

Микробиологическое обоснование применения комбинации ципрофлоксацина и тинидазола для антимикробной химиотерапии в стоматологии

В. Н. Царев¹, Р. В. Ушаков², Н. Н. Нуруев², А. Р. Ушаков¹, Ю. А. Трефилова¹, А. А. Лабазанов¹

¹ Кафедра микробиологии, вирусологии, иммунологии, лаборатория молекулярно-биологических исследований НИМСИ, ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова», Москва, Россия

² Кафедра общей и хирургической стоматологии, ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», Москва, Россия

Резюме

Актуальность. Согласно современным представлениям вирулентные представители бактерий пародонтопатогенных видов активно участвуют в развитии как патологии пародонта, так и различных форм одонтогенной инфекции. Видовое разнообразие этих возбудителей определяет необходимость комбинированного подхода при выборе антимикробных препаратов.

Цель работы – микробиологическое обоснование применения комбинированной лекарственной формы ципрофлоксацина и тинидазола для лечения пародонтальной и одонтогенной инфекции на основании определения спектра действия и особенностей активности компонентов.

Материалы и методы. Определение чувствительности различных штаммов возбудителей пародонтальной и одонтогенной инфекции (*P. intermedia*, *S. constellatus*; *S. sanguis*, *K. pneumoniae*, *S. aureus* – MRSA) проводили методом автоматизированного культивирования штаммов с разными концентрациями тестируемых препаратов – ципрофлоксацина и тинидазола.

Результаты исследования. Установлены различия в активности компонентов комбинированного препарата ципрофлоксацин и тинидазол по чувствительности к ним штаммов аэробных и анаэробных возбудителей. Аэробные штаммы, в том числе MRSA, ингибировались ципрофлоксацином в низком диапазоне концентраций (6,25 мкг/мл), но для некоторых анаэробных штаммов активность ципрофлоксацина была пограничной (12,5 мкг/мл). Это подтвердило необходимость включения тинидазола в состав комплексного препарата.

Заключение. Комбинация ципрофлоксацина и тинидазола обеспечивает охватывать всего спектр возбудителей пародонтальной и одонтогенной инфекции и может быть использована как средство выбора в алгоритме антимикробной химиотерапии при инфекциях головы и шеи.

Ключевые слова: ципрофлоксацин, тинидазол, пародонтит, одонтогенная инфекция.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Microbiological justification of the application of ciprofloxacin and tinidazole combination for antimicrobial chemistry in dentistry

V. N. Tsarev¹, R. V. Ushakov², N. N. Nuruev², A. R. Ushakov¹, Yu. A. Trefilova¹, A. A. Labazanov¹

¹ Department of propedeutics of dental diseases, Laboratory of molecular biological research NIMSI, Federal state-funded educational institution of the higher education «The Moscow state medico-dental university of A.I. Evdokimov» Moscow, Russia

² Department of common and surgical stomatology, Federal state-funded educational institution of additional professional education «The State Medical Academy of Postgraduate Education» Moscow, Russia

Abstract

Relevance. According to modern concepts, virulent representatives of periodontal pathogenic bacteria are actively involved in the development of both periodontal pathology and various forms of odontogenic infection. The species diversity of these pathogens determines the need for a combined approach when choosing antimicrobial drugs.

The aim of the work is to provide a microbiological substantiation of the use of a combined dosage form of ciprofloxacin and tinidazole for the treatment of periodontal and odontogenic infections based on the determination of the spectrum of action and the characteristics of the activity of the components.

Materials and methods. Determination of the sensitivity of various strains of periodontal and odontogenic infection pathogens (*P. intermedia*, *S. constellatus*; *S. sanguis*, *K. pneumoniae*, *S. aureus* – MRSA) was carried out by the method of automated cultivation of strains with different concentrations of the tested drugs – ciprofloxacin and tinidazole.

Results. Differences in the activity of the components of the combined preparation ciprofloxacin and tinidazole were found in terms of the sensitivity of strains of aerobic and anaerobic pathogens to them. Aerobic strains, including MRSA, were inhibited by ciprofloxacin in a low concentration range (6.25 µg / ml), but for some anaerobic strains the activity of ciprofloxacin was borderline (12.5 µg / ml). This confirmed the need to include tinidazole in the composition of the complex preparation.

Conclusion. The combination of ciprofloxacin and tinidazole provides coverage of the full spectrum of periodontal and odontogenic infections and can be used as the agent of choice in the antimicrobial chemotherapy algorithm for head and neck infections.

Key words: ciprofloxacin, tinidazole, periodontitis, odontogenic infection.

Conflict of interest. The authors declare that they have no conflicts of interest.

Как известно, при воспалительных заболеваниях пародонта и различных формах одонтогенной инфекции (абсцессы, флегмоны, остеомиелиты) ведущая роль в возникновении и развитии воспалительного процесса отводится микробной биопленке и ее влиянию на цитокиновый профиль мукозального иммунитета. При этом патогенная роль отдельных представителей микробиоты при пародонтите и разных формах одонтогенного воспаления, как правило, существенно не различается [1, 2, 3, 4].

Многочисленными исследованиями, как за рубежом, так и в нашей стране, было доказано, что в развитии воспалительно-деструктивных процессов в тканях пародонта значительное место отводится пародонтопатогенным бактериям, в большинстве относящимся к неспорообразующим анаэробам, количество которых при гингивите и пародонтите может увеличиваться до 500 раз в сравнении со здоровым пародонтом. Для наиболее агрессивных видов число микробов (так называемый показатель обсемененности), при котором могут возникать патологические изменения в тканях пародонта, составляет: *P. gingivalis*, *A. actinomycetemcomitans*, *T. forsythia* – от 10^2 КОЕ/мл; *P. intermedia*, *T. denticola* – от 10^3 КОЕ/мл, *Fusobacterium spp.*, *Actinomyces spp.* – от 10^4 КОЕ/мл. При этом бактерии могут располагаться как в составе микробной биопленки (на поверхности зубов, в пародонтальном кармане, гнойной ране), так и внутриклеточно (в эпителиальных клетках, фибробластах и пр.) [5, 6, 7].

В связи с этим при пародонтите только местное применение антимикробных средств (включая антибиотики) не обеспечивает полноценной эрадикации микробиоты из тканей пародонта, а может привести только к снижению количества патогенов, сохраняя их потенциальную опасность для дальнейшего развития воспалительного процесса [7, 8].

По степени вирулентности и иницированию риска развития пародонтита выделяют пародонтопатогенные виды «красного» (*P. gingivalis*, *T. forsythia*), «оранжевого» (*P. intermedia*, *F. periodonticum*) и «желтого» комплекса (*E. corrodens*, *W. recta* и др.) по S.S. Socransky [9].

В отечественной литературе выделяют пародонтопатогены 1-го и 2-го порядка [6, 10]. К патогенам 1-го порядка относят бактерии «красного» комплекса и *A. actinomycetemcomitans*, токсигенный серотип b, ко 2-му – бактерии «оранжевого» и «желтого» комплекса по Socransky. Учитывая большое разнообразие видов бактерий, принимающих участие в возникновении и течении пародонтита, существуют определенные проблемы в тактике антимикробной химиотерапии, т. к. чувствительность возбудителей к антимикробным средствам, в том числе и к антибиотикам, существенно различается [11, 12, 13].

Все перечисленные виды обладают приоритетной способностью вызывать не только пародонтит, но также пульпит, периодонтит и более серьезные формы одонтогенной инфекции – абсцессы, флегмоны, остеомиелиты, а также периимплантиты [3, 4, 14, 15, 16, 17].

В случае развития данных нозологических форм к патологическому процессу могут присоединяться также стафилококки, стрептококки, энтерококки, факультативно-

анаэробные и аэробные грамотрицательные бактерии (энтеробактерии и неферментирующие), среди которых часто встречаются устойчивые штаммы. Однако в последнее время все больше данных говорит в пользу определяющей роли представителей пародонтопатогенных видов, обладающих наиболее выраженным патогенным потенциалом и прогрессивно нарастающей множественной резистентностью к антибиотикам [2, 3, 4, 16, 18].

Вышеизложенное определяет новые требования к антибактериальным препаратам, используемым в стоматологии. Помимо общеизвестных требований к антибиотикам современные антимикробные химиопрепараты, используемые в лечении пародонтита, должны отвечать следующим условиям:

1. Воздействовать на «пародонтопатогенных» представителей микробиоты, в меньшей степени влияя на микробы, являющиеся антагонистами, конкурентами и не инвазирующие при этом ткани пародонта (представители стабилизирующей микробиоты).
2. Легко проникать внутрь микробной биопленки, воздействуя на микробы не только в планктонном состоянии, но и на всех этапах формирования биопленки.
3. Легко проникать и накапливаться в тканях пародонта, то есть воздействовать внутриклеточно (проникать внутрь клеток пародонта и эндотелия сосудов).
4. Не обладать выраженным токсическим действием на ткани пародонта и не препятствовать процессам регенерации тканей [7, 10].

Подавляющее большинство антимикробных химиопрепаратов (антибиотиков), используемых в варианте монотерапии, не обеспечивают выполнения всех условий, предъявляемых к оптимальному препарату в лечении пародонтита и одонтогенной инфекции. Это обуславливает применение комбинаций препаратов. Тем более это важно при таких гнойно-воспалительных процессах головы и шеи, как флегмоны, абсцессы и остеомиелиты [1, 4].

Проведенные нами ранее исследования *in vitro* по влиянию на структуру смоделированной биопленки с представителями пародонтопатогенных видов бактерий показали, что комбинация фторхинолона ципрофлоксацина с имидазольным производным – тинидазолом при воздействии на трехкомпонентную биопленку (*S. sanguis*, *F. nucleatum*, *P. intermedia*) в концентрации, приближающейся к МПК, приводит к деструкции мантии биопленки и частичному повреждению микробных клеток (по данным сканирующей электронной микроскопии) [19]. Полученные нами результаты не противоречат известным данным о биологической активности антибактериальных химиопрепаратов групп фторхинолонов и 5-нитроимидазолов [12, 13, 20, 21].

Вместе с тем для обоснования применения комбинированной лекарственной формы требуют уточнения данные по чувствительности отдельных видов к этой комбинации и к каждому из компонентов, а также их влияние на фазы роста приоритетных патогенов в зависимости от концентрации антимикробных препаратов – ципрофлоксацина и тинидазола.

Цель исследования: микробиологическое обоснование применения комбинированной лекарственной формы ципрофлоксацина и тинидазола для лечения пародонтальной и одонтогенной инфекции на основании определения спектра действия и особенностей активности компонентов.

Материал и методы

Выделение и культивирование выделенных штаммов проводили в соответствии со стандартным протоколом. Первичный посев для выделения грамотрицательных факультативных анаэробных бактерий и представителей микроаэрофильной группы осуществляли на питательную среду M832 (HiMedia Labs Pvt. Limited, Индия) – анаэробный агар по Уилкинсу-Чалгрэну с добавлением 5% крови. Посев помещали в термостат при 37 °C на 120 часов, предварительно поместив в анаэрогат HiAnaerobic System Mark III (Himedia Labs Pvt. Limited, Индия) [10, 11].

После получения чистой культуры идентификацию проводили с помощью наборов Biochemical Identification Test Kits (Himedia Labs Pvt. Limited, Индия). В экспериментальной части использовали биореактор «Реверс-Спиннер RTS-1» (BioSan, Латвия). Это термостатирующее устройство, где реализован инновационный тип перемешивания, при котором жидкость (клетки в жидкой среде) перемешивается за счет вращения пробирки вокруг своей оси, благодаря чему происходит высокоэффективное смешивание вихревого типа. Данная система предназначена для культивирования микроорганизмов и оценки их роста в режиме реального времени. Интерпретацию результатов проводили по изменению оптической плотности (OD) при длине волны $\lambda=850$ нм [19].

Для культивирования микроорганизмов в биореакторе использовали центрифужные пробирки 50 мл и жидкие питательные среды производства HiMedia Laboratories Pvt. Limited (Индия): Wilkins Chalgren Anaerobic Broth (M863) – для *P. intermedia*; Todd и Hewitt Broth (M313) – для *S. constellatus*; *S. sanguis*, *K. pneumoniae*, *S. aureus* (MRSA).

Для каждого эксперимента отдельно в стерильных пробирках объемом 5 мл готовили бактериальную взвесь. Затем готовили комбинированную бактериальную взвесь в соотношении 1:1. С помощью денситометра DEN-1B (BioSan, Латвия) измеряли оптическую плотность полученной взвеси. В течение первых двух суток измерения оптической плотности образцов проводились с шагом в 2 часа. Длительность каждого эксперимента в зависимости от вида достигала 96 часов.

На основании полученных значений были построены графики с кривыми роста бактериальных популяций. Все основные фазы роста микроорганизмов – адаптивная (лаг-фаза), экспоненциальная (лог-фаза), стационарная, отмирания, а также скорость прироста бактериальных популяций – были индивидуальны для каждого вида.

Результаты исследования и обсуждение

Исследование, проведенное с использованием автоматизированного культивирования *in vitro*, выявило некоторые различия в активности компонентов комбинированного препарата ципрофлокса-

Таблица 1
Оценка чувствительности клинических изолятов аэробных и анаэробных штаммов к ципрофлоксацину (мкг/мл)

Штаммы/концентрация	50	25	12,5	6,25	3,125
<i>A. naeslundii</i>	S	S	S	R	R
<i>F. nucleatum</i>	S	S	S	S	R
<i>K. pneumoniae</i>	S	S	R	R	R
<i>S. constellatus</i>	S	S	S	R	R
<i>S. sanguinis</i>	S	S	S	R	R
<i>S. aureus</i> MRSA	S	S	R	R	R
<i>S. aureus</i>	S	S	S	R	R
<i>S. epidermidis</i>	S	S	S	R	R
<i>P. intermedia</i>	S	S	S	R	R
<i>P. gingivalis</i>	S	S	R	R	R

цин и тинидазола (Цифран СТ) и чувствительности к ним штаммов аэробных и анаэробных возбудителей, иллюстрирующие динамику бактериального роста (табл. 1).

Так, при тестировании в стандартном диапазоне концентраций от 50 до 3,125 мкг/мл установлено, что все штаммы не давали роста в жидкой питательной среде (сердечно-мозговой бульон) при концентрациях 50 и 25 мкг/мл. В концентрации 12,5 мкг регистрировался незначительный рост на вторые сутки штамма *K. pneumoniae* и двух анаэробных штаммов – *S. constellatus*, *P. intermedia*, а также метициллинрезистентного штамма *S. aureus* (MRSA), что указывает на бактериостатический эффект препарата в данной концентрации (рис. 1). Рост прочих штаммов полностью ингибировался. Только в концентрации 6,25 мкг все штаммы давали рост, кроме фузобактерий. Наиболее чувствительным к концентрации 6,25 мкг/мл оказался штамм *F. nucleatum*.

При мониторингировании кривых роста *S. constellatus* в присутствии разных концентраций ципрофлоксацина (рис. 2) и ципрофлоксацина с тинидазолом (рис. 3) было показано, что активность комбинированного препарата значительно выше, начиная с концентрации 6,25 мкг/мл ципрофлоксацина и 625 мкг/мл тинидазола.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что если аэробные штаммы, в том числе полирезистентные, ингибировались в низком диапазоне концентраций (6,25 мкг/мл), то для некоторых анаэробных пародонтопатогенных штаммов активность ципрофлоксацина была

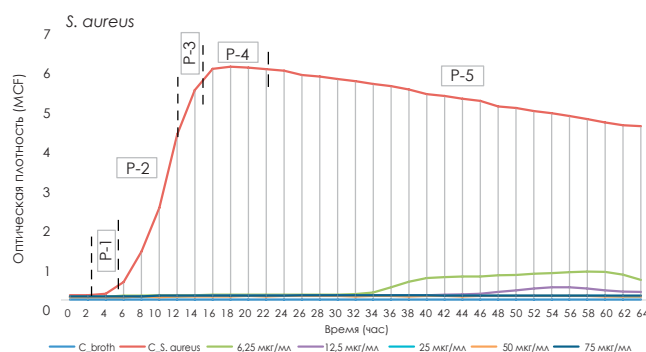


Рисунок 1. Кривые роста мультирезистентного штамма *S. aureus* с ципрофлоксацином в разных концентрациях (достоверные признаки роста в концентрации 6,25 и 12,5 мкг/мл)

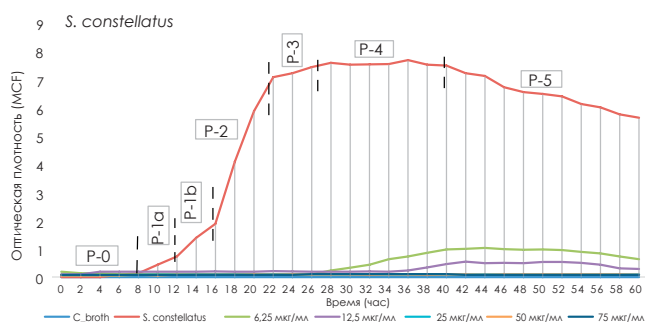


Рисунок 2. Кривые роста штамма *S. constellatus* ципрофлоксацином в разных концентрациях (достовверные признаки роста при концентрациях 6,25 и 12,5 мкг/мл)

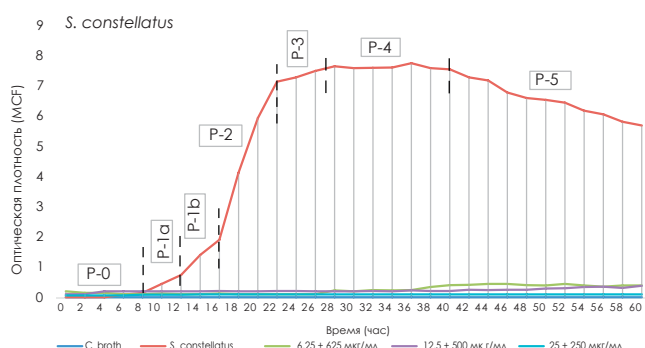


Рисунок 3. Кривые роста штамма *S. constellatus* с ципрофлоксацином и тетрациклином в разных концентрациях (достовверных признаков роста в присутствии препаратов нет)

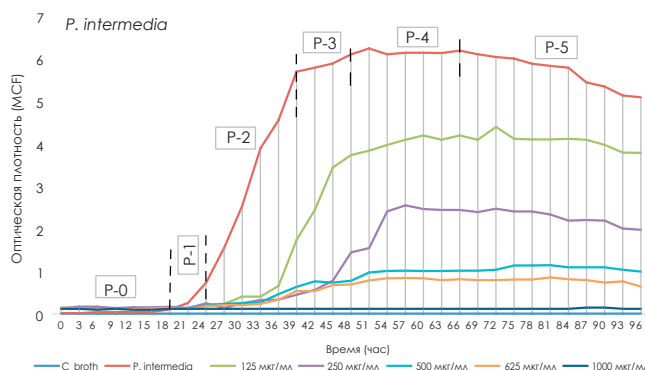


Рисунок 4. Кривые роста штамма *P. intermedia* с тетрациклином в разных концентрациях

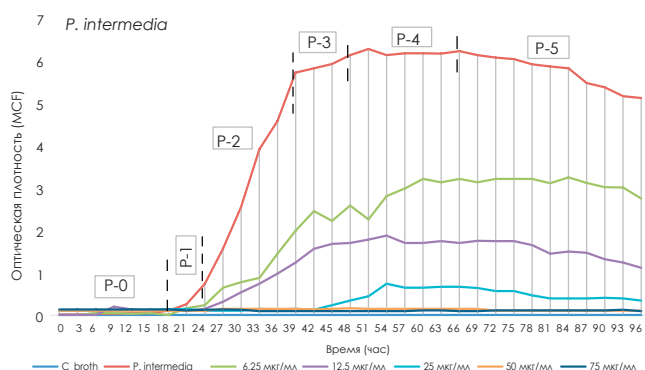


Рисунок 5. Кривые роста штамма *P. intermedia* с ципрофлоксацином в разных концентрациях

пограничной (12,5 мкг/мл) с учетом той концентрации, которую он создает в плазме крови и ротовой жидкости. В связи с этим, на наш взгляд, было оправдано введение в состав комбинированного препарата Цифран СТ второго антибактериального компонента – тинидазола, который имеет выраженную противонаэробную направленность в допустимых для перорального применения концентрациях от 250 до 625 мкг/мл.

При использовании тинидазола в отношении одного из известных пародонтопатогенов *P. intermedia* отмечали проявление ингибирующего действия на рост бактериальных популяций с полным отсутствием роста штаммов при концентрации 1000 мкг/мл (рис. 4). В концентрациях 125–625 мкг/мл также проявлялось ингибирующее действие, которое выражалось в удлинении фазы адаптации, отсутствии фазы экспоненциального роста (за исключением концентрации 125 мкг/мл) и существенном снижении амплитуды кривой роста в стационарной фазе (в среднем $1,6 \pm 0,3$ MCF).

При использовании ципрофлоксацина в рабочих концентрациях отмечали проявление ингибирующего действия на рост *P. intermedia* с практически полным отсутствием роста штаммов при возрастании концентрации (рис. 5). Особого внимания заслуживает подтверждение синергичного действия компонентов препарата ципрофлоксацин + тинидазол, так как в обоих тестируемых концентрациях – 6,25/625 и 12,5/500 мкг/мл (соотношение ципрофлоксацин/тинидазол) – амплитуда кривых роста в стационарную фазу снижалась до крайне низких значений: $1,0 \pm 0,3$ ЕД MCF.

Следовательно, раздельное использование ципрофлоксацина и тинидазола в терапевтических концентрациях не охватывает весь спектр бактерий, принимающих участие в развитии пародонтита, вместе с тем комбинация этих препаратов приводит к суммарному антимикробному эффекту, который выражается не только в расширении противомикробного спектра, но и воздействии на пародонтопатогены и другие агрессивные виды бактерий в более низких концентрациях, то есть имеется синергизм действия данных химиопрепаратов.

Заключение

Таким образом, учитывая известные данные по способности отдельных компонентов комбинированного препарата ципрофлоксацина и тинидазола (например Цифран СТ) воздействовать практически на весь спектр пародонтопатогенных микроорганизмов [11, 19, 20], способность отдельных компонентов комплекса накапливаться в тканях пародонта [18, 19, 21], в том числе и костной ткани [20], а также активно воздействовать на структуру бактериальной многовидовой биопленки, в частности вызывать фрагментацию и разрушение матрикса [19], можно прийти к заключению, что комбинация ципрофлоксацина и тинидазола обеспечивает многофакторное этиотропное и патогенетическое воздействие и, соответственно, может быть использована как средство выбора в алгоритме антимикробной химиотерапии при комплексном лечении острого и обострении хронического пародонтита, а также различных форм одонтогенной инфекции головы и шеи.

Список литературы

1. Робустова Т.Г. Одонтогенные воспалительные процессы. Руководство для врачей. М.: Медицина. 2006. 664 с. [C. 12–17].
Robustova T.G. Odontogenic inflammatory processes. A guide for doctors. M.: Medicine. – 2006. 664 s. [S. 12–17].
2. 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: монография. М.: Практическая медицина. 2019. 192 с.
Janushevich O.O., Akhmedov G.D., Panin A.M., Arutyunov S.D., Tsarev V.N. Microecology of the oral cavity and infectious-inflammatory complications in surgical dentistry: monograph. M.: Practical medicine. 2019. 192 c.
3. Bahl R., Sandhu S., Singh K., Sahai N., Gupta M. Odontogenic infections: Microbiology and management. *Contemp Clin Dent*. 2014 Jul-Sep; 5 (3): 307–311. doi: 10.4103 / 0976237X.137921 PMID: PMC4147804
4. Sánchez R., Mirada E., Arias J., Paño J.R., Burgueño M. Severe odontogenic infections: Epidemiological, microbiological and therapeutic factors. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2011;16:e670–6. DOI: 10.4317/medoral.16995
5. Зорина О.А. Количественная оценка соотношения патогенных представителей микробиоценоза полости рта в норме и при пародонтите / О.А. Зорина, А.А. Кулаков, Д.В. Ребриков // Стоматология. – 2011. – № 3. – С. 40–42.
The quantitative assessment of the ratio of pathogenic representatives of oral microbiocenosis is normal and at periodontitis / O.A. Zorina, A.A. Kulakov, D.V. Rebrikov // *Dentistry*. – 2011. – № 3. – С. 40–42. PMID: 21716237.
6. Царев В.Н., Николаева Е.Н., Ипполитов Е.В. Пародонтопатогенные бактерии – основной фактор возникновения и развития пародонтита // Ж. микробиол., эпидемиол., иммунобиол. – 2017. – № 5. – С. 101–112.
Tsarev V.N., Nikolaeva E.N., Ippolitov E.V. Periodontal pathogenic bacteria are the main factor in the onset and development of periodontitis. *J microbiol. (Rus)* – 2017. – No. 5. – S. 101–112.
7. Ушаков Р.В., Царев В.Н. Антимикробная терапия в стоматологии. Принципы и алгоритмы. – М.: Практическая медицина. 2019. – 240 с.
Ushakov R.V., Tsarev V.N. Antimicrobial therapy in dentistry Principles and algorithms. – M.: Practical medicine. 2019. – 240 p.
8. Орехова Л.Ю., Лобода Е.С., Косова Е.В., Вашнева В.Ю., Петров А.А. Актуальная антибиотикотерапия в пародонтологии. *Пародонтология*. 2020;25(3):217–223. <https://doi.org/10.33925/1683-3759-2020-25-3-217-223>
Orekhova L.Yu., Loboda E.S., Kosova E.V., Vashneva V.Yu., Petrov A.A. Actual antibiotic therapy in periodontology. *Periodontology*. – 2020;25(3):217–223. <https://doi.org/10.33925/1683-3759-2020-25-3-217-223>
9. Socransky S.S., Haffajee A.D., Cugini M.A., Smith C., Kent R.L Jr. Microbial complexes in subgingival plaque. *J Clin Periodontol*. 1998; 25(2):134–144. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9495612>
[Socransky S.S., Haffajee A.D., Cugini M.A., Smith C., Kent R.L Jr. Microbial complexes in subgingival plaque. *J Clin Periodontol*. 1998; 25(2):134–144. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9495612>].
10. Царев В.Н., Николаева Е.Н., Ипполитов Е.В. Микробиота и иммунные процессы при заболеваниях пародонта. В кн.: Микробиология, вирусология и иммунология полости рта / под ред. В.Н. Царева. – М.: ГЭОТАР-Медиа. 2019:489–563. Doi: 10.33029/9704-5055-0-MVI-2019-1-720.
Tsarev V.N., Nikolaeva E.N., Ippolitov E.V. Microbiota and immune processes in periodontal diseases. In the book: *Microbiology, virology and immunology of the oral cavity* / ed. V.N. Tsarev. – M.: GEOTAR-Media, 2019: 489–563. Doi: 10.33029/9704-5055-0-MVI-2019-1-720.
11. Ушаков Р.В., Царев В.Н. Применение антибиотиков в стоматологии: учебное пособие / М.: ФГБОУ ДПО РМАНПО. 2018. – 185 с.
Ushakov R.V., Tsarev V.N. Use of antibiotics in dentistry. Tutorial / M.: FSBOU DPO ERMANPO, 2018. – 185 s.
12. Bellbasakis G.N., Bostanci N., Marsh P.D., et al. Applications of the oral microbiome in personalized dentistry. *Arch Oral Biol*. 2019;104:7–12.
13. Mombelli A. Microbial colonization of the periodontal pocket and its significance for periodontal therapy. *Periodontology* 2000. 2018;76 (1): 85–96. doi: 10.1111/prd.12147. Epub 2017 Nov 30.
14. Belstrøm D. The salivary microbiota in health and disease. *J Oral Microbiology*. 2020. 12:1, 1723975. DOI: 10.1080/20002297.2020.1723975
15. Ebersole J.L., Dawson D., Emecen-Huja P. (2017) The periodontal war: microbes and immunity. *Periodontology* 2000. 2017;75(1):52–115. doi: 10.1111/prd.12222.
16. Silva N., Abusleme L., Bravo D. [et al.] (2015). Host response mechanisms in periodontal diseases. *Journal of Applied Oral Science*. 23(3):329–355. doi: 10.1590/1678-77520140259. Bali R.K., Sharma P., Gaba S., Kaur A., Ghanghas P. A review of complications of odontogenic infections. *Natl J Maxillofac Surg*. 2015 Jul-Dec; 6(2): 136–143. doi: 10.4103/0975-5950.183867.
17. Ипполитов Е.В., Ильясова С.Т., Ахмедов Г.Д., Арутюнян А.А., Царев В.Н. Клинико-иммунологический мониторинг содержания цитокинов десневой жидкости у пациентов с перимплатитом при фотодинамической терапии. *Медицинский алфавит*. 2020;(12):15–18. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-12-15-18>
Ippolitov E.V., Ilyasova S.T., Akhmedov G.D., Arutyunyan A.A., Tsarev V.N. Clinical and immunological monitoring of gingival fluid cytokines in patients with perimplantitis during photodynamic therapy. *Medical alphabet*. 2020; (12):15–18. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-12-15-18>
18. Царев В.Н., Лабазанов А.А., Ипполитов Е.В., Шулаков В.В., Пашков Е.П. Проблема устойчивости возбудителей одонтогенной инфекции к антибиотикам и разработка экспресс-метода выявления резистентных штаммов // Клиническая стоматология. – 2016. – № 3 (79). – С. 26–31.
Tsarev V.N., Labazanov A.A., Ippolitov E.V., Shulakov V.V., Pashkov E.P. The problem of resistance of causative agents of odontogenic infection to antibiotics and the development of an express method for identifying resistant strains. *Clinical dentistry*. 2016. No.3 (79) P. 26–31.
19. 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;24(4):285–292. <https://doi.org/10.33925/1683-3759-2019-24-4-285-292>
Tsarev V.N., Ushakov R.V., Ippolitov E.V., Podporin M.S., Nuruev N.N. Experimental study of the antimicrobial and antibiofilm activity of the combination of ciprofloxacin and tinidazole in vitro. *Parodontologia (Rus)*. 2019;24(4):285–292. <https://doi.org/10.33925/1683-3759-2019-24-4-285-292>
20. Яковлев В.П. Ципрофлоксацин в клинической практике / В.П. Яковлев, Е.Н. Падеевская, С.В. Яковлев. – 2-е изд., испр. и доп. – М.: Вузовская книга. 2009. – 320 с.
Yakovlev V.P. Tsiprofloxacin in Clinical Practice / V.P. Yakovlev, E.N. Padeyskaya, S.V. Yakovlev. 2nd ed., ispr. and additional – M.: University Book, 2009. 320 s.
21. Rawai S.Y., Walters J.D. Effect of Biological mediators on ciprofloxacin accumulation by gingival fibroblasts. *J Periodontol*. 2005 December ; 76(12): 2254–2259 DOI: 10.1902 / jop. 2005. 76. 12. 2254

Статья поступила / Received 11.02.21

Получена после рецензирования / Revised 18.02.21

Принята в печать / Accepted 05.03.21

Информация об авторах

В. Н. Царев, д.м.н., профессор, заслуженный работник высшей школы РФ, директор Научно-исследовательского медико-стоматологического института (НИМСИ), зав. кафедрой¹
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3311-0367>

Р. В. Ушаков, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой²
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4821-1758>

Н. Н. Нуруев, старший лаборант²
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4417-4788>

А. Р. Ушаков, к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории¹
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4957-6831>

Ю. А. Трефилова, научный сотрудник лаборатории¹
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0443-4071>

Лабазанов Асхаб Алиевич, к.м.н., научный сотрудник лаборатории¹
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2002-6403>

¹ Кафедра микробиологии, вирусологии, иммунологии, лаборатория молекулярно-биологических исследований НИМСИ, ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова», Москва, Россия

² Кафедра общей и хирургической стоматологии, ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», Москва, Россия

Контактная информация:

Профессор Ушаков Рафаэль Васильевич. E-mail: rafaelu@mail.ru.

Author information

V. N. Tsarev, DSc, Professor, Director Of Scientific Research Medical-Dental Institute, Chief of the department¹

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3311-0367>

R. V. Ushakov, DSc, Professor, Chief of the department²

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

N. N. Nuruev, senior assistant²

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

A. R. Ushakov, PhD, senior researcher¹

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4957-6831>

Yu. A. Trefilova, researcher¹

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0443-4071>

A. A. Labazanov, PhD, researcher¹

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2002-6403>

¹ Department of propedeutics of dental diseases, Laboratory of molecular biological research NIMSI, Federal state-funded educational institution of the higher education «The Moscow state medico-dental university of A.I. Evdokimov» Moscow, Russia

² Department of common and surgical stomatology, Federal state-funded educational institution of additional professional education «The State Medical Academy of Postgraduate Education» Moscow, Russia

Contact information

DSc, Professor Ushakov Rafael V. E-mail: rafaelu@mail.ru.

For citation: Tsarev V.N., Ushakov R.V., Nuruev N.N., Ushakov A.R., Trefilova Yu.A., Labazanov A.A. Microbiological justification of the application of cyprofloxacin and tinidazole combination for antimicrobial chemotherapy in dentistry. *Medical alphabet*. 2021; (1): 18–22. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-2-18-22>

