

На правах рукописи



Байкулова Софья Борисовна

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

3.1.7. Стоматология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва 2023

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Научный руководитель:

Заслуженный врач РФ,
доктор медицинских наук, профессор

Макеева Ирина Михайловна

Официальные оппоненты:

Атрушкевич Виктория Геннадьевна – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра пародонтологии, профессор кафедры

Копецкий Игорь Сергеевич – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра терапевтической стоматологии, заведующий кафедрой

Ведущая организация: Академия постдипломного образования Федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства

Защита диссертации состоится «18» мая 2023 года в 13.00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.27 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д.8, стр. 2

С диссертацией можно ознакомиться в ЦНМБ ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) (119034, г. Москва, Зубовский бульвар, д.37/1) и на сайте организации: <http://www.sechenov.ru>

Автореферат разослан « ____ » _____ 2023 года

Ученый секретарь диссертационного совета
кандидат медицинских наук, доцент

 **Дикопова Наталья Жоржевна**

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

На сегодняшний день среди всей стоматологической патологии чаще всего встречается хронический генерализованный катаральный гингивит. (Paparapou, 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.

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% ($2,8 \pm 0,4$).

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.

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 10 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).

Апробация диссертационной работы состоялась на заседании кафедры терапевтической стоматологии Института стоматологии имен Е.В. Боровского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) 31 мая 2022 года.

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 исследования: производила подбор пациентов согласно критериям включения в исследование и оценку их гигиенического статуса, проводила осмотры, производила сбор биоматериала для бактериологического исследования, 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.

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты исследования внедрены в практическую работу врачей-стоматологов ООО «Клиника семейной стоматологии», г. Москва.

Материалы исследования используются в учебном процессе на кафедре терапевтической стоматологии Института стоматологии им Е.В. Боровского Сеченовского университета в программу обучения студентов стоматологического факультета.

Публикации

По теме диссертации было опубликовано 4 научных работы, 2 из них в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского

Университета / Перечень ВАК при Минобрнауки России; 1 публикация в журнале, входящем в базу данных Scopus и 1 литературный обзор.

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.

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 работ (75 – отечественных, 117– иностранных).

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы

Исследование проводилось на базе кафедры терапевтической стоматологии Института стоматологии им. Е. В. Боровского, а также на кафедре микробиологии, иммунологии, вирусологии МГМСУ им. А. И. Евдокимова. Исследование включало 3 этапа: клиническую апробацию ополаскивателей, лабораторное исследование и анкетирование пациентов.

Клиническая апробация ополаскивателей

Для клинической апробации ополаскивателей было отобрано 102 пациента с диагнозом хронический генерализованный катаральный гингивит. Всем пациентам проводилась контрольная ОПТГ для подтверждения диагноза. В исследование включались пациенты в возрасте от 18 до 30 лет, без хронических

соматических заболеваний и заболеваний слизистой оболочки, а также без аллергии на компоненты ополаскивателей.

В ходе клинической части всем пациентам производили оценку состояния полости рта путем определения индексов налета, кровоточивости и воспаления: Tureski в модификации Quigley -Hein, PMA и SBI. Пациенты случайным образом распределялись на две группы по 51 человек. Курс применения ополаскивателей составил 2 недели. Пациентам было рекомендовано использовать 10 мл ополаскивателя два раза 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, а также анкетирование пациентов. Участники должны были отметить нежелательные эффекты, если они имелись. Также участниками оценивались органолептические свойства ополаскивателя.

Лабораторно-микробиологический контроль эффективности местного лечения хронического гингивита

Контроль эффективности местного лечения при хроническом катаральном гингивите проводили с помощью традиционного бактериологического исследования и последующего культивирования, в аэробных и строго анаэробных условиях. трёхкратно: при обращении, через 14 суток и спустя 1 месяц после проведённого лечения. Взятие материала проводили с зоны десневого желобка между верхними молярами с помощью микробраша, который помещали в транспортную среду Эймса.

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 (гемином – 0,005; менадином – 0,0005 мг/л). Для выделения и культивирования дрожжевых грибов рода *Candida spp.* использовали агар Сабуро и хромогенную питательную среду

M1297. Количественный учёт выросших колоний в посевах по Мельникову-Царёву проводили с применением автоматизированного способа на аппарате Scan500 (Interscience, France).

Лабораторный этап исследования

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*.

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.

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;

2) хромогенный агар для грибов *Candida* (M1297).

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

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

Статистическая обработка проводилась с использованием пакетов прикладных компьютерных программ Statistica 12.0 (TIBCO Software Inc.), Microsoft Office 16.38 (Microsoft Corp.). Использовались методы описательной статистики. Критерий Фишера (критерий рассеяния) применялся для проверки равенства дисперсий двух выборок. Показатель $p < 0,05$ считалось как статистически значимое различие. Достоверность считалась высокой если $p < 0,001$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты клинической апробации ополаскивателей в группах

Для исследования были отобраны 102 человека с диагнозом хронический генерализованный катаральный гингивит.

Половой и возрастной состав групп представлен на Рисунке 1.

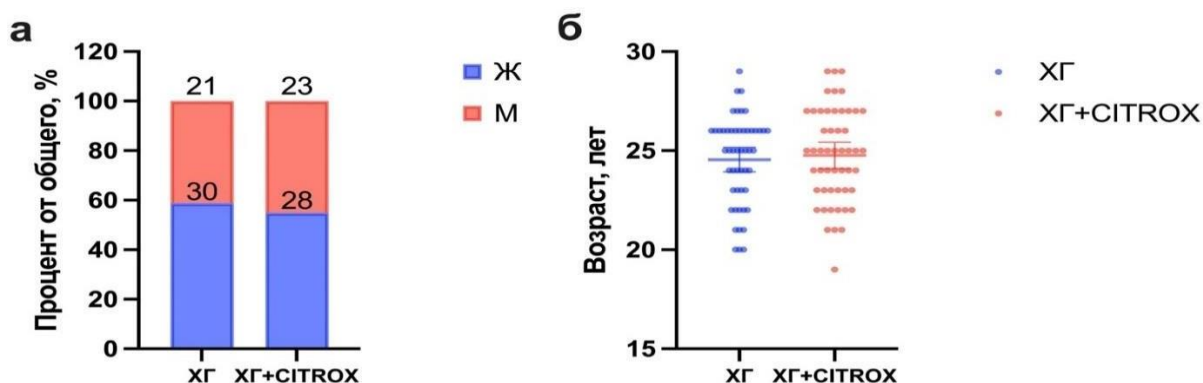


Рисунок 1 – Половой и возрастной состав групп — Распределение по полу в группах. Точный тест Фишера; (б) — Распределение по возрасту в группах. t-тест Стьюдента. Среднее значение $\pm 95\%$ ДИ; Статистическая значимость при p значении < 0.05

Показатели индексов налета, кровоточивости и воспаления на момент начала клинической апробации, через 14 дней и спустя месяц после ее начала представлены в Таблице 1.

Через 14 дней после начала исследования в обеих группах было зафиксировано снижение значений индексов Turesky, SBI, PMA. Значения индексов во второй группе были ниже, чем в первой. Разница была статистически достоверной.

Через 1 месяц после начала исследования в группе, которая пользовалась хлоргексидином 0,05% зафиксировано ухудшение индексов Turesky, SBI, PMA по сравнению со второй неделей: $\Delta TQHPI (4-2) = 0.12 (0.04 - 0.2)$, $\Delta SBI (4-2) = 0.36 (0.25 - 0.48)$, $\Delta PMA (4-2) = 5.42 (3.27 - 7.57)$.

Таблица 1 – Результаты клинического этапа исследования

Параметры	СНХ (n=51)	Р знач. внутри гр.	СНХ+СITROX (n=51)	Р знач. внутри гр.	Средняя разность±95%ДИ	Р знач. межд у гр.
Пол ж/м (%)	30 (58.82%) / 21 (41.18%)		28 (54.90%) / 23 (45.10%)			0.841 7
Возраст	24.5 (23.9 – 25.2)		24.8 (24.1 – 25.4)		-0.22 (-1.12 – 0.69)	0.635 8
TQHPI 0	3.28 (3.2 – 3.35)		3.19 (3.12 – 3.27)		0.09 (-0.02 – 0.19)	0.105 7
TQHPI 2	2.84 (2.76 – 2.91)		2.62 (2.54 – 2.69)		0.22 (0.12 – 0.33)	0.000 1
TQHPI 4	2.96 (2.88 – 3.03)		2.70 (2.62 – 2.77)		0.26 (0.16 – 0.37)	<0.00 01
ΔTQHPI 2-0	-0.44 (-0.52 – -0.37)	<0.000 1	-0.58 (-0.65 – -0.5)	<0.000 1	0.13 (0.04 – 0.22)	0.004 0
ΔTQHPI 4-0	-0.32 (-0.4 – -0.2)	<0.000 1	-0.5 (-0.57 – -0.42)	<0.000 1		
ΔTQHPI 4-2	0.12 (0.04 – 0.2)	0.0008	0.08 (0.003 – 0.16)	0.0413	0.04 (-0.05 – 0.13)	0.365 8
SBI Неделя 0	2.8 (2.72 – 2.89)		2.77 (2.69 – 2.85)		0.04 (-0.08 – 0.15)	0.544 5
SBI Неделя 2	1.24 (1.16 – 1.32)		0.83 (0.75 – 0.92)		0.41 (0.29 – 0.52)	<0.000 1
SBI Неделя 4	1.61 (1.53 – 1.69)		1 (0.92 – 1.08)		0.61 (0.5 – 0.73)	<0.000 1
ΔSBI 2-0	-1.56 (-1.68 – -1.45)	<0.000 1	-1.93 (-2.05 – -1.82)	<0.000 1	0.37 (0.24 – 0.51)	<0.00 01
ΔSBI 4-0	-1.2 (-1.31 – -1.08)	<0.000 1	-1.77 (-1.89 – -1.66)	<0.000 1	–	–
ΔSBI 4-2	0.36 (0.25 – 0.48)	<0.000 1	0.16 (0.05 – 0.28)	0.0032	0.2 (0.07 – 0.34)	0.003 9
PMA 0(%)	60.1 (58.7 – 61.4)		60.8 (59.4 – 62.1)		-0.682 (-2.57 – 1.2)	0.476 6
PMA 2 (%)	37 (35.7 – 38.3)		31.4 (30.1 – 32.7)		5.584 (3.7 – 7.47)	<0.00 01
PMA 4 (%)	42.4 (41.1 – 43.7)		35.5 (34.2 – 36.8)		6.91 (5.03 – 8.79)	<0.00 01
ΔPMA 2-0	-23.09 (-25.24 – - 20.93)	<0.000 1	-29.35 (-31.51 – - 27.2)	<0.000 1	6.27 (3.72 – 8.81)	<0.00 01
ΔPMA 4-0	-17.67 (-19.82 – - 15.51)	<0.000 1	-25.26 (-27.41 – - 23.11)	<0.000 1	-	
ΔPMA 4-2	5.42 (3.27 – 7.57)	<0.000 1	4.09 (1.94 – 6.25)	<0.000 1	-1.33 (-1.22 – 3.87)	0.305 1

Воспалительный индекс (РМА) на нулевой неделе клинической апробации ополаскивателей между группами не было статистически значимой разницы.

Во второй группе также спустя 1 месяц после исследования зафиксировано ухудшение показателей индексов гигиены, кровоточивости и воспаления по сравнению со второй неделей: $\Delta\text{TQHPi (4-2)} = 0.08$ (0.003 – 0.16), $\Delta\text{SBI (4-2)} = 0.16$ (0.05 – 0.28), $\Delta\text{PMA (4-2)} = 4.09$ (1.94 – 6.25). (Таблица 1).

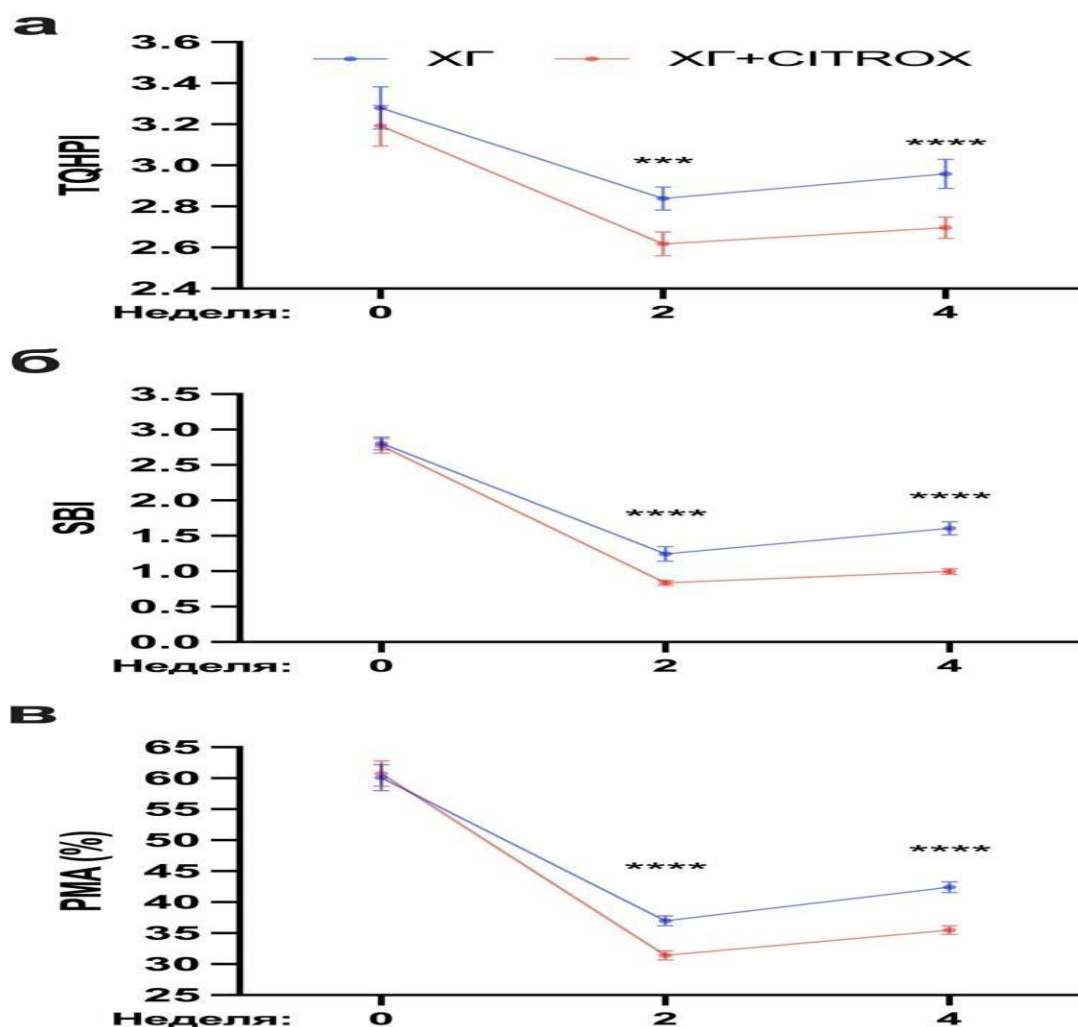


Рисунок 2 – (а) — Динамика индекса TQHPi в группах; (б) — Динамика индекса SBI в группах; (в) — Динамика индекса PMA (%) в группах; GLMM с апостериорным тестом

Однако, показатели индексов налета, воспаления и кровоточивости были все еще ниже, чем в начале исследования. В группе, которая пользовалась ополаскивателем на основе биофлавоноида CITROX + хлоргексидин 0,05% ухудшение индексов, было менее выраженным чем в первой группе и результат

лечения был более стабильный. Динамика индексов наглядно представлена на Рисунке 4.

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.

Результаты исследования в группе 1, получавшей ополаскивания 0,05% хлоргексидина биглюконата представлены в Таблице 2

Таблица 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% ($p < 0,05$).

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.

Таблица 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±0,5	4,0±0,4*	6,6±0,4**
Патобиота	6,1±0,4	3,1±0,4*	3,3±0,4
Стрептококки	8,0±0,5	3,6±0,5*	4,1±0,4
Дрожжевые грибы кандиды	4,6±0,4	0*	0
Общая обсеменённость	8,2±0,4	4,1±0,4*	6,7±0,5**

Примечание: * снижение микробного числа, достоверность 95% ($p < 0,05$) ** увеличение микробного числа, достоверность 95% ($p < 0,05$).

Применение биофлавоноида «CITROX» для местного лечения обострений хронического катарального гингивита у пациентов в группе 2 показало более высокую эффективность по сравнению с традиционным лечением с использованием 0,05% хлоргексидина биглюконата, что выразилось в стабилизации микробиоценоза, достоверном снижении 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.

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.

Результаты культивирования клинических изолятов *S. sanguis*, *P.gingivalis*, *P.intermedia*, *C.albicans* представлены в графиках. (Байкулова, Шелеметьева, 2021, Байкулова 2021)

По результатам культивирования клинического изолята *S. sanguis* с применением исследуемых образцов (СНХ_0,05% и CITROX_0,05%), при

максимально низких разведениях в питательном бульоне, отмечалась пролонгация фазы адаптивного нахождения клеток для образца CITROX_0,05% (до 6 часа). 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%) (Рисунок 4).

По результатам культивирования клинического изолята *P. gingivalis*, в контрольной пробирке отмечалась увеличение лаг-фазы до 6 часа культивирования. 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.

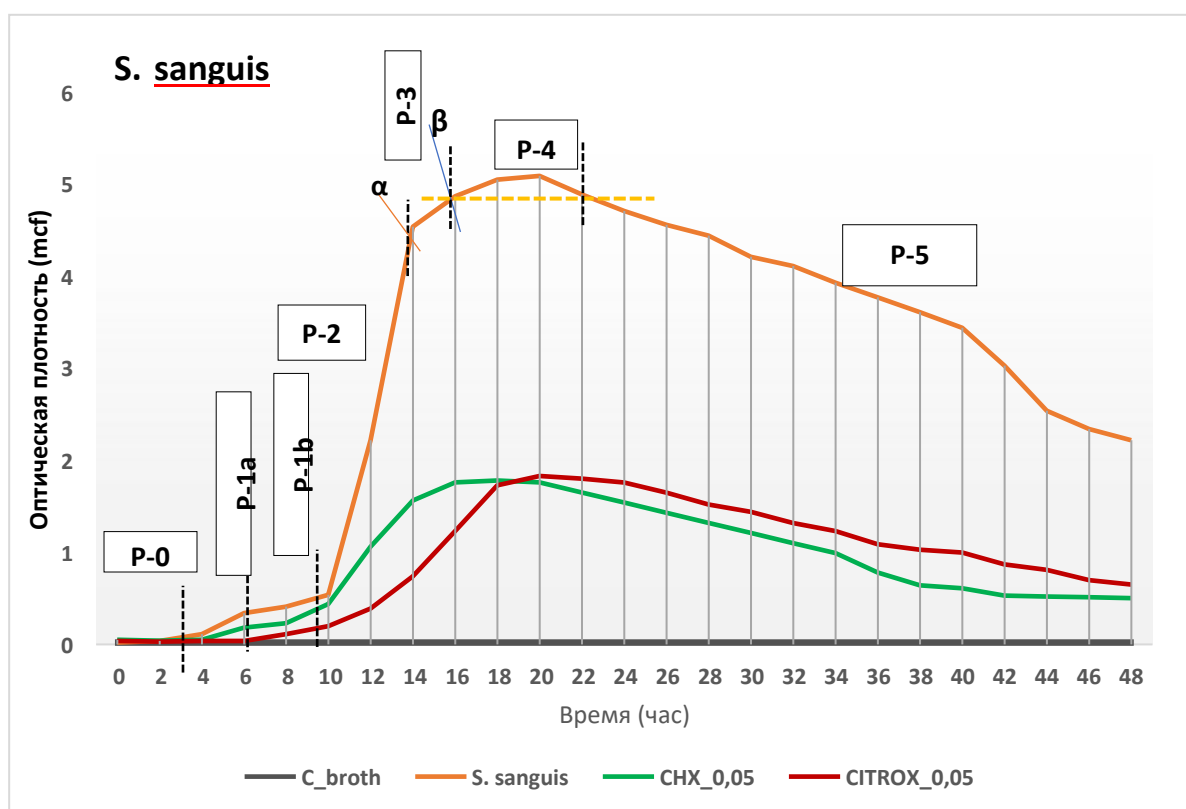


Рисунок 4 – Автоматическое культивирование. *S. sanguis*. Общий вид. (Временные границы, обозначенные пунктиром, характерны для контрольного образца)

Достижение М-концентрации (показатель β) было отмечено на 26 час культивирования ($7,14 \pm 0,3$ mcf). Фаза стационарного равновесия не отмечена изменением оптического числа, тем самым обуславливая факт отсутствия изменения равновесия среди отмирающих и вновь образующихся клеток (Рисунок 5).

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. (Рисунок 6).

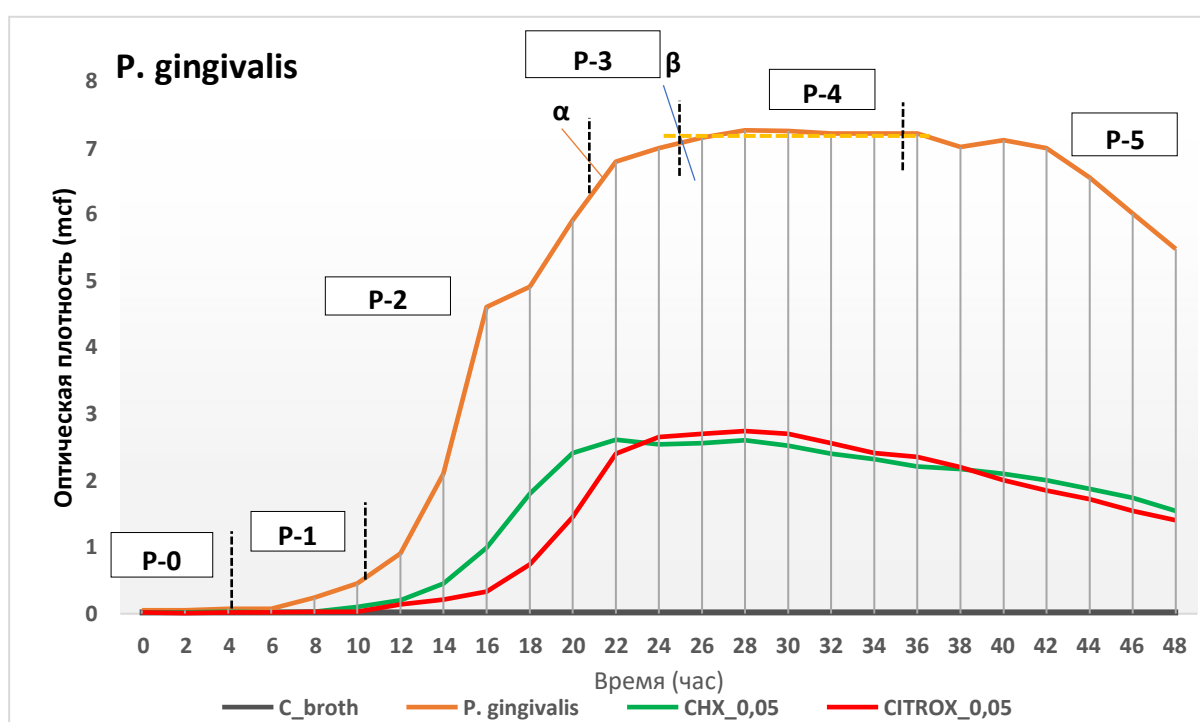


Рисунок 5 – Автоматическое культивирование. *P. gingivalis*. Общий вид. (Временные границы, обозначенные пунктиром, характерны для контрольного образца)

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.

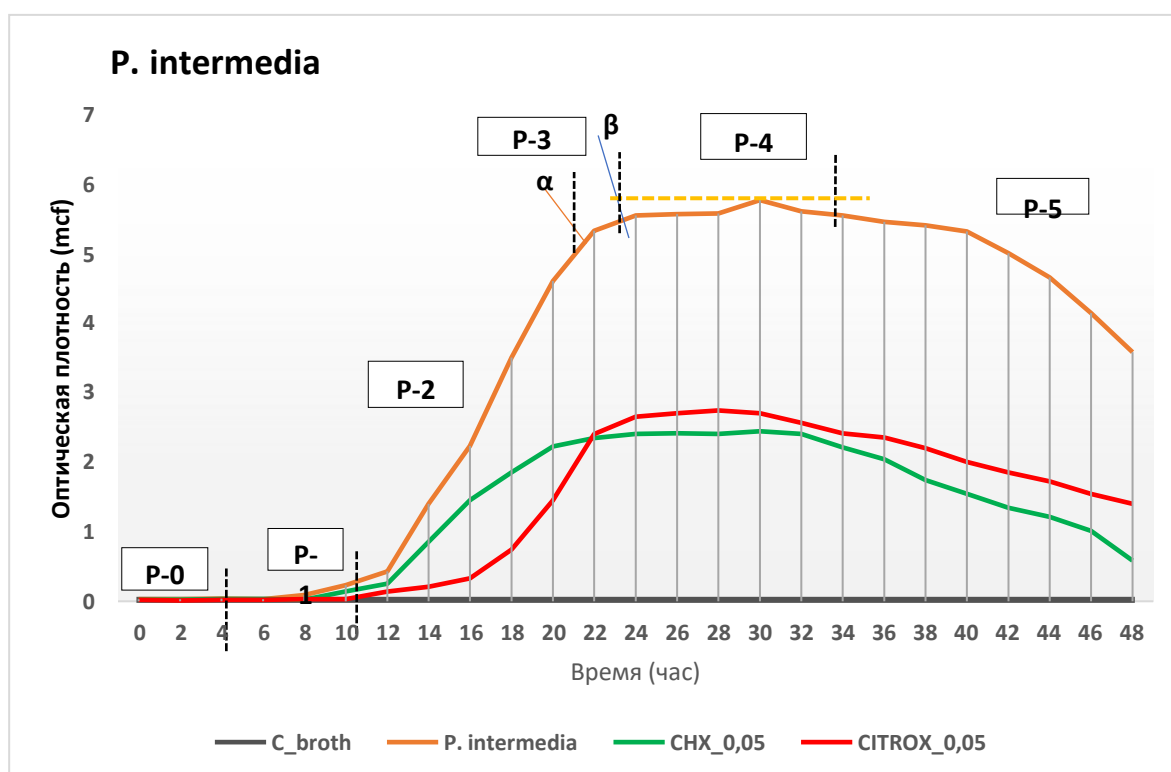


Рисунок 6 – Автоматическое культивирование. *P. intermedia*. Общий вид. (Временные границы, обозначенные пунктиром, характерны для контрольного образца)

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.

При культивировании образцов с концентрацией 0,05%, аналогично предыдущим образцам отмечалась пролонгация лаг-периода до 8 и 10 часа (CHX_0,05 и CITROX_0,05 соответственно).

Пролонгация адаптивной фазы, а также изменение в скорости бактериального прироста с последующим снижением пиковых показателей относительно контрольного образца, играют ключевую роль в обосновании эффективности применения биофлавонида CITROX в сочетании с хлоргексидином (Рисунок 7).

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

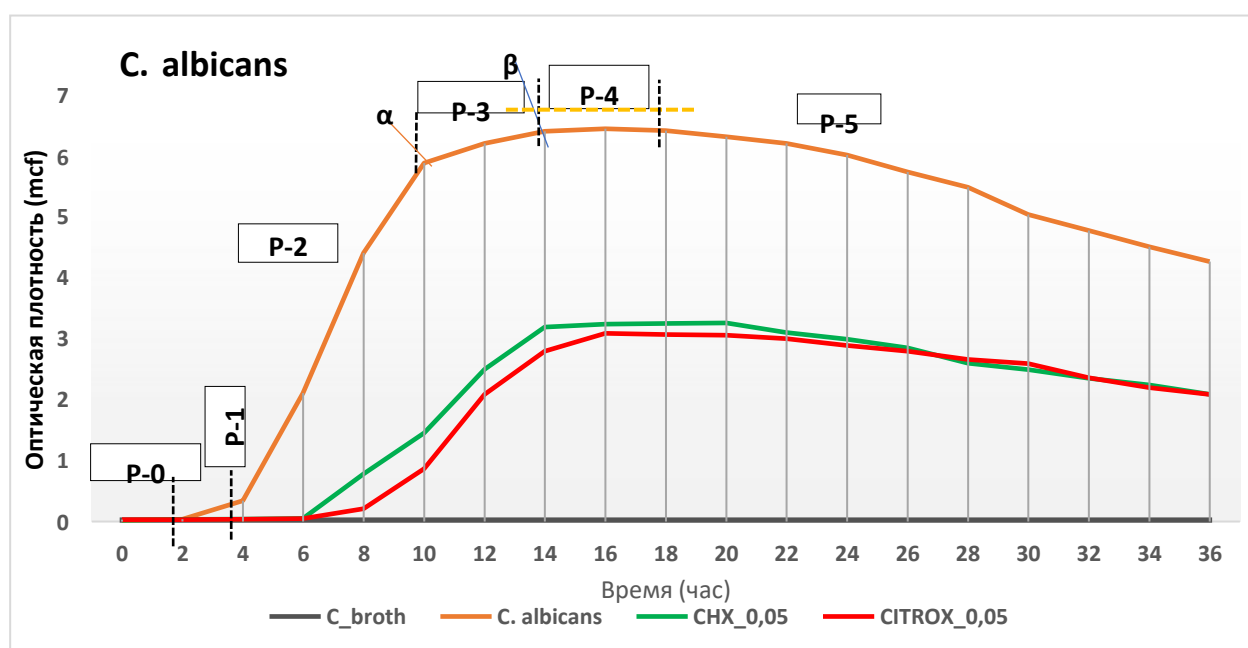


Рисунок 7 – Автоматическое культивирование. *C. Albicans*.. Общий вид. (Временные границы, обозначенные пунктиром, характерны для контрольного образца)

Результаты исследования нежелательных реакций и органолептических свойств препаратов

Всего было проанкетировано 102 человека (51 +51). Результаты анкетирования представлены на рисунке 8. По результатам анкетирования можно сделать вывод о том, по мнению участников исследования ополаскиватель 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.



Рисунок 8 – Результаты анкетирования пациентов: а) оценка изменения цвета зубов; б) оценка нежелательных эффектов; в) субъективная оценка вкуса ополаскивателей

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, индивидуальный подбор гигиенических средств.

Комплекс биофлавоноидов CITROX потенцирует антисептическое действие хлоргексидина, обладает антисептическим действием в отношении пародонтопатогенов микробиоты, обладает противовоспалительным компонентом. Таким образом, на основании проведенного исследования, настоящий ополаскиватель 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 хроническим катаральным гингивитом 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, ополаскиватель 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 РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Байкулова С. Б., Туркина А. Ю.** Применение ополаскивателя на основе комплекса натуральных цитрусовых биофлавоноидов при гингивите. Клиническое исследование. // **Медицинский алфавит**. 2021. – №38. – МС. 45-48.

2. **Байкулова С. Б.** Биофлавоноид CITROX: свойства, способы применения, перспективы (обзор) / И. М. Макеева, **С. Б. Байкулова** // Международный научно-исследовательский журнал. – 2021. – № 1-3(103). – С. 43-45.

3. **Байкулова С. Б., Шелеметьева Г. Н.** Лабораторное исследование влияния комплекса цитрусовых биофлавоноидов на пародонтопатоген *P. Intermedia*. // **Российская стоматология**. – 2021 – Т.14. – №4. – С. 12-15.

4. **Байкулова С. Б.** Оценка антисептических свойств биофлавоноида CITROX в отношении пародонтопатогенной микрофлоры полости рта: *P.ginigivalis*. (In vitro). // **Стоматология**. – 2022. – Т.101. – №2. – С. 14-18[Scopus]

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

МСF – 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

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

ИГ – индекс гигиены

КОЕ – колониобразующие единицы

ЛПС – липополисахарид

ОПТГ- ортопантомография

p – уровень статистической значимости межгрупповых различий

РФ – Российская Федерация

ХГ – хлоргексидин биглюконат