

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ
И. М. СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

На правах рукописи



Байкулова Софья Борисовна

**Клинико-лабораторное обоснование применения биофлавоноида CITROX®
в составе гигиенических средств для полости рта**

3.1.7. Стоматология

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Макеева Ирина Михайловна

Москва – 2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	11
1.1 Распространённость, этиология, патогенез заболеваний пародонта	11
1.2 Диагностика заболеваний пародонта. Пародонтальные и гигиенические индексы.....	14
1.3 Лечение заболеваний пародонта.....	17
1.4 Биофлавоноиды. Строение, функции, свойства, применение. Комплекс биофлавоноидов CITROX	22
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	28
2.1 Дизайн исследования	28
2.2 Клинический этап исследования	30
2.3 Статистическая обработка данных клинического исследования.....	36
2.4 Лабораторно-микробиологический контроль эффективности местного лечения хронического гингивита	36
2.5 Лабораторный этап исследования	38
2.6 Статистические методы обработки данных лабораторного исследования.....	42
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	43
3.1 Результаты клинического осмотра	43
3.2 Результаты лабораторно-микробиологический контроль эффективности местного лечения хронического гингивита.....	45
3.3 Результаты лабораторного исследования	49
3.4 Статистический анализ данных лабораторного исследования	62
3.5 Результаты оценки антисептической активности ополаскивателей в рамках клинического исследования	68
3.6 Результаты исследования нежелательных реакций и органолептических свойств препаратов	74
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	78
ВЫВОДЫ	86

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	88
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	89
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	90
ПРИЛОЖЕНИЕ А. Информированное добровольное согласие	111
ПРИЛОЖЕНИЕ Б. Анкета для включения в исследование	114
ПРИЛОЖЕНИЕ В. Инструкция по применению хлоргексидина биглюконата....	115
ПРИЛОЖЕНИЕ Г. Декларация о соответствии препарата PerioPlus	118
ПРИЛОЖЕНИЕ Д. Анкета для оценки органолептических свойств	124

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

На сегодняшний день среди всей стоматологической патологии чаще всего встречается хронический генерализованный катаральный гингивит. (Parrapanou, P.N., Sanz, M., et al. 2018). Причем с возрастом, заболеваемость продолжает увеличиваться. По данным ВОЗ в возрасте старше 45 лет заболевания пародонта диагностируются у 98% пациентов.

Без должного лечения хронический катаральный гингивит прогрессирует в более тяжелые формы, сопровождающиеся более серьезными осложнениями, что в свою очередь значительно снижает качество жизни. (Жулев Е. Н., 2016).

Главный этиологический фактор в патогенезе заболеваний пародонта – микроорганизмы. (A. Corbin, Pitts 2011, Гилева О. С. с соавт., 2017; Косюга С.Ю., Варванина С.Э., 2018). В связи с этим антисептики – обязательный компонент лечения заболеваний пародонта. Антисептик в составе ополаскивателей уменьшает количество налета в тех частях зубного ряда, где затруднено механическое очищение. (Coelho ASEC, Paula ABP et al., 2017). «Золотым стандартом» пародонтологии по-прежнему является хлоргексидин биглюконат, но в ряде случаев при его антисептической активности бывает недостаточно для достижения стабильного результата, а нежелательные эффекты требуют постоянного контроля и коррекции схем лечения. (Янушевич О.О., Дмитриева Л.А., 2018).

Изучив доступную литературу, проведя ее анализ и систематизацию удалось выяснить, что вопрос оптимизации схемы лечения хронических заболеваний пародонта до сих пор остается актуальным, так как на сегодняшний день нет протокола лечения, который отвечал бы всем современным требованиям. Мы видим в литературе данные о высоком уровне получаемых осложнений, а среди клиницистов и пациентов растет неудовлетворённость качеством лечения. (Безрукова И. В., 2001; Schonfeld S.E., 2010).

Таким образом, можно сделать вывод о том, что необходимость пересмотра схем лечения хронических заболеваний пародонта является актуальной проблематикой сегодняшнего дня.

Одна из перспективных альтернатив стандартным антисептикам - растительные биофлавоноиды. Биофлавоноиды обладают противовоспалительными, антисептическими и дубильными свойствами. В частности, комплекс натуральных биофлавоноидов CITROX обладает широким антибактериальным спектром (грам+ и грам-), противовирусными, противогрибковыми свойствами. Нетоксичный, гипоаллергенный, биоразлагаемый. (S.J. Hooper, M.A.O. Lewis et al., 2011). CITROX в комбинации с хлоргексидином потенцируют антисептические свойства друг друга.

Несмотря на очевидные преимущества данной комбинации, в зарубежной литературе нет никаких клинических исследований, посвященных её изучению. В отечественной литературе данный вопрос ранее нигде не освещался ни в каком виде. В связи с этим, вытекает необходимость исследования ополаскивателя на основе биофлавоноида CITROX и хлоргексидина для лечения заболеваний пародонта как в клинических, так и лабораторных условиях. Выявлена необходимость разработки альтернативной схемы лечения хронических заболеваний пародонта с внедрением запатентованного комплекса биофлавоноидов CITROX. Все эти факторы определили целесообразность и практическую значимость настоящего исследования.

Степень разработанности темы исследования

Анализ доступных научных исследований и современной литературы по данной проблематике выявил недостаточную удовлетворенность клиницистов и пациентов современными схемами лечения хронических заболеваний пародонта. Недостаточная антисептическая активность, ряд нежелательных эффектов, а также дискомфорт при использовании пациентами - основные факторы, требующие внимания. Биофлавоноиды растительного происхождения стремительно набирают популярность и становятся предметом все большего количества исследований. Данная группа препаратов обладает

противовоспалительным и ранозаживляющим эффектом. Несмотря на ряд исследований, подтверждавших эффективность биофлавоноида CITROX в отношении пародонтопатогенов, на сегодняшний день нет достоверных подтверждений его клинической эффективности и отсутствуют статистические расчеты эффективности вещества.

Таким образом, выявлена необходимость разработки альтернативной схемы лечения хронических заболеваний пародонта с внедрением натуральных биофлавоноидов, в частности, запатентованного комплекса CITROX. Все эти факторы определили целесообразность и практическую значимость настоящего исследования.

Цель исследования

Повышение эффективности лечения хронического катарального гингивита за счет включения в ежедневный комплекс по уходу за полостью рта гигиенических средств на основе комплекса биофлавоноидов CITROX.

Задачи исследования

1. Произвести оценку воздействия ополаскивателя на основе хлоргексидина 0,05% и комплекса биофлавоноидов CITROX на фазы роста клинических изолятов пародонтопатогенов в сравнении с моновариантом хлоргексидина 0,05%.

2. Произвести количественную и качественную оценку контаминации слизистой оболочки десны бактериями и грибами у пациентов с хроническим катаральным гингивитом при обращении, через 14 суток и спустя месяц после начала лечения, проводимого ополаскивателями на основе комбинации биофлавоноида CITROX в сочетании с хлоргексидином 0,05% и хлоргексидином 0,05% в моноварианте.

3. Сравнить клинические показатели у пациентов с хроническим катаральным гингивитом при обращении, через 14 суток и спустя месяц после начала лечения, проводимого ополаскивателями на основе комбинации биофлавоноида CITROX в сочетании с хлоргексидином 0,05% и хлоргексидином 0,05% в моноварианте.

4. С помощью анкетирования пациентов провести сравнительную оценку органолептических свойств и выявить нежелательные эффекты, возникающие в ходе применения ополаскивателей на основе комплекса биофлавоноидов CITROX и хлоргексидина 0,05% в сравнении с моновариантом хлоргексидина 0,05%.

Научная новизна

1. Впервые путем лабораторного исследования было установлено, что комплекс биофлавоноидов CITROX в сочетании с хлоргексидином 0,05% вызывает задержку начала логарифмической фазы роста клинических изолятов пародонтопатогенов *S. sanguis*, *P. gingivalis*, *P. intermedia* и *C. albicans* на 2 часа дольше, чем моновариант хлоргексидина 0,05%.

2. Впервые с помощью лабораторных и клинических исследований установлено, что у пациентов с ХКГ на 14 день использования ополаскивателя на основе хлоргексидина 0,05% и комплекса биофлавоноидов CITROX показатели индексов налета, кровоточивости и воспаления были ниже, чем у пациентов, использующих моновариант ХГ 0,05% на 4,4%, 12,2% и 10% соответственно.

3. Впервые было установлено, что ополаскиватель на основе биофлавоноидов CITROX в сочетании с хлоргексидином 0,05% у пациентов с хроническим катаральным гингивитом спустя 1 месяц использования вызывает снижение количества патогенной микробиоты в 2 раза от начального уровня, а также препятствует восстановлению популяции дрожжевых грибов, в отличие от хлоргексидина 0,05% ($2,8 \pm 0,4$).

Личный вклад автора

Автор лично разработала идею исследования, а также дизайн исследования.

Автор самостоятельно провела анализ литературы в зарубежных и отечественных источниках по изучаемой проблеме. Автор лично участвовала в проведении клинической части эксперимента: производила подбор пациентов согласно критериям включения в исследование и оценку их гигиенического статуса, давала рекомендации по использованию ополаскивателя. Автор самостоятельно производила обработку и анализ анкет для пациентов.

Диссертант произвела сравнительную оценку влияния ополаскивателей на основе биофлавоноидов на гигиенический статус пациентов с гингивитом, участвовала в выполнении статистической обработки и обобщении полученных результатов. Автор самостоятельно произвела анализ полученных результатов, самостоятельно сделаны научные выводы и изложены практические рекомендации.

Теоретическая и практическая значимость работы

1. Подтверждена эффективность комплекса биофлавоноидов CITROX с помощью лабораторных и клинических исследований при лечении хронического генерализованного катарального гингивита.

2. Доказаны антибактериальные свойства биофлавоноида CITROX в комплексе с хлоргексидином в отношении пародонтопатогенной микробиоты

3. Разработаны рекомендации по использованию ополаскивателя с биофлавоноидом CITROX для пациентов с хроническим катаральным гингивитом.

4. Расширен арсенал средств для более эффективного лечения хронического катарального гингивита

Методология и методы исследования

В экспериментально-теоретическом плане: научная литература ответственная и зарубежная.

В клиническом плане: пациенты с заболеваниями пародонта

Стоматология, как сфера медицинской деятельности и система оказания медицинской помощи.

Предмет исследования: врачи-стоматологи, пациенты с хроническими заболеваниями пародонта.

Методы: анкетирование, клинический осмотр, окрашивание поверхностей зубов для визуализации микробной биопленки бактериологическое исследование.

Положения, выносимые на защиту

1. Ополаскиватель на основе комплекса натуральных биофлавоноидов CITROX и хлоргексидина 0,05% обладает более выраженными антисептическими свойствами, чем моновариант хлоргексидина 0,05%, что подтверждается пролонгацией адаптивной фазы роста, задержкой перехода культуры в логарифмическую фазу, а также снижением скорости бактериального прироста клинических изолятов пародонтопатогенов.

2. Применение ополаскивателя на основе комплекса натуральных биофлавоноидов CITROX и хлоргексидина 0,05% в течение 14 дней позволяет добиться статистически значимого улучшения клинических и гигиенических индексов, а также достоверного снижения количества патобиоты, стрептококков и дрожжевых грибов в срок до 1 месяца.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационное исследование соответствует паспорту научной специальности 3.1.7. Стоматология; занимающейся изучением этиологии, патогенеза, эпидемиологии, методов профилактики, диагностики и лечения заболеваний основных стоматологических заболеваний. Диссертация посвящена изучению проблемы заболеваний пародонта, разработке методов их лечения и профилактики с применением ополаскивателей на основе натуральных биофлавоноидов. Отрасль наук: медицинские науки.

Степень достоверности и апробация результатов

Диссертация выполнена на высоком научно-методическом уровне. Исследование организовано правильно, поэтапно. Автором проделана большая работа по клиническому обследованию 102 пациентов с хроническим катаральным гингивитом. Выводы и практические рекомендации автора диссертации основаны на результате обследования достаточного количества пациентов с хроническим катаральным гингивитом. План обследования пациентов соответствует цели и задачам исследования. Результаты исследования научно обоснованы. Достоверность полученных результатов подтверждена

проведенным статистическим анализом. Проверена первичная документация (истории болезни, разработанные таблицы, базы данных);

Результаты исследования доложены на (конференции): Актуальные вопросы стоматологии (Москва, 2020), Высшая школа: научные исследования. Межвузовский научный конгресс (Москва, 2020), III научно-практическая конференция с международным участием «Научный авангард», посвящённая 75-летию ФМБЦ имени А. И. Бурназяна ФМБА России. (Москва, 2021)

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации было опубликовано 4 научных работ, 2 из них в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета/Перечень ВАК при Минобрнауки России, в том числе 1 публикация в журнале, входящем в базу данных Scopus и 1 литературный обзор.

Структура и объем диссертации

Работа изложена на 124 страницах машинописного текста, иллюстрирована 29 рисунками и 14 таблицами. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, главы собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, содержащего 192 работы (75 – отечественных, 117 – иностранных).

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Распространённость, этиология, патогенез заболеваний пародонта

В актуальной научной литературе приведены данные о высокой распространённости заболеваний пародонта в разных группах. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) порядка у 80% детского населения и у 95% взрослого населения планеты диагностированы заболевания пародонта в различных формах. В странах, где стоматологическое просвещение на низком уровне, рост заболеваемости прогрессирует еще сильнее.

В отечественной литературе приводят сопоставимые данные о распространённости в 95-100%. (Блашкова С. Л. 2014, 2015, Булкина Н. В. 2015, Даурова Ф. Ю. 2016, Осипова Ю. Л. 2016, Хайбуллина Р.Р. 2018).

В возрастной группе от 20 до 35 лет был выявлен значительный рост заболеваемости пародонта. (Вольф Г. Ф. с соавт., 2014).

По данным Федеральной государственной программы первичной профилактики стоматологических заболеваний за 2011 год в возрастной группе 35-44 лет, проводимой СТАР, распространённость заболеваний пародонта составила более 80%. (Леус П.А., Кузьмина Э.М. 2011)

Начальной формой заболевания пародонта является гингивит. Хроническое течение данного заболевания в перспективе приводит к нарушению зубодесневого прикрепления и прогрессированию в пародонтит. (Косюга С.Ю., 2009; Кисельникова Л. П., 2016.) Гингивит чаще встречается у пациентов в молодом возрасте до 30 лет. У пациентов старше 30 лет чаще диагностируют пародонтит. (Гончарова Е. И., 2012; Адамчик А.С., 2013; Бабаджанян С.Г., 2013; Кисельникова Л. П., 2016; Doğusal G., Afacan B., Bozkurt E., Sönmez I., 2018).

Пародонтит - воспалительный процесс в комплексе тканей, окружающих зуб, который сопровождается воспалением десны, деструкцией зубо-десневого соединения и воспалительной резорбцией альвеолярной кости. (Барер, 2008)

По мнению большинства современных авторов, ведущая причина возникновения заболеваний пародонта – пародонтопатогенная микробиота. (А. Corbin, Pitts 2011, Гилева О. С. с соавт., 2017; Косюга С.Ю., Варванина С.Э., 2018).

На поверхности клеточной стенки микробиоты расположен липополисахарид. Он выполняет роль антигена. Иммунная система организма вступает во взаимодействие с липополисахаридом и запускается каскад иммунных реакций, что вызывает деструкцию эпителия и впоследствии костных структур. (K.Kornmann и соавт. 1997, Вавилова Т. П., Янушевич О.О., 2014).

В норме в костной ткани постоянно происходят чередование циклов остеосинтеза и ее резорбции. При заболеваниях пародонтита происходит смещение баланса в сторону резорбции, так как пародонтопатогенная микробиота и клетки иммунной системы (нейтрофилы, моноциты, макрофаги, лимфоциты) активируют остеокласты.

Микробиота полости рта образует биопленку на поверхности зубов и слизистых. Данный термин ввел Costerton J. W. в 1978 году. Он выдвинул гипотезу, в которой утверждал, что микроорганизмы, колонизирующие поверхность, внедряются в гликопротеиновый матрикс и образуют высокоупорядоченное сообщество микроорганизмов. Таким образом формируется биопленка. (Costerton J.W., Geesey G.G., Cheng K.J.) В составе биопленки микроорганизмы приобретают новые свойства, отличные от свободных (планктонных) форм. Бактерии в биопленке более устойчивы к воздействию антисептиков и антимикробных препаратов и к защитным механизмам организма хозяина. (Huang R., Li M., Gregory R. L.21011, Luis H.S., Luis L.S., Bernardo M., Dos Santos N.R., 2018) Микроорганизмы биопленки метаболизируют углеводы, поступающие из пищи, продуцируют органические кислоты, растворяющие гидроксиапатит и как следствие возникает деминерализация эмали. (Marsh P.D. 2010)

Состав микробиоты ротовой полости изучался на протяжении многих лет. В нее входят разнообразные виды бактерий (кокки, спирохеты, риккетсии), грибов

(актиномицеты, дрожжеподобные грибы), и вирусы. (Marcenes W., Kassebaum N.J. 2013, Richards D. 2013. Xu X., He J., Xue J., 2015, Kotsakis G.A., Lian Q., Ioannou A.L., Michalowicz B.S., John M., Chu H. 2018).

Однако, состав будет варьироваться от местных условий среды и образа жизни пациента - характера слюноотделения, состояния эндокринной и иммунной систем организма, диеты с преобладанием в рационе углеводов, курения. (Леус, 2008, Бондарёва 2014)

В норме в полости рта соблюдается баланс между нормальными и условного патогенными микроорганизмами. Неблагоприятное влияние местных и общих факторов развития заболеваний пародонта нарушает выработанное равновесие.

При преобладании анаэробных микроорганизмов в биопленке, развиваются воспалительные заболевания пародонта. (Zheng J., Gänzle M.G., Lin X.B., Ruan L., 2015).

На сегодняшний день широко распространена концепция Socransky S.S. и соавторов. Они разделили основных пародонтопатогенов на 5 комплексов: зеленый, желтый, пурпурный, оранжевый и красный. Цветовая маркировка соответствует степени контагиозности.

Микробиота в составе зеленого (*Carnocytophaga gingivalis*, *Streptococcus constellatus*) — и желтого (*Streptococcus sanguis*, *S. oralis*, *S. intermedius*, *S. gordonii* и *S. mitis*) комплексов представлена резидентными видами. (Ellen, R. P. 2005, Haffajee, A. D. 2006)

В составе пурпурного комплекса находятся представители оральной микробиоты, связанные с развитием воспалительного процесса: *Actinomyces odontolyticus*, *A. Viscosus*, *Veillonella parvula*.

Как правило, колонизации представителями красного и оранжевого комплексов предшествует появление микробиоты их трех вышеописанных комплексов.

В состав оранжевого и красного комплекса входят основные представителями пародонтопатогенной микробиоты: *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Streptococcus intermedius*, *Actinomycete comitans*, *Eikenella*

corrodens, Spirochetes, и другие. и др. Socransky, (Socransky, S.S, 1968, 1992, 1994)

Присутствие биопленки в течение периода от 10 до 21 дня достаточно для развития гингивита. Гингивит является обратимым заболеванием, при установлении контроля над биоплёнкой. Однако, деструкция костной ткани, возникающая при пародонтите, необратима. (Deinzer R, Schmidt R, 2017).

Наложение неблагоприятных фактор внешней среды усугубляют положение, вызывая ослабление защитных механизмов организма.

К местным неблагоприятным факторам относят: наличие во рту некачественных ортопедических конструкций, ортодонтическая аппаратура, нависающие края пломб, скученность зубов, патологии прикуса, анатомические особенности зубов (глубокие фиссуры) и полости рта (мелкое преддверие, короткие уздечки языка и губ) способствуют накоплению налета и препятствуют качественной очистке полости рта. (Abouassi T., Woelber J.P., 2014, Marsh P. D. 2012, Боровский, Е.В. 2011. Громова, Ю.И., 2012. Даурова Ф. Ю. 2016., Babaahmady K.G., Challacombe S.J., Marsh P.D., 1998, Lee D.W., Moon I.S. 2011.)

К общим факторам относятся заболевания ЖКТ, гормональные нарушения, заболевания сердечно-сосудистой системы, нарушения обмена веществ, заболевания крови, а также генетические заболевания и нездоровый образ жизни. (Hashim D., Sartori S., Brennan P., 2016, Kanjirath P.P., Manger D., Walshaw M., 2017., Hsu Y.J., Lin K.D., Chen J.H. 2019.)

Таким образом, важнейшим этапом в профилактики и лечении заболевания пародонта является контроль биопленки, а также устранение факторов риска.

1.2 Диагностика заболеваний пародонта. Пародонтальные и гигиенические индексы

Согласно клиническим рекомендациям СТАР современная диагностика заболеваний пародонта включает в себя комплекс базовых обследований: клинический осмотр (сбор анамнеза, осмотр полости рта, индексная оценка пародонтального статуса) (Янушевич, О. О., 2018.)

В ходе клинического осмотра врачу необходимо оценить анатомические особенности полости рта, состояние языка, прикус, слизистой оболочки полости рта и, в частности, десны, а также состояние твердых тканей зубов.

Главные клинические симптомы гингивита – кровоточивость и отечность десен, при отсутствии костной деструкции.

При пародонтит же наблюдается резорбция костной ткани, наличие пародонтальных карманов глубиной более 3 мм и патологическая подвижность зубов.

Для визуализации биопленки и оценки степени тяжести воспаления разработаны гигиенические и пародонтальные индексы. С помощью индексной оценки можно произвести числовую оценку какого-либо диагностического признака и описать его количественно. Индекс должен быть прост в применении и отражать объективную картину. (H. F. Wolf, Edith M., Klaus H., 2008.)

Гигиенические и пародонтальные индексы позволяют оценить гигиенический и пародонтологический статус пациента. Изучая показатели в динамике, можно оценить эффективность проведенного лечения, а также качество индивидуальной гигиены.

С помощью индекса можно наглядно визуализировать пациенту состояние полости рта, что способствует его мотивации более тщательно подходить к вопросу гигиены полости рта. (Ширшова 2009)

Для клинических исследований стоит выбирать индекс чувствительный к незначительным изменениям. (Raggio, Braga 2010)

Из числа индексов, определяющих количество зубных отложений, самым чувствительным является индекс Quigley - Hein, модифицированный Turesky. Этот индекс широко применяется в зарубежных исследованиях. В России данный индекс недооценен несмотря на его преимущества. Индекс Turesky оценивает количество зубного налета и на вестибулярной и оральной поверхностях зубов верхней и нижней челюсти. Данный индекс позволяет оценить распределение налёта по площади коронки зуба. Индекс Turesky очень чувствительный к изменению уровня налета в сравнении с другими гигиеническими индексами.

Индекс рекомендуется использовать для небольших групп, так как он довольно сложен в исполнении. (Бабина, К. С. 2012)

Папиллярно-маргинально-альвеолярный индекс (РМА) необходим для оценки состояния десневых сосочков, маргинальной и альвеолярной десны. По данному индексу можно оценить тяжесть заболевания. (SANDLER HC. 1952)

Индекс кровоточивости SBI был разработан в 1971 докторами Muehlemann и Son. Индекс направлен на определение кровоточивости десен, одного из основных симптомов гингивита. Метод довольно чувствительный. С помощью специального пуговчатого зонда с минимальным давлением проводят зондирование десны с вестибулярной и оральной сторон. Метод позволяет выявить воспаление десны на ранних этапах. (Hotz P, Son S, Muehlemann HR. 1971)

Несмотря на свои преимущества, у индексной диагностики есть недостатки. В первую очередь ее субъективность. (Green J. C., 1959, Pereira J. V., Leomil L 2012)

Поэтому для полной диагностики необходимо использовать дополнительные методы, в частности рентгенографию. Рентгенография - важнейший инструмент дифференциальной диагностики и оценки деструкции костной ткани. Сегодня наиболее часто пациентам проводят ортопантомографию (ОПТГ) либо конусно-лучевую компьютерную томографию (КЛКТ). Рентгенологические признаки пародонтита: снижение высоты межальвеолярных перегородок, снижение интенсивности твердых тканей, снижение ширины и целостности компактных пластинок альвеол. При гингивите же деструкция костной ткани отсутствует, сохранена целостность кортикальной пластинки.

Также существуют дополнительные функциональные методы диагностики пародонтита, такие как реопародонтография, полярография, лазерная доплеровская флоуметрия. Эти методы позволяют оценить состояние соединительной ткани и кровотока в ней. Несмотря на высокую диагностическую точность, эти методы требуют дополнительного обучения, специализированного оборудования и материальных затрат. В связи с этим, данные методики не могут применяться для скрининга заболеваний пародонта. (Белоусов А. В. 2007, Бычкова Н. П. 2018, Булкина Н. В. 2020)

1.3 Лечение заболеваний пародонта

Как было освещено в разделе 1.1, контроль биопленки – основной этап в профилактике и лечении заболеваний пародонта, в частности гингивита. Для этого необходимо в первую очередь провести профессиональную гигиену полости рта, обучение технике гигиены, произвести индивидуальный подбор средств профилактики. Необходимо произвести санацию полости рта, а также устранить местные факторы, способствующие скоплению налета. При необходимости произвести коррекцию прикуса и рациональное протезирование. (Борисова Э. Г. 2019)

Местная медикаментозная терапия также является частью лечения. Она направлена на контроль биопленки полости рта.

Для этого применяются различные антисептики, антимикробные и противовоспалительные препараты.

Антисептики — это вещества с малым избирательным действием, взаимодействующие с белками микробных клеток и вызывающие их коагуляцию и другие грубые нарушения, которые приводят к гибели или остановке роста микроорганизмов (Цепов Л.М., Николаев А. И., 2002). Данный термин был введен хирургом Дж. Принглом.

На Антисептики в отличие от антибактериальных препаратов не формируется резистентность микроорганизмов. Поэтому в пародонтологии в первую очередь отдается предпочтение в сторону первых. (Кордис М.С., 1986; Харкевич Д.А., 2002 Ozcan G. et al, 1994).

При подборе антисептика необходимо учитывать его активность в отношении интересующей микробиоты, его способность снижать образование зубного налета и поддерживать бактериальную массу на уровне, не приводящим к появлению симптомов. (Kalaitzakis C.J. et al, 1993; Kornman K.S., 1987;).

Чаще всего применяются следующие вещества: хлоргексидин, триклозан, мирамистин, эфирные масла, антиоксиданты.

Хлоргексидин (хлоргексидина биглюконат) считается золотым стандартом пародонтологии. (Jones C G, 2000) Молекулярная формула хлоргексидина включает гидрофильные и гидрофобные группы. По типу соединения относится к галогенсодержащим веществам. (Al-Tannir, 1994, Gilbert P, 2005). Хлоргексидин характеризуется катионной природой, что обеспечивает высокую степень связного соединения с кожей и слизистыми. Имеет высокие показатели растворимости в воде и спирте. Сфера применения хлоргексидина предполагает его использование в качестве антисептического и дезинфицирующего средства для обработки медицинского оборудования и дезинфекции поверхностей.

Механизм антибактериального действия — это двухэтапный процесс. В ходе первого этапа увеличивается проницаемость бактериальной мембраны и коагуляция цитоплазмы. В ходе второго этапа молекула ХГ адсорбируется на поверхности слизистой полости рта. (Loe H., Schiott C.R. 1977)

Хлоргексидин связывается с муцинами слюны, что влияет на уменьшение колонизации микробиоты. (Кузьмина 2012)

Результаты исследований подтверждают, что хлоргексидин снижает образование зубного налета. (Cohen W, 1994).

Хлоргексидин обладает антисептическим действием в отношении грам + и грам - микроорганизмов. Есть также ряд исследований, подтверждающих активность хлоргексидина в отношении грибов *Candida*. (Ушаков Р. В., 1998)

Хлоргексидин обладает и бактерицидным и бактериостатическим действием. (Loe H., 1970). После применения курса ополаскивателя сроком более чем 9 дней, эффект сохраняется до 11 недель. (Stabholz A., Sela M.N.,1986)

В продаже имеются хлоргексидин в различных концентрациях. Для использования для лечения заболеваний пародонта рекомендуется концентрация от 0,05% до 0,2%. В литературе имеются данные о повреждающих свойствах у препарата с концентрацией выше 0,5%. Добавление в состав поверхностно-активных веществ и пролонгирующих компонентов помогает увеличить время экспозиции. (Babich H, 1995)

Несмотря на все преимущества, хлоргексидин обладает рядом нежелательных эффектов. В первую очередь это окрашивание зубов, реставраций и образование желто-коричневого пигментированного налета на поверхности зубов. При использовании данного ополаскивателя более 14 дней у пациентов развиваются нарушения микробиоты полости рта. (Bagis B, 2011, Rodrigues J A, 2000, Новикова Е.Н., 2004, Bay L.M., 1978, Nordbo H. et al., 1984, Briksen H.M. et al., 1985, Gründemann L.J. et al., 2002).

Для снижения интенсивности окрашивания в состав вводятся анти-адгезивные молекулы (ADS-anti-discoloration system). Но по ряду данных, ADS-молекулы снижают антибактериальную активность ХГ. Harper P.R., Milsom S., 1995

Также среди нежелательных эффектов - нарушение вкусового восприятия. (Breslin P.A., Tharp C.D., 2001, Grover R., Frank M.E., 2008). А также, эритематозно-десквамативные поражения слизистой рта, а также резистентность микробиоты к лекарственным препаратам (Bernaldi F. et al., 2004).

Ко всему прочему, у хлоргексидина неприятный вкус.

Все вышеперечисленные факторы приводят к тому, что пациенты хуже соблюдают назначения врача, снижается комплаенс и лечение проходит менее эффективно. (Froote R L, 1994, Байкулова С.Б, Шелеметьева Г.Н.,2021)

Также среди нежелательных эффектов хлоргексидина встречается эрозирование слизистой оболочки, а также увеличение околоушных слюнных желез. (Faulkes E. 1973.)

Помимо хлоргексидина, в составах ополаскивателей часто можно увидеть триклозан.

75% процентов гигиенических средств, выпускаемых в мире, содержат триклозан. Он также используется для производства хозяйственных средств, мыла и зубной пасты.

Антисептическое средство триклозан, состоящее из бисфенола и неионогенных поверхностно-активных веществ, используется для дезактивации

деятельности широкого спектра грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов. (Bailey L 1990, Emling R C 1991, Winston 2002)

Триклозан ингибирует биосинтез липидов, угнетая фермент еноил-редуктазу. За счет ингибирования циклооксигеназы, триклозан подавляет образование простагландинов, в этом и выражается противовоспалительный механизм данного препарата. (Kraivaphan P, 2006)

Триклозан уменьшает адгезию бактерий на поверхности зубов.

Но наряду с этим все чаще обращается внимание на статьи о его вреде здоровью. Триклозан влияет на гормональный фон организма. Помимо этого, в результате опытов над животными было подтверждено, что триклозан вызывает резистентность к антибактериальным препаратам. (Dann A. B., 2011, Соловьева О. А., 2014, Усачев В. В., 2011)

Триклозан вызывает повышение резистентности к антибиотикам и является мощным аллергеном. (Finch R.G. 2003) (Campbell L. 2006)

На сегодняшний день экологи выступают против использования триклозана. В литературе имеются данные о его токсичном влиянии на окружающую среду. (Suller MT 2000, Lubarsky HV 2012).

Также, к антисептикам, которые применяются в полости рта, относят феноловые эфирные масла – тимол и эвкалиптол, как правило, в форме спиртовых растворов. В 1865 году Джозеф Листер стал первооткрывателем антисептических свойств фенолов. В честь него смесь получила название «Листерин». В составе «Листерина» феноловые эфирные масла, тимол и эвкалиптол. Фенол разрушает клеточную оболочку и ингибирует ферменты бактерий. (Scheie A., 1989). Fine D.N. et al. (1985). В литературе имеются данные, подтверждающие антибактериальную активность «Листерина». (Kasugo Y. et al., 1997, Okuda K. et al., 1998, Abirami C.P., Venugopal P.V., 2005, Fine D.N. et al., 2007). «Листерин» снижает образование зубного налета и обладает противовоспалительным эффектом. (Sharma N.C. et al., 2004, Witt J.J. et al., 2005, Amini P. et al., 2009).

При регулярном использовании «Листерина» в качестве ополаскивателя полости рта снижается образование зубного налета, как следствие, уменьшалась частота развития гингивита. (Dennison O.K. и др., 1995; Kato T. и др., 1990; Menaker L, Weatherford TW, Pitts G 1979).

T. Kato и соавторы. (1990) и N. Ross (1989) подтверждают эффективность «Листерина» как бактериостатического средства, таким образом, данный препарат может применяться для лечения хронического катарального гингивита.

В то же время есть данные, что спирт при регулярном использовании вызывает раздражение слизистых оболочек полости рта, также доказана связь спирта с развитием онкологических заболеваний слизистой оболочки. Katsaros T., 2020).

Также в качестве антисептиков могут выступать детергенты. Ярким представителем является препарат мирамистин. Мирамистин обладает антибактериальной активностью в отношении пародонтопатогенов (грам+ ,грам-). В литературе имеются данные о чувствительности ряда вирусов к данному антисептику: вирус простого герпеса, гриппа, ВИЧ. Мирамистин низкотоксичен. Но с другой стороны, его активности недостаточно для полного подавления пародонтопатогенной микробиоты полости рта. (Сдобнов Е.В., 1991; Хитров В. Ю., 1995).

Несмотря на доказанную эффективность вышеперечисленных антисептиков, этого недостаточно. Данные препараты не обладают ни противовоспалительным, ни репаративным действием. Возникла необходимость в разработке новых схем лечения, удовлетворяющих всем требованиям.

Поэтому сейчас особенно актуален поиск новых антисептиков, либо создание комбинаций уже хорошо известных антисептиков с препаратами других фармакологических групп. Например, с антибактериальными препаратами растительного происхождения.

Природные антимикробные агенты — это биологически активные соединения, полученные из натуральных источников. Существует также мнение, что природные агенты могут быть более благоприятными для пациентов.

Хотя научные данные неопределённые, есть предпосылки к тому, чтобы считать, что природные агенты могут с меньшей вероятностью способствовать развитию резистентности. (Sang Y, 2008).

Как было описано выше, зачастую для успешного лечения пародонтита не хватает противовоспалительного и репаративного компонентов. Среди природных агентов, ярко выраженными противовоспалительными свойствами обладают натуральные биофлавоноиды. По нашему мнению, данная группа веществ требует более пристального внимания.

1.4 Биофлавоноиды. Строение, функции, свойства, применение. Комплекс биофлавоноидов CITROX

Важное значение для углубления представлений об антисептиках приобрели работы лауреата Нобелевской премии, биохимика Альберта де Сент-Дьёрди. В 1936 году он выделил из венгерского красного перца вещество, положившего начало изучения антиоксидантных свойств биофлавоноидов.

В своей работе, посвященную данному веществу, он предложил дать термин этому веществу – «витамин Р». Альберта де Сент-Дьёрди писал, что «витамин Р» укрепляет сосудистую стенку. Название дано от латинского «permeabilities» – проницаемость. Термин «витамин Р» не получил широкого распространения в научном сообществе и был предложен другой термин - «биофлавоноид». В связи с тем, что некоторые растения служили источником красителей желтого цвета (лат. flavus –желтый). (Rusznayák, S et al., 1936, Buettner G. R. et al., 2006)

В химической структуре данных соединений выделяют два бензольных кольца (А и В), соединенных друг с другом гетероциклическим пираном или пираном (кольцо С). (Рисунок 1) (Запрометов М.Н., 1993)

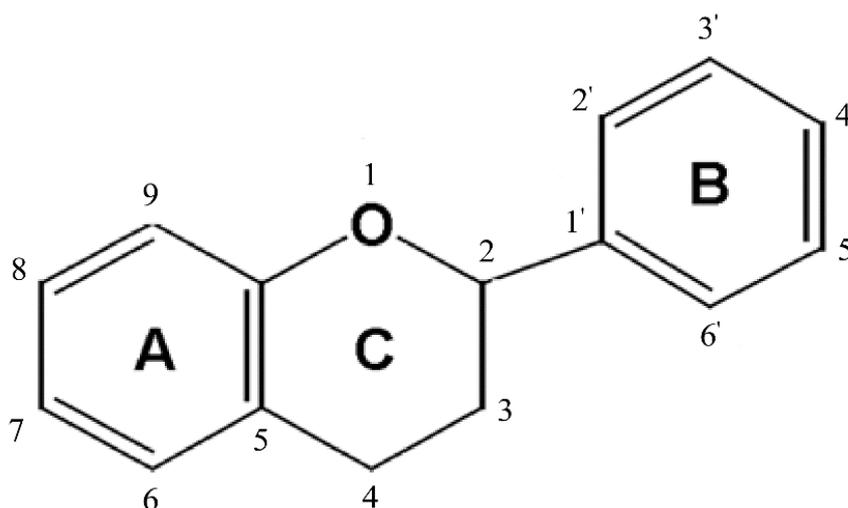


Рисунок 1.1 – Схема строения биофлавоноида

Биофлавоноиды определяют органолептические свойства растения: цвет, вкус, запах. Неприятный вкус и отталкивающий аромат, создаваемый флавоноидами защищает растения от травоядных животных и насекомых. За счет антисептических свойств флавоноиды защищают растения от патогенного влияния бактерий, грибов и некоторых вирусов. Флавоноиды участвуют в фотосинтезе. (Mori M 2013, Marin L et al., 2015, Зверев Я. Ф., 2017,

Флавоноидами богата цедра цитрусовых, зеленый чай, красное вино, темные сорта пива, черный шоколад, облепиха и какао.

Чаще всего, в составе пищевых продуктах встречается кверцетин, кемпферол, мирицетин, апигенин и лютеолин. (Ross J, 2002).

Механизм действия биофлавоноидов не изучен до конца. Предполагается, что флавоноиды интегрируются в биологические мембраны. Таким образом, снижается подвижность липидов и лимитируется эффективность взаимодействия пероксильных радикалов и липидных молекул.

В ходе экспериментальных исследований 1990-х гг. были открыты антиоксидантные свойства биофлавоноидов, выражающиеся в стимуляции цито- и гепатопротекции, предупреждении состояния гипоксии и возникновении опухолей. В то же время флавоноиды обладают антисептическими и

дезинфицирующими свойствами, что обусловило их активное внедрение в медицину. (Middleton E at el, 2000, Blokhina at el. 2003.)

Употребление пищи, богатой биофлавоноидами, снижает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний. (J.P. Suomela at el., 2006, Balzer J)

Также имеются данные о гепатозащитных эффектах биофлавоноидах. (Доркина Е. Г., 2004, Левицкий А. П. 2010)

Биофлавоноиды уменьшают проницаемость стенок капилляров. Это способствует заживлению ран.

Среди биофлавоноидов, обладающих антисептической активностью в отношении пародонтопатогенов мы выбрали для детального изучения запатентованный комплекс биофлавоноидов CITROX.

На основе растительных биофлавоноидов создан препарат CITROX – биологически активная добавка с высокой степенью растворимости в воде. В состав препарата входят такие соединения, как нарингин (23.4%), неогесперидин (12,5%), гесперидин (1.4%) и др. CITROX© был запатентован в 2010 году и сертифицирован согласно стандартам BS EN, ЕЕС.

Не окрашивает зубы. CITROX, как и все биофлавоноиды, обладает антисептическим и противовоспалительным действием. Главным достоинством CITROX является тот факт, что на него не вырабатывается резистентность, в отличие от антибактериальных препаратов. (Middleton, E. at el. 2000, Hogan, 2016)

Прежде чем были обнаружены антисептические свойства в отношении пародонтопатогенов, данный комплекс широко применялся в пищевой промышленности.

Проверка эффективности антисептических свойств препарата была проведена в 2009 г., когда была опубликована работа López-Gálvez. В статье указывалось, что листья салата, выращиваемые компанией, не могут быть должным образом сохранены от вредного воздействия контаминанта – бактерии E. coli. Для устранения контаминации было выдвинуто предложения о добавлении в воду, используемую для промывки салата, препарата CITROX, в результате чего

значительная часть патогенной микрофлоры была уничтожена. Негативного воздействия антисептика на качество воды и растений выявлено не было.

В 2011 году было проведено исследование влияния препарата CITROX на дезинфекцию воздуха. В ходе исследования было выявлено существенное сокращение числа микроорганизмов воздуха вида *S. aureus*.

Также биофлавоноиды изучались с точки зрения их воздействия на срок хранения продуктов, служащих благоприятной средой для развития бактерий. Исследования Tsironi T. N. показали, что антисептические средства на основе биофлавоноидов, в том числе CITROX, способны продлить срок хранения охлажденного филе дорадо за счет снижения микробной нагрузки.

Схожие наблюдения проводились и для греческих йогуртовых соусов. Являясь богатным субстратом для развития бактерий, греческие соусы требуют дополнительной антисептической обработки для продления сроков свежести. Добавление в продукцию препарата CITROX, по результатам исследования, позволило увеличить продолжительность хранения до 10 суток посредством дезактивации бактерий *B. cereus* и *S. enterica*. Побочным эффектом оказалось улучшение запаха и вкуса в результате взаимодействия цитрусового привкуса антисептика и чеснока в греческом соусе.

Использование CITROX в медицине стало возможным после публикации в 2011 году научной работы S. J. Hooper и др. В ходе исследования изучалось антисептическое воздействие препарата на 14 видов пародонтопатогенной микробиоты полости рта и 6 видов *Candida*. Исследование проводился дважды с применением разных формул CITROX: BC30 и MDC30; последняя из них вдобавок к основному составу биофлавоноидов содержит также лимонную кислоту и аскорбат холина. Результатом исследования стало выявление более высоких показателей антисептической эффективности формулы BC30 в отношении пародонтопатогенной микробиоты полости рта, а формулы MDC30 – в отношении 7 видов грибов *Candida*.

Позднее антисептические свойства CITROX в отношении пародонтопатогенной микробиоты полости рта были проанализированы в

сравнении с теми же показателями действия хлоргексидина 0,2%. Изучение эффективности проводилось как отдельно для каждого антисептика, так и для комбинации обоих веществ. В ходе исследования был выявлен значительный рост эффективности противомикробного воздействия в случае использования раствора, содержащего CITROX и хлоргексидин 0,2%. Указанную комбинацию веществ следует использовать для ополаскивания полости рта для лечения заболеваний пародонтаб.

Дальнейшее продвижение препарата CITROX в область медицины осуществилось в 2016 году, когда была выпущена статья S.Hogan об антисептическом действии данного вещества в отношении бактерии *Staphylococcus aureus*. Средой распространения микроорганизма является биопленка, формирующаяся на поверхности мочевого катетера, в результате чего повышается риск инфицирования организма пациента и возникновения постоперационных осложнений. Вывод статьи сообщает о сокращении колонии *Staphylococcus aureus* в результате обработки мочевого катетера препаратом CITROX.

Антисептические свойства биофлавоноидов предполагалось использовать и для борьбы с пандемией SARS-CoV2 (COVID-19) в 2020 году. Поскольку основная масса вируса распространяется воздушно-капельным путем, в одной из статей предполагалось, что для снижения вирусной нагрузки следует промывать носоглотку раствором биофлавоноидов, в том числе препаратом CITROX. Однако эффективность данного метода так и не была доказана.

Таким образом, изучив доступную литературу, проведя ее анализ и систематизацию удалось выявить, что вопрос оптимизации схемы лечения хронический заболеваний пародонта до сих пор остается актуальным, так как на сегодняшний день нет протокола лечения, который отвечал бы всем современным требованиям. «Золотым стандартом» пародонтологии по-прежнему является хлоргексидин биглюконат, но в ряде случаев при его использовании не удается достичь необходимого эффекта. (Янушевич О.О., Дмитриева Л. А., 2018). Несмотря на продолжающиеся поиски, сегодня не существует альтернативного

препарата, способного полностью заменить хлоргексидин по всем параметрам. Мы видим в литературе данные о высоком уровне получаемых осложнений, а также расчет неудовлетворённости качеством лечения и у клиницистов, и у пациентов. (Безрукова И. В., 2001; Schonfeld S.E., 2010).

Комплекс CITROX обладает выраженными антисептическими свойствами в отношении широкого спектра бактерий и ряда грибов. Но свои антисептические свойства он проявляется максимально в комбинации с хлоргексидином. Биофлавоноиды потенцируют антисептические свойства хлоргексидина и обладают противовоспалительным эффектом, который отсутствует у хлоргексидина.

Тем не менее, данному эффекту посвящена только одна статья, что, несомненно, является недостаточным для окончательных выводов.

Несмотря на очевидные преимущества данной комбинации, в зарубежной литературе нет никаких клинических исследований, посвященных ей. В отечественной литературе данный вопрос ранее нигде не освещался ни в каком виде. В связи с этим, вытекает необходимость исследования ополаскивателя на основе биофлавоноида CITROX и хлоргексидина при заболеваниях пародонта как в клинических, так и лабораторных условиях. (Макеева, Байкулова, 2021).

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для выполнения научно-клинической работы был составлен дизайн исследования.

2.1 Дизайн исследования

Исследование включало несколько этапов:

Клиническое исследование

В ходе данного этапа была проведена оценка стоматологического статуса пациентов кафедры терапевтической стоматологии Сеченовского университета. Клиническая часть была направлена на оценку эффективности ополаскивателей полости рта на основе хлоргексидина биглюконата и биофлавоноида CITROX®.

Лабораторно-микробиологический контроль эффективности местного лечения хронического гингивита.

Контроль эффективности местного лечения при хроническом катаральном гингивите проводили с помощью традиционного бактериологического исследования трёхкратно: при обращении, через 14 суток и спустя 1 месяц после проведённого лечения.

Анкетирование пациентов

По окончании клинического этапа, участникам исследования было предложено ответить на ряд вопросов об ополаскивателе полости рта. Участники оценивали следующие параметры: вкус ополаскивателя, наличие нежелательных эффектов, образование пигментированного налета.

Лабораторные исследования

Проведена лабораторная оценка антисептических свойств комбинации запатентованного комплекса биофлавоноида CITROX® и хлоргексидина в концентрации 0,05% в отношении основных пародонтопатогенов: *P. gingivalis*, *P. intermedia*, *S. Albicans*. Результаты трактовались по изменению показателя оптической плотности (показатель в единицах МакФарланда) при длине волны

$\lambda=850$ нм. В лабораторном исследовании были использованы клинические изоляты микробных культур из коллекции кафедры микробиологии, иммунологии, вирусологии МГМСУ им. А. И. Евдокимова: *S. sanguis*, *P. intermedia*, *P. gingivalis*, *C. albicans*.

Все вышеперечисленные этапы представлены на рисунке 2.1.

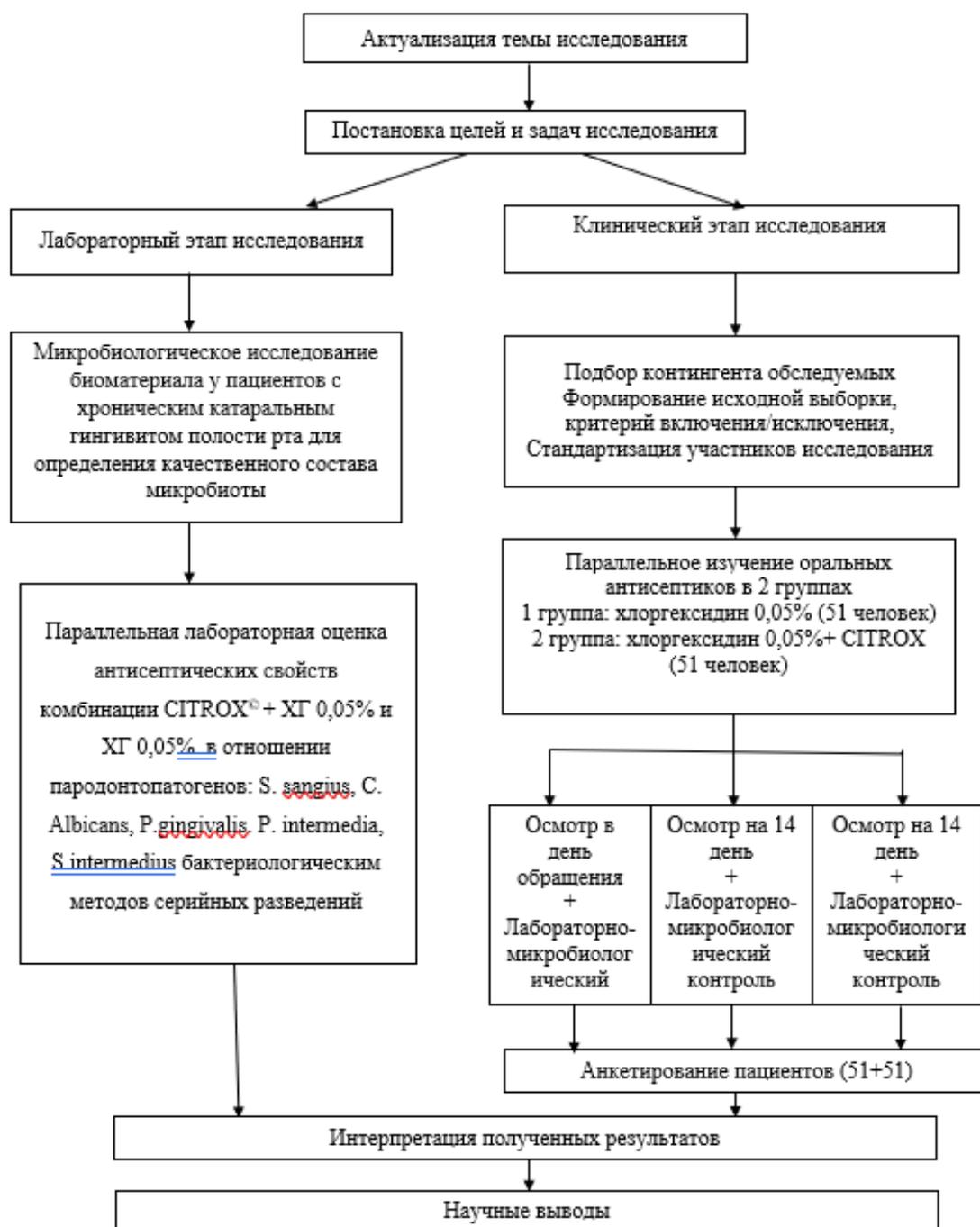


Рисунок 2.1 – Дизайн исследования

2.2 Клинический этап исследования

Для исследования было отобрано 102 пациента с диагнозом хронический генерализованный катаральный гингивит. Диагноз был поставлен на основании дополнительных и основных методов исследования. Всем пациентам проводилась контрольная ОПТГ для подтверждения диагноза. Обследование пациентов проходило в условиях стоматологического кабинета. Для осмотра использовались зеркало, зонд, пинцет, микробраши для окрашивания. В качестве индикатора налета применялся краситель «Mira-2-Ton», Hager & Werken GmbH & Co. KG, Германия. Заключение локально этического комитета Сеченовского университета от 08. 10. 2021.

Дизайн клинической части представлен на рисунке 2.2

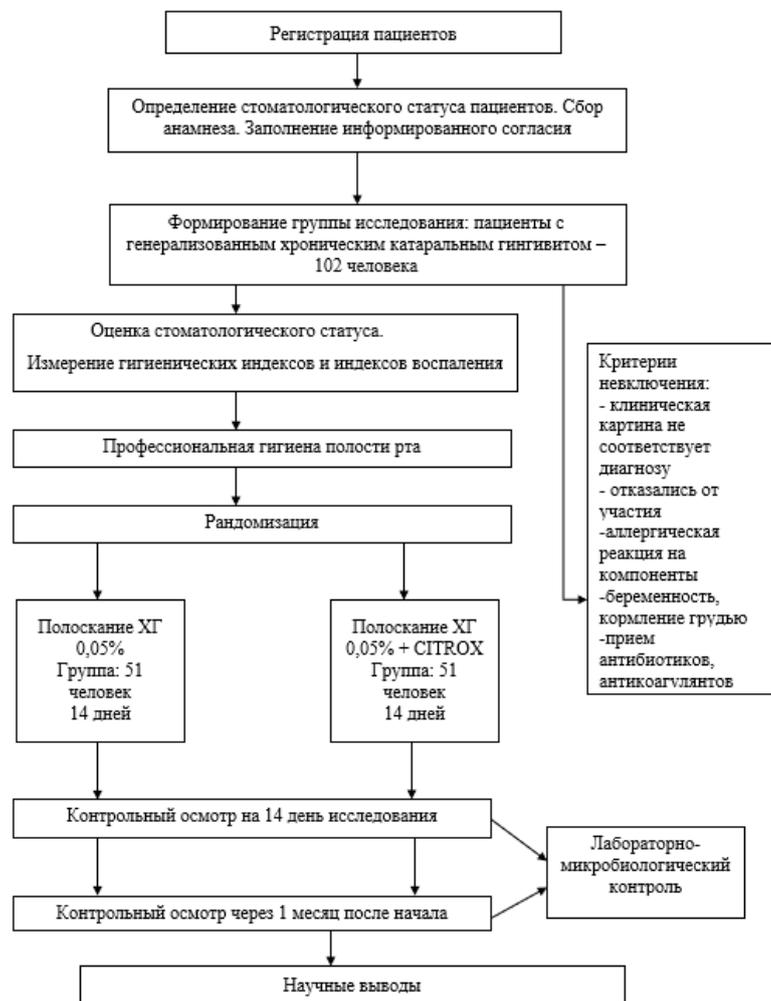


Рисунок 2.2 – Дизайн клинической части

Перед началом исследования, с пациентами была проведена подробная беседа. Пациенты могли задать вопросы о ходе исследования, его сроках и условиях участия. Участники исследования были предупреждены о возможных неблагоприятных явлениях при использовании изучаемых ополаскивателей полости рта. При возникновении вопросов участники исследования могли связаться с автором исследования. В информированном согласии были указаны необходимые контакты. (Приложение А).

Пациентам необходимо было ответить на ряд вопросов в анкете согласно критериям включения и невключения. (Приложение Б)

Критерии включения пациентов в исследование:

1. Письменное информированное согласие на участие в исследовании, подписанное пациентом;
2. Возраст от 18 до 30 лет
3. Пол: мужской и женский
4. Установленный диагноз: хронический генерализованный катаральный гингивит

Критерии невключения пациентов в исследование:

1. Беременность, кормление грудью
2. Наличие сопутствующих соматических патологий (сахарный диабет, ревматическая патология, хронические заболевания сердечно-сосудистой системы, ЖКТ, органов дыхания, эндокринной системы, заболевания крови)
3. Аллергия на компоненты, входящие в состав ополаскивателя. Аллергоанамнез собирался со слов пациентов.
4. Регулярный прием любых лекарственных препаратов
5. Перенесённый COVID-19 в анамнезе в период два месяца до участия в исследовании
6. Ортодонтическое лечение в период исследования
7. Использование другого ополаскивателя
8. Отсутствие заболеваний слизистой оболочки полости рта

Критерии исключения пациентов из исследования:

1. Отказ пациента от дальнейшего участия в исследовании;
2. Беременность;
3. Неявка на приемы
4. Возникшая в ходе исследования непереносимость компонентов в составе ополаскивателя.

В ходе клинической части всем пациентам производили оценку состояния полости рта путем определения индексов гигиены и индексов воспаления: Tureski в модификации Quigley -Hein, PMA и SBI. (Quigley G.A, Hein J.W., 1962).

В качестве индикатора налета применялся краситель «Mira-2-Ton», Hager & Werken GmbH & Co. KG, Германия.

Индекс Турески (S. Tureski et al., 1970).

В ходе проведения данной индексной оценки проводится окрашивание налета как с вестибулярной, так и с оральной поверхности всех зубов. Третьи моляры не окрашиваются. Каждый зуб разделяется на 6 участков. 3 участка на вестибулярной поверхности: мезиальный, центральный и дистальный. На оральной поверхности выделяются аналогичные сегменты.

Критерии оценки:

- 0 – отсутствие окрашивания;
- 1 – отдельные участки зубного налета в пришеечной части;
- 2 – зубной налет в виде тонкой непрерывной полоски шириной до 1мм в пришеечной части;
- 3 – пришеечная часть покрыта зубным налетом шириной более 1 мм, но менее 1/3 коронки зуба;
- 4 – зубной налет покрывает от 1/3 до 2/3 коронки зуба;
- 5 – зубной налет покрывает более 2/3 коронки зуба.

Индекс Turesky довольно трудоемкий в исполнении и в подсчетах, но он показывает наиболее точные результаты в сравнении с другими индексами. Также, данный индекс наиболее чувствительный к изменениям в гигиеническом статусе пациента.

В модификации Quigley -Hein оценка налета производится на вестибулярной и оральной поверхностях. (Quigley G.A, Hein J.W., 1962).

Пародонтальный индекс кровоточивости десневой борозды (SBI Muhlemann и Son, 1971) в модификации Cowell (1975)

Методика определения: для оценки данного индекса производят зондирование десневой борозды с помощью пуговчатого зонда в области зубов Рамфборда (16, 21, 24, 36, 41, 44) с вестибулярной и язычной сторон..

Оценочная шкала (степени):

- 0– кровоточивость отсутствует;
- 1– кровоточивость возникает не раньше, чем через 30 секунд;
- 2– кровоточивость возникает сразу и в пределах 30 секунд;
- 3 – пациент отмечает кровоточивость при приеме пищи или при чистке зубов.

Расчёт производится по формуле:

$$SBI = \frac{\text{сумма баллов}}{\text{количество зубов}} \quad (2.1)$$

Пародонтальный индекс РМА (Sandler Н, 1952)

Папиллярно-маргинально-альвеолярный индекс (РМА) применяется для оценки тяжести гингивита. Индекс может быть выражен в абсолютных цифрах или в процентах.

Критерии оценки воспалительного процесса:

- воспаление десневого сосочка– 1 балл;
- воспаление маргинальной части десны – 2 балла;
- воспаление альвеолярной десны – 3 балла.

Оценивают состояние десны у каждого зуба.

Индекс вычисляют по следующей формуле:

$$PMA = \frac{\sum \text{баллов}}{3 \cdot n} \cdot 100\% \quad (2.2)$$

где z – коэффициент усреднения.

При потере зубов исходят из фактического их наличия.

После определения индексов гигиены и индексов воспаления, пациентам проводилась профессиональная гигиена полости рта. В ходе процедуры было произведено удаление твердых и мягких назубных отложений под контролем налет-индикатора. Твердые зубные отложения удалялись с помощью ультразвукового аппарата Woodpecker U DS. Финишная полировка производилась с помощью щетки и пасты Detartine Z (Septodont, Франция). Состав пасты: диоксид кремния (43,44 г), силикат истолченного циркония (13,50 г), 35% раствор формальдегида (0,10 г), наполнитель (до 100 г), тимол.

Для очищения контактных поверхностей использовали воощеный флосс.

Всем пациентам проводилось обучение профессиональной гигиене полости рта, произведён подбор зубных паст, нитей, флоссов.

Случайным образом пациенты распределялись на две группы. В каждую группу вошел 51 пациент. Все пациенты были обеспечены ополаскивателями для домашнего использования. К ополаскивателю прилагался мерный стакан. С его помощью пациенты могли отмерить необходимую дозу ополаскивателя – 10мл.

Характеристика ополаскивателей, применяемых в исследовании:

1. Хлоргексидин биглюконат 0,05% - Хлоргексидина биглюконат раствор 20 % (эквивалентно содержанию хлоргексидина биглюконата - 0,5 г) - 2,5 мл. Вспомогательное вещество: Вода очищенная - до 1000 мл (Приложение В)

2. Ополаскиватель PerioPlus + Balance CHX 0.05%, (Curaprox, Швейцария). Состав: Вода, ксилит, полисорбат 20, натрия гидроксид, глицерин, ароматизатор, сукралоза, лимонная кислота, хлорида натрия, полилизин, феноксиэтанол, фторид натрия, диглюконат хлоргексидина, хлорид цетилпиридия, VP / VA сополимер, цитрусовый фруктовый экстракт Орэнтиум Амары. (Приложение Г).

Ополаскиватели были перелиты в емкости без этикеток. Действующее вещество в составе ополаскивателя было зашифровано специальным символом: ▲ – хлоргексидин 0,05%, ● - хлоргексидин 0,05% + CITROX[®]. Для удобства

использования и стандартизации клинической апробации, участникам были выданы мерки для определения объема ополаскивателя. (Рисунок 2.3)

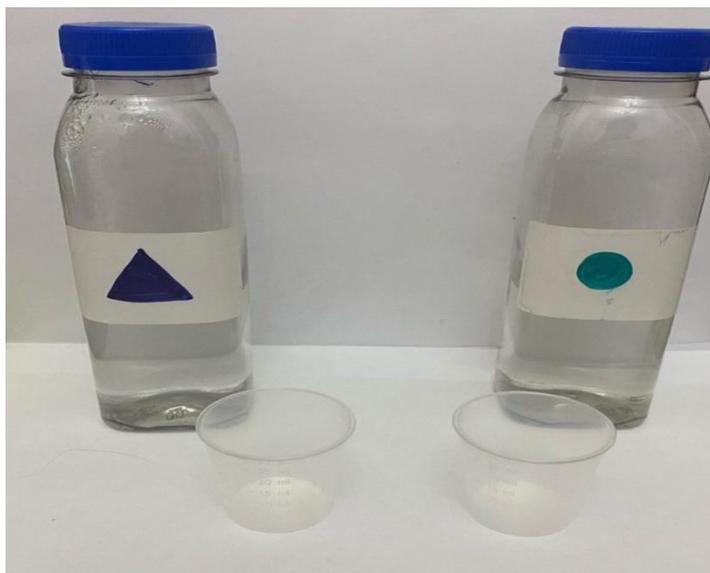


Рисунок 2.3 – Образцы ополаскивателей в емкостях без этикеток

Курс применения ополаскивателей составил 2 недели. Пациентам было рекомендовано использовать 10 мл ополаскивателя один раз в день после чистки зубов. Время экспозиции ополаскивателя – 10 секунд.

Пациенты приглашались на повторные осмотры спустя 14 дней и 1 месяц после начала исследования. На осмотре производилось повторное определение индексов гигиены, воспаления и кровоточивости.

Помимо сбора объективных данных, участники должны были ответить на небольшой опросник, в котором необходимо было описать субъективные ощущения после использования ополаскивателя. (Приложение Д) Опрос проводился с помощью электронного ресурса <https://www.google.ru/forms/>. Опрос проводился анонимно, участник исследования указывали только ополаскиватель, которым они пользовались в течении клинической апробации ополаскивателей. Участники должны были отметить нежелательные эффекты, если они имелись. Также участниками оценивались органолептические свойства ополаскивателя. Компьютерная обработка результатов проводилась с помощью сайта <https://www.google.ru/forms/> и программы Excel.

2.3 Статистическая обработка данных клинического исследования

Статистический анализ данных проводили в программе GraphPad Prism версии 9.2.0 и R версии 4.1.2 с библиотеками *lme4* версии 1.1-27.1 (для построения смешанных линейных моделей) и *emmeans* версии 1.7.1-1 (для апостериорного анализа). Для категориальных данных рассчитывали частоты, группы сравнивали точным критерием Фишера. Для количественных данных рассчитывали среднее значение \pm 95% доверительный интервал (ДИ). При оценке применимости математических моделей оценивали нормальность распределения остатков моделей методом построения Q-Q графика. Различия в средних двух групп оценивали t-тестом Стьюдента. Динамику измеряемых показателей во времени между двумя группами оценивали обобщенными смешанными линейными моделями (GLMM) с апостериорным тестом Тьюки. Статистическую значимость принимали при p значении <0.05 .

2.4 Лабораторно-микробиологический контроль эффективности местного лечения хронического гингивита

Контроль эффективности местного лечения при хроническом катаральном гингивите проводили с помощью традиционного бактериологического исследования трёхкратно: при обращении, через 14 суток и спустя 1 месяц после проведённого лечения. Для определения количественной и качественной контаминации слизистой оболочки десны бактериями и грибами использовали классический бактериологический метод посева и последующего культивирования, в аэробных и строго анаэробных условиях. Взятие материала проводили с зоны десневого желобка между верхними молярами с помощью микробраша, который помещали в транспортную среду Эймса. В таком виде материал доставлялся в бактериологическую лабораторию, где проводился количественный посев петлёй по методу Мельникова-Царёва на 3 сектора путём последовательного истощения.

Температурный режим для транспортировки и хранения материала был установлен в соответствии с рекомендациями при температуре +4°C, посев проводили не позднее суток от момента взятия материала. Температурный режим для культивирования был +37°C, контроль роста колоний выполняли на 5-7 сутки для анаэробов, 2-е сутки для стафилококков и грибов.

Для выделения анаэробных бактерий (пародонтопатогенная группа) и представителей микроаэрофильной группы (актиномицеты, стрептококки) посев осуществляли на питательную среду M832 (производства HiMedia Laboratories Pvt. Limited, Индия) с добавлением 5% крови и стимуляторами роста (геминном – 0,005; менадионом – 0,0005 мг/л). Полученный после автоклавирования 5% гемагар использовали для анаэробного культивирования, которое осуществлялось в анаэроостате HiAnaerobic System Mark III (HiMedia, Индия).

Для идентификации полученных штаммов бактерий использовали наборы для идентификации по биохимическим свойствам *Biochemical Identification Test Kits* (HiMedia Labs Pvt. Limited, Индия).

Для выделения и культивирования дрожжевых грибов рода *Candida* spp. использовали агар Сабуро и хромогенную питательную среду M1297 производства той же фирмы, позволяющую селективно выделять и идентифицировать дрожжевые грибы в смешанных смешанных культурах.

Количественный учёт выросших колоний в посевах по Мельникову-Царёву проводили с применением автоматизированного способа на аппарате Scan500 (Interscience, France) (Рисунок 2.4). Результат подсчёта колоний выражали через десятичный логарифм степени обсеменённости для каждого конкретного посева. Например, при количестве колоний на питательной среде 10^6 КОЕ, $\lg = 6,0$.



Рисунок 2.4 – Учёт результатов количественного посева на аппарате «Scan 500» (Interscience, Франция)

2.5 Лабораторный этап исследования

Лабораторное исследование проводилось в лаборатории кафедры микробиологии, иммунологии, вирусологии МГМСУ им. А. И. Евдокимова.

Для решения поставленных задач в первую очередь мы провели лабораторную оценку антисептических свойств комбинации запатентованного комплекса биофлавоноида CITROX[®] и хлоргексидина в концентрациях 0,05% и 0,2% в отношении основных пародонтопатогенов.

Бактериологический метод исследования был реализован в методике по автоматическому программируемому культивированию бактериальных популяций, с целью определения тенденции формирования кривой, сопоставимой основным точкам развития популяции в периодической и полупериодической системе культивирования.

В лабораторном исследовании были использованы клинические изоляты микробных культур из коллекции кафедры микробиологии, иммунологии, вирусологии МГМСУ им. А. И. Евдокимова: *S. sanguis*, *P. intermedia*, *P. gingivalis*, *C. albicans*.

S. sanguis – грамположительная, неспорообразующая, неподвижная бактерия. Относится к факультативным анаэробам. При делении формируют цепи или пары кокков. Данный вид микроорганизмов играет ключевую роль в развитии заболеваний полости рта так как способствуют прикреплению других патогенных микроорганизмов. Обнаруживаются в составе микрофлоры десневой щели при генерализованном хроническом катаральном гингивите. (Дмитриева, 2015)

P. gingivalis - неподвижная, грамотрицательная, палочковидная, анаэробная, патогенная бактерия. Она образует черные колонии на кровяном агаре. Данная бактерия выделяется при всех формах пародонтита и одним из пародонтопатогенов. (Вертиева, 2013)

P. intermedia - анаэробные овоидные бактерии, неспорообразующие. Имеет эндотоксин (липополисахарид; LPS) в составе клеточной оболочки. ЛПС индуцирует иммунный ответ, вызывая лихорадку, цитотоксичность, фибринолиз. Это делает данный микроорганизм основным возбудителем заболеваний пародонта.

C. albicans это грибы, представители комменсальных микроорганизмов и членами резидентной микробиоты человека. Комменсализм — разновидность симбиоза, при которой выгоду извлекает только один партнёр (не принося видимого вреда другому) *Candida spp.* может трансформироваться условно-патогенный инвазивный патоген. *Candida* участвует в формировании биопленки, секретируют вирулентные белки и формируют гифальную систему. (Лабинский А.С., Костюкова Н. Н., Иванова С. М., 2010)

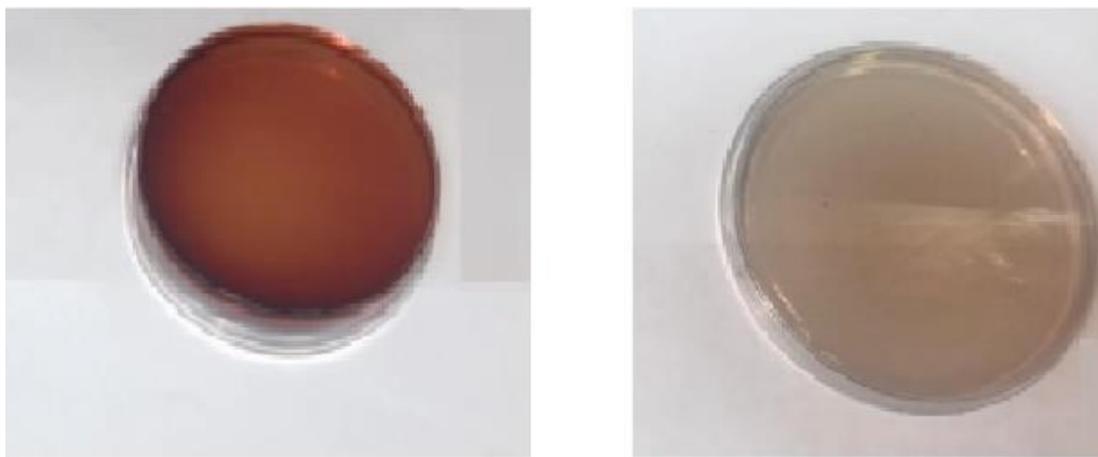
Первичный посев исследуемого материала проводили на следующие питательные среды производства Himedia Laboratories Pvt. Limited (Индия):

1) основа колумбийского кровяного агара (M144), с 5% (об/об) дефибрированной крови и селективной добавкой для выделения неспоровых анаэробов;

Состав питательной среды (грамм/литр): пептон – 22,00; крахмал – 1,10; натрия хлорид – 4,00; агар – 15,00. Посев предварительно помещали в анаэроустат

HiAnaerobic System Mark VI 67 («Himedia», Индия), а затем в термостат при температуре 36,9°C на 12 суток. (Рисунок 2.5 а)

2) хромогенный агар для грибов *Candida* (M1297). Поверочная идентификация чистоты культуры проводилась с помощью биохимических идентификационных тестов Biochem-Identification T-Kits («Himedia», Индия) и систем API («BioMérieux», Франция). (Рисунок 2.5б)



а)

б)

Рисунок 2.5 – Питательные среды. а) колумбийский кровяной агар
б) хромогенный агар

Состав питательной среды (грамм/литр): пептический перевар животной ткани – 15,00; калия гидрофосфат – 1,00; хромогенная смесь – 11,20; хлорамфеникол – 0,50; агар – 15,00. Культуру помещали в термостат на 48 часов. Температура культивирования составляла 30,2°C.

Базовой методикой для проведения лабораторной части исследования стала термостатирующая роторная система – RTS-1 («Biosan», Латвия), осуществляющая современный тип перемешивания за счет формирования эффекта диффундирования вихревого типа. Осуществленный современный тип перемешивания, позволяет взвеси (бактериальные клетки в питательном бульоне) перемешиваться за счет вращения пробирки вокруг своей оси, благодаря чему происходит эффективное диффундирование вихревого типа, Трактовка

результатов осуществлялась по изменению показателя оптической плотности (показатель в единицах МакФарланда) при длине волны $\lambda=850$ нм.

Технические характеристики системы представлены в таблице 2.1.

Таблица 2.1 – Технические характеристики (основные)

Диапазон измерений	0–8 OD при 19–31 мл (0–19 OD $\lambda 600$ нм эквивалент).
Длина волны (λ)	850 нм
Точность измерения	± 0.3 OD
Источник света	ИК светодиод
Диапазон установки температуры	+3°C ... +65°C
Стабильность температуры	± 0.15 °C
Диапазон регулирования скорости (RPM)	55–2010 об/мин

Чувствительность выделенных штаммов определялась с использованием авторской методики серийных разведений, разработанной коллективом кафедры микробиологии, вирусологии, иммунологии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А. И. Евдокимова.

Объем микробной взвеси 5 мл. Исходное оптическое значение данной взвеси составило 0,5 mcf ($1,5 \times 10^8$ КОЕ).

Центрифужные пробирки объемом 50 мл с мембранным фильтром (Швейцария) со стерильным питательным бульоном, микробной взвесью и одним из отягощающих компонентов, в нашем случае это биофлавоноид CITROX.

Биокультивирование микробных популяций проводили в запараллеленной системе персональных биореакторов, с использованием жидких питательных среды производства Himedia Laboratories Pvt. Limited (Индия).

Для подтверждения жизнеспособности культуры, а также корреляции оптической плотности с количественной характеристикой культивируемой комбинации, проводились высевы 1 мл взвеси на плотную питательную среду. Забор проводился в условиях ламинарного бокса в начале экспоненциальной фазы (период ускоренного развития клеток) и в окончании истинного

экспоненциального прироста клеток, с использованием автоматической пипетки и стерильных наконечников. (Байкулова С. Б., Шелеметьева Г.Н., 2021)

2.6 Статистические методы обработки данных лабораторного исследования

Для статистического анализа экспериментальных методик автоматического культивирования использовался метод построения регрессионной зависимости (парабола второго порядка), с оценкой критерия Фишера и коэффициентом корреляции Пирсона. При этом применялся метод наименьших квадратов, основанный на минимизации суммы квадратов отклонений некоторых функций от искомым переменных. Критерий Фишера (критерий рассеяния) применялся для проверки равенства дисперсий двух выборок. $p < 0,05$ считалось как статистически значимое различие. Достоверность считалась высокой если $p < 0,001$.

Статистическая обработка проводилась с использованием пакетов прикладных компьютерных программ Statistica 12.0 (TIBCO Software Inc.), Microsoft Office 16.38 (Microsoft Corp.). (Байкулова С. Б., Шелеметьева Г.Н., 2021)

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 Результаты клинического осмотра

Для исследования были отобраны 102 человека с диагнозом хронический генерализованный катаральный гингивит. Пациенты жаловались на кровоточивость десен, особенно при чистке зубов (63%). Также пациенты жаловались на неприятный запах изо рта (37%). Часть пациентов отметили наличие неприятных ощущений, чувство зуда (7%), 32% обследуемых не предъявляли никаких жалоб.

При внешнем осмотре у пациентов была сохранена конфигурация лица, регионарные лимфатические узлы не увеличены, безболезненны при пальпации. Мягкие зубные отложения на всех поверхностях зубов, наличие наддесневого зубного камня на оральной поверхности фронтальных зубов нижней челюсти. Папиллярная десна гиперемирована, отечна, цианотична. Отмечалась кровоточивость при зондировании. Пародонтологические карманы глубиной более 3мм отсутствовали. Патологическая подвижность зубов отсутствовала. Гноетечение отсутствовало.

Всем пациентам была проведена контрольная ОПТГ. На ОПТГ: целостность кортикальных пластин вершин межальвеолярных перегородок не нарушена, высота сохранена.

После постановки диагноза пациентов разделили на две группы.

В первую группу вошли 30 женщин и 21 мужчина. Во вторую группу были включены 28 женщин и 23 мужчины. В выборку исследования вошли молодые люди в возрасте от 18 до 30 лет. Средний возраст в первой группе – 24.5, а во второй 24.8. (Рисунок 3.1)

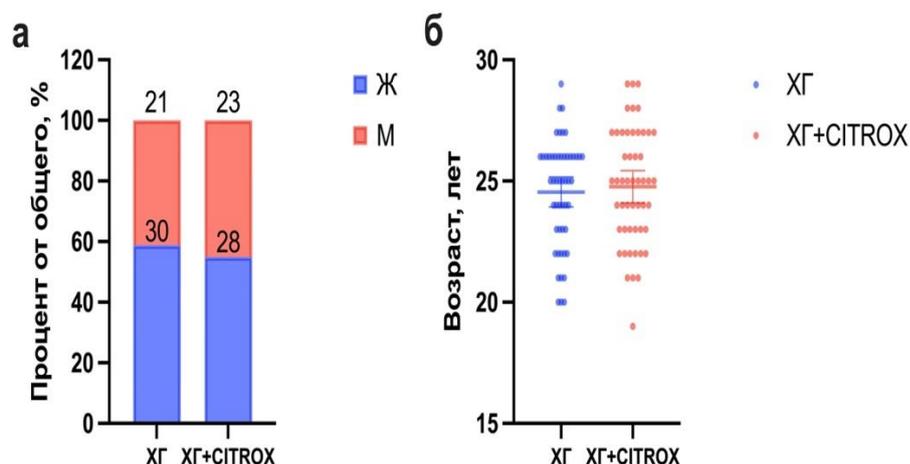


Рисунок 3.1 – Половой и возрастной состав групп

Распределение по полу в группах. Точный тест Фишера; (б) — Распределение по возрасту в группах. t-тест Стьюдента. Среднее значение \pm 95%ДИ; Статистическая значимость при р значении <0.05 .

Данные представлены как частоты, среднее значение \pm SD, * - среднее значение \pm SEM; Статистические тесты – точный тест Фишера, t-тест Стьюдента, двухфакторный дисперсионный анализ с повторными измерениями; статистически значимая разница между значениями отмечена полужирным шрифтом при р значении <0.05 .

Данные индексной оценки в ходе клинической части исследования представлены в таблице 3.1.

Таблица 3.1 – Результаты клинических данных на момент начала исследования

Параметры	СНХ (n=51)	Р знач. внутри гр.	СНХ+CITRO X (n=51)	Р знач. внутри гр.	Средняя разность \pm 95%ДИ	Р знач. между гр.
Пол ж/м (%)	30 (58.82%) / 21 (41.18%)		28 (54.90%) / 23 (45.10%)			0.8417
Возраст	24.5 (23.9 – 25.2)		24.8 (24.1 – 25.4)		-0.22 (-1.12 – 0.69)	0.6358
TQНPI Неделя 0	3.28 (3.2 – 3.35)		3.19 (3.12 – 3.27)		0.09 (-0.02 – 0.19)	0.1057
SBI Неделя 0	2.8 (2.72 – 2.89)		2.77 (2.69 – 2.85)		0.04 (-0.08 – 0.15)	0.5445
РМА (%) Неделя 0	60.1 (58.7 – 61.4)		60.8 (59.4 – 62.1)		-0.682 (-2.57 – 1.2)	0.4766

Статистический анализ не выявил значимой разницы в показателях сравниваемых групп (точный критерий Фишера, t-тест Стьюдента, GLMM с апостериорным тестом Тьюки). На исходном этапе группы неразличимы, таким образом данную выборку возможно использовать для исследования и сопоставительного анализ эффективности изучаемых ополаскивателей.

3.2 Результаты лабораторно-микробиологический контроль эффективности местного лечения хронического гингивита

При сравнительном анализе количественных параметров микробной обсеменённости слизистой оболочки десны (контаминации) мы провели группировку суммарных показателей микробного числа по основным кластерам в зависимости от потенциальной патогенности: 1-резидентной микрофлоры (нормобиоты), 2-стрептококковой микрофлоры, 3-пародонтопатогенной микрофлоры (патобиоты) и 4-грибковой микрофлоры, а также 5- общая обсеменённость.

Основные представители резидентной микробиоты были представлены 16 таксонами микроорганизмов, к которым относились *Actinomyces spp.*, *Bifidobacterium spp.*, *Corynebacterium spp.*, *Neisseriae spp.*, *Lactobacillus spp.*, *Leptotrichia spp.*, *Fusobacterium spp.*, *Streptococcus spp.* (*S. salivarius*, *S. mutans*), *Peptococcus spp.*, *Veillonella spp.* Кластер стрептококков был наиболее часто встречающимся и представлен преимущественно альфа-зеленящими микроаэрофильными видами – *S. sanguis*, *S. oralis*, *S. mitis*, *S. constellatus*, каждый из которых определялся с частотой от 17,6 % (*S. constellatus*) до 100% случаев (*S. sanguis*). В 19,6 % случаев определяли бета-гемолитические стрептококки *S. pyogenes* и *S. pneumoniae*.

К патобиоте относили представителей всех пародонтопатогенных видов (наиболее часто определяли *P. gingivalis*, *P. intermedia*, *T. forsythia*), а также стафилококки (*S. aureus*, *S. epidermidis*), *Peptostreptococcus anaerobius*, *Propionibacterium spp.*, однако их частота не превышала 40%. Кластер грибов был

самым малочисленным по видовому составу и включал представителей 3-х видов дрожжевых грибов рода *Candida* – *C. albicans* (2/3 всех изолятов грибов), *C. krusei*, *C. glabrata* (единичные находки).

Результаты исследования в группе 1, получавшей ополаскивания 0,05% хлоргексидина биглюконата представлены в таблице 3.2

Исходные показатели нормобиоты были на уровне верхней границы установленной нормы (5-7 lgКОЕ), а количество стрептококков – существенно превышало её и составляло 8,1 lgКОЕ (в норме: 4-7 lgКОЕ). В значительном количестве определялись представители патобиоты (6,2±0,5 lgКОЕ), которые в норме, как правило, отсутствуют или определяются в единичных случаях. Аналогичные данные получены по обсеменённости грибами, которая в 2 раза превышала допустимую норму и составляла 4,4±0,4 (в норме: до 2 lgКОЕ). Следовательно, при обострении хронического катарального гингивита отмечаются существенные сдвиги в составе десневого микробиоценоза, которые выражаются в достоверном увеличении степени микробной контаминации.

Таблица 3.2 – Параметры микробной контаминации слизистой оболочки десны в группе 1 (логарифмическое микробное число, lg КОЕ)

Кластеры микробиоты	До лечения	14 суток	30 суток
Нормобиота	7,5±0,4	4,3±0,4*	6,5±0,5**
Патобиота	6,2±0,5	3,8±0,5*	4,6±0,4**
Стрептококки	8,1±0,5	4,5±0,4*	6,1±0,5**
Дрожжевые грибы кандиды	4,4±0,4	0*	2,8±0,4**
Общая обсеменённость	8,6±0,4	4,8±0,4*	6,8±0,5**
Примечание: * снижение микробного числа, достоверность 95% (p < 0,05) ** увеличение микробного числа, достоверность 95% (p < 0,05)			

В первый контрольный срок 14 суток после проведённого лечения с использованием 0,05% хлоргексидина биглюконата местно в целом наблюдалась благоприятная динамика показателей, а именно наблюдалось их статистически достоверное снижение. Особенно резко снижалось количество патогенной микробиоты и стрептококков, а дрожжевые грибы не определялись в диагностически значимом количестве.

Во второй контрольный срок – через 1 месяц, картина микробного пейзажа в целом оставалась благоприятной. Показатель нормобиоты увеличивался, но оставался в пределах нормы - $6,5 \pm 0,5$ lgКОЕ. Однако выявлены некоторые негативные тенденции. В частности, нарастала контаминация пародонтопатогенной микробиотой с $3,8 \pm 0,5$ до $4,6 \pm 0,4$ lgКОЕ и резко увеличивался стрептококковый компонент – с $4,5 \pm 0,4$ до $6,1 \pm 0,5$ lgКОЕ. Также восстанавливалась популяция дрожжевых грибов, причём их количество превышало норму и составляло $2,8 \pm 0,4$ lgКОЕ. Все изменения по сравнению с первым контрольным сроком были статистически достоверны ($p < 0,05$).

Аналогичные исследования были выполнены нами в группе пациентов, использующих ополаскиватель на основе биофлавоноида CITROX в комбинации с хлоргексидином 0,05%. Результаты оценки представлены в таблице 3.3.

Таблица 3.3 – Параметры микробной контаминации слизистой оболочки десны в группе 2 (логарифмическое микробное число, lg КОЕ)

Кластеры микробиоты	До лечения	14 суток	30 суток
Нормобиота	$7,7 \pm 0,5$	$4,0 \pm 0,4^*$	$6,6 \pm 0,4^{**}$
Патобиота	$6,1 \pm 0,4$	$3,1 \pm 0,4^*$	$3,3 \pm 0,4$
Стрептококки	$8,0 \pm 0,5$	$3,6 \pm 0,5^*$	$4,1 \pm 0,4$
Дрожжевые грибы кандиды	$4,6 \pm 0,4$	0*	0
Общая обсеменённость	$8,2 \pm 0,4$	$4,1 \pm 0,4^*$	$6,7 \pm 0,5^{**}$
Примечание: * снижение микробного числа, достоверность 95% ($p < 0,05$) ** увеличение микробного числа, достоверность 95% ($p < 0,05$)			

Обращало на себя внимание то, что исходные показатели нормобиоты в группе 2 также были на уровне верхней границы установленной нормы, а количество стрептококков – существенно превышало её и составляло $8,0$ lgКОЕ. В значительном количестве определялись представители патобиоты ($6,1 \pm 0,4$ lgКОЕ). Аналогичные данные получены по обсеменённости грибами, которая более, чем в 2 раза превышала допустимую норму и составляла $4,6 \pm 0,4$ lgКОЕ. Следовательно, выборка пациентов в группы сравнения 1 и 2 была без статистических различий по рассматриваемым показателям, то есть однородной.

В первый контрольный срок 14 суток после проведённого лечения с использованием препарата «CITROX» местно в целом также наблюдалась благоприятная динамика показателей, которая выражалась в их статистически достоверном снижении. Особенно выраженным было снижение количества пародонтопатогенной микробиоты и стрептококков (примерно в 2 раза), а дрожжевые грибы не определялись в диагностически значимом количестве вообще, так же, как и в группе 1.

Во второй контрольный срок – через 1 месяц, картина микробного пейзажа была благоприятной. Показатель нормобиоты увеличивался, но оставался в пределах нормы и достоверно не отличался от такового в группе 1 ($6,6 \pm 0,4$ IgKOE). Количество пародонтопатогенной микробиоты не менялось и оставалось стабильным $3,3 \pm 0,4$ IgKOE. Так же совсем не увеличивался и стрептококковый компонент – $4,1 \pm 0,4$ IgKOE. Не отмечено в диагностически значимом количестве восстановления популяции дрожжевых грибов. Следовательно, по сравнению с первым контрольным сроком статистически достоверно увеличивалось только микробное число нормобиоты и ($p < 0,05$).

Общая обсеменённость слизистой оболочки полости рта в обеих группах была высокой на начальном этапе (до лечения) и далее менялась приблизительно одинаково – в первый контрольный срок снижалась почти в 2 раза, а во второй контрольный срок увеличивалась, но не превышала установленной нормы (Царев В. Н. с соавт., 2019).

Резюмируя полученные нами, данные следует отметить, что применение биофлавоноида «CITROX» для местного лечения обострений хронического катарального гингивита у пациентов в группе 2 показало более высокую эффективность по сравнению с традиционным лечение с использованием 0,05% хлоргексидина биглюконата, что выражалось в стабилизации микробиоценоза, достоверном снижении главного этиологического агента воспаления – стрептококков, а также пародонтопатогенов и дрожжевых грибов. По-видимому, этот эффект определяется добавлением активных растительных компонентов – биофлавоноидов (в составе препарата «CITROX»), что подтверждено нашими

экспериментальными исследованиями *in vitro* с соответствующими штаммами микроорганизмов.

3.3 Результаты лабораторного исследования

Опираясь на результаты лабораторно-клинического исследования, была проведена лабораторная оценка антисептических свойств комплекса биофлавоноидов CITROX и хлоргексидина, а также чистого хлоргексидина в отношении пародонтопатогенной микробиоты.

В контрольной пробирке по результатам культивирования клинического изолята *S. sanguis* была зафиксирована адаптивная фаза продолжительностью до 4 часа исследования. С 4 по 10 час эксперимента был зафиксирован период ускоренного развития, с внутренним разделением на этапы: ускоренного роста (4–7 час), ускоренного деления (7–10). Экспоненциальный период был средним по продолжительности, с достижением к 14 час ключевого показателя α (максимальное значение оптической плотности в окончании периода P-2) – $4,54 \pm 0,3$ mcf. Непродолжительный период отрицательного ускорения в составе фазы F-2, ознаменовал достижением бактериальной культурой ключевого показателя оптической плотности β (максимальная валовая концентрация клеток – М-концентрация) – $4,87 \pm 0,3$ mcf (16 час). Стационарная фаза развития клеток (F-3) подразумевала статичное положение показателя оптической плотности, за счет равновесия вновь образующихся и отмирающих клеток, однако, при анализе кинетики развития культуры в данном временном промежутке, отмечалось незначительное колебание OD, которое в свою очередь, существенно не влияло на тенденцию развития бактериальной группы. Средний показатель оптической плотности в данном промежутке – $4,97 \pm 0,3$ mcf (16–22 час). Начиная с 23 часа культивирования отмечалась фаза ускоренного, а затем логарифмического отмирания бактериальных клеток. (Рисунок 3.2)

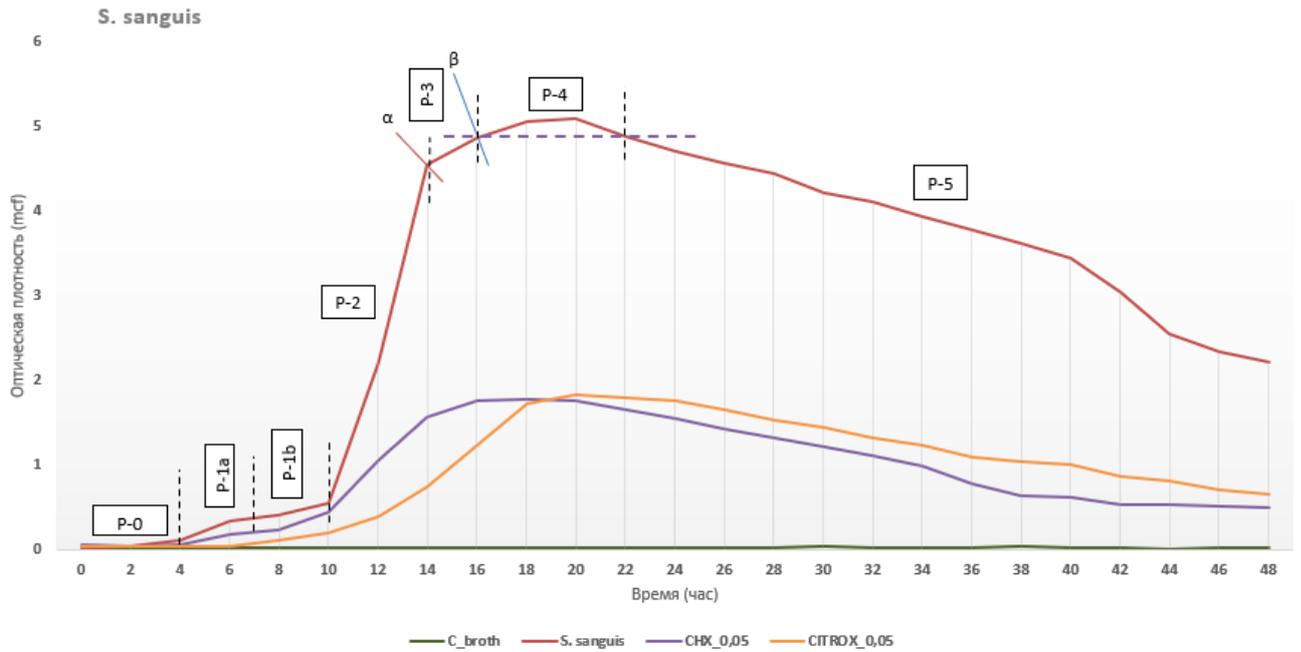


Рисунок 3.2 – Автоматическое культивирование. *S. sanguis*. Общий вид. (Временные границы, обозначенные пунктиром, характерны для контрольного образца)

По результатам культивирования клинического изолята *S. sanguis* с применением исследуемых образцов (CHX_0,05% и CITROX_0,05%), при максимально низких разведениях в питательном бульоне, отмечалась пролонгация фазы адаптивного нахождения клеток только для образца CITROX_0,05% (до 6 часа). В обоих исследуемых образцах период ускоренного развития бактериальной популяции отмечался постепенным нарастанием генеративной активности клеток, что было характерно отражено на кинетике формирования кривой на графике. Образец CHX_0,05% продемонстрировал более высокую скорость изменения оптической плотности в экспоненциальной фазе, что скорее всего соответствовало интенсивности клеточного развития в пробирке. При этом бактериальный прирост в исследуемом образце CITROX_0,05% характеризовался постепенным увеличением, что и отражалось на графике культивирования. Показатель оптической плотности при М-концентрации (показатель β): CHX_0,05% (16 час) – $1,76 \pm 0,3$ mcf (снижение относительно контрольного образца на 63,9%), CITROX_0,05% (20 час) – $1,83 \pm 0,3$ mcf (снижение относительно контрольного образца на 62,4%). При сравнении

исследуемых образцов между собой отмечалась статистически достоверность относительно скорости бактериального прироста, а также во временной задержке начала логарифмической фазы. (Байкулова С.Б. 2022)

По результатам культивирования клинического изолята *S. sanguis* с применением исследуемых образцов (СНХ_0,2% и СІТRОХ_0,2%), при максимально низких разведениях в питательном бульоне, на графике кривых роста регистрировалась наибольшая степень задержки экспоненциального развития – до 8 и 10 часа соответственно. Исследуемый образец СІТRОХ_0,2% продемонстрировал максимально-низкую скорость генеративной активности бактериальных клеток, и тенденция формирования кривой была близка к линейному типу. За счет удлинения периодов первоначальной активности клеток все основные ключевые точки культивирования были также пролонгированы, и при этом статистически достоверно ниже, относительно контрольного образца. Показатель β : СНХ_0,2% (18 час) – $1,32 \pm 0,3$ mcf (снижение относительно контрольного образца на 72,9%), СІТRОХ_0,05% (22 час) – $1,23 \pm 0,3$ mcf (снижение относительно контрольного образца на 74,4%). (Рисунок 3.3, таблица 3.4).

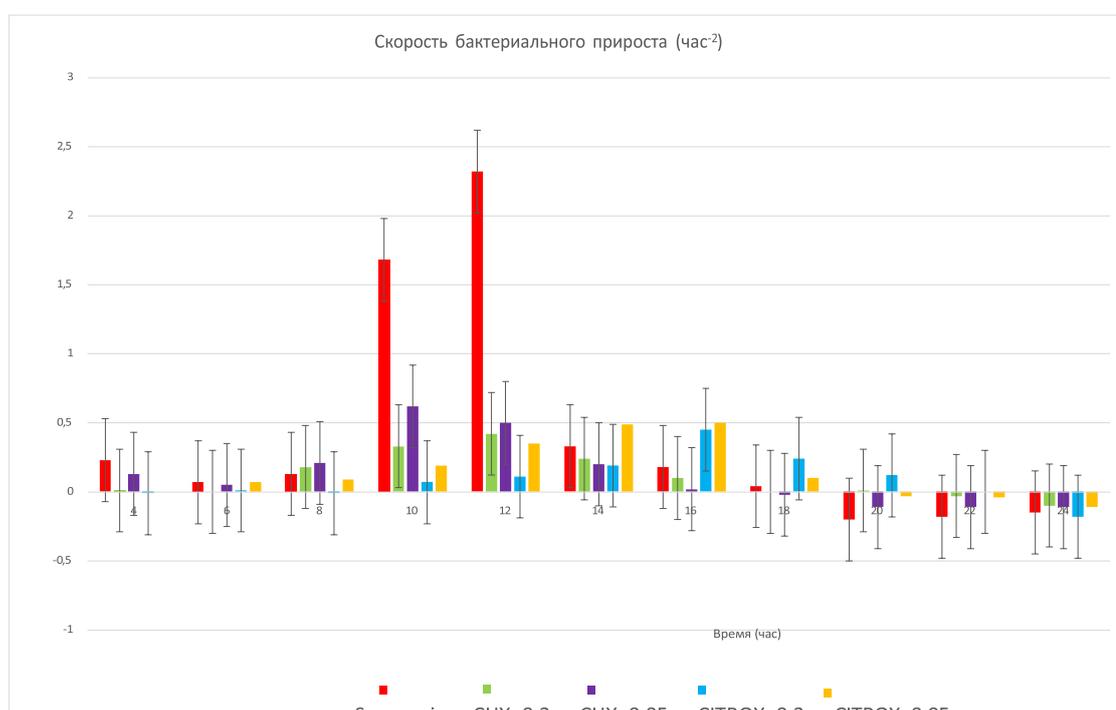


Рисунок 3.3 – Скорость бактериального прироста *S. sanguis*

Таблица 3.4 – Ключевые точки развития при периодическом типе культивирования *S. sanguis*

Параллель		<i>S. sanguis</i>		CHX_0,2		CHX_0,05		CITROX_0,2		CITROX_0,05	
	оптическая плотность* / время	OD (mcf)	время (час)	OD (mcf)	время (час)	OD (mcf)	время (час)	OD (mcf)	время (час)	OD (mcf)	время (час)
	фаза / период										
I	Адаптивная фаза	0,11	4	0,05	8	0,05	4	0,06	10	0,04	6
II	Экспоненциальная фаза	4,87	16	1,32	18	1,76	16	1,23	22	1,83	20
II.1	Период ускоренного развития (P1)	0,54	10	0,05	8	0,44	10	0,42	16	0,39	12
II.2	Период логарифмического развития (P2), показатель α	4,54	14	1,22	16	1,56	14	1,11	20	1,73	18
II.3	Период отрицательного ускорения (P3), показатель β	4,87	16	1,32	18	1,76	16	1,23	22	1,83	20
III	Стационарная фаза (OD-среднее)	4,97	16-22	1,31	18-24	1,76	16-20	1,23	22-24	1,79	20-24
IV	Фаза гибели	x	22-48	x	24-48	x	20-48	x	24-48	x	24-48

* - $\pm 0,3$ mcf

По результатам культивирования клинического изолята *P. gingivalis*, в контрольной пробирке отмечалась увеличение лаг-фазы до 6 часа культивирования. Скорость метаболизма у данной культуры относительно невелика, поэтому отмечается явно выраженный период ускоренного развития клеток (P-1). Экспоненциальная фаза нахождения культуры отмечалась длительностью преобладания (12-26), с периодом диауксийного перехода на промежутке 16-18 час. Логарифмический пик (показатель α) был отмечен на 22 час эксперимента, с показателем оптической плотности $6,78 \pm 0,3$ mcf. Период отрицательного ускорения был отмечен непродолжительным временным отрезком. В эту фазу происходит замедление скорости размножения, а время генерации увеличивается. В эту фазу происходит истощение среды и

накапливаются токсические вещества, ингибирующие развитие культуры. Достижение М-концентрации (показатель β) было отмечено на 26 час культивирования ($7,14 \pm 0,3$ мсф). Фаза стационарного равновесия не отмечена изменением оптического числа, тем самым обуславливая факт отсутствия изменения равновесия среди отмирающих и вновь образующихся клеток. Средний показатель оптической плотности в данном промежутке - $7,2 \pm 0,3$ мсф (26-36 час). (Рисунок 3.4)

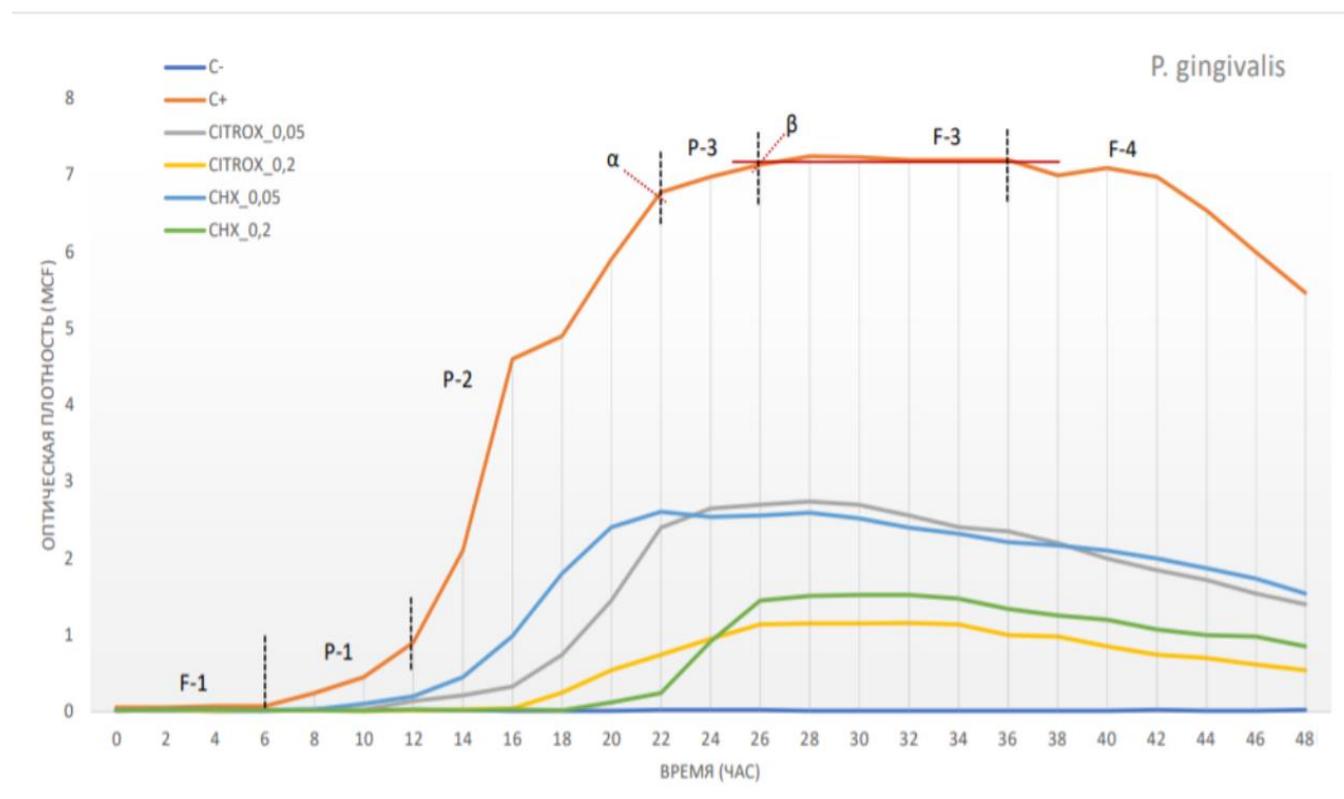


Рисунок 3.4 – Автоматическое культивирование. *P. gingivalis*. Общий вид. (Временные границы, обозначенные пунктиром, характерны для контрольного образца)

По результатам анализа кривых развития образцов с применением комбинации CITROX и хлоргексидин в концентрации 0,2% отмечалась почти трехкратная задержка начала экспоненциальной фазы. Адаптивная фаза отмечалась до 16 часа эксперимента, с последующим линейным типом развития клеток. Достижение М-концентрации было одновременным с контрольным образцом, однако отмечается явно выраженное бактерицидное действие образца,

которое выражено в сравнительно более низких показателях оптической плотности в ключевых фазах развития популяции. Средний показатель оптической плотности для данного образца - $1,11 \pm 0,3$ mcf (26-34 час). Образец с применением только хлоргексидина в концентрации 0,2% также продемонстрировал существенную пролонгацию адаптивной фазы, которая превышала образец с добавлением комплекса биофлавоноидов. В данном варианте отмечалось наличие первоначального периода клеточного развития (18-22 час), который в последствии перешел в незначительный по продолжительности и интенсивности лог-скачок. Экспоненциальная фаза отмечена до 26 часа культивирования, что соответствовало предыдущему образцу. Средний показатель оптической плотности был статистически достоверным относительно контроля ($1,5 \pm 0,3$ mcf), но существенно не отличалась от образца с добавлением комплекса CITROX. Фаза гибели микробной популяции была сравнительно одинакова между данными образцами по тенденции развития и скорости спада кривой.

При культивировании образцов с концентрацией 0,05%, аналогично предыдущим образцам отмечалась пролонгация лаг-периода до 8 и 10 часа (СНХ_0,05 и CITROX_0,05 соответственно). Генеративная скорость в экспоненциальном периоде была ниже, относительно контрольного образца, а переход в отрицательное ускорение, наоборот, более быстрый. Для образца СНХ_0,05 — на промежутке 20-22 час, с последующей средней оптической плотностью в стационарной фазе — $2,57 \pm 0,3$ mcf (22-28 час), а для образца CITROX_0,05 — на промежутке 24-30 час, с OD в стационарной фазе - $2,69 \pm 0,3$ mcf (24-28 час). Учитывая алгоритм разведения образцов при подготовке к культивированию, данные пробы также проявляют бактерицидное действие на изучаемый патоген, но с меньшей эффективностью, относительно предыдущих образцов. (Байкулова С. Б., 2022) Все вышеописанные результаты отображены в графиках на рисунках. (Рисунок 3.5, таблица 3.5)

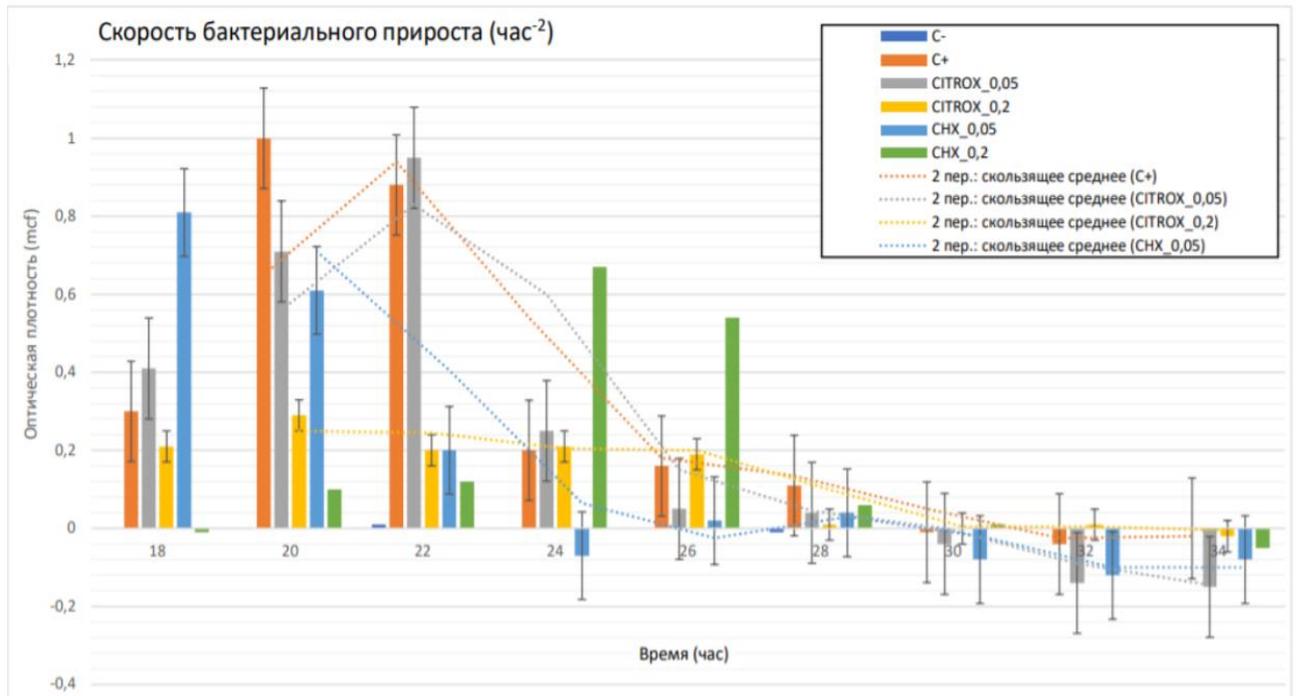


Рисунок 3.5 – Скорость бактериального прироста *P. gingivalis*

По результатам культивирования клинического изолята *P. intermedia* в контрольной пробирке первоначальные фазы развития анаэробной популяции отмечались до 12 часа культивирования. В период с 6 по 12 час прослеживался период ускоренного развития клеток, в котором по постепенному нарастанию оптической плотности прослеживались первичные генеративные признаки популяции (6-8 час - преобладание процесса роста клеток; 8-12 час - преобладание процесса первичного деления). Второй период (P-2) экспоненциальной фазы отождествлялся циклическим равномерным приростом биомассы, в результате которого к 22 часу экспериментального культивирования было достигнуто максимальное пиковое значение OD. Начиная с 23 часа эксперимента, в данной пробирке отмечалось снижение скорости деления клеток, что способствовало переходу в период отрицательного ускорения (P-3). На 24 час культивирования была достигнута максимальная концентрация биомассы (показатель ρ), что отражалось в стабилизации показателя оптической плотности - $5,54 \pm 0,3$ mcf. Фаза одновременного равновесного нахождения вновь образующихся и отмирающих клеток (стационарная фаза), имела достаточно длительную продолжительность,

без существенных признаков изменения концентрации биомассы. Фаза отмирания отмечалась постепенным увеличением нежизнеспособных клеток, с приобретением тенденции к экспоненциальной гибели микробной популяции. (Байкулова С.Б., Шелеметьева Г.Н, 2021)

Таблица 3.5 – Ключевые точки развития при периодическом типе культивирования *P. gingivalis*

Параллель		<i>P.gingivalis</i>		CITROX_ 0,05		CITROX_ 0,2		СНХ _0,05		СНХ_ 0,2	
		OD = (mcf)	время (час)	OD = (mcf)	время (час)	OD = (mcf)	время (час)	OD = (mcf)	время (час)	OD = (mcf)	время (час)
I	Адаптивная фаза	0,07	6	0,03	10	0,04	16	0,03	8	0,02	18
II	Экспоненциальная фаза	7,14	26	2,65	24	1,14	26	2,61	22	1,45	26
II.1	Период ускоренного развития (P1)	0,9	12	0,33	16	x	x	0,45	14	0,24	22
II.2	Период логарифмического развития (P2), показатель α	6,78	22	2,4	22	x	x	2,41	20	x	x
II.3	Период отрицательного ускорения (P3), показатель β	7,14	26	2,65	24	1,14	26	2,61	22	1,45	26
III	Стационарная фаза (OD-среднее)	7,2	26-36	2,69	24-30	1,11	26-34	2,57	22-28	1,5	26-34
IV	Фаза гибели	x	36-48	x	30-48	x	34-48	x	28-48	x	34-48

* $\pm 0,3$ mcf

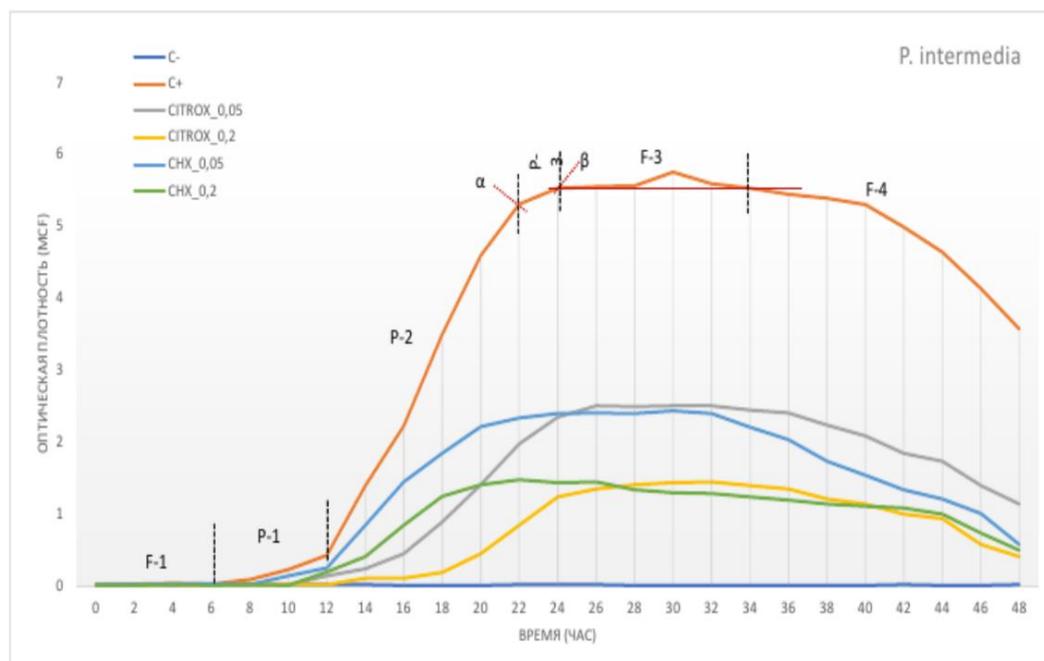
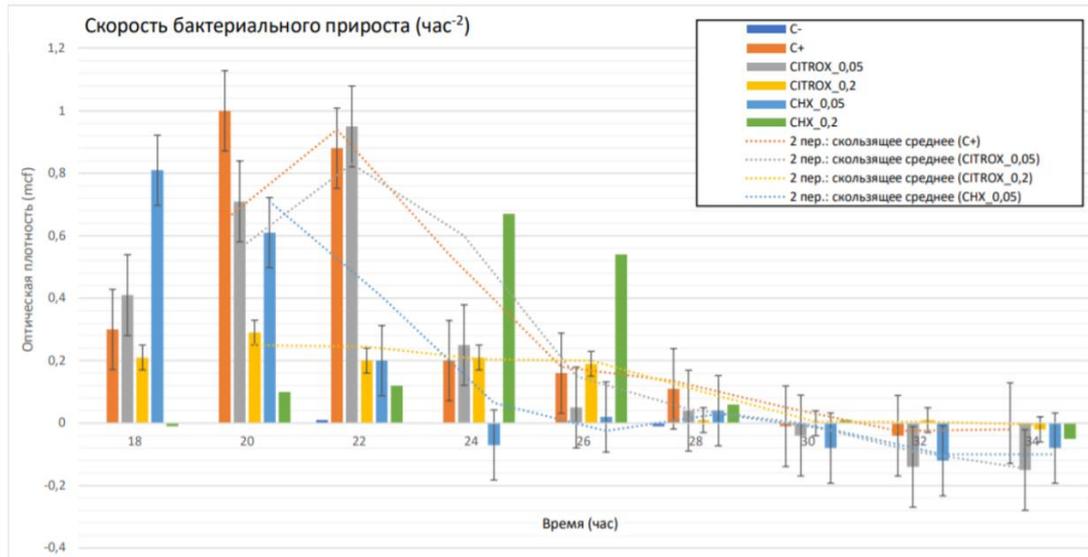


Рисунок 3.6 – Автоматическое культивирование. *P. gingivalis*. Общий вид. (Временные границы, обозначенные пунктиром, характерны для контрольного образца)

При анализе исследуемых образцов с концентрацией 0,05% хлоргексидина биглюконат, отмечалась незначительная пролонгация адаптивной фазы на 2 часа относительно предыдущего образца. Тенденция развития клеток в периоде ускоренного развития оставалась аналогичной контрольному образцу, однако, продолжительность данного периода была сокращена, что позволило перейти популяции в экспоненциальный прирост одновременно с контрольным образцом. Экспоненциальная фаза по своему характеру развития более чем в два раза была менее интенсивна относительно контрольного образца.

В образце, где к антисептическому агенту был добавлен CITROX. Отмечалась более существенная задержка адаптивного периода (до 10 часов), а также постепенный и длительный прирост клеток в периоде ускоренного развития (до 16 часа). Скорость прироста бактериальных клеток в экспоненциальной фазе была ниже, чем в предыдущих двух других образцах, что способствовало длительному процессу наращивания биомассы, и переходу культуры в стационарное равновесие в более отдаленные сроки. (Байкулова, Шелеметьева, 2021) (Рисунок 3.7, таблица 3.6)

Рисунок 3.7 – Скорость бактериального прироста *P. intermedia*Таблица 3.6 – Ключевые точки развития при периодическом типе культивирования *P. intermedia*

Параллель		<i>P. intermedia</i>		CITROX_0,05		CITROX_0,2		СНХ_0,05		СНХ_0,2	
		OD (mcf)	время (час)	OD (mcf)	время (час)	OD (mcf)	время (час)	OD (mcf)	время (час)	OD (mcf)	время (час)
I	Адаптивная фаза	0,03	6	0,02	10	0,11	16	0,02	8	0,01	10
II	Экспоненциальная фаза	5,54	24	2,51	26	0,41	28	2,34	22	1,41	20
II.1	Период ускоренного развития (P1)	0,43	12	0,45	16	0,19	18	0,25	12	0,41	14
II.2	Период логарифмического развития (P2), показатель α	5,32	22	2,35	24	1,24	24	2,22	20	1,25	18
II.3	Период отрицательного ускорения (P3), показатель β	5,54	24	2,51	26	1,41	28	2,34	22	1,41	20
III	Стационарная фаза (OD-среднее)	5,59	24-34	2,5	26-32	1,41	28-36	2,4	22-32	1,44	20-26
IV	Фаза гибели	x	34-48	x	32-48	x	36-48	x	32-48	x	26-48

* $\pm 0,3$ mcf

По результатам культивирования клинического изолята *S. albicans*, в контрольной пробирке фаза адаптивного состояния дрожжеподобных клеток отмечалась до 2 часа культивирования. Экспоненциальный скачок (фаза логарифмического развития популяции) имела ярко выраженные признаки передового разделения, с изменением тенденции кривой развития в зависимости от времени нахождения культуры в эксперименте. Период ускоренного развития (P-1), характеризующийся первоначальными признаками роста и деления клеток, был отмечен на промежутке 2-4час. Суммарная интенсивность развития популяции в данном промежутке постепенно увеличивалась, но оставалась на стадии физиологического приспособления, включающая процессы по индукции различных ферментов. Основной период геометрического развития популяции был отмечен с 4 часа эксперимента, с последующим достижением логарифмического пика (показатель α) к 10 часу. Показатель оптической плотности в данной точке – $5,89 \pm 0,3 \text{ mcf}$. Период P-3 – состояние отрицательного ускорения клеток. Данный период характеризуется замедлением скорости генерации новых популяций вследствие постепенного истощения питательной среды и накопления продуктов метаболизма. Достижение M-концентрации (показатель β) – 14 час ($6,41 \text{ mcf}$). Скорость вновь образующихся клеток становилась равной скорости отмирающих, тем самым с 14 по 18 час отмечалось стационарной находение культуры (фаза F-3). Средний показатель оптической плотности в стационарной фазе – $6,42 \pm 0,3 \text{ mcf}$, прироста биомассы не наблюдалось. С 18 часа эксперимента отмечалась фаза отмирания грибковой популяции. Скорость отмирания клеток была по принципу ускоренного спада, с приближением к логарифмическому характеру утраты биомассы. (Рисунок 3.8)

При анализе кривых роста исследуемых образцов, в каждой пробирке отмечалась пролонгация адаптивной фазы до 6 часа (относительного контрольного образца +4 часа). При анализе образцов, содержащих только хлоргексидин, отмечалось полное отсутствие периода ускоренного развития, а также снижение скорости бактериального прироста в момент нахождения клеток во второй фазе развития. При этом, в данных образцах отмечалось более раннее

достижение пикового показателя логарифмической прогрессии, следовательно, и ранний переход в стадию отрицательного ускорения: CHX_0,05 – показатель $\alpha = 2,8 \pm 0,3$ mcf (12 час), CHX_0,2 – показатель $\alpha = 1,85 \pm 0,3$ mcf (10 час). Время нахождения культуры в фазе стационарного равновесия было более длительным. Средний показатель оптической плотности: CHX_0,05 – $3,23 \pm 0,3$ mcf (относительное отклонение / контроль – 49,69%), CHX_0,2 – $2,39 \pm 0,3$ mcf (относительное отклонение / контроль – 62,77%). (Рисунок 3.9, таблица 3.7)

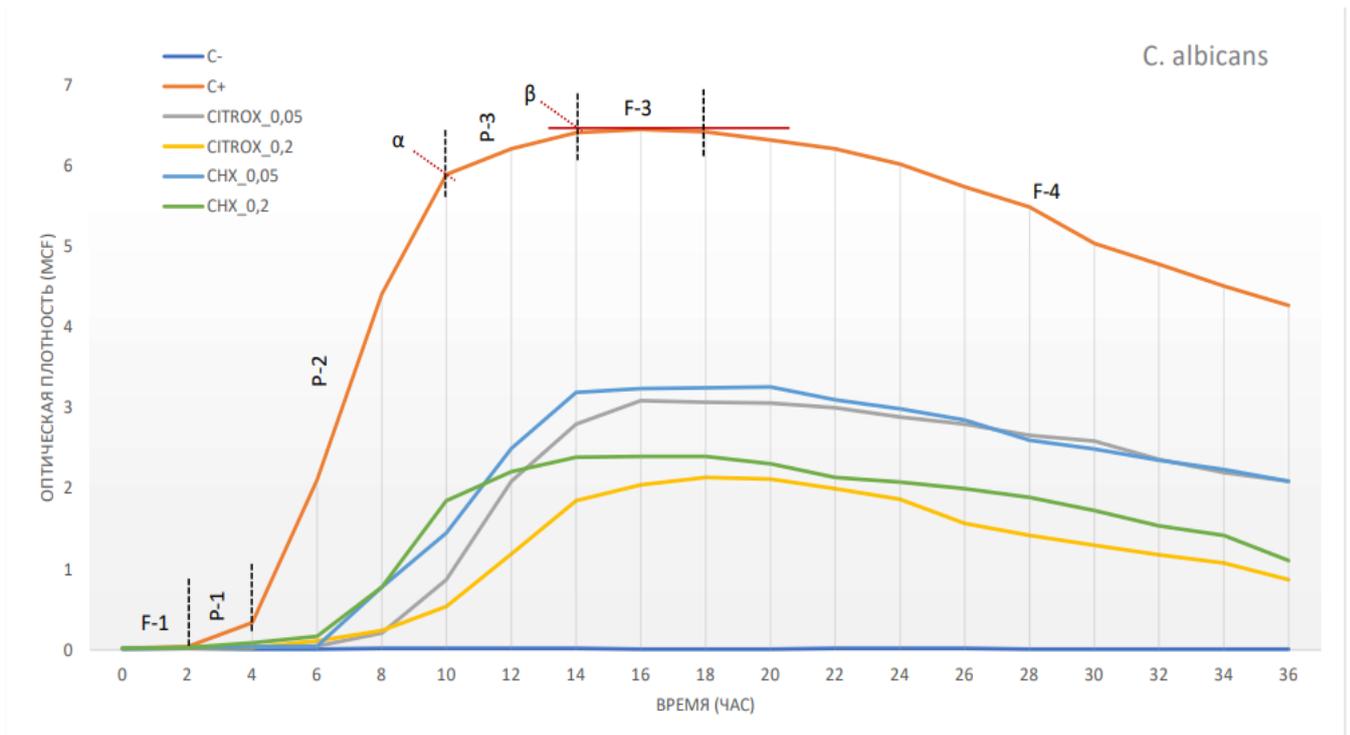


Рисунок 3.8 – Автоматическое культивирование. *C. albicans*. Общий вид. (Временные границы, обозначенные пунктиром, характерны для контрольного образца)

Период ускоренного развития клеток преобладал в каждом образце, со слабым потенциалом к интенсивному развитию. Тенденцию к стремлению экспоненциальной фазы к линейному типу развития кривой прослеживалась только в образце CITROX_0,2, в то время как в образце CITROX_0,05 она совпадала с предыдущими исследуемыми образцами. Особое внимание следует уделить тому, что М-концентрация, а следовательно, и начало стационарного равновесия популяции, было заметно позже относительно всех предыдущих

образцов: CITROX_0,2 – показатель $\beta = 2,05 \pm 0,3$ (16 час), CITROX_0,05 – показатель $\beta = 3,05 \pm 0,3$ (16 час).

Таблица 3.7 – Ключевые точки развития при периодическом типе культивирования *S. albicans*

Параллель		<u>S. albicans</u>		CITROX_0,05		CITROX_0,2		СНХ_0,05		СНХ_0,2	
	оптическая плотность*/время	OD =	время	OD =	время	OD =	время	OD =	время	OD =	время
	фаза/период	(mcf)	(час)	(mcf)	(час)	(mcf)	(час)	(mcf)	(час)	(mcf)	(час)
I	Адаптивная фаза	0,04	2	0,05	6	0,11	6	0,05	6	0,1	6
II	Экспоненциальная фаза	6,41	14	3,09	16	2,05	16	3,19	14	2,3	14
II.1	Период ускоренного развития (P1)	0,34	4	0,21	8	0,54	10	x	x	x	x
II.2	Период логарифмического развития (P2), показатель α	5,89	10	2,8	14	1,85	14	2,8	12	1,8	10
II.3	Период отрицательного ускорения (P3), показатель β	6,41	14	3,09	16	2,05	16	3,19	14	2,3	14
III	Стационарная фаза (OD-среднее)	6,42	14-18	3,05	16-22	2,07					14-18
IV	Фаза гибели	x	18-36	x	22-36	x	22-36	x	20-36	x	18-36

* $\pm 0,3$ mcf

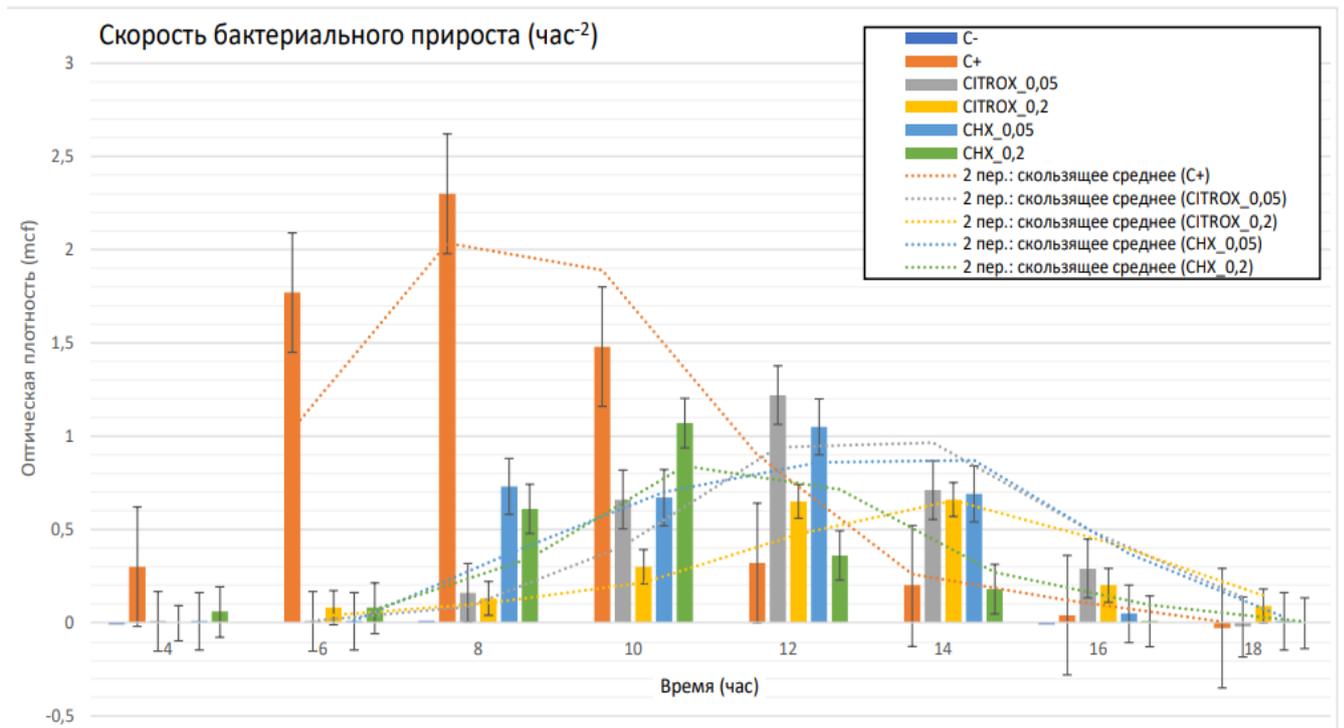


Рисунок 3.9 – Скорость бактериального прироста *C. albicans*

3.4 Статистический анализ данных лабораторного исследования

Для статистического анализа лабораторных данных были взяты два параметра: время (X) и оптическая плотность (Y). Между данными показателями была выявлена зависимость. Для проведения анализа была выдвинута гипотеза о том, зависимость между данными показателями имеет тип параболы второго порядка. Для оценки интервала значений параметра X была построена парабола.

Парная регрессия парабола второго порядка:	$Y = A + BX + CX^2$
Замена переменных:	$X = X1$ $X^2 = X2$
Преобразованный вариант:	$Y = A + BX1 + CX2$

Для этого используется метод наименьших квадратов (МНК). В его основе лежит принцип минимизации суммы квадратов отклонений некоторых функций от искомым переменных. Далее производят последовательное описание и

оценивание неизвестных параметров А, В, С. В итоге все данные укладываются в систему из 3 линейных уравнений с 3 неизвестными:

$$\begin{cases} \sum y = na + b \sum x + c \sum x^2 \\ \sum yx = a \sum x + b \sum x^2 + c \sum x^3 \\ \sum yx^2 = a \sum x^2 + b \sum x^3 + c \sum x^4 \end{cases}$$

Проведя расчет данных и построения регрессии, было выявлено несовпадение исходных параметров с расчетными. В связи с этим, для подтверждения достоверности принятой гипотезы была проведена проверка ее адекватности. Для проверки равенства дисперсии двух выборок применялся критерий Фишера (F-тест). Его относят к критериям рассеяния. Критерий Фишера применяется в данной регрессии для оценки значимости линейных регрессионных моделей. В частности, он позволяет проверить целесообразность включения или исключения независимых переменных в регрессионную модель. Вычисление производится по формуле:

$$F_{\text{расчетн}} = \frac{\sum(Y_{i\text{расчетн}} - Y_{\text{среднее,расчетн}})^2}{m} \times \frac{n-m-1}{\sum(Y_i - Y_{i\text{расчетн}})^2} \quad (3.1)$$

где, при условии: $F_{\text{расчетн}} > F_{\text{табл}}$ – полученная зависимость правильно отражает исходные данные. Показатель $F_{\text{табл}}$ рассчитывалось с применением функции СТЬЮДЕНТ.ОБР.2Х (вероятность; степень свободы), которая возвращает двустороннее обратное t-распределение Стьюдента. Количество наблюдений в каждом этапе эксперимента (степень свободы) была известна. Достоверность = 95%. (Рисунок 3.10-3.13) Допустимая вероятность ошибки составляет 0,05%.

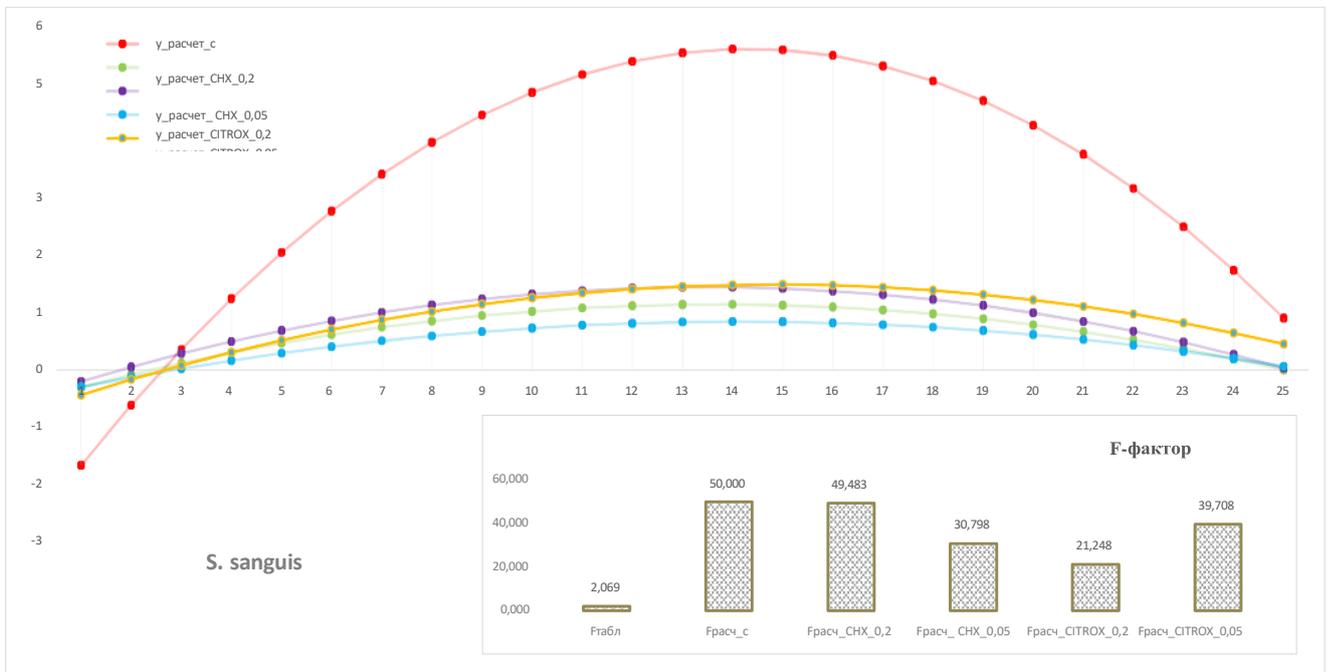


Рисунок 3.10 – Регрессионная зависимость *S. sanguis*

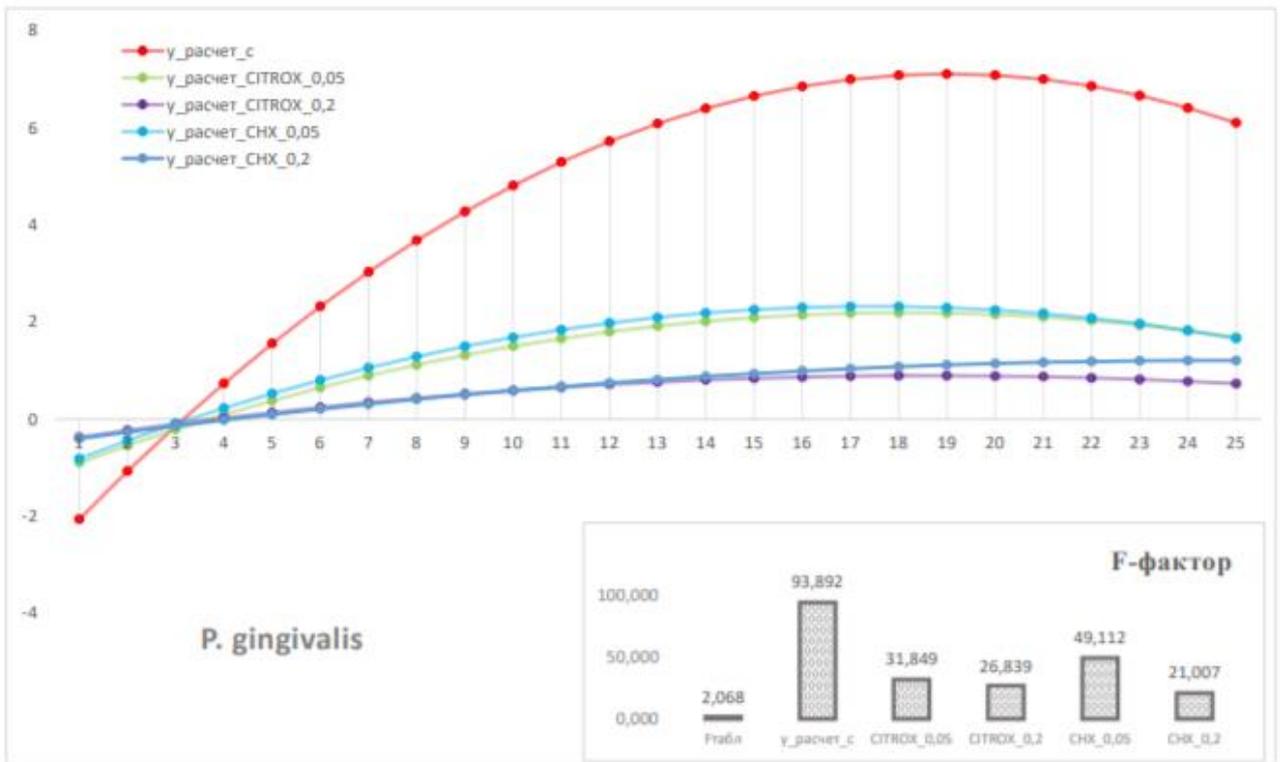


Рисунок 3.11 – Регрессионная зависимость *P. gingivalis*

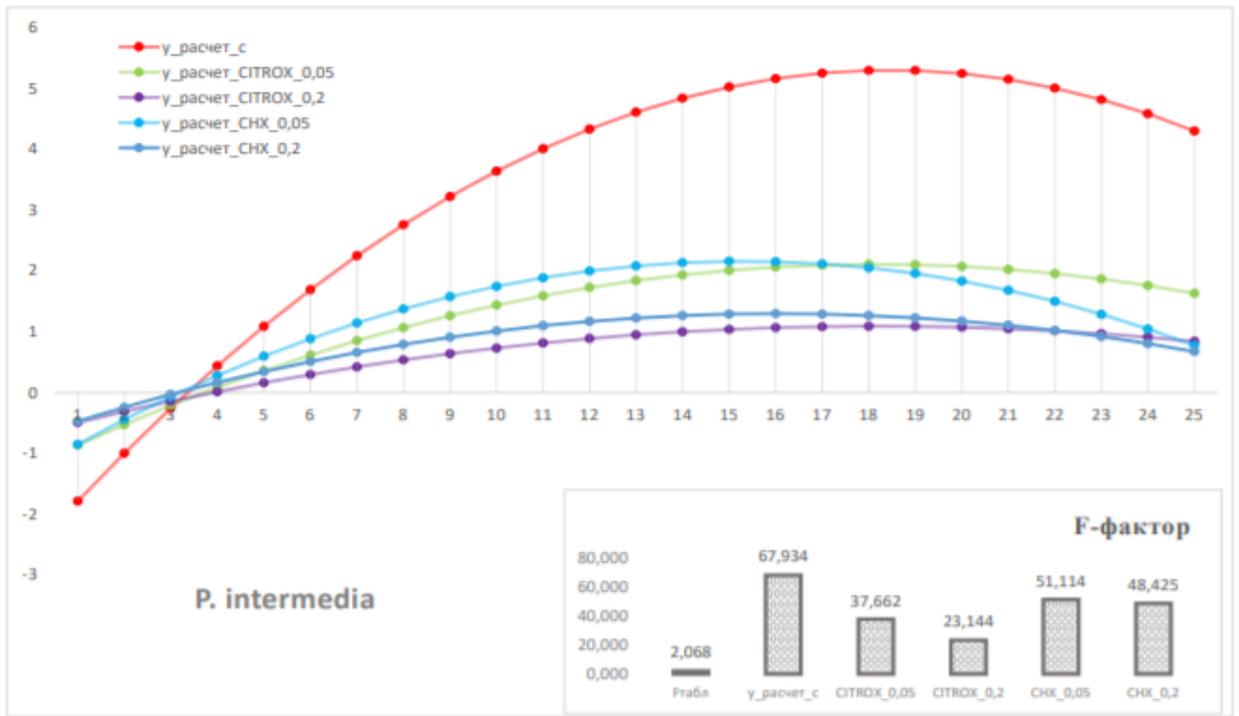


Рисунок 3.12 – Регрессионная зависимость *P. intermedia*

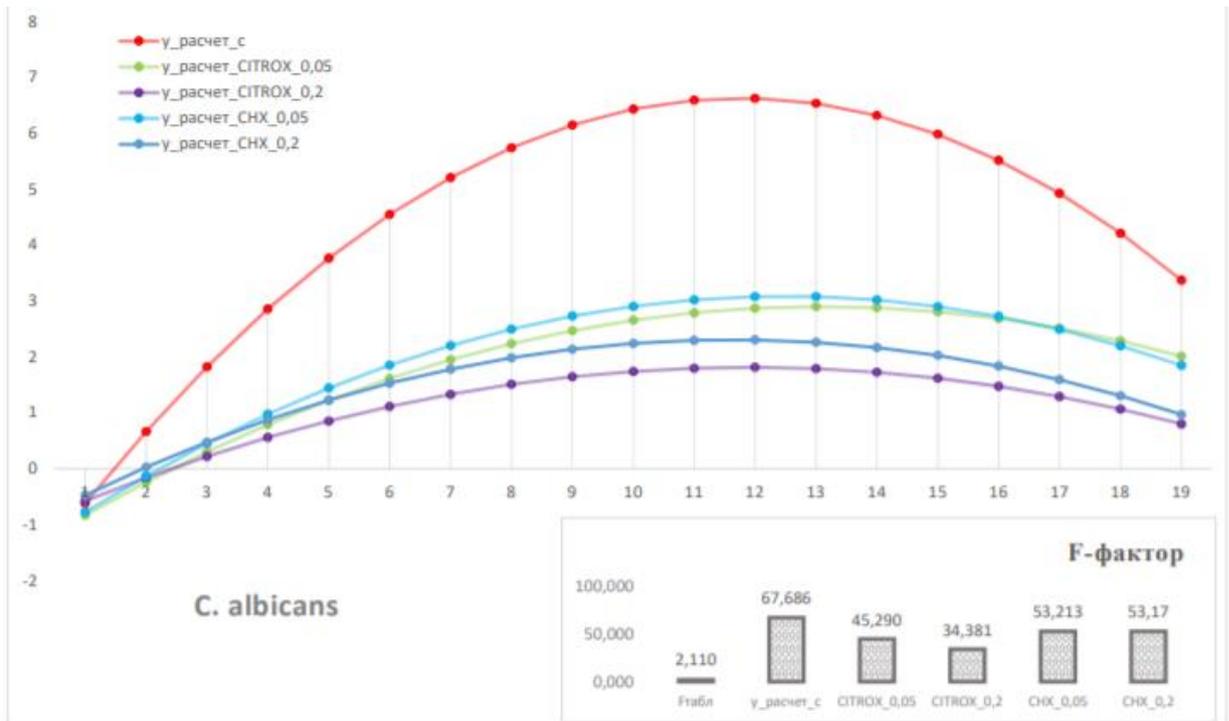


Рисунок 3.13 – Регрессионная зависимость *C. Albicans*

Таблица 3.8 – Сводная таблица статистических показателей регрессии

	F табл	y_ расчет_c	CITROX _0,05	CITROX _0,2	CHX _0,05	CHX_ 0,2
S. sangius	2,069	50,000	49,483	30,798	21,248	39,708
P. gingivalis	2,068	93,892	31,849	26,839	49,112	21,007
P. intermedia	2,068	67,934	37,662	23,144	51,114	48,425
Candida albicans	2,11	67,686	45,29	34,381	53,213	53,17

Для каждой регрессионной кривой был рассчитан коэффициент корреляции для каждой регрессионной кривой (таблица 3.8). Также были рассчитаны абсолютное и относительное отклонения (сравнительное контролю) для каждого образца (таблица 3.9, 3.10, 3.11) в соответствии с основными точками развития культуры (показатель α , показатель β , средний показатель OD).

Формула для расчета коэффициента корреляции:

$$r_{xy} = \frac{\sum(x_i - x_{\text{средн}})(y_i - y_{\text{средн}})}{\sqrt{\sum(x_i - x_{\text{средн}})^2 \times \sum(y_i - y_{\text{средн}})^2}} \quad (3.2)$$

Таблица 3.9 – Абсолютное и относительное отклонение значений ключевых точек при автоматическом культивировании S. sangius

S. sangius	CHX_0,2	CHX_0,05	CITROX_0,2	CITROX_0,0 5	абс. откл	отн. откл
пок. альфа	4,54	1,22			-3,32	-73,13%
пок. бета	4,87	1,32			-3,55	-72,90%
среднее	4,97	1,31			-3,66	-73,64%
пок. альфа	4,54	1,56			-2,98	-65,64%
пок. бета	4,87	1,76			-3,11	-63,86%
среднее	4,97	1,76			-3,21	-64,59%
пок. альфа	4,54		1,11		-3,43	-75,55%
пок. бета	4,87		1,23		-3,64	-74,74%
среднее	4,97		1,23		-3,74	-75,25%
пок. альфа	4,54			1,73	-2,81	-61,89%
пок. бета	4,87			1,83	-3,04	-62,42%
среднее	4,97			1,79	-3,18	-63,98%

Таблица 3.10 – Абсолютное и относительное отклонение значений ключевых точек при автоматическом культивировании *P. gingivalis*

	контроль	CITROX_0,05	CITROX_0,2	CHX_0,05	CHX_0,2	абс. откл	отн. откл
пок. альфа	6,78	2,40				-4,38	-64,60%
пок. бета	7,14	2,65				-4,49	-62,89%
среднее	7,20	2,69				-4,51	-62,64%
пок. альфа	6,78		1,14			-5,64	-83,19%
пок. бета	7,14		1,14			-6,00	-84,03%
среднее	7,20		1,11			-6,09	-84,58%
пок. альфа	6,78			2,41		-4,37	-64,45%
пок. бета	7,14			2,61		-4,53	-63,45%
среднее	7,20			2,57		-4,63	-64,31%
пок. альфа	6,78				1,45	-5,33	-78,61%
пок. бета	7,14				1,45	-5,69	-79,69%
среднее	7,20				1,5	-5,70	-79,17%

Таблица 3.11 – Абсолютное и относительное отклонение значений ключевых точек при автоматическом культивировании *P. Intermedia*

	контроль	CITROX_0,05	CITROX_0,2	CHX_0,05	CHX_0,2	абс. откл	отн. откл
пок. альфа	5,89	2,80				-3,09	-52,46%
пок. бета	6,41	3,09				-3,32	-51,79%
среднее	6,42	3,05				-3,37	-52,49%
пок. альфа	5,89		1,85			-4,04	-68,59%
пок. бета	6,41		2,05			-4,36	-68,02%
среднее	6,42		2,07			-4,35	-67,76%
пок. альфа	5,89			3,19		-2,70	-45,84%
пок. бета	6,41			3,19		-3,22	-50,23%
среднее	6,42			3,23		-3,19	-49,69%
пок. альфа	5,89				1,85	-4,04	-68,59%
пок. бета	6,41				2,39	-4,02	-62,71%
среднее	6,42				2,39	-4,03	-62,77%

Таблица 3.12 – Абсолютное и относительное отклонение значений ключевых точек при автоматическом культивировании *S. albicans*

	контроль	CITROX_0,05	CITROX_0,2	CHX_0,05	CHX_0,2	абс. откл	отн. откл
пок. альфа	5,32	2,35				-2,97	-55,83%
пок. бета	5,54	2,51				-3,03	-54,69%
среднее	5,59	2,50				-3,09	-55,28%
пок. альфа	5,32		1,24			-4,08	-76,69%
пок. бета	5,54		1,41			-4,13	-74,55%
среднее	5,59		1,41			-4,18	-74,78%
пок. альфа	5,32			2,22		-3,10	-58,27%
пок. бета	5,54			2,34		-3,20	-57,76%
среднее	5,59			2,40		-3,19	-57,07%
пок. альфа	5,32				1,25	-4,07	-76,50%
пок. бета	5,54				1,41	-4,13	-74,55%
среднее	5,59				1,44	-4,15	-74,24%

3.5 Результаты оценки антисептической активности ополаскивателей в рамках клинического исследования

При исследовании показателей индекса Turessky (TQHPИ) в исследуемых группах получены следующие результаты. На нулевой неделе клинической апробации ополаскивателей между группами не было статистически значимой разницы. $TQHPИ_0$ (CHX) = 3.28 (3.2-3.35), $TQHPИ_0$ (CHX + CITROX) = 3.19 (3.12-3.27)

Через 14 дней были зафиксированы следующие показатели $TQHPИ_1$ (CHX) = 2.84 (2.76-2.91), $TQHPИ_1$ (CHX + CITROX) = 2.62 (2.54-2.69)

В первой группе, которая пользовалась хлоргексидином 0,05% зафиксировано снижение показателя индекса Turessky: $\Delta TQHPИ_{(2-0)}$ (CHX) = -0.44 (-0.52--0.37),

Во второй группе, которая пользовалась ополаскивателем на основе биофлавоноида CITROX + хлоргексидин 0,05% зафиксировано снижение показателей индекса Turessky: $\Delta TQHPИ_{(2-0)}$ (CITROX+CHX) = -0.58 (-0.65--0.5),

$TQHP_1 (CHX + CITROX) = 2.62 (2.54-2.69)$. То есть во второй группе зафиксировано более значительное снижение индекса.

Статистически значимая разница зафиксирована в разнице показателей первой и второй группы.

Через 1 месяц после старта клинической апробации ополаскивателей были зафиксированы следующие показатели $TQHP_2 (CHX) = 2.96 (2.88-3.03)$, $TQHP_2 (CHX + CITROX) = 2.70 (2.62-2.77)$

В первой группе, которая пользовалась хлоргексидином 0,05% зафиксировано увеличение показателя индекса Turesky по сравнению со второй неделей:

$\Delta TQHP_{(4-2)} (CHX) = 0.12 (-0.04—0.2)$, но тем не менее показатели были лучше, чем в 0 неделю: $\Delta TQHP_{(4-0)} (CHX) = -0.32 (-0.4—-0.2)$.

Во второй группе, которая пользовалась ополаскивателем на основе биофлавоноида CITROX + хлоргексидин 0,05% зафиксировано увеличение показателей индекса Turesky: $\Delta TQHP_{(4-2)} (CITROX+CHX) = 0.08 (0.003—0.16)$,

Как и в случае с первой группой, несмотря на ухудшение показателя индексов, значения индекса были лучше, чем в нулевую неделю: $\Delta TQHP_{(4-0)} (CITROX+CHX) = -0.5 (-0.57—-0.42)$.

С помощью статистического анализа были выявлены статистически значимые изменения индекса Turesky в исследуемых группах, при этом в случае применения ополаскивателя на основе биофлавоноидов динамика на 2 неделю была более выражена.

Индекс кровоточивости (SBI) на нулевой неделе клинической апробации между группами не было статистически значимой разницы. $SBI_0 (CHX) = 2.8 (2.72-2.89)$, $SBI_0 (CHX + CITROX) = 2.77 (2.69-2.85)$ (точный критерий Фишера, t-тест Стьюдента, GLMM с апостериорным тестом Тьюки).

Через 14 дней были зафиксированы следующие показатели $SBI_1 (CHX) = 1.24 (1.16-1.32)$, $SBI_1 (CHX + CITROX) = 0.83 (0.75-0.92)$

В первой группе, которая пользовалась хлоргексидином 0,05% зафиксировано снижение показателя индекса SBI через 14 дней: $\Delta SBI_{(2-0)}(CHX) = -1.56 (-1.68 - -1.45)$,

Во второй группе, которая пользовалась ополаскивателем на основе биофлавоноида CITROX + хлоргексидин 0,05% изменение индекса SBI, составило: $\Delta SBI_{(2-0)}(CITROX+CHX) = -1.93 (-2.05 - -1.82)$,

Статистически значимая разница зафиксирована в разнице показателей первой и второй группы.

Спустя 1 месяц после начала клинической апробации ополаскивателей зафиксированы следующие показатели $SBI_2(CHX) = 1.61 (1.53-1.69)$, $SBI_2(CHX + CITROX) = 1.00 (0.92-1.08)$

Изменение индекса через месяц по сравнению со второй неделей составило: $\Delta SBI_{(4-2)}(CHX) = 0.36 (0.25 - 0.48)$, но тем не менее показатели были лучше, чем в 0 неделю: $\Delta SBI_{(4-0)}(CHX) = -1.2 (-1.31 - -1.08)$.

Во второй группе, которая пользовалась ополаскивателем на основе биофлавоноида CITROX + хлоргексидин 0,05% зафиксировано увеличение показателей индекса SBI: $\Delta SBI_{(4-2)}(CITROX+CHX) = 0.16 (0.05 - 0.28)$,

Как и в случае с первой группой, несмотря на ухудшение показателя индексов, значения индекса были лучше, чем в нулевую неделю: $\Delta SBI_{(4-0)}(CITROX+CHX) = -1.77 (-1.89 - -1.66)$.

С помощью статистического анализа были выявлены статистически значимые изменения индекса SBI в исследуемых группах, при этом в случае применения ополаскивателя на основе биофлавоноидов динамика на 2 неделю была более выражена.

Воспалительный индекс (РМА) на нулевой неделе клинической апробации ополаскивателей между группами не было статистически значимой разницы. $РМА_0(CHX) = 60,1 (58.7-61.4)$, $РМА_0(CHX + CITROX) = 60.8 (59.4-62.1)$ (точный критерий Фишера, t-тест Стьюдента, GLMM с апостериорным тестом Тьюки).

Через 14 дней были зафиксированы следующие показатели $РМА_1(CHX) = 37 (35.7-38.3)$, $РМА_1(CHX + CITROX) = 31.4 (30.1-32.7)$

В первой группе, которая пользовалась хлоргексидином 0,05% зафиксировано снижение показателя индекса РМА через 14 дней: $\Delta \text{РМА}_{(2-0)} (\text{СНХ}) = -23.09 (-25.24 - -20.93)$,

Во второй группе, которая пользовалась ополаскивателем на основе биофлавоноида СІТРОХ + хлоргексидин 0,05% изменение индекса РМА, составило: $\Delta \text{РМА}_{(2-0)} (\text{СІТРОХ} + \text{СНХ}) = -29.35 (-31.51 - -27.2)$,

Статистически значимая разница зафиксирована в разнице показателей первой и второй группы.

Через 1 месяц после начала клинической апробации ополаскивателей зафиксированы следующие показатели РМА₂ (СНХ) = 42.4 (41.1-43.7), РМА₂ (СНХ + СІТРОХ) = 35.5 (34.2-36.8)

Изменение индекса через месяц по сравнению со второй неделей составило: $\Delta \text{РМА}_{(4-2)} (\text{СНХ}) = 5.42 (3.27 - 7.57)$, но тем не менее показатели были лучше, чем в 0 неделю: $\Delta \text{РМА}_{(4-0)} (\text{СНХ}) = -17.67 (-19.82 - -15.51)$.

Во второй группе, которая пользовалась ополаскивателем на основе биофлавоноида СІТРОХ + хлоргексидин 0,05% зафиксировано увеличение показателей индекса РМА: $\Delta \text{РМА}_{(4-2)} (\text{СІТРОХ} + \text{СНХ}) = 4.09 (1.94 - 6.25)$,

Как и в случае с первой группой несмотря на ухудшение показателя индексов, значения индекса были лучше, чем в нулевую неделю: $\Delta \text{РМА}_{(4-0)} (\text{СІТРОХ} + \text{СНХ}) = -25.26 (-27.41 - -23.11)$.

Динамика индексов отражена на рисунке 3.14.

С помощью статистических методов было подтверждена статистически значимая разница в динамике индексных показателей двух групп. Показатели у второй группы через 14 дней были ниже, чем у первой группы.

Спустя месяц исследования в обеих группах зафиксировано ухудшение показателей по сравнению с 14 днем исследования, снижение показателей во второй группе было менее значительным что свидетельствует о более стабильном эффекте ополаскивателя на основе биофлавоноида. (Таблица 3.12) (Байкулова, Туркина, 2021)

Таблица 3.13 – Результаты клинического этапа исследования

Параметры	СНХ (n=51)	Р знач. внутри гр.	СНХ+СITRO X (n=51)	Р знач. внутри гр.	Средняя разность±95 %ДИ	Р знач. между гр.
Пол ж/м (%)	30 (58.82%) / 21 (41.18%)		28 (54.90%) / 23 (45.10%)			0.8417
Возраст	24.5 (23.9 – 25.2)		24.8 (24.1 – 25.4)		-0.22 (-1.12 – 0.69)	0.6358
TQHPI Неделя 0	3.28 (3.2 – 3.35)		3.19 (3.12 – 3.27)		0.09 (-0.02 – 0.19)	0.1057
TQHPI Неделя 2	2.84 (2.76 – 2.91)		2.62 (2.54 – 2.69)		0.22 (0.12 – 0.33)	0.0001
TQHPI Неделя 4	2.96 (2.88 – 3.03)		2.70 (2.62 – 2.77)		0.26 (0.16 – 0.37)	<0.0001
ΔTQHPI Неделя 2-0	-0.44 (-0.52 – 0.37)	<0.0001	-0.58 (-0.65 – 0.5)	<0.0001	0.13 (0.04 – 0.22)	0.0040
ΔTQHPI Неделя 4-0	-0.32 (-0.4 – 0.2)	<0.0001	-0.5 (-0.57 – 0.42)	<0.0001		
ΔTQHPI Неделя 4-2	0.12 (0.04 – 0.2)	0.0008	0.08 (0.003 – 0.16)	0.0413	0.04 (-0.05 – 0.13)	0.3658
SBI Неделя 0	2.8 (2.72 – 2.89)		2.77 (2.69 – 2.85)		0.04 (-0.08 – 0.15)	0.5445
SBI Неделя 2	1.24 (1.16 – 1.32)		0.83 (0.75 – 0.92)		0.41 (0.29 – 0.52)	<.0001
SBI Неделя 4	1.61 (1.53 – 1.69)		1 (0.92 – 1.08)		0.61 (0.5 – 0.73)	<.0001
ΔSBI 2-0	-1.56 (-1.68 – 1.45)	<0.0001	-1.93 (-2.05 – 1.82)	<0.0001	0.37 (0.24 – 0.51)	<0.0001
ΔSBI 4-0	-1.2 (-1.31 – 1.08)	<0.0001	-1.77 (-1.89 – 1.66)	<0.0001	–	–
ΔSBI 4-2	0.36 (0.25 – 0.48)	<0.0001	0.16 (0.05 – 0.28)	0.0032	0.2 (0.07 – 0.34)	0.0039
PMA (%) Неделя 0	60.1 (58.7 – 61.4)		60.8 (59.4 – 62.1)		-0.682 (-2.57 – 1.2)	0.4766
PMA (%) Неделя 2	37 (35.7 – 38.3)		31.4 (30.1 – 32.7)		5.584 (3.7 – 7.47)	<0.0001
PMA (%) Неделя 4	42.4 (41.1 – 43.7)		35.5 (34.2 – 36.8)		6.91 (5.03 – 8.79)	<0.0001
ΔPMA 2-0	-23.09 (-25.24 – -20.93)	<0.0001	-29.35 (-31.51 – -27.2)	<0.0001	6.27 (3.72 – 8.81)	<0.0001
ΔPMA 4-0	-17.67 (-19.82 – -15.51)	<0.0001	-25.26 (-27.41 – -23.11)	<0.0001	–	
ΔPMA 4-2	5.42 (3.27 – 7.57)	<0.0001	4.09 (1.94 – 6.25)	<0.0001	-1.33 (-1.22 – 3.87)	0.3051

Данные представлены как частоты, среднее значение ± SD, * - среднее значение±SEM; Статистические тесты – точный тест Фишера, t-тест Стьюдента, двухфакторный дисперсионный анализ с повторными измерениями; статистически значимая разница между значениями отмечена полужирным шрифтом при р значении <0.05.

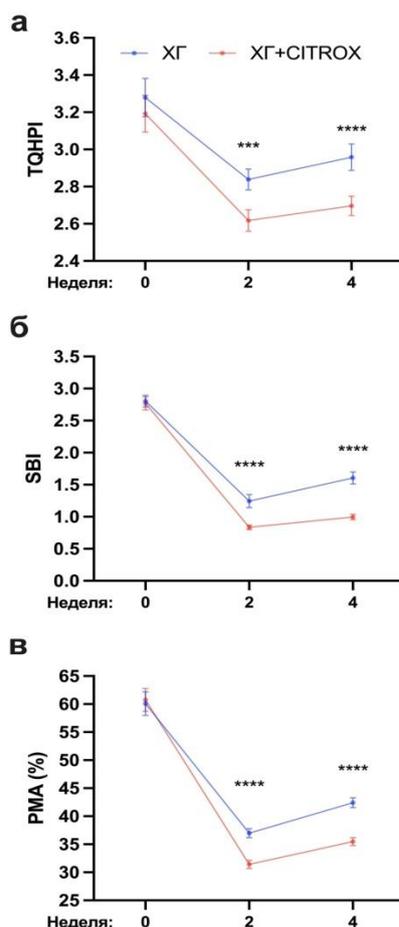


Рисунок 3.14 – Динамика индексов налета, кровоточивости и воспаления (а) —индекса TQHPI; (б) —индекса SBI; (в) —индекса PMA (%); GLMM с апостериорным тестом Тьюки. Среднее значение±95%ДИ. Статистическая значимость при р значении <0.05. Статистическая значимость при р значении <0.05, *** – р значение <0.001, **** – р значение <0.0001.

Исходя из полученных результатов, можно сделать вывод о том, что на фоне применения ополаскивателя на основе биофлавоноидов CITROX и хлоргексидина 0,05% через 14 дней происходит более значительное снижение индексов Turesky, SBI и PMA по сравнению с чистым хлоргексидином 0,05%. Спустя 1 месяц после начала клинической апробации ополаскивателей в обеих группах зафиксировано ухудшение индексных показателей по сравнению с показателями на 14 дней. Тем не менее, в группе биофлавоноида CITROX зафиксировано менее значительное ухудшение показателей, чем в группе хлоргексидина.

Таким образом, можно сделать вывод о том, что ополаскиватель на основе комплекса биофлавоноидов CITROX и хлоргексидина 0,05% обладает более

выраженным антисептическим и противовоспалительным эффектом, чем хлоргексидин 0,05%. При использовании ополаскивателя на основе биофлавоноида CITROX и хлоргексидина 0,05% спустя месяц наблюдается более стабильный результат, чем при использовании чистого хлоргексидина.

3.6 Результаты исследования нежелательных реакций и органолептических свойств препаратов

По окончании исследования участники каждой группы прошли анкетирование. Полученные результаты были проанализированы для каждой группы отдельно. Всего было проанкетировано 102 человека (51 +51). Образец анкеты представлен в разделе Приложения (Приложение)

Первый вопрос был посвящен субъективной оценке противовоспалительного эффекта ополаскивателей. Результаты ответов на первый вопрос представлены на рисунке.

8 человек из первой группы (15,7%) и 14 человек из второй группы (27,45%) посчитали эффект отличным. 5 человек из первой группы (5%) и 7 человек (13,7%) были неудовлетворены эффектом ополаскивателя. (Рисунок 3.15)

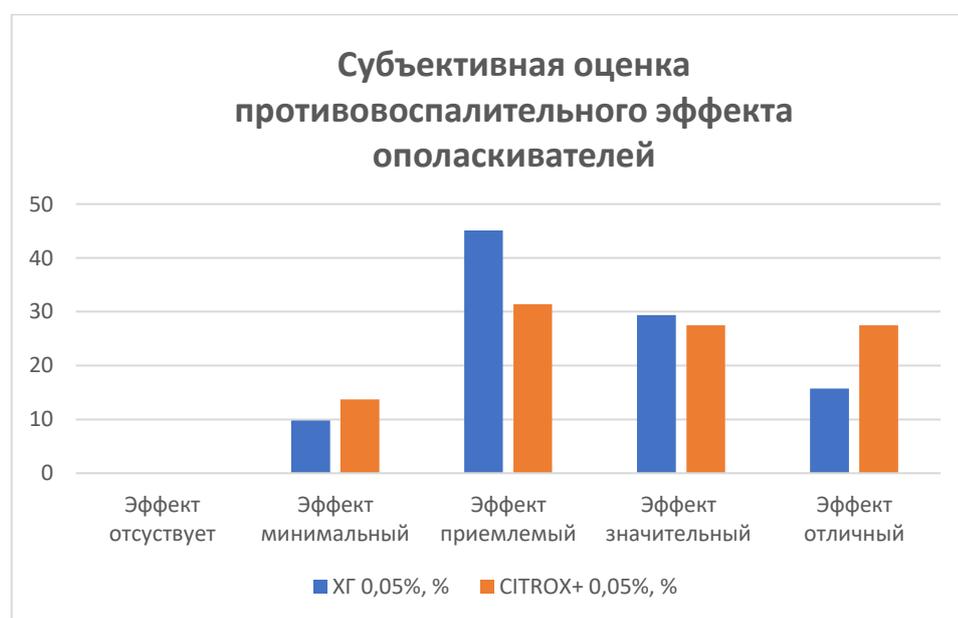


Рисунок 3.15 – Субъективная оценка противовоспалительных свойств ополаскивателя

Результаты субъективной оценки вкуса ополаскивателя участниками представлены на рисунке. 5 человек из первой группы (9,8%) и 3 человека из второй группы (5,9%) посчитали вкус ополаскивателя отвратительным, 23 человека из первой группы (45,1%) и 9 человек из второй группы (17,6%) отметили неприятный вкус ополаскивателя. Приятным вкус посчитали 3 человека (5,9%) из первой группы и 11 человек (35,3%) из второй группы. 3 человека из первой группы (5,9%) и 18 человек из второй группы (35,3%) отметили отличный вкус ополаскивателя. . (Рисунок 3.16)

33,3% из первой группы и 13,7% из второй отметили окрашивание зубов вследствие использования ополаскивателя. 34 человека (66,7%) из первой группы и 44 человека из второй группы (86,3%) не заметили окрашивания зубов. (Рисунок 3.17)

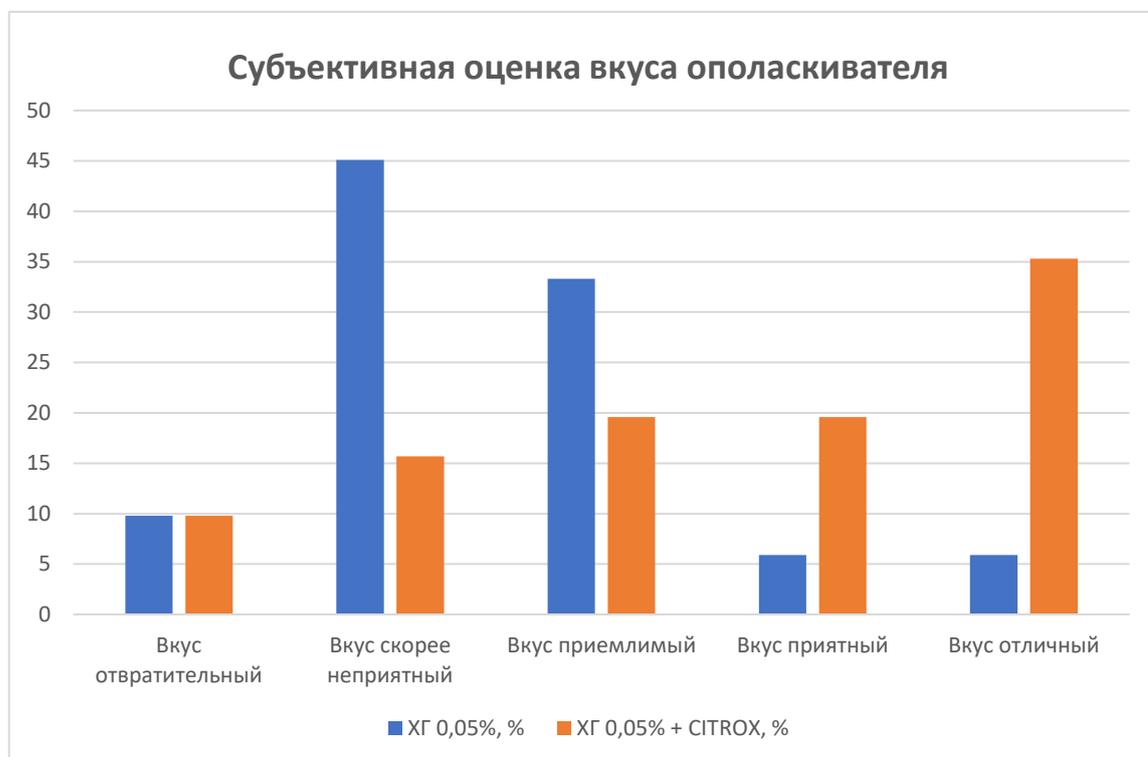


Рисунок 3.16 – Субъективная оценка вкуса ополаскивателя

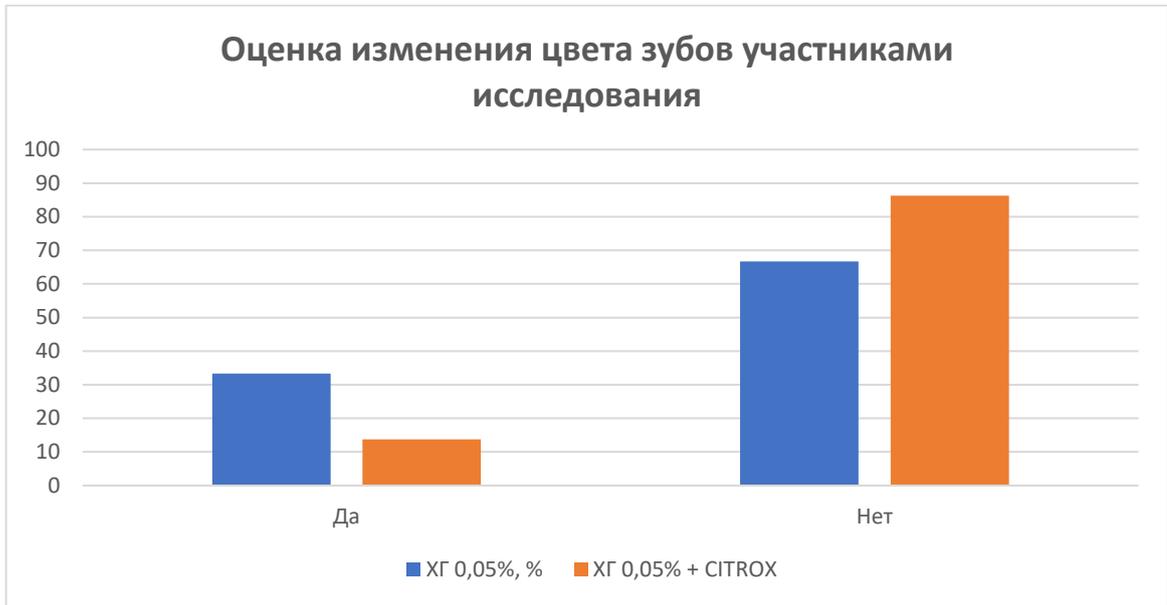


Рисунок 3.17 – Оценка изменения цвета зубов

Все нежелательные эффекты, отмеченные участниками исследования, приведены на рисунке. Респонденты могли выбрать несколько вариантов ответа. Изменение вкуса отметили 23 человека (45,1%) и 7 человек (13,7%) в первой и второй группах соответственно. 5 человек (9,8%) из первой группы и 10 человек (19,6%) из второй отметили жжение. 28 человек (54,9%) из первой группы и 38 человек (74,5%) не отметили никаких нежелательных эффектов. (Рисунок 3.18)

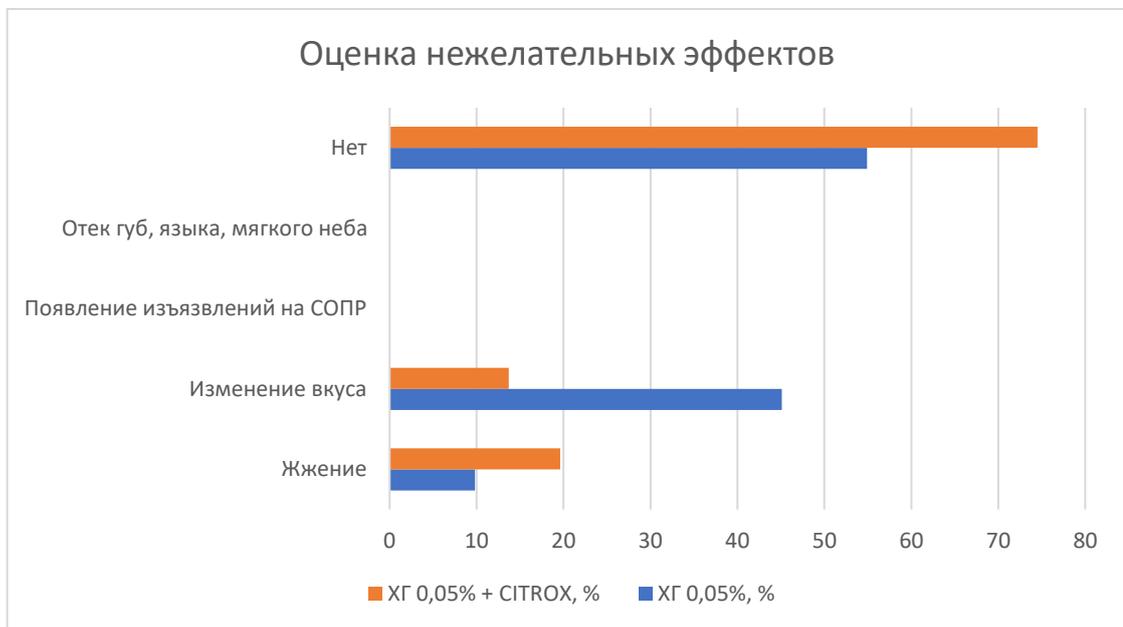


Рисунок 3.18 – Нежелательные эффекты при использовании ополаскивателей

По результатам анкетирования можно сделать вывод о том, по мнению участников исследования ополоскиватель на основе комплекса натуральных биофлавоноидов CITROX и хлоргексидина 0,05% обладает более выраженными противовоспалительным эффектом, более приятными органолептическими свойствами чем чистый хлоргексидина, а также в меньшей степени окрашивает зубы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Хронические воспалительные заболевания пародонта – одна из важнейших современных проблем как в отечественной, так и в мировой стоматологии. Хронический катаральный гингивит имеет особое значение, так как именно данная нозология широко распространена среди населения. Низкий уровень стоматологической грамотности пациентов, пропуск регулярных стоматологических осмотров, отсутствие базовых навыков по правильному уходу за полостью рта способствуют увеличению заболеваемости.

Ко всему прочему, пациенты могут в течение длительного периода не предъявлять никаких жалоб, так как симптомы гингивита могут быть недостаточно выражены. Среди пациентов, участвующих в нашем исследовании с диагнозом хронический катаральный гингивит, 32% не предъявляли никаких жалоб.

Гингивит является обратимой патологией, но при отсутствии адекватного и своевременного лечения, происходит прогрессирование заболевания в более тяжелые формы, сопровождающиеся потерей костной ткани и как следствие потери зубов. Все это приводит к снижению качества жизни пациентов.

Таким образом, проблема заболеваемости пародонта имеет медико-социальное значение.

Как правило, для лечения гингивита назначают местные антисептики так как патогенная микробиота является основным этиологическим фактором в патогенезе заболеваний пародонта. Контроль биопленки - важнейший этап этиотропной терапии заболеваний пародонта.

Золотой стандарт в мире антисептиков – хлоргексидин. Разнообразие антибактериальных ополаскивателей полости рта, доступных в продаже, продемонстрировали клиническую эффективность в отношении пародонтопатогенной микробиоты. Несмотря на это, существует потребность в ополаскивателе с улучшенным микробным профилем, меньшим количеством

нежелательных эффектов и с более приемлемыми органолептическими свойствами.

На фоне этого значительный интерес представляет использование природных антибактериальных агентов. Природные антибактериальные агенты могут быть определены как биоактивные компоненты, полученные из биологических ресурсов. Пациенты благоприятно относятся к препаратам на основе натуральных компонентов. Существует мнение, что данные препараты более безопасны и обладают меньшим спектром нежелательных эффектов. Также бытует мнение, что данные препараты с меньшей вероятностью способствуют развитию резистентности. Хотя научные данные достоверно это не подтверждают.

Многие из "естественных" противомикробных препаратов имеют дополнительное преимущество – они могут быть использованы в водном растворе, исключая необходимость включения спирта в лечебные препараты. Денатурированный спирт противопоказан для использования пациентами с заболеваниями слизистой оболочки. В литературе имеются данные о связи спирта с развитием онкологических заболеваний.

По нашему мнению, биофлавоноиды требуют более пристального внимания.

Среди биофлавоноидов, обладающих антисептической активностью в отношении пародонтопатогенной микробиоты можно выделить запатентованный комплекс CITROX.

CITROX – комплекс растительных биофлавоноидов, который был получен из мякоти несъедобных сортов горьких апельсинов. В состав данного комплекса входят биофлавоноиды: наргинин (23.4%), неогесперидин (12,5%), гесперидин (1.4%) и др.

На сегодняшний день в свободном доступе не существует исследования, которое бы объединяло данные лабораторных и клинико-статистических исследований, подтверждающих эффективность комплекса биофлавоноида CITROX.

В связи с этим, нами был составлен дизайн исследования для изучения антисептических и противовоспалительных свойств комплекса биофлавоноидов CITROX в сочетании с хлоргексидином.

Главная цель исследования - повышение эффективности лечения хронического катарального гингивита за счет включения в ежедневный комплекс по уходу гигиенических средств на основе комплекса биофлавоноидов CITROX.

В первую очередь была проведена оценка антисептических свойств в лабораторных условиях. Для лабораторного исследования были выбраны четыре пародонтопатогена: *S. sanguis*, *P. gingivalis*, *P. intermedia* и *C. albicans*.

В продаже имеется линейка средств в состав которого входит CITROX и хлоргексидин. Он выпускается компанией Curaprox (Швейцария) под названием «PerioPlus» с хлоргексидином в концентрациях 0,05%, 0,09%, 0,12%, 0,2%.

Для лабораторного исследования были выбраны ополаскиватели с биофлавоноидом CITROX и с хлоргексидином в концентрациях 0,05% и 0,2%. Выбор был продиктован фактом наличия в продаже растворов хлоргексидина в такой же концентрации.

Бактериологический метод исследования был реализован в методике по автоматическому программируемому культивированию бактериальных популяций с целью определения тенденции формирования кривой, сопоставимой основным точкам развития популяции в периодической и полупериодической системе культивирования.

По результатам лабораторного эксперимента по культивированию клинического изолята *S. sanguis* с применением исследуемых образцов (CHX_0,2% и CITROX_0,2%), при максимально низких разведениях в питательном бульоне, на графике кривых роста регистрировалась наибольшая степень задержки экспоненциального развития – до 8 и 10 часа соответственно. Исследуемый образец CITROX_0,2% продемонстрировал максимально-низкую скорость генеративной активности бактериальных клеток, и тенденция формирования кривой была близка к линейному типу. За счет удлинения периодов первоначальной активности клеток все основные ключевые точки

культивирования были также пролонгированы, и при этом статистически достоверно ниже, относительно контрольного образца. Показатель β : СНХ_0,2% (18 час) – $1,32 \pm 0,3$ mcf (снижение относительно контрольного образца на 72,9%), СІТRОХ_0,05% (22 час) – $1,23 \pm 0,3$ mcf (снижение относительно контрольного образца на 74,4%).

В случае *P. gingivalis* при применении комбинации СІТRОХ и хлоргексидина в концентрации 0,2% отмечалась почти трехкратная задержка начала экспоненциальной фазы. Достижение М-концентрации было одновременным с контрольным образцом, однако отмечается явно выраженное бактерицидное действие образца, которое выражено в сравнительно более низких показателях оптической плотности в ключевых фазах развития популяции.

При анализе исследуемых образцов на культуру *P. intermedia* отмечалась незначительная пролонгация адаптивной фазы на 2 часа относительно предыдущего образца при воздействии хлоргексидина биглюконата в концентрации 0,05%. Тенденция развития клеток в периоде ускоренного развития оставалась аналогичной контрольному образцу, однако, продолжительность данного периода была сокращена, что позволило перейти популяции в экспоненциальный прирост одновременно с контрольным образцом. Экспоненциальная фаза по своему характеру развития более чем в два раза была менее интенсивна относительно контрольного образца.

В образце, где к антисептическому агенту был добавлен СІТRОХ. Отмечалась более существенная задержка адаптивного периода (до 10 часов), а также постепенный и длительный прирост клеток в периоде ускоренного развития (до 16 часа). Скорость прироста бактериальных клеток в экспоненциальной фазе была ниже, чем в предыдущих двух других образцах, что способствовало длительному процессу наращивания биомассы, и переходу культуры в стационарное равновесие в более отдаленные сроки. (Байкулова С.Б., Шелеметьева Г. Н., 2021)

При анализе антисептических свойств на культуре *Candida* было определено, что образцы, в которых хлоргексидин был дополнен комплексом

биофлавоноидов CITROX, продемонстрировали еще более длительную задержку фазы логарифмического развития (до 8 часа). Разница оказалась статистически достоверной относительно контрольного образца, а также образцов с использованием хлоргексидина в моноварианте.

По совокупности признаков: максимальная пролонгация адаптивной фазы и минимальный средний показатель оптической плотности, наибольшая эффективность отмечена для образца CITROX_0,2.

При культивировании образцов с концентрацией 0,05%, аналогично предыдущим образцам отмечалась пролонгация лаг-периода до 8 и 10 часа (СНХ_0,05 и CITROX_0,05 соответственно).

Пролонгация адаптивной фазы культуры, а также изменение в скорости бактериального прироста с последующим снижением пиковых показателей относительно контрольного образца, играют ключевую роль в обосновании эффективности применения биофлавоноида CITROX в сочетании с хлоргексидином.

Хотя хлоргексидин обладает выраженным фунгицидным действием, в сочетании с биофлавоноидом CITROX вызывает усиление его эффекта.

Все полученные результаты подтверждены статистическими расчетами и имеют высокий уровень достоверности.

Далее была проведена клиническая часть исследования. Для этого была сформирована выборка пациентов с хроническим катаральным гингивитом (102 человека). С помощью индексов Turesky, РМА и SBI был определен стоматологический статус пациентов. Далее пациенты случайным образом были разделены на две группы по 51 человеку и им было проведено снятие зубных отложений. Группы были статистически равнозначны, таким образом данную выборку возможно использовать для сравнительного анализа эффективности изучаемых ополаскивателей. Первая группа получила для домашнего использования ополаскиватель на основе хлоргексидина 0,05%, вторая - ополаскиватель с добавлением CITROX и хлоргексидина 0,05%. Пациенты

рекомендовано было использовать ополаскиватель дважды в день по 10 мл после чистки зубов в течение 14 дней.

По окончании первого этапа исследования были получены следующие результаты:

– На 14 день после начала клинической апробации ополаскивателей была зафиксирована статистически значимая разница в снижении измеряемых индексов гигиены (Turesky, PMA, SBI). Индексные показатели у группы пациентов, которым был назначен ополаскиватель с биофлавоноидом CITROX, были ниже, чем, у пациентов первой группы.

– На контрольном осмотре спустя 1 месяц после начала исследования, в обеих группах зафиксировано некоторое ухудшение показателей, тем не менее у пациентов второй группы снижение было менее значительным.

В первую очередь, конечно, улучшение гигиенического статуса и снижение выраженности воспалительных явлений на 14 день связано с проведением всем пациентам профессиональной гигиены полости рта и удаления назубных отложений перед началом использования ополаскивателей. Однако, уже на 14 день в группах зафиксирована статистически достоверная разница в показателях индексов.

Спустя 2 недели после завершения 14-дневного курса использования ополаскивателя, пациенты были приглашены на контрольный осмотр.

После определения индексов Turesky, PMA, SBI, было зафиксировано ухудшение показателей. В группе биофлавоноида CITROX зафиксированы меньшие показатели кровоточивости и воспаления, чем у первой группы. Разница имела статистическое подтверждение.

Исходя из вышеперечисленных фактов, вытекает вывод о том, что включение в состав ополаскивателя комплекса биофлавоноидов CITROX приводит к более выраженному противовоспалительному эффекту.

Для подтверждения данного вывода нами параллельно с клинической частью исследования был проведен лабораторно-микробиологический контроль эффективности местного лечения.

Контроль эффективности местного лечения при хроническом катаральном гингивите проводили с помощью традиционного бактериологического исследования трёхкратно: при обращении, через 14 суток и спустя 1 месяц после проведённого лечения.

У пациентов, из первой группы на фоне использования хлоргексидина 0,05% на 14 сутки в целом наблюдалась благоприятная динамика показателей, а именно наблюдалось их статистически достоверное снижение. Особенно резко снижалось количество патогенной микробиоты и стрептококков. Через 1 месяц в показателях микробиоты наблюдались негативные тенденции нарастания количества пародонтопатогенной микробиоты и увеличения стрептококкового компонента.

Во второй группе на 14 дней также наблюдалось снижение количества пародонтопатогенной микробиоты. Но при этом, спустя 1 месяц после начала клинической апробации ополаскивателей, несмотря на увеличение биомассы нормобиоты, увеличения количества пародонтопатогенов не зафиксировано. Также, не было отмечено в диагностическом значимом количестве восстановления популяции грибов *Candida*.

Полученные результаты оценки стоматологического статуса пациентов подтверждены данными клинико-лабораторных микробиологических исследований позволяют сделать вывод, что добавление комплекса биофлавоноидов «CITROX» для местного лечения хронического катарального гингивита у пациентов в группе 2 показало более высокую эффективность по сравнению с традиционным лечением с применением ополаскивателя на основе 0,05% хлоргексидина биглюконата. Это выразалось в стабилизации микробиоценоза, достоверном снижении главного этиологического агента воспаления – стрептококков, а также пародонтопатогенов и дрожжевых грибов. Этот эффект, на наш взгляд, объясняется добавлением активных растительных компонентов – биофлавоноидов (в составе препарата «CITROX»), что подтверждено нашими экспериментальными исследованиями *in vitro* с соответствующими штаммами микроорганизмов.

По окончании клинического этапа исследования, для его участников было проведено анкетирование. По его результатам удалось выявить, что ополаскиватель с добавлением биофлавоноида CITROX обладает более приятными органолептическими свойствами, в меньшей степени окрашивает зубы, чем хлоргексидин 0,05%. 27,5% процента опрошенных из второй группы посчитали противовоспалительный эффект ополаскивателя отличным, в первой группе 15,7% участников выбрали аналогичный вариант. Очевидно, что такая оценка субъективна, и не является достоверным подтверждением эффективности ополаскивателей. Но в то же время, данные, полученные с помощью анкетирования, помогают определить, насколько пациенты охотно пользовались ополаскивателем. Негативный опыт использования приведет к тому, что пациенты хуже соблюдают назначения, что в свою очередь снижает эффективность назначенного лечения.

Подводя итог, можно сделать вывод, что использование ополаскивателей с содержащих биофлавоноиды соединения комплекса CITROX, рекомендуются в качестве средства выбора для лечения хронического катарального гингивита, предполагающей также профессиональную гигиену полости рта и индивидуальный подбор гигиенических средств. Комплекс биофлавоноидов CITROX потенцирует антисептическое действие хлоргексидина, обладает антисептическим действием в отношении пародонтопатогенов микробиоты, обладает противовоспалительным компонентом. Ополаскиватель с комплексом биофлавоноидов CITROX обладает менее выраженными нежелательными эффектами и более приятными органолептическими качествами чем хлоргексидин. Таким образом, на основании проведенного исследования, настоящий ополаскиватель на основе биофлавоноида CITROX может быть рекомендован для лечения хронического катарального гингивита в качестве альтернативы хлоргексидину.

ВЫВОДЫ

1. По данным лабораторного исследования было установлено, что комплекс биофлавоноидов CITROX в сочетании с хлоргексидином 0,05% вызывает задержку начала логарифмической фазы роста клинических изолятов пародонтопатогенов *S. sanguis*, *P. gingivalis*, *P. intermedia* на 2 часа дольше, чем моновариант хлоргексидина 0,05%.

2. По результатам количественной и качественной оценки контаминации слизистой оболочки десны было установлено, что у пациентов с диагнозом хронический катаральный гингивит на 14 день применения ополаскивателя на основе комплекса биофлавоноидов CITROX в сочетании с хлоргексидином 0,05% было выявлено статистически достоверное снижение количества патогенной микробиоты и стрептококков. (В 2 раза) Аналогичные результаты получены у пациентов, использующих хлоргексидин 0,05% в моноварианте. Дрожжевые грибы не определялись в диагностически значимом количестве в обеих группах.

3. По результатам количественной и качественной оценки контаминации слизистой оболочки десны было установлено, что у пациентов с хроническим катаральным гингивитом через месяц после начала использования ополаскивателя на основе комплекса биофлавоноидов CITROX в сочетании с хлоргексидином 0,05% отмечался более стабильный микробный пейзаж по сравнению с пациентами, которые использовали хлоргексидин 0,05% в моноварианте. В отличие от первой группы, у пациентов второй группы было зафиксировано восстановление популяции дрожжевых грибов выше уровня нормы ($2,8 \pm 0,4$ lgКОЕ).

4. По результатам клинического исследования на 14 день применения ополаскивателей была зафиксирована статистически значимая разница в снижении индексов гигиены, кровоточивости и воспаления при использовании ополаскивателя с добавлением биофлавоноида CITROX по сравнению с моновариантом хлоргексидина 0,05%.

5. На контрольном осмотре спустя 1 месяц после начала эксперимента в группе, которая пользовалась ополаскивателем на основе комплекса биофлавоноидов CITROX, были зафиксированы более низкие показатели индексов гигиены, кровоточивости и воспаления, по сравнению с показателями в группе, использующих моновариант хлоргексидина 0,05% на 4,4%, 12,2% и 10% соответственно.

6. По результатам анкетирования можно сделать вывод о том, что, по мнению участников исследования, ополоскиватель на основе комплекса натуральных биофлавоноидов CITROX и хлоргексидина 0,05% обладает более выраженными противовоспалительным эффектом, более приятными органолептическими свойствами, чем чистый хлоргексидина, а также в меньшей степени окрашивает зубы.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Следует рекомендовать включение ополаскивателя на основе комплекса биофлавоноидов CITROX и хлоргексидина 0,05% в комплекс лечения и профилактики хронического катарального гингивита, в связи с тем, что по результатам лабораторного исследования выявлена более длительная задержка наступления фазы логарифмического роста по сравнению с хлоргексидином 0,05% в моноварианте.

2. Рекомендовано использовать ополаскиватель курсом сроком в 14 дней, в связи с тем, что при лабораторном исследовании в этот период было выявлено статистически достоверное снижение количество пародонтопатогенной микробиоты, стрептококков и дрожжевых грибов.

3. Вследствие того, что по результатам клинической апробации выявлено, что ополаскиватель на основе комплекса биофлавоноидов CITROX в меньшей степени вызывает окрашивание зубов и спинки языка следует рассматривать данный ополаскиватель в качестве препарата выбора для пациентов с эстетическими композитными реставрациями.

4. В ходе исследования было установлено, что ополаскиватель на основе комплекса биофлавоноидов CITROX обладает более приятным вкусом, чем хлоргексидин. Таким образом, данный ополаскиватель рекомендуется пациентам, которых не удовлетворяют органолептические свойства хлоргексидина.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

MCF – единицы мутности по McFarland

n – количество объектов или участников исследования в группе

OD – оптическая плотность

PMA - papillary marginal and attached gingival index - папиллярно-маргинально-альвеолярный индекс в модификации Parma

SBI – индекс кровоточивости десневой борозды по Muehleman и Son

TQHP - Turesky modified Quigley&Hein Plaque Index - индекс зубного налета Quigley, Hein в модификации Turesky

ИГ – индекс гигиены

КОЕ – колониеобразующие единицы

ЛПС – липополисахарид

ОПТГ- ортопантомография

p – уровень статистической значимости межгрупповых различий

РФ – Российская Федерация

XГ – хлоргексидин биглюконат

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдурахманова, С. А. Микробиологическое обоснование применения фитопрепаратов для лечения воспалительных заболеваний пародонта / С. А. Абдурахманова, Г. С. Рунова, М. С. Подпорин [и др.] // Пародонтология. – 2019. – Т. 24. – № 3. – С. 196-202.
2. Аверьянов, С. В. Современные аспекты лечебно-профилактической терапии воспалительного заболевания пародонта / С. В. Аверьянов, Э. Ф. Галиуллина, Д. Ф. Шакиров // Успехи современной науки и образования. – 2017. – Т. 4. – № 3. – С. 71-76.
3. Адамчик, А.С. Метаболический синдром: пути оптимизации лечения / А.С. Адамчик, Р.Н. Хакунов, Ю.Ю. Даутов // Кубанский научный медицинский вестник. – 2013. – №1 (136). – С. 18-22.
4. Байкулова С. Б. Оценка антисептических свойств биофлавоноида CITROX в отношении пародонтопатогенной микрофлоры полости рта: *P. gingivalis*. (In vitro) // Стоматология. 2022(2).
5. Байкулова С. Б., Туркина А. Ю. Применение ополаскивателя на основе комплекса натуральных цитрусовых биофлавоноидов при гингивите. Клиническое исследование. // Медицинский алфавит. 2021; (38):45-48. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-38-45-48>.
6. Байкулова С. Б. Биофлавоноид CITROX: свойства, способы применения, перспективы / И. М. Макеева // Международный научно-исследовательский журнал. – 2021. - № 1-3(103). – С. 43-45. – DOI 10.23670/IRJ.2021.103.1.061
7. Байкулова С. Б., Шелеметьева Г. Н. Лабораторное исследование влияния комплекса цитрусовых биофлавоноидов на пародонтопатоген *P. Intermedia*. Российская стоматология. // 2021;14(4):12-15. Baykulova S. B, Shelemetyeva G. N. Antimicrobial activity of citrus fruits bioflavonoid against *P. Intermedia*. Russian Stomatology. 2021;14(4):12

8. Бабаджанян, С.Г. Влияние эндокринной патологии на развитие и течение заболеваний полости рта / С.Г. Бабаджанян, Л. Н. Казакова // Саратовский медицинский научно-практический журнал – 2013. – Т. 9, № 3. – С. 366-367.

9. Бабина, К. С. Сравнительный анализ индексов гигиены полости рта / К. С. Бабина // Сборник научных трудов SWorld. – 2012. – Т. 43. – № 4. – С. 15-24.)

10. Белоусов, А. В. Состояние механизмов регуляции сосудистого тонуса тканей пародонта у лиц молодого возраста в условиях Забайкалья по данным 125 реопародонтографии и лазерной доплеровской флоуметрии. Регионарное кровообращение и микроциркуляция / А. В. Белоусов, С. В. Якушенко, Ю. В. Кухаренко // Клинические исследования. – 2007. – Т. 6, № 1. – С. 27.

11. Блашкова, С.Л. Распространённость и структура заболеваний пародонта у пациентов с ишемической болезнью сердца на этапе подготовки к аортокоронарному шунтированию / С. Л. Блашкова, А.С. Галявич, Е. М. Василевская // Казанский медицинский журнал. – 2015. - № 2 (96). – С. 170-174.

12. Блашкова, С.Л. Роль эндогенных антимикробных пептидов в развитии воспалительных заболеваний пародонта у пациентов, находящихся на ортодонтическом лечении / С. Л. Блашкова, И. Г. Мустафин, Г.Р. Халиуллина // Фундаментальные исследования. – 2014. - № 4 (3). – С. 461-465

13. Большедворская, Н. Е. Принципы лечения воспалительного процесса в пародонте / Н. Е. Большедворская, Е. М. Казанкова, О. П. Белозерцева // Научный альманах. – 2016. – Т. 18, № 4-3. – С. 294-297. 12. Борисова, Э.Г. Возможности применения физических методов в комплексном лечении воспалительных заболеваний пародонта (обзор литературы) (часть I)/ Ковалевский А. М., Потоцкая А.В., Подберёзкина Л.А., Борисова Э. Г., Шарафутдинова Д. О. // Институт стоматологии. - 2018. - № 4 (81). - С. 84-86.

14. Большедворская, Н. Е. Принципы лечения воспалительного процесса в пародонте / Н. Е. Большедворская, Е. М. Казанкова, О. П. Белозерцева // Научный альманах. – 2016. – Т. 18, № 4-3. – С. 294-297.

15. Бондарева, Е.С. Коррекция иммунного дисбаланса полости рта в рамках комплексного лечения хронического катарального гингивита в детском возрасте:

дис. ... канд. мед. наук: 14.01.14 / Бондарева Елена Сергеевна. – Воронеж, 2014. – 126 с.

16. Борисова, Э.Г. Возможности применения физических методов в комплексном лечении воспалительных заболеваний пародонта (обзор литературы) (часть III)/ Ковалевский А. М., Потоцкая А.В., Подберёзкина Л.А., Борисова Э. Г., Шарафутдинова Д. О. // Институт стоматологии. - 2019. - № 2 (83). С. 90-93.

17. Боровский, Е.В. Терапевтическая стоматология / Е.В. Боровский // Москва: МИА, 2011. – 197 с

18. Булкина, Н.В. Изучение региональных особенностей стоматологической заболеваемости взрослого населения Саратова на основе эпидемиологического обследования / Н. В. Булкина, Л. Д. Магдеева // Клиническая стоматология. - 2015. - № 2 (74). - С. 60-63.

19. Васильева, Н.А. Стоматологический статус больных с заболеваниями пародонта / Н.А. Васильева, А.И. Булгакова, Е.С. Солдатова // Медицинский вестник Башкортостана. - 2016. - Т. 11, № 6 (66). - С. 31-35

20. Вавилова, Т. П. Аналитические возможности и перспективы/ Т. П. Вавилова, О.О. Янушевич, И. Г. Островская. – М.: БИНОМ, 2014. – 312 с.

21. Вертиева, Е.Ю. Характеристика токсинов и адгезивов *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* и *Porphyromonas gingivalis* – возбудителей агрессивных форм пародонтита человека: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2013. – 22 с

22. Гончарова, Е.И. Растительные средства в профилактике и лечении заболеваний пародонта / Е. И. Гончарова // Российский стоматологический журнал. – 2012. – № 3. – С. 48-52.

23. Громова, Ю.И. Факторы негативного влияния на гигиену полости рта у лиц с дентальными имплантатами: дис. ... канд. мед. наук. – Ю. И. Громова. – Москва, 2012. – 120 с.

24. Даурова, Ф.Ю. Заболевания слизистой оболочки рта / Ф. Ю. Даурова, И. В. Багдасарова, Л. А. Кожевникова [и др.]. – М.: Московский университет дружбы народов (РУДН), 2016. – 113 с.

25. Даурова, Ф.Ю. Оценка противовоспалительного эффекта препаратов на растительной основе при лечении гингивита у взрослых пациентов со скученностью зубов/ Ф. Ю. Даурова, И. Б. Романова, А. Ю. Туркина // Российский стоматологический журнал. - 2015. - № 19 (6). - С. 17-21.

26. Даурова, Ф.Ю. Повышение уровня гигиены взрослых пациентов с помощью проведения гигиенического инструктажа / Ф. Ю. Даурова, М. К. Макеева, З. С. Кодзаева, Ф. Тараки, Д. И. Томаева // Международный научно-исследовательский журнал. – 2016. – Т. 47. – № 5-5. – С. 141-145.

27. Дмитриева, Л. А. Терапевтическая стоматология. Национальное руководство / Л. А. Дмитриева, Ю. М. Максимовский. — Москва: ГЭОТАРМедиа, 2015.

28. Доркина Е. Г. Изучение гепатозащитного действия природных флавоноидных соединений / Е. Г. Доркина // Эксп, и клин. фарм. – 2004. – Т. 67, № 6. – С. 41–44.

29. Запрометов М.Н. Фенольные соединения: распространение, метаболизм и функции в растениях / М.Н. Запрометов. – М., 1993. – 119 с.

30. Запрометов М. Н., Загоскина Н. В., Стрекова В. Ю., Морозова Г. А. 1979. Образование фенольных соединений в процессе дифференциации в каллусной культуре чайного растения. Физиология растений, 26: 485-491.

31. Зверев Я. Ф. Противоопухолевая активность флавоноидов // Бюллетень сибирской медицины. 2019. №2. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/protivoopuholevaya-aktivnost-flavonoidov> (дата обращения: 06.12.2021).,15. – № 2. – С. 4–11. doi: 10.17816/RCF1524-11

32. Зверев Я. Ф. Флавоноиды глазами фармаколога. Особенности и проблемы фармакокинетики // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2017. – Т. 15. – № 2. – С. 4–11. doi: 10.17816/RCF1524-11

33. Зеленский Илья Владимирович, Евсеева Снежана Борисовна, Сысуев Борис Борисович, Бунятян Наталья Дмитриевна, Караков Карен Григорьевич, Зеленский Владимир Александрович, Косякова Наталья Владимировна

Современные средства для лечения воспалительных заболеваний пародонта: используемые формы, перспективы совершенствования с применением компонентов минерального происхождения // Медицинский вестник Северного Кавказа. 2018.

34. Кисельникова, Л.П. Оценка эффективности при лечении гингивита у детей по данным функциональных методов исследования / Л. П. Кисельникова, Г. И. Кузнецова, С.Н. Ермолев // Институт стоматологии. – 2016. – № 73(4). – С. 80-83.

35. Кордис М. С Применение пролонгированных лекарственных форм хлоргексидина-биглюконата в комплексном лечении воспалительных заболеваний пародонта. Дисс. канд. мед. наук. -М., 1986 г., С. 178.

36. Косюга, С.Ю. Результаты обследования родственников пациентов со слабой, средней, высокой степенью обсеменённости желудка *helicobacter pylori* [Электронный ресурс] / С.Ю. Косюга, С.Э. Варванина // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 4. – Режим доступа: <http://www.scienceeducation.ru/ru/article/view?id=20501>. – Дата обращения: 24.04.2018г

37. Кузьмина Э. М. Применение антибактериальных ополаскивателей полости рта для профилактики заболеваний пародонта. Пособие для врачей / М., 2012. – 80 с

38. Кузьмина, И. Н. Дополнительные средства гигиены полости рта: предназначение и способы применения / И. Н. Кузьмина, Т. А. Смирнова // Dental Forum. – 2012. – № 1. – С. 29-34.

39. Левицкий, А. П. Применение кварцетина в стоматологии / А. П. Левицкий, К. В. Скидан, М. И. Скидан // Вестник стоматологии. – 2010. – № 1(70). – С. 81-87.

40. Леус П. А. Биофильм на поверхности зуба и кариес. Физиологическая роль и патогенное значение. // М.: БТВООК, 2008. - 88 с

41. Лечение хронического генерализованного пародонтита с применением бактериотоксической светотерапии и последующим хирургическим

вмешательством с применением остеопластического материала био-ген / Н. П. Бычкова, Л. А. Скорикова, Э. Т. Доева, В. А. Волков // Кубанский научный медицинский вестник. – 2018. – Т. 25. – № 2. – С. 52-57. – DOI 10.25207/1608-6228-2018-25-2-52-57.

42. Макеев, М.К. Стоматологический статус наркозависимых пациентов (клинико-эпидемиологическое исследование): дис. ... канд. мед. наук. – М. К. Макеев. – Москва. – 2013. – 100с.

43. Николаева Е. Н., Царев В. Н., Ипполитов Е. В. Пародонтопатогенные бактерии — индикаторы риска возникновения и развития пародонтита. Стоматология для всех. 2011, 3:4-9 <https://doi.org/10.36233/0372-9311-2017-5-101-112>

44. Новикова Е. Н. Применение современных хлоргексидинсодержащих препаратов в комплексном лечении пародонтита: Автореф. дисс.к. м. н. / Москва, МГМСУ, 2004. 24 с.

45. Осипова, Ю.Л. Оптимизация комплексной терапии хронического генерализованного катарального гингивита / Ю. Л. Осипова, Н. В. Булкина // Медицинский совет. - 2016. - № 19. - С. 131-133.

46. Особенности состояния стоматологического и микробиологического статуса полости рта у лиц с воспалительными заболеваниями пародонта в зависимости от возраста / Л. П. Герасимова, И. Н. Усманова, И. Р. Усманов [и др.] // Уральский медицинский журнал. - 2017. - № 7 (151). - С. 5-9

47. Островская Л. Ю., Бейбулатов Г.Д., Лепилин А.В. Факторы, влияющие на развитие кандидо-ассоциированного пародонтита // Российский стоматологический журнал. — 2014. — №4 — С. 36–38.

48. Оценка параметров микроциркуляции и экспрессии эндотелиальных факторов у пациентов с быстро прогрессирующим пародонтитом / Н. В. Булкина, Е. Н. Шастин, Д. Ю. Аведова, Н. С. Пронина // Актуальные исследования. – 2020. – № 2(5). – С. 13-16.

49. Пародонтология [Текст]: [цветной атлас: пособие: руководство] / Герберт Ф. Вольф, Эдит М. Ратейцхак, Клаус Ратейцхак; пер. с нем.: [О. Н.

Лукинская]; под ред. Г. М. Барера. - 2-е изд. - Москва: МЕДпресс-информ, 2014. - 548 с.: ил., портр., цв. ил., табл.; 32 см.; ISBN 978-5-00030-132-6

50. Патент: Compound and compositions for treatment of disease – The present invention relates to flavonoids and to flavonoid-containing compositions for use in the treatment of parasites. № 20100210573, US, 2010

51. Практическое применение нового индекса гигиены полости рта. Ширшова Н. Е./ Материалы Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные проблемы стоматологии». Челябинск, 2009; 16-21.

52. Руководство по медицинской микробиологии. Частная медицинская микробиология и этиологическая диагностика инфекций. Книга II / Под ред. А. С. Лабинской, Н. Н. Костюковой, С. М. Ивановой — Москва: Издательство Бином, 2010. — 1152 с.

53. Сдобнов Е.В., Клокоцкая М.Х. Комплексное лечение больных с воспалительными заболеваниями пародонта. // Воен.-мед. журн. - 1991.-N 8. -С.

54. Соловьева О. А., Хачатурян Э. Э., Хабыртова А. М., Татарканова М. А., Темрезев Р.Ю. Применение препаратов пролонгированного действия для местной противовоспалительной терапии воспалительных заболеваний пародонта // Проблемы медицины в современных условиях. Сборник научных трудов по итогам международной научно-практической конференции. 2014. С. 292-294.

55. Царев В. Н. Сравнительная оценка эффективности удаления микробной биопленки с поверхности зубов электрическими зубными щетками с различным типом вращения щетинок /, Н. П. Омеляненко, В.Г. Атрушкевич, Л. А. Елизова // Пародонтология. - 2017. - Т. 22. № 3(84). - С. 19-21

56. СТАР-федеральная государственная программа первичной профилактики стоматологических заболеваний среди населения России от 26.04.2011.

57. Улитовский С. Б., Калинина О. И. Противовоспалительная эффективность использования зубных щеток и их влияние на гигиенический статус полости рта. // Стоматология. — 2006. - №3. — С. 64-66.

58. Улитовский С. Б., Смирнов С. С. Долгосрочное клиническое исследование противовоспалительного воздействия электрической и мануальной зубных щеток на состояние тканей пародонта. // Маэстро стоматологии. - 2004. - №3. - С. 8-13.

59. Усачев В. В, Жук. А.О., Суетенков Д. Е., Захаров А. В. Сравнительная оценка эффективности средств гигиены полости рта, содержащих комплекс Триклогард и растительные экстракты, у пациентов, находящихся на ортодонтическом лечении с применением несъемной дуговой аппаратуры // Саратовский научно-медицинский журнал. 2011. Т. 7.N 1. С. 334-336.

60. Успенская, О. А. Повышение эффективности местного медикаментозного лечения быстро прогрессирующего пародонтита / О. А. Успенская, Е. С. Качесова // Cathedra-Кафедра. Стоматологическое образование. – 2017. – № 59. – С. 28-30.

61. Успенская, О. А. Цитокиновый профиль при лечении хронического генерализованного пародонтита/ О. А. Успенская, Е. В. Кондюрова, И. И. Фадеева//Проблемы стоматологии. - 2020. - Т. 16, № 4. - С. 64-70.

62. Ушаков Р. В., Царев В. Н. Микрофлора полости рта и ее роль в развитии стоматологических заболеваний // Стоматология для всех. - 1998. - №3(4). - С. 22-25.

63. Флавоноиды // Кнунянц И. Л. и др. Химическая энциклопедия. — М.: Советская энциклопедия, 1990

64. Хайбуллина Р.Р. Система комплексного лечения и медицинской реабилитации пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом с применением физиотерапевтических технологий: автореф. дис. ... докт. мед. наук: 14.01.14, 14.03.11 / Хайбуллина Расима Рашитовна. – Уфа, 2018. — 48 с

65. Харкевич Д.А. Фармакология. Учебник для ВУЗов. / М. Геотар-МЕД. - 2002, с. 510-546.

66. Хельвиг Э. и др. Терапевтическая стоматология. Пер. с нем. Львов: Галдент, 1999.-С. 52-53.

67. Хитров В. Ю., Заболотный А. И., Хамидуллина С. А. Диагностика и лечение хронических воспалительных заболеваний пародонта. // Казан, мед. журн. -1995. 76. N2. С. 141-145.

68. Хитров В. Ю., Заболотный А. И., Хамидуллина С. А. Диагностика и лечение хронических воспалительных заболеваний пародонта. // Казан, мед. журн. -1995. 76. N2. С. 141-145.

69. Царев В. Н, Чувилкин В. И, Мегрелишвили Н. А., Рамиль С. Особенности влияния хлоргексидин-содержащих препаратов на состояние микробиоценоза полости рта у больных пародонтитом. // Пародонтология. - 2003. - № 2(27).

70. Цепов Л. М. Хронический генерализованный пародонтит: проблемы, поиски, решения // Вестник образования и науки РАЕН. – 2001. – Т.5, № 3. – С. 249-251.

71. Цепов Л. М. Множественные хронические системные заболевания и патология пародонта / Л. М. Цепов, А. И. Николаев, М. М. Нестерова [и др.] // Пародонтология. – 2019. – Т. 24. – № 2. – С. 127-131.

72. Чепуркова О.А. Кандида-ассоциированный пародонтит. Диагностика. Лечение: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — Омск; 2010. — 37 с. [Chpurkova OA. Kandida-assotsiirovannyi parodontit. Diagnostika. Lechenie. [dissertation abstract] Omsk; 2010. 37 p. (In Russ).]

73. Чепуркова О. А. Прогнозирование степени обсемененности пародонтальных карманов дрожжеподобными грибами рода *Candida* spp. у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом при различных факторах риска (часть I) // Институт стоматологии. — АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ СТОМАТОЛОГИИ 148 ВЕСТНИК РАМН /2017/ 72 (2) 2009. — Т.1. — №42 — С. 78–79.

74. Янушевич, О. О. Пародонтология: национальное руководство / О. О. Янушевич, Л. А. Дмитриева. – Москва, 2018. – 752 с.

75. Abouassi T., Woelber J.P., Holst K., Stampf S., Doerfer C.E., Hellwig E., Ratka-Krüger P. Clinical efficacy, and patients' acceptance of a rubber interdental

bristle. A randomized controlled trial // Clin Oral Investig. – 2014. – Vol. 18. – P. 1873-1880

76. Absorption of flavonols derived from sea buckthorn (*Hippophae rhamnoides* L.) and their effect on emerging risk factors for cardiovascular disease in humans / J.P. Suomela, M. Ahotupa, B. Yang et al. // J. Agric. Food Chem. – 2006. – Vol. 54 (19). – P. 7364–7369.

77. Allende, A., Selma, M. V., López-Gálvez, F., Villaescusa, R. & Gil, M. I. Impact of wash water quality on sensory and microbial quality, including *Escherichia coli* cross-contamination, of fresh-cut escarole. J. Food Prot. 71, 2514–2518 (2008).

78. Al-Tannir M.A., Goodman H.S. A review of chlorhexidine and its use in special populations. Special Care in Dentistry 1994; 14:116-22.

79. Amić, D. & Lučić, B. Reliability of bond dissociation enthalpy calculated by the PM6 method and experimental TEAC values in antiradical QSAR of flavonoids. Bioorganic Med. Chem. 18, 28–35 (2010).

80. Babaahmady K.G., Challacombe S.J., Marsh P.D., Newman H.N. Ecological study of *Streptococcus mutans*, *Streptococcus sobrinus* and *Lactobacillus* spp. at sub-sites from approximal dental plaque from children // Caries research. – 1998. – Vol. 32. – P. 51-58

81. Babich H., Wurzbürger B.J., Rubin Y.L., Sinensky M.C., Blau L. An in vitro on the cytotoxicity of chlorhexidine digluconate to human gingival cells. //Cell Biol. Toxicol. - Apr. 1995.P.79-88.

82. Bagis B, Baltacıoğlu E, Özcan M and Ustaomer S. Evaluation of chlorhexidine gluconate mouthrinse-induced staining using a digital colorimeter: an in vivo study. Quintessence Int. 2011; 42:213-23. <https://doi.org/10.5167/uzh-58723>

83. Bailey L. The effect of a detergent-based pre-brushing dental rinse on plaque accumulation. // J. Clin. Dent. - 1990. - V.2 (1). - P. 6-10.

84. Barnett M.L. The rationale for the daily use of an antimicrobial mouthrinse. // J. Am. Dent. Assoc. - 2006. -V. 137. - P. 16-21.

85. Bay L.M. Effect of toothbrushing with different concentrations of chlorhexidine on the development of dental plaque and gingivitis. // J. Dent. Res. -1978, -V.57 (2). -P. 181-185.

86. Beck J. S Offenbacher et al. Periodontal disease and cardiovascular disease //Journal of periodontology. – 1996. – T. 67. – C. 1123-1137

87. Belazi M, Velegaki A, Koussidou-Eremondi T et al. Oral Candida isolates in patients undergoing radiotherapy for head and neck cancer: prevalence, azole susceptibility profiles and response to antifungal treatment. Oral Microbiol Immunol 2004; 19: 347-351.

88. Bernaldi F., Pincelli M.R., Carloni S. Chlorhexidine with an Anti Discoloration System. A comparative study. // Int. J. Dent. Hygiene. - 2004. - V.2. - P. 122-126.

89. Binney A., Addy M., McKeown S., Everatt L. The effect of a commercially available triclosan-containing toothpaste compared to a sodium- fluoridcontaining toothpaste and a chlorhexidine rinse on 4-day plaque regrowth. //J. Clin. Periodontof. - Nov. 1995, P.830-4

90. Blokhina, O., Virolainen, E. & Fagerstedt, K. V. Antioxidants, oxidative damage, and oxygen deprivation stress: A review. Ann. Bot. 91, 179–194 (2003).

91. Bostanci, N. Porphyromonas gingivalis: an invasive and evasive opportunistic oral pathogen / N. Bostanci, G.N. Belibasakis // FEMS Microbiol. Lett. – 2014. – Vol. 333, № 1. – P. 1-9

92. Breslin P.A., Tharp C.D. Reduction of saltiness and bitterness after a chlorhexidine rinse. // Chem. Senses. 2001. V. 26(2). - P. 105-116.

93. Briksen H.M., Nordbo H., Kantanen H. Chemical plaque control and extrinsic tooth discoloration. A review of possible mechanisms. // J. Clin. Periodontol. 1985. - V. 12. - P. 345-350

94. Buettner, G. R. & Schafer, F. Q. Albert Szent-Gyorgyi: vitamin C identification. *Biochem. J.* c5 (2006) doi:10.1042/bj2006c005.

95. Carrouel, F. et al. Antiviral Activity of Reagents in Mouth Rinses against SARS-CoV-2. J. Dent. Res. (2020) doi:10.1177/0022034520967933.

96. Carrouel, F. *et al.* COVID-19: A Recommendation to Examine the Effect of

Mouthrinses with β -Cyclodextrin Combined with Citrox in Preventing Infection and Progression. *J. Clin. Med.* 9, 1126 (2020).

97. Carrouel, F. et al. Salivary and Nasal Detection of the SARS-CoV-2 Virus After Antiviral Mouthrinses (BBCovid): A structured summary of a study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 21, 20–22 (2020).

98. Cohen W., Steven L. Chlorhexidine gluconate in periodontal treatment. // *Compend. Contin. Educ. Dent.* - 1994. -V. 15(Suppl. 18). - P. 711-713

99. Costerton JW, Geesey GG, Cheng KJ. How bacteria stick. *Sci Am.* 1978 Jan;238(1):86-95. doi: 10.1038/scientificamerican0178-86. PMID: 635520.L

100. Cowan M. M. Plant Products as Antimicrobial Agents. *Clin. Microbiol. Rev.* 1999. V.12, No.4. P.564-582.

101. Deinzer R, Schmidt R, Harnacke D, Meyle J, Ziebolz D, Hoffmann T, Wöstmann B. Finding an upper limit of what might be achievable by patients: oral cleanliness in dental professionals after self-performed manual oral hygiene. *Clin Oral Investig.* 2018 Mar;22(2):839-846. doi: 10.1007/s00784-017-2160-9. Epub 2017 Jul 4. PMID: 28676902

102. Eke, P.I., Dye, B.A., Wei, L., Thornton-Evans, G.O. and Genco, R.J. (2012) Prevalence of Periodontitis in Adults in the United States: 2009 and 2010. *Journal of Dental Research*, 91, 914-920.

103. Ellen, R. P. Spirochetes at the forefront of periodontal infections/ R. P. Ellen, V. B. Galimanas // *Periodontol.* 2000. - 2005. – Vol. 38. – P. 13 – 32.

104. Emling R.C., Yankell S.L. An assessment of Plax pre-brushing dental rinse used according to directions with supervised toothbrushing. // *J. Clin. Dent.* - 1991. - V.2(4). - P.103-106.

105. Escherichia coli cross-contamination by different commercial sanitizers during washing of fresh-cut lettuce. *Int. J. Food Microbiol.* 133, 167–171 (2009).

106. Evidence summary: the relationship between oral health and pulmonary disease // *Br Dent J.* – 2017. Vol. 222. – P. 527-533

107. Faulkes E. Some toxicological observations of chlorhexidine. // *J. Periodont. Res.* – 1973. – V.12 (suppl.). – P.131-148

108. Finch R.G., Greenwood D., Norrby S.R., Whitley R.J. (editors) Antibiotic and chemotherapy. Philadelphia: Churchill Livingstone. 2003.
109. Foote R L, Loprinzi C L, Frank A R et al. Randomized trial of a chlorhexidine mouthwash for alleviation of radiation-induced mucositis. *J Clin Oncol* 1994; 12: 2630–2633.
110. Frencken J. E., Sharma P., Stenhouse L., Green D., Lavery D., Dietrich T. Global epidemiology of dental caries and severe periodontitis – a comprehensive review // *J Clin Periodontol*. 2017. №44 (Suppl. 18). S94–S105.
111. Galvin, S. et al. Evaluation of vaporized hydrogen peroxide, Citrox and pH neutral Ecasol for decontamination of an enclosed area: A pilot study. *J. Hosp. Infect.* 80, 67–70 (2012).
112. Gilbert P., Moore L.E. Cationic antiseptics: diversity of action under a common epithet. *J Appl Microbiol* 2005; 99:703-15.
113. Gingival crevicular fluid and salivary resistin and tumor necrosis factor alpha levels in obese children with gingivitis / G. Doğusal, B. Afacan, E. Bozkurt, I. Sönmez // *J. Periodontol.* – 2018. – Apr. 10. – doi: 10.1002/JPER.17-0613.
114. Global epidemiology of dental caries and severe periodontitis – a comprehensive review / J. E. Frencken, P. Sharma, L. Stenhouse [et al.] // *Journal of Clinical Periodontology.* – 2017. – Vol. 44 (18). – P. 94–105
115. Green J. C. Epidemiology and indexing of periodontal disease. // *J. Periodont.* -1959. - Vol. 30. - P. 133-139
116. Grinderman L.J., Timmerman M.F., van der Velden U. Reduction of stain, plaque, and gingivitis by mouth rinsing with chlorhexidine and peroxyborate. // *Ned. Tijdschr. Tandheelkd.* 2002. - V.109 (7). - P. 255-259.
117. Grover R., Frank M.E. Regional specificity of chlorhexidine effects on taste perception. // *Chem. Senses.* - 2008. - V. 33(4). - P. 311-318.
118. Haffajee A.D., Socranscy S.S. Microbial etiological agents of destructive periodontal diseases. // *Periodontol.* 2000. - 1996. - V. 10, P. 78-88.
119. Hamada S., Holt S.C., McGhee J.R. eds. Periodontal disease. Pathogens and host immune responses. Tokyo: Quintessence; 1991; 27– 40

120. Harper P.R., Milsom S., Wade W. An approach to efficacy screening of mouthrinses: studies on a group of French products (II) Inhibition of salivary bacteria and plaque in vivo. // *J. Clin. Periodontol.* – 1995. - V.22. – P.723-727

121. Hashim D., Sartori S., Brennan P., Curado M.P., Wünsch-Filho V., Divaris K., Olshan A.F., Zevallos J.P., Winn D.M., Franceschi S., Castellsague X., Lissowska J., Rudnai P., Matsuo K., Morgenstern H., Chen C., Vaughan T.L., Hofmann J.N., D'Souza G., Haddad R.I., Wu H., Lee Y.C., Hashibe M., Vecchia C.L., Boffetta P. The role of oral hygiene in head and neck cancer: results from International Head and Neck Cancer Epidemiology (INHANCE) consortium // *Ann Oncol.* – 2016. Vol. 27. – P.1619-1625.

122. Herbert, M. Индивидуальные профилактические стоматологические мероприятия в теории и на практике / М. Herbert // *Dental Forum.* – 2009. – № 4. – С. 4.

123. Hogan, S. et al. Eradication of *Staphylococcus aureus* catheter-related biofilm infections using ML:8 and Citrox. *Antimicrob. Agents Chemother.* 60, 5968–5975 (2016).

124. Hooper, S. J., Lewis, M. A. O., Wilson, M. J. & Williams, D. W. Antimicrobial activity of Citrox™ bioflavonoid preparations against oral microorganisms. *Br. Dent. J.* 210, 1–5 (2011).

125. Hotz P, Son S, Mühlemann HR. The effect of marginal gingivitis on tooth mobility. *Helv Odontol Acta.* 1971 Oct;15(2):103-6. PMID: 5117157.

126. Hsu Y.J., Lin K.D., Chen J.H., Lee M.Y., Lin Y.C., Yen F.C., Huang H.L. Periodontal Treatment Experience Associated with Oral Health-Related Quality of Life in Patients with Poor Glycemic Control in Type 2 Diabetes: A CaseControl Study // *Int J Environ Res Public Health.* – 2019. – Vol. 16. – P. pii: E4011

127. Hsu Y.J., Lin K.D., Chen J.H., Lee M.Y., Lin Y.C., Yen F.C., Huang H.L. Huang R., Li M., Gregory R. L. Bacterial interactions in dental biofilm. // *Landes bioscience* - 2011. - P. 435-444).

128. Jones CG. Chlorhexidine: is it still the gold standard? // *Periodontol* 2000 - 1997

129. Kanjirath P.P., Kim S.E., Rohr Inglehart. Diabetes and oral health: the importance of oral health-related behavior // *J Dent Hyg.* – 2011. – Vol. 85. – P. 264-272
130. Katsaros, T. *et al.* Effect of different concentrations of commercially available mouthwashes on wound healing following periodontal surgery: a randomized controlled clinical trial. *Clin. Oral Investig.* (2020) doi:10.1007/s00784-020-03232-5.
131. Kornman KS. The role of antimicrobials in prevention and treatment of periodontal disease. In: *Perspectives on Oral Antimicrobial Agents*. Littleton, MA; PSG Publishing Company; 1987:37-46.
132. Kornman KS. The role of antimicrobials in prevention and treatment of periodontal disease. In: *Perspectives on Oral Antimicrobial Agents*. Littleton, MA; PSG Publishing Company; 1987:37-46.
133. Kornmann K, Crane A., Wang H. Y, Di Giovine F.S., Newman M. G, Pirk F.W., Wilson T.G., Higgenbottom F.L., DuffG.W. The interleukin-1 genotype as a severity factor in adult periodontal disease. // *J. Clin. Periodontol.* - 1997; 24: 72-77.
134. Kotsakis G.A., Lian Q., Ioannou A.L., Michalowicz B.S., John M., Chu H. A network meta-analysis of interproximal oral hygiene methods in the reduction of clinical indices of inflammation // *J Periodontol.* – 2018. – Vol. 89. – P. 558-570.
135. Kraivaphan P, Amornchat C, Triratana T, Leethochawalit U. Clinical effect of a triclosan containing dentifrice on gingivitis during pregnancy and post-partum. *Southeast Asian J Trop Med Public Health.* 2006 Jul;37(4):820-5. PMID: 17121312.
136. Lee D.W., Moon I.S. The plaque-removing efficacy of a single-tufted brush on the lingual and buccal surfaces of the molars // *J Periodontal Implant Sci.* – 2011. – Vol. 41. – P. 131–134
137. Leonard T.J., McNamara C.M., O'Mullane D.M. Use of global plaque index to compare plaque scores in children. // *J. Dental Res.* - 2001. - V.80, № 4. - P.1173.
138. Loe H., Schiott C.R. The Effect of mouthrinses and topical application of chlorhexidine on the development of dental plaque // *J. Periodontol. Res.* - 1970. - V. 5. (2). - P. 79-83.

139. López-Gálvez, F., Allende, A., Selma, M. V. & Gil, M. I. Prevention of *Escherichia coli* cross-contamination by different commercial sanitizers during washing of fresh-cut lettuce. *Int. J. Food Microbiol.* 133, 167–171 (2009).
140. Lubarsky HV, Gerbersdorf SU, Hubas C, Behrens S, Ricciardi F and Paterson DM. Impairment of the bacterial biofilm stability by triclosan. *PLoS One.* 2012; 7: e31183. | Article | PubMed Abstract | PubMed Full Text
141. Luis H.S., Luis L.S., Bernardo M., Dos Santos N.R. Randomized controlled trial on mouth rinse and flossing efficacy on interproximal gingivitis and dental plaque // *Int J Dent Hyg.* – 2018. Vol. 16. – P. 73-78. 186. Tenuta L. M., Cury J.A. Laboratory, and human studies to anticaries efficacy of fluoride toothpastes // *Monogr Oral Sci.* – 2013. – Vol.23. – P.108- 124.
142. Malic S, Charlotte Emanue, et al. antimicrobial activity of novel mouthrinses against planktonic cells and biofilms of pathogenic microorganisms// *Microbiology Discovery* – 2013
143. Manger D., Walshaw M., Fitzgerald R., Doughty J., Wanyonyi K.L., White S., Gallagher J.E. Evidence summary: the relationship between oral health and pulmonary disease // *Br Dent J.* – 2017. Vol. 222. – P. 527-533
144. Marín L, Miguel EM, Villar CJ, Lombo F. Bioavailability of dietary polyphenols and gut microbiota metabolism: Antimicrobial properties. *BioMed Res Int.* 2015. doi: 10.1155/2015/905215, Article ID 905215, 18 pages. Epub 2015 Feb 23.
145. Marsh P. D. Contemporary perspective on plaque control. // *British Dental J.* – 2012. – Vol. 212. – P. 601-606
146. Mastroberardino S., Cagetti M.G., Cocco F., Campus G., Pizzocri J., Strohmenger L. Vertical brushing versus horizontal brushing: a randomized split-mouth clinical trial // *Quintessence Int.* – 2014. Vol. 45. – P. 653-61.
147. Middleton, E.; Kandaswami, C.; Theoharides, T.C. The effects of plant flavonoids on mammalian cells: Implications for inflammation, heart disease, and cancer. *Pharmacol. Rev.* 2000, 52, 673–751.
148. Moran, J., Addy, M. & Roberts, S. A comparison of natural product, triclosan and chlorhexidine mouthrinses on 4-day plaque regrowth. *J. Clin. Periodontol.*

19, 578–582 (1992).

149. Mori M, Yoshida K, Ishigaki Y, et al. UV-B protective effect of a polyacylated anthocyanin, HBA, in flower petals of the blue morning glory, *Ipomoea tricolor* cv. Heavenly Blue. *Bioorg Med Chem*. 2013.

150. Mori, M.; Muto, M.; Hiwasa, T.; Uzawa, A.; Masuda, S.; Uchida, T.; Masuda, H.; Kuwabara, S. (2013). Identification of novel candidate autoantigens in multiple sclerosis by expression cloning. *Journal of the Neurological Sciences*, 333(), e393–. doi: 10.1016/j.jns.2013.07.1424

151. Nordbo H., Skjorland K.Kr., Briksen H.M. Auger electron spectroscopy of iron in dental pellicle from stainers and non-stainers. // *Acta Odont. Scand*. 1984. - V. 42.- P. 37-40

152. Opposing roles of IL-10 in acute bacterial infection / H.F. Peñaloza, B.M. Schultz, P.A. Nieto [et al.] // *Cytokin. Growth Factor Rev*. - 2016. - № 32. - P. 17-30.

153. Ozcan G., Taner I.E., Doganay T., Iscanoglu M., Taplamacioglu B., Gultekin S.E., Balos K. Use of membranes containing 20% chlorhexidine and 40% doxycycline for treatment of chronic periodontal pockets. // *Nihon. Univ. Sch. Dent*. - Sep. 1994, P. 191-8.

154. Papapanou, P.N., Sanz, M., et al. (2018) Periodontitis. Consensus Report of Workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *Journal of Clinical Periodontology*, 45, S162-S170.

155. Parodontologie/ Herbert F. Wolf, Edith M., Klaus H. Rateitschak; Translated from German by Barer G.M.- M.: «MEDpress-inform», 2008.-548 p.patients: a systematic review. *J Clin Periodontol* 2012.

156. Pereira J. V., Leomil L., Rodrigues-Albuquerque F., Pereira J. O., Astolfi-Filho S. Bacterial diversity in the saliva of patients with different oral hygiene indexes. // *Braz. Dent. J*. - 2012. - Vol. 23. - № 4. - P. 409-416.

157. Periodontal bacteria and prediabetes prevalence in ORIGINS: The oral infections, glucose intolerance, and insulin resistance study/ R.T. Demmer, D.R. Jacobs,

R. Singh et al. // J. Dent. Res. -2015.-№94. - P. 201–211.
doi:10.1177/0022034515590369

158. Quigley G. A, Hein J. W. Comparative cleansing efficiency of manual and power brushing. J Am Dent Assoc. 1962 Jul; 65:26-9. doi: 10.14219/jada.archive.1962.0184. PMID: 14489483.

159. Raggio D. P., Braga, M. M., Rodrigues J. A., Freitas P. M. et al. Reliability and discriminatory power of methods for dental plaque quantification. // J. Appl. Oral. Sci. - 2010. - Vol. 18. - №2. P. 86-93.

160. Richards D. Oral diseases affect some 3.9 billion people // Evid Based Dent. – 2013.

161. Rodrigues JA, Lussi A, Seemann R and Neuhaus KW. Prevention of crown and root caries in adults. Periodontol 2000. 2011; 55:231-49. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0757.2010.00381.x>

162. Ross J. A., Kasum C. M. Dietary flavonoids: bioavailability, metabolic effects, and safety // Annu Rev Nutr – 2002. – T.22. – C. 19-34. – PMID 12055336

163. Rustogi K.N., Curtis J.P., Volpe A.R., Kemp J.H., McCool J.J., Korn L.R. Refinement of the Modified Navy Plaque Index to increase plaque scoring efficiency in gumline and interproximal tooth areas // Clin Dent. –1992. – Vol. 3. – P. 9-12.

164. Rusznyák, S. & Szent-Györgyi, A. Vitamin P: Flavonols as vitamins [5]. *Nature* vol. 138 27 (1936).

165. S. Hogan, a M. Zapotoczna, Eradication of Staphylococcus aureus Catheter-Related Biofilm Infections Using ML:8 and Citrox. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2016, 60, 5968-5975.

166. S. J. Hooper, M. A. O. Lewis, M. J. Wilson, and D. W. Williams Antimicrobial activity of CITROX® bioflavonoid preparations against oral microorganisms//British Dental Journal – 2011 <http://dx.doi.org/10.1038/sj.bdj.2010.1224>

167. SANDLER HC. Testing the uniformity of the P-M-A index as a measurement of periodontal disease. J Dent Res. 1952 Jun;31(3):323-5. doi:10.1177/00220345520310030501. PMID: 14938484.

168. Sang Y, Blecha F. Antimicrobial peptides and bacteriocins: alternatives to traditional antibiotics. *Anim Health Res Rev* 2008; 9: 227-235.
169. Schein W., Meryn S. *Helicobacter pylori* and the mouth cavity – overview and perspectives // *Wien – Klin. – Wochenschr.* – 1994. – № 106(17). – P. 547–9.
170. Schonfeld, S. E. Strategies for managing periodontal inflammation / S. E. Schonfeld // *J. Calif. Dent. Assoc.* – 2010. – Vol. 38, № 4. – P. 272-283.
171. Shaju, J. Global prevalence of periodontitis: a literature revue / J. Shaju // *Parodontologie.* – 2012. – Vol. 1, № 3. – P. 26-30.
172. Socransky, S. S., Haffajee, A. D., Cugini, M. A., Smith, C., & Kent, R. L. (1998). *Microbial complexes in subgingival plaque. Journal of Clinical Periodontology*, 25(2), 134–144. doi:10.1111/j.1600-051x.1998.tb02419.x
173. Socransky, S.S. «Checkerboard» DNA-DNA hybridization/ S.S. Socransky, C. Smith, L. Martin et al. // *Biotechniques.* - 1994. – Vol. 17(4). – P. 788–7
174. Socransky, S.S. The bacterial etiology of destructive periodontal disease: current concepts/ S.S. Socransky, A.D. Haffajee // *J. Periodontol.* – 1992. – Vol. 63, №4. - P. 322–331.
175. SS. Microbial agents and production of oral diseases/SS. Socransky // *J Dent Res.* – 1968. – Vol. 47, №6. - P. 923-4.
176. Stabholz A., Sela M.N., Friedman M. Clinical and microbiological effects of sustained release chlorhexidine in periodontal pocket. // *J. Periodontol.* - 1986. – V.13, №8 - P.783-788
177. Suller MT and Russell AD. Triclosan and antibiotic resistance in *Staphylococcus aureus*. *J Antimicrob Chemother.* 2000; 46:11-8. | Article | PubMed
178. Summers, A. Gingivitis: diagnosis and treatment / A. Summers // *Emerg. Nurse.* –2009. – Vol. 17, № 1. – P. 18-20.
179. Tsarev V.N., Nikolaeva E.N., Ippolitov E.V. Periodontopathogenic bacteria of the main factors of emergence and development of periodontitis 2011, *Stomatologia dlya vseh* 3:4-9. <https://doi.org/10.36233/0372-9311-2017-5-101-112>
180. Tsiraki, M. I. & Savvaidis, I. N. Citrus extract or natamycin treatments on ‘tzatziki’ - A traditional greek salad. *Food Chem.* 142, 416–422 (2014).

181. Tsiraki, M. I. & Savvaidis, I. N. The effects of citrus extract (Citrox©) on the naturally occurring microflora and inoculated pathogens, *Bacillus cereus* and *Salmonella enterica*, in a model food system and the traditional Greek yogurt-based salad Tzatziki. *Food Microbiol.* 53, 150–155 (2016).

182. Tsironi, T. N. & Taoukis, P. S. Shelf-life extension of gilthead seabream fillets by osmotic treatment and antimicrobial agents. *J. Appl. Microbiol.* 112, 316–328 (2012).

183. Valenti W M, Trudell R G, Bentley D W. Factors predisposing to oropharyngeal colonization with gram-negative bacilli in the aged. *N Engl J Med* 1978; 298: 1108-1111.

184. Van Strydonck DAC, Slot DE, Van der Velden U, Van der Weijden F. Effect of a chlorhexidine mouthrinse on plaque, gingival inflammation and staining in gingivitis patients: a systematic review. *J Clin Periodontol* 2012.

185. Vardaka, V. D., Yehia, H. M. & Savvaidis, I. N. Effects of Citrox and chitosan on the survival of *Escherichia coli* O157: H7 and *Salmonella enterica* in vacuum-packaged turkey meat. *Food Microbiol.* 58, 128–134 (2016).

186. Verkaik M J, Busscher H J, Jager D, Slomp AM, Abbas F and van der Mei HC. Efficacy of natural antimicrobials in toothpaste formulations against oral biofilms in vitro. *J Dent.* 2011; 39:218-24. <https://doi.org/10.1016/j.jdent.2010.12.007>

187. Winston J.L., Bartizek R.D., McClanahan S.F. A clinical methods study of the effects of triclosan dentifrices on gingivitis over six months. // *J. Clin. Dent.* - 2002. - V.13(6). - P. 240-248

188. World Health Organization. Regional office for Europe. Data and statistics. Available from: <https://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/oral-health/data-and-statistics> (Леус П.А., Юдина Н.А., 2015)

189. Xu X., He J., Xue J., Wang Y., Li K., Zhang K., et al. Oral cavity contains distinct niches with dynamic microbial communities // *Environ Microbiol.* – 2015. – Vol. 17. – P. 699–710.

190. Zheng J., Gänzle M.G., Lin X.B., Ruan L., Sun M. Diversity, and dynamics of bacteriocins from human microbiome // *Environ Microbiol.* – 2015. – Vol.17. – P.

2133–2143.

191. Zimmer S., Kolbe K., Kaiser G. Clinical efficacy of flossing versus use of antimicrobial rinses. // J. Periodontol. - 2006. - V. 77(8). - P. 1380-1385.

192. Costerton J.W., Geesey G.G., Cheng K.J. How bacteria stick // Sci. Amer. – 1978. – Vol. 238. – P. 86–95

ПРИЛОЖЕНИЕ А. Информированное добровольное согласие

Информация для пациента

Уважаемый пациент (-ка)!

Вас приглашают принять участие в исследовании в рамках диссертационной работы «Клинико-лабораторное обоснование применения биофлавоноида CITROX® в составе гигиенических средств для полости рта»

Исследование проводит аспирант на соискание ученой степени к.м.н., врач-стоматолог Байкулова Софья Борисовна под руководством профессора кафедры терапевтической стоматологии Института стоматологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) профессор, д.м.н. Макеевой Ирины Михайловны

Пожалуйста, внимательно прочтите этот документ, в нем содержится информация об исследовании, возможных рисках. Все интересующие Вас вопросы Вы можете обсудить с врачом-исследователем и при желании с близкими людьми. После того, как Вы ознакомитесь с данным документом и примете решение участвовать в исследовании, Вам нужно будет поставить подпись и дату в информированном согласии на двух экземплярах. Один подписанный и датированный экземпляр информации для пациента с формой информированного согласия останется у Вас.

Участие в исследовании добровольное, если Вы откажетесь, или, подписав согласие, измените свое решение в любое время в ходе исследования без объяснения причин, это не повлияет на качество оказания Вам медицинской помощи.

Целью исследования является повышение эффективности стоматологического лечения и профилактики стоматологических заболеваний у пациентов с нарушением сердечного ритма, принимающих антикоагулянты. В исследовании планируется участие порядка 50 человек

Вам будет оказана медицинская помощь в обычном порядке.

В рамках исследования планируется оценка состояния Вашей полости рта, включая слизистую оболочку полости рта и состояние зубов, оценка уровня гигиены полости рта, сбор анамнеза и общих данных, данных ротовой жидкости, проведение профессиональной гигиены полости рта, использование ополаскивателя для полости рта на основе хлоргексидина 0,05%.

Участие в научно-исследовательской работе не подразумевает материальной компенсации. Однако, если будет доказана эффективность данной клинической

методики, это смогло бы помочь в будущем пациентам, имеющим такой же диагноз, повысить эффективность стоматологического лечения и профилактики стоматологических заболеваний.

Вы можете принять решение о выходе из исследования в любой момент. При этом информация по Вашему лечению может быть удалена полностью или сохранена без Ваших идентификационных данных.

При необходимости внесения каких-либо изменений в ваши данные это можно сделать в любое время.

Вам сразу же сообщат, если в ходе исследования появится дополнительная информация, которая может повлиять на Ваше согласие продолжать участие в исследовании.

Все сведения, полученные из Вашей медицинской карты, истории болезни, будут рассматриваться как конфиденциальная информация. Вы имеете право получить доступ к информации о состоянии своего здоровья. Результаты данного исследования могут быть опубликованы без указания на Вашу личность.

Контактные телефоны, по которым Вы можете получить дополнительную информацию:

Врач - получающий информированное согласие – Байкулова Софья Борисовна
+7 915-302-43-20

Научный руководитель – зав.кафедрой терапевтической стоматологии
Института стоматологии, профессор, д.м.н. Махеева Ирина Михайловна
+7-903-728-07-22, кабинет №701

Исследование проводится на базе ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова (Сеченовский Университет). Кафедра терапевтической стоматологии Института стоматологии.

121059, Россия, Москва, ул. Можайский вал д.11, 7 этаж. Тел.: 8-910-433-26-92

Спасибо за Ваше внимание к этой информации.

Форма информированного согласия

Я _____

прочитал(-а) информацию о научном исследовании «Клинико-лабораторное обоснование применения биофлавоноида CITROX® в составе гигиенических средств для полости рта» и я согласен(-а) в нем участвовать.

Мне была предоставлена возможность задать любые вопросы о моем участии в исследовании и получить на них ответы, и у меня было достаточно времени, чтобы принять решение о добровольном участии в исследовании.

Я понимаю, что могу в любое время по моему желанию отказаться от дальнейшего участия в исследовании и если я это сделаю, то это не повлияет на мое последующее лечение и внимание врачей.

Я добровольно соглашаюсь, чтобы мои данные, полученные в ходе исследования, использовались в научных целях и были опубликованы с условием соблюдения правил конфиденциальности.

Я получил(-а) экземпляр «Информации для пациента с формой информированного согласия».

Ф.И.О.

пациента/пациентки
(печатными буквами)

Подпись пациента/пациентки_____
Дата и время

Ф.И.О. врача - получающего информированное согласие
(печатными буквами)

Подпись врача - получающего информированное согласие Дата и время

Рисунок А.1 – Информированное добровольное согласие

ПРИЛОЖЕНИЕ Б. Анкета для включения в исследование**Анкета для включения в исследование:**

Укажите пожалуйста Ваши данные:

ФИО: _____

Возраст: _____

Контактный телефон: _____

Электронная почта: _____

Отмечаете ли Вы кровоточивость десен? Да/Нет

Отмечаете ли Вы неприятный запах изо-рта? Да/Нет

Имеется ли у Вас аллергия на какие-либо лекарственные вещества?

Имеется ли у Вас аллергия на цитрусовые? Да /Нет

Принимаете ли Вы в данный момент какие-либо лекарственные препараты? Да/Нет

Если да, то укажите какие: _____

Курите ли Вы? Да/Нет

Проходите ли Вы сейчас ~~ортодонтическое~~ лечение?

Есть ли у Вас в анамнезе хронические заболевания?

Если да, то укажите какие: _____

Пользуетесь ли Вы в настоящее время каким-либо ополаскивателем?
Да/ Нет

Для женщин:

Беременны ли Вы в настоящее время? Да/Нет

Кормите ли Вы грудью? Да/Нет

Рисунок Б.1 – Анкета для включения в исследование

ПРИЛОЖЕНИЕ В. Инструкция по применению хлоргексидина биглюконата

ЛП 001347-12121

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ****ИНСТРУКЦИЯ****по применению лекарственного препарата для медицинского применения
ХЛОРГЕКСИДИНА БИГЛЮКОНАТ****Регистрационный номер.****Торговое наименование.** Хлоргексидина биглюконат**Международное непатентованное наименование.** Хлоргексидин**Лекарственная форма:** раствор для местного и наружного применения**Состав.***Активное вещество:*

Хлоргексидина биглюконат раствор 20 % - 2,5 мл
(эквивалентно содержанию 0,5 г хлоргексидина биглюконата)

Вспомогательное вещество:

Вода очищенная - до 1000 мл

Описание: бесцветная прозрачная или слегка опалесцирующая жидкость без запаха.**Фармакотерапевтическая группа:** антисептическое средство**Код АТХ:** D08AC02**Фармакологическое действие**

Антисептическое средство, проявляет бактерицидное действие (в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий) - при температуре 22 °С и воздействии в течение 1 мин; фунгицидное действие - при температуре 22 °С и воздействии в течение 10 мин; вирулицидное действие (в отношении липофильных вирусов). Эффективен в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий – *Treponema spp.*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Trichomonas spp.*, *Chlamydia spp.*, *Ureaplasma spp.* Стабилен, после обработки кожи сохраняется на ней в некотором количестве, достаточном для проявления бактерицидного эффекта. Сохраняет активность (хотя несколько сниженную) в присутствии крови, гноя, различных секретов и органических веществ. Крайне редко вызывает аллергические реакции, раздражение кожи и тканей, не оказывает повреждающего действия на предметы, изготовленные из стекла, пластмассы и металлов.

Фармакокинетика

При местном и наружном применении практически не всасывается.

Показания для применения

Профилактика инфекций, передаваемых половым путем (хламидиоз, уреаплазмоз, трихомоноз, гонорея, сифилис, генитальный герпес – применение не позднее 2 ч после полового акта); обеззараживание кожных покровов (потертости, трещины). Гнойные раны, инфицированные ожоги, бактериальные и грибковые заболевания кожи и слизистых оболочек в хирургии, урологии, акушерстве и гинекологии, стоматологии (гингивит, стоматит, афты, пародонтит, альвеолит).

Противопоказания для применения

Гиперчувствительность, дерматит.

С осторожностью: детский возраст.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

При беременности и в период грудного вскармливания применяют только в случае, если предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода и ребенка.

Способ применения и дозы

Местно. Наружно.

5-10 мл раствора наносят на пораженную поверхность кожи или слизистых оболочек с экспозицией 1-3 мин 2-3 раза в сутки (на тампоне или путем орошения).

Для профилактики заболеваний, передающихся половым путем, препарат эффективен, если он применяется не позднее 2 ч после полового акта. Содержимое флакона с помощью насадки-капельницы ввести в мочеиспускательный канал мужчинам (2-3 мл), женщинам (1-2 мл) и во влагалище (5-10 мл) на 2-3 мин. Обработать кожу внутренних поверхностей бедер, лобка, половых органов. После процедуры не мочиться в течение 2 ч. Комплексное лечение уретритов и уретропростатитов проводят путем впрыскивания в уретру 2-3 мл раствора хлоргексидина 1-2 раза в день, курс – 10 дней, процедуры назначают через день. Раствор для полоскания при местном применении назначают обычно 2-3 раза в сутки.

Побочное действие

Аллергические реакции (кожная сыпь), сухость кожи, зуд, дерматит, фотосенсибилизация, окрашивание эмали зубов, отложение зубного камня, нарушение вкуса.

Передозировка

При случайном попадании внутрь практически не абсорбируется (следует сделать промывание желудка, используя молоко, сырое яйцо, желатин). При необходимости проводится симптоматическая терапия.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Применяется в нейтральной среде. При pH более 8 выпадает осадок. Препарат не применяют в сочетании с анионными соединениями, в том числе с мылом. Препарат несовместим с карбонатами, хлоридами, фосфатами, боратами, сульфатами и цитратами. Хлоргек-

сидина биглюконат увеличивает чувствительность микроорганизмов к действию канамицина, неомицина, цефалоспоринов, хлорамфеникола. Этиловый спирт усиливает бактерицидное действие препарата.

Особые указания

У пациентов с открытой черепно-мозговой травмой, повреждениями спинного мозга, перфорацией барабанной перепонки следует избегать попадания на поверхность головного мозга, мозговых оболочек и в полость внутреннего уха.

В случае попадания на слизистые оболочки глаз их следует быстро и тщательно промыть водой.

При температуре выше 100 °С препарат частично разлагается. Не рекомендуется одновременное применение с йодом.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и другими механизмами: нет данных.

Форма выпуска

Раствор для местного и наружного применения 0,05 %.

По 100 мл препарата во флаконы оранжевого стекла, укупоренные полиэтиленовыми пробками и навинчиваемыми крышками.

По 80 и 100 мл препарата во флаконы полимерные с насадками-капельницами и крышками навинчиваемыми из полимерных материалов.

Каждый флакон с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

Допускается укладка флаконов вместе с равным количеством инструкций по применению в групповую упаковку.

Срок годности

2 года. Не применять по истечении срока годности.

Условия хранения

В защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Условия отпуска

Без рецепта.

Производитель /Организация, принимающая претензии:

ООО «Тульская фармацевтическая фабрика»

Россия, 300004, г. Тула, Торховский проезд, д. 10

Тел./факс: (4872) 41-04-73

Директор ООО «Тульская фармацевтическая фабрика»

Л. Я. Рабинович



ПРИЛОЖЕНИЕ Г. Декларация о соответствии препарата PerioPlus



Декларации о соответствии

Основные сведения

Дата подачи заявления	03.10.2019
Номер заявления на декларацию	20191003-4
Тип декларации	Декларация о соответствии требованиям технического регламента Евразийского экономического союза (технического регламента Таможенного союза)
Технические регламенты	ТР ТС 009/2011 О безопасности парфюмерно-косметической продукции
Группа продукции ЕАЭС	Средства гигиены полости рта
Схема декларирования	Зд
Тип объекта декларирования	Серийный выпуск

Декларация о соответствии

Статус декларации	Действует
Регистрационный номер декларации о соответствии	ЕАЭС N RU Д-СН.3301.В.00403/19
Дата подачи заявления (предоставления декларации)	03.10.2019
Дата регистрации декларации	03.10.2019
Дата окончания действия декларации о соответствии	02.10.2024
Свободное распространение продукции не ограничено законодательством РФ	Да

Лицо, зарегистрировавшее декларацию

Фамилия лица, подписавшего декларацию	Огородникова
Имя лица, подписавшего декларацию	Диана
Отчество лица, подписавшего декларацию	Викторовна
Выполняемые функции лица, подписавшего декларацию	Руководитель

Сведения о приложениях к декларации

Наименование приложения	Порядковый номер приложения	Количество листов в приложении
Приложение изготовителей	1	

Заявитель

Тип заявителя	Юридическое лицо
Тип декларанта	Уполномоченное изготовителем лицо
Основной государственный регистрационный номер юридического лица (ОГРН)	5087746143800
Идентификационный номер налогоплательщика (ИНН)	7703675602
Организационно-правовая форма	Общества с ограниченной ответственностью
Полное наименование юридического лица	ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ "КУРАПРОКС"



Декларации о соответствии

Сокращенное наименование юридического лица	ООО "КУРАПРОКС"
Фамилия руководителя юридического лица	Свирина
Имя руководителя юридического лица	Екатерина
Отчество руководителя юридического лица	Сергеевна
Должность руководителя	Генеральный директор
Адрес	
Адрес места нахождения	123104, РОССИЯ, ГОРОД МОСКВА, ПЕРЕУЛОК КОЗИХИНСКИЙ Б., ДОМ 7, СТРОЕНИЕ 2, ОФ 31 ПОМ I КОМ 21
Контактные данные	
Номер телефона	+7 4955803080
Адрес электронной почты	pavel.konstantinov@comdental.ru
Сведения о государственной регистрации	
Наименование органа, зарегистрировавшего организацию в качестве юридического лица	Межрайонная инспекция Федеральной налоговой службы № 46 по г. Москве
Дата регистрации в качестве ЮЛ	24.09.2008
Дата присвоения ОГРН	24.09.2008
Код причины постановки на учет (КПП)	770301001

Изготовитель

Тип изготовителя	Иностранное лицо
Совпадает с заявителем	Нет
Полное наименование	"Curaden AG"
Адрес	
Зарегистрировано на территории ЕАЭС	Да
Адрес места жительства	ШВЕЙЦАРИЯ, Amlehnstrasse 22, CH-6010, Kriens, Switzerland



Декларации о соответствии

Производственные площадки

Швейцария, CH-6010 Kriens, Amlehnstrasse 22

Адрес производства продукции	Швейцария, CH-6010 Kriens, Amlehnstrasse 22
Приложение	Да
Полное наименование	Curaden Oraltek AG

Германия, Konrad-Adenauer-Str. 3, 77704 Oberkirch

Адрес производства продукции	Германия, Konrad-Adenauer-Str. 3, 77704 Oberkirch
Приложение	Да
Полное наименование	etol Gesundheitspflege- und Pharmaprodukte

Сведения о продукции

Происхождение продукции	ШВЕЙЦАРИЯ
Общее наименование продукции	Средства гигиены полости рта торговой марки "CURAPROX": Жидкость - ополаскиватель CURAPROX Perio Plus Forte, в том числе и в наборах, Жидкость - ополаскиватель CURAPROX Perio Plus Regenerate, в том числе и в наборах, Жидкость - ополаскиватель CURPPROX Perio Plus Protect, в том числе и в наборах, Жидкость - ополаскиватель CURAPROX Perio Plus Balance, в том числе и в наборах
Общие условия хранения продукции	Условия хранения: при температуре не ниже 0 °С и не выше плюс 25 °С в крытых складских помещениях в упаковке изготовителя. Не допускается хранение продукции под непосредственным воздействием солнечного света и вблизи отопительных приборов. Срок годности продукции 12 месяцев с момента вскрытия упаковки. Срок хранения 36 месяцев с даты изготовления.

Сведения об обозначении, идентификации и дополнительная информация о продукции

Наименование (обозначение) продукции	Средства гигиены полости рта торговой марки "CURAPROX": Жидкость - ополаскиватель CURAPROX Perio Plus Forte, в том числе и в наборах, Жидкость - ополаскиватель CURAPROX Perio Plus Regenerate, в том числе и в наборах, Жидкость - ополаскиватель CURPPROX Perio Plus Protect, в том числе и в наборах, Жидкость - ополаскиватель CURAPROX Perio Plus Balance, в том числе и в наборах
Артикул	Торговая марка "CURAPROX"
Код ТН ВЭД ЕАЭС	3306900000

Исследования, испытания, измерения

Испытательная лаборатория

Лаборатория 1

Страна места нахождения испытательной лаборатории	РОССИЯ
Признак аккредитации испытательной лаборатории	Да
Номер аттестата аккредитации испытательной лаборатории	РОСС RU.0001.21PK75
Наименование испытательной лаборатории	Лабораторный центр Общества с ограниченной ответственностью "Центр контроля качества Онкологического научного центра"



Декларации о соответствии

Дата внесения в реестр сведений об аккредитованном лице 12.08.2014

Адрес места осуществления деятельности производственной лаборатории Российская Федерация

Протокол исследования (испытания) и измерения

Дата протокола 29.08.2019

Номер протокола 39365

Дата протокола 29.08.2019

Номер протокола 39366

Дата протокола 29.08.2019

Номер протокола 39367

Дата протокола 29.08.2019

Номер протокола 39368

Лаборатория 2

Страна места нахождения испытательной лаборатории РОССИЯ

Признак аккредитации испытательной лаборатории Да

Номер аттестата аккредитации испытательной лаборатории RA.RU.21HA14

Наименование испытательной лаборатории Испытательная микробиологическая лаборатория Общества с ограниченной ответственностью "Центр Новых Технологий плюс"

Дата внесения в реестр сведений об аккредитованном лице 18.12.2017

Адрес места осуществления деятельности производственной лаборатории Российская Федерация

Протокол исследования (испытания) и измерения

Дата протокола 22.08.2019

Номер протокола 2310

Дата протокола 22.08.2019

Номер протокола 2311

Дата протокола 22.08.2019

Номер протокола 2312

Дата протокола 22.08.2019

Номер протокола 2313

Лаборатория 3

Страна места нахождения испытательной лаборатории РОССИЯ

Признак аккредитации испытательной лаборатории Да

Номер аттестата аккредитации испытательной лаборатории RA.RU.21HP36



Декларации о соответствии

Наименование испытательной лаборатории	Физико-химическая лаборатория Общества с ограниченной ответственностью "Торговый Дом "Дельма"
Дата внесения в реестр сведений об аккредитованном лице	04.06.2019
Адрес места осуществления деятельности производственной лаборатории	Российская Федерация
Протокол исследования (испытания) и измерения	
Дата протокола	22.08.2019
Номер протокола	2569
Дата протокола	22.08.2019
Номер протокола	2570
Дата протокола	22.08.2019
Номер протокола	2571
Дата протокола	22.08.2019
Номер протокола	2572

Документы, предполагаемые схемой декларирования

Исследование типа продукции

Заключение об исследовании типа продукции

Страна места нахождения	РОССИЯ
Признак аккредитации	Да

Сертификат на тип продукции

Страна места нахождения	РОССИЯ
Признак аккредитации	Да

Документы, представленные заявителем

Договор на выполнение функций иностранного изготовителя

Номер договора	1/2015
Дата договора	16.11.2015

Одобрение типа транспортного средства/одобрение типа шасси

Страна места нахождения	РОССИЯ
-------------------------	--------

Сведения об органе по сертификации на момент публикации декларации

Номер аттестата аккредитации органа по сертификации	RA.RU.113Э01
Полное наименование органа по сертификации	Орган по сертификации продукции Общества с ограниченной ответственностью "СЕРТЕКС"
Дата регистрации аттестата аккредитации	07.08.2017
Адрес места осуществления деятельности	123060, РОССИЯ, город Москва, ул. Маршала Рыбалко, д. 2, корп. 9
Адрес места нахождения/Адрес места жительства	123060, РОССИЯ, город Москва, ул. Маршала Рыбалко, д. 2, корп. 9, эт. 3, пом. 331
ОРГН/ОРГНИП аккредитованного лица	1077760358444



Декларации о соответствии

Наименование органа по аккредитации,
выдавшего аттестат аккредитации

Федеральная служба по аккредитации

Контактные данные

Номер телефона

+7 4956443810

Адрес электронной почты

info-sertex@mail.ru

Адрес сайта в сети Интернет

WWW.SERTEX.MOSCOW

Руководитель аккредитованного лица

Фамилия руководителя

Огородникова

Имя руководителя

Диана

Отчество руководителя

Викторовна

QR - код



Рисунок Г.1 – Декларация о соответствии препарата PerioPlus

ПРИЛОЖЕНИЕ Д. Анкета для оценки органолептических свойств

Анкета для участников исследования
ФИО: _____

Группа: ● / ▲

Оцените по 5-ти бальной шкале

**1. Как Вы оцениваете противовоспалительный эффект
работы средства:**

- 1- Эффект отсутствует
- 2- Эффект минимальный
- 3- Эффект приемлемый
- 4- Эффект значительный
- 5- Эффект отличный

2. Оцените вкус ополаскивателя по 5 бальной шкале:

- 1- Вкус отвратительный
- 2- Вкус скорее неприятный
- 3- Вкус приемлемый
- 4- Вкус приятный
- 5- Вкус отличный

**3. Изменился ли по Вашему мнению цвет зубов в ходе использования
ополаскивателя:**

Да / Нет

4. Отмечали ли Вы побочные эффекты:

- Жжение
- Изменение вкуса
- Появление изъязвлений на СОПР
- Отек губ, языка, мягкого неба

Рисунок Д.1 – Анкета для оценки органолептических свойств