

АНТИБІОТИКОЧУТЛИВІСТЬ ПАРОДОНТОПАТОГЕННИХ БАКТЕРІЙ, ВИДІЛЕНИХ ВІД ХВОРИХ НА ГНІЙНО- ЗАПАЛЬНІ ЗАХВОРЮВАННЯ ТКАНИН ПАРОДОНТУ

Воронкіна І. А., Дяченко В. Ф., Марющенко А. М.,
Сердечна Е. С., Бірюкова С. В.

Державна установа «Інститут мікробіології та
імунології ім. І. І. Мечникова Національної
академії медичних наук України»

Вступ

Лікування гнійно-запальних захворювань у тканинах пародонту (ГЗЗП) є актуальною задачею сучасної стоматології. Згідно з даними Всесвітньої організації охорони здоров'я більше 80 % населення страждає на запальні захворювання пародонту. Вони зустрічаються серед патологій різних груп населення і з віком прогресують. Комплексне обстеження молоді показало, що більше половини молодого населення України страждає на захворювання пародонту: у осіб віком 15-17 років ГЗЗП діагностують у 60 % випадків, у 20-24 роки – захворюваність становить 67 %, у групі 34-44 роки ураженість зростає до 89 % [1]. В США захворювання пародонту та періімплантит вважають однією з найрозповсюдженіших хронічних інфекцій та самою розповсюдженою причиною втрати зубів [2, 3]. Одним з основних етіологічних факторів запалення пародонту вважаються якісні та кількісні зміни нормальної мікрофлори ротової порожнини, активація пародонтопатогенної мікрофлори. Сучасні технології дали можливість виділити з ротової порожнини генетичний матеріал більше 700 видів або філотипів мікроорганізмів, майже половина з яких не культивуються [4-6]. У той же час, в якості етіологічних факторів захворювань пародонту доведена роль відносно невеликої кількості бактерій. До них відносяться *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (по старій номенклатурі – *Actinobacillus actinomycetemcomitans*), *Tannerella forsythia* (*Bacteroides forsythus*), *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Wollinella recta* (*Campylobacter rectus*), *Fusobacterium nucleatum*, *Treponema denticola*, а також *Parvimonas micra* (*Peptostreptococcus micros*) [7, 8]. Таким чином, накопичений за останні десятиліття досвід вивчення етіології запальних захворювань пародонту свідчить про провідну роль в розвитку запальних процесів у порожнині рота облигатно анаеробної та мікроаерофільної факультативно-анаеробної мікрофлори.

Анаероби – це мікроорганізми зі складними поживними потребами та умовами культивування. Ця група бактерій відрізняється особливостями перебігу захворювань, які вони викликають та методів лікування, у т.ч. й антимікробної терапії. Визначення чутливості анаеробів до антибактеріальних препаратів має деякі складності. Виділення анаеробів потребує використання відповідних методів забору матеріалу та його транспортування до лабораторії. Культивування

та ідентифікація анаеробних мікроорганізмів є досить трудомісткими, що пов'язано як з особливостями метаболізму мікроорганізмів (потребують анаеробних умов культивування та спеціальних поживних середовищ, мають досить повільний ріст), так і з тим, що у більшості випадків бактеріолог має справу з полімікробною природою інфекції, що значно утруднює діагностику [9]. У більшості випадків у рутинній лабораторній практиці визначення чутливості анаеробних мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів не проводиться. Таким чином, антибактеріальна терапія призначається емпірично, з урахуванням загального досвіду про чутливість анаеробів до антибіотиків. Це сприяє появі антибіотикорезистентних штамів серед мікроорганізмів. За останні тридцять років резистентність анаеробних ізолятів до протимікробних засобів постійно зростає, з'являються мультирезистентні клінічні ізоляти, це значно утруднює призначення антибіотиків емпірично, знижує ефективність терапії та має негативний соціальний ефект в цілому [10-14].

При ГЗЗП лікування також ускладнюється тим, що у ротовій порожнині виникають оптимальні умови для утворення мікроорганізмами біоплівки, які сприяють їх захисту від антибактеріальної дії препаратів та створюють умови для довготривалого вегетування [15-17].

Нині, для лікування ГЗЗП запропоновано велику кількість препаратів місцевої та загальної дії. Наприклад, препарати з групи детергентів: етоній, хлоргексидина біглюконат, роккал, декаметоксин; препарати з групи галоїдів: хлорамін Б, йодінол, хлорид йоду та ін. При вираженому загостренні хвороби призначають різні антибактеріальні препарати – похідні фторхінолонів (пєфлосаксин, офлосаксин, ципрофлосаксин, норфлосаксин), макроліди, а також препарати пеніцилінового ряду та інші. Як при місцевій, так і при загальній антимікробній терапії виникають суттєві проблеми. При місцевому впливі необхідно досягнути збереження антибактеріального препарату в терапевтичній концентрації протягом певного часу, при загальній антимікробній терапії потрібно враховувати тропність препаратів до тканин пародонту та чутливість мікрофлори [18-20].

Оскільки, ефективність антимікробної терапії залишається головним завданням при лікуванні ГЗЗП, нами проводились дослідження чутливості виділених пародонтопатогенних збудників до антибактеріальних препаратів.

Матеріали та методи

Всього обстежено 245 хворих, віком старше 20 років з діагнозами гострий та хронічний пародонтит, пародонтоз, гіпертрофічний пульпіт, гранулюючий періодонтит, пародонтопатія та локальний пародонтит з наявністю свища. Відбір клінічного матеріалу проводили з зубоясневих кишень з додержанням правил асептики, до початку антибіотикотерапії.

Проведено визначення антибіотикочутливості мікроорганізмів родів *Porphyromonas* (n=13), *Prevotella* (n=17) та *Fusobacterium* (n=4).

Чутливість виділених пародонтопатогенних штамів мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів визначалась, згідно рекомендацій Європейського комітету з визначення чутливості мікроорганізмів до антибіотиків (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing – EUCAST) та згідно з рекомендаціями Інституту клінічних і лабораторних стандартів (CLSI – Institute of Clinical Laboratory Standards). У зв'язку з тим, що на наш час критерії диско-дифузійного методу (ДДМ) для визначення антимікробної чутливості для грам негативних анаеробних бактерій не визначені, вищеназваними документами рекомендовано визначати мінімальну інгібуючу концентрацію (МІК) антибіотиків методом послідовних розведень або з використанням полосок з градієнтом концентрації антибіотика (Е-тест) [21, 22]. Згідно з рекомендаціями, за МІК вважали найменшу концентрацію антимікробного препарату, яка повністю пригнічувала ріст мікроорганізму, що визначається візуально.

Для визначення МІК готували бульйон Мюлера-Хінтона (HiMedia, Індія) за інструкцією виробника та основний розчин β-нікотинамідаденіндинуклеотиду (β-НАД, водний розчин 20 мг/мл). До охолодженого до 42-45 °С бульйону (рН 7,2-7,4) додавали 5,0 % дефібринованої крові та 0,1 % основного розчину β-НАД (МХ-В).

У лунки полістиролового 96 - лункового планшету вводили 100 мкл МХ-В (з попередньо інкульованою суспензією досліджуваної культури в кінцевій концентрації 5×10^5 КУО/мл) та додавали по 100 мкл антибактеріальних препаратів з заданою концентрацією (з двократним розведенням). Після інкубації в анаеробних умовах упродовж 48 годин оцінювали наявність або відсутність характерного видимого росту (помутніння або клітинний осад на дні лунки планшету), при утрудненій візуалізації, проводили висіви з лунок на щільне середовище Шадлера (інкубація 37°C, анаеробні умови, 48 год.) [16, 18]. Рекомендовані граничні значення МІК для грамнегативних анаеробних бактерій наведені в таблиці 1.

Таблиця 1. Критерії інтерпретації результатів визначення чутливості грамнегативних анаеробних бактерій родів: *Bacteroides*, *Prevotella*, *Porphyromonas*, *Tannerella*, *Fusobacterium*, (EUCAST, 2020)

Препарати	Граничні значення МІК (мг/л)	
	чутливі	стійкі
Бензилпеніцилін	≤ 0,25	> 0,5
Ампіцилін	≤ 0,5	> 2,0
Амоксицилін	≤ 0,5	> 2,0
Амоксицилін-клавуланова кислота	≤ 4,0	> 8,0
Піперацилін	≤ 16,0	> 16,0
Іміпенем	≤ 2,0	> 8,0
Меропенем	≤ 2,0	> 8,0
Ертапенем	≤ 0,5	> 0,5
Кліндаміцин	≤ 4,0	> 4,0
Тетрациклін	≤ 4,0*	> 4,0*
Доксициклін	≤ 4,0*	> 4,0*
Хлорамфенікол	≤ 8,0	> 8,0
Метронідазол	≤ 4,0	> 4,0

Примітка – * Кореляції між значеннями МІК та терапевтичною ефективністю не виявлено.

Статистичну обробку проводили за допомогою програми Microsoft Excel 2019 та Statistica 6.0 [23, 24].

Результати та обговорення

Всього обстежено 245 хворих, віком старше 20 років з діагнозами гострий та хронічний пародонтит, пародонтоз, гіпертрофічний пульпіт, гранулюючий періодонтит, пародонтопатія та локальний пародонтит з наявністю свища. При висіві на живильні середовища мікрофлора виділена у 242 (98,8 %) пацієнтів. Виділено та ідентифіковано 523 штами різних родів та видів. У більшості випадків було виділено мікроорганізми роду *Streptococcus* (*salivarius*, *pyogenes*, *haemolyticus*, *oralis*, *suis*, *viridans*, *mutans*) – 49,7 % (від загальної кількості виділених штамів), *Neisseria* (*sicca*, *flava*, *mucosa*, *subflava*, *lactamica*) – 10,1 %, *Staphylococcus* (*epidermidis*, *haemolyticus*, *aureus*), *Stomatococcus*, *Enterococcus* (*faecium*, *faecalis*),

Haemophilus, *Moraxella*, *Corynebacterium* та інші види мікроорганізмів (*Eubacterium*, *Propionibacterium*, *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Bacillus cereus*) – склали 11,8 %, від загальної кількості виділених штамів. Умовно патогенні ентеробактерії родів *Klebsiella*, *Citrobacter*, *Enterobacter*, *E. coli* та неферментуючі грамнегативні бактерії виділені у 6,2 % обстежених. Кількість виділених ізолятів грибів роду *Candida spp.* складала 6,7 %.

Кількість пародонтопатогенних мікроорганізмів родів (*Porphyromonas*, *Prevotella*, *Fusobacterium*, *Parvimonas*) – 84 ізоляти, це 16,0 % від загальної кількості виділених штамів. Вони вважаються «класичними» анаеробними збудниками гнійно-запальних процесів у тканинах пародонту, хоча, не виключається їх непостійне знаходження у ротовій порожнині здорових осіб

Препаратами вибору для визначення чутливості аспорогенних анаеробних збудників, згідно

рекомендацій, були препарати пеніцилінового ряду (бензилпеніцилін, ампіцилін, амоксицилін, амоксицилін (клавуланова кислота, піперацилін), карбапенеми (іміпенем, меропенем, ертапенем), серед макролідів – кліндаміцин (для інших препаратів цієї групи граничні значення не визначені), тетрацикліни (доксидиклін, тетрациклін) та антимікробні препарати, які відносять до групи «інші» (метронідазол та хлорамфенікол). Глікопептиди, аміноглікозиди, оксазолідони до дослідження включені не були, оскільки анаероби або мають до цих препаратів

природну резистентність, або відсутні граничні критерії чутливості-резистентності, також не включені до дослідження більшість препаратів пеніцилінового ряду та цефалоспорици (анаеробні бактерії мають β-лактамази) [9, 21].

При дослідженні чутливості мікроорганізмів роду *Porphyromonas* до метронідазолу визначено що всі клінічні ізоляти виявили чутливість до цього антибактеріального препарату. Ефективними були і препарати групи карбопенемів – меропенем, іміпенем та ертапенем (100 % чутливих штамів) (рис. 1).

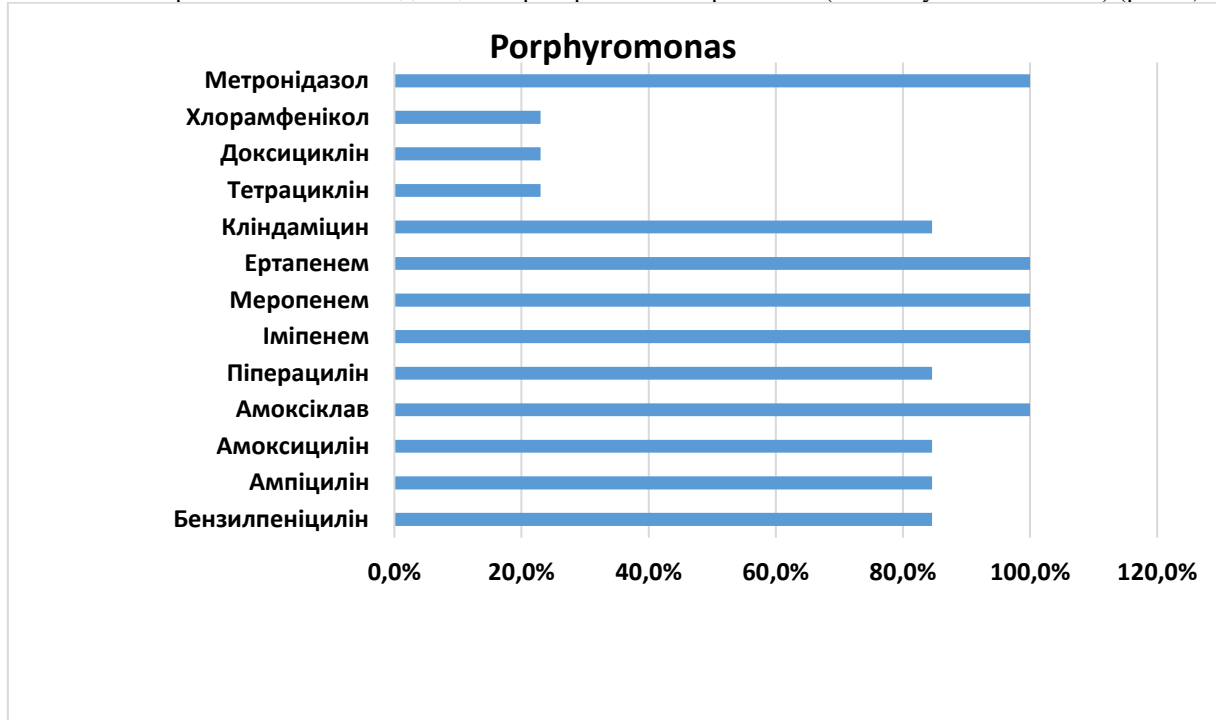


Рис. 1. Чутливість до антимікробних препаратів мікроорганізмів роду *Porphyromonas*

До кліндаміцину, бензилпеніциліну, ампіциліну, амоксициліну, піперациліну – були чутливими 84,6 % штамів. Висока активність спостерігалась і у амоксіклава – 100 % чутливих штамів. Досить мала кількість штамів виявила чутливість до тетрацикліну, доксіцикліну та левоміцетину – 23 % чутливих ізолятів.

Що стосується роду *Prevotella*, так само, всі штами були чутливими до дії карбопенемів. Більшість бактерій проявили чутливість до метронідазолу (88,2 %) та кліндаміцину (76,5 % чутливих штамів). До амоксіклаву та піперациліну чутливими виявились трохи більше половини превотел (58,8 %). Найменша кількість чутливих штамів була до бензилпеніциліну, ампіциліну, амоксициліну – 29,4 % (рис.2).

Серед фузобактерій виділено та ідентифіковано 4 ізоляти, які мали чутливість до метронідазолу та карбопенемів. Метронідазол (2-(2-methyl-5-nitro-1H-imidazol-1-yl)ethanol) похідне 5-нітроімідазолу, є синтетичним похідним природної речовини азоміцину, що продукується *Streptomyces spp.* Механізм дії цього препарату полягає у біохімічному відновленні 5-нітрогрупи внутрішньоклітинними транспортними протеїнами

анаеробних мікроорганізмів. Відновлена 5-нітрогрупа взаємодіє з ДНК клітини мікроорганізму та інгібує синтез нуклеїнових кислот, що призводить до загибелі бактерії. Основним механізмом резистентності до метронідазолу є активність нітроімідазолредуктази, що кодується генами *nim*, які потребують для своєї експресії IS – елементів. Перша згадка про *nim* гени з'явилась близько 25 років назад, потім були описані *nim* гени для *Bacteroides fragilis*. Нині відомі гени для різних анаеробних родів, як грам позитивних, так і грам негативних, з різною експресією генів (від високої до низької резистентності до метронідазолу), при цьому розповсюдженість *nim* генів варіює від 0,5 до 6,0 % у різних штамів (*Bacteroides spp.*, *Prevotella spp.*, *Fusobacterium spp.*) [25-26]. Хоча останні дослідження проведені на Індійському континенті показують наявність *nim* генів вже у 24,6 % ізолятів [27]. Також науковцями показана фенотипова стійкість до метронідазолу, не пов'язана з *nim* геном - 15,3 % ізолятів, механізми якої описані мало і є такими, що вивчаються. Виникнення стійкості до метронідазолу призвело до більш активного використання карбапенемів.

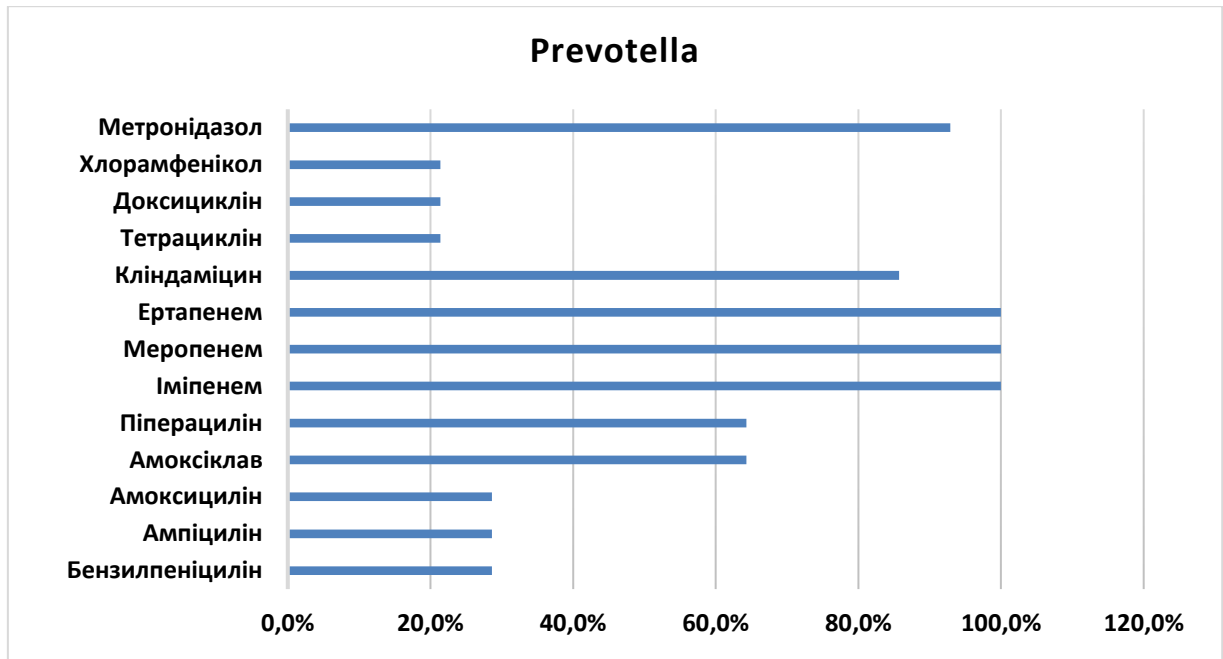


Рис. 2. Чутливість до антимікробних препаратів мікроорганізмів роду *Prevotella*

Карбапенеми – це антибіотики з групи бета-лактамів, механізм дії яких пов'язаний зі зв'язуванням специфічних бета-лактамотропних білків клітинної стінки та гальмуванням синтезу пептидоглікану, що призводить до лізису бактеріальної клітини. Це препарати широкого спектру дії, які ефективні щодо аеробних, факультативно анаеробних та анаеробних бактерій [28-29]. Резистентність до карбапенемів обумовлена хромосомним геном *cfiA*, експресія якого також пов'язана з IS – елементами. Дослідження проведені [30], показують що резистентність до карбапенемів спостерігається від 1 % до 9,6 % ізолятів, від 5 до 27 % вона пов'язана з наявністю гена *cfiA*. Практичні лікарі в цілому визнають достатню активність карбапенемів щодо анаеробів, але розповсюдження резистентних ізолятів буде значно ускладнювати лікування гнійно-запальних захворювань, викликаних анаеробною флорою.

У анаеробів виділяють три основних механізми стійкості до β -лактамічних антибіотиків – це продукція бета-лактамаз (пеніциліназ та цефалоспориноаз), наявність низькоафінних пеніцилін зв'язуючих білків та зниження проникності мембрани завдяки змінам у пориновому каналі [9, 31]. Бактерії родів *Prevotella* та *Fusobacterium* найчастіше продукують пеніцилінази та можуть продукувати інші бета-лактамази, які інгібуються клавулановою кислотою, сульбактамом та тазобактамом. Дослідження, які проводились ще 2001 році показали чутливість *Fusobacterium* до пеніциліну на рівні 80-90 %, сучасні дослідження показують чутливість анаеробів до пеніциліну на рівні 31 %, а до такого препарату, як амоксицилін-клавуланат – 94 % [32, 33].

Отже, проведено визначення антибіотикочутливості мікроорганізмів родів *Porphyromonas*, *Prevotella* та *Fusobacterium* показало збереження чутливості більшості штамів, що тестувались, до метронідазолу, меропенему, іміпенему та ертапенему. Що стосується антибіотиків інших

груп, то до доксицикліну та тетрацикліну кількість чутливих штамів не перевищувала 25 %, до бензилпеніциліну – 30 %. Всі ізоляти *Porphyromonas* мали чутливість до амоксиклава (100 %). Кількість чутливих штамів *Prevotella* до цього препарату не перевищувала 60 %.

Висновки

При обстеженні 245 хворих на ГЗЗП мікрофлора виявлена у вмісті пародонтальних карманів у 242 випадках, що дорівнює 98,8 %. Всього виділено та ідентифіковано 523 штами різних родів та видів. Кількість пародонтопатогенних мікроорганізмів склала 16,0 % від загальної кількості виділених штамів. Пародонтопатогенні збудники «червоного та помаранчевого комплексів» найчастіше виділялись разом з представниками родів *Streptococcus*, *Staphylococcus*, та у вигляді асоціацій з грибами роду *Candida*. Встановлено, що всі досліджені клінічні штами пародонтопатогенних бактерій родів *Prevotella*, *Porphyromonas* та *Fusobacterium* були чутливими до метронідазолу та карбапенемів, кількість чутливих штамів до доксицикліну та тетрацикліну не перевищувала 25 %, до бензилпеніциліну – 30 %.

Препаратами вибору для лікування ГЗЗП, викликаних анаеробною групою мікроорганізмів, можуть бути метронідазол та карбапенеми. За останні роки чутливість анаеробних бактерій до антимікробних препаратів значно знизилась, що підтверджується чисельними літературними даними, тому емпіричне призначення антибіотиків може бути мало ефективним.

Анаеробні бактерії при ГЗЗП найчастіше виділяються у вигляді різних асоціацій з аеробними мікроорганізмами, це значно ускладнює проведення протимікробної терапії, обраний препарат повинен однаково бути ефективним стосовно всіх виділених патогенів, тому пошук, розробка, удосконалення засобів та методів лікування ГЗЗП не втрачають своєї актуальності і на сьогодні.

Antibiotic sensitivity in periodontally pathogenic bacteria isolated from patients with purulent inflammatory disorders of the periodontal tissues
Voronkina I. A., Dyachenko V. F., Maryuschenko A. M., Serdechna E. S., Biryukova S. V.

The treatment of purulent inflammatory diseases in the periodontal tissues (PIDP) is one of the pertinent problems of modern dentistry. Qualitative and quantitative changes in the normal microflora of the oral cavity and activation of the periodontogenic microflora are considered to be some of the main etiological factors of periodontal inflammation. This includes *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (according to the old nomenclature - *Actinobacillus actinomycetemcomitans*), *Tannerella forsythia* (*Bacteroides forsythus*), *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Wollinella recta* (*Campylobacter rectus*), *Fusobacterium nucleatum*, *Treponema denticola*, as well as *Parvimonas micra* (*Peptostreptococcus micros*). Both cultivation and identification of the anaerobic microorganisms are considerably labor consuming. In most cases, in the regular laboratory practice, the determination of sensitivity of anaerobic microorganisms to antibacterial agents is not carried out. Therefore, antibacterial therapy is prescribed empirically without considering the general knowledge of anaerobic organisms' sensitivity to antibiotics. This promotes the appearance of antibiotic resistant strains among microorganisms. As efficacy of antimicrobial therapy remains the main problem in PIDP treatment, we have carried out the study of sensitivity of isolated periodontally pathogenic agents to antibacterial preparations. There were 245 patients studied in total, older than 20 years of age, diagnosed with acute and chronic periodontal diseases, hypertrophic pulpitis, granulating periodontitis, periodontopathy, and local periodontitis with a fistula. The clinical material was collected from gingival pockets adhering to aseptic rules before the start of antibiotic therapy. Determination of antibiotic sensitivity was carried out for the bacteria *Porphyromonas* spp., *Prevotella* spp. and *Fusobacterium*. Sensitivity of the isolated periodontally pathogenic microorganisms' strains to antibacterial agents was determined according to the recommendations of the Institute of Clinical Laboratory Standards (CLSI). During the study of sensitivity of *Porphyromonas* spp. to metronidazole it was determined that all clinical isolates were sensitive to that antibacterial agent. Agents of the carbapenem group were also effective, including meropenem, imipenem and ertapenem (100 % sensitive strains). There were 84,6% strains sensitive to clindamycin, benzylpenicillin, ampicillin, amoxicillin, piperacillin. High activity was observed for amoxiclav – 100% sensitive strains. Relatively low quantity of strains has demonstrated sensitivity to tetracycline, doxycycline and levomycetin – 23% sensitive isolates. As for *Prevotella* spp., all strains were similarly sensitive to the carbapenem activity. Most of the bacteria have exhibited sensitivity to metronidazole (88,2%) and clindamycin (76,5 % sensitive strains). More than a half of *Prevotella* spp. strains were sensitive to amoxiclav and piperacillin (58,8 %). The least number of sensitive strains were

observed for benzylpenicillin, ampicillin and amoxicillin – 29,4 %. There were 4 isolates among *Fusobacterium* strains that were sensitive to metronidazole and carbapenems. Lately, sensitivity of anaerobic bacteria to antimicrobial agents has decreased considerably that is confirmed by multiple data in literature, therefore empirical prescription of antibiotics can have little efficacy. Anaerobic bacteria in PIDP are usually isolated in forms of various associations with aerobic microorganisms that considerably complicates antimicrobial therapy, and the selected agents must be equally effective towards all isolated pathogens, therefore search, development, and improvement of approaches and methods of PIDP treatment remain still pertinent today.

Key words: inflammatory diseases in the periodontal tissues, periodontally pathogenic microorganisms, antibiotic sensitivity.

References:

1. Maliy D. Yu., Antonenko Yu. Epidemiology of periodontal disease: vikoovy aspect. Ukrainian youth journal of science and medicine. 2013. 4. 41-43.
2. Eke P. I., Thornton-Evans G., Dye B. A., Genco R. Advances in Surveillance of Periodontitis: The Centers for Disease Control and Prevention Periodontal Disease Surveillance Project. J Periodontol. 2012. 83(11). 1337-42. doi: [10.1902/jop.2012.110676](https://doi.org/10.1902/jop.2012.110676)
3. Eke P. I., Page P. C., Wei L., Thornton-Evans G. at al. Update of the Case Definitions for Population-Based Surveillance of Periodontitis. J Periodontol. 2012. 83(12). 1449-54. doi: [10.1902/jop.2012.110664](https://doi.org/10.1902/jop.2012.110664).
4. Baker J. L., Bor B., Agnello M., Shi W. at al. Ecology of the oral microbiome: beyond bacteria. Trends Microbiol. 2017.25(5). 362– 374. doi: [10.1016/j.tim.2016.12.012](https://doi.org/10.1016/j.tim.2016.12.012)
5. Dewhirst F. E., Chen T., Izard J., Paster B. J. at al. The human oral microbiome. J Bacteriol. 2010. 192(19). 5002- 17. doi: [10.1128/JB.00542-10](https://doi.org/10.1128/JB.00542-10).
6. Sinev I. I., Nesterov A. M., Sadykov M. I., Khaikin M. B. Modern view on integrated treatment of patients with chronic localized periodontitis of medium severity (a literature review). Aspirantskiy Vestnik Povolzh'ya. 2020. 20(1-2). 108-121. doi: [10.17816/2072-2354.2020.1.108-121](https://doi.org/10.17816/2072-2354.2020.1.108-121)
7. Ribeiro A. A., Azcarate-Peril M. A., Cadenas M. B., Butz N. at al. The oral bacterial microbiome of occlusal surfaces in children and its association with diet and caries. PLoS One. 2017. 12(7).e0180621. doi: [10.1371/journal.pone.0180621](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0180621).
8. Tsarev V. N., Nikolaeva E. N., Ippolitov E. V. Periodontopathogenic bacteria of the main factors of emergence and development of periodontitis. Zh. Mikrobiol. (Moscow). 2017. 5. 101-112. <https://doi.org/10.36233/0372-9311-2017-5-101-112>.
9. Brook I., Wexler H. M., & Goldstein E. J. Antianaerobic antimicrobials: spectrum and susceptibility testing. Clinical microbiology reviews. 2013. 26(3). 526–546. <https://doi.org/10.1128/CMR.00086-12>

10. Wexler H. M. Bacteroides - the good, the bad, and the nitty-gritty. Clin. Microbiol. Rev. 2007. 20. 593–621. doi: [10.1128/CMR.00008-07](https://doi.org/10.1128/CMR.00008-07)
11. Citron D. M., Goldstein E. J., Merriam C. V., Lipsky B. A. at al. Bacteriology of moderate- to- severe diabetic foot infections and in vitro activity of antimicrobial agents . J. Clin. Microbiol. 2007. 45:2819– 2828. doi: [10.1128/JCM.00551-07](https://doi.org/10.1128/JCM.00551-07)
12. Goldstein E. J., Citron D. M., Goldman P. J., Goldman R. J. National survey of anaerobic culture and susceptibility methods: III. Anaerobe. 2008.14. 68–72. doi: [10.1016/j.anaerobe.2008.01.001](https://doi.org/10.1016/j.anaerobe.2008.01.001)
13. Sherwood J. E., Fraser S., Citron D. M., Wexler H. at al. Multi-drug resistant Bacteroides fragilis recovered from blood and severe leg wounds caused by an improvised explosive device (IED) in Afghanistan. Anaerobe. 2011. 17. 152–155. doi: [10.1016/j.anaerobe.2011.02.007](https://doi.org/10.1016/j.anaerobe.2011.02.007)
14. Snyderman D. R., Jacobus N. V., McDermott L. A., Golan Y. at al. Update on resistance of Bacteroides fragilis group and related species with special attention to carbapenems 2006- 2009. Anaerobe. 2011. 17 . 147– 151. doi: [10.1016/j.anaerobe.2011.05.014](https://doi.org/10.1016/j.anaerobe.2011.05.014)
15. Brook I. Treatment of anaerobic infection. Expert Rev. Anti Infect. Ther. 2007. 5(6). 991-1006. doi: 10.1586/14787210.5.6.991.
16. Citron D., Gerardo S., Claros M. et al. Frequency of Isolation of Porphyromonas Species from Infected Dog and Cat Bite Wounds in Humans and Their Characterization by Biochemical Tests and Arbitrarily Primed-Polymerase Chain Reaction Fingerprinting. Clin Infect Dis. 1996. 23. 1:S78-82. doi: 10.1093/clinids/23.supplement_1.s78.
17. Matsumoto T., Micamo H., Chapter 1-2. Anaerobic infection (General): epidemiology of anaerobic infections. J Infect Chemother. 2011. 17 1:4-12. doi: 10.1007/s10156-010-0169-y.
18. Martande S. S., Pradeep A. R., Singh S. P., Kumari M. at al. Clinical and microbiological effects of systemic azithromycin in adjunct to nonsurgical periodontal therapy in treatment of Aggregatibacter actinomycetemcomitans associated periodontitis: a randomized placebo-controlled clinical trial. J Investig Clin Dent. 2016. 7(1)72-80. doi: 10.1111/jicd.12115
19. Morales A., Gandolfo A., Bravo J., Carvajal P. at al. Microbiological and clinical effects of probiotics and antibiotics on nonsurgical treatment of chronic periodontitis: a randomized placebo- controlled trial with 9-month follow- up. J Appl Oral Sci. 2018. 18. 26:e20170075. doi: 10.1590/1678-7757-2017-0075.
20. Graziani, F., Karapetsa, D., Alonso, B., & Herrera D. Nonsurgical and surgical treatment of periodontitis: how many options for one disease? Periodontology 2000. 2017. 75(1). 152– 188. <https://doi.org/10.1111/prd.12201>
21. EUCAST: European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 10.0, 2020. <http://www.eucast.org>
22. CLSI. M100-S22: performance standards for antimicrobial susceptibility testing; twenty-second informational supplement— M100S22E.pdf. <http://www.antimicrobianos.com.ar/ATB/wpcontent/uploads/2012/11/M100S22E.pdf>
23. Lapach S. M., Chubenko A. V., Babich P. N. Statistical methods in biomedical research using Excel. Kiev: "MORION", 2001 408 p.
24. Glantz S. Biomedical statistics. Transl. from English Moscow: Practice, 1998.459 p.
25. Alauzet C., Lozniewski A., Marchandin H. Metronidazole resistance and nim genes in anaerobes: A review. Anaerobe. 2019. 55:40- 53. doi: 10.1016/j.anaerobe.2018.10.004.
26. Katsandri A., Avlami A., Pantazatou A., Houhoula D. P. Dissemination of nim-class genes, encoding nitroimidazole resistance, among different species of Gram-negative anaerobic bacteria isolated in Athens, Greece. The Journal of antimicrobial chemotherapy. 2006. 58(3). 705– 706. <https://doi.org/10.1093/jac/dkl285>
27. Sood A., Ray P., & Angrup A. Phenotypic and genotypic antimicrobial resistance in clinical anaerobic isolates from India. JAC-antimicrobial resistance. 2021. 3(2). dlab044. <https://doi.org/10.1093/jacamr/dlab044>
28. Hellinger W. C., & Brewer N. S. Carbapenems and monobactams: imipenem, meropenem, and aztreonam. Mayo Clinic proceedings. 1999. 74(4). 420– 434. <https://doi.org/10.4065/74.4.420>
29. Aldridge K. E., Ashcraft D., Cambre K., Pierson C. L. at al. Multicenter survey of the changing in vitro antimicrobial susceptibilities of clinical isolates of Bacteroides fragilis group, Prevotella, Fusobacterium, Porphyromonas, and Peptostreptococcus species. Antimicrobial agents and chemotherapy. 2001. 45(4) 123 8–1243. <https://doi.org/10.1128/AAC.45.4.1238-1243.2001> .
30. Nagy E. Multi-drug resistance among anaerobes. Twenty seventh European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Vienna, Austria. 2017. Abstract SY0814.
31. Wexler H. M. Susceptibility testing of anaerobic bacteria: myth, magic, or method? Clinical microbiology reviews. 1991. 4(4). 470– 484. <https://doi.org/10.1128/CMR.4.4.470>
32. Aldridge, K. E., Ashcraft D., Cambre K., Pierson, C. L. at al. Multicenter survey of the changing in vitro antimicrobial susceptibilities of clinical isolates of Bacteroides fragilis group, Prevotella, Fusobacterium, Porphyromonas, and Peptostreptococcus species. Antimicrobial agents and chemotherapy. 2001. 45(4). 12 38– 1243. <https://doi.org/10.1128/AAC.45.4.1238-1243.2001>,
33. Tan T. Y., Ng L. S., Kwan L. L., Rao S. Clinical characteristics and antimicrobial susceptibilities of anaerobic bacteremia in an acute care hospital. Anaerobe. 2017. 43. 69– 74. <https://doi.org/10.1016/j.anaerobe.2016.11.009>