксацин + тинидазол (Цифран СТ) 12,5/500 Ciprofloxacin + tinidazole (Cifran® CT) 12.5/500	отсутствие роста absence of growth	4-36

Таблица 3. Ключевые фазы кривой роста анаэробных микробных популяций *P. gingivalis*
Table 3. Key phases of the growth curve of anaerobic microbial populations of *P. gingivalis*

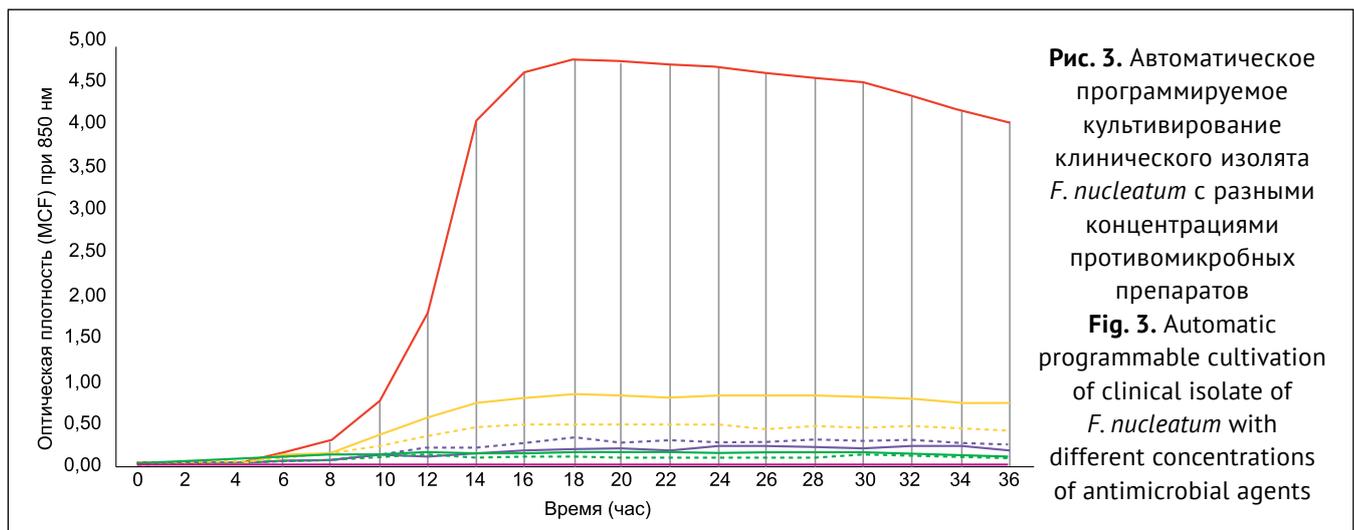
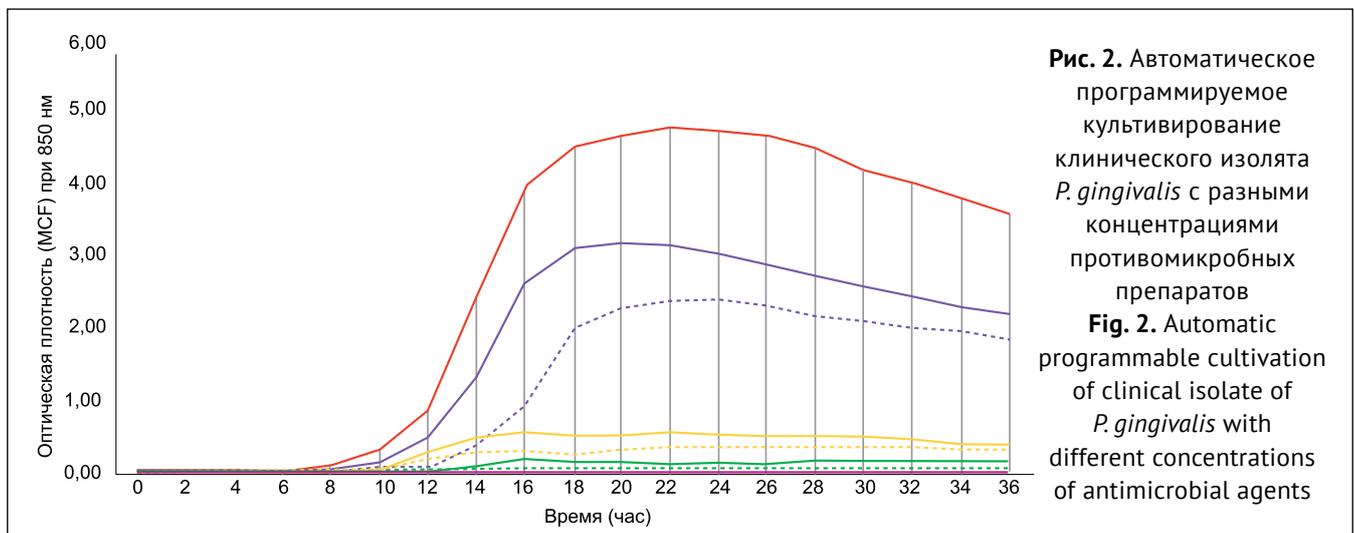
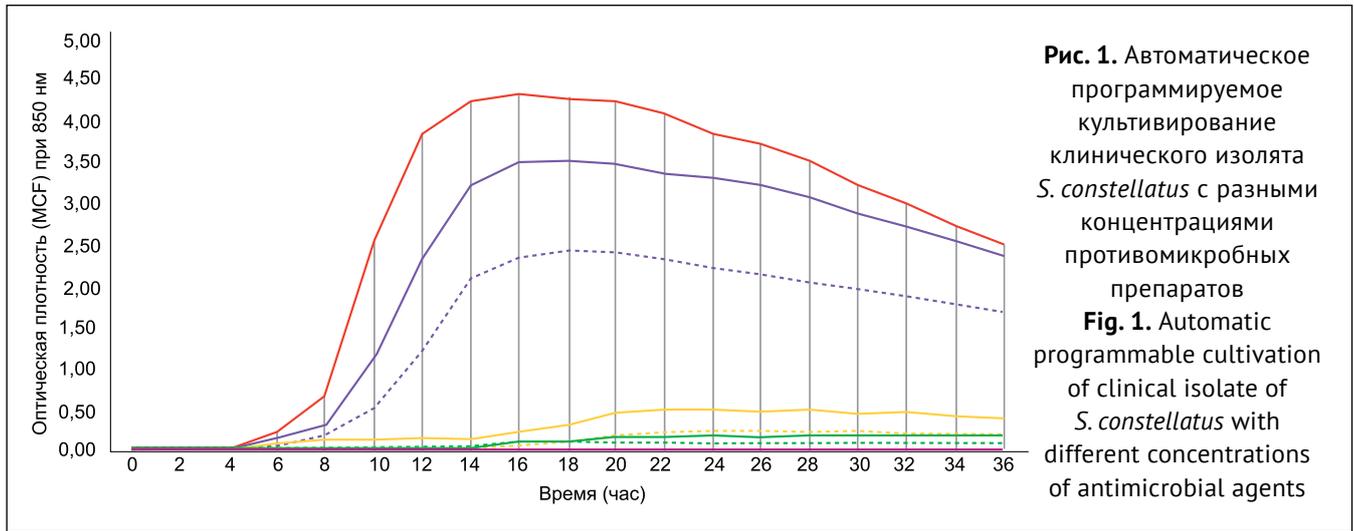
Противомикробный препарат, мкг/мл Antimicrobial agents, µg/ml	ОД при М-концентрации (mcf) OD at M-concentration (mcf)	Время (час) Time (hour)
Амоксициллин + клавуланат натрия 12,5 Amoxicillin + clavulanate sodium 12.5	отсутствие роста absence of growth	4-36
Ципрофлоксацин 6,25 / Ciprofloxacin 6,25	0,6	16
Ципрофлоксацин 12,5 / Ciprofloxacin 12.5	0,33	14
Тинидазол 125 / Tinidazole 125	3,12	18
Тинидазол 625 / Tinidazole 625	2,32	20
Ципрофлоксацин + тинидазол (Цифран СТ) 6,25/625 Ciprofloxacin + tinidazole (Cifran® CT) 6.25/625	отсутствие роста absence of growth	4-36
Ципрофлоксацин + тинидазол (Цифран СТ) 12,5/500 Ciprofloxacin + tinidazole (Cifran® CT) 12.5/500	отсутствие роста absence of growth	4-36

При использовании препарата ципрофлоксацина было отмечено ингибирующее действие препарата при использовании концентрации 25 мкг/мл (бактериостатическое), и не выявлено роста в исследуемых концентрациях 6,25 и 12,5 мкг/мл на промежутке с 4 по 14 час культивирования (то есть бактерицидное). В последующем временном периоде тенденция вида построения кривой роста и размножения оказалась атипичной: отсутствие фазы экспоненциального развития и видимый переход клеток в линейный тип развития популяции с 20 часа эксперимента, а также разница между показателями оптической плотности исследуемых концентраций 52,3%, что было статистически значимо ($p < 0,05$).

При исследовании комбинации препаратов ципрофлоксацин + тинидазол при концентрациях 6,25/625 мкг/мл и 12,5/500 мкг/мл (соотношение ципрофлоксацина/тинидазола) отмечали проявление бактерицидной активности по отношению к культивируемым клеткам – представителям вида *S. constellatus*. При использовании меньших концентраций противомикробных препаратов наблюдали атипичный прогрессирующий вариант роста и развития культуры без заметной регистрации кинетики развития в экспоненциальной фазе (бактериостатическое действие).

Результаты отдельного исследования как компонентов, так и всего комплексного препарата Цифран СТ в отношении облигатно-анаэробных тест-штаммов *P. gingivalis*, представлены в таблице 3.

При анализе результатов, полученных в ходе автоматического программируемого культивирования *P. gingivalis* (рис. 2), в контрольном образце была отмечена классическая картина построения кривой развития популяции, основанная на соответствующих ключевых точках оптической плотности в каждой из четырех фаз культивирования. Лаг-период отмечался продолжительным периодом адаптивного развития клеток, без статистически значимых отличий по изменениям значений ОД. При этом логарифмическая фаза была средней по своей продолжительности, и при последующем прогнозируемом удлинении скорости генеративной активности и одновременном снижении скорости деления клеток оптическая плотность в максимальном пиковом значении экспоненциальной фазы (показатель α) составляла $4,0 \pm 0,3$ mcf (16 час), а общий прирост микробной биомассы за весь период интенсивного развития был достигнут к 20 часу эксперимента (М-концентрация, показатель β) – $4,71 \pm 0,30$ mcf. «Равновесие», характеризуемое стационарной фа-



- C_broth
- Td 125 мкг/мл
- control_ *S. constellatus*
- Td 625 мкг/мл
- Cf 12,5 мкг/мл
- Цифран 12,5/500 мкг/мл
- Cf 6,25 мкг/мл
- Цифран 6,25/625 мкг/мл

зой развития культуры, не имело признаков прироста биомассы. Объяснялась данная тенденция тем, что количество вновь образующихся клеток прямо пропорционально количеству одновременно умирающих. Среднее значение OD в данной фазе – $4,73 \pm 0,30$ mcf.

При использовании препарата амоксициллина с клавуланатом натрия в рабочих концентрациях (от 25 мкг/мл) отмечалось бактерицидное действие исследуемого антибактериального препарата, с полным отсутствием развития культуры в жидкой питательной среде и с линейным типом построения кривой развития, совпадающей с осью абсцисс на графике, что также подтверждалось при контрольном высеве на 5% кровяной агар с гемином.

При использовании препарата цiproфлоксацина, аналогично образцу выше, отмечали проявление бактерицидного действия на развитие бактериальных клеток, с полным отсутствием роста штаммов при концентрациях 50 и 75 мкг/мл. В концентрациях 6,25–25 мкг/мл также проявлялось ингибирующее действие, которое выражалось в удлинении фазы адаптации, отсутствии фазы экспоненциального роста и существенном снижении амплитуды кривой в стационарной фазе (в среднем $0,43 \pm 0,3$ mcf).

При использовании препарата тинидазола отмечалось проявление ингибирующего действия на развитие бактериальной популяции с полным отсутствием роста штаммов при концентрации 1000 мкг/мл (бактерицидное действие). В концентрациях 125–625 мкг/мл исследуемого противомикробного препарата отмечали его ингибирующее действие, которое выражалось в пролонгации фазы адаптивного и ускоренного развития культуры (характерно при концентрации 625 мкг/мл), и снижения интенсивности развития клеток в фазе экспоненциального роста (за исключением концентрации 125 мкг/мл). Видимое изменение амплитуды кривой развития в экспоненциальной фазе способствовало регистрации более низких значений оптической плотности в точке достижения клетками М-концентрации (показатель β). Отмечалось статистически значимое снижение значения OD: $3,12 \pm 0,3$ mcf (18 час) – при используемой концентрации 125 мкг/мл и $2,32 \pm 0,3$ mcf (20 час) – при используемой концентрации 625 мкг/мл.

При использовании комбинации цiproфлоксацин с тинидазолом (применялся комбинированный химиопрепарат – Цифран СТ) эффективность данной комбинации была отмечена при концентрации 25/250 мкг/мл. При анализе кривой развития популяции отмечались признаки бактерицидного действия исследуемых компонентов. Особого внимания заслуживает подтверждение синергичного действия компонентов препарата цiproфлоксацина с тинидазолом, так как в исследуемых образцах – 6,25/625 и 12,5/500 мкг/мл (соотношение цiproфлоксацин/тинидазол) – амплитуда кривых роста в стационарную фазу снижалась до минимального определяемого значения – менее $0,25 \pm 0,30$ mcf (14–36 час).

При анализе результатов, полученных в ходе автоматического программируемого культивирования *F. nucleatum* (рис. 3), во всех исследуемых образцах отмечалось изменение тенденции бактериального развития. При применении антибактериального препарата цiproфлоксацина отмечено незначительное увеличение показателя оптической плотности, соответственно исследуемым концентрациям. При концентрации цiproфлоксацина 6,25 мкг/мл контрольный высев на 5% кровяной агар с гемином выявлял рост фузобактерий (бактериостатическое действие), а увеличение концентрации до 12,5 мкг/мл – оказывало бактерицидный эффект, аналогично тому как это наблюдалось со штаммом *P. gingivalis* (рис. 4а, б).

В случае культивирования клеток с комбинированной лекарственной формой в заданных концентрациях не отмечали какой-либо тенденции к подъему показателя оптической плотности, то есть увеличение значения КОЕ/мл не наблюдалось и контрольные посевы на 5% кровяной агар с гемином не выявляли признаков роста тест-штаммов, следовательно, подтверждалось бактерицидное действие.

ОБСУЖДЕНИЕ

При использовании метода автоматического программируемого культивирования микробных популяций анаэробных пародонтопатогенных бактерий с последующим анализом кривых роста в нашем исследовании установлены явные преимущества комбинированной формы цiproфлоксацина и тинидазола по сравнению с бета-лактамым антибиотиком амоксициллином с клавуланатом натрия (также представляющим собой комбинированную лекарственную форму).

С другой стороны, результаты клинической эффективности данных препаратов, подтвержденные микробиологическими исследованиями на лабораторном этапе в динамике, показали, что в отношении тинидазола чувствительность проявляют основные группы пародонтопатогенных видов, что соответствует данным литературы о высокой чувствительности к имидазолам основных групп облигатно-анаэробных бактерий, определяющихся в ротовой полости [2, 6].

В то же время представленные результаты позволяют сделать акцент на различиях чувствительности грамположительных (*S. constellatus*) и грамотрицательных анаэробов (*P. gingivalis*, *F. nucleatum*) к компонентам комбинированного химиопрепарата Цифран СТ, что указывает на важность внедрения методов микробиологической диагностики. Вероятность присутствия устойчивых к имидазолам штаммов в данном комбинированном препарате нивелируется за счет цiproфлоксацина. Основанием для такого заключения является то, что он обладает более широким спектром антимикробной активности в отношении грамотрицательных бактерий и способностью выделяться в ротовую жидкость, создавая там высокие концентрации, а



Рис. 4. Положительные результаты контрольного посева на 5% кровяной агар с геминем тест-штамма *P. gingivalis* (а) и *F. nucleatum* (б) (пробы с бактериостатическими концентрациями ципрофлоксацина)

Fig. 4. Positive results of control cultivation on 5% blood agar with haemin for test strains *P. gingivalis* (a) and *F. nucleatum* (b) (samples with bacteriostatic concentrations of ciprofloxacin)

также проникать внутриклеточно в эпителий слизистой оболочки десны [9, 16, 17].

По результатам экспериментальных исследований, проведенных нами ранее с использованием инновационного метода моделирования микробных биопленок и сканирующей электронной микроскопии, было установлено, что комбинация ципрофлоксацин + тинидазол (фармпрепарат Цифран СТ) в концентрациях, приближающихся к МПК, способствует полной деструкции биопленки, образованной представителями рода *Fusobacterium* и *Porphyromonas* [15]. Следует учитывать, что в случае применения бета-лактамов препаратов напротив возникает ограничение, которое связано с тем, что они действуют преимущественно на поверхностно локализованные бактерии и не обеспечивают эрадикации внутриклеточно расположенных пародонтопатогенов, что при наличии представителей соответствующих видов создает предпосылки для рецидива [11, 12].

Таким образом, можно сделать заключение не только об антибактериальной, но и об антибиопленочной активности комбинированной лекарственной формы Цифран СТ. Разумеется, это не заменяет, а дополняет современный набор комплексного пародонтологического лечения, направленного на удаление микробных биопленок пародонтальных карманов с

использованием современных ирригационных систем, ультразвуковых и пескоструйных технологий, в частности Вектор-терапии с сопутствующим мониторингом пародонтального микробиома [18, 19].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Методика программируемого культивирования популяций анаэробных пародонтопатогенных бактерий в биореакторе *in vitro* позволяет охарактеризовать и визуализировать особенности антибактериальной активности исследуемых химиопрепаратов. Антимикробное воздействие исследуемой комбинированной лекарственной формы ципрофлоксацина/тинидазола определялось в диапазоне МПК от 6,25/625 до 12,5/500 мкг/мл для пародонтопатогенных анаэробных стрептококков, фузобактерий и пигментообразующих видов. Преимуществом комбинированного антимикробного химиопрепарата ципрофлоксацина/тинидазола по сравнению с амоксициллином является более широкий спектр действия в отношении анаэробных пародонтопатогенных бактерий в сочетании с ранее установленной способностью проникать в пародонтальную биопленку и десневой эпителий, в котором локализованы внутриклеточные формы пародонтопатогенных видов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Орехова ЛЮ, Лобода ЕС, Косова ЕВ, Вашнева ВЮ, Петров АА. Актуальная антибиотикотерапия в пародонтологии. *Пародонтология*. 2020;25(3):217-223.

doi: 10.33925/1683-3759-2020-25-3-217-223

2. Ушаков РВ, Царев ВН, Робустова ТГ, Ипполитов ЕВ, Лабазанов АА. Обоснование алгоритмов антимикробной химиотерапии в комплексном лечении флегмон головы и шеи. *Клиническая стоматология*. 2021;24(3):69-76.

doi: 10.37988/1811-153X_2021_3_69

3. Abe FC, Kodaira K, Motta CCB, Barberato-Filho S, Silva MT, Guimarães CC, et al. Antimicrobial resistance of microorganisms present in periodontal diseases: A systematic review and metaanalysis. *Front Microbiol*.

2022;13:961-986.

doi: 10.3389/fmicb.2022.961986

4. Сагина ОВ, Забалуева ЭЮ, Зорян ЕВ, Атрушкевич ВГ. Пути совершенствования стоматологической помощи с учетом комплексного лечения заболеваний тканей пародонта. Российская академия медицинских наук. *Бюллетень Национального научно-исследовательского института общественного здоровья*. 2011;(2):153-154. Режим доступа:

<https://www.elibrary.ru/item.asp?id=21306860>

5. Макеева ИМ, Даурова ФЮ, Бякова СФ, Ипполитов ЕВ, Гостев МС, Поликушина АО, и др. Чувствительность микробных ассоциаций экссудата пародонтального кармана и одонтогенного очага к антибактери-

альным препаратам. *Стоматология*. 2016;95(3):26-30.
doi: 10.17116/stomat201695326-30

6. Rams TE, Sautter JD, van Winkelhoff AJ. Comparative In Vitro Resistance of Human Periodontal Bacterial Pathogens to Tinidazole and Four Other Antibiotics. *Antibiotics (Basel)*. 2020 7;9(2):68.
doi: 10.3390/antibiotics9020068.

7. Jepsen K, Falk W, Brune F, Fimmers R, Jepsen S, Bekeredjian-Ding I. Prevalence and antibiotic susceptibility trends of periodontal pathogens in the subgingival microbiota of German periodontitis patients: A retrospective surveillance study. *J Clin Periodontol*. 2021;48(9):1216-1227.
doi: 10.1111/jcpe.13468

8. Ковалевский АМ, Ушакова АВ, Ковалевский ВА, Прожерина ЕЮ. Бактериальная биопленка пародонтальных карманов: переосмысление опыта пародонтологии. *Пародонтология*. 2018;23(2):18-21
doi: 10.25636/PMR.1.2018.2.3

9. Царев ВН, Ипполитов ЕВ, Николаева ЕН. Распространение генетических маркеров резистентности к антибиотикам у биопленкоформирующих штаммов облигатных и факультативных анаэробов. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии*. 2017;(2):74-80. Режим доступа:

<https://elibrary.ru/item.asp?id=37330862>

10. Ardila CM, Bedoya-García JA. Antimicrobial resistance of *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis* and *Tannerella forsythia* in periodontitis patients. *J Glob Antimicrob Resist*. 2020;22:215-218
doi: 10.1016/j.jgar.2020.02.024

11. Ansiliero R, Gelinski JMLN, Samistraro QL, Baratto CM, Almeida CA, Locatelli C. Pathogenic Microbial Profile and Antibiotic Resistance Associated with Periodontitis. *Indian J Microbiol*. 2021;61(1):55-65.
doi: 10.1007/s12088-020-00914-2

12. Iwahara K, Kuriyama T, Shimura S, Williams DW, Yanagisawa M, Nakagawa K, et al. Detection of *cfxA* and *cfxA2*, the beta-lactamase genes of *Prevotella* spp., in clinical samples from dentoalveolar infection by real-time PCR. *J Clin Microbiol*. 2006;44(1):172-6.
doi: 10.1128/JCM.44.1.172-176.2006

REFERENCES

1. Orekhova LYu, Loboda ES, Kosova EV, Vashneva VYu, Petrov AA. Topical antibiotic therapy in periodontology. *Parodontologiya*. 2020;25(3):217-223 (In Russ.).

doi: 10.33925/1683-3759-2020-25-3-217-223

2. Ushakov RV, Tsarev VN, Robustova TG, Ippolytov EV, Labazanov AA. Justification of algorithms of antimicrobial chemotherapy in the complex treatment of phlegmon head and neck. *Clinical Dentistry* (In Russ.). 2021;24(3):70-76 (In Russ.).

doi: 10.37988/1811-153X_2021_3_69

3. Abe FC, Kodaira K, Motta CCB, Barberato-Filho S, Silva MT, Guimarães CC, et al. Antimicrobial resistance of microorganisms present in periodontal diseases:

13. Арутюнян АА, Царева ТВ, Ипполитов ЕВ, Саркисян МА, Пономарева АГ. Распространенность устойчивости к антибиотикам среди штаммов бактерий, выделенных при хроническом пародонтите и у здоровых людей. *Российская стоматология*. 2023;16(1):19-23.

doi: 10.17116/rosstomat20231601119

14. Sharma D, Misba L, Khan AU. Antibiotics versus biofilm: an emerging battleground in microbial communities. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2019;8:76.

doi: 10.1186/s13756-019-0533-3

15. Ушаков РВ, Нуруев НН, Ушакова ТВ, Карпова ВМ, Арутюнян АА, Лабазанов АА, и др. Комбинированная антимикробная химиотерапия (фторхинолоны и имидазолы) в комплексном лечении воспалительных заболеваний пародонта. *Клиническая стоматология*. 2021;1(97):60-65.

doi: 10.37988/1811-153X_2021_1_6

16. Fuchs G, Kroeger A. Growth and nutrition. In: *Biology of the Prokaryotes* Lengeler JW, Drews G, Scglegel HG, editors. 1998:117-145. ISBN 9785030037066.

doi: 10.1002/9781444313314.ch6

17. Romo SA, Martinez-Morales F, Aragon-Martinez OH. Do fluoroquinolone agents produce therapeutic benefits or harmful effects in patients with periodontitis? A systematic review and meta-analysis. *Dent Med Probl*. 2021;58(2):253-266.

doi: 10.17219/dmp/133512

18. Слажнева ЕС, Атрушкевич ВГ, Орехова ЛЮ, Румянцев КА, Лобода ЕС, Зайцева О.С. Сравнительная оценка изменения микробиома пародонта у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом после проведения Вектор-терапии. *Пародонтология*. 2020;25(3):190-200.

doi: 10.33925/1683-3759-2020-25-3-190-200

19. Ильин ВК, Рыкова МП, Антропова ЕН, Соловьева ЗО, Скедина МА, Ковалева АА, и др. Состояние тканей пародонта в условиях длительной изоляции в гермозамкнутом объекте. *Авиакосмическая и экологическая медицина*. 2021;55(5):19-24.

doi: 10.21687/0233-528X-2021-55-5-19-24

A systematic review and metaanalysis. *Front Microbiol*. 2022;13:961-986.

doi: 10.3389/fmicb.2022.961986.

4. Sagina OV, Zabaluyeva EY, Zoryan EV, Atrushkevich VG. Ways to improve dental care with regard to the complex treatment for diseases of periodontal tissues. 2011;(2):153-154 (In Russ.). Available from:

<https://www.elibrary.ru/item.asp?id=21306860>

5. Makeeva IM, Daurova FYu, Biakova SF, Ippolitov EV, Gostev MS, Polikushina AO, et al. Sensitivity of microbial associations of periodontal lesions to antibacterial agents. *Stomatology*. 2016;95(3):26-30 (In Russ.).

doi:10.17116/stomat201695326-30

6. Rams TE, Sautter JD, van Winkelhoff AJ. Comparative In Vitro Resistance of Human Periodontal Bacterial Pathogens to Tinidazole and Four Other Antibiotics. *Antibiotics (Basel)*. 2020;7;9(2):68. doi: 10.3390/antibiotics9020068.
7. Jepsen K, Falk W, Brune F, Fimmers R, Jepsen S, Bekeredjian-Ding I. Prevalence and antibiotic susceptibility trends of periodontal pathogens in the subgingival microbiota of German periodontitis patients: A retrospective surveillance study. *J Clin Periodontol*. 2021;48(9):1216-1227. doi: 10.1111/jcpe.13468
8. Kovalevsky AM, Ushakova AV, Kovalevsky VA, Prozerina EYu. Bacterial biofilm of periodontal pockets: rethinking the experience of periodontology. *Periodontology*. 2018;23(2):18-21 (In Russ.). doi: 10.25636/PMP.1.2018.2.3
9. Tsarev VN, Ippolitov EV, Nikolaeva EN. 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.). Available from: <https://elibrary.ru/item.asp?id=37330862>
10. Ardila CM, Bedoya-García JA. Antimicrobial resistance of *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis* and *Tannerella forsythia* in periodontitis patients. *J Glob Antimicrob Resist*. 2020;22:215-218. doi: 10.1016/j.jgar.2020.02.024
11. Ansiliero R, Gelinski JMLN, Samistraro QL, Baratto CM, Almeida CA, Locatelli C. Pathogenic Microbial Profile and Antibiotic Resistance Associated with Periodontitis. *Indian J Microbiol*. 2021;61(1):55-65. doi: 10.1007/s12088-020-00914-2
12. Iwahara K, Kuriyama T, Shimura S, Williams DW, Yanagisawa M, Nakagawa K, et al. Detection of *cfxA* and *cfxA2*, the beta-lactamase genes of *Prevotella* spp., in clinical samples from dentoalveolar infection by real-time PCR. *J Clin Microbiol*. 2006;44(1):172-6. doi: 10.1128/JCM.44.1.172-176.2006
13. Arutyunyan AA, Tsareva TV, Ippolitov EV, Sarkisyan M, Ponomareva AG. Prevalence of antibiotic resistance among bacterial strains isolated in chronic periodontitis and in healthy people. *Russian Journal of Stomatology*. 2023;16(1):19-23 (In Russ.). doi: 10.17116/rosstomat20231601119]
14. Sharma D, Misba L, Khan AU. Antibiotics versus biofilm: an emerging battleground in microbial communities. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2019;8:76. doi: 10.1186/s13756-019-0533-3
15. Ushakov RV, Nuruev NN, Ushakova TV, Karpova VM, Arutyunjan AA, Labazanov AA, et al. Combined antimicrobial chemotherapy (fluoroquinolones and imidazoles) in the complex treatment of inflammatory diseases of the periodontal. *Clinical Dentistry (Russia)*. 2021;1(97):60-65 (In Russ.). doi: 10.37988/1811-153X_2021_1_6
16. Fuchs G, Kroeger A. Growth and nutrition. In: Biology of the Prokaryotes Lengeler JW, Drews G, Scgllegel HG, editors. 1998: 117-145. ISBN 9785030037066. doi: 10.1002/9781444313314.ch6
17. Romo SA, Martinez-Morales F, Aragon-Martinez OH. Do fluoroquinolone agents produce therapeutic benefits or harmful effects in patients with periodontitis? A systematic review and meta-analysis. *Dent Med Probl*. 2021;58(2):253-266. doi: 10.17219/dmp/133512
18. Slazhneva ES, Atrushkevich VG, Orekhova LYu, Rummyantsev KA, Loboda ES, Zajceva OS. Comparative evaluation of changes in the periodontal microbiome in patients with chronic generalized periodontitis after Vector-therapy. *Parodontologiya*. 2020;25(3):190-200 (In Russ.). doi: 10.33925/1683-3759-2020-25-3-190-200
19. Ilyin VK, Rykova EN, Antropova EN, Solovieva ZO, Skedina MA, Kovaleva AA, et al. Status of the parodontium tissues in the conditions of long-term isolation inside an air-tight module. *Aviakosmicheskaya i Ekologicheskaya Meditsina (Russia)*. 2021;55(5):19-24 (In Russ.). doi: 10.21687/0233-528X-2021-55-5-19-24

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Автор, ответственный за связь с редакцией:

Нуреев Надир Нурмагомедович, старший лаборант кафедры общей и хирургической стоматологии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, Москва, Российская Федерация
Для переписки: nuruev001@bk.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4417-4788>

Подпорин Михаил Сергеевич, кандидат медицинских наук, старший преподаватель кафедры микробиологии, вирусологии, иммунологии Научно образовательного института фундаментальной медицины имени В.И. Покровского Российского университета медицины Москва, Российская Федерация
Для переписки: podporin.mikhail@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6785-0016>

Царева Татьяна Викторовна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры микробиологии, вирусологии, иммунологии Научно образовательного института фундаментальной медицины имени В.И. Покровского Российского университета медицины Москва, Российская Федерация

Для переписки: tancha-leo84@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9571-0520>

Ушаков Рафаэль Васильевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей и хирургической стоматологии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, Москва, Российская Федерация
Для переписки: rafaelu@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4821-1758>

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Corresponding author:

Nadir N. Nuruev, DMD, Senior Laboratory Technician, Department of General and Surgical Dentistry, Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow, Russian Federation

For correspondence: nuruev001@bk.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4417-4788>

Mikhail S. Podporin, DMD, PhD, Senior Lecturer, Department of the Microbiology, Virology, Immunology, V. I. Pokrovsky Scientific and Educational Institute of Fundamental Medicine, Russian University of Medicine, Moscow, Russian Federation

For correspondence: podporin.mikhail@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6785-0016>

Tatyana V. Tsareva, DMD, PhD, Associate Professor, Department of the Microbiology, Virology, Immunology, V. I. Pokrovsky Scientific and Educational Institute of Fundamental Medicine, Russian University of Medicine, Moscow, Russian Federation

For correspondence: tancha-leo84@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9571-0520>

Rafael V. Ushakov, DMD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of General and Surgical Dentistry, Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow, Russian Federation

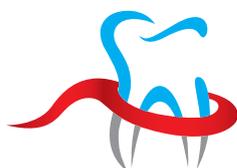
For correspondence: rafaelu@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4821-1758>

**Конфликт интересов:
Исследование поддержано
компанией Ранбакси**

*Conflict of interests:
The research was undertaken with the assistance
of the Ranbaxy brand*

Поступила / Article received 18.04.2024
Поступила после рецензирования / Revised 07.05.2024
Принята к публикации / Accepted 21.06.2024



РОССИЙСКАЯ
ПАРОДОНТОЛОГИЧЕСКАЯ
АССОЦИАЦИЯ

Российская Пародонтологическая Ассоциация (РПА)

реализует различные проекты, направленные на развитие отечественной научной и практической пародонтологии, а именно:

Организует и проводит региональные, всероссийские и международные мероприятия, направленные на распространение информации о новейших достижениях в области клинической пародонтологии;

Занимается созданием российских и переводом европейских клинических рекомендаций;

Участвует в разработке и внедрении методов обучения в области пародонтологии, а также стандартов и порядков оказания пародонтологической помощи населению РФ;

Организует, координирует и проводит научные исследования и разработки;

Участвует в развитии системы непрерывного медицинского обучения врачей;

Реализует социальные проекты, в том числе направленные на распространение знаний о снижении заболеваемости и распространенности заболеваний тканей пародонта для населения РФ;

Ознакомиться с деятельностью Ассоциации и узнать информацию о вступлении можно на сайте

www.rsparo.ru

Президент ПА «РПА» – д.м.н., профессор Людмила Юрьевна Орехова (prof_orekhova@mail.ru)

Элект-президент ПА «РПА» – д.м.н., профессор Виктория Геннадьевна Атрушкевич (atrushkevichv@mail.ru)