

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования «Российский университет дружбы народов
имени Патриса Лумумбы»

На правах рукописи

Генералова Юлия Алексеевна

**КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ
АНТИСЕПТИЧЕСКОЙ КОМПОЗИЦИИ НА ОСНОВЕ
ПОЛИГЕКСАНИДА ПРИ ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКИХ ФОРМ
ВЕРХУШЕЧНОГО ПЕРИОДОНТИТА**

3.1.7. Стоматология

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
Хабадзе Зураб Суликоевич,
доктор медицинских наук, профессор

Москва – 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
Глава 1. МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ХРОНИЧЕСКОГО ВЕРХУШЕЧНОГО ПЕРИОДОНТИТА В ЭНДОДОНТИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	12
1.1. Распространенность апикального периодонтита среди населения.....	12
1.2. Микробный пейзаж хронического апикального периодонтита, роль бактериальных факторов и медиаторов в прогрессировании заболевания.....	16
1.3. Ирригационные растворы, используемые в современной эндодонтии.....	22
1.4. Полигексанид – применение в общей медицине и стоматологии.....	33
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	40
2.1. Определение микрофлоры корневых каналов при хроническом апикальном периодонтите и оценка микробиологического спектра активности раствора на основе полигексанида в отношении данной микробной флоры	40
2.1.1. Определение микрофлоры корневых каналов при хроническом апикальном периодонтите	40
2.1.2. Оценка микробиологического спектра активности раствора на основе полигексанида в отношении микроорганизмов инфицированных корневых каналов при хроническом апикальном периодонтите.....	44
2.2. Анализ влияния раствора на основе полигексанида на компоненты смазанного слоя с использованием сканирующей электронной микроскопии (СЭМ)	45
2.3. Исследование влияния антисептической композиции на основе полигексанида на микротвердость дентина.....	48
2.4. Определение показателей поверхностного натяжения раствора полигексанида и его химического взаимодействия и совместимости с другими эндодонтическими ирригантами	52
2.4.1. Исследование коэффициента поверхностного натяжения антисептической композиции на основе полигексанида	52
2.4.2. Исследование химических взаимодействий антисептической композиции на основе полигексанида с эндодонтическими ирригантами	54
2.5. Исследование цитотоксичности антисептической композиции на основе полигексанида.....	57
2.6. Исследование клиническо-рентгенологической эффективности ирригации корневых каналов зубов антисептической композицией на основе полигексанида при лечении хронического апикального периодонтита	60
2.7. Статистическая обработка результатов	66
Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	68
3.1. Результаты определения микрофлоры корневых каналов при хроническом апикальном периодонтите и оценки микробиологического спектра активности раствора на основе полигексанида в отношении данной микробной флоры	68
3.1.1. Результаты определения микрофлоры корневого канала при хроническом апикальном периодонтите	68

3.1.2. Результаты определения антибактериальной активности раствора на основе полигексанида при кратковременной экспозиции антисептика с микроорганизмами в среде культивирования	71
3.2. Результаты анализа влияния антисептической композиции на основе полигексанида на компоненты смазанного слоя с использованием сканирующей электронной микроскопии (СЭМ)	78
3.3. Результаты исследования влияния антисептической композиции на основе полигексанида на микротвердость дентина	85
3.4. Результаты определения показателей поверхностного натяжения раствора на основе полигексанида и его химического взаимодействия и совместимости с другими эндодонтическими ирригантами	94
3.4.1. Результаты исследования коэффициента поверхностного натяжения антисептической композиции на основе полигексанида	94
3.4.2. Результаты исследования химических взаимодействий антисептической композиции на основе полигексанида с эндодонтическими ирригантами	98
3.5. Результаты исследования цитотоксичности антисептической композиции на основе полигексанида	106
3.6. Результаты исследования клиническо-рентгенологической эффективности ирригации корневых каналов зубов антисептической композицией на основе полигексанида при лечении хронического апикального периодонтита.....	112
Глава 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	125
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	137
ВЫВОДЫ	137
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	138
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	140
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	141

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

В настоящее время хронический верхушечный периодонтит является широко распространенной патологией среди населения (до 87% в зависимости от региона исследования) (Березин К.А., 2015; Al-Awasi K. A., 2022; Baruwa A. O., et al., 2020).

Современный эндодонтический инструментарий не способен в полной мере произвести удаление некротизированных тканей пульпы, инфицированного дентина, микроорганизмов и продуктов их жизнедеятельности из корневых каналов, так как от 18 до 59 % поверхности стенок канала остаются необработанными. Степень соприкосновения между файлом и дентином зависит и от используемой системы файлов, и от анатомических особенностей каналов (Keles A., et al., 2021; Khalil W., et al., 2020; Zuolo, M. L., et al., 2018).

Качественная и микробиологически обоснованная медикаментозная обработка системы корневых каналов является ключевым этапом в лечении хронических периодонтитов, профилактике одонтогенной инфекции челюстно-лицевой области, предотвращении сенсibilизации организма (Segura-Egea J. J. et al., 2020; Rôças I. N. et al., 2022).

В условиях постоянно развивающейся стоматологической и фармацевтической промышленности, использование антисептической композиции, содержащей полигексанид (полиаминопропила бигуанид), является перспективным методом лечения хронических форм верхушечного периодонтита. Полигексанид должен воздействовать на микроорганизмы, колонизирующие систему корневых каналов, для достижения стабильных и прогнозируемых результатов консервативной терапии эндодонтической инфекции.

Степень разработанности темы исследования

По данным источников отечественной литературы на территории Российской Федерации исследований по определению целесообразности использования антисептической композиции на основе полигексанида в рамках медикаментозной терапии корневых каналов при хроническом апикальном периодонтите не проводилось. Также в зарубежной литературе на сегодняшний день описание использования полигексанида в эндодонтии не представлено широко (Dong, W. et al., 2020; Mikić, I. M. et al., 2018; Nai, Z. et al., 2020).

В рамках современной эндодонтии лечение хронических апикальных периодонтитов является стандартной процедурой. Однако из-за разнообразия микроорганизмов, участвующих в развитии эндодонтической инфекции, приобретённой резистентности бактерий к широко применяемым антисептическим ирригантам, проводимое лечение может оказаться неэффективным (Арутюнян, Л. В. и соавт., 2018; Батюков, Н. М. и соавт. 2016; Девятникова, В. Г. и соавт, 2020). В связи с этим актуальными являются вопросы идентификации микроорганизмов корневых каналов при хроническом апикальном периодонтите и определения

антимикробного спектра активности новой для эндодонтии антисептической композиции на основе полигексанида на выделенные виды бактерий.

В современной отечественной и зарубежной литературе отсутствуют данные о влиянии растворов на основе полигексанида на смазанный слой, образующийся в ходе механической обработки корневых каналов. Выше обозначенный факт диктует необходимость проведения исследования воздействия полигексанида на смазанный слой в сравнении со стандартными эндодонтическими ирригантами.

На данный момент основным антисептическим средством для медикаментозной обработки корневых каналов считают раствор гипохлорита натрия. Однако данный препарат способен снижать физико-механические показатели внутрикорневого дентина, такие как микротвердость и модуль упругости (Griffin, B. et al., 2018; Saha, S. et al., 2017; Tartari, T. et al., 2018). Соответственно, актуальным является исследование профиля влияния полигексанида на физико-механические показатели дентина в сравнении с гипохлоритом натрия.

Важное значение в подборе ирриганта имеет показатель его поверхностного натяжения, определяющий способность раствора проникать в узкие, труднодоступные участки системы корневых каналов. На сегодняшний день сведения о поверхностном натяжении различных ирригантов остаются противоречивыми (Giardino, L. et al., 2021; Gomes, B. et al., 2018). В частности, отсутствуют достоверные экспериментальные данные, характеризующие поверхностное натяжение раствора полигексанида, что определяет актуальность и необходимость проведения исследований в данном направлении.

В настоящее время для медикаментозной обработки корневых каналов врачи-стоматологи используют комбинации ирригантов для достижения более прогнозируемых результатов. Однако, реакции большинства химических препаратов имеют неблагоприятные химические взаимодействия в виде инактивации, нейтрализации или образования побочных продуктов и осадков (Lisa, E. L. et al., 2017; Mohammadi, Z. et al., 2015; Prado, M. et al., 2013). Соответственно, изучение химической совместимости полигексанида с другими ирригантами играет важную роль в поиске оптимального ирригационного протокола.

На данный момент единого мнения относительно оптимального эндодонтического протокола ирригации корневых каналов нет, что диктует необходимость проведения дальнейших исследований с введением в рассмотрение новых ирригантов.

На этапах эндодонтического лечения, в том числе, и во время медикаментозной терапии корневых каналов, врач может допускать ошибки, приводящие к попаданию растворов на слизистую оболочку полости рта или в периапикальные ткани. Определение цитотоксичности эндодонтических ирригантов, в том числе и новой антисептической композиции на основе полигексанида, имеет большое значение в прогнозировании нарушений процессов регенерации

периапикального очага деструкции костной ткани при случайном выведении препарата за верхушку корня зуба.

Исследование клинико-рентгенологической эффективности ирригации корневых каналов с использованием антисептической композиции на основе полигексанида позволяет объективно оценить качество предлагаемого протокола ирригации при эндодонтическом лечении первичного хронического апикального периодонтита.

Цель исследования

Обосновать применение антисептического раствора на основе полигексанида при лечении хронических форм верхушечного периодонтита.

Задачи исследования

1. Определить состав микрофлоры корневых каналов при хроническом апикальном периодонтите и оценить микробиологический спектр активности антисептической композиции на основе полигексанида в отношении микроорганизмов, выделенных из инфицированных корневых каналов;

2. Проанализировать влияние антисептической композиции на основе полигексанида на компоненты смазанного слоя с использованием сканирующей электронной микроскопии (СЭМ);

3. Исследовать влияние антисептической композиции на основе полигексанида на микротвёрдость дентина;

4. Определить показатели поверхностного натяжения антисептической композиции на основе полигексанида и ее химического взаимодействия и совместимости с другими эндодонтическими ирригантами;

5. Исследовать влияние антисептической композиции на основе полигексанида на функциональные свойства культуры мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток с использованием молекулярно-биологических методов;

6. Провести клинико-рентгенологическую оценку отдалённых результатов эндодонтического лечения хронического апикального периодонтита с использованием в качестве ирригационного раствора исследуемую антисептическую композицию на основе полигексанида.

Научная новизна исследования

1. Уточнён микробиологический ландшафт инфицированных корневых каналов при хроническом верхушечном периодонтите: наибольшую частоту встречаемости имели *Streptococcus mutans* (42,86 %), *Actinomyces spp.* (34,29 %), *Porphyromonas gingivalis* (31,43%), были идентифицированы *Enterococcus faecalis* (22,86%), *Candida albicans* (22,86%). Впервые показано, что антисептический раствор на основе ПГ проявляет выраженную активность в отношении выделенных патогенов;

2. Впервые определено влияние растворов на основе ПГ на смазанный слой, и физико-механические свойства дентина: ирригант на основе полигексанида не оказывал выраженного воздействия на смазанный слой, не приводил к статистически значимому снижению физико-механических характеристик дентина;

3. Впервые экспериментально установлены показатели поверхностного натяжения растворов на основе ПГ ($71,02 \pm 2,19$ Дж/м² при различных температурных условиях и концентрациях), доказана его химическая совместимость с хелатными ирригантами (ЭДТА);

4. Впервые сформулирован ирригационный протокол с использованием антисептической композиции на основе полигексанида;

5. Молекулярно-биологические исследования впервые подтвердили низкую цитотоксичность композиции на основе полигексанида в отношении мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток: сохранность жизнеспособности клеток в среднем превышала 70 % после 30 мин контакта с раствором;

6. Впервые обоснована клиническая эффективность применения антисептической композиции на основе полигексанида при эндодонтическом лечении хронических форм верхушечного периодонтита: частота положительного клинико-рентгенологического исхода при использовании ирриганта на основе ПГ составляет 98 % через 12 месяцев.

Теоретическая и практическая значимость работы

Даны физико-химическое, микробиологическое и клинико-рентгенологическое обоснования применения нового ирригационного протокола медикаментозной терапии корневых каналов при лечении хронического апикального периодонтита, предполагающего использование антисептической композиции на основе полигексанида.

Соответственно полученным данным, новый ирригационный протокол оказывает влияние на повышение качества лечения корневых каналов и на сохранение зубов в долгосрочной перспективе после эндодонтической терапии, значительно улучшая качество оказываемой стоматологической помощи.

Оригинальность диссертационного исследования подтверждена получением патента на изобретение №2776587 С1 «Способ лечения хронического апикального периодонтита с применением антисептической композиции», направленного на улучшение клинико-рентгенологических прогнозов эндодонтического лечения пациентов с диагнозом – К04.5. Хронический апикальный периодонтит. Результатом изобретения является разработка метода ирригации корневых каналов с использованием антисептической композиции на основе полигексанида, что положительно отражается на уровне стоматологической помощи пациентам с данной клинической формой заболевания.

Полученные в результате диссертационного исследования данные позволяют внести коррективы в ирригационный протокол терапии хронического апикального периодонтита, а также в разработанные клинические рекомендации для практикующих врачей стоматологов.

Методология и методы диссертационного исследования

Диссертация выполнена в соответствии с принципами и правилами доказательной медицины. Результаты диссертационной работы доказаны на обширном лабораторном, экспериментальном и клиническом материале.

Посредством лабораторных и экспериментальных методов исследований были определены микробиологический ландшафт корневых каналов пациентов с первичным хроническим апикальным периодонтитом, микробиологический спектр активности антисептической композиции на основе полигексанида на наиболее часто выделяемые от пациентов бактерии; исследовано влияние растворов на основе полигексанида на смазанный слой, покрывающий внутрикорневой дентин после механической обработки корневых каналов; исследовано влияние раствора на основе полигексанида на физико-механические показатели дентина зуба, такие как микротвердость по Виккерсу, модуль упругости (Юнга), относительная работа упругой деформации; двумя различными методиками исследованы показатели поверхностного натяжения антисептической композиции на основе полигексанида с термической активацией и без термической активации; исследованы качественный и количественный характер химических взаимодействий раствора на основе полигексанида с другими широко используемыми ирригантами для корневых каналов; посредством молекулярно-биологических методов исследована цитотоксичность различных концентраций растворов на основе полигексанида.

При помощи клинических исследований определены целесообразность и эффективность использования антисептической композиции на основе полигексанида в рамках ирригационного протокола медикаментозной терапии корневых каналов при лечении хронического апикального периодонтита. Клиническое исследование на всех этапах проходило на базе кафедры терапевтической стоматологии МИ РУДН в стоматологической клинике ООО «ВАШ ЛИЧНЫЙ ДОКТОР». В ходе работы осуществлялось эндодонтическое лечение хронического апикального периодонтита и наблюдение за пациентами, распределёнными в две группы: первая – классический ирригационный протокол без активации растворов, вторая – экспериментальный ирригационный протокол с использованием ирриганта на основе полигексанида без активации. Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Сбор и обработка исходной информации осуществлялись с применением методик и современных программных средств для статистического анализа.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Разработанный протокол медикаментозной терапии корневых каналов с использованием антисептической композиции на основе полигексанида способен оказывать выраженную антимикробную активность в отношении микроорганизмов, ассоциированных с хроническим апикальным периодонтитом.

2. Раствор на основе полигексанида оказывает минимальное влияние на физико-механические свойства дентина, не проявляет негативных химических взаимодействий с хелатными соединениями для удаления смазанного слоя, обладает приемлемым уровнем цитотоксичности и демонстрирует высокую способность проникновения в труднодоступные зоны системы корневых каналов.

3. Применение разработанного протокола позволяет достичь клинически и рентгенологически подтверждённой положительной динамики заживления периапикальных очагов воспаления, что подтверждает его перспективность в качестве компонента ирригационного протокола при лечении хронического апикального периодонтита.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов диссертационной работы определяется достаточным количеством обследованных пациентов (96 пациентов). Формирование групп осуществлялось на основании строго определённых критериев включения и исключения; в работе применялись современные подходы, подтверждённые результатами масштабных экспериментальных и клинических исследований с использованием актуальных методов анализа. Полученные результаты подтверждены соответствующим количеством экспериментальных и клинических наблюдений, выполненных с применением актуальных методов исследования.

Основные положения работы были представлены на конференциях: IX Международный молодежный медицинский конгресс (Санкт-Петербург, 2021 г.); Международная научно-практическая конференция Semmelweis International Conference 2022 of Semmelweis University (г. Будапешт, Венгрия, 2022 г.); Всероссийская VI научно-практическая конференция (г. Киров, 2022 г.); Международная научно-практическая конференция студентов и молодых ученых «Современная концепция стоматологической действительности», 2023 г.; SCIENCE4HEALTH 2023. Клинические и теоретические аспекты современной медицины (РУДН, г. Москва, 2023 г.); II Международная научно-практическая конференция студентов и молодых ученых «Современная концепция стоматологической действительности», 2024 г.; Международная научная конференция, SCIENCE4HEALTH. Клинические и теоретические аспекты современной медицины (РУДН, г. Москва, 2025 г.).

Апробация проведена на межкафедральном заседании кафедр терапевтической стоматологии, стоматологии детского возраста и ортодонтии, челюстно-лицевой хирургии и

хирургической стоматологии МИ ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» (протокол № 0300-БУП-9 от 21.05.2025).

Внедрение результатов исследования

Результаты диссертационного исследования внедрены в образовательный процесс кафедры терапевтической стоматологии Медицинского института Российского университета дружбы народов имени Патриса Лумумбы и используются при проведении лекционных, практических и семинарских занятий по дисциплинам «Инновационные технологии в стоматологии» и «Эндодонтия». Кроме того, материалы диссертации внедрены в клиническую практику стоматологической клиники ООО «ВАШ ЛИЧНЫЙ ДОКТОР» (Справка №1/10.04.2025) и сети стоматологических клиник «Юнидент» (Справка №02/0525).

Личный вклад автора в выполнение работы

Автором самостоятельно проведён углублённый анализ современных отечественных и зарубежных научных публикаций, а также выполнен патентный поиск по теме исследования с целью определения актуальности и новизны поставленных задач. При взаимодействии с научным руководителем был разработан детальный план работы, включая алгоритмы проведения всех этапов экспериментальных, лабораторных и клинических исследований. Автор принимал непосредственное участие в реализации экспериментальной части работы, включая подготовку исследуемых образцов для каждого из исследований, а также организацию и контроль над проведением процедур.

В рамках клинического этапа исследования автор лично осуществил эндодонтическое лечение 96 пациентов с диагнозом K04.5. Хронический апикальный периодонтит, в том числе с применением разработанного ирригационного протокола с использованием антисептической композиции на основе полигексанида. Статистическая обработка данных, их последующий анализ, оформление результатов в текстах диссертационной работы и автореферата, подготовка таблиц, графиков и иллюстраций выполнены автором самостоятельно и в полном объёме.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация соответствует паспорту научной специальности 3.1.7. Стоматология (медицинские науки), согласно п. 1. Изучение этиологии, патогенеза, эпидемиологии, методов профилактики, диагностики и лечения поражений твердых тканей зубов (кариес и др.), их осложнений; п. 8. Экспериментальные исследования по изучению этиологии, патогенеза, лечения и профилактики основных стоматологических заболеваний; п. 9. Разработка и совершенствование стоматологических материалов, инструментов и оборудования.

Соответствие содержания диссертационной работы специальности 3.1.7. Стоматология (медицинские науки), по которой она представлена к защите, подтверждается апробацией работы, ее научной новизной и практической полезностью.

Публикации

По теме диссертационной работы опубликовано 9 научных трудов, включая 4 статьи в изданиях, входящих в Перечень РУДН/ВАК, предназначенных для публикации основных научных результатов кандидатских диссертаций, 5 публикаций в журналах, индексируемых в международных реферативных базах данных Scopus и Web of Science. Получен 1 патент Российской Федерации на изобретение. Кроме того, результаты исследования отражены в 4 публикациях в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций.

Объем и структура работы

Диссертация включает введение, 4 главы, выводы, практические рекомендации и список использованной литературы. Основной текст работы изложен на 155 страницах, содержит 10 таблиц и 66 рисунков. Библиографический список состоит из 260 наименований, среди которых 54 работы отечественных авторов и 206 публикаций зарубежных исследователей.

Глава 1. МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ХРОНИЧЕСКОГО ВЕРХУШЕЧНОГО ПЕРИОДОНТИТА В ЭНДОДОНТИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Распространенность апикального периодонтита среди населения

Стоит отметить, что сложность анализа эпидемиологических исследований населения, страдающего от той или иной стоматологической патологии, заключается в следующем: в опубликованных работах применяются различные виды рентгенологической визуализации. Хронический апикальный периодонтит (ХАП) зачастую протекает бессимптомно, однако данное заболевание также может сопровождать дискомфорт в зубе при накусывании. При диагностике ХАП полагаться только на анамнез заболевания и клиническую картину не представляется возможным. Необходимо проводить рентгенологическое исследование для подтверждения и дифференциации диагноза.

В целях выявления хронического апикального периодонтита часто используются прицельная интраоральная рентгенография, ортопантограмма (ОПТГ) и конусно-лучевая компьютерная томография (КЛКТ). Диагностическая точность КЛКТ значительно выше, чем у прицельных рентгеновских снимков и ОПТГ, за счет создания трехмерных изображений с возможностью послойного просмотра срезов. Вероятность ложноотрицательного диагноза значительно выше при использовании двумерной рентгенографии [107, 172, 193, 230, 239]. Однако, обладая сравнительно большей лучевой нагрузкой на организм пациента и высокой ценой, конусно-лучевая компьютерная томография нашла ограниченное применение в эпидемиологических исследованиях, целью которых является определение распространенности хронического апикального периодонтита. Кроме того, рассеивание лучей, вызванное рентгеноконтрастными материалами для obturации корневых каналов, ортопедическими конструкциями и пломбами, иногда может привести к сложностям в интерпретации КЛКТ вследствие образования артефактов [65].

Частота встречаемости хронического апикального периодонтита у населения достаточно высока, что подтверждается исследованиями отечественных и зарубежных авторов. Так, за десятилетний период наблюдений с 2007 по 2016 гг. в Стоматологической поликлинике УМГУ М. Ю. Огнев не отметил тенденции к снижению распространенности воспалительных заболеваний периодонта – показатели находились в диапазоне 58–88%. Наиболее часто данная нозологическая единица диагностировалась у пациентов 45–49 лет [37]. Схожие данные показаны при эпидемиологическом обследовании населения в возрасте 35–44 лет в Республике Беларусь – апикальный периодонтит диагностирован у 92,5% пациентов [33].

В зарубежных источниках распространенность хронического верхушечного периодонтита находится на уровне от 4,5% до 95% [60, 80, 95, 130, 134, 171, 239]. Столь явные различия в

показателях распространенности ХАП у авторов, по-видимому, связаны с включением в исследования пациентов различных возрастов, полов, социальных уровней, а также с использованием разных методов рентгенологической визуализации периапикальных очагов поражения. Распространенность ХАП выше среди пациентов из развивающихся стран и стран с переходной экономикой, чем среди людей из развитых стран, имеющих более широкий доступ к качественной и квалифицированной стоматологической помощи [239].

Нелеченый верхушечный периодонтит представляет собой очаг хронической инфекции, способный привести к потере зуба и системной сенсibilизации организма [2]. Это особенно актуально в развивающихся странах, где распространенность ХАП среди взрослого населения остается высокой.

В рамках национального исследования лиц старше 30 лет "Health 2000" в Финляндии, по данным КЛКТ, 27% испытуемых имели признаки хронического верхушечного периодонтита, причем частота встречаемости была значительно выше у мужчин и пожилых по сравнению с женщинами и молодыми лицами [130]. Аналогичная динамика распространенности хронического апикального периодонтита была показана Saad A. Al-Nazhan и соавторами, то есть наиболее часто данное заболевание встречалось у лиц мужского пола в возрасте старше 55 лет и женщин в возрасте от 36 до 45 лет [65]. В другой работе ХАП чаще выявлялся у женщин, причем явно прослеживалась связь частоты обнаружения периодонтита с невысоким социально-экономическим состоянием пациента. Вышесказанное может быть объяснено тем, что при неудовлетворительном материальном положении пациента оплата эндодонтического лечения довольно затруднительна. Пациенту финансово благоприятнее принять решение об удалении причинного зуба [245].

Стоит учитывать тот факт, что даже после проведенного эндодонтического лечения существует риск возникновения и/или дальнейшего прогрессирования периапикальных поражений. Факторами, ответственными за несостоятельность консервативного лечения хронического апикального периодонтита являются некачественно изготовленные реставрации, их разгерметизация, связанная с усадкой композита, нарушением адгезивного протокола, старением материала, механической перегрузкой, недостаточная механическая и/или медикаментозная обработка корневого канала, создание перфораций, трещины корня, некачественно изготовленная корневая пломба, реинфицирование в ходе лечения со стороны маргинального пародонта, апикальные микроподтекания [3, 6, 19, 49].

Так, El. Ouarti и соавторы отметили, что у 72% зубов (258 из 358 зубов, включенных в исследование), ранее леченных эндодонтически, отмечались рентгенологические признаки верхушечного периодонтита [107]. Схожие данные были показаны Meirinhos J. [172]. Из 2305 зубов, с ранее проведенной консервативной терапией воспалительных заболеваний пульпо-

периодонтального комплекса, по данным КЛКТ, у 55,5% пациентов был отмечен верхушечный периодонтит. Причем, чаще периапикальные поражения были ассоциированы с некачественно проведенной реставрацией коронки и недостаточной длиной корневой пломбы. Данные относительно повторного появления периодонтита на уровне в 88% были показаны Costa F. и соавторами [95], в 41,3% – Jakovljevic A. [134], в 35% – Khalaf A. [60].

В два раза меньшие показатели были определены в финской популяции пациентов (5335 пациентов, включенных в исследование Nuimonen S. и соавторов [130]). Зоны расширения периодонтальной щели и/или деструкции костной ткани, окружающей верхушку корня, были отмечены у 27% пациентов, зубы которых ранее были лечены по поводу пульпита или периодонтита. Данный факт может быть связан с большей приверженностью финнов к поддержанию здоровья и гигиены полости рта и благоприятным финансовым обеспечением большей части населения.

Одной из причин прогрессирования периапикального очага деструкции костной ткани при верхушечном периодонтите после проведенного эндодонтического лечения является пропуск одного или нескольких корневых каналов. Микробная флора и продукты ее жизнедеятельности, некротизированные остатки пульпы поддерживают и потенцируют течение воспалительного процесса в периапикальных тканях. Так, распространенность ХАП при наличии необработанного в ходе ранее проведенного эндодонтического лечения находится в диапазоне от 82–98%. Стоит отметить, что наиболее часто пропущенным оказывается второй мезио-буккальный канал первого верхнего моляра (так называемый МБ2) [80, 96, 139, 155].

Также, частота встречаемости хронического апикального периодонтита может коррелировать с наличием у пациентов различных общесоматических патологий и приверженности к вредным привычкам. Высокий риск прогрессирования верхушечного периодонтита наблюдается, по данным исследований, наблюдается у лиц, страдающих сахарным диабетом [105]. Сахарный диабет – это патология эндокринной системы, связанная с нарушением усвоения глюкозы и развитием абсолютной или относительной недостаточности инсулина, которые приводят к гипергликемии. У пациентов с сахарным диабетом 1-го типа наблюдается абсолютная недостаточность инсулина из-за гибели β -клеток островков Лангерганса, тогда как при диабете 2-го типа, наоборот, могут наблюдаться повышенные концентрации инсулина из-за генетической или приобретенной недостаточности инсулинового аппарата [65, 192, 214].

Патогенез модуляции ХАП при СД может быть связан с гипергликемией, на фоне которой происходит изменение в функционировании нейтрофилов и других компонентов клеточной и гуморальной систем иммунитета. Вышесказанное приводит к снижению резистентности организма к инфекционным агентам, хроническому системному воспалению и замедлению заживления периапикальных очагов деструкции костной ткани за счет повышения активности

остеокластов и увеличения количества конечных продуктов гликирования и их взаимодействия с рецепторами-мишенями, снижения местного кровотока в результате прогрессирования микроангиопатий [62, 214, 252].

В одном из исследований авторы определили, что пациенты с плохо контролируемым сахарным диабетом имеют значительно более высокую распространенность ХАП (14,63%), чем участники контрольной группы (7,55%). Неконтролируемый СД 1-го или 2-го типа является отягощающим фактором для течения ХАП и прогноза эффективности эндодонтического лечения. В группе пациентов уровень гликированного гемоглобина которых был выше 7 ($HbA_{1c} > 7\%$), распространенность верхушечного периодонтита была статистически выше, чем у пациентов с контролируемым диабетом ($HbA_{1c} < 7\%$) – 18,29% против 9,21% соответственно [231].

Прием гипогликемических препаратов, таких как метформин или лекарства из группы статинов, способен нормализовать в той или иной степени показатели заживления периапикальных очагов деструкции костной ткани. Применение метформина может привести к уменьшению апоптоза остеобластов, также его использование связывают с достижением некоторого антимикробного и противовоспалительного эффектов [252].

Частота встречаемости ХАП в исследовании Sisli S.N. [230] была выше в группе пациентов с СД 2-го типа, чем в контрольной группе лиц, не имеющих этой эндокринной патологии, и составила 37,3% в группе СД, 28,4% в контроле. Также, по данным рентгенографии, периапикальные очаги деструкции костной ткани, размером 2–4 мм и более, чаще встречались у пациентов с сахарным диабетом, чем в контрольной группе: 21% и 7% соответственно.

В зарубежной литературе имеются данные о большей распространенности и риске возникновения верхушечного периодонтита у пациентов, страдающих воспалительными заболеваниями кишечника [197]. В исследовании Vanessa Piras, ХАП встречался у 64% с воспалительными заболеваниями кишечника. Индекс КПУ не имел статистически значимых различий в контрольной соматически здоровой группе и группе пациентов с заболеваниями ЖКТ. Но авторы заявили, что значения PAI (индекс для оценки состояния периапикальных тканей) были выше в экспериментальной группе (3,9 против 2,8 в контрольной группе) [196].

Также, авторами показан некоторый возрастающий характер количества случаев хронического верхушечного периодонтита у пациентов, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями. Пациенты с сердечно-сосудистыми патологиями зачастую имеют различные заболевания в полости рта, такие как нарушения со стороны слизистых оболочек, пародонтит и периодонтит [123, 245]. Системное распространение повышенных концентраций маркеров воспаления может привести к негативному ответу со стороны сердечно-сосудистой системы [100]. Стоит учесть, что не всегда связь между наличием очагов хронического апикального периодонтита и соматическими заболеваниями имеет причинно-следственный характер.

Показана корреляция между такой вредной привычкой, как курение, и хроническим апикальным периодонтитом [68, 195]. Курильщики имеют иммунологический дефицит таких факторов, как TNF- α и hBD-2. Вышесказанное может говорить о том, что пульпа курящих людей обладает ограниченными защитными механизмами, что определяет более легкое инфицирование сосудисто-нервного пучка зуба со стороны кариозной полости, быстрый переход пульпита в периодонтит и неясный прогноз эндодонтического лечения. При курении нарушаются оксигенация клеток и приток крови к тканям полости рта, что снижает потенциал иммунной защиты (ИЛ-1 β , ФНО- α) и репаративные возможности костной ткани [75].

В связи с достаточно широким распространением хронического апикального периодонтита среди населения, актуальными являются дальнейшие эпидемиологические исследования на территории Российской Федерации для получения достоверной картины частоты встречаемости данного заболевания в различных возрастных группах. Аналогично, перспективным является исследование способов лечения ХАП.

1.2. Микробный пейзаж хронического апикального периодонтита, роль бактериальных факторов и медиаторов в прогрессировании заболевания

Воспалительные заболевания периодонта являются часто встречаемыми патологиями на терапевтическом приеме врача-стоматолога. Возникновение и прогрессирование периодонтитов связывают с микробным фактором. По определению, интактная система корневых каналов стерильна, то есть свободна от микроорганизмов и продуктов их жизнедеятельности. Однако, при наличии определенных факторов, таких как кариозный процесс (при размере дентинного мостика менее 0,5–0,2 мм), неадекватно изготовленные прямая или непрямая реставрации, ошибки во время стоматологического лечения, разрушенное зубодесневое соединение при пародонтите, возможно попадание микроорганизмов, их токсических фракций и продуктов жизнедеятельности в пульпарное пространство. На фоне длительного раздражения пульпы зуба инфекционными агентами происходит ее гибель [132, 172, 192]. Инфицирование и некротизация сосудисто-нервного пучка зуба под действием различных бактериальных факторов является основной причиной апикального периодонтита [193].

Первичное консервативное лечение пульпита и периодонтита имеет показатель успеха, находящийся в диапазоне от 53% до 98%, в то время как в случаях повторного лечения сообщается о более низких показателях успеха. Неудачу эндодонтического лечения часто объясняют либо недостаточной дезинфекцией пространства системы корневых каналов во время проводимого лечения, либо повторным инфицированием за счет коронкового или апикального микроподтеканий [7, 17, 28, 46, 51, 54, 120, 160, 180].

Микрофлора полости рта являет собой совокупность различных видов бактерий, обитающих в ротовой полости как в экологической нише. Представлены как аутохтонные, так и аллохтонные микроорганизмы. Аутохтонные бактерии находятся в ротовой полости постоянно и подразделяются на облигатные виды (выделяющиеся в больших количествах в нормальных условиях) и факультативные виды (выделяются в меньшем количестве; часто представлены условно-патогенными бактериями, увеличение числа которых ведет к проявлениям различных заболеваний полости рта). Аллохтонные микроорганизмы являются транзиторными, то есть попадают из внешней среды и длительно не задерживаются в биологической нише полости рта, при условии компетентности иммунной системы и надлежащего гигиенического ухода за полостью рта [41, 121, 167, 256].

Многие авторы предпринимали попытки идентификации бактерий, чье присутствие в пределах эндодонта вызывает воспалительную реакцию. Микрофлора первичной и вторичной эндодонтических инфекций различна, что усложняет подбор протокола медикаментозной обработки корневых каналов. Также, следует учитывать тот факт, что бактерии в пределах корневых каналов располагаются не только в виде планктонной взвеси, заполняя основной просвет канала, но и в виде сообществ и консорциумов, называемых биопленками, проникающими в тонкие латеральные ответвления, перешейки и даже на наружную поверхность корня, формируя экстрарадикулярную биопленку [1, 35, 51, 217, 253]. Сообщества бактерий в разы более устойчивы к антисептическим агентам за счет наличия различных факторов («чувство кворума», «дрейф генов», каналы вывода противомикробных средств, защитные свойства матрикса биопленок) [9, 25, 36, 83, 126].

При хроническом апикальном периодонтите и после неудачно проведенного лечения в корневом канале может оставаться некоторое количество микроорганизмов, в особенности большая их концентрация будет находиться в труднодоступных участках – перешейках, “плавниках”, дельтовидных ответвлениях и в глубине дентинных трубочек. Грам-отрицательные бактерии, принадлежащие к родам *Fusobacterium*, *Porphyromonas*, *Prevotella*, *Dialister*, *Treponema*, *Tannerella*, *Pyramidobacter*, и грам-положительные рода *Parvimonas*, *Pseudoramibacter*, *Streptococcus*, *Enterococcus*, *Olsenella*, *Filifactor*, *Actinomyces*, *Propionibacterium* и грибы рода *Candida* (*Candida Albicans*), по данным авторов [8, 12, 23, 54, 121, 133, 147, 148, 157, 211, 228, 229], являются персистентами системы корневых каналов при ХАП и неудачном эндодонтическом лечении, опосредуют прогрессирование апикальных периодонтитов.

В исследовании Кукушкина В. Л. было показано, что наиболее часто из материала первично-инфицированных корневых каналов выявлялись *Fusobacterium nucleatum* (84,9% – при

ХАП, 81,5% – при обострении деструктивных форм ХАП), *Porphyromonas endodontalis* и *Prevotella intermedia* (49% и 43% соответственно) [27].

По данным Адамчика А. А. и соавторов, в превалирующем количестве случаев у пациентов, страдающих хроническим апикальным периодонтитом, выделяются *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis* и *Staphylococcus aureus*, причем монокультуры встречались редко. Высока частота встречаемости ассоциаций анаэробных бактерий, например, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* и *Porphyromonas gingivalis*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* и *Prevotella intermedia*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* и *Fusobacterium nucleatum*. Аэробные грам-отрицательные бактерии, энтеробактерии и другие условно-патогенные виды встречались менее, чем в 10% случаев [2].

В другом исследовании, в материале из корневых каналов пациентов с деструктивными формами хронического апикального периодонтита, чаще идентифицировали *Streptococcus* spp. (42–65%, в зависимости от вида), *Staphylococcus epidermidis* (до 25%), *Actinomyces* spp. (до 50%), *Enterococcus* spp. (до 45%) [24].

Схожие данные относительно выраженного превалирования в культивируемом материале от пациентов с ХАП факультативно-анаэробных стрептококков были показаны А. А. Баяхметовой и соавторами [7], О. А. Павловичем [38]. В исследовании Баяхметовой А. А. использовался метод определения нуклеотидной последовательности участка 16s РНК в материале, предварительно 3 дня инкубируемом в среде Китта – Тароцци в термостате. В корневых каналах у больных различными формами хронического периодонтита были идентифицированы только *Streptococcus* spp. (*Streptococcus tigurinus*, *Streptococcus vestibularis*, *Streptococcus bovis*, *Streptococcus milleri* и *Streptococcus intermedius*) [7]. Факультативные анаэробы рода стрептококков являются патогенами, способными вызвать воспалительную реакцию в тканях пульпы и периодонта. Стоит упомянуть, что микроаэрофильные кокки являются первичными колонизаторами корневых каналов, так как преимущественно попадают со стороны инфицированной кариозной полости в пульпарную камеру зуба, далее, с течением времени, факультативные и облигатные анаэробы показывают более выраженный рост и вытесняют микроаэрофилы в труднодоступных, лишенных кислорода участках корневых каналов.

По данным РНК-секвенирования и метатранскриптомики, наиболее часто при первичном апикальном периодонтите идентифицировали факультативные и облигатные анаэробы, включающие грам-отрицательные (*Capnocytophaga* sp. таксон 323, *Fusobacterium nucleatum*, *Prevotella intermedia*, *Prevotella oris*, *Tannerella forsythia* и *Tannerella* sp. таксон HOT–286) и грам-положительные виды (*Olsenella uli* и *Parvimonas micra*). В частности, *Prevotella* spp. и *O. uli* были более распространены при первичных эндодонтических инфекциях, в то время как *Bacillus cereus*

был более распространен при вторичных инфекциях. Учитывая, что *B. cereus* не является облигатным патогеном первичных эндодонтических инфекций, эта бактерия может попадать в систему корневых каналов из слюны через коронарные микротрещины и зоны разгерметизации пломба-ткани зуба [194].

Схожие результаты РНК-секвенирования были показаны Mussano F. и соавторами. Преобладали облигатные и факультативные анаэробные микроорганизмы (37% и 40% соответственно). Чаще выявлялись *Lactococcus lactis*, *Propionibacterium acnes*, *Corynebacterium matruchotii*, *Staphylococcus warneri*, *Gemellales*, *Actinomyces johnsonii*. Аналогично ранее приведенным исследованиям, авторы показали, что для апикального периодонтита часто имеют место ассоциации бактерий [178].

Положительные взаимоотношения были прослежены для *P. intermedia* с *Streptococcus mitis*, *F. nucleatum*, *Campylobacter spp.*, *Capnocytophaga ochracea*, *Leptotrichia spp.*, для *Actinomyces johnsonii* и *Streptococcus spp.* и других. Взаимное исключение было продемонстрировано для *L. lactis* и *Acinetobacter lwoffii*, *P. acnes* и *Streptococcus mitis*, *P. intermedia* и *Sphingomonas sp.* [178]. Также, *P. micra* имеет способность к коагрегации и совместному образованию биопленок с *P. gingivalis*, *F. nucleatum* и *C. ochracea*. *F. nucleatum* играет роль «моста» между ранними и поздними бактериями-колонизаторами в массиве биопленки, способствует выживанию облигатных анаэробов в кислородной среде, выделяет аргинин, тем самым модулирует рост *P. micra*. Также, масляная кислота, выделяемая *P. gingivalis*, усиливает рост *T. denticola*, а уксусная кислота, вырабатываемая *T. denticola*, усиливает рост *P. gingivalis* [128].

В случае первичного периодонтита *D. pneumosintes* отрицательно коррелировал с *Fretibacterium*. Во вторично инфицированных корневых каналах *E. faecalis* отрицательно коррелировал как с *F. nucleatum*, так и с *Mogibacterium timidum* [83], *D. invisus* [157].

При использовании метода полимеразной цепной реакции Манак Т. Н. получил следующие данные: у пациентов с первичным ХАП более, чем в 50% случаев идентифицировали *P. gingivalis*, реже (в 23–30% случаев) встречали *Prevotella intermedia*, *Bacteroides forsythus*, *Treponema denticola*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, причем, встречались ассоциации двух или трех бактерий в одном образце [32], что коррелирует с данными Адамчика А. А. [2].

Преобладание ассоциаций грам-отрицательных анаэробных микроорганизмов было показано Куратовым И. А. и соавторами. Были выявлены *Prevotella spp.*, *Porphyromonas spp.*, *Bacteroides spp.*, *Fusobacterium spp.* (23%, 20%, 50%, 16% соответственно). Также, идентифицированы и грам-положительные бактерии родов *Peptostreptococcus*, *Bacillus*, *Streptococcus* и *Corynebacterium* (30%, 26%, 13%, 3% соответственно) [29]. Аналогично, доминирование грам-негативной флоры получено Кукушкиным В. и соавторами. Более 80% изолянтов при ХАП и его обострении были представлены *Fusobacterium nucleatum*, *Porphyromonas*

endodontalis – 49% и *Prevotella intermedia* – 43%. *E. Faecalis* и *C. albicans* встречались достаточно редко [28], что может быть связано с первичностью проводимого лечения, так как данные организмы чаще всего ассоциированы с неудачами эндодонтического лечения и упорным течением хронического апикального периодонтита. Похожие данные продемонстрированы в обзорной статье Jae M. Shin [224].

Как уже было обозначено ранее, микрофлора первичного периодонтита, часто являющегося осложнением кариозного процесса, и вторичного периодонтита, связанного с ранее проведенным эндодонтическим лечением, имеет некоторые отличия. Для вторичного ХАП характерным можно считать меньшее видовое разнообразие и появление микроорганизмов, не характерных для эндодонтических инфекций.

В исследовании Siqueira Jr. в апикальной трети корневых каналов, подвергнутых ранее качественному эндодонтическому лечению, были идентифицированы в большем количестве *Fusobacterium*, *Pseudomonas*, *Treponema*, *Enterococcus*, *Pyramidobacter*, *Stenotrophomonas* и *Klebsiella*. Некоторые из идентифицированных родов обычно не встречающиеся при инфекциях полости рта и в эндодонтии – *Pseudomonas*, *Klebsiella* и *Stenotrophomonas*. Это может указывать на возникновение вторичных инфекций как следствие нарушения правил асептики во время лечения. Риски вторичного заражения необычными бактериями повышаются, в случаях недостаточной изоляции рабочего поля с помощью коффердама или раббердама или отсутствия изоляции как таковой, использования для промывания корневых каналов водопроводной воды или контаминированных ирригантов, прикосновения к рабочей части файлов руками, при проведении лечения в несколько посещений методом «открытого зуба» или при некачественно изготовленной временной пломбе [44]. Частота выявления *E. faecalis* колеблется в пределах от 15,5 до 74% по различным данным [63, 228]. *E. faecalis* обладает различными факторами патогенности: липотейхоевая кислота, пептидогликан, факторы адгезии и колонизации, цитолизин и другие литические ферменты. Данный микроорганизм может проникать в дентинные каналы, вплоть до дентинно-цементной границы, образовывать биопленки, переносить олиготрофную среду [5, 97, 136]. Также, авторами показана способность энтерококка потенцировать образование биопленок *C. albicans*, выработку экзополимерных веществ, силу адгезии биопленок *C. albicans*, а также уровень экспрессии гена *EFG1*, представляющего собой фактор транскрипции, обеспечивающий формирование биопленок [48, 136].

В исследовании Barbosa-Ribeiro M. проводилась оценка микробного ландшафта корневых каналов однокорневых зубов с неудачным эндодонтическим лечением с помощью ПЦР. Наиболее распространенным в материале микроорганизмом на всех этапах повторного эндодонтического лечения был *Enterococcus faecalis*, также часто идентифицировали *Porphyromonas gingivalis*. Связь определенных симптомов и наличия тех или иных бактерий так

же была прослежена авторами – *Parvimonas micra* и *P. gingivalis* были связаны с предшествующей болью, *P. gingivalis* связана с болезненностью при перкуссии, а *E. faecalis*, *Fusobacterium nucleatum* и *P. gingivalis* были связаны с периапикальным поражением > 3 мм [78]. Аналогичные данные были показаны Bouillaguet S. и соавторами. Идентифицированы *F. nucleatum*, *Parvimonas micra*, *Porphyromonas endodontalis*, *Prevotella oris*, *Slackia exigua*, *Dialister pneumosintes* и другие бактерии, которые являются облигатными и факультативными анаэробами, в больших количествах при первичном периодонтите, в то время как *E. faecalis*, факультативный анаэроб, чаще встречался (17–99,9%) в зубах с ранее проведенным эндодонтическим лечением, в том числе в виде монокультуры [83].

В образцах пациентов с первичным симптоматическим апикальным периодонтитом наиболее часто обнаруживаемыми родами были *Cutibacterium*, *Lactobacillus*, *Pseudomonas*, *Dialister*, *Prevotella* и *Staphylococcus*. При наличии первичного апикального периодонтита идентифицировали *Cutibacterium*, *Lactobacillus*, *Pseudomonas* и *Prevotella*, в то время как в случаях вторичного/прогрессирующего АП были выявлены *Cutibacterium*, *Prevotella*, *Atopobium*, *Capnocytophaga*, *Fusobacterium*, *Pseudomonas*, *Solobacterium* и *Streptococcus* [87]. В другом исследовании у пациентов с первичным симптоматическим периодонтитом часто идентифицировали бактерии рода *Veillonella* и *Fusobacterium* [168].

Неотъемлемую роль в течении ХАП играют клеточные и гуморальные компоненты иммунитета, активируемые в ответ на размножение микроорганизмов и выделение продуктов их жизнедеятельности, токсинов, факторов патогенности [203]. Инфламмосомы NLRP3 и AIM2 (отвечают за активацию каспазы 1 и 5, синтез интерлейкина 1 β) участвуют в процессе воспаления при хроническом верхушечном периодонтите. Результаты показывают, что поражения апикального периодонта приводят к притоку к периапикальным тканям различных воспалительных клеток, фибробластов или эпителиальных клеток. NLRP3 и AIM2 в основном распределены в нейтрофилах, макрофагах и других воспалительных клетках.

Статистический анализ в исследовании Shujun Ran и соавторов показал, что уровни транскрипции NLRP3, AIM2 и каспазы-1 были значительно выше у образцов с явлениями верхушечного периодонтита по сравнению со здоровым периодонтом. Уровни экспрессии этих маркеров не отличались между образцами с первичным верхушечным периодонтитом и образцами с неудачным эндодонтическим лечением. Индуцированная экспрессия NLRP3 и AIM2 может способствовать чрезмерной секреции IL-1 β и пироптотической гибели клеток посредством активации каспазы-1. Высокие концентрации IL-1 β вызывают разрушение тканей периодонта, стимулируя резорбцию кости. Микробные продукты, такие как липополисахариды и липотейхоевая кислота клеточной стенки грам-положительных и грам-отрицательных, эндотоксины играют важную роль в процессе активации инфламмосом и последующих

активации гиперпродукции IL-1 β , периапикального разрушения кости. Авторы показали, что наиболее часто из бактерий, связанных с ХАП, встречались *P. endodontalis*, *F. nucleatum*, *P. gingivalis*, *T. forsythia*, *Actinomyces spp.*, *P. intermedia*, причем так же, как и в работах, указанных выше, были распространены ассоциации микроорганизмов, вплоть до 8 видов в одном образце [206]. *E. faecalis* способны вызывать высвобождение фактора некроза опухоли-альфа (TNF- α) и оксида азота в макрофагах, что усугубляет воспалительную реакцию [97].

Наиболее активно в микробной составляющей при ХАП происходит экспрессия генов, кодирующих следующие ферменты и биохимические процессы: процесс катаболизма гистидина (источник углерода и азота для бактерий в биопленках), глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназа (используется в процессе гликолиза, способствует колонизации клеток хозяина и выходу из-под иммунного надзора), пируваткиназа (участвует в гликолизе, отвечает за синтез АТФ и пировиноградной кислоты, адгезин для дрожжевых клеток), оксидоредуктаза, белки теплового шока и шапероны [194]. Также отмечен повышенный синтез матриксных металлопротеиназ-2,9, активатора рецептора NFkB, лиганда RANK и остеопротегерина, являющихся медиаторами разрушения мягких тканей периодонта и кости, при апикальном периодонтите, ассоциированном с бактериями родов *Streptococcus*, виды *Fusobacterium* и *Parvimonas* [234].

Актуальность рассматриваемой тематики заключается в том, что при наличии систематизированных знаний о микробной составляющей первичного и вторичного апикального периодонтитов, будет облегчен подбор противомикробного средства для целенаправленной терапии того или иного случая. Микробиологически обоснованная антисептическая обработка корневых каналов является одним из ключевых моментов эндодонтического лечения хронических верхушечных периодонтитов.

1.3. Ирригационные растворы, используемые в современной эндодонтии

Ирригация в протоколе лечения ХАП играет важную роль. Консервативная терапия хронического апикального периодонтита включает механическую обработку корневых каналов с помощью ручных и механических стальных и никель-титановых инструментов, медикаментозную терапию с последующей трехмерной obturацией просвета канала гуттаперчивыми штифтами и силером на основе эпоксидных смол, в соответствии с клиническими рекомендациями по лечению болезней периапикальных тканей [22].

Правильное препарирование корневого канала в ходе механической обработки создает условия для проведения качественной ирригации и obturации корневых каналов. Медикаментозная обработка в эндодонтии необходима, так как даже самые гибкие инструменты не способны в полной мере контактировать со всеми стенками корневого канала, особенно иррегулярных и нестандартных форм. После препарирования на стенках каналов образуется

смазанный слой, препятствующий созданию герметичной obturation. Также, в дентинных канальцах, перешейках, дельтовидных ответвлениях и других труднодоступных местах остаются патогенные микроорганизмы, дальнейшее размножение которых способно привести к прогрессированию воспалительного процесса и ряду осложнений [18, 19, 119, 163].

Вопрос ирригации корневых каналов в рамках эндодонтии является широко обсуждаемым на протяжении долгого времени. Взор исследователей направлен на создание средства с наилучшим профилем антимикробной активности, минимальной цитотоксичностью в отношении периапикальных тканей и фибробластов десны. Практикующие врачи-стоматологи, эндодонтисты заинтересованы в использовании препарата, обладающего низкой реакционной способностью с другими ирригантами (что дает возможность использования различных активных веществ в комбинациях без риска антагонистических взаимодействий и образования токсичных побочных продуктов).

На протяжении многих лет в практике стоматологов-терапевтов присутствовали медикаменты на основе йода, перекись водорода и протеолитические ферменты. Протеолитические ферменты обладают органолитическим, противовоспалительным, а также косвенным антибактериальным эффектами. Однако наличие аллергических реакций и непредсказуемость результата исключили их применение в эндодонтии. Аналогично, препараты йода не рекомендуются к использованию при лечении пульпо-периодонтальных патологий вследствие эффекта раздражения периапикальных тканей, окрашивания твердых тканей зуба.

Ранее применение перекиси водорода (H_2O_2) было широко распространено при наличии гнойных поражений пульпо-периодонтального комплекса, что обосновывалось наличием у перекиси водорода противомикробного действия и эффекта «вспенивания», облегчающего эвакуацию инфицированных тканей в вышележащие отделы корневого канала. Однако, применение данного препарата в рамках эндодонтии способно привести к эмфиземе тканей, также, при его использовании не происходит разрушение неорганических компонентов смазанного слоя [13, 20, 21, 35, 40].

На данный момент времени в эндодонтии широкое распространение получили растворы на основе гипохлорита натрия ($NaOCl$, ГХ), хлоргексидина (ХГ) и этилендиаминтетрауксусной кислоты (ЭДТА) [121]. Необходимо детализировать химические и антибактериальные свойства современных ирригантов, а также возможность их совместного применения для определения действенных протоколов ирригации.

ГИПОХЛОРИТ НАТРИЯ

Гипохлорит натрия ($NaOCl$, ГХ) с химической точки зрения представляет собой натриевую соль хлорноватистой кислоты. Обладает антимикробной и протеолитической активностью, что опосредует его широкое применение в эндодонтической практике [18, 140, 163]. Часто

используется в концентрациях 0,5–5,25%, в отечественной практической стоматологии наиболее распространена 3%-я концентрация гипохлорита натрия. При увеличении концентрации NaOCl происходит усиление протеолитической и, предположительно, антибактериальной активности, но также возрастает риск неблагоприятного воздействия на физико-механические свойства внутрикорневого дентина, вследствие растворения органических компонентов дентина корневого канала, а также токсичность в отношении перирадикулярных тканей [113, 137]. Недостатками данного ирриганта также являются отсутствие субстантивности, что дает возможность реколонизации корневого канала выжившими при первичной обработке стойкими микроорганизмами и высокое поверхностное натяжение, что ограничивает его проникновение в неровности системы корневых каналов [119, 162].

Механизм действия

В воде NaOCl диссоциирует на ионы Na^+ и OCl^- . Более низкие значения pH опосредуют существование хлора в виде хлорноватистой кислоты (HClO), при более высоких показателях pH (9 и выше) NaOCl существует в виде OCl^- (гипохлорит) [58, 163].

Механизмы действия основаны на том, что при соприкосновении с тканями NaOCl разлагается с образованием хлорноватистой кислоты и газообразного хлора. Хлор является сильным окислителем и ингибирует бактериальные ферменты путем необратимого окисления SH-групп, хлорноватистая кислота проникает через цитоплазматическую мембрану микроорганизмов. гипохлорит натрия действует как растворитель, разлагающий жирные кислоты до солей жирных кислот и глицерина (спирт), приводит к гидролизу и нейтрализации аминокислот. Высокий уровень pH (11–12) определяет данное вещество как сильное основание (хлор существует в форме OCl^-), что позволяет NaOCl нарушать целостность цитоплазматических мембран за счет необратимого ингибирования ферментов, деградации фосфолипидов, перекисного окисления липидов [18, 61, 127].

Раствор обладает низкой стабильностью и с течением времени способен саморазлагаться, причем скорость деградации зависит от концентрации препарата [127].

По данным исследования Горкуновой А. Р., гипохлорит натрия в различных концентрациях способен расщеплять органические ткани (коронковая и корневая пульпа) за разное время. Наибольшая протеолитическая активность показана у 5%-го гипохлорита натрия – растворение пульпы за 11 минут, больший временной промежуток для органолизитического эффекта потребовался для 3,25 и 1%-го растворов – 22 и 40 минут соответственно [18]. Вышесказанное диктует следование определенному времени экспозиции NaOCl и частую замену раствора.

Воздействие на смазанный слой

Гипохлорит натрия способен растворять органические компоненты смазанного слоя, образующегося на поверхности внутрикорневого дентина при механической обработке с

помощью ручных или машинных инструментов, а также ткани пульпы. Смазанный слой состоит как из органических (коллагеновые волокна, частицы биопленок и микроорганизмов, крови, слабоминерализованного предентина, обломки отростков одонтобластов), так и из минеральных компонентов (частицы кристаллов гидроксиапатита), является питательной средой для бактерий [34, 42, 51].

Гипохлорит натрия не способен полноценно воздействовать на смазанный слой и не приводит к полному открытию дентинных канальцев, что может негативно сказываться на качестве антисептического эффекта и obturation корневого канала. Исходя из вышесказанного, перспективно использовать гипохлорит натрия в комбинации с препаратами, способными действовать на неорганические компоненты смазанного слоя, например, с раствором на основе ЭДТА или этидроновой кислотой [42, 176].

Актуальность сочетания ирригационных растворов на основе 3%-го гипохлорита натрия и 17% ЭДТА показана в работе Ветковой К. В. и соавторов. Наибольшая степени открытия дентинных канальцев и пенетрация корневой пломбы была показана в группах, в которых ирригация каналов производилась последовательно 3%-м раствором гипохлорита натрия и 17%-м раствором ЭДТА (глубина проникновения силера составила в среднем от 511 и 571 мкм) [14].

Антимикробная активность, воздействие на биопленки

В литературе отмечено, что наиболее чувствительными к гипохлориту натрия являются *Actinomyces spp.*, *Fusobacterium spp.*, *Veillonella spp.*, *Streptococcus spp.*, некую устойчивость проявляют *Enterococcus faecalis*, *Candida albicans*, *Porphyromonas gingivalis* [50].

5,2%-й, 3%-й растворы NaOCl в исследовании *in vitro* способны полностью подавить рост *E. faecalis* во всех разведениях (изначальная концентрация, ее 1/2, 1/4, 1/8 разведения), но для раствора с меньшей концентрацией потребовалось большее время экспозиции [53]. В исследовании Zand V. и соавторов оценивалась антибактериальная активность 2,5%-го геля и 2,5%-го, 5,25%-го растворов на основе гипохлорита натрия против зрелых 6-недельных биопленок *E. faecalis*. И гель, и растворы NaOCl показали противомикробную активность, достоверно снижали количество КОЕ периодонтопатогена. Стоит упомянуть, что гель NaOCl проявлял меньшую активность в отношении *E. faecalis* по сравнению с растворами различных концентраций. Данный факт может быть объяснен тем, что ирригант в форме геля, в силу своих физико-механических свойств и большей вязкости не способен проникать в глубину дентинных канальцев [254].

Как уже отмечалось ранее, микрофлора, персистирующая в системе корневых каналов, преимущественно существует в форме биопленок. В связи с этим одно из требований к ирригационному раствору заключается в его способности эффективно воздействовать на биопленочные структуры. Так, 5,25%-й раствор NaOCl показал 100%-ю активность *in vitro*

против моновидовых биопленок *S. aureus*, *E. faecalis*, *C. albicans*, однако для устранения дрожжеподобных грибов рода *Candida* потребовалось в 6 раз больше времени по сравнению с другими тестируемыми в исследовании микроорганизмами [115]. Схожие данные показаны и в работах других авторов [72].

Также была показана активность 1%-го, 2,5%-го растворов NaOCl в отношении *E. faecalis* [137, 218, 255].

Было показано, что статистически значимая разница в отношении микроорганизмов корневых каналов при ирригации 0,5%-м и 3%-м растворами гипохлорита натрия отсутствует [242]. Можно предположить, что большее влияние на способность обговариваемого дезинфектанта к эрадикации микробной флоры оказывают температура раствора, способы активации, частота его замены и время экспозиции в корневом канале. Данное утверждение необходимо подтвердить или опровергнуть при проведении дальнейших исследований.

Взаимодействия гипохлорита натрия с другими ирригантами

В рамках эндодонтии на данный момент времени не представлен ирригационный раствор, решающий одновременно несколько ключевых задач, ответственных за достижение успеха лечения периодонтита. Этими задачами являются – выраженное антибактериальное действие, в том числе и воздействие на микробные биопленки, протеолитическое действие на некротизированные ткани, расположенные в корневом канале, полноценное устранение смазанного слоя, отсутствие негативного действия на физико-механические свойства внутрикорневого дентина и на перирадикулярные ткани [26, 39, 64, 131]. Соответственно, актуальным является сочетание препаратов для достижения долгосрочных положительных результатов консервативной терапии.

Каждое ирригационное средство представляет собой химическое соединение, обладающее потенциалом к взаимодействию с другими веществами, используемыми в эндодонтии [11, 15]. В связи с этим особую актуальность приобретает исследование возможных химических реакций между различными ирригантами, а также характер потенциальных побочных продуктов, возникающих при их сочетанном применении. Это необходимо для предупреждения нежелательных эффектов, и оптимизации ирригационных протоколов эндодонтического лечения воспалительных заболеваний пульпарно-периодонтального комплекса.

Комбинация гипохлорита натрия и хлоргексидина биглюконата, в теории, является достаточно перспективной для использования в стоматологии. NaOCl обладает выраженным антисептическим действием, разрушает органические компоненты биопленок и смазанного слоя, но не имеет субстантивности. Хлоргексидина биглюконат также показывает хороший профиль антибактериальной активности и обладает субстантивностью. Соответственно, взаимодействие обсуждаемых ирригантов в системе корневых каналов должно давать положительные результаты.

Однако, по данным многих авторов, использование комбинации гипохлорит натрия-хлоргексидина биглюконат приводит к образованию нерастворимого кирпично-красного/коричневого осадка, который удалить из корневого канала достаточно проблематично. Осадок представляет собой парахлоранилин (ПХА), образующийся в результате хлорирования гуанидиноазотов хлоргексидина под действием сильного окислителя-гипохлорита натрия. Вещество достаточно цитотоксично, и, согласно Международному агентству по изучению рака (IARC, ВОЗ), ПХА отнесен к 2В группе канцерогенов [185]. Количество образующегося осадка находится в прямой зависимости от концентрации гипохлорита натрия, то есть при повышении концентрации NaOCl образуется больше парахлоранилина при контакте с хлоргексидином [163, 202, 222]. Однако некоторые авторы предполагают, что смесь NaOCl и ХГ не содержит свободного парахлоранилина [188]. Разница во мнениях может быть связана с неправильной интерпретацией пара-хлорамидного молекулярного соединения ХГ или любого производного ГХ в осадке [188, 238], либо же нестойкостью парахлоранилина в среде гипохлорита натрия [182].

Достижение герметизма корневой пломбы невозможно при наличии в корневом канале осадка парахлоранилина, obtурирующего дентинные каналы и покрывающего пристеночный дентин. Вышесказанное приводит к микроподтеканиям и прогрессированию воспалительного процесса в периодонте и пульпе. Данное вещество обладает токсическим эффектом на организм в целом и периапикальные ткани. Гипохлорит натрия перед внесением хлоргексидина необходимо инактивировать другим раствором (например, ЭДТА, перекись водорода, 10%-й раствор аскорбата натрия, спирт, 5%-й тиосульфат натрия), смыть дистиллированной водой и высушить. Если же внести гипохлорит натрия сразу после хлоргексидина, то предотвратить протекание реакции и образование парахлоранилина невозможно [71, 86, 98, 175].

Комбинация гипохлорита натрия и ЭДТА / лимонной кислоты

При взаимодействии гипохлорита натрия с ЭДТА или лимонной кислотой, которые представляют собой хелатирующие агенты, происходит снижение выделения гипохлоритом натрия свободного хлора, что уменьшает его антибактериальные и протеолитические свойства. То есть, происходит реакция нейтрализации с образованием HOCl, который затем разлагается с выделением малого количества свободного хлора и кислорода [163, 189, 221].

При предварительном совмещении хелатирующих растворов со щелочным гипохлоритом натрия происходит инаktivация последнего, вследствие чего количество жизнеспособных микроорганизмов в пределах системы корневых каналов и прилежащего дентина остается на высоком уровне; имеется риск вторичной реколонизации и прогрессирования воспалительного процесса [221].

На практике необходимо разграничивать эти два ирриганта другими растворами для достижения максимальной эффективности NaOCl. ЭДТА частично сохраняет свои

хелатирующие свойства [175,250]. Имеются данные об образовании эрозии дентина при различных протоколах ирригации с применением ЭДТА, в особенности NaOCl-ЭДТА-NaOCl [77, 142, 248].

Поверхностное натяжение

Раствор гипохлорита натрия, как уже было отмечено ранее, широко используется в эндодонтии в различных концентрациях – от 1 до 5,25% [113, 137, 140]. Были задокументированы случаи применения и более высоких концентраций [79, 187, 201]. Данный раствор имеет более высокие показатели вязкости и поверхностного натяжения, чем дистиллированная вода. Однако, отмечается снижение значений при нагревании растворов до 50–60 °C [122, 237].

Также, добавление в состав препарата компонентов, снижающих показатели поверхностного натяжения, является перспективным направлением для эндодонтии. Созданы растворы Hupoclean (Ogna Laboratori Farmaceutici, Муджио, Италия) – ирригант на основе NaOCl, модифицированный поверхностно-активными веществами и Chlor-Xtra (Vista Dental, Висконсин, США) – раствор NaOCl, модифицированный Triton X100, запатентованными модификаторами поверхности и алкилирующими агентами [118, 119, 162].

Цитотоксичность

Определение цитотоксичности ирригационных растворов является важным параметром, поскольку токсические эффекты препаратов могут повреждать клетки периапикальной области и препятствовать оптимальному процессу репарации [94]. Показатели выживаемости клеток, находящихся в контакте с гипохлоритом натрия, зависят от концентрации раствора и времени взаимодействия. Сообщалось, что цитотоксические эффекты NaOCl наблюдались при более высоких концентрациях [92]. Кроме того, известно, что рабочие концентрации этого приводит к гемолизу, ингибированию миграции нейтрофилов и повреждению эндотелиальных и фибробластных клеток [223], что как уже было сказано ранее, клинически это может проявляться в виде болевого синдрома и замедленного заживления очагов поражения костной ткани в периапикальных тканях [111].

Singh A. и соавторами было определено, что 5%-й NaOCl проявляет максимальную цитотоксичность в пределах 1–15 минут на клетки периодонтальной связки человека [225].

Микротвердость дентина

Физические показатели дентина, такие как микротвердость и упругость непосредственно влияют на долгосрочный прогноз состоятельности зуба. При чрезмерном препарировании корневого канала происходит механическое истончение его массива, что отрицательно сказывается на противостоянии зуба жевательным нагрузкам и может привести к трещине или перелому корня [45]. Однако, не только эндодонтические инструменты, но и ирриганты могут в некотором объеме менять прочностные характеристики дентина. Так, по данным одного из

исследований, 30 минутная экспозиция различных концентраций гипохлорита натрия (от 0,5% до 5%) способно немного снизить твердость поверхности дентина за счет лизиса органической основы дентинной матрицы и потери связанных с ней кристаллов гидроксиапатита, эффект концентрация-зависимый [216]. Вследствие наличия протеолитической активности ГХ способен ослаблять массив дентина [151]. Схожие данные о некотором неблагоприятном воздействии длительной экспозиции высоких концентраций гипохлорита натрия на дентин были показаны и другими авторами [124, 235].

ХЛОРГЕКСИДИНА БИГЛЮКОНАТ

Хлоргексидина биглюконат – это фармацевтический препарат, показывающий широкий спектр противомикробной активности, в том числе против липофильных вирусов, грибов. хлоргексидина биглюконат чаще всего выпускается в виде солей: диацетата, диглюконата и дигидрохлорида. Водные растворы наиболее стабильны при pH 5–8 [165, 215].

Широко используется в различных медицинских специальностях – дерматологии, гинекологии, урологии, хирургии, а также часто используется в стоматологии. Антибактериальный эффект хлоргексидина биглюконата против патогенных и условно-патогенных микроорганизмов, вызывающих кариозные поражения, инфекции пульпо-пародонтального комплекса, воспалительные заболевания пародонта и слизистых оболочек полости рта позволяет назвать его «золотым стандартом» антисептика в стоматологии. Промышленностью выпускаются зубные пасты, ополаскиватели для полости рта, гели и адгезивные пластинки для слизистых, пародонтальные матрицы (PerioChip), ирригационные растворы на основе данного антисептика [1, 43, 52, 135].

Механизм действия

Хлоргексидина биглюконат представляет собой положительно заряженный синтетический катионный бисуанид. Механизм действия основан на взаимодействии положительно заряженной молекулы хлоргексидина и отрицательно заряженной бактериальной клеточной стенки. Негативный заряд несут фосфат-группы тейхоевых кислот у грамотрицательных бактерий и липополисахариды у грамположительных бактерий. По данным авторов, в малых концентрациях (0,02–0,06%) он оказывает бактериостатический эффект, изменяя осмотический баланс клетки, приводя к потере до 50% ионов калия, фосфора и других, а в высоких (> 0,12%) – бактерицидный, путем цитолиза, ведущего к полному высвобождению основных внутриклеточных компонентов, в том числе нуклеотидов, к изменению белковой структуры клетки и преципитации цитоплазматических белков [31, 66, 165].

Хлоргексидина биглюконат вызывает повреждение клеточной стенки грибов путем связывания с фрагментами глюканов, что приводит к ингибированию репликации или

предотвращению адгезии бластоспор дрожжей к эпителиальным клеткам слизистых или базисам акриловых протезов [165].

Некоторыми авторами выдвинуто положение о возможности использовании данного вещества в качестве финального ирриганта, так как хлоргексидина биглюконат обладает субстантивностью, то есть способностью длительно высвобождаться при контакте с субстратом (эмаль, дентин, группы гликопротеинов) [73, 81].

Воздействие на смазанный слой

ХГ не оказывает никакого действия на органические и неорганические компоненты смазанного слоя. Применение данного вещества в качестве единственного ирриганта не оправдано, так как оставшийся после эндодонтического препарирования на стенках корневого канала смазанный слой будет препятствовать созданию герметичной корневой пломбы, а также будет являться питательной средой для оставшихся жизнеспособными микроорганизмов [74, 102, 112, 152].

Антимикробная активность, воздействие на биопленки

ХГ обладает противомикробной активностью в отношении многих грам-отрицательных и грам-положительных бактерий, нечувствительными могут быть мультирезистентные штаммы золотистого стафилококка (MRSA, VRSA), *Pseudomonas spp.*, *Proteus spp.*, кислотоустойчивые формы бактерий, споры, микобактерии [215].

Хлоргексидина биглюконат более эффективен против G^- бактерий, так как их клеточная стенка имеет более высокий отрицательный заряд, чем у G^+ бактерий, что опосредует усиление взаимодействия. Грамположительные бактерии погибают при концентрации ниже 10 мкг/мл, но практически, рекомендуемые концентрации хлоргексидина составляют 200 мкг/мл. Минимальная ингибирующая концентрация (МИК) для *S. mutans* не превышает 1 мкг/мл [165], для *Staphylococcus aureus* МИК хлоргексидина биглюконата – 7,8 мкг/мл, для *Candida albicans* – 3,9 мкг/мл, для *Enterococcus faecalis* – 15,6 мкг/мл, для *Escherichia coli* – 15,6 мкг/мл [69].

Хлоргексидина биглюконат не проявляет протеолитической активности, не действует на органические компоненты биопленки. Гибель микроорганизмов происходит только на поверхности биопленки, так как ХГ не способен проникать в глубь полисахаридного матрикса. Причем, имея различные пути обмена генным материалом, бактерии, располагающиеся в глубине высокоорганизованных микробных сообществ, могут приобретать устойчивость к данному антисептику [183, 213, 244].

Исходя из вышеприведенного факта, хлоргексидина биглюконат не может быть рекомендован к одиночному использованию в эндодонтии, вне комбинаций с другими веществами, обладающими растворяющим действием на полисахариды биопленок, смазанный слой и некротизированные ткани пульпы.

Взаимодействие хлоргексидина биглюконата с другими ирригантами

При взаимодействии ХГ с ЭДТА происходит образование бело-молочный мути – «реакция белого облака». Осадок представляет собой кристаллы чистого хлоргексидина, который способен растворяться при сдвиге рН. Таким образом, ХГ образует соль с ЭДТА, а не вступает в химическую реакцию. С лимонной кислотой хлоргексидина биглюконат реагирует по аналогии с ЭДТА, также образуется молочного цвета раствор [144, 175]. Взаимодействие ХГ с гипохлоритом натрия было описано выше.

Поверхностное натяжение

По результатам исследований, многими авторами задокументировано, что 0,2%-й и 2%-й растворы хлоргексидина обладают достаточно низкими показателями поверхностного натяжения [122, 145, 210]. В особенности значения данного показателя контрастируют с таковыми у гипохлорита натрия, обладающего более высокими уровнями поверхностного натяжения. Вышесказанное определяет возможность растворов на основе хлоргексидина к созданию тесного контакта с внутриканальным дентином, а также проникновения жидкости в труднодоступные зоны анатомически-сложных корневых каналов [1, 210].

Цитотоксичность

Mariotti A. J. и Rumpf D. A. показали, что хлоргексидин снижает выработку клетками матричных белков, таких как коллаген, который составляет большую часть межклеточного матрикса [170]. В исследовании Н. Vabich и соавторов определялось влияние различных концентраций раствора хлоргексидина биглюконата (0,1 ммоль/л, 0,01 ммоль/л и 0,0045 ммоль/л) на культуру эпителиальных клеток десны человека. Результаты демонстрируют, что цитотоксический эффект хлоргексидина биглюконата наиболее выражен при более высоких концентрациях и длительной экспозиции. Отмечено, что увеличение концентрации сыворотки и лецитина в среде повышает жизнеспособность клеток и снижает повреждающее действие хлоргексидина [76]. Также было определено, что ХГ в отношении клеточной линии MRC5 был значительно более цитотоксичен, чем NaOCl и ЭДТА [247].

Микротвердость дентина

В силу отсутствия протеолитического и деминерализующего действий хлоргексидина биглюконата как ирриганта, ожидать выраженного изменения физико-механических показателей дентина не представляется возможным. Вышесказанное утверждение можно подтвердить некоторыми исследованиями зарубежных авторов, в которых хлоргексидина биглбконат, по сравнению с другими эндодонтическими ирригантами, не показал выраженного воздействия на структуру и физические показатели дентина после проведения экспериментальных протоколов ирригации [191, 198].

ЭТИЛЕНДИАМИНТЕТРАУКСУСНАЯ КИСЛОТА (ЭДТА) И ЛИМОННАЯ КИСЛОТА

ЭДТА и лимонная кислота представляют собой хелатирующие агенты, часто используемый в медицине и промышленности. В стоматологии нашли применение в эндодонтии и пародонтологии в целях модификации поверхности корня [199].

Механизм действия

С точки зрения химии, ЭДТА – это молекула с когтеобразной структурой, которая захватывает двухвалентные и трехвалентные ионы металлов, такие как кальций и алюминий, образует стабильную кольцевую структуру. Обладает слабощелочной или нейтральной реакцией. ЭДТА воздействует на минеральные компоненты дентина. ЭДТА образует стабильный комплекс с кальцием. Когда все доступные ионы связаны, дальнейшая реакционная способность ЭДТА невозможна [113].

Этилендиаминтетрауксусная кислота (ЭДТА) не обладает выраженной антибактериальной активностью, что ограничивает её применение в качестве самостоятельного антисептического средства в эндодонтической практике [116].

Воздействие на смазанный слой

В эндодонтии ЭДТА наиболее часто используется в концентрации 15–17% для удаления смазанного слоя, образующегося после препарирования корневого канала, облегчения скольжения инструментов в просвете корневого канала. Часто применяется в комбинации с гипохлоритом натрия, так как ЭДТА удаляет смазанный слой, закупоривающий просвет дентинных канальцев, улучшая тем самым, дальнейшее проникновение NaOCl в дентинные трубочки. Тем самым достигается более выраженный антибактериальный эффект и стабильность корневой пломбы [101].

Поверхностное натяжение

Данный ирригант обладает сравнительно высоким поверхностным натяжением, в той или иной степени ограничивающим его проникновение в дентинные трубочки, неровности системы корневых каналов и перешейки [116]. Для решения проблемы малого распределения ЭДТА в труднодоступные участки корневых каналов, по аналогии с гипохлоритом натрия, было предложено добавление к действующему веществу поверхностно-активных соединений. Smear Clear – 17%-го раствора ЭДТА, с добавлением катионного цетримида и анионного поверхностно-активного вещества Triton X-100, способное снизить поверхностное натяжение на 32,5% по сравнению с оригинальной формулой [116, 162].

Цитотоксичность

Токсичность материалов, используемых в ходе эндодонтического лечения, вызывает серьезную озабоченность, поскольку повреждение или раздражение тканей периапикальной области могут привести к замедлению заживления периапикальных очагов деструкции костной ткани. Идеальный эндодонтический ирригационный раствор должен проявлять низкие уровни

токсичности для тканей периодонта [141]. Koulaouzidou E. A. и соавторы в условиях *in vitro* определили, что в концентрациях 17%, 15% и 1% ЭДТА демонстрирует выраженную цитотоксичность [158]. Amaral K. F. и соавт. показали, что ЭДТА, вероятно, оказывает прямое действие на макрофаги, способствуя изменениям на их клеточных мембранах, вызванным ионами Ca^{2+} и Mg^{2+} , и ускоряя процесс апоптоза, поскольку эти двухвалентные катионы считаются кофакторами нескольких ферментативных реакций [67]. Эти данные согласуются с данными Segura J. и соавторов, поскольку ЭДТА обладает ингибирующим действием на вазоактивные кишечные пептиды (VIP), снижает связывание VIP с мембранами макрофагов, которые отвечают за модуляцию периапикального иммунного ответа [219].

Однако есть и противоположные мнения авторов, в работах которых показана относительно низкая цитотоксичность ЭДТА по сравнению с другими ирригантами [169, 200, 247].

Микротвердость дентина

Как уже было обозначено ранее, ЭДТА представляет собой хелатирующий агент, легко связывающий минеральные вещества. Многими авторами было обозначено, что данный ирригант при длительной экспозиции выражено влияет на показатели микротвердости дентина в сторону ее уменьшения [56, 59, 114].

Лимонная кислота

Лимонная кислота является органической кислотой, используемой в эндодонтической практике в концентрациях 10–50% при pH 1–2. Так же, как и ЭДТА, лимонная кислота применяется в целях устранения смазанного слоя, образующегося на поверхности дентина, путем связывания ионов кальция. Также, авторами показана некоторая антибактериальная активность лимонной кислоты *in vitro* [117, 232]. Но все же, чаще на рутинном терапевтическом приеме применяется этилендиамитетрауксусная кислота в концентрации 17%.

Поиск новых ирригационных препаратов является актуальным направлением в стоматологии. На данный момент времени в практике не существует «идеального препарата» для ирригации корневых каналов в рамках лечения пульпо-периодонтальных патологий воспалительного происхождения. Использование средств с широким противомикробным спектром против устойчивых бактерий в комбинации с препаратами, воздействующими на смазанный слой и органические компоненты биопленок способно повысить шансы на достижение предсказуемых долгосрочных результатов эндодонтического лечения.

1.4. Полигексанид – применение в общей медицине и стоматологии

Полигексаметилен бигуанид (полигексанид, РНМВ, ПГ) – биоцид семейства бисбигуанидов с широким спектром противомикробной активности. Структура РНМВ представляет собой основу из

2–40 полимерных бигуанидов и 6 метиленовых групп между ними, сочетающуюся с различными комбинациями аминугуанидов или цианугуанидов в качестве конечных групп [208, 246].

На данный момент применяется в качестве дезинфицирующего средства для поверхностей, предметов и инструментов медицинского назначения, для контактных линз, включен в состав некоторых средств для ухода за кожей и личной гигиены. Практикующие специалисты используют РНМВ в урологии, офтальмологии, хирургии, при лечении длительно незаживающих инфицированных ран и ожогов [4, 30, 125, 146, 149, 161, 164].

Растворы, состоящие только из активного вещества РНМВ, не представлены на фармацевтическом рынке. В состав антисептических композиций включены такие соединения, как, например, 0,1%-й ундециленамидопропилбетаин (тензид) (в растворе «Пронтосан» [Braun Melsungen AG]), макрогол 4000 (в растворах «Лавасепт» [Braun Melsungen AG], «Лавасорб» [Fresenius Kabi GmbH], «Лаванид» [Serag-Wiesner KG], «Серасепт» [Serag-Визнер КГ]). Эти вещества могут влиять на поверхностное натяжение раствора, цитотоксичность, тем самым улучшая характеристики препарата.

Ундециленамидопропилбетаин (UB) – поверхностно-активное вещество с некоторыми антимикробными свойствами, часто используемое в составе косметики. Это производное ундециленовой кислоты, природного противогрибкового средства. В сочетании с полигексанидом это вещество способно снижать цитотоксичность РНМВ в отношении фибробластов, ответственных за выработку коллагенового матрикса. Ундециленамидопропилбетаин, предположительно, способен усиливать действие полигексанида в отношении грибов рода *Candida*. Дальнейшие исследования, направленные на определение синергических и потенцирующих антимикробных и фунгицидных взаимодействий компонентов «Пронтосан» являются перспективными с точки зрения решения проблемы лечения персистирующей эндодонтической инфекции [233, 257].

Основываясь на данных, имеющих в общей медицинской практике, полигексанид не рекомендуется для антисептического промывания полостей суставов (вследствие негативного воздействия на хондроциты), во время операций на центральной нервной системе, элементах периферической нервной системы, среднем и внутреннем ухе, во время беременности (только если риск для матери и плода оправдан достижением целевых эффектов препарата). Стоит отметить, что срок годности вскрытых упаковок коммерчески выпускаемых растворов полигексанида, например, «Пронтосан» 0,1% и «Лавасепт» 20% (BBraun Melsungen AG), не так велик. После вскрытия «Пронтосан» следует использовать в течение 6–8 недель, так как существует риск загрязнения раствора спорowymi формами. «Лавасепт», после приготовления антисептика нужной концентрации, необходимо утилизировать через 24 часа [16, 233].

Полигексанид эффективен против грамположительных и грамотрицательных бактерий, в том числе и устойчивых к некоторым антибактериальным средствам, например, MRSA [99, 208]. Согласно данным некоторых исследований, цитотоксичность полигексанида относительно низкая, и, следовательно, совместимость с тканями высокая [90, 150, 174, 209]. Однако в работе по определению цитотоксичности обсуждаемого антисептического средства и его химического аналога PAPB (полиаминопропилбигуанид) авторы отметили большую токсичность ПГ на клеточные линии кератиноцитов человека (HaCaTs) и мышинных фибробластов (L929) [208]. По данным Научного комитета по безопасности потребителей (Scientific Committee on Consumer Safety, SCCS), PHMB не обладает генотоксическим потенциалом *in vivo* [82].

Механизм противомикробного действия полигексанида, как катионного антисептика, основан на его связи с отрицательно заряженными фосфолипидами мембраны бактериальных клеток. Внешняя поверхность бактерий повсеместно заряжена отрицательно и обычно стабилизируется двухвалентными катионами магния и кальция. полигексанид заменяет эти ионы и поэтому обладает естественным сродством к оболочкам как грамположительных, так и грамотрицательных бактерий и других микроорганизмов. Фосфатидилглицерин – полигексанидная мишень на липосомах – является основным компонентом мембран грамотрицательной *E. coli* и грамположительного золотистого стафилококка. Также мишенями, обладающими высоким сродством к полигексаниду являются липополисахариды грамотрицательных бактерий, тейхоевые кислоты грамположительных бактерий, пептидогликановые компоненты клеточной стенки и белки цитоплазматических мембран [47]. Образуется полигексанид-фосфолипидный комплекс, что приводит к нарушению целостности цитоплазматической мембраны, прогрессирующему снижению текучести наружного фосфолипидного слоя и образованию в ней гидрофильных участков. Все выше сказанное отрицательно влияет на осморегуляцию и метаболическую активность цитоплазматической мембраны и ферментов, что приводит к нарушению жизнедеятельности микробной клетки, осмотическому «взрыву» и ее гибели. Данный антисептический агент не действует на липидные мембраны эукариотических клеток вследствие того, что они имеют положительный заряд, в отличие от отрицательно заряженных микробных клеток [181, 227, 246].

Также возможен путь АТФ-зависимого активного проникновения PHMB без нарушения клеточной оболочки, далее происходит инаktivация внутриклеточных мишеней. PHMB проникает в бактериальные клетки и уплотняет хромосомы, а также останавливает деление клеток, что, в итоге, приводит к гибели обработанных бактерий [93].

Фунгицидное действие полигексанида связывают со способностью к электростатическим взаимодействиям с клеточной стенкой гриба, накоплению в цитозоле, разрушению ядерной мембраны, что приводит к повышению проницаемости клетки, фрагментации и инаktivации

ДНК. Показана минимальная ингибирующая концентрация в 1–2 мкг/мл для 50% клеток *C. albicans* и 4 мкг/мл для 90% [184].

Другой исключительной характеристикой, присущей для полигексанида, является его внутриклеточная бактерицидная активность, что поможет дальнейшей оптимизации протоколов лечения инфекций кожных покровов, вызванных внутриклеточными бактериями [138].

Представляют интерес данные о способности полигексаметиленбигуанида (PHMB) взаимодействовать с полисахаридами, что может играть важную роль в нарушении структурной целостности микробных биопленок. Внеклеточный матрикс биопленок содержит полисахаридные молекулы, которые обеспечивают пространственную стабильность и защиту от антисептических средств, не влияющих на органические компоненты пленок [181]. Если PHMB способен к накоплению в матриксе внутриканальной биопленки, этот факт делает его препаратом выбора при лечении хронических апикальных периодонтитов. Необходимы дальнейшие исследования для установления взаимодействия полигексанида с полисахаридным матриксом биопленок.

Работы, касающиеся антибактериальной активности PHMB, относятся преимущественно к следующим разделам медицины: травматология и офтальмология, встречаются исследования в рамках урологии, лечения ожогов, длительно незаживающих ран и язв.

Полигексанид используется для промывания уретральных катетеров с целью предотвращения инфекций мочеполового тракта в урологии. Авторы показали потенциал к деколонизации катетеров из различных материалов от клинических изолятов бактерий [70, 84, 85]. В гинекологии определено применение ПГ при лечении воспалительных и дисбиотических заболеваний влагалища, поскольку, предположительно, PHMB не оказывает ингибирующего действия на рост *Lactobacillus spp.* и не обладает сильной токсичностью и аллергенностью при вагинальном применении [259]. Полигексанид упоминается в литературе при лечении акантамебного кератита [190, 241].

На данный момент времени применение полигексанида в стоматологии не развито широко. Чаще данное вещество используется в составе растворов для полоскания полости рта в целях профилактики кариеса и заболеваний слизистых оболочек.

Полигексанид является перспективным соединением для обработки поверхности имплантатов с целью снижения микробной нагрузки и профилактики образования микробных биопленок. В исследовании авторы проводили модификацию поверхности титановых имплантатов с помощью NaOH и перекиси водорода с добавлением на втором этапе полигексанида в обоих случаях. PHMB показал выраженную антибактериальную активность против *S. aureus*, *S. epidermidis*, *P. aeruginosa*, не препятствовал адгезии клеток SaOs-2, не

оказывал цитотоксического действия на остеобласты, не ингибировал, но и не стимулировал дифференцировку остеогенных клеток [129].

В исследовании Sripriya Ramasamy и соавт. оценивалась антибактериальная активность коллагеновой матрицы, модифицированной полигексанидом против бактерий, вызывающих раневую инфекцию – *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus mutans* (данные патогены также ответственны за возникновение персистирующей вторичной эндодонтической инфекции). Зона ингибирования роста для исследуемых микроорганизмов составила 14 мм, 9 мм и 12 мм соответственно, что говорит о должной активности PHMB при концентрации 0,01% [204].

Периодонтит нередко развивается как осложнение кариозного процесса. В этой связи одним из направлений профилактики воспалительных заболеваний периодонта является целенаправленное воздействие на кариесогенную микрофлору с целью её подавления и предотвращения микробной инвазии в систему корневых каналов. Одними из самых распространенных кариес-патогенов являются *Streptococcus mutans*, *Lactobacillus acidophilus*, *Actinomyces viscosus* и *L. Rhamnosus*. Сравнительный анализ антибактериальной активности хлоргексидина биглюконата, полигексанида и октенидина показал, что наименьшие значения минимальных ингибирующих и бактерицидных концентраций в отношении исследованных штаммов были характерны для октенидина и полигексанида. В то же время для достижения аналогичного эффекта хлоргексидина биглюконат требовал применения более высоких концентраций, за исключением *Actinomyces viscosus*, в отношении которого показатели эффективности всех растворов были сопоставимы [243].

Научный интерес представляет вопрос применения полигексанида в эндодонтической практике, учитывая его потенциал в борьбе с устойчивыми микробными формами. В электронных базах данных представлено ограниченное количество работ, касающихся применения данного вещества в качестве ирриганта или компонента пломбировочного материала для корневых каналов. Так, в двух исследованиях авторы модифицировали пасту для пломбирования канала на основе цинк-оксид эвгенола (ZOE) добавлением PHMB для достижения более прогнозируемого антибактериального эффекта в отношении резистентных бактерий. Были получены три концентрации пасты ZOE + 0,05% PHMB, ZOE + 0,1% PHMB и ZOE + 0,2% PHMB и протестирована их активность относительно *Enterococcus faecalis*. Авторы наблюдали антимикробную активность модифицированного пломбировочного материала на уровне 85% на протяжении 14 дней, что определенно дольше, чем у AN Plus – свежая порция данного силера показывает активность в 60% для элиминации *Enterococcus faecalis*, но противомикробный эффект практически отсутствует через 24 часа и 7 дней [104]. В другом исследовании авторы также оценивали противомикробный эффект модифицированной пасты цинк-оксид эвгенола с 0,8%-м, 1,0%-м, 1,2%-м и 1,4%-м полигексанидом на *E. faecalis*, *C. albicans*,

E. coli, *S. aureus*. Наибольшая зона задержки роста после инкубации при 37 °С была продемонстрирована для кишечной палочки – 46,24 мм, что авторы связывают со строением клеточной стенки грам-отрицательных бактерий. Меньшие зоны задержки роста были продемонстрированы для грам-положительных микроорганизмов *E. faecalis*, *S. aureus* – 41,52 мм и 42,18 мм соответственно [179]. Возможно, полигексанид хуже связывается с компонентами клеточной стенки грам-положительных бактерий – тейхоевыми и липотейхоевыми кислотами, что способно объяснить меньший диаметр «чистых зон». Данное утверждение нуждается в подкреплении дальнейшими микробиологическими исследованиями.

Также авторами была показана антибактериальная активность стеклоиономерного цемента с добавлением 0,2%-го, 0,4%-го, 0,6%-го, 0,8%-го РНМВ в отношении *S. mutans* [258].

Как уже было упомянуто выше, одним из часто высеваемых бактерий вторичной колонизации является *Enterococcus faecalis*, способный проникать в дентинные трубочки на глубину более 500 μm , иногда до границы дентина и цемента. Также, в инфицированных корневых каналах в 20–25% случаев встречается *C. albicans* – биопленкообразующие дрожжеподобные грибы. Часто в систему корневых каналов они попадают в ходе проведения открытой методики лечения периодонтитов. Кандиды обладают поверхностной адгезией и сохраняют свои факторы вирулентности на достаточно долгий период времени, что ведет к проникновению гифов гриба в глубокие участки дентинных канальцев [173].

В исследовании *in vitro* авторы оценивали антисептический эффект полигексанида на четырехнедельные биопленки *E. faecalis*, *C. Albicans* и *S. epidermidis* по сравнению с широко используемыми в эндодонтии 2,5%-го NaOCl и 0,2%-го ХГ. Так, использование РНМВ позволило уменьшить показатели КОЕ\мл для энтерококка с 10^3 – 10^4 до 0, аналогично, выраженная активность была продемонстрирована в отношении *C. albicans* и *S. epidermidis*, схожие результаты были и с гипохлоритом натрия. хлоргексидина биглюконат был менее эффективным, особенно в отношении *E. faecalis* [174].

Возможные неудачи в использовании РНМВ могут быть связаны с его низкими концентрациями, представленными в промышленно выпускаемых фармацевтических препаратах [209].

В другом исследовании показана эффективность 0,15%-го полигексанида против биопленок *Candida albicans*, *Streptococcus mutans*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, метициллинрезистентного золотистого стафилококка (MRSA) и *Fusobacterium nucleatum in vitro* [156]. Необходимы дальнейшие исследования не только на питательных средах в чашках Петри, но и на образцах дентина корневых каналов удаленных зубов для определения клинически значимых ингибирующих концентраций полигексанида на периодонтопатогены.

Наличие эффекта субстантивности является весомым преимуществом для эндодонтических ирригантов. Данное свойство ранее было обсуждено для растворов на основе хлоргексидина (см. параграф 1.3. Хлоргексидина биглюконат). В исследовании дентинные диски подвергали обработке 0,2%-го РНМВ, 2%-го ХГ в течение 20 секунд с целью дальнейшего определения субстантивности. Так, средние показатели субстантивности для 0,2%-го РНМВ при инкубационном периоде 1 ч составили ≈ 74 , через 24 ч $\approx 76,32$, через 7 дней ≈ 78 и через 21 день ≈ 70 , что, в среднем, на десять пунктов выше, чем у хлоргексидина биглюконата за те же промежутки времени [91].

Полигексанид способен более длительно воздействовать на микроорганизмы, чем хлоргексидина биглюконат. На 30-й день РНМВ показывал значительно большее снижение КОЕ/мл, чем ХГ для *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus* и *Candida albicans* [154].

Полигексанид представляет собой актуальный и перспективный антисептик для ирригации корневых каналов в протоколе лечения хронического апикального периодонтита. Он обладает широким спектром противомикробной активности, что, предположительно, способно предотвратить вторичное инфицирование корневых каналов и повысить шанс достижения долгосрочных предсказуемых результатов терапии ХАП.

Необходимы к проведению исследования, позволяющие определить спектр антимикробной активности полигексанида в отношении бактерий эндодонтических инфекций, его действие на внутрикорневой дентин и смазанный слой. Исследование способности полигексанида вступать в нежелательные химические взаимодействия с ирригационными средствами является необходимым этапом для обоснования безопасного и эффективного протокола его применения в практической стоматологии.

Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Определение микрофлоры корневых каналов при хроническом апикальном периодонтите и оценка микробиологического спектра активности раствора на основе полигексанида в отношении данной микробной флоры

Основополагающей этиологической причиной кариеса и его осложнений является микробный фактор. В целях определения наиболее результативного медикаментозного протокола эндодонтического лечения для элиминации микроорганизмов их системы корневых каналов, целесообразным является проведение микробиологических исследований.

2.1.1. Определение микрофлоры корневых каналов при хроническом апикальном периодонтите

Для проведения данной части исследования были получены микробиологические образцы от 35 пациентов с установленным диагнозом по МКБ-10 – K04.5 Хронический апикальный периодонтит. Диагноз был поставлен на основании соответствия клинико-рентгенологической симптоматики пациентов данным, описанным в Клинических рекомендациях (протоколах лечения) при диагнозе болезни периапикальных тканей от 30 сентября 2014 года (актуализированы 20 декабря 2024 года).

Все пациенты, включенные в исследование, были осведомлены о целях и ходе манипуляций, были подписаны и получены индивидуальные добровольные согласия и информационные листки. Методы взаимодействия с пациентами, используемые в настоящей работе, были одобрены локальным этическим комитетом федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы» протоколом № 23 от 21 декабря 2023 г.

Критериями включения в настоящее исследование являлись:

- возраст старше 18 лет и младше 65 лет;
- подписанное информированное согласие пациента и добровольное желание пациента участвовать в исследовании;
- диагностированный хронический апикальный периодонтит (вне обострения);
- эндодонтическое лечение исследуемого зуба проводится впервые;
- отсутствие в анамнезе антибиотикотерапии в течение последних 3 месяцев.

Критерии невключения в работу были следующие:

- возраст младше 18 и старше 65 лет;
- диагностированное обострение хронического апикального периодонтита;
- ранее проведенное эндодонтическое лечение исследуемого зуба;

- вертикальные фуркационные переломы;
- трещина корня зуба;
- подвижность зуба 3-й степени;
- резорбция костной ткани более $\frac{1}{2}$ длины корня зуба;
- перфорации и резорбции корня зуба;
- беременные женщины на любом сроке;
- отягощенный аллергологический анамнез;
- злокачественные новообразования различных органов и систем;
- острое нарушение сердечной деятельности;
- туберкулез и его осложнения, ВИЧ, вирусные гепатиты, сифилис;
- бронхиальная астма, бронхоэктатическая болезнь легких;
- другие общесоматические заболевания в стадии декомпенсации;
- непереносимость исследуемого ирриганта;
- принятие антибактериальных препаратов в течение последних 3 месяцев по любым причинам.

В рамках настоящего исследования критериями исключения пациентов из участия считались:

- добровольное желание пациента завершить участие в исследовании на любом из этапов;
- установление факта беременности пациентки;
- установление факта приема антимикробных препаратов по любым причинам на момент взятия микробиологических образцов и 3 месяцами ранее;
- несоблюдение пациентом протокола исследования;
- установление факта декомпенсации общесоматических заболеваний у пациента.

1. Сбор микробиологических образцов

В целях сбора микробиологического материала из корневых каналов использовался следующий порядок действий:

1.1. Перед началом эндодонтического лечения пациентам было предложено прополоскать рот антисептическим раствором на основе 0,05% водного раствора хлоргексидина биглюконата.

1.2. После анестезии, очищения зубного налета с исследуемого и соседних зубов, установки системы коффердам, операционное поле было продезинфицировано 3%-м гипохлоритом натрия (NaOCl), после чего было произведено препарирование кариозной полости стерильными борами.

1.3. Классический эндодонтический доступ осуществлялся новым стерильным бором до оптимальной визуализации дна пульпарной камеры.

1.4. После завершения эндодонтического доступа была произведена замена коффердама, далее вновь зуб, коффердам и кламп были продезинфицированы 3%-м раствором NaOCl.

1.5. Стерильными борами Gates Glidden (для многокорневых зубов), Largo (для однокорневых зубов с широкими, прямыми, округлыми корневыми каналами) было произведено расширение устьев корневых каналов.

1.6. Для сбора материала в корневой канал последовательно на рабочую длину вводились два стерильных Хэдстром-файла (Н-файл) малых размеров, вертикальными пилящими движениями.

1.7. Немедленно после получения микробиологического материала, файлы, без контакта с объектами в ротовой полости были помещены в эпиндорфы с 1 мл транспортной тиогликолевой среды (жидкая тиогликолевая питательная среда (FTM), Qingdao Hope Bio-Technology Co, Китай) и доставлены в микробиологическую лабораторию в течение 40 минут.

2. Культивирование и идентификация микроорганизмов

Культивирование и идентификация микроорганизмов производилась на базах: кафедра микробиологии им. В. С. Киктенко Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы», Москва, Россия; Федеральное государственное бюджетное учреждение Национальный медицинский исследовательский центр «Центральный научно-исследовательский институт стоматологии и челюстно-лицевой хирургии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия; Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия. Транспортировка собранных образцов исследуемого материала в микробиологическую лабораторию осуществлялась путем помещения использованных в инфицированных корневых каналах Хэдстром-файлов (Н-файл) в пробирку с 1 мл тиогликолевой транспортной среды.

Анаэробные микроорганизмы из образцов выделяли путем инокуляции на анаэробный агар Шедлера (Oxoid, Basingstoke; Великобритания) с 5%-й (объем/объем) дефибринированной кровью овцы, анаэробный базальный агар (Oxoid, Basingstoke; Великобритания) с дефибринированной кровью овцы, Lactobacillus MRS Agar (Himedia Labs. Inc., Индия) с дефибринированной кровью овцы. Для выделения аэробных микроорганизмов использовали следующие среды: Endo Agar (Becton Dickinson and Company, США), желатин-маннитоловый солевой агар (Staphylococcus Agar # 110, Himedia Labs Inc., Индия), m-Enterococcus Agar (Difco Laboratories, Franklin Lakes, США). Для приготовления инокуляционной среды серийные разведения содержимого корневых каналов готовили в жидкой среде Columbia Broth (Himedia Labs Inc., Мумбаи, Индия). Инокуляцию проводили в 10^2 , 10^3 , 10^5 и 10^7 разведениях.

После инокуляции чашки Петри с аэробными культурами инкубировали в обычной атмосфере при доступе кислорода в термостате при температуре 37 °С в течение 24–48 часов. После инокуляции чашки Петри с анаэробными бактериями помещали в анаэростаты (Schutt Labortechnik GmbH, Геттинген, Германия) с газовой смесью (85% N₂, 10% H₂, 5% CO₂) в присутствии платиновых катализаторов при температуре 37 °С на 72 часа.

По окончании инкубационного периода инокулированные чашки подвергались макроскопическому исследованию на наличие роста колоний. Затем определяли морфологические типы и подсчитывали количество каждой колонии. На следующем этапе проводилось микроскопическое исследование колоний с предварительным окрашиванием по Граму.

Идентифицированные колонии отделялись и переносились в отдельные чашки Петри с той же средой. Затем их инкубировали в анаэробных или аэробных условиях для получения бактериальной биомассы с целью дальнейшей идентификации и сохранения. Некоторые штаммы идентифицированных микроорганизмов были обработаны методом сублимационной сушки микробной суспензии после замораживания в растворе криопротектора (10% сахарозы / 1% желатина [вес/объем]) в сублимационной сушилке SB1 (Chemlab, Великобритания) для дальнейшей консервации. Пробирки с лиофилизированными штаммами микроорганизмов хранили при температуре минус 80 °С (криообразцы).

3. Количественное определение бактериальной нагрузки с помощью анализа на колониеобразующие единицы (КОЕ)

В лаборатории пробирку взвешивали и рассчитывали массу образца следующим образом: $M_{\text{образца}} = M_{\text{(пробирка + среда + образец)}} - M_{\text{(пробирка + среда)}}$. Все образцы культивировались в течение двух часов после сбора. После гомогенизации делали 10-кратные разведения 10^2 – 10^7 в жидкой среде Columbia Broth (Himedia Labs Inc., Мумбаи, Индия). Из соответствующих разведений высевали по 0,1 мл образцов на селективные и неселективные среды. Количество бактерий выражали в $\log_{10}$ колониеобразующих единиц на 1 г образца ($\log_{10}$ КОЕ/г).

4. MALDI-TOF MS и секвенирование 16s рПНК

Первичную идентификацию микроорганизмов проводили методом MALDI TOF MS на приборе Vitek MS Plus (bioMérieux, Франция) в соответствии с рекомендациями производителя. Бактериальные штаммы, вид которых не удалось определить с помощью масс-спектрометрии, идентифицировали путем секвенирования фрагмента гена 16S рПНК. Для этого с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) амплифицировали фрагмент гена 16S рПНК с использованием универсальных бактериальных праймеров 27F (5'-AGAGAGTTTGATCCTGGCTCAG-3') и 1492R (5'-ACGGGGGGYTACCTTTTGTGTTTACGACTT-3') в течение 35 циклов по следующей

программе: начальная денатурация при 94 °С в течение 20 секунд; отжиг праймеров при 58 °С в течение 20 секунд; элонгация при 72 °С в течение 90 секунд. Полученный ПЦР-продукт очищали с помощью набора Cleanup Standard (Evrogen, Москва, Российская Федерация). Следующим этапом процесса было секвенирование амплифицированного фрагмента ДНК методом секвенирования по Сэнгеру с праймером UF1, которое проводилось в компании Evrogen (Москва, Российская Федерация). Границы отсечения последовательностей определяли на основании качества электрофореграмм визуально с помощью программы Chromas Lite, версия 2.6.6 (Technelysium Pty. Ltd., Австралия). Характеристику видов бактерий проводили путем поиска полученных нуклеотидных последовательностей в базе данных GenBank с использованием алгоритма Megablast. Результат сравнения считался видовым, если его частично секвенированная последовательность гена 16S рРНК демонстрировала минимум 98,7% сходства с последовательностью ближайшего известного бактериального вида в базе данных GenBank.

2.1.2. Оценка микробиологического спектра активности раствора на основе полигексанида в отношении микроорганизмов инфицированных корневых каналов при хроническом апикальном периодонтите

В данной части эксперимента исследовали антибактериальный эффект следующих растворов при короткой экспозиции антисептика с микроорганизмами в среде культивирования:

- 1) «Лавасепт» в разведениях 0,1% и 0,2% (полигексанида гидрохлорид – 20%-й раствор, B.Braun Melsungen AG, Германия);
- 3) «Белодез» 3% (гипохлорит натрия – 3%-й раствор, ВладМиВа, Россия);
- 4) «Жидкость для антисептической обработки корневых каналов зубов» (хлоргексидина биглюконат – 2% раствор, Омега-Дент, Россия).

По ранее полученным данным частоты высеваемости различных микроорганизмов из корневых каналов, на 2-й этап работы были отобраны следующие бактерии:

– типовые штаммы *Staphylococcus aureus* ATTC 6538; *Escherichia coli* ATCC 2582 и *Candida albicans* ATCC 10231 (в качестве эталонных микроорганизмов), полученные из Американской коллекции типовых культур (ATCC, США);

– штаммы микроорганизмов, полученные из сформированной на 1-м этапе исследования рабочей коллекции кафедры микробиологии им. В. С. Киктенко медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы»: *Streptococcus sanguinis*, *Streptococcus gordonii*, *Streptococcus mutans*, *Actinomyces oris*, *Actinomyces naeslundii*, *Actinomyces israelii*, *Porphyromonas gingivalis*, *Enterococcus faecalis*.

1. Культивирование микроорганизмов

На данном этапе бульонную культуру тестируемых штаммов получали при культивировании 100 мкл криообразцов бактерий в 10 мл среды: сердечно-мозговой бульон (HiMedia M210, Индия) для аэробных и факультативно-анаэробных микроорганизмов или анаэробный бульон (Oxoid CM0957B, США) для облигатных анаэробных микроорганизмов; при соблюдении следующих условий: в течение 24 часов и более, температура – 37 °С (Incubator Being, КНР); для облигатных анаэробных микроорганизмов создавали анаэробные условия методом физического замещения среды в анаэроостате, путем трехкратной откачки воздушной среды (до - 0,5 атм) и последующей закачкой газовой анаэробной смеси (H_2 – 2%, CO_2 – 5%, N_2 – 93%) в присутствии платиновых катализаторов (активация при 180 °С, в течении 1 часа). После культивирования бульонную культуру с целью осаждения центрифугировали в течение 10 минут при скорости вращения ротора 2400 rpm (центрифуга ELMi SkyLine CM-6M, Латвия).

2. Определение подавления роста микроорганизмов антисептическими растворами

Бактериальную суспензию для посева готовили из микробного осадка по стандарту мутности 0,5 по McFarland (HiMedia, Индия), в физиологическом растворе (0,9% NaCl, Helicon, Россия). Вносили в соответствующую среду культивирования. В среду с микроорганизмами вносили исследуемый антисептический раствор, доводя конечную концентрацию действующего вещества в миллилитре до ранее обозначенной. Инкубация проводилась при 37 °С в аэробных или анаэробных условиях, соответствующих требованиям культивирования исследуемого микроорганизма, и составляла один час. После инкубации проводили трехкратную отмывку микроорганизмов физиологическим раствором с последующим посевом культуры в объеме 100 мкл на плотную питательную среду методом «газона» с последующей инкубацией в термостате. После культивирования проводили визуальный подсчет колоний и дальнейший пересчет в значение КОЭ/мл, исходя из числа выросших колоний, объема посева и коэффициента разведения.

2.2. Анализ влияния раствора на основе полигексанида на компоненты смазанного слоя с использованием сканирующей электронной микроскопии (СЭМ)

Цель данного исследования – определить влияние различных концентраций растворов на основе полигексанида и стандартных ирригантов на смазанный слой с помощью сканирующей электронной микроскопии (СЭМ).

1. Подготовка образцов

В настоящем исследовании были использованы 42 зуба (третьи моляры, первые и вторые премоляры) со сформированными верхушками, удаленных по ортодонтическим показаниям. Для обеспечения отсутствия каких-либо ограничивающих факторов был проведен предварительный

скрининг, исключая зубы с переломами корней, кариозными поражениями или ранее проведенным эндодонтическим лечением. Затем все зубы хранились в изотоническом растворе при температуре +4 °C до последующего использования.

Зубы, включенные в исследование, были декоронированы с помощью алмазного пиковидного бора (FO-11 ISO 299/013, Mani, Япония). Затем в зоне середины корня/би- или трифуркации (в зависимости от принадлежности зуба и количества корней) алмазным пиковидным бором были сделаны послабляющие насечки глубиной 1 мм. Затем образцы раскалывали продольно в вестибуло-оральной плоскости на две половины с помощью стерильного долота, стараясь не повредить дентин. В каждом фрагменте отмечали одну половину просвета корневого канала как тестируемый образец.

Для создания смазанного слоя половина просвета канала каждого из образцов инструментально обрабатывалась Н-файлом № 40 по ISO на всем протяжении в ходе 10 возвратно-поступательных движений инструментом.

Имитация ирригации корневого канала проводилась путем погружения образца в 5-миллилитровый контейнер, заполненный соответствующим раствором ирриганта на 60 минут.

Исходные растворы:

- 1) Натрия хлорид (BIEFFE MEDITAL, S.A., Испания);
- 2) «Жидкость для антисептической обработки корневых каналов зубов» (хлоргексидина биглюконат – 2%-й раствор, Омега-Дент, Россия);
- 3) «Белодез» (гипохлорит натрия – 3%-й раствор, ВладМиВа, Россия);
- 4) «MD Cleanser» (ЭДТА – 17%, МЕТА, Южная Корея);
- 5) 0,1% и 0,2% «Лавасепт» (полигексанида гидрохлорид – 20%-й раствор, B.Braun Melsungen AG, Германия).

0,2%-й раствор «Лавасепт» был приготовлен путем разбавления исходного 20%-го раствора. Один миллилитр 20%-го раствора «Лавасепт» помещали в 100-миллилитровую мерную колбу и доводили объем до метки дистиллированной водой. 0,1%-й раствор «Лавасепт» был приготовлен путем разбавления ранее полученного 0,2%-го раствора на основе полигексанида. Двадцать пять миллилитров 0,2%-го раствора «Лавасепт» помещали в 50-миллилитровую мерную колбу и доводили объем до необходимой метки дистиллированной водой.

После экспозиции образцов в растворах их промывали дистиллированной водой для удаления остатков ирригантов в течение 10 минут и помещали в 5 мл контейнер с физиологическим раствором для предотвращения пересыхания дентина.

2. Группы тестирования

42 образца в зависимости от проведенной обработки были разделены на семь групп по шесть образцов в каждой.

1-я – контрольные образцы: без инструментальной и медикаментозной обработки (без смазанного слоя).

2-я – инструментальная обработка для создания смазанного слоя, экспозиция в физиологическом растворе в течение 1 часа.

3-я – инструментальная обработка для создания смазанного слоя, экспозиция в 2%-м растворе хлоргексидина биглюконата в течение 1 часа.

4-я – инструментальная обработка для создания смазанного слоя, экспозиция в 3%-м растворе гипохлорита натрия в течение 1 часа.

5-я – инструментальная обработка для создания смазанного слоя, экспозиция в 17%-м растворе ЭДТА в течение 1 часа.

6-я – инструментальная обработка для создания смазанного слоя, экспозиция в 0,1%-м растворе «Лавасепт» 1 час.

7-я – инструментальная обработка для создания смазанного слоя, экспозиция в 0,2%-м растворе «Лавасепт» в течение 1 часа.

3. Подготовка образцов для СЭМ

На поверхность каждого образца после инструментальной и медикаментозной обработки, высушивания, напыляли платиновую пленку толщиной ~30 нм с помощью метода магнетронного осаждения. Этот метод позволяет избежать накопления электрического заряда в приповерхностном слое образца и связанных с этим искажений изображения.

4. Сканирующая электронная микроскопия

Изображения получали на сканирующем электронном микроскопе (СЭМ) Vega3 TESCAN (TESCAN ORSAY HOLDING, a.s., Чехия) с детектором вторичных электронов SE, позволяющим получать изображения с высоким топографическим контрастом. Для получения изображений использовался первичный детектор (внутрикамерный) с энергией электронов 30 кэВ.

Изображения были получены при увеличениях $\times 20$ (обзорное изображение), $\times 150$, $\times 250$, $\times 500$, $\times 1000$, $\times 2500$, $\times 7500$ для каждого образца.

Микрофотографии анализировались вслепую без знания медикаментозной предыстории образцов для оценки влияния ирриганта на поверхность дентина. Наблюдения фиксировались в баллах, согласно Torabinejad M. [240], которые присваивались каждому изображению:

1 – Отсутствие смазанного слоя. Отсутствие смазанного слоя на поверхности корневых каналов и внутри дентинных канальцев.

2 – Умеренный смазанный слой. На поверхности корневого канала смазанный слой отсутствует, но внутри дентинных канальцев выявляется смазанный слой.

3 – Обильный смазанный слой. Смазанный слой покрывал поверхность корневого канала и дентинные канальцы.

2.3. Исследование влияния антисептической композиции на основе полигексанида на микротвердость дентина

В настоящее исследование были включены 60 удаленных по ортодонтическим показаниям зубов (3 моляры верхней и нижней челюстей, 1 премоляры верхней и нижней челюстей). Все зубы перед началом эксперимента были подвергнуты первичному скринингу на наличие дефектов и повреждений (исключены зубы с переломами корней, кариозными поражениями или ранее проведенным эндодонтическим лечением). Затем все зубы хранились в изотоническом растворе при температуре +4 °C до последующего использования.

1. Подготовка образцов

Зубы, включенные в исследование, были декоронированы с помощью алмазного пиковидного бора (FO-11 ISO 299/013, Mani, Япония) и турбинного наконечника (EXPERTorque E680 L, Kerr, Германия) на стоматологической установке Planmeca Compact i Classic (Planmeca, Финляндия). Все декоронированные образцы хранились в изотоническом растворе до момента транспортировки и изготовления распилов. На следующем этапе были приготовлены шлифы на уровне устьевой части зуба толщиной 3,5-4 мм с использованием станка для абразивной резки PRESI Mecatome T200A (диск из оксида алюминия толщиной 0,5 мм, 3200 об/мин, охлаждение – дистиллированная вода). В результате обработки было получено 60 шлифов исследуемых зубов.

Для стандартизации размеров образцов и облегчения их полирования, была использована заливка шлифов по 2 штуки в стандартные пластиковые формы круглого сечения, диаметром 30 мм. По 2 образца зубов опускались на дно каждой пластиковой формы, затем заливались свежеприготовленной модифицированной двухкомпонентной эпоксидной смолой (ULTIMA Эпоксидный клей, Россия) и выдерживались 24 часа при комнатной температуре (20–22 °C) до полного отверждения смолы. В результате было получено 30 образцов (n = 30).

Спустя 24 часа все шлифы, объединенные по 2 штуки в массиве эпоксидной смолы (далее образец) подвергались тщательному механическому полированию на шлифовально-полировальной установке FORCIPOL 202 с FORCIMAT 102 и DOSIMAT 102 (Metkon, Турция) в целях создания гладкой поверхности для получения достоверных результатов (Рисунок 1).

Режим полирования

1-й этап (выравнивание шлифа – шлифование обратной стороны). Шлифовальная бумага P800 (Metkon, Турция). Вращение в противоположные стороны – 6 минут. Скорость вращения диска – 200 об/мин, скорость вращения головы – 50 об/мин. Нагрузка индивидуальная 15 Н. Смазочно-охлаждающая жидкость – вода. Далее образцы были перевернуты, исследуемая поверхность обращена к полировальному кругу.

2-й этап (шлифование исследуемой стороны). Шлифовальная бумага P1200 (Metkon, Турция). Вращение в противоположные стороны – 2 минуты. Скорость вращения диска – 200 об/мин, скорость вращения головы – 50 об/мин. Нагрузка индивидуальная 15 Н. Смазочно-охлаждающая жидкость – вода.

3-й этап (полирование исследуемой стороны). Шелковая ткань (1 мкм) (Metkon, Турция) с суспензией с фракцией 1 мкм (алмазная суспензия, 1 мкм, монокристаллическая, Metkon, Турция). Выравнивание шлифа – 6 минут. Вращение в одном направлении. Скорость вращения диска – 200 об/мин, скорость вращения головы – 50 об/мин. Нагрузка индивидуальная 10 Н. Смазочно-охлаждающая жидкость – сухое поле.

4-й этап (финишная обработка перед измерением). Обработка образцов изопропиловым спиртом (Пропанол-2), химически чистый.



Рисунок 1 – Шлифовально-полировальная установка FORCIPOL 202 с FORCIMAT 102 и DOSIMAT 102 (Metkon, Турция)

2. Измерение микротвердости и медикаментозная обработка образцов

После подготовки и полировки образцов производилось первичное измерение микротвердости каждого шлифа ($n = 60$) в образцах с использованием аппарата Microhardness tester, оснащенного автоматическим оптическим микроскопом ConScan 3D для получения цветных изображений (CSM Instruments, Швейцария) (Рисунок 2). В качестве индентора был взят алмазный пирамидальный наконечник типа Беркович. Для корректного определения микротвердости шлифов и исключения влияния материала подложки на результат, глубина проникновения индентора не превышала 10% от толщины шлифа.



Рисунок 2 – Модуль аппарата Microhardness tester, оснащенного автоматическим оптическим микроскопом ConScan 3D для получения цветных изображений (CSM Instruments, Швейцария)

В данном приборе при использовании индентора Берковича микротвердость материалов (HB) определяется по формуле:

$$HB = \frac{P}{A_c}, \quad (1)$$

где HB – твердость, Па;

P – приложенная нагрузка, Н;

A_c – контактная площадь, m^2 . Величина A_c рассчитывается по контактной глубине h_c невосстановленного отпечатка (Рисунок 3).

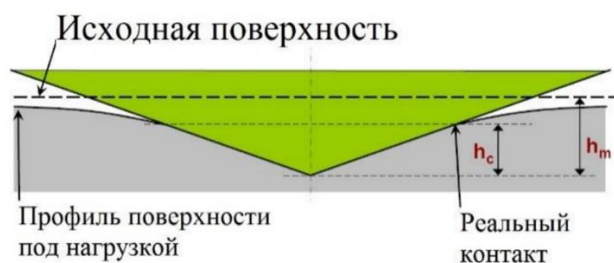


Рисунок 3 – Поперечное сечение индента микротвердомера

Показатель контактной глубины h_c в аппарате высчитывается из следующего соотношения Оливера – Фарра:

$$h_c = h_{max} - \epsilon C \cdot \frac{F_{max}}{S}, \quad (2)$$

где S – контактная жесткость, Па;

ϵC – коэффициент, зависящий от формы наконечника для постановки отпечатков (0,75).

Пересчет показателей твердости по Берковичу (HB) в эквивалент по Виккерсу (HV) производился по следующей формуле:

$$HV = \frac{HB}{0,009807}. \quad (3)$$

Модуль упругости (Юнга) (EIT) в микротвердомере определяется следующим выражением:

$$EIT = \beta \frac{2}{\sqrt{\pi}} E_{r\sqrt{A_c}}, \quad (4)$$

где β – коэффициент 1,034.

Показатель относительной работы упругой деформации (We) высчитывался из данных:

$$We = \frac{(h_m - h_n)}{h_m} \times 100\%, \quad (5)$$

где h_m – максимальная глубина отпечатка;

h_n – остаточная глубина отпечатка.

Нанесение отпечатков на каждый шлиф производилось при помощи микротвердомера в динамическом режиме с приложением равномерно возрастающей нагрузки. Максимальная прикладываемая нагрузка составляла 1 Ньютон, скорость приближения индентора – 16800,001 нм/мин, скорость нагрузки: 2000,00 мН/мин, скорость разгрузки: 2000,00 мН/мин, время индентирования (пауза) составляло 15 секунд для каждого из серии индентов. На каждый из шлифов наносилось по 5 последовательно расположенных отпечатков. Области контроля на зубах выбирались таким образом, чтобы серия шла от канала зуба наружу, т.е. пересекала дентин. Образцы закреплялись на предметном столике прибора при помощи зажимов. Записывались фотографии поверхности образцов, полученные с оптического микроскопа, а также графики типа «Нагрузка-разгрузка».

После нанесения диагностической серии отпечатков, образцы были разделены на 6 групп, в соответствии с применяемым методом медикаментозного воздействия, по 5 образцов в каждой группе, соответственно по 10 шлифов дентина на группу ($n = 10$):

Исходные растворы:

- 1) Натрия хлорид (BIEFFE MEDITAL, S.A., Испания);
- 2) «Жидкость для антисептической обработки корневых каналов зубов» (хлоргексидина биглюконат – 2%-й раствор, Омега-Дент, Россия);
- 3) «Белодез» (гипохлорит натрия – 3%-й раствор, ВладМиВа, Россия);
- 4) «MD Cleanser» (ЭДТА – 17%, МЕТА, Южная Корея);
- 5) 0,1% и 0,2% «Лавасепт» (полигексанида гидрохлорид – 20%-й раствор, B.Braun Melsungen AG, Германия).

0,2%-й раствор «Лавасепт» был приготовлен путем разбавления исходного 20%-го раствора. Один миллилитр 20%-го раствора «Лавасепт» помещали в 100-миллилитровую мерную колбу и доводили объем до метки дистиллированной водой. 0,1%-й раствор «Лавасепт» был приготовлен путем разбавления ранее полученного 0,2%-го раствора на основе полигексанида. Двадцать пять

миллилитров 0,2%-го раствора «Лавасепт» помещали в 50-миллилитровую мерную колбу и доводили объем до необходимой метки дистиллированной водой.

Исследуемые группы:

- 1) группа 1: экспозиция образцов в физиологическом растворе в течение 1 часа;
- 2) группа 2: экспозиция образцов в 3%-м растворе гипохлорита натрия в течение 1 часа;
- 3) группа 3: экспозиция образцов в 2%-м водном растворе хлоргексидина биглюконата в течение 1 часа;
- 4) группа 4: экспозиция образцов в 17%-м растворе ЭДТА в течение 1 часа;
- 5) группа 5: экспозиция образцов в 0,1%-м растворе «Лавасепт» в течение 1 часа;
- 6) группа 6: экспозиция образцов в 0,2%-м растворе «Лавасепт» в течение 1 часа.

После обработки ирригантами все образцы отмывались дистиллированной водой в течение 10 минут и высушивались на открытом воздухе.

Далее производилось повторное определение микротвердости шлифов методом индентации по тем же параметрам, что и на 1-м этапе – равномерно возрастающая нагрузка, максимальная прикладываемая нагрузка составляла 1 Ньютон, скорость приближения индентора – 16800,001 нм/мин, скорость нагрузки: 2000,00 мН/мин, скорость разгрузки: 2000,00 мН/мин, время индентирования (пауза) составляло 15 секунд для каждого из серии индентов. На каждый из шлифов вновь наносилось по 5 последовательно расположенных отпечатков вблизи уже постановленной 1-й серии (если она была обнаружена визуально на изображении с оптического микроскопа). Записывались фотографии поверхности образцов, полученные с оптического микроскопа, а также графики типа «Нагрузка-разгрузка».

Анализ полученных от микротвердомера данных, а также модуля упругости, относительной работы упругой деформации производился с помощью программного пакета Indentation версия 4.37 (CSM Instruments, Швейцария) для сбора, анализа и хранения данных и вручную, используя стандартные формулы для расчета переменных.

2.4. Определение показателей поверхностного натяжения раствора полигексанида и его химического взаимодействия и совместимости с другими эндодонтическими ирригантами

2.4.1. Исследование коэффициента поверхностного натяжения антисептической композиции на основе полигексанида

Было проведено определение поверхностного натяжения различных концентраций раствора на основе полигексанида и классических эндодонтических ирригантов (3%-й гипохлорит натрия, 2%-й хлоргексидина биглюконат, 17%-й ЭДТА).

Исследование поверхностного натяжения в растворах проводилось двумя методами, позволяющими стандартизировать и контролировать достоверность результатов: методом отрыва кольца и методом сталагмометрии.

1. Исследуемые препараты:

- 1) «Жидкость для антисептической обработки корневых каналов зубов» (хлоргексидина биглюконат – 2%-й раствор, Омега-Дент, Россия);
- 2) «Белодез» (гипохлорит натрия – 3%-й раствор, ВладМиВа, Россия);
- 3) «MD Cleanser» (ЭДТА – 17%-й раствор, МЕТА, Южная Корея);
- 4) 0,1% и 0,2% «Лавасепт» (полигексанида гидрохлорид – 20%-й раствор, B.Braun Melsungen AG, Германия).

Раствор гипохлорита натрия тестировался при температуре 20 и 55 °С в начальной концентрации 3% и разбавлялся до 1,5%. 20%-й раствор на основе полигексанида «Лавасепт» также разбавляли до сертифицированных производителем для использования концентраций 0,1% и 0,2% и тестировали при 20 °С и 55 °С. Растворы 2%-ого хлоргексидина биглюконата и 17%-ой ЭДТА исследовали при температуре 20 °С.

В качестве контрольного раствора использовали дистиллированную воду при температуре в 20 °С.

2. Приготовление растворов

Раствор 3%-го гипохлорита натрия готовили путём разбавления исходного раствора гипохлорита натрия 3,25%. 46 мл исходного раствора гипохлорита натрия 3,25% помещали в мерную колбу на 50 мл и доводили объём до метки дистиллированной водой. Раствор гипохлорита натрия 1,5% готовили из раствора гипохлорита натрия 3%. 25 мл раствора гипохлорита натрия 3% помещали в мерную колбу на 50 мл и доводили объём до метки дистиллированной водой.

Раствор 0,2%-го «Лавасепт» готовили путем разбавления исходного 20% раствора. 1 мл раствора на основе полигексанида 20% помещали в мерную колбу на 100 мл и доводили объём до метки дистиллированной водой.

Раствор 0,1%-го «Лавасепт» готовили путем разбавления полученного ранее раствора «Лавасепт» 0,2% – 25 мл 0,2% раствора помещали в мерную колбу на 50 мл и доводили объём до метки дистиллированной водой.

3. Проведение измерений силы поверхностного натяжения

Эксперимент по измерению поверхностного натяжения сталагмометрическим методом проводили на сталагмометре СТ-1 (Лабтех, Россия) с термостатом. На термостате устанавливали необходимое значение температуры термостатирования. В шприц сталагмометра помещали 10 мл исследуемого раствора. Шкалы сталагмометра устанавливали на начальное значение. После

запуска прибора проводили последовательное измерение поверхностного натяжения путём подсчёта количества капель, требующегося для истечения из прибора 2 мл раствора, не менее пяти раз до сходимости результатов измерения.

Расчёт силы поверхностного натяжения проводили по следующей формуле:

$$\sigma = \sigma (\text{ст}) \frac{n (\text{ст})}{n (x)}, \quad (6)$$

где σ – сила поверхностного натяжения;

$\sigma (\text{ст})$ – сила поверхностного натяжения дистиллированной воды;

$n (\text{ст})$ – количество капель дистиллированной воды;

$n (x)$ – количество капель исследуемого раствора.

Эксперимент по измерению поверхностного натяжения методом отрыва кольца (Дю Нуи) проводили на тензиометре К-20 (KRÜSS GmbH, Германия). Измеряется сила, необходимая для отрыва кольца от поверхности жидкости. В данном случае было использовано стандартное платиновое кольцо Дю Нуи с внешним радиусом окружности – 9,55 мм и внутренним радиусом окружности – 9,35 мм. Значение силы пересчитывается в коэффициент поверхностного натяжения через геометрические параметры кольца аппарата. Расчет по стандартному кольцу производили по следующей формуле:

$$\gamma = f \frac{F}{2\pi (R1+R2)}, \quad (7)$$

где γ – поверхностное натяжение;

F – сила отрыва кольца от поверхности (в Н);

$R1$ и $R2$ – внешние и внутренние радиусы кольца (в метрах);

f – поправочный коэффициент, $f = 0,725$.

Перед началом работы указатель с нониусом устанавливали на нулевое деление отсчетного лимба, и устанавливали кольцо в горизонтальное положение. Кювету с исследуемым образцом помещали на подъемный столик и поднимали его до касания кольцом поверхности раствора. При помощи винта закручивали нить до отрыва кольца. Отмечали положение указателя на лимбе в момент отрыва кольца от поверхности раствора.

Каждый эксперимент был повторен 5 раз для достижения достоверных результатов.

2.4.2. Исследование химических взаимодействий антисептической композиции на основе полигексанида с эндодонтическими ирригантами

Проведено качественное и количественное исследование стабильности и химических взаимодействий антисептической композиции на основе полигексанида с четырьмя широко используемыми ирригантами в эндодонтии:

- 1) раствор гипохлорита натрия (3%);
- 2) раствор перекиси водорода (3%);

3) раствор ЭДТА (этилендиаминтетрауксусная кислота) (17%);

4) раствор хлоргексидина биглюконата (2%-й раствор).

В настоящее исследование были включены следующие препараты:

1) «Лавасепт» (полигексанида гидрохлорид – 20%-й раствор, В. Braun Melsungen AG, Германия). «Лавасепт» содержит полигексаметилен бигуанида гидрохлорид (полигексанид) в качестве действующего вещества и вспомогательные ингредиенты: макрогол-4000, воду для инъекций (рН 5,0–7,0);

2) Перекись водорода (перекись водорода – 3%, Экотекс, Россия). Компоненты: перекись водорода медицинская, стабилизатор бензоат натрия, вода очищенная;

3) «Белодез» (гипохлорит натрия – 3%-й раствор, ВладМиВа, Россия). Компоненты: стабилизированный раствор гипохлорита натрия;

4) «MD Cleanser» (ЭДТА – 17%-й раствор, МЕТА, Южная Корея). Компоненты: ЭДТА, вода, аммиачная вода;

5) «Жидкость для антисептической обработки корневых каналов зубов» (хлоргексидина биглюконат – 2% раствор, Омега-Дент, Россия). Компоненты: хлоргексидина биглюконат, вода.

1. Качественная оценка взаимодействий растворов.

Было проведено смешивание 2,5 мл раствора на основе полигексанида «Лавасепт» (№1) с 2,5 мл каждого из вышеобозначенных растворов (№ 2–5) в мензурках. Визуальная оценка изменения прозрачности смеси растворов производилась спустя 60 минут после первичного контакта.

2. Количественная оценка взаимодействия растворов.

Проведена высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ) для мониторинга реакций раствора на основе полигексанида (№1) с вышеуказанными реагентами и препаратами (№ 2–5) в целях регистрации протекания возможных реакций при комнатной температуре и образования новых продуктов спустя 30 минут, 1 час после первичного контакта. Высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ) – один из эффективных методов разделения сложных смесей веществ, широко применяемый как в аналитической химии, так и в химической технологии. Основой хроматографического разделения является участие компонентов разделяемой смеси в сложной системе Ван-дер-Ваальсовых взаимодействий (преимущественно межмолекулярных) на границе раздела фаз. Как способ анализа, ВЭЖХ входит в состав группы методов, которая, ввиду сложности исследуемых объектов, включает предварительное разделение исходной сложной смеси на относительно простые. Полученные простые смеси анализируются затем обычными физико-химическими методами или специальными методами, созданными для хроматографии.

Высокоэффективная жидкостная хроматография с масс-спектрометрическим детектированием является одним из наиболее перспективных методов для идентификации и количественного определения лекарственных веществ в различных биологических объектах. Метод отличается высокой специфичностью, точностью и возможностью определения веществ в минимальных концентрациях, что позволяет использовать его для количественного определения лекарственных веществ при проведении фармакокинетических исследований и лекарственного мониторинга, что является значимым для клинической лабораторной диагностики.

Анализ выполнялся на ВЭЖХ системе Agilent 1100 (Agilent Technologies, Германия) с УФ (VWD) детектором по длине волны 235 нм, параметры колонки Separon SGX CN (150×3,3 мм, 5 мкм) (Tessek, Чехия). Подвижная фаза состояла из деионизированной воды (растворитель А) и ацетонитрила (растворитель В). Температура колонки поддерживалась на уровне 20 °С с помощью печи. Анализ проводился при постоянной скорости потока 1,0 мл/мин.

Перед началом эксперимента был сделан холостой «вкол» для демонстрации отсутствия примесных пиков с колонки.

Методика исследования препарата «Лавасепт» (20%-й раствор полигексанида гидрохлорида – № 1) была взята из литературных данных опубликованных компанией – HPLC Method for Analysis of Polyhexanide (polyhexamethylene biguanide, PHMB) on BIST B+ by SIELC Technologies (Рисунок 4).

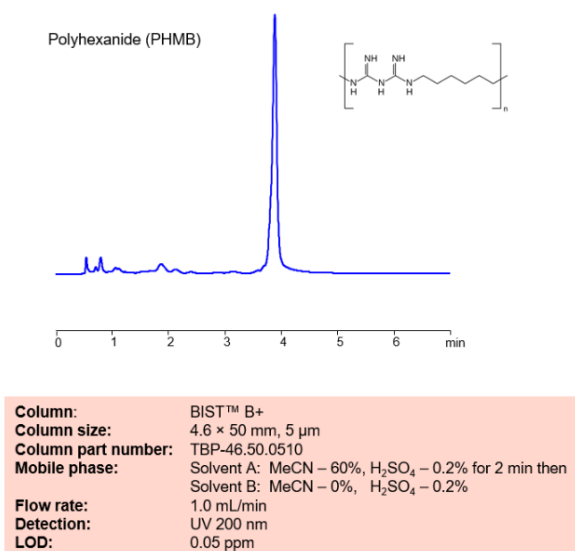


Рисунок 4 – Методика ВЭЖХ исследования полигексанида гидрохлорида по данным компании BIST B+ by SIELC Technologies

3. Анализ исходных реагентов методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ).

Контрольные ВЭЖХ-хроматограммы анализируемых исходных образцов № 1, №4 и №5 были получены для определения характерных пиков, при тех же условиях хроматографирования, что и стандарт образца полигексанида гидрохлорида (жидкостный хроматограф Agilent 1100 с

диодной матрицей и аналитической колонкой Separon SGX CN (150×3,3 мм, 5 мкм)). Исходные образцы растворов № 2 и № 3 не подвергались ВЖЭХ анализу методом инъекций, так как эти препараты не визуализируются на хроматограммах. Условия анализа:

- жидкостной хроматограф – Agilent 1100 с диодной матрицей;
- аналитическая колонка – Separon SGX CN (150×3,3 мм, 5 мкм);
- элюент: А – деионизованная вода, В – ацетонитрил (HPLC gradient grade);
- градиент: 0–1 мин 5% В, 1–7 мин 50% В, 7–10 мин 50% В;
- расход – 0,72 мл/мин, температура термостата колонки – 20 °С, длина волны УФ детектирования – 235 нм;
- ввод пробы № 1 – 1 мкл;
- ввод пробы № 4 – 1 мкл;
- вход пробы № 5 – 20 мкл.

4. ВЭЖХ-анализ реакционной способности смесей растворов.

Изучение реакционной способности раствора «Лавасепт» (20%-й раствор полигексанида гидрохлорида – №1) с растворами 3%-го гипохлорита натрия (№ 2), 3%-й перекиси водорода (№3), 17%-й ЭДТА (№4), 2%-го хлоргексидина биглюконата (№5). Смесей растворов «Лавасепт» (20%-й раствор полигексанида гидрохлорида) с гипохлоритом натрия (3%), перекисью водорода (3%), ЭДТА (17%) и хлоргексидином биглюконатом (2%) перемешивали на магнитной мешалке в течение 30 и 60 минут. Для всех тестов 100 мкл «Лавасепт» смешивали с 2 мл каждого из вышеперечисленных растворов (№ 2, 3, 4, 5). Исследование возможных реакций проводили при комнатной температуре для выявления наличия и образования новых продуктов. Хроматографию реакционных смесей проводили для определения наличия новых продуктов реакции между исследуемыми компонентами. Условия анализа:

- жидкостной хроматограф – Agilent 1100 с диодной матрицей;
- аналитическая колонка – Separon SGX CN (150×3,3 мм, 5 мкм);
- элюент: А – деионизованная вода, В – ацетонитрил (HPLC gradient grade);
- градиент: 0–1 мин 5% В, 1–7 мин 50% В, 7–10 мин 50% В;
- расход – 0,72 мл/мин, температура термостата колонки – 20 °С, длина волны УФ детектирования – 235 нм.

2.5. Исследование цитотоксичности антисептической композиции на основе полигексанида

В эндодонтической практике одним из ключевых факторов успеха является выбор и использование эффективных ирригантов для обработки корневых каналов. Современные антисептики, такие как гипохлорит натрия и хлоргексидин, демонстрируют высокую

антимикробную активность, однако их использование связано с рядом недостатков, включая токсичность в отношении соматических клеток. Необходимым является проведение исследования в отношении влияния антисептической композиции на основе ПГ на жизнеспособность соматических клеток для выявления наличия рисков неблагоприятных последствий заапикальной экструзии полигексанида.

Настоящее исследование проведено на культурах мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток (ММСК) подвижной части десны.

В работе были использованы следующие материалы:

Антисептические растворы:

1) «Жидкость для антисептической обработки корневых каналов зубов» (хлоргексидина биглюконат – 2%-й раствор, Омега-дент, Россия);

2) 0,1% и 0,2% «Лавасепт» (полигексанида гидрохлорид – 20%-й раствор, B.Braun Melsungen AG, Германия).

«Лавасепт» (20% раствор на основе полигексанида) разводили до рекомендованных производителем терапевтических концентраций 0,1% и 0,2%. 0,2%-й раствор «Лавасепт» готовили путем разведения исходного 20%-ого раствора. 1 мл 20%-ого раствора на основе полигексанида помещали в мерную колбу на 100 мл и доводили объем до метки дистиллированной водой.

0,1%-й раствор «Лавасепт» готовили путем разведения ранее полученного 0,2% раствора. 25 мл 0,2%-ого раствора «Лавасепт» помещали в мерную колбу на 50 мл и доводили объем до метки дистиллированной водой. Раствор хлоргексидина биглюконата изначально использовали в рабочей концентрации 2%.

Материалы. Для культуральных работ использовали чашки Петри (Corning, США) различного диаметра, серологические пипетки, центрифужные пробирки различных объемов (все Corning, США), пробирки для проточного цитофлуориметра (Sarstedt, Германия), микропробирки (Eppendorf, Германия), автоматические пипетки и наконечники для автоматических пипеток (Corning, США).

Оборудование. В работе использовали ламинарный шкаф HeraSafe15(США), CO₂-инкубатор Binder (Германия), световой фазово-контрастный инвертированный микроскоп Leica DM5000B (Германия), центрифугу Eppendorf 5117R (Германия), вортекс-центрифугу (Elmi, Латвия), водяную баню (BioSan, США), проточный цитометр BD AccuriC6 (Accuri Cytometres Inc, США), аналитические весы Adventure (Ohaus, Китай), миллипоровые фильтры (Millipore, США), сосуды Дьюара для жидкого азота (НПО Гелиймаш, Россия), автоматические пипетки (Corning, США), счетчик клеток Countess II (Invitrogene, США), низкотемпературный холодильник (Sanyo, Япония), термостат (Binder, Германия), фармацевтический холодильник (Sanyo, Япония).

1. Культивирование ММСК

ММСК десны, полученные из банка клеток федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии», Москва, Россия, переносили в новую среду ДМЕМ-F12 с 5%-м ФТС, 200 ед./мл пенициллина, 200 мг/мл стрептомицина, 200 ед./мл амфотерицина В, инкубировали при 4 °С в течение 4 часов, после чего подвергали ферментативной обработке 0,15%-м раствором коллагеназы II типа (Sigma-Aldrich, США), при 4 °С в течение 12 часов. По окончании инкубации, активность фермента инактивировали добавлением избыточного объема ДМЕМ-F12 с 5%-м ФТС, после чего центрифугировали полученную суспензию клеток при 400g в течение 10 минут.

Для получения первичной культуры ММСК десны, полученную суспензию клеток дважды отмывали средой ДМЕМ-F12 с 10% ФТС и в той же среде переносили в культуральные матрасы, с плотностью посадки 3×10^5 клеток/см². По достижении монослоя, клетки снимали с поверхности пластика при помощи 0,05% раствора трипсина – ЭДТА (StemCell technologies, США). Клетки культивировали в стандартных условиях при 37 °С и 5% CO₂, до 4-го пассажа, с заменой среды каждые 3 суток.

Для подсчета и оценки жизнеспособности клеток использовали автоматический счетчик клеток Countess II (Invitrogen, США).

Для определения жизнеспособности клеток культуру снимали с подложки, для чего трижды промывали фосфатно-солевым буфером (ФСБ, Панэко, Россия), затем добавляли 0,05%-й раствор трипсина и контролировали процесс открепления клеток. После полного открепления, трипсин инактивировали отмывочной средой (ДМЕМ-F12 с 1%-м ФТС), переносили в пробирки и центрифугировали при 300 g в течение 10 минут, после чего полученную суспензию разводили в 10 мл среды роста.

Подсчет клеток и определение жизнеспособности осуществлялся автоматически с применением счетчика клеток Countess II, в одноразовых слайдах.

Для определения жизнеспособности клеток с помощью счетчика клеток, аликвоту клеток разводят с трипановым синим, в разведении 9:1, выдерживали 5 минут, после чего 10 мкл полученной суспензии помещали в слайд и производили измерения. Прибор автоматически подсчитывал количество живых и мертвых клеток и выдавал значения в процентном соотношении. Жизнеспособность культур клеток составляла около 95±2%.

2. Определение жизнеспособности

Жизнеспособность МСК определяли методом проточной цитофлуориметрии на приборе Accuri C6 (BD, США) с использованием набора Annexin V/PI (SCI-Store, Россия), согласно инструкции производителя. Для проведения анализа клетки снимали с культуральной посуды при помощи раствора трипсин-ЭДТА (0,05%), который затем ингибировали полной ростовой

средой. Клеточную суспензию отмывали фосфатным буфером и центрифугировали (5 минут, 300g). Осадок (не менее 1 млн клеток) ресуспендировали в 94 мкл предварительно охлажденного при 4С связывающего буфера (SCI-Store, Россия), с добавлением 5 мкл пропидия йодида (SCI-Store, Россия), и 1 мкл аннексина (SCI-Store, Россия). Образцы инкубировали (10 минут, 4С в темноте), после чего добавляли по 200 мкл чистого связывающего буфера и проводили анализ.

Наличие ионов Ca^{2+} и Mg^{2+} обуславливает связывание аннексина с фосфатидилсерином, который перемещается с внутренней на внешнюю сторону мембраны клетки в зависимости от этапа апоптоза. Йодид пропидия проникает в клетку и связывается с ДНК при разрушении мембраны и, таким образом, клетки, позитивно окрашенные по двум исследуемым маркерам, относятся к поздней стадии гибели клеток.

Для определения жизнеспособности клеток при воздействии различных концентраций раствора на основе полигексанида (0,1%, 0,2% «Лавасепт») и хлоргексидина биглюконата (2%) ММСК десны 4-го пассажа, снимали с культуральных матрасов, подсчитывали число клеток на счетчике, после чего определяли жизнеспособность на проточном цитометре до воздействия (контрольные значения), а в последствии через 10 и 30 минут после воздействия исследуемыми веществами. Для чего к суспензии клеток вносили небольшое количество растворов «Лавасепт» и хлоргексидина биглюконата, до исследуемой концентрации в суспензии. Необходимо отметить, что при добавлении как обеих концентраций раствора «Лавасепт», так и хлоргексидина биглюконата, к суспензии клеток в среде роста, наблюдалось помутнение раствора. В связи с этим было предложено использовать для приготовления суспензии клеток среду без сыворотки, как для контрольных измерений, так и для опытных.

Интенсивность апоптоза оценивали по связыванию клетками двух маркеров – аннексина V (AnV) и пропидий йодида (PI) с помощью набора реактивов Annexin V/PI (SCI-Store, Россия). Результаты выражали в процентах от общего числа клеток. Аннексин V применяли для выявления клеток, вступивших в апоптоз (аннексин V + клетки). Пропидий йодид (PI) употребляли в качестве маркера жизнеспособности клеток (аннексин V-PI-клетки) и клеточного некроза (аннексин V-PI + клетки). Аннексин- V связывается с фосфотидилсерином, выходящим на поверхность клеточной мембраны в ранней стадии апоптоза. Пропидий йодид (PI) связывается с ДНК разрушенных клеток и является маркером поздней стадии апоптоза или некроза.

В каждом образце анализировали не менее 10000 клеток. Количество повторов для каждого эксперимента – 5.

2.6. Исследование клиническо-рентгенологической эффективности ирригации корневых каналов зубов антисептической композицией на основе полигексанида при лечении хронического апикального периодонтита

Оптимальное эндодонтическое лечение строится на взаимодействии методик механической и медикаментозной обработок инфицированных корневых каналов. Зачастую, неполноценное устранение патогенной микробной флоры из системы каналов опосредует возникновение вторичных эндодонтических инфекций, более резистентных к последующей медикаментозной терапии.

В связи с выше обозначенным, в целях определения клинической эффективности ирригации корневых каналов зубов антисептической композицией на основе полигексанида при лечении хронического апикального периодонтита, было проведено стоматологическое обследование и эндодонтическое лечение 96 пациентов от 18 до 65 лет. У всех пациентов были диагностированы различные формы хронического верхушечного периодонтита (вне обострения) – код по МКБ-10: K04.5. Хронический апикальный периодонтит. Диагноз был поставлен на основании соответствия клинико-рентгенологической симптоматики пациентов данным, описанным в Клинических рекомендациях (протоколах лечения) при диагнозе болезни периапикальных тканей от 30 сентября 2014 года (актуализированы 20 декабря 2024 года).

Все пациенты, включенные в исследование, были осведомлены о целях и ходе манипуляций, были подписаны и получены индивидуальные добровольные согласия и информационные листки. Методы взаимодействия с пациентами, используемые в настоящей работе, были одобрены локальным этическим комитетом федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы» протоколом № 23 от 21 декабря 2023 г.

В ходе проведения лабораторной части работы были выявлены определенные преимущества 0,2%-ого раствора на основе полигексанида по сравнению с 0,1%-м раствором. Вследствие обозримого преимущества 0,2%-го «Лавасепт» именно эта концентрация препарата была включена в клиническое исследование в составе экспериментального протокола.

Пациенты были случайным образом распределены на 2 группы, в зависимости от применяемого протокола ирригации корневых каналов зубов.

1) первая группа (контрольная группа) – ирригация корневых каналов проводилась с помощью стандартного ирригационного протокола (3%-й раствор гипохлорита натрия без нагрева и звуковой/ультразвуковой активации, общее время экспозиции в КК не менее 30 минут; дистиллированная вода; 17%-й раствор ЭТДА, время экспозиции в КК не менее 2 минут) – 47 пациентов;

2) вторая группа (экспериментальная группа) – ирригация корневых каналов проводилась с помощью антисептической композиции на основе полигексанида (0,2%-й раствор «Лавасепт») без нагрева и звуковой/ультразвуковой активации, время экспозиции в КК не менее 60 минут; 17%-й раствор ЭТДА, время экспозиции в КК не менее 2 минут – 49 пациентов;

Распределение больных с хроническим верхушечным периодонтитом по полу и возрасту представлены в Таблицах 1, 2.

Таблица 1 – Распределение больных с хроническим периодонтитом в первой группе по полу и возрасту

Нозология	Абс.	Возраст 18–44			Возраст 45–59			Возраст 60–65		
	47	23			14			10		
		Кол-во, 48,94%	М, 58%	Ж, 42%	Кол-во, 29,79%	М, 58%	Ж, 42%	Кол-во, 21,28%	М, 58%	Ж, 42%
К04.5. Хронический апикальный периодонтит	48,96%	23	13,3	9,7	14	8,1	5,9	10	5,8	4,2

Таблица 2 – Распределение пациентов с хроническим периодонтитом во второй группе по полу и возрасту

Нозология	Абс.	Возраст 18–44			Возраст 45–59			Возраст 60–65		
	49	25			15			9		
		Кол-во, 51,02%	М, 58%	Ж, 42%	Кол-во, 30,61%	М, 58%	Ж, 42%	Кол-во, 18,37%	М, 58%	Ж, 42%
К04.5. Хронический апикальный периодонтит	51,04%	25	14,5	10,5	15	8,7	6,3	9	5,22	3,78

Вышеприведенные данные свидетельствуют о том, что распределение пациентов в группах по возрасту и полу статистически сопоставимо.

Необходимым является обозначение критериев включения, невключения и исключения больных из исследования. Так, критериями включения в настоящее исследование являлись:

- возраст старше 18 лет и младше 65 лет;
- подписанное информированное согласие пациента и добровольное желание пациента участвовать в исследовании;
- диагностированный хронический апикальный периодонтит (вне обострения);
- эндодонтическое лечение исследуемого зуба проводится впервые;
- отсутствие в анамнезе антибиотикотерапии в течение последних 3 месяцев.

Критерии невключения в работу были следующие:

- возраст младше 18 и старше 65 лет;
- диагностированное обострение хронического апикального периодонтита;
- ранее проведенное эндодонтическое лечение исследуемого зуба;
- вертикальные фуркационные переломы;
- трещина корня зуба;
- подвижность зуба 3-й степени;
- резорбция костной ткани более $\frac{1}{2}$ длины корня зуба;
- перфорации и резорбции корня зуба;
- беременные женщины на любом сроке;

- отягощенный аллергологически анамнез;
- злокачественные новообразования различных органов и систем;
- острое нарушение сердечной деятельности;
- туберкулез и его осложнения, ВИЧ, вирусные гепатиты, сифилис;
- бронхиальная астма, бронхоэктатическая болезнь легких;
- другие общесоматические заболевания в стадии декомпенсации;
- непереносимость исследуемого ирриганта;
- принятие антибактериальных препаратов в течение последних 3 месяцев по любым причинам.

В рамках настоящего исследования, критериями исключения пациентов из участия считались:

- добровольное желание пациента завершить участие в исследовании на любом из этапов;
- установление факта приема антимикробных препаратов по любым причинам на момент взятия микробиологических образцов и 3 месяцами ранее;
- установление факта беременности пациентки;
- несоблюдение пациентом протокола исследования;
- установление факта декомпенсации общесоматических заболеваний у пациента.

Все включенные в исследование больные были проинформированы о ходе работы, ознакомлены с информационным листком пациента и добровольно подписали установленную форму информированного согласия. Также стоит отметить, всем больным эндодонтическое лечение исследуемых зубов проводилось впервые.

В целях диагностики хронического апикального периодонтита и определения показаний к эндодонтическому лечению были проведены основные и вспомогательные методы стоматологического обследования. В данном случае основными методами обследования являлись: опрос, осмотр пациента, пальпация, перкуссия и зондирование твердых тканей зуба; вспомогательными методами являлись: рентгенологическое исследование (внутриротовая прицельная рентгенография, ортопантомография, конусно-лучевая компьютерная томография), электроодонтодиагностика, температурная проба.

В ходе опроса выяснялись жалобы пациента, анамнез заболевания (время появления симптомов заболевания, их выраженность и продолжительность, динамика развития заболевания, наличие/отсутствие самостоятельно принимаемых мер по устранению симптомов, наличие/отсутствие периодов обострения/исчезновения симптомов патологии), анамнез жизни (наличие/отсутствие общесоматических патологий, аллергологический анамнез, условия жизни, характер питания, меры индивидуальной гигиены полости рта и используемые средства и т.д.).

Осмотр пациента включал внешний осмотр челюстно-лицевой области и внутриротовой осмотр. При внешнем осмотре оценивали конфигурацию и симметрию лица, цвет кожи и

видимых слизистых оболочек, склер глаз, наличие первичных и/или вторичных элементов поражения кожных покровов и губ.

Пальпацией оценивали состояние мягких тканей челюстно-лицевой области при наличии асимметрии, а также состояние регионарных лимфатических узлов (поднижнечелюстных с обеих сторон, подподбородочных) и височно-нижнечелюстных суставов.

В ходе внутриротового осмотра определяли состояние свободной и прикрепленной десны, переходной складки, оценивали наличие/отсутствие симптома вазопареза в области причинного зуба, высоту прикрепления уздечек верхней и нижней губ, слизистых тяжей, глубину преддверия полости рта, цвет и увлажненность слизистых оболочек полости рта, наличие на них первичных и/или вторичных элементов поражения, осматривали зоны выводных протоков больших слюнных желез, язык и его уздечку. Также оценивали количество, цвет, размер и положение зубов, наличие/отсутствие кариозных и некариозных поражений твердых тканей зуба, наличие/отсутствие неминерализованных и минерализованных назубных отложений.

Проводились зондирование твердых тканей зуба с целью обнаружения кариозных поражений, а также определения состоятельности имеющихся прямых и непрямых реставраций, вертикальная перкуссия зуба, пальпация переходной складки, определение подвижности зубов.

Вспомогательными методами диагностики, использованными в данном исследовании, были рентгенологическое исследование и электроодонтодиагностика.

Рентгенологическое исследование включало в себя получение прицельных внутриротовых рентгенограмм (система компьютерной стоматологической радиографии Schick CDR, Шик Текнолоджиз, Инк., США), а также, в некоторых случаях, ортопантограмм (аппарат рентгеновский панорамный ORTHOPHOS XG, Sirona Dental Systems GmbH, Германия), КЛКТ-снимков (аппарат рентгеновский медицинский диагностический стоматологический New Tom 3G, Nim S.r.l., Италия).

По данным рентген-диагностики определялись наличие периапикального поражения костной ткани, что необходимо для подтверждения диагноза K04.5 Хронический апикальный периодонтит, особенности анатомии систем корневых каналов исследуемых зубов, динамика заживления очага деструкции кости через 6, 12 месяцев.

Для определения витальности пульпы зуба использовали метод электроодонтодиагностики при помощи аппарата ««Estus Pulp» (Геософт, Россия).

Общий для всех групп пациентов инициальный протокол эндодонтического лечения будет представлен ниже.

Производилась аппликационная (гель-паста на основе 20% бензокаина «ДиСиЛан», Эстэйд-Сервисгруп, Россия) и инфильтрационная или проводниковая анестезия (Ульттракаин Д-С форте: р-р д/инъекц. 40 мг артикаина гидрохлорид + 10 мкг эpineфрина /1 мл, картриджи 1.7

мл) в зависимости от групповой принадлежности зуба, удаление мягкого налета с поверхностей зуба с помощью профилактической пасты (профилактическая паста «CLEANIC» без фторида, Kerr, США) и циркулярной щеточки, изоляция рабочего поля коффердамом (латексные листы Blossom 0,18мм, Blossom, США), препарирование кариозной полости/несостоятельной прямой реставрации с помощью турбинного и/или механического наконечника и боров, соответственно решению необходимых задач (алмазные боры различных форм, твердосплавные боры различных форм), создание прямолинейного эндодонтического доступа. Далее производилось создание «ковровой дорожки» ручными К-файлами (MANI, Япония) ISO 06–20, 02 конусность (21, 25, 28, 31 мм в зависимости от длины корневых каналов), определение рабочей длины корневого канала с помощью апекс-локатора Irex-Locator (Nakanishi Inc., Япония), механическая обработка каналов вращающимися никель-титановыми инструментами RaCe (FKG Dentaire Swiss dental products, Швейцария) 25.06 на 1/3-2/3 длины корневого канала (глубина прохождения зависела от исходных анатомических особенностей КК), 25.04 на всю рабочую длину, 25.06 на всю рабочую длину, 30.04 на всю рабочую длину.

Протокол ирригации корневых каналов был различным в 2 группах пациентов. Все ирригационные растворы под небольшим давлением доставлялись в КК при помощи эндодонтических шприцев (Омега-Дент, Россия), кончик иглы вводился на 2–5 мм выше рабочей длины, глубина погружения контролировалась стоппером, исходя из ранее полученных данных о рабочей длине корневого канала. Медикаментозная обработка проводилась после каждого этапа механического формирования канала. При необходимости на этапах механической обработки использовался эндолубрикант на основе 15%-й ЭДТА – RC Prep (Premier, США).

В первой группе в ходе инструментальной обработки корневых каналов использовали ирригационный раствор «Белодез» (3%-й раствор гипохлорита натрия, ВладМиВа, Россия) без нагрева и звуковой/ультразвуковой активации, суммарное время экспозиции в корневом канале составляло не менее 30 минут, далее производилось промывание КК дистиллированной водой для эвакуации раствора, в качестве финишной ирригации проводили внесение раствора «MD Cleanser» (17%-й раствор ЭДТА, Meta, Южная Корея), время экспозиции – не менее 2 минут, промывание дистиллированной водой, внесение 3%-го раствора гипохлорита натрия, время экспозиции – 1 минута с пассивной ультразвуковой активацией (Эндочак и U-файлы MANI, Япония), промывание корневого канала дистиллированной водой.

Во второй группе в ходе механической обработки корневых каналов использовали раствор антисептической композиции на основе полигексанида (0,2%-й раствор «Лавасепт», Б.Браун Мельзунген АГ, Швейцария) без нагрева и звуковой/ультразвуковой активации, время экспозиции в КК не менее 60 минут, далее производилось промывание КК дистиллированной водой для эвакуации раствора, в качестве финишной ирригации проводили внесение раствора

«MD Cleanser» (17%-й раствор ЭДТА, Meta, Южная Корея), время экспозиции – не менее 2 минут, промывание дистиллированной водой, внесение раствора на основе полигексанида (0,2%-й раствор «Лавасепт»), время экспозиции – 2 минуты без активации, промывание корневого канала дистиллированной водой.

По завершении механической и медикаментозной обработки, корневые каналы высушивали бумажными абсорберами (Dispodent, США). Далее производили процедуру obturation корневых каналов методом латеральной конденсации при помощи спредеров различных размеров (Mani, Япония), длина погружения была отмечена стоппером и составляла на 2мм меньше рабочей длины, гуттаперчевых штифтов (Dispodent, США), силера на основе эпоксидных смол (AH Plus, DENTSPLY SIRONA Inc., Charlotte, США). Метод восстановления коронковой части зуба выбирали по показаниям (прямая или непрямая реставрации).

При наличии постоперационной чувствительности или при постпломбировочных болях пациентам обеих групп в назначениях указывали препарат из группы НПВС в таблетированной форме (Нимесулид [Nimesulide], 100 мг), не более чем на 3 дня.

Результативность проведенного эндодонтического лечения в обеих группах оценивалась по отдаленным результатам, включающим в себя наличие какой-либо симптоматики у пациента и рентгенологическим данным спустя 6 и 12 месяцев после лечения.

2.7. Статистическая обработка результатов

Для анализа информации был использован язык статистического программирования R. Визуализация результатов осуществлялась с помощью пакета «ggplot2». Для описания количественных переменных рассчитывались следующие показатели: минимальное значение (min), максимальное значение (max), медиана (M), первый квартиль (Q1) и третий квартиль (Q3). В случае соответствия нормальному распределению дополнительно определялись среднее значение и стандартное отклонение ($m \pm SD$).

Для категориальных переменных указывались абсолютные и относительные частоты (в процентах). Для анализа количественных данных использовали U-критерий Манна – Уитни или t-критерий Стьюдента при подтвержденной нормальности распределения. Для категориальных переменных проводилось сравнение групп с использованием точного критерия Фишера или критерия χ^2 (хи-квадрат).

Для множественных сравнений между более чем двумя группами применялся однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA); при выявлении статистически значимых различий проводилась апостериорная проверка с использованием критерия Тьюки (Tukey HSD test).

В качестве уровня статистической значимости принималось значение $p < 0,05$. Для контроля уровня ложных открытий (FDR) использовалась процедура Бенжамини – Хохберга (Benjamini–Hochberg correction).

Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Результаты определения микрофлоры корневых каналов при хроническом апикальном периодонтите и оценки микробиологического спектра активности раствора на основе полигексанида в отношении данной микробной флоры

3.1.1. Результаты определения микрофлоры корневого канала при хроническом апикальном периодонтите

Определение микробного состава в инфицированных корневых каналах является одним из основных источников для подбора корректной антисептической и/или антимикробной терапии как в эндодонтии, так и в общей медицине в целом.

Знание основных микроорганизмов, вызывающих инфекционно-воспалительные заболевания верхушечного периодонта способно положительно повлиять на подбор, а впоследствии и качество местной медикаментозной терапии хронического апикального периодонтита.

В 35 полученных микробиологических образцах от 35 пациентов были обнаружены бактерии и грибы, относящиеся к 5 филотипам и 15 семействам в различных концентрациях КОЕ. Бактериальные филотипы были представлены следующими таксономическими группами: *Bacillota* (40%), *Actinomycetota* (26,7%), *Bacteroidota* (13,3%) и *Pseudomonadota* (6,7%). Грибы из семейства *Debaryomycetaceae* относились к филотипу *Ascomycota* (6,7%) (Рисунок 5).

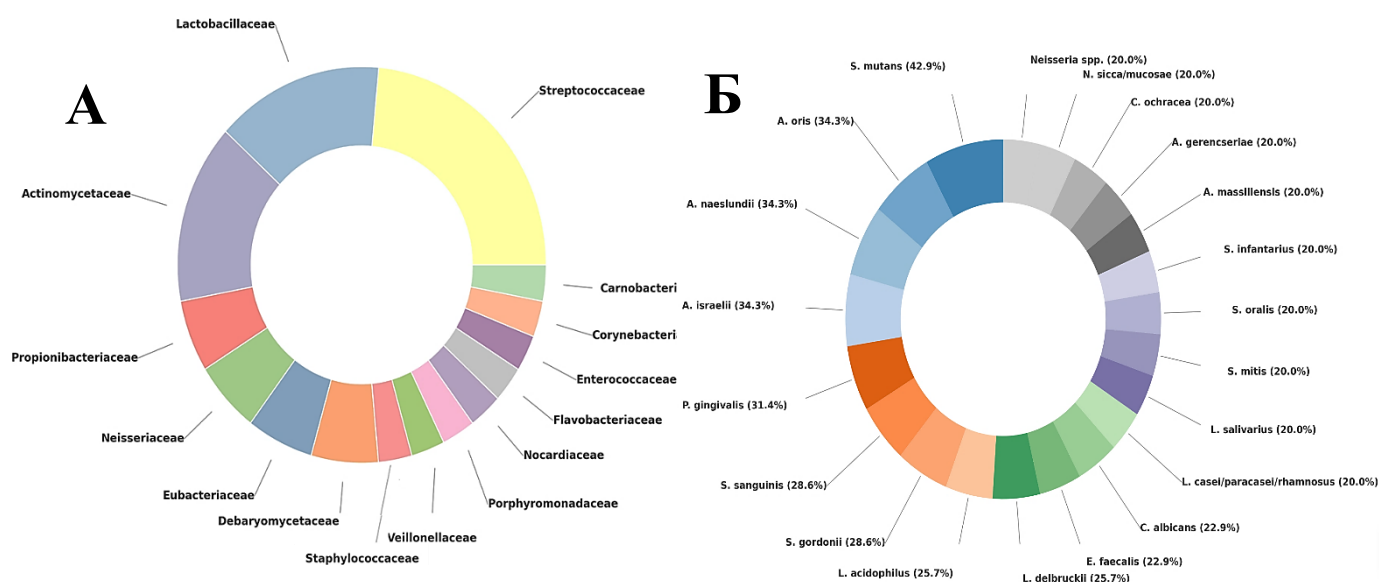


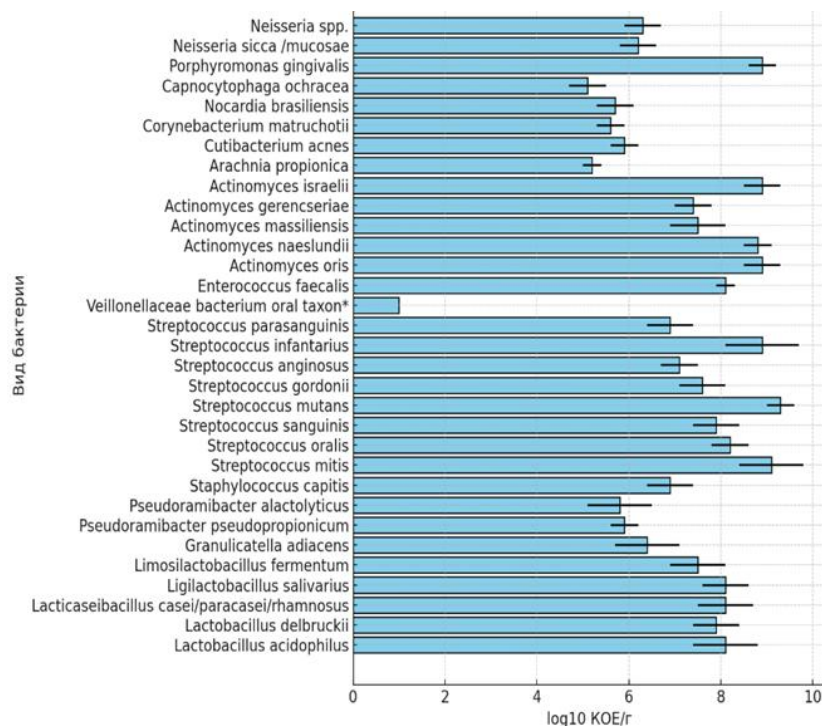
Рисунок 5 – А – относительное количество бактериальных семейств, выделенных от пациентов с хроническим апикальным периодонтитом. Б – наиболее часто выделяемые бактерии от пациентов с хроническим апикальным периодонтитом (≥ 20%)

Таблица 3 – Распределение идентифицированных микроорганизмов и грибов по таксономической принадлежности и образцам

Филотип	Семейство	Вид	Число обнаружений (кол-во образцов (%))	M ± SD log ₁₀ КОЕ/г
Bacillota	Lactobacillaceae	Lactobacillus acidophilus	9 (25.71%)	8,1±0.7
		Lactobacillus delbruckii	9 (25.71%)	7.9±0.5
		Lactocaseibacillus casei/paracasei/rhamnosus	7 (20.00%)	8.1±0.6
		Ligilactobacillus salivarius	7 (20.00%)	8.1±0.5
		Limosilactobacillus fermentum	5 (14.29%)	7.5±0.6
	Carnobacteriaceae	Granulicatella adiacens	3 (8.57%)	6.4±0.7
	Eubacteriaceae	Pseudoramibacter pseudopropionicum	4 (11.43%)	5.9±0.3
		Pseudoramibacter alactolyticus	5 (14.29%)	5.8±0.7
	Staphylococcaceae	Staphylococcus capitis	5 (14.29%)	6.9±0.5
	Streptococcaceae	Streptococcus mitis	7 (20.00%)	9.1±0.7
		Streptococcus oralis	7 (20.00%)	8.2±0.4
		Streptococcus sanguinis	10 (28.57%)	7.9±0.5
		Streptococcus mutans	15 (42.86%)	9.3±0.3
		Streptococcus gordonii	10 (28.57%)	7.6±0.5
		Streptococcus anginosus	6 (17.14%)	7.1±0.4
		Streptococcus infantarius	7 (20.00%)	8.9±0.8
		Streptococcus parasanguinis	5 (14.29%)	6.9±0.5
Veillonellaceae		Veillonellaceae bacterium oral taxon*	1 (2.86%)	5.2
Enterococcaceae		Enterococcus faecalis	8 (22.86%)	8.1±0.2
Actinomycetota	Actinomycetaceae	Actinomyces oris	12 (34.29%)	8.9±0.4
		Actinomyces naeslundii	12 (34.29%)	8.8±0.3
		Actinomyces massiliensis	7 (20.00%)	7.5±0.6
		Actinomyces gerencseriae	7 (20.00%)	7.4±0.4
		Actinomyces israelii	12 (34.29%)	8.9±0.4
	Propionibacteriaceae	Arachnia propionica	3 (8.57%)	5.2±0.2
		Cutibacterium acnes	4 (11.43%)	5.9±0.3
	Corynebacteriaceae	Corynebacterium matruchotii	6 (17.14%)	5.6±0.3
Bacteroidota	Nocardiaceae	Nocardia brasiliensis	5 (14.29%)	5.7±0.4
	Flavobacteriaceae	Capnocytophaga ochracea	7 (20.00%)	5.1±0.4
	Porphyromonadaceae	Porphyromonas gingivalis	11 (31.43%)	8.9±0.3
Pseudomonadota	Neisseriaceae	Neisseria sicca /mucosae	7 (20.00%)	6.2±0.4
		Neisseria spp.	7 (20.00%)	6.3±0.4
Ascomycota	Debaryomycetaceae	Candida dubliniensis	3 (8.57%)	
		Candida albicans	8 (22.86%)	
Всего				
5	15	35	35 (100%)	

Примечание – среднее значение – М, стандартное отклонение – SD, новый вид – «*»

Также в ходе определения видовой принадлежности микроорганизмов, была выделена бактерия, не идентифицирующаяся путем MALDI-TOF MS. После секвенирования 16s рРНК с использованием универсальных бактериальных праймеров, была определена причастность данного микроорганизма к семейству *Veillonellaceae*.



Примечание – Каждая горизонтальная полоса представляет среднее значение (M), а ошибка на концах полосы – стандартное отклонение (SD)

Рисунок 6 – Количество бактерий в образцах, выраженное в log₁₀ КОЕ/г

Соответственно, после анализа полученных данных, можно сделать вывод о том, что преобладающей флорой у пациентов, включенных в настоящее исследование, были бактерии таксономических единиц *Bacillota*, а именно *Lactobacillus acidophilus* (25,71%), *Streptococcus sanguinis* (28,57%), *Streptococcus mutans* (42,86%), *Streptococcus gordonii* (28,57%), также *Actinomycetota* – *Actinomyces oris* (34,29%), *Actinomyces naeslundii* (34,29%), *Actinomyces israelii* (34,29%), и *Bacteroidota* – *Porphyromonas gingivalis* (31,43%), что говорит о смешанной флоре корневых каналов (Таблица 3, Рисунок 6). Представлены как аэробные, так и анаэробные микроорганизмы, опосредующие формирование патогенетических механизмов поддержания периапикального очага деструкции костной ткани за счет выделения различных токсических и антигенных субстанций, через иммунные механизмы остеобласт-зависимо коактивирующих остеокласты.

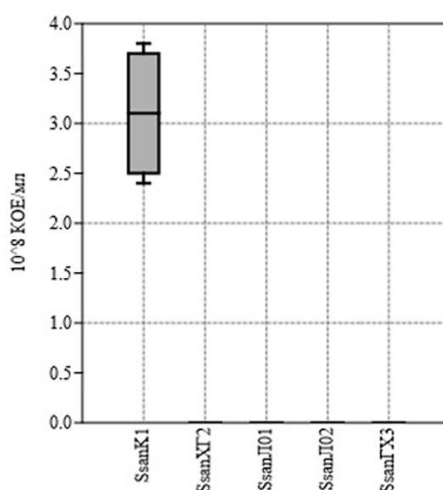
Интересным является факт, что даже при первичной эндодонтической инфекции у определенного количества пациентов были идентифицированы *Enterococcus faecalis* (22,86%), *Candida albicans* (22,86%). Наличие в микрофлоре корневых каналов данных патогенов может говорить о возможной устойчивости эндодонтической инфекции к элиминации и повышении

рисков неудачи лечения в случае недостаточного устранения вышеобозначенных организмов из системы корневых каналов.

3.1.2. Результаты определения антибактериальной активности раствора на основе полигексанида при кратковременной экспозиции антисептика с микроорганизмами в среде культивирования

В данной части работы был определен промежуток времени для контакта микроорганизмов с антисептическими растворами в 1 час, что моделирует время антимикробной терапии корневых каналов при эндодонтическом лечении. Выбор обоснован средней продолжительностью суммарной экспозиции ирригантов в корневом канале.

Как видно из Рисунка 7, хлоргексидина биглюконат в концентрации 2%, «Лавасепт» в концентрациях 0,1% и 0,2% и гипохлорит натрия в концентрации 3% оказывают бактерицидное действие в отношении *Streptococcus sanguinis* в равной степени выраженности, о чем свидетельствует отсутствие роста спустя один час инкубации культуры микроорганизма вместе с антисептическими растворами.

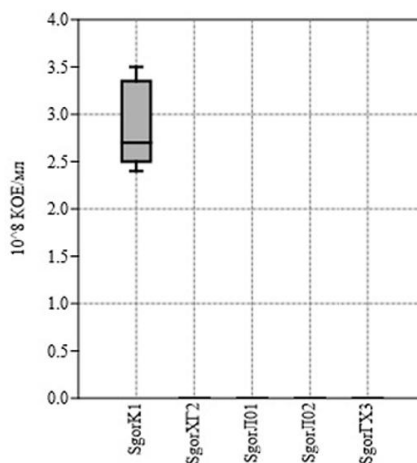


Примечание – SsanK1 – контроль роста *Streptococcus sanguinis* на среде культивирования без внесения антисептического раствора после 1 часа инкубации, SsanXГ2 – рост *Streptococcus sanguinis* на среде культивирования с внесением хлоргексидина биглюконата 2%, SsanЛ01 – рост *Streptococcus sanguinis* на среде культивирования с внесением 0,1% раствора «Лавасепт», SsanЛ02 – рост *Streptococcus sanguinis* на среде культивирования с внесением 0,2% раствора «Лавасепт», SsanГХ3 – рост *Streptococcus sanguinis* на среде культивирования с внесением гипохлорита натрия 3%

Рисунок 7 – *Streptococcus sanguinis*

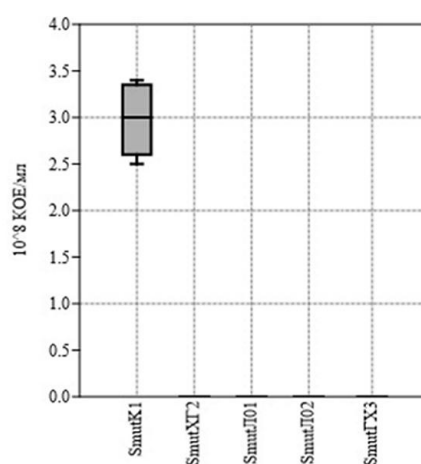
Рисунок 8 демонстрирует, что хлоргексидина биглюконат в концентрации 2%, «Лавасепт» в концентрациях 0,1% и 0,2% и гипохлорит натрия в концентрации 3% оказывают бактерицидное действие в отношении *Streptococcus gordonii* в равной степени выраженности, о чем свидетельствует отсутствие роста спустя один час инкубации культуры микроорганизма вместе с антисептическими растворами.

Рисунок 9 иллюстрирует, что хлоргексидина биглюконат в концентрации 2%, «Лавасепт» в концентрациях 0,1% и 0,2% и гипохлорит натрия в концентрации 3% оказывают бактерицидное действие в отношении *Streptococcus mutans* в равной степени выраженности, о чем свидетельствует отсутствие роста спустя один час инкубации культуры микроорганизма вместе с антисептическими растворами.



Примечание – SgorK1– контроль роста *Streptococcus gordonii* на среде культивирования без внесения антисептического раствора после 1 часа инкубации, SgorXГ2– рост *Streptococcus gordonii* на среде культивирования с внесением хлоргексидина биглюконата 2%, SgorЛ01 – рост *Streptococcus gordonii* на среде культивирования с внесением 0,1% раствора «Лавасепт», SgorЛ02 – рост *Streptococcus gordonii* на среде культивирования с внесением 0,2% раствора «Лавасепт», SgorГХ3 – рост *Streptococcus gordonii* на среде культивирования с внесением гипохлорита натрия 3%

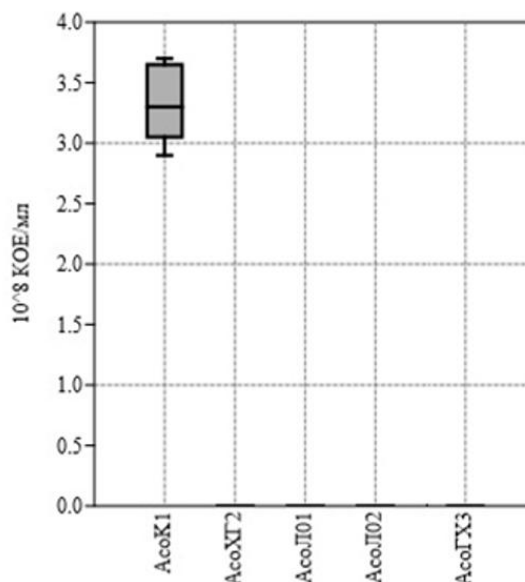
Рисунок 8 – *Streptococcus gordonii*



Примечание – SmutK1– контроль роста *Streptococcus mutans* на среде культивирования без внесения антисептического раствора после 1 часа инкубации, SmutXГ2– рост *Streptococcus mutans* на среде культивирования с внесением хлоргексидина биглюконата 2%, SmutЛ01 – рост *Streptococcus mutans* на среде культивирования с внесением 0,1% раствора «Лавасепт», SmutЛ02 – рост *Streptococcus mutans* на среде культивирования с внесением 0,2% раствора «Лавасепт», SmutГХ3 – рост *Streptococcus mutans* на среде культивирования с внесением гипохлорита натрия 3%

Рисунок 9 – *Streptococcus mutans*

Рисунок 10 иллюстрирует, что хлоргексидина биглюконат в концентрации 2%, «Лавасепт» в концентрациях 0,1% и 0,2% и гипохлорит натрия в концентрации 3% оказывают бактерицидное действие в отношении *Actinomyces oris* в равной степени выраженности, о чем свидетельствует отсутствие роста спустя один час инкубации культуры микроорганизма вместе с антисептическими растворами.

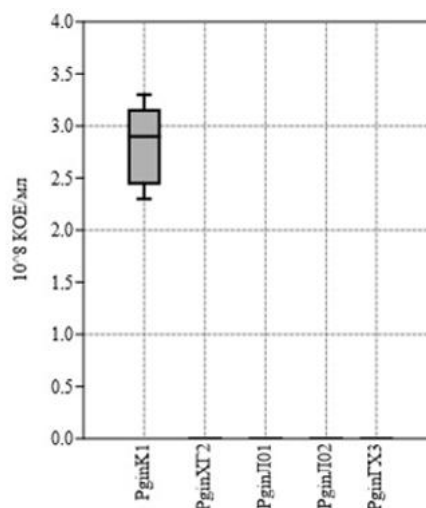


Примечание – AcoK1– контроль роста *Actinomyces oris* на среде культивирования без внесения антисептического раствора после 1 часа инкубации, AcoXГ2– рост *Actinomyces oris* на среде культивирования с внесением хлоргексидина биглюконата 2%, AcoЛ01 – рост *Actinomyces oris* на среде культивирования с внесением 0,1% раствора «Лавасепт», AcoЛ02 – рост *Actinomyces oris* на среде культивирования с внесением 0,2% раствора «Лавасепт», AcoГХ3 – рост *Actinomyces oris* на среде культивирования с внесением гипохлорита натрия 3%

Рисунок 10 – *Actinomyces oris*

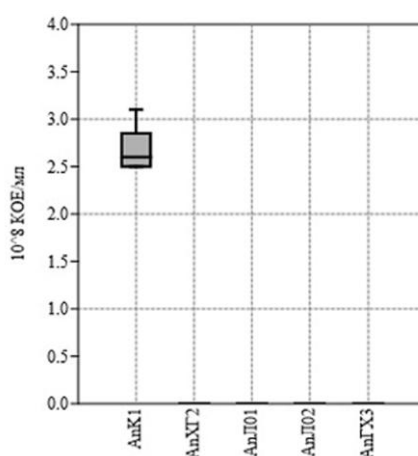
Рисунок 11 демонстрирует, что хлоргексидина биглюконат в концентрации 2%, «Лавасепт» в концентрациях 0,1% и 0,2% и гипохлорит натрия в концентрации 3% оказывают бактерицидное действие в отношении *Porphyromonas gingivalis* в равной степени выраженности, о чем свидетельствует отсутствие роста спустя один час инкубации культуры микроорганизма вместе с антисептическими растворами.

Как видно из Рисунка 12, хлоргексидина биглюконат в концентрации 2%, «Лавасепт» в концентрациях 0,1% и 0,2% и гипохлорит натрия в концентрации 3% оказывают бактерицидное действие в отношении *Actinomyces naeslundii* в равной степени выраженности, о чем свидетельствует отсутствие роста спустя один час инкубации культуры микроорганизма вместе с антисептическими растворами.



Примечание – PginK1 – контроль роста *Porphyromonas gingivalis* на среде культивирования без внесения антисептического раствора после 1 часа инкубации, PginXГ2 – рост *Porphyromonas gingivalis* на среде культивирования с внесением хлоргексидина биглюконата 2%, PginЛ01 – рост *Porphyromonas gingivalis* на среде культивирования с внесением 0,1% раствора «Лавасепт», PginЛ02 – рост *Porphyromonas gingivalis* на среде культивирования с внесением 0,2% раствора «Лавасепт», PginГХ3 – рост *Porphyromonas gingivalis* на среде культивирования с внесением гипохлорита натрия 3%

Рисунок 11 – *Porphyromonas gingivalis*

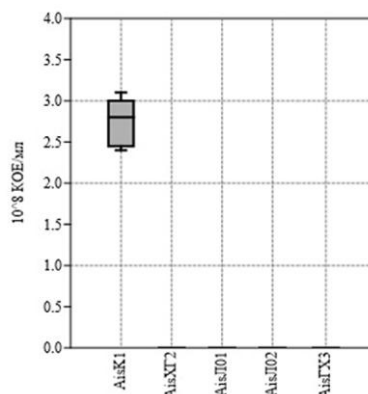


Примечание – AnK1 – контроль роста *Actinomyces naeslundii* на среде культивирования без внесения антисептического раствора после 1 часа инкубации, AnXГ2 – рост *Actinomyces naeslundii* на среде культивирования с внесением хлоргексидина биглюконата 2%, AnЛ01 – рост *Actinomyces naeslundii* на среде культивирования с внесением 0,1% раствора «Лавасепт», AnЛ02 – рост *Actinomyces naeslundii* на среде культивирования с внесением 0,2% раствора «Лавасепт», AnГХ3 – рост *Actinomyces naeslundii* на среде культивирования с внесением гипохлорита натрия 3%

Рисунок 12 – *Actinomyces naeslundii*

Как видно из Рисунка 13, хлоргексидина биглюконат в концентрации 2%, «Лавасепт» в концентрациях 0,1% и 0,2% и гипохлорит натрия в концентрации 3% оказывают бактерицидное действие в отношении *Actinomyces israelii* в равной степени выраженности, о чем свидетельствует

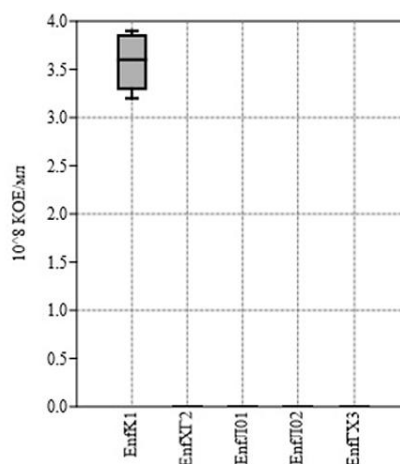
отсутствие роста спустя один час инкубации культуры микроорганизма вместе с антисептическими растворами.



Примечание – AisK1 – контроль роста *Actinomyces israelii* на среде культивирования без внесения антисептического раствора после 1 часа инкубации, AisXГ2 – рост *Actinomyces israelii* на среде культивирования с внесением хлоргексидина биглюконата 2%, AisЛ01 – рост *Actinomyces israelii* на среде культивирования с внесением 0,1% раствора «Лавасепт», AisЛ02 – рост *Actinomyces israelii* на среде культивирования с внесением 0,2% раствора «Лавасепт», AisГХ3 – рост *Actinomyces israelii* на среде культивирования с внесением гипохлорита натрия 3%

Рисунок 13 – *Actinomyces israelii*

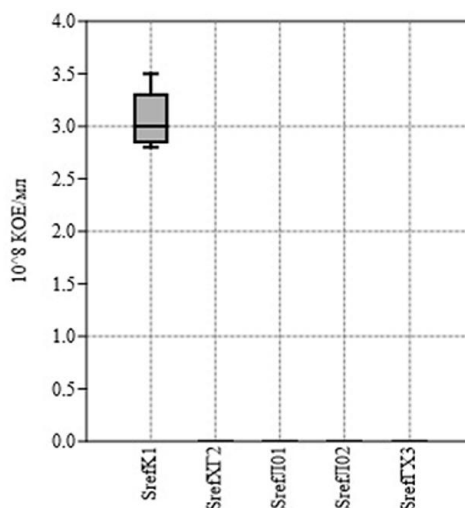
Как видно из Рисунка 14, хлоргексидина биглюконат в концентрации 2%, «Лавасепт» в концентрациях 0,1% и 0,2% и гипохлорит натрия в концентрации 3% оказывают бактерицидное действие в отношении *Enterococcus faecalis* в равной степени выраженности, о чем свидетельствует отсутствие роста спустя один час инкубации культуры микроорганизма вместе с антисептическими растворами.



Примечание – EntK1 – контроль роста *Enterococcus faecalis* на среде культивирования без внесения антисептического раствора после 1 часа инкубации, EntXГ2 – рост *Enterococcus faecalis* на среде культивирования с внесением хлоргексидина биглюконата 2%, EntЛ01 – рост *Enterococcus faecalis* на среде культивирования с внесением 0,1% раствора «Лавасепт», EntЛ02 – рост *Enterococcus faecalis* на среде культивирования с внесением 0,2% раствора «Лавасепт», EntГХ3 – рост *Enterococcus faecalis* на среде культивирования с внесением гипохлорита натрия 3%

Рисунок 14 – *Enterococcus faecalis*

Как видно из Рисунка 15, хлоргексидина биглюконат в концентрации 2%, «Лавасепт» в концентрациях 0,1% и 0,2% и гипохлорит натрия в концентрации 3% оказывают бактерицидное действие в отношении стандартного штамма *Staphylococcus aureus* ATCC 6538 в равной степени выраженности, о чем свидетельствует отсутствие роста спустя один час инкубации культуры микроорганизма вместе с антисептическими растворами.

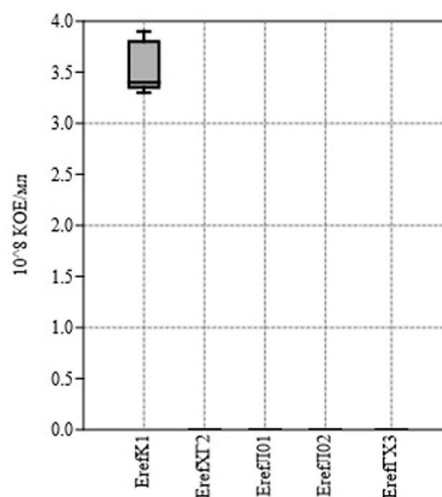


Примечание – SrefK1 – контроль роста *Staphylococcus aureus* на среде культивирования без внесения антисептического раствора после 1 часа инкубации, SrefXГ2 – рост *Staphylococcus aureus* на среде культивирования с внесением хлоргексидина биглюконата 2%, SrefЛ01 – рост *Staphylococcus aureus* на среде культивирования с внесением 0,1% раствора «Лавасепт», SrefЛ02 – рост *Staphylococcus aureus* на среде культивирования с внесением 0,2% раствора «Лавасепт», SrefГX3 – рост *Staphylococcus aureus* на среде культивирования с внесением гипохлорита натрия 3%

Рисунок 15 – *Staphylococcus aureus* ATCC 6538

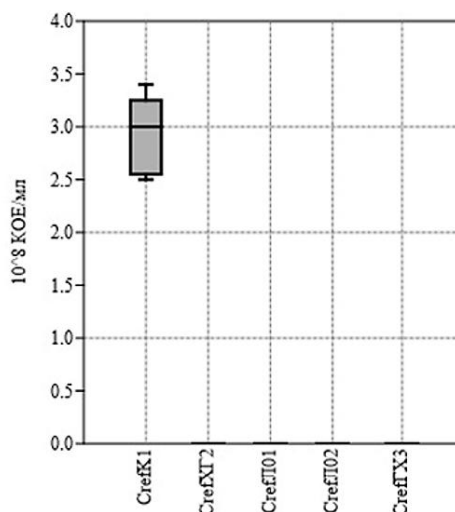
Как видно из Рисунка 16, хлоргексидина биглюконат в концентрации 2%, «Лавасепт» в концентрациях 0,1% и 0,2% и гипохлорит натрия в концентрации 3% оказывают бактерицидное действие в отношении стандартного штамма *Escherichia coli* ATCC 2582 в равной степени выраженности, о чем свидетельствует отсутствие роста спустя один час инкубации культуры микроорганизма вместе с антисептическими растворами.

Как видно из Рисунка 17, хлоргексидина биглюконат в концентрации 2%, «Лавасепт» в концентрациях 0,1% и 0,2% и гипохлорит натрия в концентрации 3% оказывают бактерицидное действие в отношении стандартного штамма *Candida albicans* ATCC 10231 в равной степени выраженности, о чем свидетельствует отсутствие роста спустя один час инкубации культуры микроорганизма вместе с антисептическими растворами.



Примечание – ErefK1 – контроль роста *Escherichia coli* на среде культивирования без внесения антисептического раствора после 1 часа инкубации, ErefXГ2 – рост *Escherichia coli* на среде культивирования с внесением хлоргексидина биглюконата 2%, ErefЛ01 – рост *Escherichia coli* на среде культивирования с внесением 0,1% раствора «Лавасепт», ErefЛ02 – рост *Escherichia coli* на среде культивирования с внесением 0,2% раствора «Лавасепт», ErefГХ3 – рост *Escherichia coli* на среде культивирования с внесением гипохлорита натрия 3%

Рисунок 16 – *Escherichia coli* ATCC 2582



Примечание – CrefK1 – контроль роста *Candida albicans* на среде культивирования без внесения антисептического раствора после 1 часа инкубации, CrefXГ2 – рост *Candida albicans* на среде культивирования с внесением хлоргексидина биглюконата 2%, CrefЛ01 – рост *Candida albicans* на среде культивирования с внесением 0,1% раствора «Лавасепт», CrefЛ02 – рост *Candida albicans* на среде культивирования с внесением 0,2% раствора «Лавасепт», CrefГХ3 – рост *Candida albicans* на среде культивирования с внесением гипохлорита натрия 3%

Рисунок 17 – *Candida albicans* ATCC 10231

Все приведенные результаты свидетельствуют о том, что в отношении *Streptococcus sanguinis*, *Streptococcus gordonii*, *Streptococcus mutans*, *Actinomyces oris*, *Porphyromonas gingivalis*, *Actinomyces naeslundii*, *Actinomyces israelii*, *Enterococcus faecalis*, а также типовых штаммов

Staphylococcus aureus ATTC 6538, *Escherichia coli* ATCC 2582, *Candida albicans* ATCC 10231 антисептические растворы в исследуемых концентрациях (хлоргексидина биглюконат в концентрации 2%, раствор «Лавасепт» в концентрациях 0,1% и 0,2% и гипохлорит натрия в концентрации 3%) обладают эквивалентным бактерицидным действием и способны полностью подавлять рост и размножение микроорганизмов при экспозиции в один час.

Исходя из выше приведенных данных, можно обозначить, что применение растворов на основе полигексанида (0,2%-й и 0,1%-й «Лавасепт») в качестве эндодонтических ирригантов для корневых каналов является микробиологически обоснованным, в частности, результаты исследуемых растворов сопоставимы с таковыми у эндодонтического антимикробного стандарта – 3%-го гипохлорита натрия.

В условиях микробиологического эксперимента, спустя час после экспозиции эндодонтических патогенов с растворами на основе полигексанида во всех исследуемых концентрациях, роста микробных колоний не наблюдалось, что свидетельствует о выраженном бактерицидном эффекте в отношении исследуемых видов бактерий. Стоит отметить, что однократная столь длительная экспозиция антисептиков в рамках эндодонтического приема не может быть достигнута, однако, для минимизации микробиологических рисков, можно рекомендовать использовать 0,2%-го раствора на основе полигексанида в качестве эффективного деконтаминатора.

3.2. Результаты анализа влияния антисептической композиции на основе полигексанида на компоненты смазанного слоя с использованием сканирующей электронной микроскопии (СЭМ)

Было проведено исследование выраженности воздействия эндодонтических ирригантов и антисептической композиции на основе полигексанида в двух концентрациях на удаление смазанного слоя, образующегося при механической обработке дентина. Данная работа была сделана с использованием метода сканирующей электронной микроскопии образцов корневых каналов зубов.

При анализе СЭМ-микрофотографий были получены определенные закономерности и характеристики, описывающие внутриканальную поверхность дентина в каждой группе. Средние показатели выраженности смазанного слоя на микрофотографиях представлены в Таблице 4. Визуальная презентация статистического анализа представлена в Таблице 5 и на Рисунке 18.

Таблица 4 – Средние показатели смазанного слоя на микрофотографиях с увеличением $\times 7500$

	<i>Группы (n = 6 в каждой)</i>						
	1	2	3	4	5	6	7
Среднее $\pm$ SD	1 $\pm$ 0	3 $\pm$ 0	2,833 $\pm$ 0,372	2,5 $\pm$ 0,500	1 $\pm$ 0	2,833 $\pm$ 0,372	2,667 $\pm$ 0,471

Таблица 5– Статистическое сравнение групп между собой (критерий Манна-Уитни)

<i>Пары</i>	<i>p-value</i>	<i>Значимость</i>
Группа 1 – Группа 2	0	Значимо
Группа 1 – Группа 3	0	Значимо
Группа 1 – Группа 4	0,004	Значимо
Группа 1 – Группа 5	1	Не значимо
Группа 1 – Группа 6	0	Значимо
Группа 1 – Группа 7	0,001	Значимо
Группа 2 – Группа 3	0,866	Не значимо
Группа 2 – Группа 4	0,045	Значимо
Группа 2 – Группа 5	0,001	Значимо
Группа 2 – Группа 6	0,062	Не значимо
Группа 2 – Группа 7	0,129	Не значимо
Группа 3 – Группа 4	0,041	Значимо
Группа 3 – Группа 5	0,001	Значимо
Группа 3 – Группа 6	0,067	Не значимо
Группа 3 – Группа 7	0,126	Не значимо
Группа 4 – Группа 5	0,001	Значимо
Группа 4 – Группа 6	0,246	Не значимо
Группа 4 – Группа 7	0,391	Не значимо
Группа 5 – Группа 6	0,001	Значимо
Группа 5 – Группа 7	0,001	Значимо
Группа 6 – Группа 7	0,8	Не значимо

Контроль -		0.000	0.000	0.004	1.000	0.000	0.001
Физиологический раствор	0.000		0.866	0.045	0.001	0.062	0.129
2% ХГ биглюконат	0.000	0.866		0.041	0.001	0.067	0.126
3% гипохлорит натрия	0.004	0.045	0.041		0.001	0.246	0.391
17% ЭДТА	1.000	0.001	0.001	0.001		0.001	0.001
0,1% «Лавасепт»	0.000	0.062	0.067	0.246	0.001		0.800
0,2% «Лавасепт»	0.001	0.129	0.126	0.391	0.001	0.800	
	Контроль	Физиологический раствор	2% ХГ биглюконат	3% гипохлорит натрия	17% ЭДТА	0,1% «Лавасепт»	0,2% «Лавасепт»

Примечание – Цветом выделены ячейки, где различия между группами статистически значимы ($p < 0,05$). Незначимые сравнения показаны в серых тонах

Рисунок 18 – Тепловая карта p-значений групп

В группе 1, в которой образцы не подвергались ни медикаментозному, ни инструментальному воздействию, микрофотографии при любом увеличении демонстрировали отсутствие смазанного слоя и открытые дентинные каналы. Стандартная гистологическая картина представлена очень подробно: дентинные трубочки овальной формы, окруженные массивом межтубулярного дентина (Рисунок 19).

Все образцы второй группы имели выраженный смазанный слой на дентине и в просвете дентинных трубочек ($p < 0,05$ по сравнению с 1-й группой). В данном случае массив смазанного слоя не был разрушен, так как физиологический раствор не обладает ни органолитическими, ни хелатными свойствами. Следовательно, смазанный слой не был растворен, что привело к сохранению единой аморфной массы, покрывающей поверхность внутриканального дентина и закрывающей вход в большинство дентинных каналов (Рисунок 20).

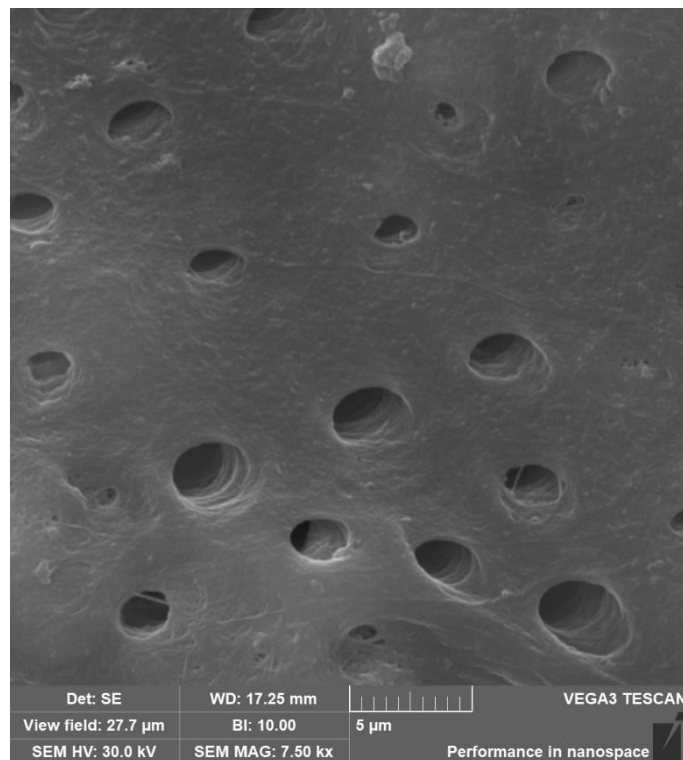


Рисунок 19 – Микрофотография группы 1 – без лечения. Увеличение $\times 7500$

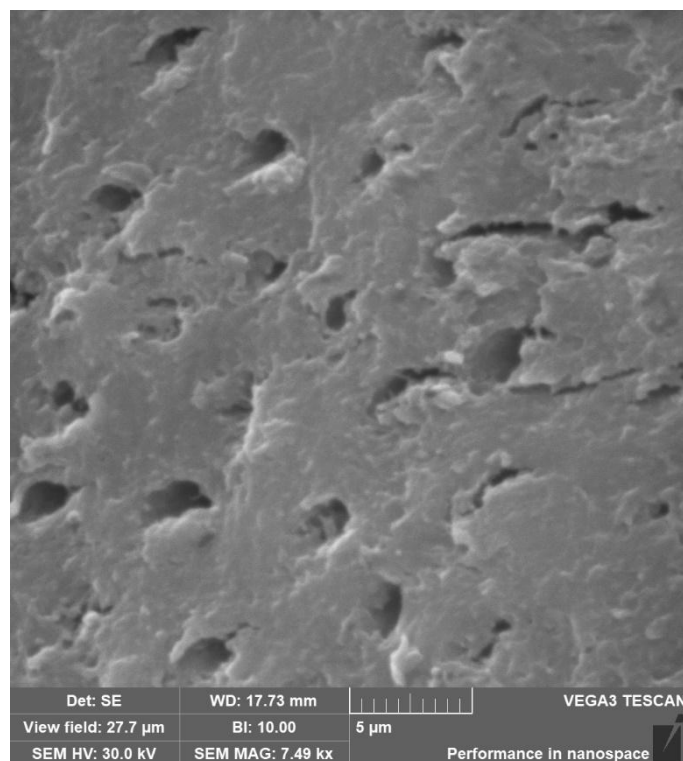


Рисунок 20 – Микрофотография группы 2 – инструментальная обработка + экспозиция в физиологическом растворе. Увеличение $\times 7500$

В третьей группе микрофотографии показали наличие смазанного слоя, а также obturирование большинства дентинных трубочек ($p < 0,05$ по сравнению с 1-й группой). Тем не менее, некоторые каналы остались незаблокированными (Рисунок 21). Очевидно, что 2%-й

хлоргексидина биглюконат не способен воздействовать на органические и неорганические компоненты смазанного слоя, вследствие чего его устранение не может быть ожидаемо.

Что касается взаимодействия хлоргексидина биглюконата с неорганической частью смазанного слоя, то следует отметить, что этот антисептик не устраняет минеральные конгломераты, но связывается с отрицательно заряженными компонентами дентина в виде кристаллов. Во всех образцах наблюдалось минимальное количество открытых отверстий дентинных канальцев, что свидетельствует о том, что они заполнены смазанным слоем. Приведенные данные исключают использование 2% ХГ в качестве самостоятельного средства в протоколе медикаментозной обработки корневых каналов (Рисунок 21).

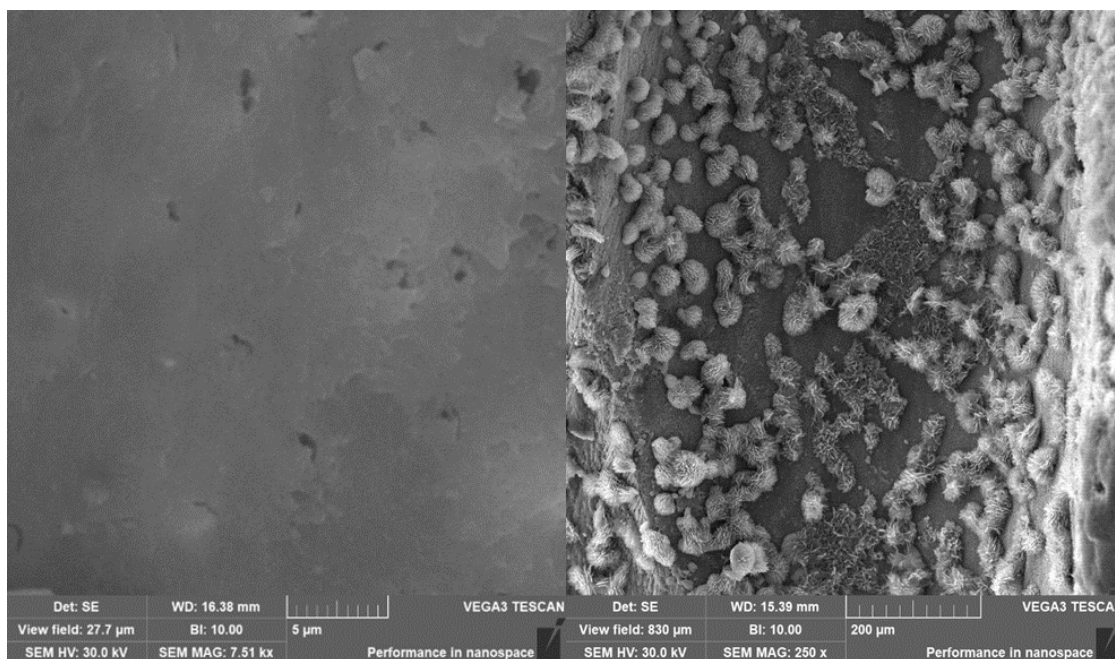


Рисунок 21 – Микрофотография группы 3 – инструментальная обработка + экспозиция в 2%-м растворе хлоргексидина биглюконата, $\times 7500$ увеличение (слева). Кристаллы на внутриканальной поверхности дентина после экспозиции в 2%-м растворе хлоргексидина биглюконата, $\times 250$ увеличение (справа)

На поверхностях образцов четвертой группы, обработанных 3%-м гипохлоритом натрия, наблюдалось менее выраженное количество смазанного слоя на поверхности дентина по сравнению с двумя предыдущими группами, но все же достигнутого воздействия нельзя считать оптимальным для эндодонтического лечения ($p < 0,05$ по сравнению с 1-й группой). Было отмечено большее количество открытых отверстий дентинных канальцев. Можно предположить, что уменьшение объема смазанного слоя и большее количество видимых отверстий дентинных канальцев на поверхности межтубулярного дентина является следствием растворения органической части смазанного слоя и потери небольшого количества связанных с ним минеральных частиц (Рисунок 22).

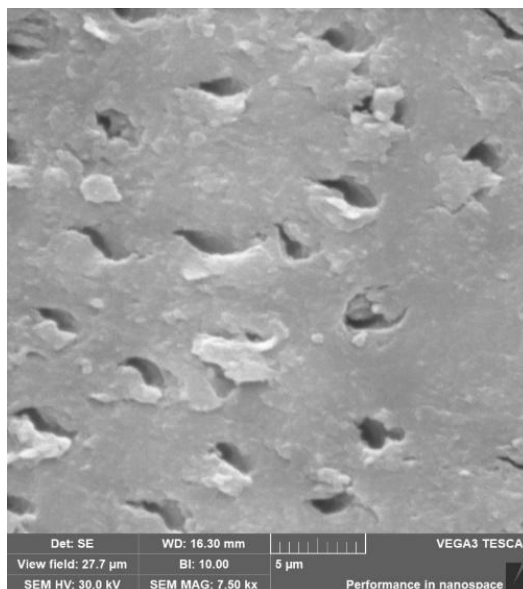


Рисунок 22 – Микрофотография группы 4 – инструментальная обработка + экспозиция в 3%-м гипохлорите натрия. Увеличение $\times 7500$

В большинстве случаев на поверхности дентина образцов корневых каналов из группы 5 наблюдалось отсутствие смазанного слоя на поверхности дентина и в дентинных канальцах. ЭДТА образует устойчивый комплекс с кальцием и оказывает выраженное действие на неорганические компоненты смазанного слоя. Устранение неорганики хелатирующим агентом приводит к раскрытию дентинных канальцев и устранению смазанного слоя с поверхности дентина. Однако длительная экспозиция ЭДТА, как в настоящем эксперименте – в течение 60 минут, способна привести к чрезмерному негативному воздействию на неорганическую фазу дентина, с образованием фокусов эрозии. Этот процесс хорошо запечатлен на микрофотографиях (Рисунок 23).

Присутствие смазанного слоя после медикаментозной обработки также наблюдалось на образцах из групп 6 и 7 ($p < 0,05$ по сравнению с 1-й группой). Однако в группе 7 смазанный слой на поверхности внутриканального дентина был менее выражен. Тем не менее, статистически значимых различий между 6-й и 7-й группами не наблюдалось ($p = 0,8$), однако при визуальном анализе образцам, обработанным 0,2%-м раствором на основе полигексанида («Лавасепт») был суммарно выставлен более низкий средний балл, по сравнению с группой 6. Также стоит отметить тот факт, что при статистическом сравнении группы 3%-го гипохлорита натрия и 0,1%-го и 0,2%-го растворов «Лавасепт» достоверных различий отмечено не было ($p > 0,05$). Микрофотографии дентина после воздействия растворов на основе полигексанида демонстрируют открытие ряда входов в дентинные канальцы, причем некоторые из них имеют овальную морфологию, сравнимую с той, что наблюдалась на контрольной фотографии (до воздействия эндодонтического инструмента и ирригационных растворов) (Рисунок 24).

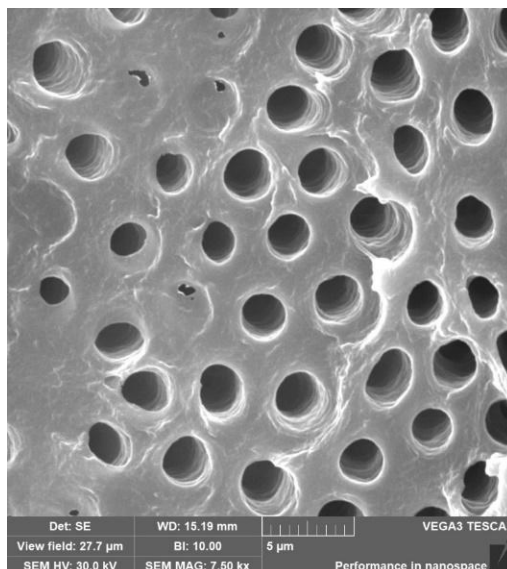


Рисунок 23 – Микрофотография группы 5 – инструментальная обработка + экспозиция в 17%-й ЭДТА. Увеличение $\times 7500$

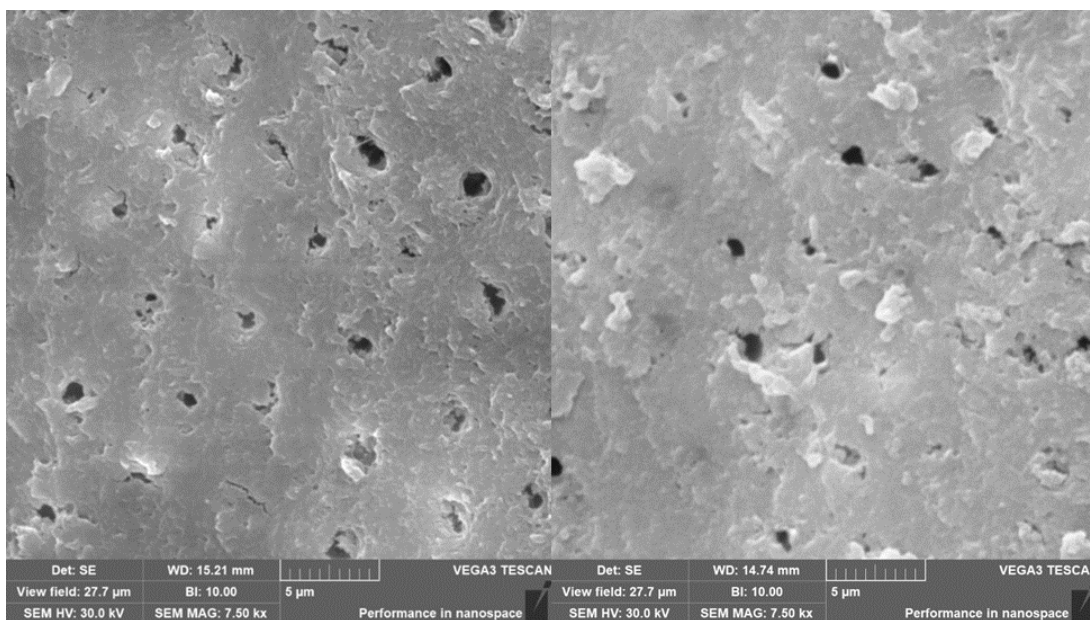


Рисунок 24 – Микрофотография группы 6 (слева), группы 7 (справа) – инструментальная обработка + экспозиция в 0,1% растворе «Лавасепт» (слева) и 0,2% растворе «Лавасепт» (справа). Увеличение $\times 7500$

Полученные данные свидетельствуют о том, что антисептические составы на основе полигексанида в концентрациях 0,1% и 0,2% не оказывают выраженного влияния на смазанный слой. Однако при визуальной оценке микрофотографий СЭМ их действие сопоставимо с действием 3%-го гипохлорита натрия.

В случаях, когда для облегчения деконтаминации пристеночного дентина необходимо усиленное растворение смазанного слоя, могут использоваться комбинации антисептиков на основе полигексанида с хелатными соединениями, такими как 17%-й раствор ЭДТА.

3.3. Результаты исследования влияния антисептической композиции на основе полигексанида на микротвердость дентина

Физико-механические показатели дентина, в том числе и микротвердость играют непосредственную роль в прогнозировании устойчивости зуба к механическим нагрузкам. Ирригационные растворы, помимо влияния на микроорганизмы, колонизирующие систему корневых каналов, и на смазанный слой, могут оказывать воздействие и на структуру пристеночного дентина корневого канала. Изменения показателей твердости и упругости дентина в сторону их понижения после медикаментозной обработки канала способно привести к неблагоприятным последствиям. Соответственно, нами было исследовано влияние растворов для ирригации корневых каналов на физико-механические свойства дентина в целях выбора оптимального протокола работы.

В настоящей работе были определены некоторые физические показатели, такие как микротвердость, пересчитанная по Виккерсу, модуль упругости (Юнга) и относительная работа упругой деформации. Индентруемая твёрдость отражает способность материала противостоять необратимым изменениям формы или разрушению под воздействием нагрузки. В данном исследовании была определена микротвердость образцов, что достижимо при приложении малой нагрузки индентором к поверхности, не менее 0,05 Н и не более 5 Н. Нами была выбрана нагрузка в 1 Н, что полностью соответствует критерию определения микротвердости посредством индентирования. За основу математических перерасчетов микротвердости был взят стандартный метод Виккерса (HV).

Каждый из образцов, в зависимости от группы, после первичного определения микротвердости, подвергался воздействию того или иного ирригационного раствора:

- 1) группа 1: физиологический раствор;
- 2) группа 2: 3%-й раствор гипохлорита натрия;
- 3) группа 3: 2%-й раствор хлоргексидина биглюконата;
- 4) группа 4: 17%-й раствор ЭДТА;
- 5) группа 5: 0,1%-й раствор на основе полигексанида гидрохлорида;
- 6) группа 6: 0,2%-й раствор на основе полигексанида гидрохлорида.

Соответственно, для обеих частей эксперимента (до медикаментозной обработки шлифов, после медикаментозной обработки шлифов ирригантами в течение 1 часа) были получены по 5 индентов каждого шлифа (Рисунок 25, Рисунок 26) и кривые нагрузка-разгрузка (Рисунок 27), характеризующие деформационные и упругостные переменные.

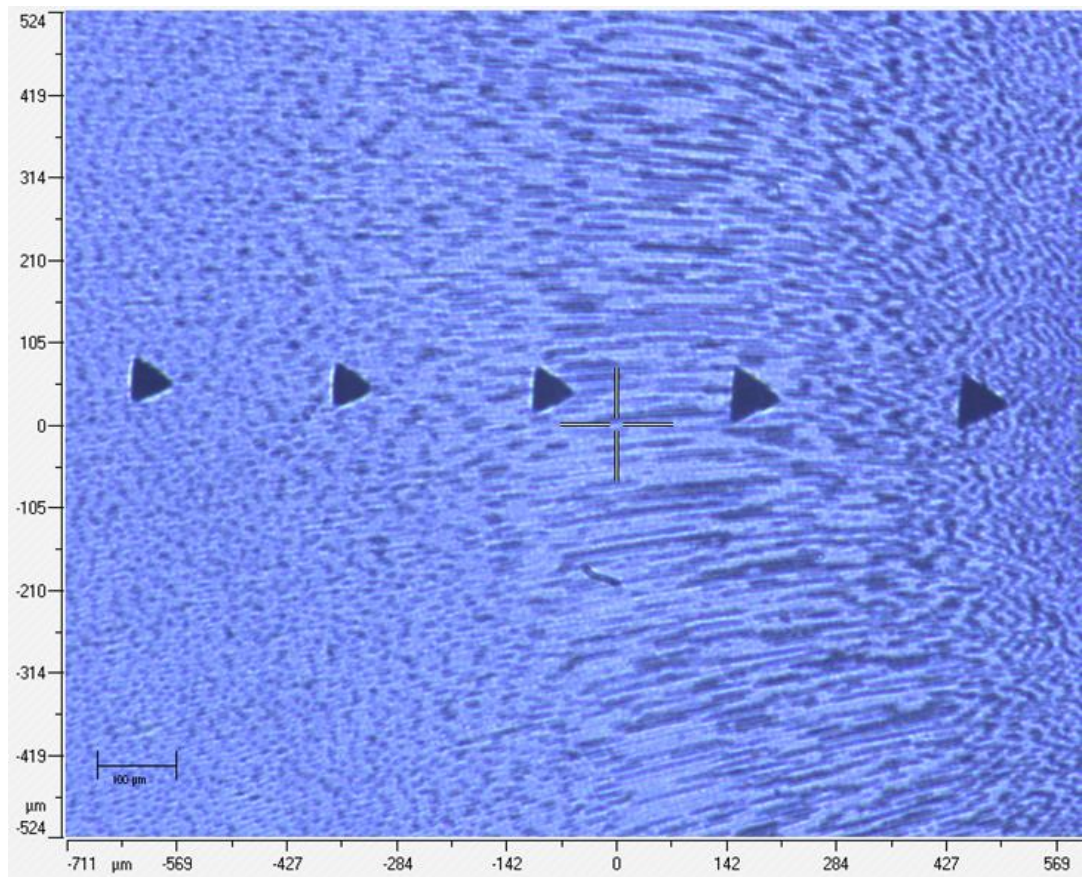


Рисунок 25 – Положение первой серии из 5 индентов до медикаментозной обработки образцов (образец группы 1–1)

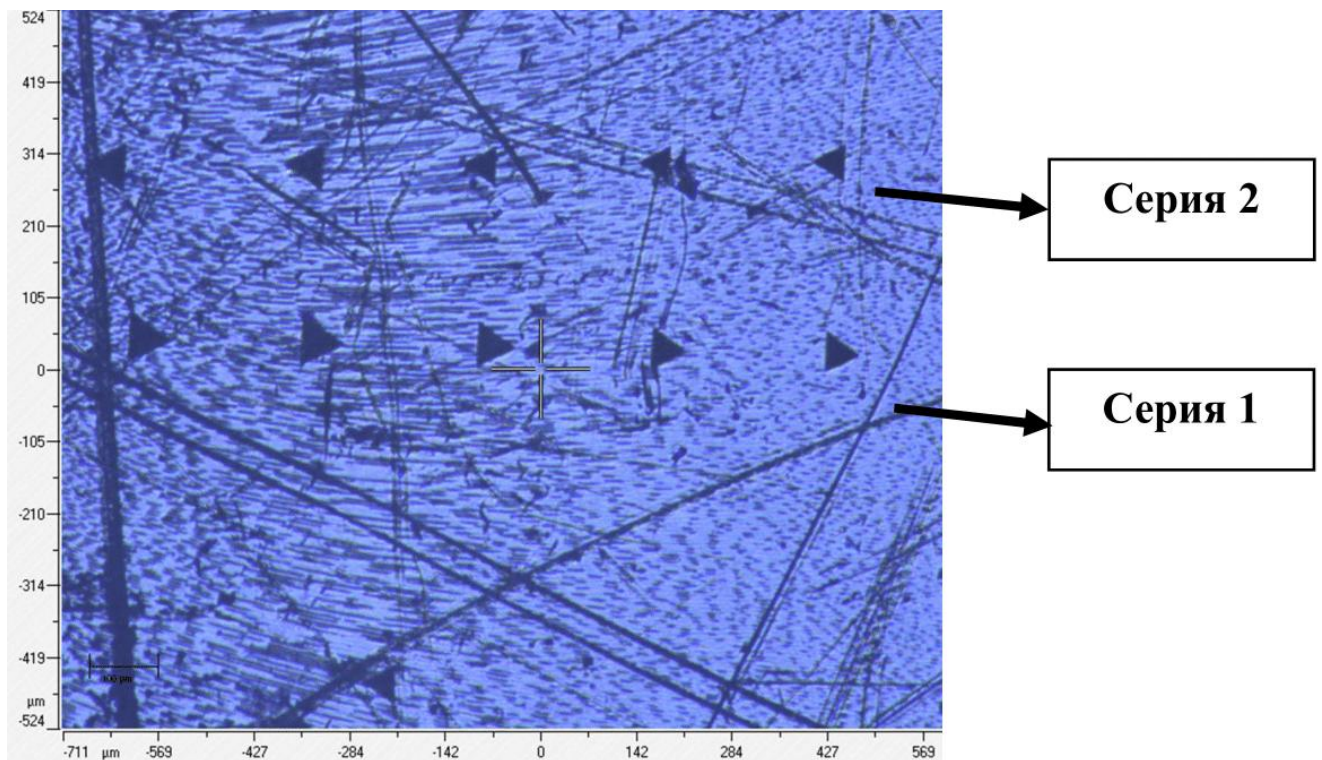


Рисунок 26 – Положение второй серии из 5 индентов после медикаментозной обработки образцов (образец группы 1–1)

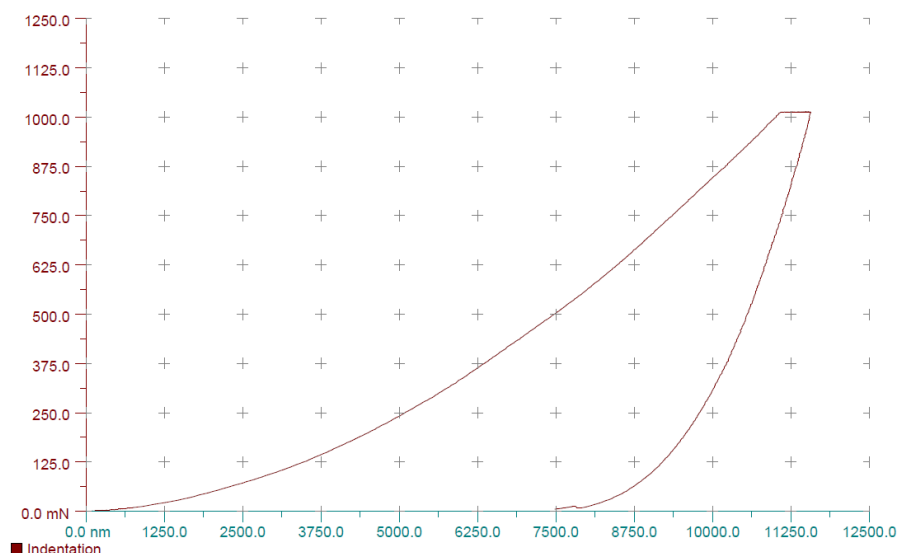


Рисунок 27 – Пример кривой нагрузка-разгрузка первичного определения микротвердости (образец группы 1–1)

Агрегированные данные по исследованию влияния антисептической композиции на основе полигексанида и стандартных ирригантов на микротвердость дентина и сопутствующие физико-механические показатели приведены в Таблице 6. Рисунки 28, 29 иллюстрируют собранные данные.

Результаты анализа микротвердости, а также других физико-механических характеристик образцов до и после воздействия тестируемых химических агентов представлены в Таблице 7. Графическое отображение полученных данных представлено на Рисунке 30, что позволяет наглядно проследить изменения в параметрах.

Что касается микротвердости по Виккерсу, следует отметить, что среди всех исследуемых групп только образцы, обработанные физиологическим раствором NaCl 0,9%, продемонстрировали слабую тенденцию к увеличению этого показателя после экспозиции. Тем не менее статистический анализ показал, что полученные различия не достигли достоверного уровня значимости ($p > 0,05$), что исключает возможность уверенного утверждения о выраженном росте. В противоположность этому, все остальные исследуемые растворы вызывали снижение микротвердости, наиболее выраженное в группе NaOCl 3%, хотя и в этом случае различия не были статистически значимыми ($p > 0,05$). Тем не менее, эффект в данной группе оказался наибольшим по сравнению с остальными.

Таблица 6 – Агрегированные данные по исследованию влияния антисептической композиции на основе полигексанида на микротвердость дентина и сопутствующие физико-механические показатели

<i>Параметр</i>	<i>Обработка</i>	<i>Статус</i>	<i>min</i>	<i>Q1</i>	<i>M</i>	<i>Q3</i>	<i>max</i>	<i>n</i>
<i>Показатель микротвердости по Виккерсу (HV)</i>	NaCl 0,9%	До обработки	56,34	60,26	63,28	65,50	67,96	10
		После обработки	61,29	63,77	65,47	66,50	67,70	10
	NaOCl 3%	До обработки	52,44	55,94	65,98	79,60	90,19	10
		После обработки	52,91	54,19	60,34	68,22	70,81	10
	хлоргексидина биглюконат 2%	До обработки	60,77	63,33	68,67	72,23	74,79	10
		После обработки	62,09	66,46	68,43	69,21	70,21	10
	ЭДТА 17%	До обработки	70,04	73,97	74,55	75,33	76,78	10
	«Лавасепт» 0,1%	До обработки	51,62	60,04	69,93	79,03	83,49	10
		После обработки	54,80	56,03	67,09	76,06	77,28	10
	«Лавасепт» 0,2%	До обработки	62,54	64,00	65,02	69,90	76,47	10
		После обработки	62,18	63,83	64,41	65,07	65,72	10
<i>Модуль упругости Юнга (ГПа)</i>	NaCl 0,9%	До обработки	16,36	16,69	17,07	17,73	18,18	10
		После обработки	15,17	16,80	17,17	17,79	18,11	10
	NaOCl 3%	До обработки	13,12	15,06	16,25	18,55	20,00	10
		После обработки	12,49	13,08	14,65	16,18	17,56	10
	хлоргексидина биглюконат 2%	До обработки	17,65	18,04	18,55	19,62	20,11	10
		После обработки	17,07	18,13	18,22	18,86	19,43	10
	ЭДТА 17%	До обработки	17,85	18,30	19,53	20,45	21,43	10
	«Лавасепт» 0,1%	До обработки	14,50	15,65	16,87	18,04	19,04	10
		После обработки	13,60	14,22	15,93	17,04	18,88	10
	«Лавасепт» 0,2%	До обработки	14,03	14,57	14,96	15,69	16,88	10
		После обработки	12,30	13,87	14,52	14,74	15,22	10
<i>Показатель относительной работы упругой деформации (%)</i>	NaCl 0,9%	До обработки	23,53	23,90	24,09	24,88	26,23	10
		После обработки	22,48	23,38	24,44	25,16	26,15	10
	NaOCl 3%	До обработки	25,90	27,12	28,75	29,61	30,23	10
		После обработки	23,73	24,15	24,78	25,43	26,71	10
	хлоргексидина биглюконат 2%	До обработки	23,69	23,97	24,51	25,94	26,95	10
		После обработки	22,12	24,18	24,81	25,13	26,00	10
	ЭДТА 17%	До обработки	23,43	24,12	24,76	25,21	26,55	10
	«Лавасепт» 0,1%	До обработки	23,35	25,29	26,11	26,93	27,76	10
		После обработки	22,60	23,52	24,22	25,48	28,13	10
	«Лавасепт» 0,2%	До обработки	27,20	27,35	27,63	29,94	30,47	10
		После обработки	25,50	25,94	26,47	27,62	28,99	10

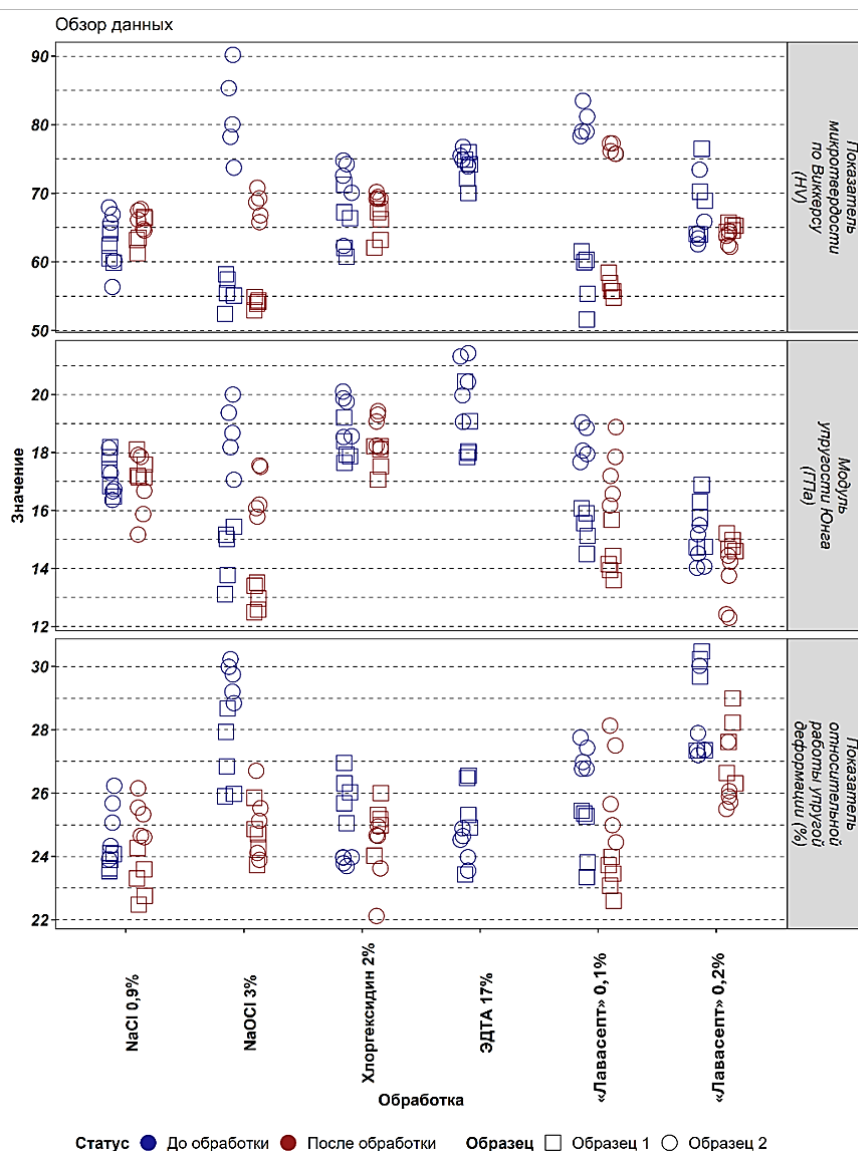
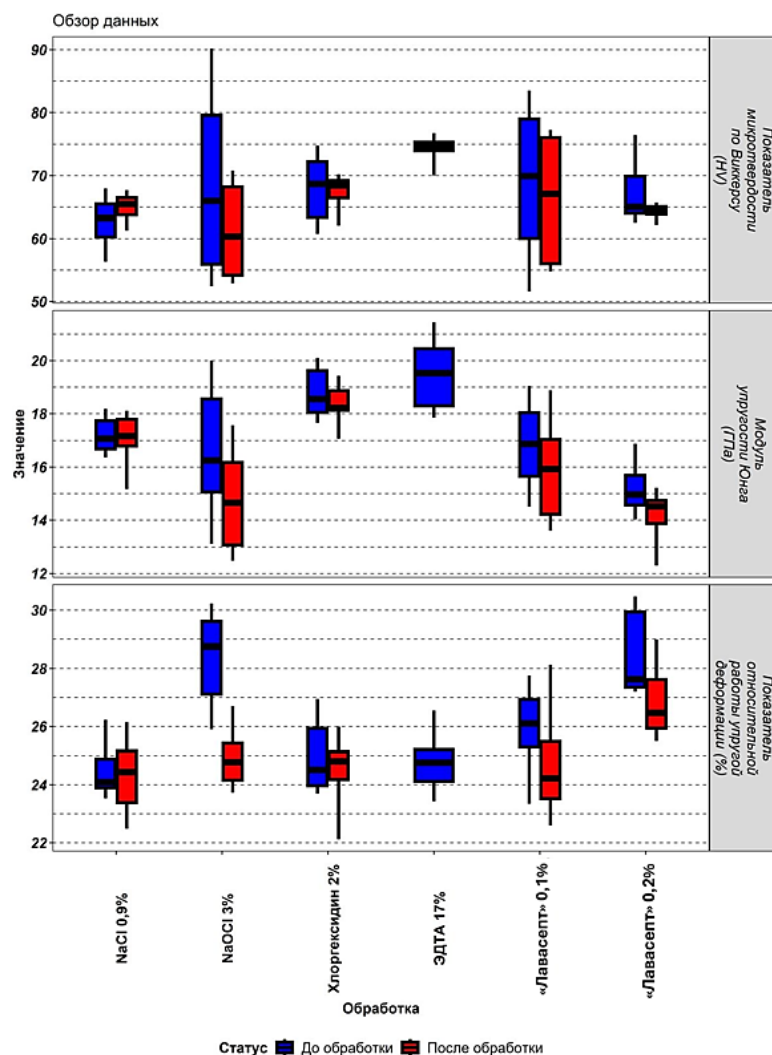


Рисунок 28 – Собранные данные по исследованию влияния антисептической композиции на основе полигексанида и стандартных ирригантов на физико-механические показатели дентина относительно первых двух образцов каждой из групп

Анализ относительной работы упругой деформации показал наиболее выраженные изменения среди всех исследованных параметров. Во всех группах, подвергавшихся воздействию ирригационных растворов, отмечено снижение значения этого показателя после обработки. Особенно значимыми оказались результаты для группы, обработанной 0,2%-м раствором «Лавасепт»: здесь снижение было статистически достоверным. Еще более выраженное влияние продемонстрировал 3%-й раствор гипохлорита натрия, в котором уровень значимости достигал $p < 0,05$ даже с учетом поправки на множественные сравнения. Это позволяет говорить о высокой агрессивности данного ирриганта в контексте снижения способности дентина к упругим деформациям.



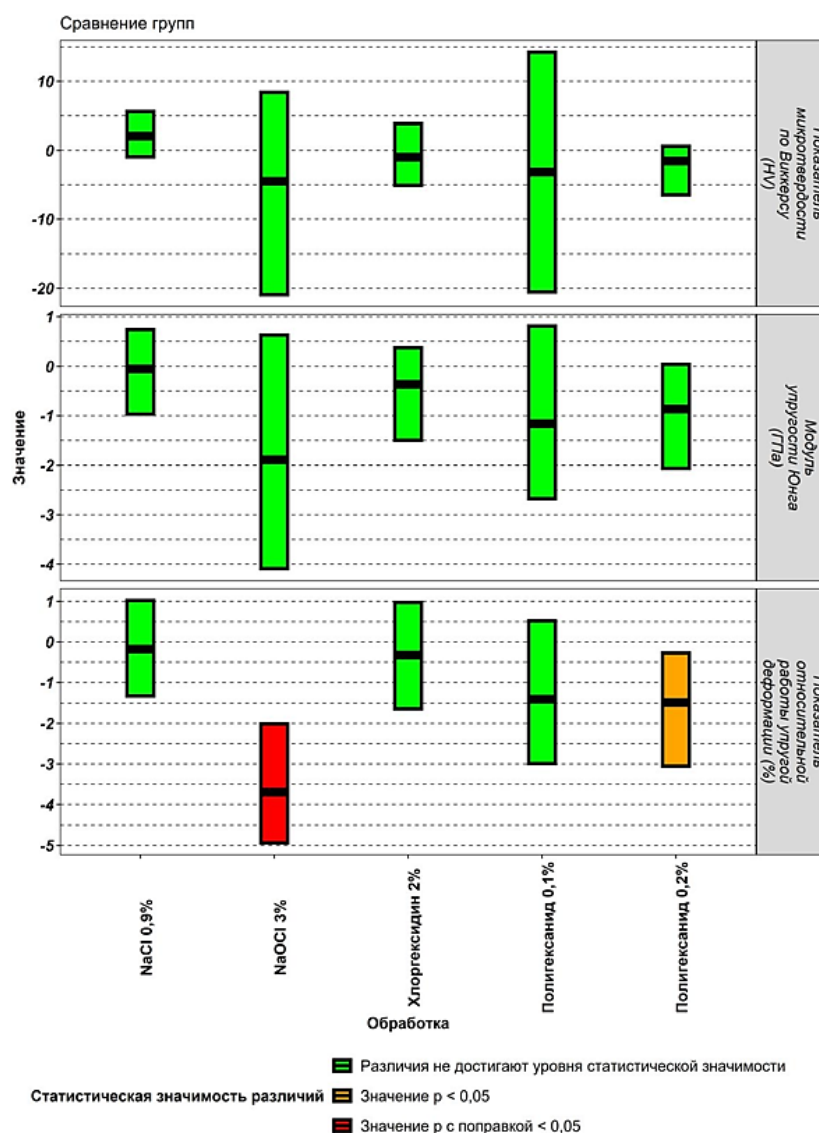
Примечание – В этой ящичковой диаграмме нижний усик показывает значение минимума (min), нижняя граница ящичка – первый квартиль (Q1), полоса в ящичке – медиану (M), верхняя граница ящичка – третий квартиль (Q3), верхний усик – значение максимума (max)

Рисунок 29 – Агрегированные данные по исследованию влияния антисептической композиции на основе полигексанида и стандартных ирригантов на физико-механические показатели дентина относительно первых двух образцов каждой из групп

При оценке изменений модуля упругости по Юнгу, практически во всех экспериментальных группах наблюдалась схожая тенденция к снижению показателя после обработки. Величина уменьшения, как и в случае с микротвердостью, была наибольшей в группе NaOCl 3%, однако и здесь статистически достоверных различий установлено не было ($p > 0,05$). Это свидетельствует о потенциальном негативном воздействии гипохлорита натрия, хотя и не позволяет сделать окончательные выводы без дополнительных исследований. Особое внимание заслуживает ситуация с обработкой образцов 17%-м раствором ЭДТА. Поверхностный микрорельеф дентина после такой обработки оказался настолько нерегулярным и пористым, что проведение повторной серии измерений микротвердости оказалось невозможным.

Таблица 7 – Результаты сравнения физико-механических показателей шлифов дентина до и после обработки исследуемыми соединениями

<i>Параметр</i>	<i>Обработка</i>	<i>Значение p</i>	<i>Значение p с поправкой</i>	<i>Псевдомедиана разницы</i>	<i>95%-й доверительный интервал для псевдомедианы разницы</i>
Показатель микротвердости по Виккерсу (HV)	NaCl 0,9%	0,1903	0,3816	2,07	-0,94; 5,61
	NaOCl 3%	0,1431	0,3816	-4,49	-20,94; 8,39
	хлоргексидина биглюконат 2%	0,6842	0,7895	-0,98	-5,09; 3,88
	ЭДТА 17%	Нет данных			
	«Лавасепт» 0,1%	0,2475	0,3816	-3,15	-20,54; 14,24
	«Лавасепт» 0,2%	0,2799	0,3816	-1,54	-6,47; 0,60
Модуль упругости Юнга (ГПа)	NaCl 0,9%	0,9698	0,9698	-0,05	-0,97; 0,73
	NaOCl 3%	0,1230	0,3816	-1,89	-4,09; 0,63
	хлоргексидина биглюконат 2%	0,2799	0,3816	-0,36	-1,50; 0,37
	ЭДТА 17%	Нет данных			
	«Лавасепт» 0,1%	0,2176	0,3816	-1,16	-2,67; 0,81
	«Лавасепт» 0,2%	0,0753	0,3763	-0,87	-2,06; 0,04
Показатель относительной работы упругой деформации (%)	NaCl 0,9%	0,7959	0,8528	-0,18	-1,32; 1,02
	NaOCl 3%	< 0,0001	0,0006	-3,70	-4,94; -2,01
	хлоргексидина биглюконат 2%	0,6842	0,7895	-0,32	-1,64; 0,97
	ЭДТА 17%	Нет данных			
	«Лавасепт» 0,1%	0,1903	0,3816	-1,40	-2,99; 0,52
	«Лавасепт» 0,2%	0,0355	0,2660	-1,48	-3,05; -0,27



Примечание – Нижний усик показывает значение нижней границы 95%-го доверительного интервала для псевдомедианы разницы, точка – значение псевдомедианы разницы, верхний усик – значение верхней границы 95%-го доверительного интервала для псевдомедианы разницы. Черный цвет указывает на то, что различия не достигают уровня статистической значимости, оранжевый указывает на значения $p < 0,05$, красный – на значения p с поправкой $< 0,05$.

Рисунок 30 – Результаты сравнения физико-механических показателей образцов дентина до и после обработки исследуемыми соединениями

Из-за наличия глубоких пор и неоднородностей на поверхности индент не формировал четкие и симметричные грани, что делало измерения некорректными. В связи с этим количественная оценка микротвердости после воздействия ЭДТА была исключена из анализа. Тем не менее, факт выраженного разрушения поверхности под действием 17%-й ЭДТА сам по себе указывает на агрессивное воздействие этого раствора на структуру дентина. Такие изменения, в свою очередь, можно рассматривать как косвенный фактор значительного снижения микротвердости в этой группе, даже без точных числовых данных.

Что касается растворов на основе полигексанида в различных концентрациях, обе концентрации оказывают невыраженное влияние на микротвёрдость, но при экспозиции в 0,2%-

м растворе «Лавасепт» снижение физико-механических показателей было выражено больше, но также статистически не значимо ($p > 0,05$), за исключением показателя относительной работы упругой деформации, где при сравнении образцов до и после обработки были выявлены статистически значимые различия ($p < 0,05$). Вышесказанное может указывать на более активное взаимодействие с поверхностью дентина 0,2%-го раствора на основе полигексанида, однако это влияние не столь значимо, по сравнению с результатами, полученными для 3% гипохлорита натрия.

Полученные в ходе исследования данные демонстрируют разные степени воздействия тестируемых химических соединений на микротвёрдость и физико-механические характеристики дентина. В частности, установлено, что применение 3%-го раствора гипохлорита натрия сопровождается наиболее выраженными изменениями – как в плане снижения микротвёрдости, так и в отношении модуля упругости (Юнга) и относительной работы упругой деформации. Несмотря на то, что во многих случаях различия не достигали статистической значимости, наблюдаемая тенденция указывает на потенциальное неблагоприятное влияние 3%-го NaOCl на структуру и механические свойства твердых тканей зуба, в частности, дентина.

Примечательно, что обработка образцов 17%-м раствором ЭДТА привела к столь выраженному разрушению микрорельефа поверхности дентина, что повторное исследование методом индентации не оказалось возможным. Это в свою очередь свидетельствует о высокой деминерализующей активности этого агента и позволяет говорить о рисках, связанных с его применением, особенно при длительной экспозиции. Учитывая невозможность провести точные измерения микротвёрдости после такой обработки, можно предположить, что ЭДТА в данной концентрации может вызывать значительное ухудшение механических свойств тканей.

Особое внимание заслуживает результат, полученный при использовании 0,2%-го раствора «Лавасепт». В отличие от большинства протестированных агентов, именно в этой группе было зафиксировано статистически достоверное снижение относительной работы упругой деформации, что подтверждает биологическую активность соединения. При этом степень изменения остальных параметров была менее выраженной по сравнению с 3%-м гипохлоритом натрия, а микротвёрдость и модуль упругости снижались в малой степени и не достигали статистической значимости. Это позволяет рассматривать антисептическую композицию на основе полигексанида как потенциально более щадящий ирригант по отношению к структуре дентина агент.

Учитывая оптимальные антисептические свойства против периодонтопатогенов и относительно мягкое влияние на физико-механические характеристики тканей, полигексанид может быть перспективным кандидатом на роль ирриганта в системе обработки корневых

каналов. Особенно актуально это в клинических случаях, когда требуется минимизация повреждающего действия на дентин и сохранение его структурной целостности.

3.4. Результаты определения показателей поверхностного натяжения раствора на основе полигексанида и его химического взаимодействия и совместимости с другими эндодонтическими ирригантами

3.4.1. Результаты исследования коэффициента поверхностного натяжения антисептической композиции на основе полигексанида

Растворы, используемые для ирригации, связаны с такими понятиями, как смачиваемость и поверхностное натяжение. В рамках эндодонтического лечения ирриганты могут быть более эффективными, если они имеют более низкое поверхностное натяжение, что позволяет им проникать в труднодоступные участки канала. Другими словами, высокое поверхностное натяжение препятствует распространению жидкости и ограничивает ее способность к попаданию в некоторые зоны системы корневых каналов. В целях повышения эффективности эндодонтического ирриганта необходимо снизить его поверхностное натяжение, поскольку смачивающая способность эндодонтических растворов имеет решающее значение для их пенетрации в магистральный канал и его ответвления, а также дентинные каналы.

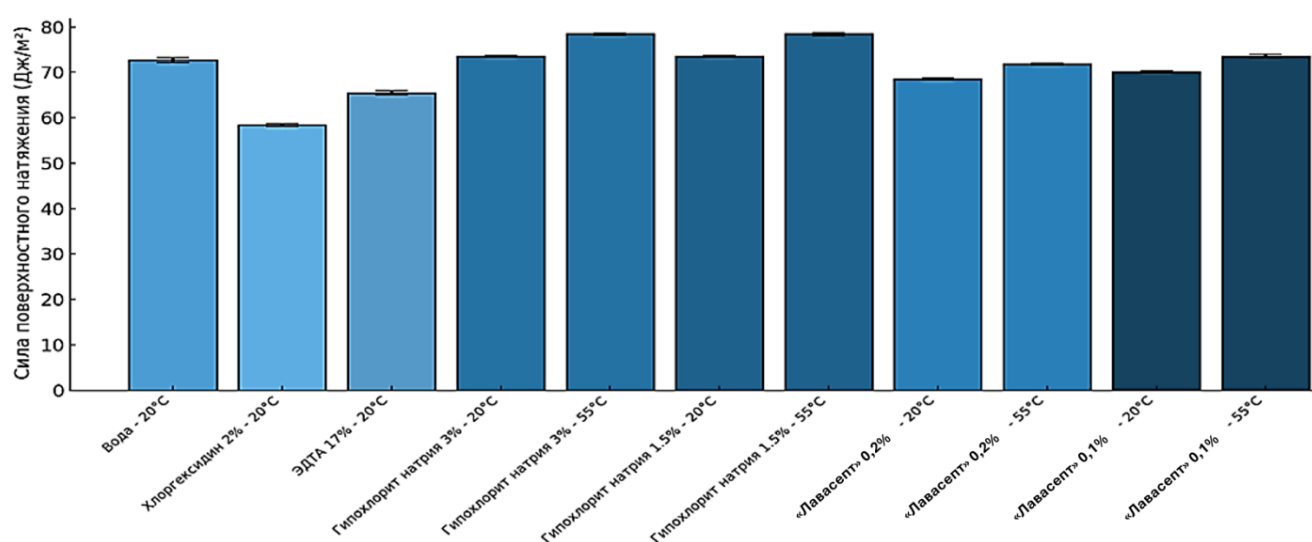
Для каждого образца ирриганта измерялась сила поверхностного натяжения двумя методами: сталогмометрическим и методом отрыва кольца. Чтобы проверить согласованность методов, был проведён парный t-тест, сравнивающий результаты обоих методов для одной и той же пробы. Результат парного t-теста не выявил статистически значимого различия между двумя методами ($p = 0,887$). Средняя разница между показаниями методов составляла всего $\sim 0,1$ Дж/м², что меньше стандартных отклонений измерений. Таким образом, можно заключить, что сталогмометрический метод и метод отрыва кольца дают эквивалентные результаты измерения поверхностного натяжения для всех исследованных растворов. Соответственно, по результатам нашего исследования, в обоих экспериментах (метод отрыва кольца и сталагмометрический метод) были получены схожие результаты для всех протестированных ирригантов. Результаты измерений представлены в Таблице 8.

На основании полученных данных было отмечено, большинство исследованных ирригантов, за исключением различных концентраций гипохлорита натрия при нагреве и в условиях комнатной температуры и нагретого 0,1% раствора на основе полигексанида (0,1%-й раствор «Лавасепт», имели показатели поверхностного натяжения ниже таковых у дистиллированной воды в обоих экспериментах (Рисунок 31, Рисунок 32).

Таблица 8 – Показатели поверхностного натяжения ирригантов

Наименование образца	Температура эксперимента, °C	Сила поверхностного натяжения σ , Дж/м ² (сталогмометрический метод), $M \pm SD$	Сила поверхностного натяжения σ , Дж/м ² (метод отрыва кольца), $M \pm SD$
дистиллированная вода	20	72,7±0,5	72,8±0,4
хлоргексидина биглюконат 2%	20	58,45±0,34	58,21±0,22
ЭДТА 17%	20	65,51±0,5	65,63±0,5
гипохлорит натрия 3%	20	73,60±0,2	73,65±0,2
гипохлорит натрия 3%	55	78,44±0,3	78,74±0,3
гипохлорит натрия 1,5%	20	73,60±0,2	73,26±0,5
гипохлорит натрия 1,5%	55	78,44±0,4	78,37±0,3
«Лавасепт» 0,2%	20	68,52±0,2	68,67±0,4
«Лавасепт» 0,2%	55	71,82±0,3	71,81±0,4
«Лавасепт» 0,1%	20	70,13±0,2	69,98±0,3
«Лавасепт» 0,1%	55	73,60±0,4	73,53±0,3

Ирриганты с низкими значениями коэффициента поверхностного натяжения могут эффективно достигать целевых зон и очищать внутриканальную поверхность дентина, проникать в перешейки и плавники, дельтовидные ответвления и другие анатомические образования.

**Рисунок 31** – Столбчатая диаграмма, показывающая силу поверхностного натяжения различных ирригационных растворов сталогмометрическим методом при температурах 20 °C и 55 °C

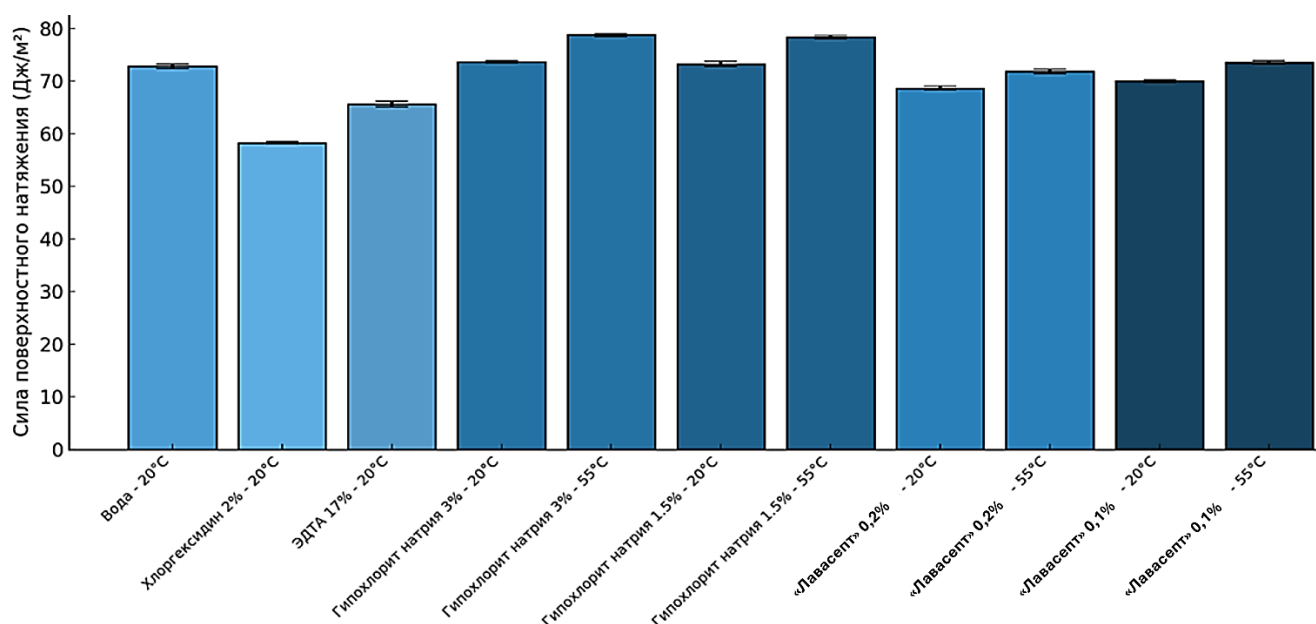


Рисунок 32 – Столбчатая диаграмма, показывающая силу поверхностного натяжения различных ирригационных растворов методом отрыва кольца при температурах 20 °C и 55 °C

Таким образом, можно выстроить ряд (от более низкого поверхностного натяжения к высокому): хлоргексидина биглюконат 2% < ЭДТА 17% < «Лавасепт» 0,2% < «Лавасепт» 0,1% < Вода ≈ гипохлорит натрия 1,5% ≈ гипохлорит натрия 3% (Рисунок 33).

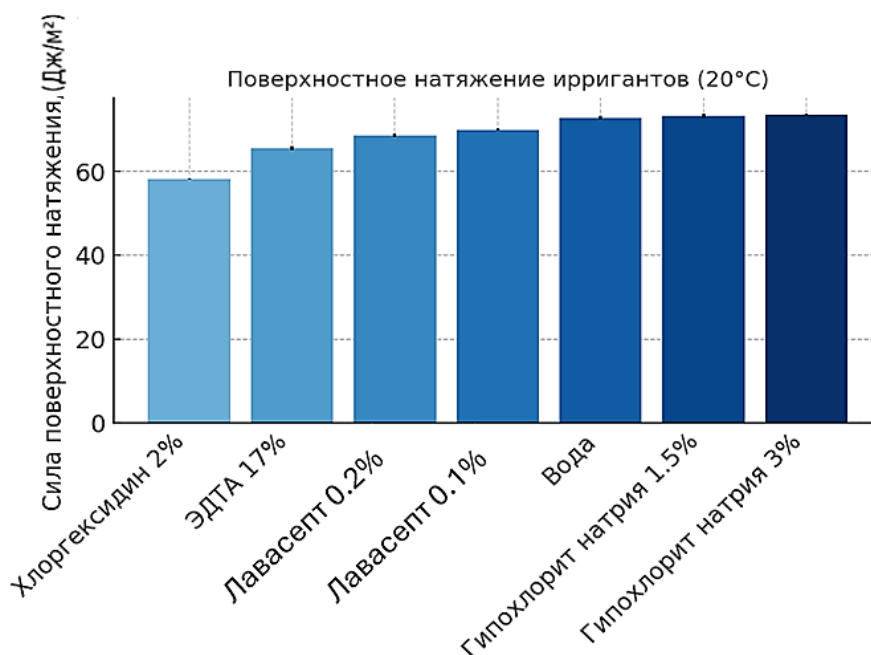


Рисунок 33 – Агрегированные данные двух методов исследования поверхностного натяжения растворов при температуре 20 °C

2%-й раствор хлоргексидина биглюконата продемонстрировал самое низкое значение поверхностного натяжения в обоих экспериментах, составив в среднем 58 Дж/м², за ним следует 17%-й раствор ЭДТА, в среднем 65 Дж/м².

В настоящем исследовании гипохлорит натрия показал достаточно высокие значения поверхностного натяжения (в среднем 73–78 Дж/м²), изменяющиеся в зависимости от

концентрации и температуры раствора. Можно предположить, что присутствие ионов в растворе может влиять на показатели поверхностного натяжения в сторону его увеличения, по сравнению с дистиллированной водой. Увеличение концентрации гипохлорита натрия в 2 раза (с 1,5% до 3%) значимо не сказалось на показателях поверхностного натяжения ($p > 0,7$). Однако, повышение температуры (с 20 °C до 55 °C) для растворов гипохлорита натрия привело к увеличению силы поверхностного натяжения ($p < 0,001$ при сравнении обеих концентраций гипохлорита натрия при 20 °C и 55 °C).

Соответственно, вопреки нашим ожиданиям, растворы гипохлорита натрия 3% и 1,5%, нагретые до 55 °C, показали более высокие значения в обоих экспериментах, чем те же концентрации при комнатной температуре. Это увеличение отличается от поведения дистиллированной воды (у которой при нагревании поверхностное натяжение уменьшается). Рост показателя может быть связан с концентрированием раствора при нагревании и испарении (фактическое увеличение доли солей в растворе), либо с тем, что ионы в растворе (Na^+ , ClO^- и продукты разложения гипохлорита) повышают силу межмолекулярного притяжения на поверхности. Известно, например, что добавление электролитов (солей) к воде повышает ее поверхностное натяжение. Таким образом, тёплый раствор NaOCl имеет ещё более высокое поверхностное натяжение, чем при 20 °C, превосходя даже воду.

Полигексанид – катионное полимерное соединение, структура которого состоит из чередующихся звеньев гексаметиленовой цепи и бигуанидных групп. В данном исследовании использовался разведенный раствор «Лавасепт», содержащий рассматриваемый антисептический агент как основное вещество. Полиэтиленгликоль-4000 (макрогол-4000, PEG-4000) добавляется в терапевтические препараты, в том числе и в «Лавасепт», для смягчающего и увлажняющего действия. Так, на основании сталагмометрического анализа и метода отрыва кольца можно сделать вывод, что раствор на основе полигексанида имеет более низкие значения поверхностного натяжения, чем дистиллированная вода и гипохлорит натрия ($p < 0,001$), за исключением 0,1%-го раствора «Лавасепт», нагретого до 55 °C. Однако, показатели поверхностного натяжения растворов на основе полигексанида – «Лавасепт» 0,1% и 0,2% при 20 °C статистически значимо выше таковых у 2%-го раствора хлоргексидина биглюконата ($p < 0,0001$), 17%-й ЭДТА ($p < 0,001$). Кроме того, 0,2%-й раствор «Лавасепт» продемонстрировал значительно более низкие значения поверхностного натяжения как в нагретом, так и в ненагретом состоянии по сравнению с 0,1%-м раствором. Разница между 0,1%-м и 0,2%-м растворами на основе полигексанида при комнатной температуре статистически значима ($\sim 1,5$ Дж/м², $p < 0,001$). Низкое поверхностное натяжение этого соединения благоприятно способствует физическому удалению остатков дентина и бактерий из корневого канала.

Как и в случае с гипохлоритом натрия в обеих исследованных концентрациях, нагрев растворов на основе полигексанида вызывает рост показателя поверхностного натяжения (примерно на 3 Дж/м² выше, чем при 20 °С, $p < 0,001$) (Рисунок 34). Хотя абсолютное значение всё ещё ниже, чем у дистиллированной воды при 20 °С, тенденция повышения при нагреве противоположна ожидаемому для чистых жидкостей эффекту снижения натяжения. Вероятно, при повышенной температуре снижается смачивающая эффективность полигексанида, так как возможны изменения структуры раствора, что увеличивает силу натяжения.

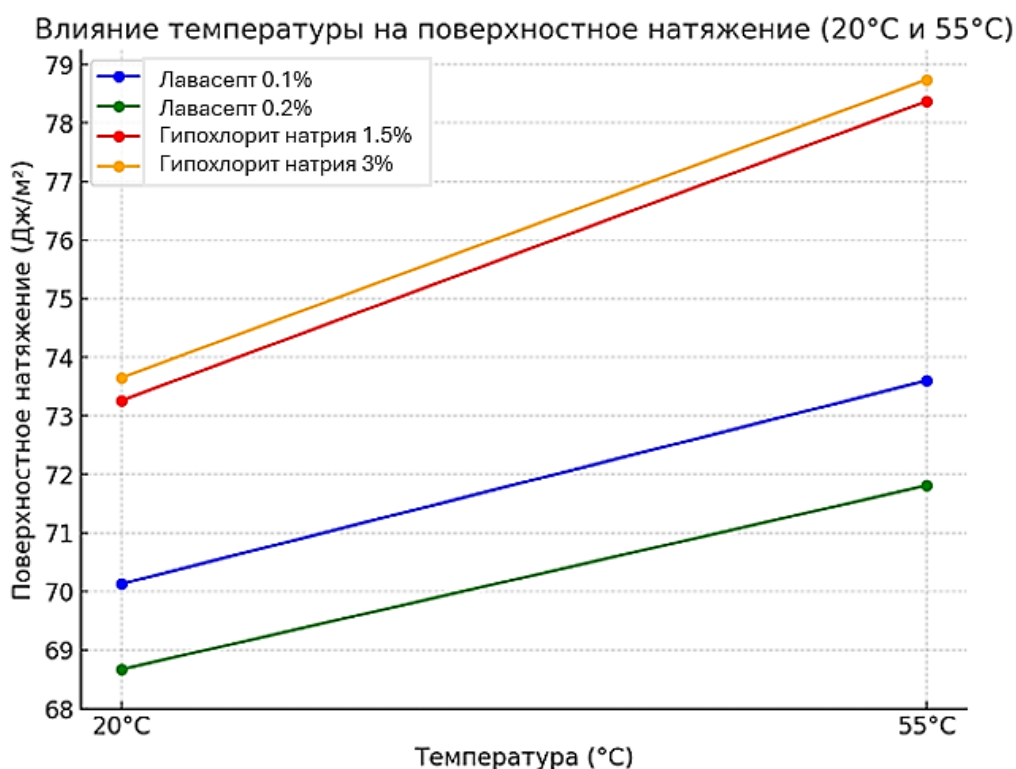


Рисунок 34 – Сводный линейный график. Зависимость поверхностного натяжения растворов от температуры эксперимента

Использование раствора на основе полигексанида (0,2% раствор «Лавасепт») в качестве ирриганта в стоматологии представляется перспективным. По сравнению с 1,5%-м и 3%-м гипохлоритом натрия, он имеет более низкое значение поверхностного натяжения. Это позволит ирриганту на основе полигексанида поддерживать тесный контакт с внутриканальной поверхностью дентина и проникать в труднодоступные участки корневых каналов для механической эвакуации остатков дентина и элиминации патогенной микрофлоры.

3.4.2. Результаты исследования химических взаимодействий антисептической композиции на основе полигексанида с эндодонтическими ирригантами

Качественная оценка взаимодействия антисептической композиции на основе полигексанида с эндодонтическими ирригантами

В результате смешивания 2,5 мл раствора на основе полигексанида с 2,5 мл каждого из растворов ирригантов, включенных в исследование, при визуальной оценке смеси было отмечено:

- образование светло-желтой взвеси при смешивании раствора «Лавасепт» и 3% гипохлорита натрия. С течением времени (1 час) взвесь осела на дне мензурки в виде мелких желтоватых хлопьев (Рисунок 34). Для визуального сравнения характера осадков было произведено дополнительное смешивание 3%-го гипохлорита натрия с 2%-м водным раствором хлоргексидина биглюконата. Результат представлен на Рисунке 35;

- после смешивания раствора на основе полигексанида с остальными ирригантами (3%-я перекись водорода, 17%-я ЭДТА, 2%-й раствор хлоргексидина биглюконата) визуальных изменений в смесях отмечено не было (Рисунок 36).



Рисунок 34 – 1 – исходный вид раствора 3%-го гипохлорита натрия. 1 + ПГ – результат смешивания 3%-го гипохлорита натрия с раствором на основе полигексанида («Лавасепт»)

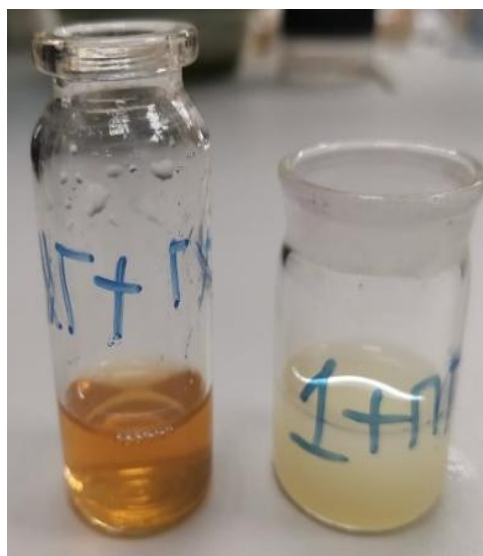


Рисунок 35 – ХГ + ГХ – результат смешивания растворов 3%-го гипохлорита натрия и 2%-го хлоргексидина. Отмечается образование оранжевого раствора с включениями. 1 + ПГ – результат смешивания 3%-го гипохлорита натрия и раствора на основе полигексанида



Рисунок 36 – Результат смешивания полигексанида с 3%-й перекисью водорода (2), с 17%-й ЭДТА (3), с 2%-м раствором хлоргексидина биглюконата (4). Отсутствие видимых изменений в характере смесей

Количественная оценка взаимодействия антисептической композиции на основе полигексанида с эндодонтическими ирригантами

Анализ исходных реагентов методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ):

Образцы растворов № 1, 4 и 5 были подвергнуты высокоэффективной жидкостной хроматографии. Результаты представлены на Рисунках 37–39.

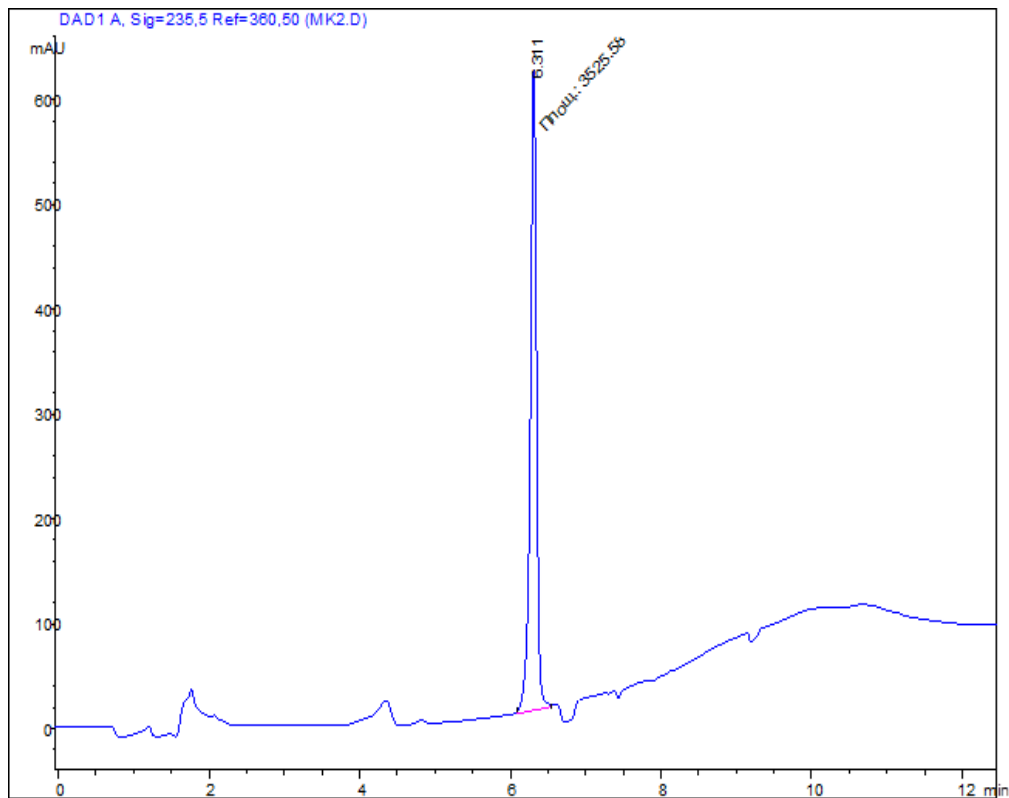


Рисунок 37 – Хроматограмма образца стандарта раствора на основе полигексанида гидрохлорида (№ 1). Время удерживания (полигексанида гидрохлорид) – 6,311 мин.

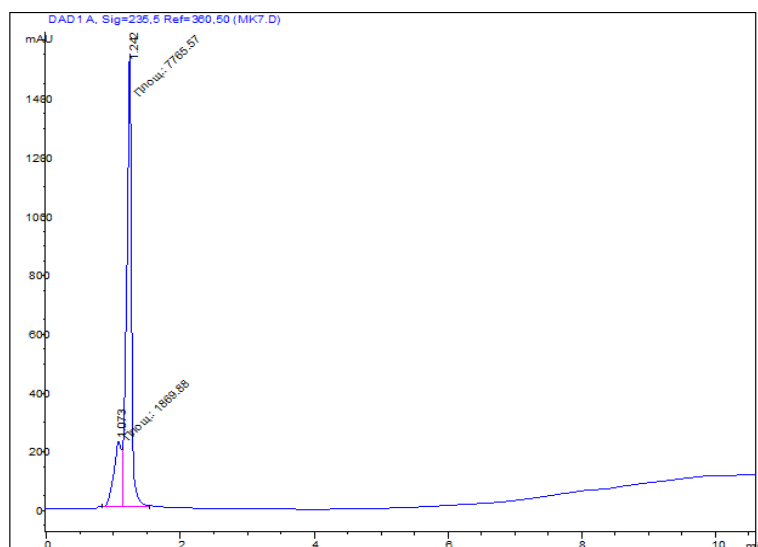


Рисунок 38 – Хроматограмма образца стандарта 17% раствора ЭДТА (№ 4).
Время удерживания (ЭДТА – этилендиаминтетрауксусная кислота) – 1,242 мин

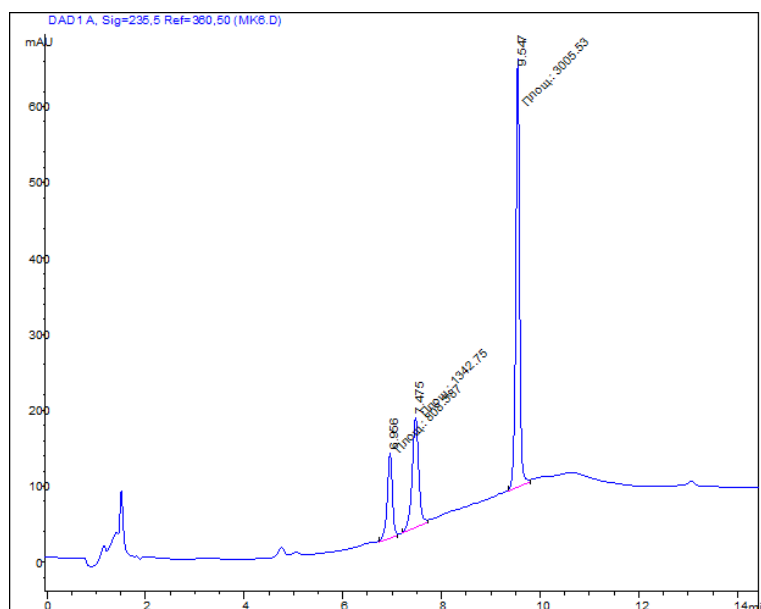


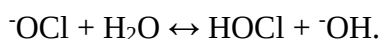
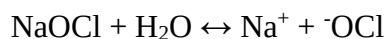
Рисунок 39 – Хроматограмма образца стандарта 2% раствора хлоргексидина биглюконата (№ 5).
Время удерживания (хлоргексидина биглюконат) – 9,547 мин, пики со временем удерживания 6,956 мин и 7,475 мин являются примесями в рабочем стандарте. Исходя из параметров и характеристик добавочных пиков, они могут быть охарактеризованы как эвгенол

ВЭЖХ-анализ реакционной способности смесей растворов

Хроматограммы реакций раствора на основе полигексанида гидрохлорида (20% раствор «Лавасепт») (№ 1) с наиболее широко используемыми в эндодонтии ирригантами – 3%-м гипохлоритом натрия (№ 2), 3%-й перекисью водорода (№ 3), 17%-й ЭДТА (№ 4), 2%-м хлоргексидином биглюконатом (№ 5), при комнатной температуре были проверены на наличие и образование новых полученных продуктов. Произведено исследование реакций, протекающих во времени через 30 минут и 1 час. Хроматограммы полученных реакционных смесей,

отображающие стабильность смеси или наличие новых продуктов реакции между указанными компонентами представлены на Рисунках 40–47.

Анализируя хроматограмму смеси 3% гипохлорита натрия и ПГ спустя 30 минут выдержки (Рисунок 40) и 60 минут выдержки (Рисунок 41), очевидно, что при смешении двух растворов исходного образца полигексанида гидрохлорида в реакционной смеси не наблюдается. Поскольку гипохлорит ион подвергается гидролизу – возникает щелочная реакция, и полигексанид выпадает из реакционной смеси в виде основания, поэтому не наблюдается даже его остаточное количество в реакционной смеси. В водных растворах гипохлорит натрия подвергается гидролизу и разложению. При растворении в воде он диссоциирует на ионы:



Благодаря своей слабости ($\text{pK}_a = 7,5\text{--}7,6$) хлорноватистая кислота (HOCl) подвергается гидролизу в водной среде.

Хроматограмма смеси ПГ и ГХ (3%) спустя 60 минут выдержки отражает все те же наблюдения что и при 30 мин реакционной смеси (Рисунок 41).

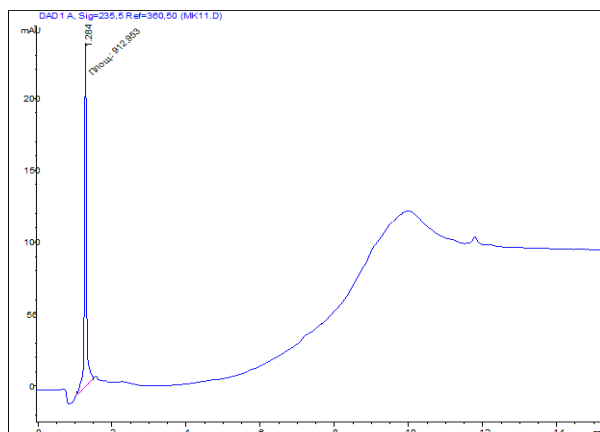


Рисунок 40 – Хроматограмма смеси полигексанида гидрохлорида (20%-й раствор «Лавасепт») с 3%-м гипохлоритом натрия (30 мин выдержки)

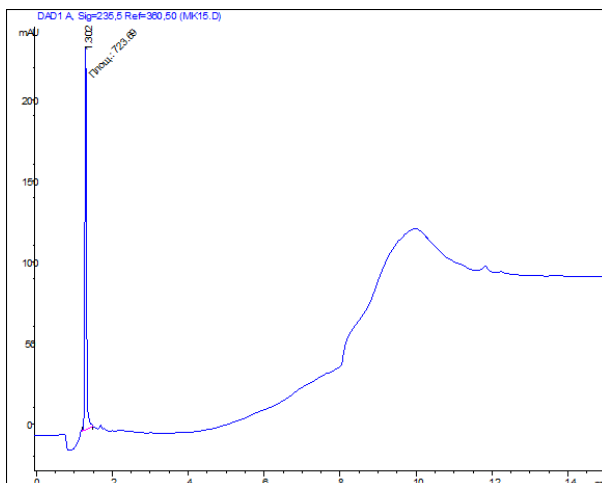


Рисунок 41 – Хроматограмма смеси полигексанида гидрохлорида (20%-й раствор «Лавасепт») с 3%-м гипохлоритом натрия (60 мин выдержки)

В процессе смешивания полигексанида гидрохлорида и раствора пероксида водорода (3%) по данным хроматограммы происходят следующие изменения: через 30 мин в реакционной смеси по-прежнему присутствует исходное соединение – полигексанида гидрохлорид (время удерживания незначительно смещено к 5,816 мин) и образуются новые соединения с временами удерживания 2,639 мин 3,121 мин и 3,716 мин, что свидетельствует о реакции между исходным образцом полигексанида и пероксидом водорода (Рисунок 42). Хроматограмма смеси ПГ и пероксида водорода (3%) спустя 60 минут выдержки отражает все те же наблюдения что и при 30 мин реакционной смеси (Рисунок 43).

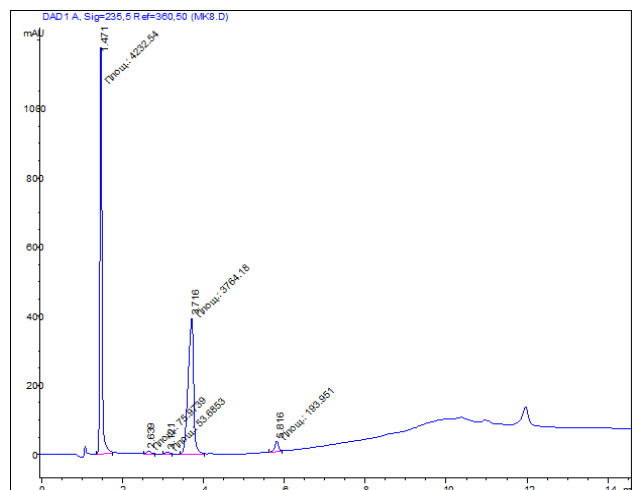
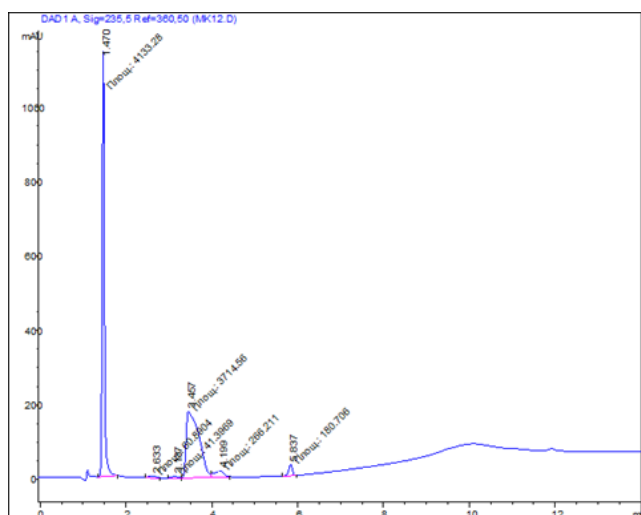


Рисунок 42 – Хроматограмма смеси полигексанида гидрохлорида (20%-й раствор «Лавасепт») с раствором пероксида водорода (3%) (30 мин выдержки)



и 1,082 мин, наблюдается присутствие в реакционной смеси непрореагировавшей ЭДТА – 1,253 мин (время удерживания ЭДТА имеет небольшой люфт) (Рисунок 44).

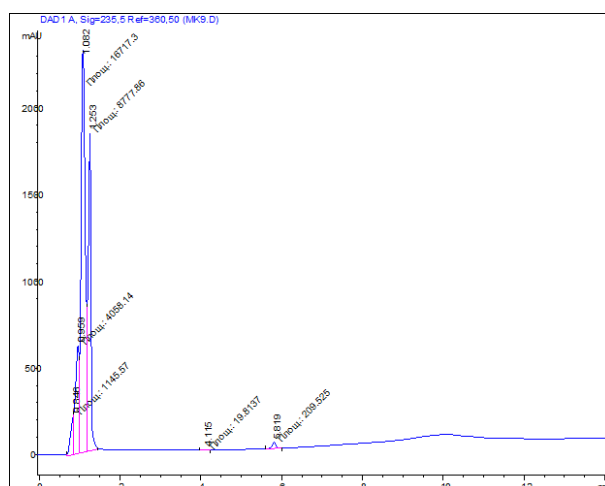


Рисунок 44 – Хроматограмма смеси полигексанида гидрохлорида (20%-й раствор «Лавасепт») с раствором ЭДТА (17%) (30 мин выдержки)

На хроматограмме смеси ПГ и ЭДТА спустя 60 минут выдержки отражены все те же изменения, что и при 30 мин работы реакционной смеси. Через 60 мин в реакционной смеси по-прежнему присутствует исходное соединение – гидрохлорид полигексанида (время удерживания немного сдвинулось до 5,816 мин), образуются новые нестойкие конъюгаты со временем удерживания 0,951 мин и 1,092 мин, а присутствие непрореагировавшего ЭДТА в реакционной смеси наблюдается в течение 1,272 мин (время удерживания ЭДТА имеет небольшой люфт - непрореагировавший ЭДТА) (Рисунок 45).

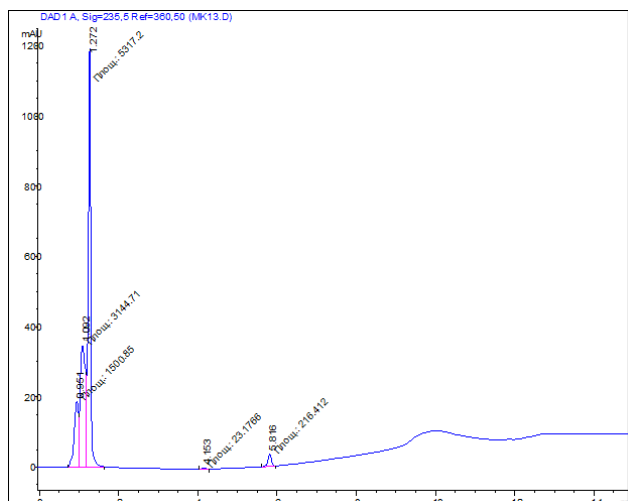


Рисунок 45 – Хроматограмма реакционной смеси полигексанида гидрохлорида (20%-й раствор «Лавасепт») с раствором ЭДТА (17%) (60 мин выдержки)

В процессе смешивания полигексанида гидрохлорида и 2% раствора хлоргексидина биглюконата происходят следующие изменения: спустя 30 мин реакционная смесь все еще содержит исходное соединение – полигексанид гидрохлорид (время удерживания немного сдвинулось и составляет 5,814 мин), а также образуются новые соединения с временами

удерживания 3,955 мин, 6,195 мин, 9,035 мин, также наблюдается присутствие в реакционной смеси непрореагировавшего компонента, пришедшего из реагента хлоргексидина биглюконата – 6,975 мин (Рисунок 46).

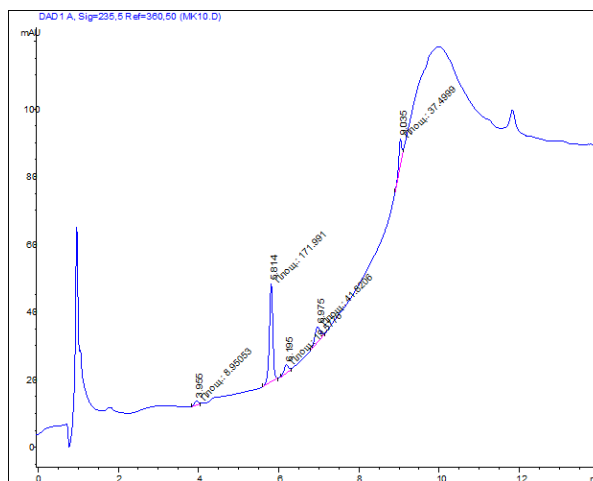


Рисунок 46 – Хроматограмма смеси полигексанида гидрохлорида (20%-й раствор «Лавасепт») с раствором хлоргексидина биглюконата (2%) (30 мин выдержки)

Хроматограмма смеси ПГ и ХГ спустя 60 ми выдержки отражает все те же изменения, что и при 30 мин реакционной смеси. Спустя 60 мин реакционная смесь все еще содержит исходное соединение – полигексанид гидрохлорид (время удерживания немного сдвинулось и составляет 5,805 мин), а также образуются новые соединения с временами удерживания 4,063 мин, 6,187 мин, 9,026 мин, а также наблюдается присутствие в реакционной смеси непрореагировавшего компонента пришедшего из реагента хлоргексидина биглюконата – 6,938 мин (Рисунок 47).

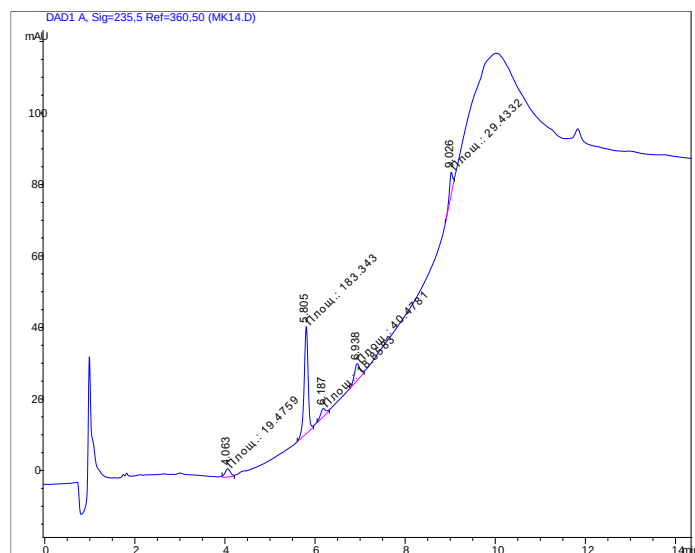


Рисунок 47 – Хроматограмма смеси полигексанида гидрохлорида (20%-й раствор «Лавасепт») с раствором хлоргексидина биглюконата (2%) (60 мин выдержки)

Соответственно, нами может быть сделан вывод, что совместное применение растворов на основе ПГ и ЭДТА не имеет выраженных неблагоприятных последствий в виде гидролиза одного из соединений, образования новых побочных продуктов или осадков. ЭДТА и полигексанид целесообразно, как с химической точки зрения, так и с точки зрения устранения смазанного слоя,

применять в рамках одного протокола ирригации корневых каналов последовательно. Для минимизации возможных побочных эффектов можно разграничивать раствор ЭДТА и антисептическую композицию на основе ПГ дистиллированной водой, однако, в силу отсутствия выраженных побочных явлений, достаточным будет аспирация или высушивание бумажными штифтами излишков растворов из канала при внесении нового раствора.

3.5. Результаты исследования цитотоксичности антисептической композиции на основе полигексанида

В результате проведенных гистологических исследований в пяти повторениях были получены данные о влиянии различных концентраций антисептической композиции на основе полигексанида (0,1%-й, 0,2%-й растворы «Лавасепт») и 2%-го хлоргексидина биглюконата на суспензию мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток (ММСК) подвижной части десны человека через 10 и 30 минут экспозиции (Таблица 9, Таблица 10).

Таблица 9 – Влияние различных концентраций раствора на основе полигексанида и 2%-го хлоргексидина биглюконата на суспензию ММСК через 10 минут после воздействия

Клетки ММСК	Контроль	0,1%-й «Лавасепт»	0,2%-й «Лавасепт»	2%-й хлоргексидина биглюконат
Живые	95±6,2	92±7,1	89±4,1	60±4,1
Апоптоз	3±0,7	5±1,6	3±1,1	6±0,4
Некроз	2±0,4	2±0,4	8±2,1	34±2,1
<i>Примечание</i> – Данные (%) указаны в формате среднее и стандартное отклонение (M ± SD)				

Таблица 10 – Влияние различных концентраций раствора на основе полигексанида и 2%-го хлоргексидина биглюконата на суспензию ММСК через 30 минут после воздействия

Клетки ММСК	Контроль	0,1%-й «Лавасепт»	0,2%-й «Лавасепт»	2%-й хлоргексидина биглюконат
Живые	89±5,3	75±6,1	71±5,1	51±6,1
Апоптоз	1±0,2	9±2,1	14±4,1	31±5,2
Некроз	9±1,9	16±3,2	15±2,1	18±1,9
<i>Примечание</i> – Данные (%) указаны в формате среднее и стандартное отклонение (M ± SD)				

Жизнеспособность клеток определяли методом проточного цитофлуориметрического анализа на цитометре с использованием набора реагентов Annexin V/PI (для выявления апоптических и некротических клеток). Оценку проводили для каждой пробы до воздействия

(контроль), а также спустя 10 мин и 30 мин после внесения растворов. Доля жизнеспособных клеток (%) определялась как сумма доли неповрежденных клеток (Annexin V⁻/PI⁻) и раннеапоптотических клеток (Annexin V⁺/PI⁻), поскольку они сохраняют мембранную целостность.

Сравнивались четыре группы: контрольная — без антисептической обработки, и три экспериментальные, где клетки подвергались воздействию 0,1 % и 0,2 % раствора «Лавасепт», а также 2 % хлоргексидина биглюконата. Проведённый однофакторный дисперсионный анализ показал статистически значимые отличия между всеми группами по ключевым параметрам: количеству жизнеспособных клеток ($p = 1,58 \times 10^{-8}$), уровню апоптоза ($p = 2,67 \times 10^{-9}$) и степени выраженности некроза ($p = 5,72 \times 10^{-10}$).

Дополнительное попарное сравнение с использованием критерия Тьюки позволило уточнить, между какими группами имеются достоверные различия. Так, в группе, обработанной 2%-м хлоргексидином биглюконатом, зафиксировано наименьшее количество жизнеспособных клеток по сравнению с остальными группами ($p < 0,01$), тогда как в группах, обработка клеток в которых производилась 0,2%-м и 0,1%-м растворами «Лавасепт», отмечено более благоприятное воздействие: показатели некроза и апоптоза в группе 0,1% «Лавасепт» статистически не отличались от контрольных значений ($p > 0,05$).

В категориях апоптоза и некроза наибольшие значения также наблюдались при использовании 2% хлоргексидина биглюконата ($p < 0,001$), что указывает на его агрессивный характер по отношению к клеточным структурам (Рисунок 48). Между группами, получавшими различные концентрации антисептической композиции на основе полигексанида, достоверных отличий выявлено не было ($p > 0,05$), при этом обе концентрации (0,1% и 0,2% растворы «Лавасепт») показали значительно меньшую цитотоксичность по сравнению с 2%-м хлоргексидином биглюконатом. Что касается показателя некроза клеток, и для 0,1%-го, и для 0,2%-го растворов «Лавасепт» результаты сравнения наличия апоптотических клеток в культурах, по сравнению с контролем, оказались статистически не значимыми ($p > 0,05$), причем относительное количество апоптотических клеток в группе, обработанной 0,2%-м раствором на основе ПГ на 10 минут контакта ниже, чем при использовании 0,1%-ого раствора «Лавасепт» (Рисунок 49).

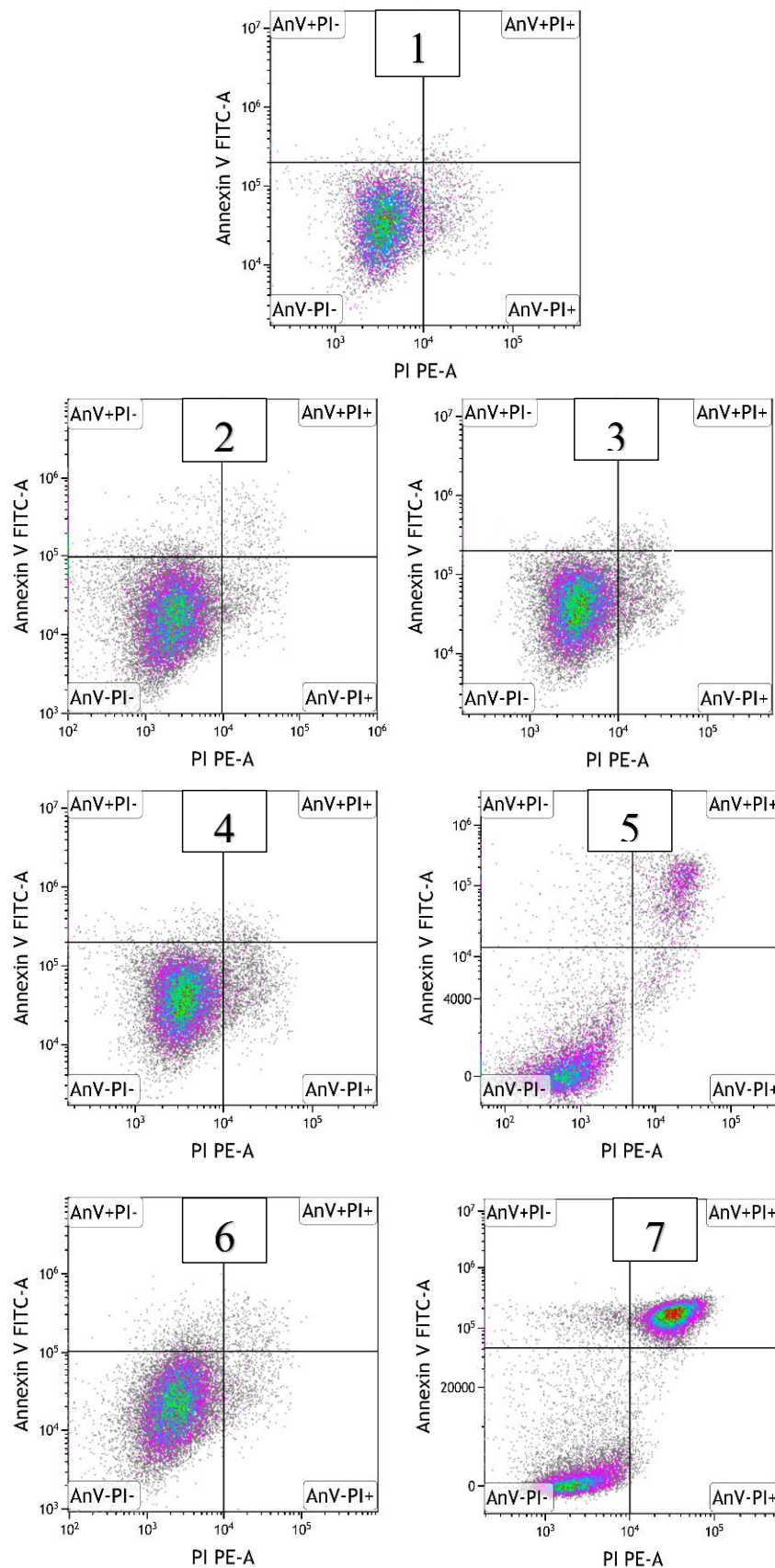


Рисунок 48 – Интенсивность апоптоза и некроза (данные с проточного цитометра): **1** – контроль, **2** – 0,1%-й раствор «Лавасепт» 10 мин, **3** – 0,1%-й раствор «Лавасепт» 30 мин, **4** – 0,2%-й раствор «Лавасепт» 10 мин, **5** – 0,2%-й раствор «Лавасепт» 30 мин, **6** – 2%-й хлоргексидина биглюконат 10 мин, **7** – 2%-й хлоргексидина биглюконат 30 мин

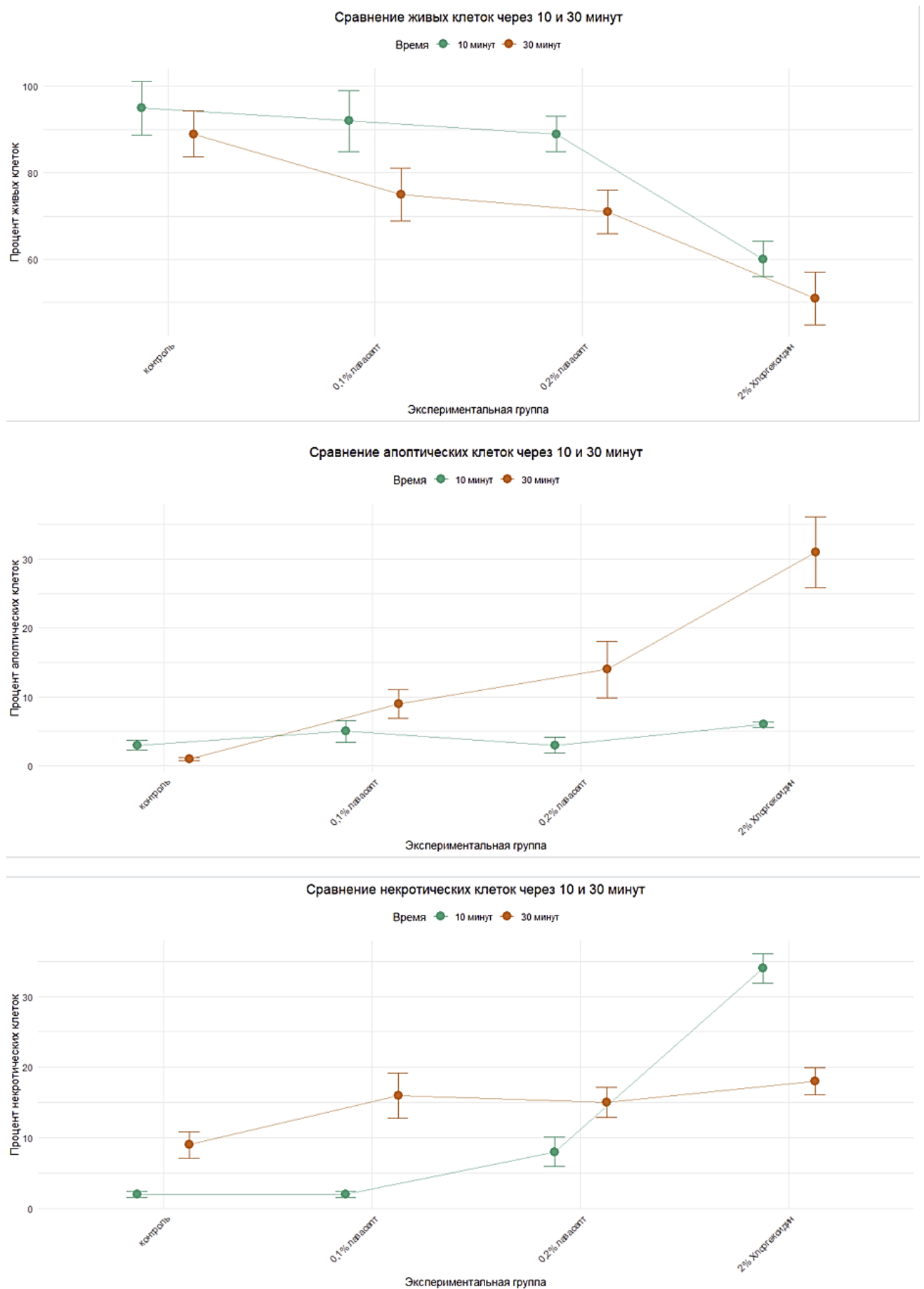


Рисунок 49 – Агрегированные данные по клеточным категориям культуры на 10 и 30 минут воздействия антисептическими растворами

Проведённое исследование позволило выявить, что выраженность цитотоксического воздействия антисептических растворов на мультипотентные мезенхимальные стромальные клетки десны напрямую зависит не только от их химического состава, но и от продолжительности контакта с клеточной культурой. Сопоставление результатов, полученных через 10 и 30 минут после начала инкубации с антисептиками, показало статистически значимые различия между временными точками воздействия для всех исследуемых параметров (Рисунок 50).

Так, при определении доли жизнеспособных клеток было зафиксировано снижение их количества в каждой из исследуемых групп, включая контрольную. Это снижение носило статистически достоверный характер: значения уровня значимости составили $p = 7,3 \times 10^{-6}$ во всех сравниваемых вариантах, что указывает на высокую чувствительность клеток к изменению условий инкубации. В случае применения растворов на основе полигексанида (0,1%-го и 0,2%-го «Лавасепт») снижение жизнеспособности происходило более мягко, в то время как хлоргексидина биглюконат в концентрации 2% оказывал значительно более выраженное цитотоксическое действие к 30-й минуте.

Изучение уровня апоптотических изменений показало аналогичную картину: увеличение длительности воздействия сопровождалось достоверным ростом доли апоптотически изменённых клеток. Полученные значения $p = 7,3 \times 10^{-6}$ в каждой из групп подтверждают статистическую значимость различий. Особенно выраженное увеличение апоптоза наблюдалось в группе, получавшей обработку 2% хлоргексидином биглюконатом, тогда как полигексанид демонстрировал более стабильные значения.

Что касается некротических изменений, по этому показателю также отмечено достоверное увеличение при увеличении времени контакта клеток с антисептическими ирригантами с 10 до 30 минут (во всех группах $p = 7,3 \times 10^{-6}$). Наиболее существенное повышение показателей некроза вновь было зафиксировано при использовании 2% хлоргексидина биглюконата, что может свидетельствовать о прямом повреждающем воздействии этого антисептика на мембранные структуры клеток при продолжительной экспозиции.

Таким образом, на основании статистического анализа можно сделать вывод о наличии выраженной временной зависимости степени цитотоксического воздействия. В то время как 2% хлоргексидина биглюконат при увеличении времени воздействия значительно усиливает повреждение клеток, растворы на основе полигексанида сохраняют более благоприятный профиль биосовместимости, демонстрируя меньшую агрессивность по отношению к клеточным структурам. Это делает полигексанид перспективным для применения в клинической практике, в частности – в области ирригации корневых каналов, где важно обеспечить антисептический эффект при сохранении целостности окружающих тканей.

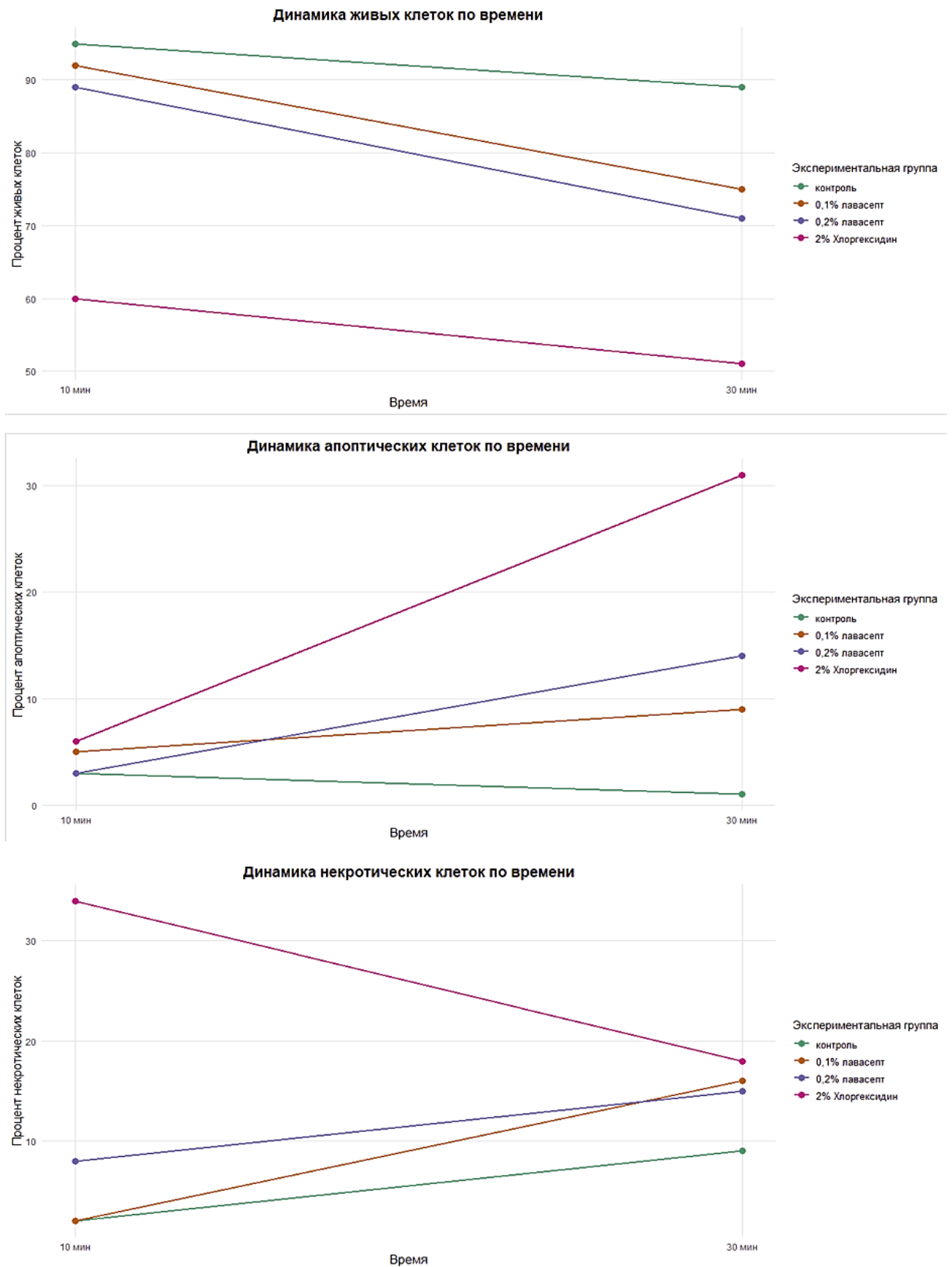


Рисунок 50 – Зависимость процентного содержания типа клеток от времени инкубации (10 и 30 минут)

3.6. Результаты исследования клиническо-рентгенологической эффективности ирригации корневых каналов зубов антисептической композицией на основе полигексанида при лечении хронического апикального периодонтита

По результатам клинического обследования с применением основных и дополнительных стоматологических методов диагностики было выявлено, что в преобладающем количестве случаев у пациентов с диагностированными хроническими формами верхушечных периодонтитов данные патологии протекают бессимптомно и являются спонтанной находкой на рентгенограмме (79,2%) при обращении пациентов в клинику с целью санации полости рта/профессиональной гигиены полости рта или по другим, не связанным с ХАП причинам.

Однако стоит отметить, что некоторыми пациентами отмечались дискомфорт\неловкость в зубе при накусывании твердой пищи или сильном сжатии зубов (20,8%), изменение цвета коронки зуба в цвете, в особенности это было характерно для женщин с патологией периодонта в области фронтальной группы зубов (12,5%) (Рисунок 51).

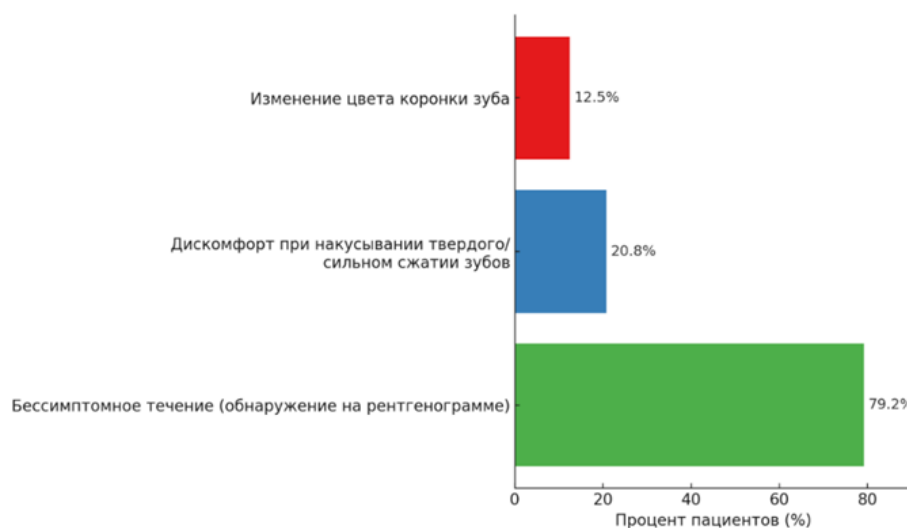


Рисунок 51 – Частота причин обращения пациентов с хроническим верхушечным периодонтитом в клинику

По данным зондирования, у большинства пациентов, при отсутствии в анамнезе какого-либо стоматологического вмешательства в причинном зубе (81,25% пациентов), отмечается глубокая кариозная полость, заполненная размягченным дентином, сообщающаяся с полостью зуба. Поверхностное (по дну и стенками кариозной полости) и глубокое (в зоне устья (-ев) корневых каналов) зондирование безболезненно (100%).

Если же ранее зуб уже был пролечен по поводу кариеса (18,75% пациентов), характерным при внутриротовом осмотре являлось обнаружение прямой реставрации на той или иной поверхности зуба с маргинальным прокрашиванием и/или нарушением краевого прилегания,

повлекшего за собой дальнейшее прогрессирование патологического процесса и возникновение осложнений кариозного процесса (18,75%) (Рисунок 52).



Рисунок 52 – Состояние коронковой части зуба пациентов с хроническим верхушечным периодонтитом

Перкуссия в большинстве случаев – безболезненна (79,2%), однако, в 20,8% процентах случаев отмечался дискомфорт в причинном зубе при проведении сравнительной перкуссии, что коррелировало с наличием у пациентов жалоб на дискомфорт при накусывании твердой пищи.

При осмотре слизистой оболочки в проекции верхушки причинного корня зуба выраженных изменений отмечено не было (слизистая розового цвета, умеренно увлажнена) (100%). Пальпация в оболочки в проекции верхушки причинного корня зуба – безболезненна (100%).

При проведении температурной пробы у всех пациентов отсутствовала реакция на температурные раздражители (холодовые и тепловые) (100%), так же у всех пациентов был диапазон значений ЭОД – более 100 мкА (100%), что свидетельствует о некрозе пульпы и отсутствии сенсорной активности сосудисто-нервного пучка зуба (Рисунок 53).

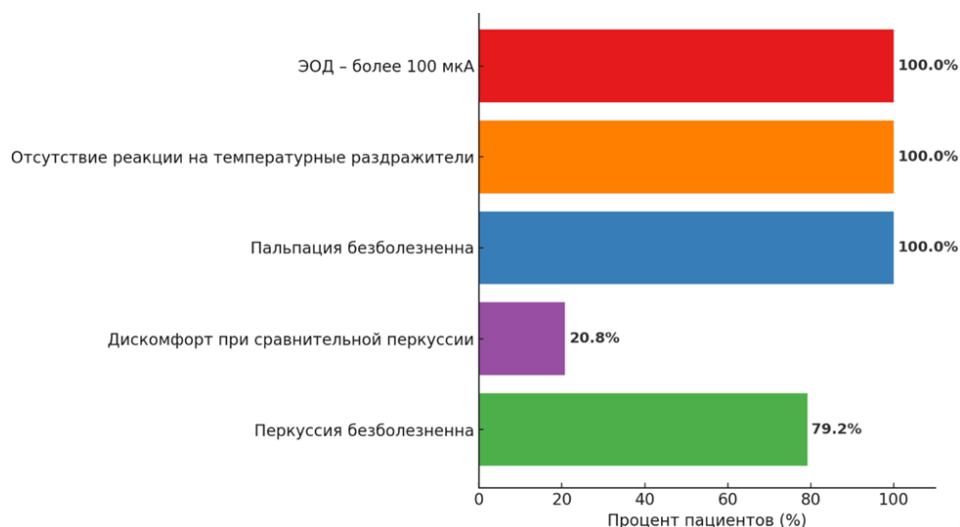


Рисунок 53 – Status localis причинных зубов с хроническим верхушечным периодонтитом

У всех пациентов, исходя из симптоматики и данных стоматологического обследования, были диагностированы различные формы хронического верхушечного периодонтита – код по МКБ-10: K04.5. Хронический апикальный периодонтит.

Всем пациентам проводилось эндодонтическое лечение. Протокол инструментальной обработки был стандартным для всех пациентов, медикаментозная обработка корневых каналов варьировала в зависимости от группы пациентов.

Так, в 1-й группе использовали стандартные ирригационные эндодонтические растворы «Белодез» (3%-й раствор гипохлорита натрия, ВладМиВа, Россия) без какой-либо активации, «MD Cleanser» (17%-й раствор ЭДТА, Meta, Южная Корея)

Во 2-й группе использовали новый ирригант в виде антисептической композиции на основе полигексанида (0,2% -й раствор «Лавасепт», Б.Браун Мельзунген АГ, Швейцария) без какой-либо активации, «MD Cleanser» (17%-й раствор ЭДТА, Meta, Южная Корея).

Все пациенты, которым было проведено эндодонтическое лечение в рамках настоящего исследования, являлись на промежуточный (через 6 месяцев) и контрольный (спустя 12 месяцев) осмотры.

Успешным в рамках настоящего исследования считалось лечение, после которого у пациентов на момент контрольного осмотра отмечается отсутствие клинической симптоматики и уменьшение патологических изменений в костной ткани периапикальной области на рентгенограмме.

Неуспешным лечением считалось наличие клинической симптоматики/обострение заболевания периодонта на момент контрольного осмотра или в период 12-месячного наблюдения, а также отсутствие явлений заживления периапикального очага деструкции кости/увеличение размеров периапикального очага.

По результатам проведенного клинико-рентгенологического исследования были получены следующие данные (Рисунок 54):

На промежуточном осмотре (6 месяцев) у 3 пациентов (6,4%) 1-й группы отмечались дискомфорт\неловкость в зубе при накусывании. 6 пациентов при опросе отмечали умеренные или слабые по интенсивности постпломбировочные боли после проведенного эндодонтического лечения (12,8%), исчезнувшие на фоне приема медикаментов группы нестероидных противовоспалительных препаратов. На прицельной рентгенограмме также у 3 пациентов (6,4%) с сохранившимся симптомокомплексом ХАП, отсутствовала динамика заживления периапикального очага деструкции костной ткани.

На промежуточном осмотре (6 месяцев) ни у кого из пациентов не была выявлена неблагоприятная клиническая симптоматика. 5 пациентов отмечали умеренные или слабые по интенсивности постпломбировочные боли в анамнезе, после проведения эндодонтического

лечения (10,2%), исчезнувшие на фоне приема медикаментов группы нестероидных противовоспалительных препаратов. У 1 пациента (2%) отсутствовала динамика заживления периапикального очага деструкции костной ткани.

На контрольном осмотре (12 месяцев) пациентов 1-й группы, у всех отсутствовала клиническая симптоматика, однако на прицельной рентгенограмме у 3 пациентов (6,4%) отсутствовала динамика заживления периапикального очага деструкции костной ткани.

На контрольном осмотре (12 месяцев) пациентов 2-й группы, у всех отсутствовала клиническая симптоматика, однако у 1 пациента (2%) отсутствовала динамика заживления периапикального очага деструкции костной ткани.

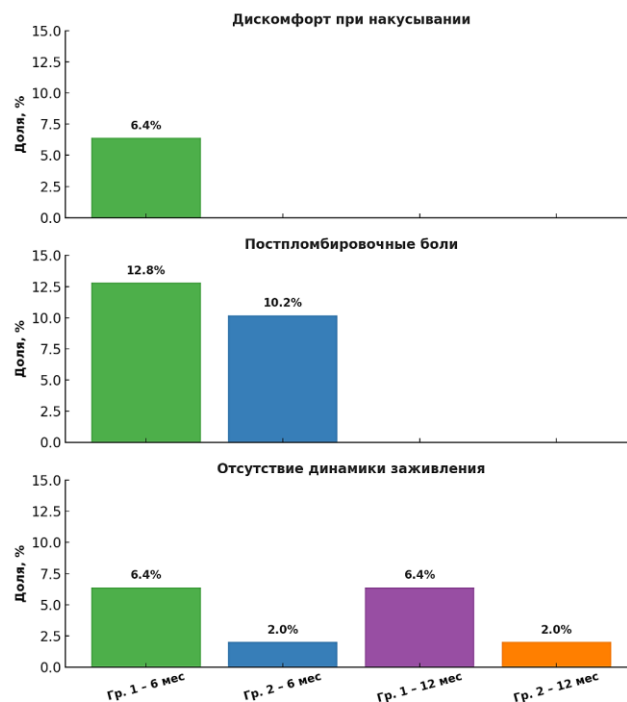


Рисунок 54 – Агрегированные данные клинических и рентгенологических проявлений в причинном зубе после эндодонтического лечения

По приведенным выше данным можно сказать, что уже спустя 6 и 12 месяцев после эндодонтического лечения можно оценивать успешность/осложнения лечения хронического апикального периодонтита.

Частота возникновения постпломбировочных болей (дискомфорт в зубе, болезненность при накусывании твердой пищи после проведения постоянной obturation корневых каналов), согласно опросу пациентов обеих групп, не является специфической переменной, зависящей от метода медикаментозной обработки корневых каналов, так как количество пациентов с такими жалобами в анамнезе после пломбирования в обеих группах относительно сопоставимо. Присутствие кратковременных постпломбировочных болей не относится к неудаче эндодонтического лечения.

У 6,4% пациентов контрольной группы не происходило уменьшение размеров периапикального очага, что говорит о сохранении инфекции в системе запломбированных корневых каналах и проникновении эндотоксинов и антигенов в периапикальную область. Через год рентгенологическая картина не изменилась. Успешность лечения можно определить как 93,6%. В экспериментальной группе у 1 пациента (2%) отсутствовала динамика заживления периапикального очага деструкции костной ткани, однако клинических симптомов не было. Через год динамика не изменилась. Успешность лечения можно определить как 98%. Уровень успешности эндодонтического лечения в исследуемых группах был сопоставим. В экспериментальной группе клинически и рентгенологически подтверждённый успех лечения составил 98%, тогда как в контрольной группе – 93,6%. Несмотря на более высокую долю положительных исходов в экспериментальной группе, статистический анализ с использованием точного критерия Фишера не выявил достоверной разницы между группами ($p = 0,617$).

Клинический случай № 1

Пациент М., 43 года обратился в стоматологическую клинику с жалобами на дефект реставрации зуба 3.6.

Данные методов обследования: на окклюзионной поверхности отмечается наличие пломбировочного материала, реставрация не соответствует клиническим требованиям, краевое прилегание нарушено. После удаления реставрации отмечается кариозная полость, сообщающаяся с полостью зуба. Зондирование безболезненно. Перкуссия безболезненна. Пальпация по переходной складке в проекции верхушек корней зуба 3.6. безболезненна. Слизистая оболочка в области проекции верхушек корней зуба 3.6 розового цвета, умеренно увлажнена. Симптом вазопареза отрицательный. Температурная проба безболезненна.

На внутриротовой прицельной диагностической рентгенограмме отмечается очаг разрежения костной ткани с нечеткими неровными контурами в периапикальной области зуба 3.6. ЭОД: 160 мкА.

Диагноз: Зуб 3.6 – K04.5. Хронический апикальный периодонтит. Хронический гранулирующий периодонтит. *Periodontitis chronica granulans*.

Метод лечения: эндодонтическое лечение зуба 3.6. В данном случае был выбран экспериментальный протокол медикаментозной обработки корневых каналов с использованием антисептической композиции на основе полигексанида (0,2%-й раствор «Лавасепт») без нагрева и звуковой/ультразвуковой активации. Пациенту была рекомендована постоянная постэндодонтическая ортопедическая реабилитация зуба 3.6. коронкой по достижению положительной динамики заживления периапикального очага поражения костной ткани.

Прицельные рентгенограммы до эндодонтического лечения, спустя 6 и 12 месяцев после терапии представлены на Рисунках 55 – 57.

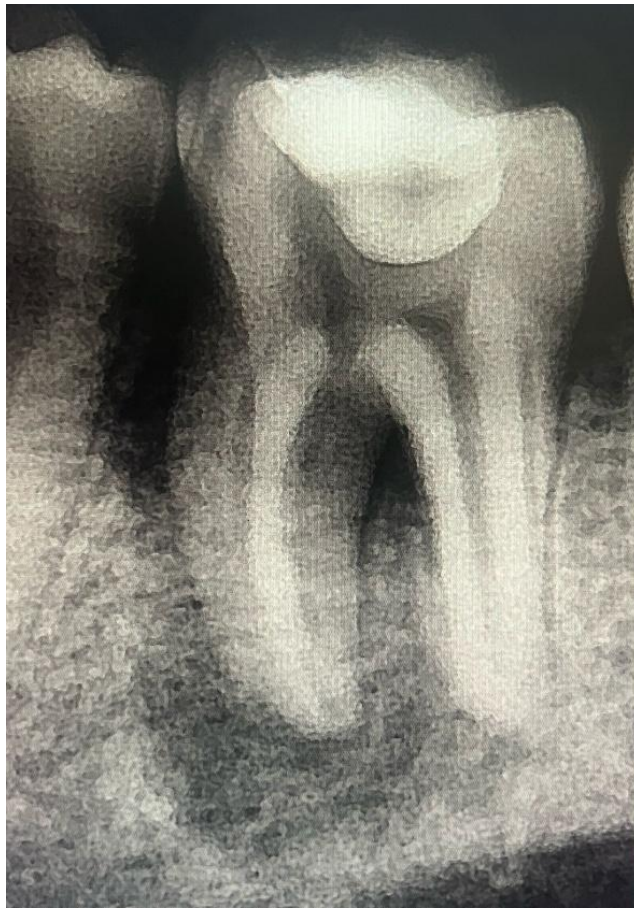


Рисунок 55 – Диагностическая прицельная рентгенограмма зуба 3.6. Отмечается очаг разрежения костной ткани с нечеткими неровными контурами в периапикальной области зуба 3.6.



Рисунок 56 – Прицельная рентгенограмма зуба 3.6. спустя 6 месяцев после эндодонтического лечения (промежуточный контроль). На данной рентгенограмме явно визуализируется уменьшение периапикального очага деструкции костной ткани



Рисунок 57 – Прицельная рентгенограмма зуба 3.6. спустя 12 месяцев после эндодонтического лечения (контрольный осмотр). На данной рентгенограмме отмечается заживление периапикального очага деструкции костной ткани

Клинический случай № 2

Пациент С., 39 лет обратился в стоматологическую клинику с жалобами на наличие дискомфорта в зубе 1.1. при жевании.

Данные методов обследования: отмечается наличие кариозных полостей на небной и контактных поверхностях зуба. Кариозная полость с небной поверхности сообщается с полостью зуба. Поверхностное (по дну и стенкам кариозной полости) и глубокое (в зоне устьев КК) зондирование безболезненны. Перкуссия слабо болезненна. Пальпация по переходной складке в проекции верхушки корня зуба 1.1. безболезненна. Слизистая оболочка в области проекции верхушки корня зуба 1.1. розового цвета, умеренно увлажнена. Симптом вазопареза отрицательный. Температурная проба безболезненна.

На внутриротовой прицельной диагностической рентгенограмме отмечается очаг разрежения костной ткани с нечеткими неровными контурами в периапикальной области зуба 1.1. ЭОД: 125 мкА.

Диагноз: Зуб 1.1. – K04.5. Хронический апикальный периодонтит. Хронический гранулирующий периодонтит. *Periodontitis chronica granulans*.

Метод лечения: эндодонтическое лечение зуба 1.1. В данном случае был выбран экспериментальный протокол медикаментозной обработки корневых каналов с использованием антисептической композиции на основе полигексанида (0,2%-й раствор «Лавасепт») без нагрева и звуковой/ультразвуковой активации.

Прицельные рентгенограммы до эндодонтического лечения, спустя 6 и 12 месяцев после терапии представлены на Рисунках 58 – 60.



Рисунок 58 – Диагностическая прицельная рентгенограмма зуба 1.1. Отмечается очаг разрежения костной ткани с нечеткими неровными контурами в периапикальной области зуба 1.1.



Рисунок 59 – Прицельная рентгенограмма зуба 1.1. спустя 6 месяцев после эндодонтического лечения (промежуточный контроль). На данной рентгенограмме явно визуализируется уменьшение периапикального очага деструкции костной ткани



Рисунок 60 – Прицельная рентгенограмма зуба 1.1. спустя 12 месяцев после эндодонтического лечения (контрольный осмотр). На данной рентгенограмме отмечается заживление периапикального очага деструкции костной ткани. Подготовка к ортопедической реабилитации зуба 1.1.

Клинический случай № 3

Пациент А., 47 лет, обратился в стоматологическую клинику с жалобой на периодическую боль при накусывании в области фронтальных групп зубов нижней челюсти.

Из анамнеза выяснилось, что зубы 4.3., 4.2., 4.1., 3.1. были лечены по поводу кариеса более 5 лет назад. За последнее 5 месяцев появившийся дискомфорт на при накусывании стал более выраженным.

Данные методов обследования: зубы 4.3., 4.2., 4.1., 3.1. под постоянными композитными реставрациями. Перкуссия слабо болезненна. Пальпация по переходной складке в проекции верхушек корней зубов 4.3., 4.2., 4.1., 3.1. безболезненна. Слизистая оболочка в области проекции верхушек корней зубов 4.3., 4.2., 4.1., 3.1. розового цвета, умеренно увлажнена. Симптом вазопареза отрицательный. Температурная проба безболезненна.

На КЛКТ-снимке отмечается очаг деструкции костной ткани с нечеткими неровными контурами, распространяющийся в периапикальной области корня зубов 4.3., 4.2., 4.1. и 3.1. более 20 мм. ЭОД: более 100 мкА.

Диагноз: K04.5. Хронический апикальный периодонтит. Хронический гранулематозный периодонтит. *Periodontitis chronica granulematosa*.

Метод лечения: эндодонтическое лечение. В данном случае был выбран экспериментальный протокол медикаментозной обработки корневых каналов с использованием антисептической композиции на основе полигексанида (0,2%-й раствор «Лавасепт») без нагрева и звуковой/ультразвуковой активации.

Срезы КЛКТ до эндодонтического лечения, спустя 6 и 12 месяцев после терапии представлены на Рисунках 61 – 63.

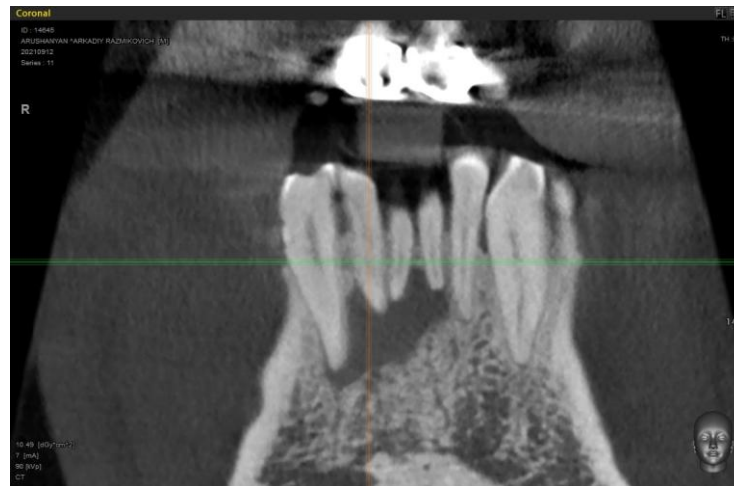


Рисунок 61 – Компьютерная томография. Отмечается очаг разрежения костной ткани с нечеткими неровными контурами в периапикальной области корней зубов 4.3, 4.2, 4.1 и 3.1.



Рисунок 62 – Компьютерная томография спустя 6 месяцев после эндодонтического лечения (промежуточный контроль). На данном снимке визуализируется уменьшение очага деструкции костной ткани в периапикальной области корней зубов 4.3, 4.2, 4.1 и 3.1.



Рисунок 63 – Компьютерная томография спустя 12 месяцев после эндодонтического лечения (контрольный осмотр). На данной рентгенограмме отмечается выраженная рецессия очага деструкции костной ткани в периапикальной области корней зубов 4.3, 4.2, 4.1 и 3.1.

Клинический случай № 4

Пациент М., 43 года обратился в стоматологическую клинику с жалобами на дефект реставрации зуба 2.4., ретенцию пищи в области зубов 2.3. – 2.4., 2.4. – 2.5.

Данные методов обследования: коронковая часть зуба полностью восстановлена постоянным пломбировочным материалом, реставрация не соответствует клиническим требованиям, краевое прилегание нарушено, отсутствие анатомической формы. После удаления реставрации отмечается кариозная полость, сообщающаяся с полостью зуба (ИРОПЗ 1.0, наличие феррула 1 мм). Глубокое (в зоне устьев КК) зондирование безболезненно. Перкуссия безболезненна. Пальпация по переходной складке в проекции верхушек корней зуба 2.4. безболезненна. Слизистая оболочка в области проекции верхушек корней зуба 2.4. розового цвета, умеренно увлажнена. Симптом вазопареа отрицательный. Температурная проба безболезненна.

На внутриротовой прицельной диагностической рентгенограмме отмечается очаг разрежения костной ткани с нечеткими неровными контурами в периапикальной области зуба 2.4. ЭОД: 160 мкА.

Диагноз: Зуб 2.4. – K04.5. Хронический апикальный периодонтит. Хронический гранулирующий периодонтит. *Periodontitis chronica granulans*.

Метод лечения: эндодонтическое лечение зуба 2.4. с последующим изготовлением билд-ап и ортопедической реабилитацией временной провизорной коронкой. В данном случае был выбран экспериментальный протокол медикаментозной обработки корневых каналов с использованием антисептической композиции на основе полигексанида (0,2%-й раствор «Лавасепт») без нагрева и звуковой/ультразвуковой активации. Пациенту была рекомендована постоянная постэндодонтическая ортопедическая реабилитация зуба 2.4. штифтовой вкладкой и коронкой по достижению положительной динамики заживления периапикального очага поражения костной ткани (через 6 месяцев).

Прицельные рентгенограммы до эндодонтического лечения, спустя 6 и 12 месяцев после терапии представлены на Рисунках 64 – 66.



Рисунок 64 – Диагностическая прицельная рентгенограмма зуба 2.4. Отмечается очаг разрежения костной ткани с нечеткими неровными контурами в периапикальной области зуба 2.4.



Рисунок 65 – Прицельная рентгенограмма зуба 2.4. спустя 6 месяцев после эндодонтического лечения (промежуточный контроль). На данной рентгенограмме визуализируется уменьшение периапикального очага деструкции костной ткани. Этап подготовки зуба к постоянному протезированию штифтовой вкладкой



Рисунок 66 – Прицельная рентгенограмма зуба 2.4. спустя 12 месяцев после эндодонтического лечения (контрольный осмотр). На данной рентгенограмме отмечается полное заживление периапикального очага деструкции костной ткани. Произведена полная ортопедическая реабилитация зуба 2.4.

Согласно перечисленным выше данным, использование 0,2%-го раствора «Лавасепт» на основе полигексанида в качестве антибактериального ирриганта способно благоприятно воздействовать на прогноз эндодонтического лечения и степень заживления периапикальных очагов деструкции кости, уменьшает вероятность вторичной эндодонтической инфекции. Повышение результативности и успешности эндодонтического лечения зубов, а также возможность использования пролеченных зубов как опору для ортопедических конструкций, определенно повышает уровень стоматологической помощи и качества жизни пациентов в целом.

Глава 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

В современной стоматологии консервативное лечение является одним из наиболее распространенных методов терапии патологий периодонта, в частности хронических форм верхушечного периодонтита. Эндодонтическое лечение способно с одной стороны, уменьшить микробную нагрузку в пределах корневых каналов и связанное с ней токсическое и инфекционное воздействие на периодонт, с другой стороны – подготовить корневой канал для качественной трехмерной obturation. На сегодняшний день лечение воспалительных заболеваний периодонта основано на двух основных составляющих – механическая обработка корневого канала и ирригация, опосредующие качественную obturation корневых каналов.

Инструментальная обработка позволяет создать необходимую для качественной obturation конфигурацию просвета основного канала, устранить инфицированный пристеночный дентин. На сегодняшний день на стоматологическом рынке представлено разнообразие конфигураций эндодонтических инструментов, изготовленных из различных сплавов, придающих файлам определенные свойства упругости, «памяти формы» и так далее. Однако, даже самые гибкие и упругие инструменты не способны в полной мере обработать всю сложную систему корневых каналов, включающую в себя огромное количество труднодоступных и узких участков. В связи с выше обозначенным лимитирующим фактором, в протокол эндодонтического лечения необходимо включать медикаментозную терапию, или другими словами, ирригацию. Обработка корневых каналов специализированными растворами способно минимизировать влияние иррегулярной структуры корневого канала на результаты лечения.

В эндодонтии не существует идеального ирриганта, который удовлетворял бы все потребности врача – антибактериальное, протеолитическое и хелатирующее действия, отсутствие цитотоксичности и доступность. Также, все шире обсуждается вопрос о приобретении эндодонтическими патогенами устойчивости к применяемым антисептическим средствам для медикаментозной обработки каналов. Перспективным направлением является поиск нового ирриганта, способного элиминировать внутриканальную флору, не быть цитотоксичным в отношении тканей периодонта и слизистой оболочки полости рта, а также обладать низкими показателями поверхностного натяжения для проникновения в узкие участки системы корневых каналов.

Катионные антисептики на основе полигексанида могут стать дополнением или альтернативой существующим сейчас антибактериальным ирригационным растворам. В доступной на сегодняшний момент литературе использование полигексанида в эндодонтии скудно освещено, а имеющиеся данные касательно антимикробной активности достаточно противоречивы. Именно поэтому основной целью представленной работы стало разностороннее

исследование антисептической композиции на основе полигексанида для определения возможности ее применения в эндодонтической практике.

В завершение проделанной нами работы следует описать и систематизировать достигнутые результаты и обозначить потенциальные направления их применения.

В целях определения противомикробной активности антисептической композиции на основе полигексанида в различных сертифицированных производителем для использования концентрациях, нами было проведено микробиологическое исследование, состоящее из нескольких этапов.

На первом этапе нами были получены бактериальные образцы содержимого корневых каналов от пациентов с диагностированным хроническим апикальным периодонтитом в целях определения микробного состава корневого канала при указанной нозологии и наиболее часто высеваемых видов бактерий. Так, после культивирования и выделения чистых культур в анаэробных и аэробных условиях, нами были получены следующие результаты: из 35 образцов содержимого корневых каналов от пациентов с хроническим апикальным периодонтитом, преобладающими по частоте обнаружения после идентификации с использованием MALDI-TOF MS были бактерии таксономических филотипов *Bacillota*, в том числе *Streptococcus sanguinis* (28,57%), *Streptococcus mutans* (42,86%), *Streptococcus gordonii* (28,57%), *Actinomycetota* – *Actinomyces oris* (34,29%), *Actinomyces naeslundii* (34,29%), *Actinomyces israelii* (34,29%), и *Bacteroidota* – *Porphyromonas gingivalis* (31,43%), что говорит о смешанной флоре корневых каналов. Полученные нами данные схожи с результатами исследований отечественных авторов. В работе Когина Э. Н. (2018) было отмечено преобладание (до 42–65%) бактерий семейства *Streptococcaceae*, а также *Actinomycetaceae*, что было наблюдаемо нами в настоящем исследовании. А. А. Баяхметова и соавторы (2015), О. А. Павлович и соавторы (2017) отметили выраженное преобладание в культивируемом материале от пациентов с ХАП факультативно-анаэробных стрептококков. Куратовым И. А. и соавторами (2018) отмечено наличие *Porphyromonas spp.* в 20% образцов при ХАП.

Интересным микробиологическим фактом для первичного эндодонтического лечения в нашем исследовании было выделение *E. faecalis* и *C. albicans*, более свойственных вторичным эндодонтическим инфекциям или неудачам эндодонтического лечения. Зачастую эти организмы сопутствуют друг другу, что было показано и в нашем исследовании – частота встречаемости 22,86% для обоих патогенов. Dumani A. и соавторы (2012), также отметили сопоставимую частоту выделения *E. Faecalis* и *C. Albicans* при первичном апикальном периодонтите, в 16% и 20% случаев соответственно. Энтерококк может способствовать формированию биопленок *C. Albicans* и выработку экзополимерных веществ. Наличие в микрофлоре корневых каналов данных патогенов может говорить о возможной устойчивости эндодонтической инфекции к

традиционным ирригантам и повышении рисков неудачи лечения в случае недостаточного устранения выше обозначенных микроорганизмов из системы корневых каналов. Вследствие чего поиск новых ирригантов становится все более актуальным.

Также стоит упомянуть, что в процессе идентификации микроорганизмов был обнаружен новый вид, не представленный в микробиологических библиотеках. После секвенирования 16s рРНК с использованием универсальных бактериальных праймеров, была определена причастность данного микроорганизма к семейству *Veillonellaceae*.

На втором этапе микробиологического исследования нами проводилась оценка антимикробной активности стандартных эндодонтических ирригантов, таких как 3%-й гипохлорит натрия («Белодез», ВладМиВа, Россия), 2% раствор хлоргексидина биглюконата («Жидкость для антисептической обработки корневых каналов зубов», Омега-Дент, Россия) и антисептических композиций на основе полигексанида гидрохлорида (20% раствор «Лавасепт» в разведении до 0,1% и 0,2%, B.Braun Melsungen AG, Германия), на наиболее часто идентифицированных из корневых каналов пациентов на предыдущем этапе бактериях и некоторых музейных штаммах (в качестве контрольных МО) – *Staphylococcus aureus* ATTC 6538, *Escherichia coli* ATCC 2582 *Candida albicans* ATCC 10231, *Streptococcus sanguinis*, *Streptococcus gordonii*, *Streptococcus mutans*, *Actinomyces oris*, *Actinomyces naeslundii*, *Actinomyces israelii*, *Porphyromonas gingivalis*, *Enterococcus faecalis*.

Так, при культивировании бактерий, в анаэробных или аэробных условиях, в питательной среде с добавлением антисептиков при короткой экспозиции в течение 1 часа, все растворы показали отличные результаты ($p=1$). Спустя 1 час ни в одной из групп антисептиков не было обнаружено присутствия ни одного из видов бактерий. Нами полученные данные соотносятся с результатами Khan A. и соавторов (2022), в исследовании которых показано, что ПГ успешно снижает бактериальную обсеменённость корневого канала *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans* и превосходит по эффективности традиционные средства, в особенности в долгосрочной перспективе, такие как хлоргексидина биглюконат и гидроксид кальция. Сходные данные были получены и Erdogan. H. и соавторами (2023), в исследовании которых определялся диаметр зоны задержки роста *Enterococcus faecalis* и *Streptococcus mutans* диско-диффузным методом. Так, зона задержки роста для гипохлорита натрия составили 6 и 0 мм, для полигексанида 5 и 1 мм, соответственно против *Enterococcus faecalis* и *Streptococcus mutans*. По полученным результатам можно сделать вывод о достойных деконтаминирующей и антисептической активностях препаратов на основе полигексанида (раствор «Лавасепт» в концентрациях 0,1% и 0,2%), ничем не уступающих традиционным ирригационным растворам.

В целях определения влияния антисептических композиций на основе полигексанида в разных концентрациях на смазанный слой, образующийся после инструментальной обработки

внутриканального дентина, нами была проведена сканирующая электронная микроскопия образцов. Было получено 42 образца просветов корневых каналов путем рассечения долотом декоронированных зубов в зоне середины корня для однокорневых зубов. Корневые каналы обрабатывались агрессивным режущим эндодонтическим инструментом – Н-файлом в цикле 10 повторяющихся возвратно-поступательных движений. После все образцы были разделены на группы в соответствии с применяемым методом медикаментозного воздействия с экспозицией, моделирующее среднее время работы с ирригационным раствором в клинических условиях (в течение 60 минут), в рамках которой использовались эндодонтические ирриганты (3%-й раствор гипохлорит натрия, 2%-й раствор хлоргексидина биглюконата, 17%-й раствор ЭДТА, 0,2%-й и 0,1%-й раствор «Лавасепт»).

Снимки были получены при увеличении $\times 20$ (обзорное изображение), $\times 150$, $\times 250$, $\times 500$, $\times 1000$, $\times 2500$, $\times 7500$ для каждого образца на сканирующем электронном микроскопе (СЭМ) Vega3 TESCAN с детектором вторичных электронов SE. Анализ присутствия и выраженности смазанного слоя производился при увеличении $\times 7500$.

Нами было определено, что только лишь раствор 17%-й ЭДТА способен полностью устранить смазанный слой ($p < 0,05$ при сравнении со всеми группами ирригантов, $p = 0,067$ при сравнении с контролем без смазанного слоя). Это было ожидаемо, так как ЭДТА представляет собой хелатное соединение, прочно связывающееся с неорганическим составляющим, которым, в большем процентном отношении, является и смазанный слой. Однако при длительной экспозиции образцов дентина в 17%-й ЭДТА мы получили не только желаемый эффект удаления смазанного слоя и раскрытия дентинных канальцев, но и эффект чрезмерной деминерализации, выраженной в определяемых локусах эрозии поверхности дентина.

Остальные ирриганты показали отсутствие (2%-й раствор хлоргексидина биглюконата, 0,1%-й раствор «Лавасепт», $p = 0$, по сравнению с контролем без смазанного слоя) или слабовыраженное действие (3%-й гипохлорит натрия, 0,2% раствор «Лавасепт»; $p = 0,004$, $p = 0,001$ по сравнению с контролем группы 1 без смазанного слоя, соответственно), несмотря на длительное время контакта ирригантов с поверхностью дентина. Данный факт, что для гипохлорита натрия, что для полигексанида может быть объяснен отсутствием какого-либо действия на минеральную составляющую смазанного слоя. Соответственно, между группами образцов, обработанных 3%-м гипохлоритом натрия, антисептической композицией на основе полигексанида (0,1%-м и 0,2%-м раствором «Лавасепт») статистически значимых различий выявлено не было ($p < 0,05$).

Хлоргексидина биглюконат не обладает ни хелатирующими, ни протеолитическими свойствами, соответственно воздействие на смазанный слой отсутствует ($p = 0$, по сравнению с контролем без смазанного слоя). Однако ХГ, представляя собой катионный антисептик, обладает

способностью к субстантивности, что объясняется его положительным зарядом и высоким сродством к отрицательно заряженным структурам дентина. При контакте с поверхностью дентина молекулы препарата фиксируются за счёт электростатического взаимодействия с фосфатными группами кристаллов гидроксиапатита и белковыми компонентами органического матрикса. Явление субстантивности обеспечивает пролонгированное локальное высвобождение действующего вещества и сохранение антимикробного действия в течение длительного времени (Carrilho M. R. et al., 2010), что мы наблюдали на микрофотографиях образцов, обработанных 2%-м хлоргексидином биглюконатом. По данным литературы полигексанид, также являющийся катионным антисептиком, проявляет субстантивностью даже более выраженную, чем хлоргексидина биглюконат (Chandki R. et al., 2020). Нами не было отмечено образование выраженных кристаллов на дентине после обработки образцов растворами на основе полигексанида. Данный феномен является актуальным объектом для дальнейшего исследования.

Ранее исследования влияния полигексанида на смазанный слой не были задокументированы, соответственно, нами впервые определен качественный характер взаимодействия антисептической композиции на основе ПГ со смазанным слоем, образующимся на поверхности внутриканального дентина. Однако, достоверность предоставленных данных может быть подтверждена схожестью наших результатов относительно стандартных ирригантов с данными, представленными в научных базах данных (Шумилов Б.Р. и соавт., 2020; Attur K. et al., 2016). Исходя из полученных результатов, мы можем сделать вывод, что для проведения полноценной медикаментозной обработки корневого канала, устранения как микробного фактора, так и смазанного слоя, и создания герметичной трехмерной obturation, стоит комбинировать антисептическую композицию на основе полигексанида с хелатными агентами для удаления смазанного, например, 17%-й ЭДТА.

Для определения возможности совмещения полигексанида с другими ирригантами, в том числе и ЭДТА, нами было проведено качественные и количественные химические исследования. На 1-м этапе качественного определения неблагоприятных взаимодействий ирригантов нами было проведено смешивание растворов, используемых в эндодонтической практике – гипохлорита натрия (3%), перекиси водорода (3%), ЭДТА (17%), хлоргексидина биглюконата (2%) с раствором полигексанида (20% раствор «Лавасепт») в равных пропорциях 2,5 мл / 2,5 мл в прозрачных стеклянных мензурках. Визуальная оценка изменений в смесях проводилась через 60 минут, что также позволяет соблюсти время экспозиции на клиническом приеме.

В течение 60 минут изменения были отмечены лишь при смешивании полигексанида и 3%-го гипохлорита натрия (образование светло-желтой взвеси). С течением времени взвесь осела на дне мензурки в виде мелких желтоватых хлопьев. Во всех остальных реакционных смесях

жидкость оставалась прозрачной в течение всего периода наблюдений, что говорит о качественном отсутствии каких-либо взаимодействий.

На 2-м этапе количественного определения был использован метод высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) на хроматографе Agilent 1100 с диодной матрицей и аналитической колонкой – Separon SGX CN (150×3,3 мм, 5 мкм). Сперва исходные растворы, за исключением сильных окислителей (3%-й гипохлорит натрия и 3% пероксид водорода) были подвергнуты ВЭЖХ для определения присущих им диапазонов пиков. Далее были приготовлены те же смеси ирригантов, что и в 1-м этапе работы и реакционные смеси анализировались ВЭЖХ спустя 30 минут и 60 минут после смешивания.

После анализа полученных хроматограмм, можно сделать заключения, что при смешивании ГХ и ПГ, при анализе на временных отрезках в 30 и 60 минут после смешивания, происходит гидролиз последнего, что определяется как неблагоприятное последствие вкупе с выпадением осадка в виде хлопьев, определенного на предыдущем этапе. В литературе сходных данных относительно смешивания выше обозначенных ирригантов без добавления каких-либо сторонних химических агентов нет, однако, в связи с принадлежностью полигексанида к группе катионных антисептиков, можно провести параллель характера проходимых реакций с реакцией при смешивании гипохлорита натрия с хлоргексидином биглюконатом. По данным научных источников, осадок, образующийся при смешивании ГХ и ХГ представляет собой парахлоранилин (ПХА) – вещество, обладающее канцерогенным и цитотоксическим действием (Lisa E. L. et al., 2017; Prado, M. et al., 2017). Однако некоторыми авторами опровергается появление ПХА как продукта реакции (Orhan, E. O. et al., 2022). В одной из недавно проведенных работ авторы пришли к выводу, что ПХА может не отображаться на хроматограммах вследствие своей нестойкости в среде гипохлорита натрия (Nocca, G. et al., 2017). Разнородность данных в литературе является основанием для проведения дальнейших исследований.

При смешивании ПГ с ХГ и перекисью водорода, в обоих случаях образуются новые соединения. Взаимодействие ПГ с ЭДТА характеризуется присутствием в смеси обоих компонентов спустя 60 минут, в сочетании с образованием нестойких конъюгатов, образование новых продуктов реакции не отмечается. Соответственно, нами может быть сделан вывод, что совместное применение растворов на основе ПГ и ЭДТА не имеет выраженных неблагоприятных последствий в виде гидролиза одного из соединений, образования новых побочных продуктов или осадков.

ЭДТА и полигексанид целесообразно, как с химической точки зрения, так и с точки зрения устранения смазанного слоя, применять в рамках одного протокола ирригации корневых каналов последовательно. Для минимизации возможных побочных эффектов можно разграничивать ЭДТА и ПГ дистиллированной водой, однако, в силу отсутствия выраженных побочных явлений

и химических взаимодействий, достаточной будет аспирация излишков растворов из канала перед внесением новой субстанции.

Основополагающим физическим параметром ирригантов является показатель поверхностного натяжения, оказывающий непосредственное влияние на смачивающую способность раствора и возможность к проникновению в узкие и труднодоступные участки корневых каналов. В нашем исследовании мы оценивали поверхностное натяжение как широко распространенных ирригантов, так и экспериментальных: 1,5%-й и 3%-й гипохлорит натрия, 0,1%-й и 0,2%-й «Лавасепт» при температурах 20 °C и 55 °C; 17%-й ЭДТА и 2%-й раствор хлоргексидина биглюконата при температуре 20 °C сталогмометрическим методом и методом отрыва кольца. В качестве контроля выступала дистиллированная вода при температуре в 20 °C.

После анализа полученных данных можно сделать вывод о том, что из всех антисептически активных ирригантов, 2%-й раствор хлоргексидина биглюконата показывает наименьшее значение поверхностного натяжения в обоих экспериментах при 5-кратном повторении (в среднем 58 Дж/м²), что статистически значимо ниже показателя дистиллированной воды ($p < 0,001$). Данные относительно низкого поверхностного натяжения 2%-го раствора хлоргексидина биглюконата по сравнению со стандартными ирригантами также были получены и другими авторами (Buyukozer Ozkan H. et al., 2024; Krithikadatta J., et al., 2007). Высокие показатели поверхностного натяжения были получены при исследовании растворов гипохлорита натрия, причем увеличение концентрации в 2 раза статистически не отражалось на изменениях исследуемого показателя ($p > 0,7$ при сравнении растворов гипохлорита натрия 1,5% и 3%), в то время как повышение температуры с 20 до 55 °C привело к увеличению показателя в среднем на 5 Дж/м² ($p < 0,001$). Полученные нами данные относительно неблагоприятного воздействия повышения температуры на поверхностное натяжение растворов гипохлорита натрия являются достаточно интересными, так как в доступной на сегодняшний момент научной литературе чаще упоминается снижение поверхностного натяжения растворов гипохлорита натрия при нагреве (Gambarini G. et al., 2022; Rath S. et al., 2021; Yilmaz H. G. et al., 2024).

Стоит отметить тот факт, что концентрации экспериментальных растворов на основе полигексанида (0,1%-й и 0,2%-й раствор «Лавасепт») при комнатной температуре показали более низкие показатели в обоих тестах, по сравнению с 3%-м и 1,5%-м гипохлоритом натрия ($p < 0,001$). Причем более перспективный результат был достигнут 0,2%-м раствором «Лавасепт» (в среднем 68 Дж/м²), по сравнению с 0,1%-м раствором (в среднем 70 Дж/м²). Нагрев растворов на основе полигексанида и гипохлорита натрия негативно сказался на поверхностном натяжении. Соответственно, мы можем сделать вывод о том, с точки зрения деконтаминации труднодоступных участков корневых каналов перспективным является использование ненагретого 0,2%-го раствора на основе полигексанида.

Помимо собственных физико-химических показателей ирригантов, не стоит забывать о возможности этих растворов оказывать воздействие на физико-механические переменные дентина. В целях определения степени влияния растворов на основе полигексанида в различных концентрациях на дентин, нами было проведено определение микротвердости дентина по Виккерсу, а также модуля упругости (Юнга) и относительной работы упругой деформации до обработки (первичное индентирование) и после экспозиции образцов дентина в ирригантах: 0,9%-й физиологический раствор (в качестве контроля), 3%-й гипохлорит натрия, 17%-я ЭДТА, 2%-й хлоргексидина биглюконат, растворы на основе полигексанида (0,1%-й и 0,2%-й «Лавасепт»). Медикаментозная обработка образцов длилась 60 минут, после чего проводилось качественное промывание, высушивание и повторное определение микротвердости и других физических показателей.

В нашем исследовании получены данные, подтверждающие различную степень влияния на физико-механические показатели дентина у различных ирригационных препаратов.

Нами было установлено, что 3%-й раствор гипохлорита натрия вызывает наиболее выраженное снижение микротвёрдости дентина. Несмотря на то, что разница до и после обработки образцов дентина NaOCl не достигала статистической значимости, наблюдалась отчётливая тенденция к уменьшению микротвёрдости, показателей модуля эластичности, а для показателя относительной работы упругой деформации дентина уровень значимости снижения данных после обработки достигал $p < 0,05$ даже с учетом поправки на множественные сравнения. Полученные нами данные, относительно снижения физико-механических показателей дентина после ирригации гипохлоритом натрия согласуются с литературными данными, например, в работе Oliveira L. D. и соавторов (2007) было показано, что гипохлорит натрия значимо способен снижать микротвердость дентина, и даже относительно невысокая концентрация (1–2,5%) приводит к достоверному снижению микротвёрдости по сравнению с необработанным контролем. Этот факт можно объяснить протеолитическим действием гипохлорита натрия: NaOCl способен растворять органическую матрицу дентина, что делает его более хрупким (Dirk W., 2016; Wright P. P. et al., 2017). Таким образом, полученные результаты подтверждают агрессивное воздействие NaOCl на структуру твёрдых тканей зуба.

Ещё более выраженное воздействие на минерализованную структуру дентина показал 17%-й раствор ЭДТА. В нашем эксперименте однократная часовая обработка ЭДТА вызвала столь сильную деминерализацию поверхностного слоя дентина, что повторное измерение микротвёрдости оказалось невозможным из-за разрушения рельефа поверхности образца. Это напрямую свидетельствует о высокой хелатирующей способности ЭДТА и совпадает с данными литературы: продолжительная экспозиция в 17%-й ЭДТА приводит к вымыванию минеральных компонентов из дентина и развитию эрозии его поверхности. Известно, что даже короткое

применение ЭДТА снижает содержание кальция в твёрдых тканях и заметно уменьшает их микротвёрдость (Mumcu A. K. et al., 2024; Tartari T. et al., 2022). Полученные результаты подчёркивают риск длительной экспозиции ЭДТА, поскольку чрезмерная деминерализация дентина стенок канала может ослабить ткани зуба.

В противоположность растворам 17%-й ЭДТА и 3%-го ГХ, 2%-й раствор хлоргексидина биглюконата продемонстрировал значительно более щадящее отношение к дентину. В группе ХГ не обнаружено статистически значимого изменения микротвёрдости, модуля упругости и относительной работы упругой деформации по сравнению с исходными значениями ($p > 0,05$). Отсутствие выраженного деминерализующего или протеолитического эффекта у хлоргексидина биглюконата согласуется с его химическими свойствами: ХГ не способен протеолитически воздействовать на органический матрикс дентина и не устраняет минеральные компоненты из дентина. Тем не менее, в противоположность полученным данным, некоторые исследования фиксируют небольшое, но достоверное снижение микротвёрдости под действием хлоргексидина биглюконата. В работе L. D. Oliveira и соавт. (2007) показано, что 15-минутная обработка 2%-м ХГ приводит к снижению микротвёрдости корневого дентина на различных уровнях, хотя и в меньшей степени, чем равная по времени обработка гипохлоритом натрия. В целом, можно заключить, что хлоргексидина биглюконат оказывает минимальное влияние на механические свойства дентина, особенно по сравнению с NaOCl и ЭДТА.

Особый интерес представляют результаты для полигексанида – экспериментального антисептика для корневых каналов из группы бигуанидов. Применение 0,2%-го раствора «Лавасепт» в настоящем исследовании сопровождалось слабо выраженным уменьшением микротвёрдости и модуля упругости дентина, причём эти изменения не были статистически значимыми ($p > 0,05$). Лишь показатель относительной работы упругой деформации снизился достоверно ($p < 0,05$), что указывает на некоторое воздействие ПГ на органическую составляющую межтубулярного дентина. Однако степень этого влияния существенно ниже, чем у гипохлорита натрия: микротвёрдость и модуль упругости после обработки ПГ практически сохраняются в пределах исходных значений. Это позволяет рассматривать полигексанид как существенно более щадящий ирригант по отношению к дентину.

Исходя из полученных нами результатов, можно прийти к заключению, что добавление растворов на основе полигексанида в протокол эндодонтической обработки позволяет эффективно дезинфицировать канал, при этом минимизируя риск ослабления дентина. Такой подход может быть особенно полезен в клинических ситуациях, требующих щадящего режима ирригации (например, при тонких стенках корня, пролонгированной обработке или повторном эндодонтическом вмешательстве).

Низкий уровень цитотоксичности — важное требование для ирригационных растворов, особенно при наличии риска их экструзии в периапикальные ткани или случайного попадания на слизистую полости рта. Соответственно, в целях определения цитотоксичности растворов на основе полигексанида в различных концентрациях на жизнеспособность, показатели индукции апоптоза и некроза соматических клеток, нами было проведено гистологическое исследование.

В нашей работе проводилось сравнение неблагоприятного воздействия растворов на основе полигексанида (0,1%-го, 0,2%-го «Лавасепт») и 2%-го раствора хлоргексидина биглюконата на культурах мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток (ММСК) подвижной части десны. Стоит принять во внимание тот факт, что с учетом имеющихся данных по гипохлориту натрия о его высокой цитотоксичности, вопрос включения его в данный эксперимент не обладал не только актуальностью, но и достаточной исследовательской значимостью.

Полученные нами данные демонстрируют существенную цитотоксичность 2%-го хлоргексидина биглюконата для мультипотентных стромальных клеток. Уже через 10 мин совместной экспозиции клеточной культуры с антисептиком выживаемость клеток снижалась до 60% ($\pm 4,1\%$), а к 30 мин — до $\sim 51\%$ ($\pm 6,1\%$). Одновременно отмечено резкое увеличение доли апоптотических клеток (с $\sim 6\%$ до $\sim 31\%$) и значительный прирост некротических клеток (34% через 10 мин, с уменьшением до $\sim 18\%$ к 30 мин). Эти результаты согласуются с литературными данными о высокой цитотоксичности ХГ. Так, по данным Madhusudanan S. и соавторов (2020) можно судить о том, что даже очень низкие концентрации хлоргексидина биглюконата ($\geq 0,0001\%$) способны повреждать соматические клетки, а кратковременное влияние 0,125%-го ХГ *in vitro* практически полностью способно подавить метаболическую активность периодонтальных фибробластов за 2 минуты инкубации. Также Faria G. и соавторы (2007) выявили, что воздействие ХГ в высоких дозах приводит к некротическим изменениям тканей *in vivo* и гибели культивируемых фибробластов через некроз; биохимически ХГ повышал экспрессию белка теплового шока 70, который является индикатором клеточного стресса. При клинически применяемых концентрациях (0,12–2%) хлоргексидина биглюконат вызывает стремительное и дозозависимое снижение клеточной жизнеспособности.

В отличие от 2% хлоргексидина биглюконата, полигексанид показал гораздо лучшую переносимость клетками. По полученным нами данным, при обработке 0,1%-м раствором «Лавасепт» жизнеспособность клеток оставалась на уровне в среднем 92% (спустя 10 минут инкубации) и в среднем 75% (спустя 30 минут инкубации), а при обработке 0,2%-м раствором «Лавасепт» — в среднем 89% и 71% соответственно. Минимальное снижение жизнеспособности ($< 30\%$) за полчаса свидетельствует о существенно более низкой цитотоксичности ирриганта на основе полигексанида в сравнении с ХГ ($p < 0,01$). Это подтверждается актуальными публикациями в базах данных. По данным Ramos-Torrecillas J. и соавт. (2022) ПГ характеризуется

относительно низкой токсичностью для клеток млекопитающих, растворы на основе ПГ (до 0,1%) не вызывали значимой гибели клеток кожи в исследованиях биосовместимости. Wiegand С. и соавторы (2022) выяснили, что показатель «терапевтического индекса» для полигексанида значительно выше, чем у хлоргексидина биглюконата, то есть антимикробная активность достигается при концентрациях, менее вредных для соматических клеток макроорганизма. Отмечено, что в диапазоне клинических концентраций (0,01–0,2%) полигексанид вызывает у клеток лишь умеренные эффекты, зависящие главным образом от времени экспозиции. Так, при увеличении времени контакта (до 24–72 ч) даже ПГ способен снижать жизнеспособность фибробластов и кератиноцитов *in vitro*. Однако в условиях кратковременного воздействия, в том числе в рамках эндодонтического лечения, полигексанид демонстрирует значительно лучшую биосовместимость, по сравнению с хлоргексидином биглюконатом. Соответственно, результаты нашего исследования указывают, что 2%-й ХГ обладает выраженным цитотоксическим действием на мезенхимальные клетки десны (резкое снижение их выживаемости и индукция клеточной смерти), тогда как эквивалентные по времени экспозиции антисептических композиций на основе ПГ (0,1–0,2% раствор «Лавасепт») вызывают значительно меньший ущерб для клеточной популяции.

В целях введения медикаментозной обработки корневых каналов с использованием растворов на основе полигексанида в протокол эндодонтического лечения, нами было проведено клинико-лабораторное исследование эффективности 0,2%-го раствора «Лавасепт» как ирриганта для корневых каналов в отдаленные сроки (6 и 12 месяцев).

Для определения клинической эффективности экспериментальной антисептической композиции было проведено первичное эндодонтическое лечение 96 пациентов с диагнозом по МКБ-10: K04.5 – хронический апикальный периодонтит. Все пациенты были случайно распределены в одну из 2 групп: 1-я группа – классический протокол медикаментозной терапии корневых каналов с использованием 3%-го гипохлорита натрия (без активации) и 17%-й ЭДТА, 2-я группа – экспериментальный протокол медикаментозной терапии корневых каналов с использованием раствора на основе полигексанида – 0,2%-й «Лавасепт» и 17%-й ЭДТА. Предшествующие непосредственно эндодонтическому лечению этапы терапии, механическая обработка и obturation корневых каналов у всех пациентов производились одинаково, согласно описанному и утверждённому локальным этическим комитетом федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы» протоколу.

Оценка качества и результативности проведенного эндодонтического лечения производилась дважды для всех пациентов, включенных в исследование – через 6 и 12 месяцев после терапии. В ходе контрольных приемов оценивались наличие каких-либо симптомов со

стороны леченного зуба, а также рентгенологические прицельные снимки, в сравнении с диагностическими, в целях определения наличия/отсутствия заживления периапикальных очагов резорбции костной ткани.

На основании анализа данных промежуточного и итогового осмотров установлено, что использование 0,2%-го раствора «Лавасепт» в протоколе медикаментозной обработки корневых каналов способствует достижению высоких показателей успешности лечения хронического апикального периодонтита. Через шесть месяцев после вмешательства в экспериментальной группе клиническая симптоматика отсутствовала у всех пациентов, в то время как в контрольной группе у 6,4% больных сохранялся дискомфорт при накусывании. Уровень кратковременных постпломбировочных болей был сопоставим между группами: 10,2% в экспериментальной и 12,8% в контрольной группе. Эти явления не влияли на итоговую успешность лечения и исчезали после стандартной медикаментозной терапии в виде принятия пациентом НПВС в послеоперационном периоде, не требовали специфического вмешательства.

Рентгенологическое обследование подтвердило более благоприятную динамику в экспериментальной группе: отсутствие прогрессии периапикальных изменений отмечено у 98% пациентов против 93,6% в контрольной группе. В дальнейшем, по результатам контрольного осмотра через 12 месяцев, сохранение патологических изменений наблюдалось лишь у одного пациента (2%) после применения полигексанида, тогда как в контрольной группе аналогичные нарушения сохранялись у 6,4% больных. Несмотря на численное превосходство экспериментальной группы, статистически значимых различий выявлено не было ($p = 0,617$).

Таким образом, результаты проведённого исследования свидетельствуют о высокой клинической и рентгенологической эффективности антисептической композиции на основе полигексанида в качестве ирриганта. Эти данные обосновывают целесообразность его дальнейшего применения и более глубокого исследования возможностей оптимизации медикаментозной обработки корневых каналов при лечении хронических апикальных периодонтитов.

Подводя итоги вышесказанному материалу, можно сделать заключение, что результатом нашего диссертационного исследования стало клинико-лабораторное обоснование применения антисептической композиции на основе полигексанида в качестве ирригационного раствора для медикаментозной обработки корневых каналов при лечении хронического апикального периодонтита, что опосредует увеличение качества проводимой терапии корневых каналов и долгосрочную перспективу функционирования зубов в постэндодонтической реабилитации, что значительно повышает качество оказываемой стоматологической помощи.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ВЫВОДЫ

1. Раствор на основе полигексанида – «Лавасепт» в концентрациях 0,1% и 0,2% показал выраженную антимикробную активность в оптимальных временных рамках краткосрочной инкубации в среде патогенов, выделенных из корневых каналов пациентов с диагнозом хронический апикальный периодонтит, статистически сопоставимую с 2%-м хлоргексидином биглюконатом и 3%-м гипохлоритом натрия ($p=1$).

2. Раствор «Лавасепт» в концентрациях 0,1% и 0,2% не обеспечивал полного удаления смазанного слоя, однако по степени воздействия был сопоставим с 3%-м раствором гипохлорита натрия ($p > 0,05$), уступая 17%-му раствору ЭДТА, эффективность которого была статистически выше ($p < 0,05$) и сопоставима с визуальной презентацией контроля без смазанного слоя. Статистически значимых различий между 0,1%-м и 0,2%-м растворами «Лавасепт» по степени удаления смазанного слоя отмечено не было ($p = 0,8$).

3. Раствор на основе полигексанида – «Лавасепт» в концентрациях 0,1% и 0,2% оказал минимальное влияние на физико-механические свойства дентина: снижение микротвёрдости и модуля упругости не достигло статистической значимости ($p > 0,05$), за исключением достоверного снижения показателя относительной работы упругой деформации при использовании 0,2%-го «Лавасепт» ($p = 0,0355$).

4. Раствор «Лавасепт» в концентрациях 0,1% и 0,2% характеризуется меньшим значением поверхностного натяжения по сравнению с дистиллированной водой и растворами гипохлорита натрия (1,5% и 3%) ($p < 0,001$), однако уступает по данному показателю 2%-му раствору хлоргексидина биглюконата и 17%-й ЭДТА ($p < 0,05$). При нагревании растворов гипохлорита натрия (1,5% и 3%) и «Лавасепт» (0,1% и 0,2%) с 20 °C до 55 °C зафиксировано статистически значимое повышение силы поверхностного натяжения ($p < 0,001$). Также в температурных условиях при 20 °C 0,2%-й раствор «Лавасепт» демонстрировал более низкие значения поверхностного натяжения по сравнению с 0,1%-м раствором ($p < 0,001$), что свидетельствует о его более выраженной способности к смачиванию поверхности.

5. При качественной оценке реакционных смесей, только при смешивании раствора на основе полигексанида с 3%-м гипохлоритом натрия отмечено выпадение желтоватого осадка, при взаимодействии с 3%-й перекисью водорода, 2%-м хлоргексидином биглюконатом и 17%-й ЭДТА, визуальных изменений реакционной смеси на протяжении 60 минут отмечено не было. Количественно, при взаимодействии раствора на основе ПГ и 3%-го ГХ отмечено отсутствие стабильности действующего вещества, что указывает на их химическую несовместимость. Взаимодействие с 3%-м раствором перекиси водорода сопровождается образованием новых

соединений в течение 60 минут. При сочетании с 2%-м хлоргексидином биглюконатом в реакционной смеси сохраняется присутствие исходного полигексанида, регистрируются временные колебания пиков удерживания и образование новых соединений, в то время как при взаимодействии с 17%-й ЭДТА в реакционной смеси сохраняется присутствие исходного полигексанида без признаков распада действующего вещества в сочетании с появлением нестойких конъюгатов.

6. Раствор «Лавасепт» в концентрациях 0,1% и 0,2% продемонстрировал низкую цитотоксичность в отношении соматических клеток по сравнению с контрольной группой (жизнеспособность снижалась до $75 \pm 6,1\%$ и $71 \pm 5,1\%$ против $95 \pm 4,2\%$ при экспозиции 30 минут), при этом уровень апоптоза и некроза оставался близким к контролю и не достигал статистической значимости ($p > 0,05$) в отличие от 2%-го раствора хлоргексидина биглюконата, продемонстрировавшего выраженное снижение жизнеспособности клеток (до $51 \pm 6,1\%$) ($p < 0,001$ по всем параметрам).

7. Применение 0,2%-го раствора «Лавасепт» в составе протокола медикаментозной обработки корневых каналов при лечении хронического апикального периодонтита обеспечило клинико-рентгенологически подтверждённое выздоровление у 98% пациентов, что превышает аналогичный показатель контрольной группы (93,6%).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Растворы на основе полигексанида – 0,1%-й и 0,2%-й «Лавасепт» рекомендуем использовать в качестве ирриганта на всех этапах эндодонтического лечения хронического апикального периодонтита пульпарного происхождения.

2. При использовании растворов на основе полигексанида как ирригантов, не рекомендуется проводить термическую активацию, использовать растворы комнатной температуры;

3. С позиции эффективной обработки труднодоступных зон корневого канала рекомендуем использование 0,2%-го раствора «Лавасепт» без предварительного нагрева;

4. Для полноценной микробной деконтаминации корневых каналов и исключения неблагоприятных воздействий на физико-механические свойства дентина, время экспозиции 0,2%-го раствора «Лавасепт» должно составлять в пределах 60 минут;

5. В составе ирригационного протокола рекомендуем комбинировать 0,2%-й раствор «Лавасепт» с хелатными растворами на основе 17%-й ЭДТА для удаления смазанного слоя.

6. Рекомендуем исключить использование гипохлорита натрия совместно с растворами на основе полигексанида в ирригационном протоколе;

7. Рекомендуем 0,2%-й раствор «Лавасепт» и 17%-й раствор ЭДТА в эндодонтическом протоколе разделять с помощью ирригации дистиллированной водой или путем удаления излишков раствора из корневого канала при помощи аспирационной системы стоматологической установки перед введением следующего ирриганта, отличающегося по химической природе.

Ирригационный протокол должен включать следующие этапы: применение раствора на основе полигексанида - 0,2%-й «Лавасепт» после работы каждым последующим инструментом (без нагрева и звуковой/ультразвуковой активации), при необходимости на этапах механической обработки использовать эндолубриканты на основе геля ЭДТА, после финальной ирригации 17%-го раствора ЭДТА со временем экспозиции не менее 2 минут, промыть корневой канал дистиллированной водой и произвести ирригацию корневого канала 0,2%-м раствором «Лавасепт» с экспозицией в 2 минуты, излишки можно аспирировать, затем корневой канал высушить бумажными адсорберами перед obturацией корневых каналов.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АП — апикальный периодонтит
 ВИЧ — вирус иммунодефицита человека
 ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения
 ВЭЖХ — высокоэффективная жидкостная хроматография
 ГХ — гипохлорит натрия
 ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота
 ЖКТ — желудочно-кишечный тракт
 ИЛ-1 β — интерлейкин-1 бэта
 КК — корневой канал
 КЛКТ — конусно-лучевая компьютерная томография
 КОЕ — колониеобразующая единица
 КПУ — индекс интенсивности кариеса (Кариес – Пломба – Удаленный)
 КэВ — килоэлектронвольт
 МИК — минимальная ингибирующая концентрация
 Мин - минута
 МКБ — Международная классификация болезней 10-го пересмотра
 мкм — микрометр
 мл — миллилитр
 ММСК — мультипотентные мезенхимальные стромальные клетки
 МО — микроорганизм
 МСК — мультипотентные стромальные клетки
 нм — нанометр
 НПВС — нестероидное противовоспалительное средство
 об/мин — оборотов в минуту
 ОПТГ — ортопантограмма
 ПГ — полигексанид
 ПХА — параклоранилин
 ПЦР — полимеразная цепная реакция
 РНК — рибонуклеиновая кислота
 СД — сахарный диабет
 СЭМ — сканирующая электронная микроскопия
 ФНО- α — фактор некроза опухоли альфа
 ХАП — хронический апикальный периодонтит
 ХГ — хлоргексидин
 УФ — ультрафиолет
 ЭДТА — этилендиаминтетрауксусная кислота
 ЭОД — электроодонтодиагностика
 ATCC — American Type Culture Collection (Американская коллекция типовых культур)
 CBCT — Cone Beam Computed Tomography (конусно-лучевая компьютерная томография)
 HV — микротвёрдость по Виккерсу
 MALDI — Matrix Assisted Laser Desorption/Ionization (матрично-активированная лазерная десорбция/ионизация, МАЛДИ)
 MIC — минимально ингибирующая концентрация
 NaOCl — sodium hypochlorite (гипохлорит натрия)
 PAI — Periapical Index (перипикальный индекс)
 PHMB — полигексанид
 rpm — Revolutions Per Minute (оборотов в минуту)
 SEM — Scanning Electron Microscopy (сканирующая электронная микроскопия)
 ZOE — цинк-оксид эвгенол
 UB — ундециленамидопропилбетаин

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Адамчик, А. А. Возможности консервативного метода лечения хронического апикального периодонтита на основании микробиологического исследования / А. А. Адамчик [и др.] // Медико-фармацевтический журнал «Пульс». – 2016. – Т. 18, № 2. – С. 234–237.
2. Адамчик, А. А. Оценка структуры микроорганизмов, выделяемых из корневых каналов зубов при хронических периодонтитах / А. А. Адамчик А. Г. Сирак, М. Ю. Вафиади // Научный альманах. – 2016. – № 2–3. – С. 18–24.
3. Арутюнян, Л. В. Ирригация, очистка и стерилизация системы корневых каналов / Л. В. Арутюнян [и др.] // Вестник стоматологии и челюстно-лицевой хирургии. – 2018. – Т. 15, № 1–2. – С. 26–33.
4. Афиногенова, А. Г. Перспективы использования полигексанида и глазных капель антибиотиков фторхинолонового ряда в отношении резистентных *Staphylococcus epidermidis* / А. Г. Афиногенова [и др.] // Проблемы медицинской микологии. – 2016. – Т. 18, № 3. – С. 49–54.
5. Баранцевич, Н. Е. Роль *Enterococcus faecalis* при апикальном периодонтите / Н. Е. Баранцевич, Л. Ю. Орехова, Е. П. Баранцевич // Пародонтология. – 2022. – Т. 26, № 4. – С. 275–283.
6. Батюков, Н. М. Стандартизация всех этапов эндодонтического лечения-обязательное условие предсказуемо полноценной реабилитации пациента / Н. М. Батюков, Т. В. Филиппова, М. А. Чибисова // Институт стоматологии. – 2016. – № 2. – С. 29–33.
7. Баяхметова, А. А. Характеристика анаэробной микрофлоры корневых каналов при хроническом периодонтите / А. А. Баяхметова [и др.] // Наука и мир. – 2015. – Т. 3, № 4. – С. 20.
8. Бекжанова, О. Видовой и количественный состав микрофлоры корневых каналов зубов у пациентов с хроническим периодонтитом / О. Бекжанова, Н. Абдулхакова, К. Олимжонов // Stomatologiya. – 2020. – № 2 (79). – С. 32–34.
9. Березин К.А. Статистические аспекты изучения распространённости хронического апикального периодонтита у взрослого населения / К.А. Березин, А.Х. Греков, Э.М. Зарипова, Е.Ю. Старцева // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 2-1.
10. Богочанов, В. С. «Чувство кворума» как способ коммуникации в бактериальных популяциях / В. С. Богочанов, Д. А. Кириллова, Е. С. Михайлова // Молодежь, наука, медицина. – 2022. – С. 145–148.
11. Бутвиловский, А. В. Медикаментозная обработка системы корневых каналов зубов: задачи, общие правила, основные ирриганты / А. В. Бутвиловский, Т. Н. Терехова, Т. А. Пыко // Современная стоматология. – 2022. – № 3 (88). – С. 8–15.
12. Быкова, Н. И. Качественное определение состава микробных ассоциаций при обострении хронического периодонтита и субпериодонтальном абсцессе / А. В. Бутвиловский, Т. Н. Терехова, Т. А. Пыко // Научный альманах. – 2016. – № 12–2. – С. 235–241.
13. Вавина, Е. П. Анализ эффективности клинического применения ферментов в стоматологии / Е. П. Вавина [и др.] // Тенденции развития науки и образования. – 2018. – № 35–4. – С. 24–26.
14. Веткова, К. В. Изучение эффективности препаратов для удаления эндодонтического смазанного слоя / К. В. Веткова, М. А. Борисенко, А. В. Чекина // Евразийский союз ученых. – 2016. – № 1–4 (22). – С. 33–35.
15. Галустян, С. С. Использование ирригантов и дезинфектантов в эндодонтии / С. С. Галустян, А. Э. Саргисян, М. П. Порфириадис // Новое в теории и практике стоматологии : материалы XXI Форума научно-практической конференции стоматологов Юга России «Актуальные вопросы клинической стоматологии», посвященной 75-летию со дня рождения профессора В. И. Гречишников / под ред. В. М. Водолацкого. – Ставрополь, 2022. – С. 20.
16. Генералова, Ю. А. Преимущества ундециленамидопропил бетаина в составе пронтосана для ирригации корневых каналов / Ю. А. Генералова. – 2022.

17. Глинкин, В. В. Наличие и локализация микрофлоры в зубах с деструктивными формами периодонтитов / В. В. Глинкин, В. А. Клемин, Р. Б. Кондратюк // Университетская клиника. – 2020. – № 3 (36). – С. 52–56.
18. Горкунова, А. Р. Сравнительная оценка эффективности ирригации при эндодонтическом лечении / А. Р. Горкунова [и др.] // Медико-фармацевтический журнал «Пульс». – 2018. – Т. 20, № 1. – С. 45–49.
19. Девятникова, В. Г. Эффективность антисептической обработки корневого канала при использовании различных эндодонтических систем / В. Г. Девятникова, Ю. Д. Бенеш // Медицинские новости. – 2020. – № 7 (310). – С. 75–78.
20. Зотова, А. С. Антисептики для обработки корневых каналов, используемые при пульпитах и периодонтитах: разновидности и особенности / А. С. Зотова, С. В. Коннов, В. А. Микаилова // Бюллетень медицинских интернет-конференций. – Наука и инновации, 2016. – Т. 6, № 6. – С. 1099–1100.
21. Исраилов, Б. А. Комбинирование различных ирригантов при лечении апикальных форм периодонтитов / Б. А. Исраилов, С. Р. Арстанбеков, С. К. Жоробаев // Вестник Ошского государственного университета. – 2019. – № 1. – С. 166–168.
22. Клинические рекомендации (протоколы лечения) «Болезни периапикальных тканей» : утв. Постановлением № 18 Совета Ассоциации общественных объединений «Стоматологическая Ассоциация России» от 30 сентября 2014 года, актуализированы 02 августа 2018 года. – URL: <https://dental-luxe-clinic.ru/wp-content/uploads/2023/10/klinicheskie-rekomendaczii-bolezni-periapikalnyh-tkanej.pdf> (дата обращения: 08.05.2025).
23. Кобылкина, Т. Л. Анализ результатов использования противомикробных средств при лечении пульпита и периодонтита / Т. Л. Кобылкина, А. А. Адамчик // Научный альманах. – 2016. – № 4–3. – С. 333–338.
24. Когина, Э. Н. Микробиологическое исследование содержимого корневых каналов в динамике лечения деструктивных форм периодонтита / Э. Н. Когина // Казанский медицинский журнал. – 2018. – Т. 99, № 1. – С. 161–166.
25. Корнилова, В. В. Коммуникативность микроорганизмов и их влияние на макроорганизм / В. В. Корнилова, Г. С. Шестеро, С. А. Туркина // Молодежь, наука, медицина. – 2020. – С. 257–261.
26. Кузьмина, Д. Эндодонтическое лечение зубов: методология и технология / Д. Кузьмина, О. Пихур, А. Иванов. – Litres, 2022.
27. Кукушкин, В. Л. Особенности спектра анаэробной микрофлоры эндодонта при различном течении апикального периодонтита / В. Л. Кукушкин [и др.] // Актуальные вопросы стоматологии. – 2018. – С. 70–73.
28. Кукушкин, В. Анаэробная микрофлора эндодонта при хроническом апикальном периодонтите / В. Кукушкин, А. Дутова, Е. Кукушкина, М. Смирницкая // Эндодонтия Today. – 2017. – № 1 (15). – С. 13–15.
29. Куратов, И. А. Спектр микробиоты корневого канала при апикальном периодонтите / И. А. Куратов [и др.] // Университетская медицина Урала. – 2018. – Т. 4, № 3. – С. 15–16.
30. Лузан, А. С. Опыт применения полигексанида в составе влажной среды при лечении ограниченных ожогов / А. С. Лузан [и др.] // Вестник хирургии имени И. И. Грекова. – 2020. – Т. 179, № 1. – С. 39–45.
31. Мазур, И. П. Медикаментозные средства, применяемые для обработки корневых каналов при проведении эндодонтического лечения / И. П. Мазур, В. Е. Новошицкий, С. В. Хлебас // Стоматология. Эстетика. Инновации. – 2018. – Т. 2, № 4. – С. 424–432.
32. Манак, Т. Н. Диагностика внутриканального микробного пейзажа при помощи метода полимеразной цепной реакции / Т. Н. Манак // Медицинские новости. – 2017. – № 3. – С. 69–72.
33. Манак, Т. Н. Заболевания пульпы и апикального периодонта: эпидемиология, диагностика и классификация / Т. Н. Манак // Медицинские новости. – 2017. – № 5. – С. 42–45.

34. Манак, Т. Н. Экспериментальное исследование эффективности средств для эндодонтической ирригации / Т. Н. Манак, О. С. Савостикова, О. Г. Мальковец // *Стоматология вчера, сегодня, завтра*. – 2020. – С. 316–320.
35. Мкртчян, А. Современные протоколы эндодонтического лечения. Влияние антисептиков на видовой состав микрофлоры в корневых каналах / А. Мкртчян, А. Мутигуллина, А. Киященко, А. Негрескул // *Междисциплинарный студенческий научный вестник*. – 2022. – № 2 (23). – С. 234.
36. Морозов, А. М. О проблеме антибиотикорезистентности (обзор литературы) / А. М. Морозов [и др.] // *Молодежь и медицинская наука*. – 2022. – С. 148–151.
37. Огнев, М. Ю. Статистический анализ распространенности воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области у взрослых пациентов / М. Ю. Огнев, И. Н. Костина // *Материалы XXIV Международного юбилейного симпозиума «Инновационные технологии в стоматологии»*, посвященного 60-летию стоматологического факультета Омского государственного медицинского университета. – Омск, 2017. – С. 353–356.
38. Павлович, О. А. Оптимизация терапии деструктивных форм хронического апикального периодонтита / О. А. Павлович, Л. А. Скоринова, Н. П. Баженова, Н. В. Лапина // *Российский стоматологический журнал*. – 2017. – № 2.
39. Петрухина, Н. Б. Клинико-лабораторный биоинформационный алгоритм по оптимизации эндодонтического лечения / Н. Б. Петрухина [и др.] // *Клиническая стоматология*. – 2023. – Т. 26, № 1. – С. 52–58.
40. Полтавский, В. Интраканальная медикация: Современные методы / В. Полтавский. – Litres, 2022.
41. Романенко, И. Г. Роль орального дисбиоза в развитии заболеваний полости рта / И. Г. Романенко, Н. И. Чепурова // *Эндодонтия today*. – 2016. – Т. 14, № 2. – С. 66–71.
42. Савостикова, О. С. Экспериментальное исследование эффективности средств для антисептической обработки корневых каналов зубов / О. С. Савостикова, Т. Н. Манак // *Стоматологический журнал*. – 2019. – Т. 20, № 1. – С. 19–25.
43. Ушаков, Р. В. Пути повышения антимикробной активности адгезивных стоматологических пленок Диплен-Дента / Р. В. Ушаков [и др.] // *Стоматология славянских государств*. – 2015. – С. 298–302.
44. Хабадзе, З. С. Анализ бактерицидного действия гипохлорита натрия и хлоргексидина на резистентные микроорганизмы биопленки (*E. Faecalis*, *C. Albicans*) / З. С. Хабадзе [и др.] // *Эндодонтия Today*. – 2020. – Т. 18, № 4. – С. 36–43.
45. Хабадзе, З. С. Анализ воздействия гипохлорита натрия на структурные компоненты дентина / З. С. Хабадзе, Ю. А. Генералова, В. С. Шубаева [и др.]. – DOI 10.36377/1683-2981-2020-18-3-61-66 // *Эндодонтия Today*. – 2020. – Т. 18, № 3. – С. 61–66.
46. Хабадзе, З. С. Оптимизация повторного эндодонтического лечения / З. С. Хабадзе, Ф. Р. Исмаилов // *Эндодонтия Today*. – 2020. – Т. 18, № 1. – С. 31–36.
47. Хабадзе, З. С. полигексанид как новая антисептическая композиция для врача-стоматолога / З. С. Хабадзе, Д. С. Назарова, А. А. Куликова [и др.] // *Эндодонтия today*. – 2021. – № 4 (19). – С. 306–309.
48. Хайтович, А. Б. Факторы патогенности *Candida albicans* и определение их генных детерминант / А. Б. Хайтович, А. С. Гаффарова // *Таврический медико-биологический вестник*. – 2016. – Т. 19, № 3. – С. 121–126.
49. Царев, В. Н. Комбинированное эндодонтическое лечение: микробиологические аспекты с использованием сканирующей электронной микроскопии / В. Н. Царев [и др.] // *Эндодонтия Today*. – 2021. – Т. 19, № 1. – С. 11–17.
50. Царев, В. Н. Влияние современных эндодонтических технологий на обработку корневых каналов при лечении апикального периодонтита / В. Н. Царев, Л. А. Мамедова, Т. Н. Сиукаева // *Эндодонтия today*. – 2016. – Т. 14, № 4. – С. 39–45.

51. Царёв, В. Н. Оценка эффективности эндодонтической дезинфекции корневых каналов зуба с применением сканирующей электронной микроскопии микробной биопленки / В. Н. Царёв, М. С. Подпорин, Е. В. Ипполитов // Бактериология. – 2017. – Т. 2, № 1. – С. 6–13.
52. Шумилов, Б. Р. Применение препарата PERIOCHIP в комплексном лечении заболеваний пародонта / Б. Р. Шумилов [и др.] // Прикладные информационные аспекты медицины. – 2020. – Т. 23, № 3. – С. 24–28.
53. Юдина, Н. А. Антимикробная эффективность антисептических препаратов, применяемых при повторном эндодонтическом лечении постоянных зубов / Н. А. Юдина, О. В. Тонко, Н. Н. Пиванкова // Стоматология вчера, сегодня, завтра. – 2020. – С. 674–681.
54. Юсупалиходжаева, С. Микробиологический пейзаж корневых каналов при комплексном лечении сочетанных поражений пародонта / С. Юсупалиходжаева, Г. Шомуродова, М. Патхиддинова // Актуальные проблемы стоматологии и челюстно-лицевой хирургии. – 2021. – Т. 1, № 01. – С. 273–275.
55. Abbaszadegan, A. Jh evaluation of dynamic viscosity, surface tension and dentin wettability of silver nanoparticles as an irrigation solution / A. Abbaszadegan [et al.] // Iranian Endodontic Journal. – 2019. – Vol. 14, № 1. – P. 23.
56. Abdelhafeez, M. M. Evaluation of Different EDTA Formulations Impact on Microhardness of Root Canal Dentin / M. M. Abdelhafeez // Journal of International Dental and Medical Research. – 2024. – Vol. 17, № 4. – P. 1453–1457.
57. Abraham, S. Endodontic irrigants: A comprehensive review / S. Abraham, J. D. Raj, M. Venugopal // Journal of Pharmaceutical Sciences and Research. – 2015. – Vol. 7, № 1. – P. 5.
58. Abusrewil, S. Filling the void: an optimized polymicrobial interkingdom biofilm model for assessing novel antimicrobial agents in endodontic infection / S. Abusrewil [et al.] // Microorganisms. – 2020. – Vol. 8, № 12. – P. 1988.
59. Agarwal, S. Effect of different irrigating solutions on Root Canal dentin Microhardness – A systematic review with Meta-analysis / S. Agarwal [et al.] // Journal of Functional Biomaterials. – 2024. – Vol. 15, № 5. – P. 132.
60. Al-Awasi, K. A. Apical status and prevalence of endodontic treated teeth among Saudi adults in Eastern province: A prospective radiographic evaluation / K. A. Al-Awasi [et al.] // The Saudi Dental Journal. – 2022. – Vol. 34, № 6. – P. 473–478.
61. Albashaireh, K. Z. Microbial interkingdom interaction in endodontic biofilms and the quest for novel antimicrobial treatments : thesis / K. Z. Albashaireh. – University of Glasgow, 2022.
62. Aldoss, A. Bacterial Quantity and Interleukin-17 Expression in Necrotic Teeth with Apical Periodontitis from Type II Diabetic Patients / A. Aldoss, M. Alghofaily, F. Alsalleeh // International Endodontic Journal. – 2023.
63. Al-Hababi, A. Prevalence of Enterococcus faecalis and red complex bacteria in endodontic infections: A systematic review and meta-analysis / A. Al-Hababi [et al.] // Diagnostic Microbiology and Infectious Disease. – 2024. – Vol. 109. – 116654.
64. Alhejailan, A. The standard protocols used for endodontic treatment among dental interns and general dental practitioners in the central region of Saudi Arabia / A. Alhejailan, B. Aldahman, P. Sadan // International Journal of Medicine in Developing Countries. – 2022. – Vol. 6, № 9. – P. 1083–1083.
65. Al-Nazhan, S. A. Prevalence of apical periodontitis and quality of root canal treatment in an adult Saudi population / S. A. Al-Nazhan [et al.] // Saudi Medical Journal. – 2017. – Vol. 38, № 4. – P. 413.
66. Alsamhari, M. M. Antimicrobial activity of Sodium hypochlorite, nano Silver and Chlorhexidine against mono-species biofilms of selected microorganisms of oral sources / M. M. Alsamhari [et al.] // Univers. J. Pharm. Res. – 2022. – Vol. 7. – P. 11–16.
67. Amaral, K. F. Cytotoxicity analysis of EDTA and citric acid applied on murine resident macrophages culture / K. F. Amaral [et al.] // International endodontic journal. – 2007. – Vol. 40, № 5. – P. 338–343.
68. Aminoshariae, A. The association between smoking and periapical periodontitis: a systematic review / A. Aminoshariae, J. Kulild, J. Gutmann // Clinical oral investigations. – 2020. – Vol. 24. – P. 533–545.

69. Ananieva, M. M. Investigation of antimicrobial effect of decasan chlorhexidine and iodophoram on standard microbial strains / M. M. Ananieva [et al.] // *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії*. – 2021. – Vol. 21, № 3. – P. 190–195.
70. Andersen, L. Maintenance of indwelling urinary catheters with a novel polyhexanide-based solution: User experience / L. Andersen [et al.] // *British Journal of Nursing*. – 2020. – Vol. 29, № 18. – P. S18–S28.
71. Annapoorna, A. The role of intermediate irrigants in the prevention of the formation of orange-brown precipitate, formed due to interaction between sodium hypochlorite and chlorhexidine: a spectrophotometric analysis / A. Annapoorna [et al.] // *Global Journal For Research Analysis*. – 2021. – P. 227–230.
72. Arias-Moliz, M. T. Antimicrobial activity of chlorhexidine, peracetic acid and sodium hypochlorite/etidronate irrigant solutions against *Enterococcus faecalis* biofilms / M. T. Arias-Moliz [et al.] // *International Endodontic Journal*. – 2015. – Vol. 48, № 12. – P. 1188–1193.
73. Arratia, M. M. Detection of Para-Chloroaniline Resulting from the Interaction between Sodium Hypochlorite and Chlorhexidine Analyzed by Mass Spectrometry / M. M. Arratia [et al.] // *American Journal of Analytical Chemistry*. – 2019. – Vol. 10, № 12. – P. 629.
74. Attur, K. Comparative analysis of endodontic smear layer removal efficacy of 17% ethylenediaminetetraacetic acid, 7% maleic acid, and 2% chlorhexidine using scanning electron microscope: An in vitro study / K. Attur [et al.] // *Journal of International Society of Preventive & Community Dentistry*. – 2016. – Vol. 6, № suppl. 2. – P. S160.
75. Ayoub, C. G. Comparison of IL-1 β , TNF- α , hBD-2, and hBD-3 expression in the dental pulp of smokers versus nonsmokers / C. G. Ayoub [et al.] // *Journal of Endodontics*. – 2017. – Vol. 43, № 12. – P. 2009–2013.
76. Babich, H. An in vitro study on the cytotoxicity of chlorhexidine digluconate to human gingival cells / H. Babich [et al.] // *Cell biology and toxicology*. – 1995. – Vol. 11. – P. 79–88.
77. Baldasso, F. E. R. Effect of final irrigation protocols on microhardness reduction and erosion of root canal dentin / F. E. R. Baldasso [et al.] // *Brazilian oral research*. – 2017. – Vol. 31.
78. Barbosa-Ribeiro, M. Microbiological analysis of endodontically treated teeth with apical periodontitis before and after endodontic retreatment / M. Barbosa-Ribeiro [et al.] // *Clinical oral investigations*. – 2021. – Vol. 25. – P. 2017–2027.
79. Baron, A. Effect of a benzalkonium chloride surfactant–sodium hypochlorite combination on elimination of *Enterococcus faecalis* / A. Baron [et al.] // *Journal of endodontics*. – 2016. – Vol. 42, № 1. – P. 145–149.
80. Baruwa, A. O. The influence of missed canals on the prevalence of periapical lesions in endodontically treated teeth: a cross-sectional study / A. O. Baruwa [et al.] // *Journal of Endodontics*. – 2020. – Vol. 46, № 1. – P. 34–39. e1.
81. Bernardi, A. The properties of chlorhexidine and undesired effects of its use in endodontics / A. Bernardi, C. S. Teixeira // *Quintessence international*. – 2015. – Vol. 46, № 7.
82. Bernauer, U. Opinion of the scientific committee on consumer safety (SCCS) – 2nd Revision of the safety of the use of poly(hexamethylene) biguanide hydrochloride or polyaminopropyl biguanide (PHMB) in cosmetic products / U. Bernauer // *Regulatory Toxicology and Pharmacology*. – 2015. – № 3 (73). – P. 885–886.
83. Bouillaguet, S. Root microbiota in primary and secondary apical periodontitis / S. Bouillaguet [et al.] // *Frontiers in microbiology*. – 2018. – Vol. 9. – P. 2374.
84. Brill, F. H. H. Biofilm reduction potential of 0.02% polyhexanide irrigation solution in several types of urethral catheters / F. H. H. Brill [et al.] // *BMC urology*. – 2021. – Vol. 21. – P. 1–6.
85. Brill, F. H. H. Decolonization potential of 0.02% polyhexanide irrigation solution in urethral catheters under practice-like in vitro conditions / F. H. H. Brill [et al.] // *BMC urology*. – 2018. – Vol. 18. – P. 1–6.

86. Bueso, V. Comparative evaluation of intermediate solutions in prevention of brown precipitate formed from sodium hypochlorite and chlorhexidine gluconate / V. Bueso [et al.] // *Clinical and Experimental Dental Research*. – 2022. – Vol. 8, № 6. – P. 1591–1597.
87. Buonavoglia, A. Endodontic microbial communities in apical periodontitis / A. Buonavoglia [et al.] // *Journal of Endodontics*. – 2023. – Vol. 49, № 2. – P. 178–189.
88. Buyukozer Ozkan, H. Evaluation of surface tensions and root-dentin surface contact angles of different endodontic irrigation solutions / H. Buyukozer Ozkan, A. Terlemez, A. B. Batibay [et al.] // *BMC Oral. Health*. – 2024. – Vol. 24, No. 1. – Article 681.
89. Carrilho, M. R. Substantivity of chlorhexidine to human dentin / M. R. Carrilho, R. M. Carvalho, E. N. Sousa [et al.]. – DOI 10.1016/j.dental.2010.04.002 // *Dent. Mater.* – 2010. – Vol. 8 (26). – P. 779–785.
90. Ceviker, K. Reducing the pathogen burden and promoting healing with polyhexanide in non-healing wounds: a prospective study / K. Ceviker [et al.] // *Journal of Wound Care*. – 2015. – Vol. 24, № 12. – P. 582–586.
91. Chandki, R. Comparative evaluation of substantivity of two biguanides – 0,2% polyhexanide and 2% chlorhexidine on human dentin / R. Chandki, V. Nikhil, S. S. Kalyan // *Journal of Conservative Dentistry: JCD*. – 2020. – Vol. 23, № 1. – P. 46.
92. Chang, Y. C. The effect of sodium hypochlorite and chlorhexidine on cultured human periodontal ligament cells / Y. C. Chang [et al.] // *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*. – 2001. – Vol. 92, № 4. – P. 446–450.
93. Chindera, K. The antimicrobial polymer PHMB enters cells and selectively condenses bacterial chromosomes / K. Chindera [et al.] // *Scientific reports*. – 2016. – Vol. 6, № 1. – P. 23121.
94. Coaguila-Llerena, H. Physicochemical properties, cytotoxicity and penetration into dentinal tubules of sodium hypochlorite with and without surfactants / H. Coaguila-Llerena [et al.] // *Restorative Dentistry & Endodontics*. – 2020. – Vol. 45, № 4.
95. Costa, F. Association between missed canals and apical periodontitis / F. Costa [et al.] // *International Endodontic Journal*. – 2019. – Vol. 52, № 4. – P. 400–406.
96. Costa, F. Association between missed canals and apical periodontitis / F. Costa [et al.] // *International Endodontic Journal*. – 2019. – Vol. 52, № 4. – P. 400–406.
97. Dai, X. Enterococcus faecalis-induced macrophage necroptosis promotes refractory apical periodontitis / X. Dai [et al.] // *Microbiology Spectrum*. – 2022. – Vol. 10, № 4. – P. e01045–22.
98. Das, D. An in vitro study to evaluate and prevent the precipitation formed by the interaction of sodium hypochlorite and chlorhexidine / D. Das, S. R. Choudhury // *International Journal Of Scientific Research*. – 2022. – P. 1–4.
99. Davis, S. C. Effectiveness of a polyhexanide irrigation solution on methicillin-resistant Staphylococcus aureus biofilms in a porcine wound model / S. C. Davis [et al.] // *International wound journal*. – 2017. – Vol. 14, № 6. – P. 937–944.
100. de Oliveira, B. P. Prevalence of asymptomatic apical periodontitis and its association with coronary artery disease in a Brazilian subpopulation / B. P. de Oliveira, A. C. Câmara, C. M. Aguiar // *Acta Stomatologica Croatica*. – 2017. – Vol. 51, № 2. – P. 106.
101. de Souza, R. A. Research of the major methods and clinical outcomes of irrigation in endodontics: a systematic review / R. A. de Souza, F. P. L. de Castro, O. J. Pires // *MedNEXT Journal of Medical and Health Sciences*. – 2022. – Vol. 3, № S3.
102. Dewi, A. Smear layer removal from root canal dentin and antimicrobial effect of citric acid-modified chlorhexidine / A. Dewi [et al.] // *European endodontic journal*. – 2020. – Vol. 5, № 3. – P. 257.
103. Dirk, W. Lachenmeier. Antiseptic Drugs and Disinfectants / W. Dirk // *Side Effects of Drugs Annual*; Ray, S. D. / S. D. Ray, Ed. – Elsevier : Amsterdam, The Netherlands. – 2016. – Vol. 38, Chapter 22. – P. 211–216.
104. Dong, W. A novel zinc oxide eugenol modified by polyhexamethylene biguanide: Physical and antimicrobial properties / W. Dong [et al.] // *Dental materials journal*. – 2020. – Vol. 39, № 2. – P. 200–205.

105. dos Santos Tibúrcio-Machado, C. Influence of diabetes in the development of apical periodontitis: a critical literature review of human studies / C. dos Santos Tibúrcio-Machado [et al.] // *Journal of Endodontics*. – 2017. – Vol. 43, № 3. – P. 370–376.
106. Dumani, A. Polymerase chain reaction of *Enterococcus faecalis* and *Candida albicans* in apical periodontitis from Turkish patients / A. Dumani, O. Yoldas, S. Ozkan [et al.]. – DOI 10.4317/medoral.17652 // *Med. Oral. Patol. Oral Cir Bucal*. – 2012. – Vol. 4 (17). – P. e517–e522.
107. El Ouarti, I. Prevalence and risk factors of Apical periodontitis in endodontically treated teeth: cross-sectional study in an Adult Moroccan subpopulation / I. El Ouarti [et al.] // *BMC Oral Health*. – 2021. – Vol. 21, № 1. – P. 1–10.
108. Erdoğan, H. Antibacterial efficacy of alternative and conventional endodontic irrigants on *S. mutans* and *E. faecalis* / H. Erdoğan, P. Ozmen, H. N. Bulbul. – DOI 10.22541/essoar.168332224.46754308/v1. – Текст : электронный.// *ESSOAr Preprints*. – 2023. – URL: https://www.researchgate.net/publication/370577545_Antibacterial_Efficacy_of_Alternative_and_Conventional_Endodontic_Irrigants_on_Smutans_and_Efaecalis (дата обращения: 30.04.2025).
109. Faria, G. Evaluation of chlorhexidine toxicity injected in the paw of mice and added to cultured L929 fibroblasts / G. Faria, M. R. N. Celes, A. De Rossi [et al.] // *Journal of Endodontics*. – 2007. – Vol. 33, No. 6. – P. 715–722.
110. Gambarini, G. The efficacy of selected sodium hypochlorite heating methods for root canal irrigation: An in vitro study / G. Gambarini, M. Galli, D. Di Nardo [et al.]. – DOI 10.3390/app12020891 // *Applied Sciences*. – 2022. – Vol. 12, No. 2. – P. 891.
111. Gatot, A. Effects of sodium hypochlorite on soft tissues after its inadvertent injection beyond the root apex / A. Gatot [et al.] // *Journal of endodontics*. – 1991. – Vol. 17, № 11. – P. 573–574.
112. Gelio, M. B. Effect of irrigation protocols on chemical smear layer formation over the post-space dentin / M. B. Gelio [et al.] // *Microscopy Research and Technique*. – 2022. – Vol. 85, № 8. – P. 3005–3013.
113. Ghisi, A. C. Effect of superoxidized water and sodium hypochlorite, associated or not with EDTA, on organic and inorganic components of bovine root dentin / A. C. Ghisi [et al.] // *Journal of endodontics*. – 2015. – Vol. 41, № 6. – P. 925–930.
114. Ghisi, A. C. Effect of super-oxidized water, sodium hypochlorite and EDTA on dentin microhardness / A. C. Ghisi, P. M. P. Kopper, F. E. Baldasso [et al.] // *Brazilian dental journal*. – 2014. – Vol. 25. – P. 420–424.
115. Ghivari, S. B. Antimicrobial activity of root canal irrigants against biofilm forming pathogens-An in vitro study / S. B. Ghivari [et al.] // *Journal of conservative dentistry: JCD*. – 2017. – Vol. 20, № 3. – P. 147.
116. Giardino, L. Antimicrobial activity, toxicity and accumulated hard-tissue debris (AHTD) removal efficacy of several chelating agents / L. Giardino [et al.] // *International Endodontic Journal*. – 2020. – Vol. 53, № 8. – P. 1093–1110.
117. Giardino, L. Can the concentration of citric acid affect its cytotoxicity and antimicrobial activity? / L. Giardino [et al.] // *Dentistry Journal*. – 2022. – Vol. 10, № 8. – P. 148.
118. Giardino, L. Comparative evaluation of the penetration depth into dentinal tubules of three endodontic irrigants / L. Giardino [et al.] // *Materials*. – 2021. – Vol. 14, № 19. – P. 5853.
119. Giardino, L. Influence of temperature on the antibacterial activity of sodium hypochlorite / L. Giardino [et al.] // *Brazilian Dental Journal*. – 2016. – Vol. 27. – P. 32–36.
120. Gomes, A. C. Influence of endodontic treatment and coronal restoration on status of periapical tissues: a cone-beam computed tomographic study / A. C. Gomes [et al.] // *Journal of endodontics*. – 2015. – Vol. 41, № 10. – P. 1614–1618.
121. Gomes, B. P. F. A. Etiologic role of root canal infection in apical periodontitis and its relationship with clinical symptomatology / B. P. F. A. Gomes, D. R. Herrera // *Brazilian oral research*. – 2018. – Vol. 32.
122. Gomes, B. P. F. A. Surface tension of root canal irrigants used in endodontics practice / B. P. F. A. Gomes [et al.] // *International Journal of Clinical Dentistry*. – 2018. – Vol. 11, № 2.

123. González-Navarro, B. Relationship between apical periodontitis and metabolic syndrome and cardiovascular events: A cross-sectional study / B. González-Navarro [et al.] // *Journal of Clinical Medicine*. – 2020. – Vol. 9, № 10. – P. 3205.
124. Griffin, B. Primum Non Nocere-The Effects of Sodium Hypochlorite on Dentin as Used in Endodontics: PR37 / B. Griffin, B. Bergeron // *Journal of Endodontics*. – 2018. – Vol. 44, № 3. – P. e29.
125. Guimar, A. J. Polyhexanide-Releasing Membranes for Antimicrobial Wound Dressings: A Critical Review / A. J. Guimar, A. M. Urbano // *Membranes*. – 2022. – Vol. 12, № 12. – P. 1281.
126. Hashemi, M. M. Proteomic analysis of resistance of Gram-negative bacteria to chlorhexidine and impacts on susceptibility to colistin, antimicrobial peptides, and ceragenins / M. M. Hashemi [et al.] // *Frontiers in microbiology*. – 2019. – Vol. 10. – P. 210.
127. Hegde, A. Insight on the Use and Abuse of Sodium Hypochlorite in Endodontics: A Review / A. Hegde, P. Shetty, R. Bhat // *Int. J. Dentistry Oral. Sci.* – 2021. – Vol. 8, № 8. – P. 4028–4031.
128. Horiuchi, A. Synergistic biofilm formation by *Parvimonas micra* and *Fusobacterium nucleatum* / A. Horiuchi [et al.] // *Anaerobe*. – 2020. – Vol. 62. – P. 102100.
129. Hornschuh, M. Poly (hexamethylene biguanide), adsorbed onto Ti-Al-V alloys, kills slime-producing *Staphylococci* and *Pseudomonas aeruginosa* without inhibiting SaOs-2 cell differentiation / M. Hornschuh [et al.] // *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials*. – 2020. – Vol. 108, № 5. – P. 1801–1813.
130. Huuonen, S. Prevalence of apical periodontitis in root filled teeth: findings from a nationwide survey in Finland / S. Huuonen, A. L. Suominen, M. M. Vehkalahti // *International endodontic journal*. – 2017. – Vol. 50, № 3. – P. 229–236.
131. Iandolo, A. Modern Endodontics / A. Iandolo // *Dentistry Journal*. – 2022. – Vol. 11, № 1. – P. 11.
132. Ismail, P. M. S. Clinical, radiographic, and histological findings of chronic inflammatory periapical lesions—A clinical study / P. M. S. Ismail [et al.] // *Journal of family medicine and primary care*. – 2020. – Vol. 9, № 1. – P. 235.
133. Jakovljevic, A. Endodontic periapical lesions are characterized with the high prevalence of viable and activemicroorganisms / A. Jakovljevic, K. B. Ivanovic // *Journal of Evidence Based Dental Practice*. – 2021. – Vol. 21, № 4. – P. 101636.
134. Jakovljevic, A. Prevalence of apical periodontitis and conventional nonsurgical root canal treatment in general adult population: an updated systematic review and meta-analysis of cross-sectional studies published between 2012 and 2020 / A. Jakovljevic [et al.] // *Journal of Endodontics*. – 2020. – Vol. 46, № 10. – P. 1371–1386. e8.
135. Jhinger, N. Comparison of Periochip (chlorhexidine gluconate 2.5 mg) and Arestin (Minocycline hydrochloride 1 mg) in the management of chronic periodontitis / N. Jhinger, D. Kapoor, R. Jain // *Indian journal of dentistry*. – 2015. – Vol. 6, № 1. – P. 20.
136. Jiang, Q. Culture supernatant of *Enterococcus faecalis* promotes the hyphal morphogenesis and biofilm formation of *Candida albicans* / Q. Jiang [et al.] // *Pathogens*. – 2022. – Vol. 11, № 10. – P. 1177.
137. Jose, J. Comparative evaluation of antimicrobial activity of QMiX, 2.5% Sodium Hypochlorite, 2% Chlorhexidine, Guava Leaf extract and Aloe vera extract against *Enterococcus faecalis* and *Candida albicans*—An in-vitro Study / J. Jose [et al.] // *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR*. – 2016. – Vol. 10, № 5. – P. ZC20.
138. Kamaruzzaman, N. F. Bactericidal effects of polyhexamethylene biguanide against intracellular *Staphylococcus aureus* EMRSA-15 and USA 300 / N. F. Kamaruzzaman, R. Firdessa, L. Good // *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. – 2016. – Vol. 71, № 5. – P. 1252–1259.
139. Karabucak, B. Prevalence of apical periodontitis in endodontically treated premolars and molars with untreated canal: a cone-beam computed tomography study / B. Karabucak [et al.] // *Journal of endodontics*. – 2016. – Vol. 42, № 4. – P. 538–541.
140. Karataş, E. Effect of final irrigation with sodium hypochlorite at different temperatures on postoperative pain level and antibacterial activity: a randomized controlled clinical study / E. Karataş [et al.] // *Journal of Applied Oral Science*. – 2021. – Vol. 29.

141. Karkehabadi, H. Cytotoxicity of of endodontic irrigants on human periodontal ligament cells / H. Karkehabadi, H. Yousefifakhr, S. Zadsirjan // *Iranian Endodontic Journal*. – 2018. – Vol. 13, № 3. – P. 390.
142. Keine, K. C. Peracetic acid as a single endodontic irrigant: effects on microhardness, roughness and erosion of root canal dentin / K. C. Keine [et al.] // *Microscopy Research and Technique*. – 2020. – Vol. 83, № 4. – P. 375–380.
143. Keles, A. Root canal cleaning in roots with complex canals using agitated irrigation: a micro-CT study / A. Keles, H. Arslan, A. Kamalak [et al.]. – DOI 10.1111/aej.12646 // *Australian Endodontic Journal*. – 2021. – Vol. 47, No. 2. – P. 194–200.
144. Khabadze, Z. S. Analysis of the chemical interaction of polyhexanide with endodontic irrigants / Z. S. Khabadze, Yu. A. Generalova, A. A. Kulikova [et al.]. – DOI 10.36377/ET-0051 // *Endodontics Today*. – 2024. – Vol. 22, No. 4. – P. 319–334.
145. Khabadze, Z. S. Investigation of surface tension of classical endodontic irrigants and polyhexanide-based composition / Z. S. Khabadze, Yu. A. Generalova, A. A. Kulikova [et al.] // *Journal of International Dental and Medical Research*. – 2024. – Vol. 17, No. 3. – P. 1119–1122.
146. Khabadze, Z. S. Irrigation in Endodontics: Polyhexanide Is a Promising Antibacterial Polymer in Root Canal Treatment / Z. S. Khabadze, Yu. A. Generalova, A. A. Kulikova [et al.]. – DOI 10.3390/dj11030065 // *Dentistry Journal*. – 2023. – Vol. 11, No. 3. – Article 65.
147. Khabadze, Z. S. Microbial biocenosis of apical periodontitis in the root canal system (Part 2) / Z. S. Khabadze, D. A. Nazarova, Z. M. Suleimanova [et al.]. – DOI 10.56936/18290825-2022.16.1-81 // *The New Armenian Medical Journal*. – 2022. – Vol. 16, No. 1. – P. 81–86.
148. Khabadze, Z. S. Microbial biocenosis of apical periodontitis in the root canal system. (Part 1) / Z. S. Khabadze, D. A. Nazarova, Z. M. Suleimanova [et al.]. – DOI 10.56936/18290825-2022.16.1-76 // *The New Armenian Medical Journal*. – 2022. – Vol. 16, No. 1. – P. 76–80.
149. Khabadze, Z. S. Polyhexanide as a new antiseptic composition for a dentist / Z. S. Khabadze, D. S. Nazarova, A. A. Kulikova [et al.]. – DOI 10.36377/1683-2981-2021-19-4-306-309 // *Endodontics Today*. – 2021. – Vol. 19, No. 4. – P. 306–309.
150. Khabadze, Z. S. The analysis of polyhexanide-based endodontic irrigant cytotoxicity on multipotent mesenchymal stromal cells / Z. S. Khabadze, Yu. A. Generalova, O. Grinakovskaya [et al.] // *Journal of International Dental and Medical Research*. – 2024. – Vol. 17, No. 2. – P. 493–497.
151. Khabadze, Z. S. The effect of the irrigation solutions on dentin organic components: Pilot study / Z. S. Khabadze, Yu. A. Generalova, Yu. A. Taptun [et al.]. – DOI 10.36377/ET-0011 // *Endodontics Today*. – 2024. – № 1. – P. 19–24.
152. Khabadze, Z. S. The investigation of endodontic irrigants and polyhexanide-based solution action on smear layer / Z. S. Khabadze, Yu. A. Generalova, A. A. Kulikova // *Endodontics Today*. – 2024. – Vol. 22, No. 3. – P. 199–205.
153. Khalil, W. Evaluation of the shaping ability of Hero 642 and Reciproc instruments in curved root canals: An in vitro study / W. Khalil [et al.] // *Restorative Dentistry & Endodontics*. – 2020. – Vol. 45, № 1. – P. e38.
154. Khan, A. Effectiveness of polyhexamethylene biguanide, chlorhexidine, and calcium hydroxide intracanal medicament against intraradicular mature polymicrobial biofilm: A microbiological study / A. Khan [et al.] // *Journal of Conservative Dentistry: JCD*. – 2022. – Vol. 25, № 5. – P. 536.
155. Kohli, M. R. Prevalence of Apical Periodontitis in Endodontically Treated Premolars and Molars with Untreated Canal: A Cone-beam Computed Tomography Study / M. R. Kohli, F. Setzer // *space*. – 2016. – Vol. 10. – P. 18.
156. Kollmuss, M. Effect of polyhexanide as antiseptic mouth rinse against oral pathogens in an in vitro biofilm model / M. Kollmuss [et al.] // *Acta Odontologica Scandinavica*. – 2021. – Vol. 79, № 7. – P. 506–513.
157. Korona-Glowniak, I. Patterns of oral microbiota in patients with apical periodontitis / I. Korona-Glowniak [et al.] // *Journal of Clinical Medicine*. – 2021. – Vol. 10, № 12. – P. 2707.

158. Koulaouzidou, E. A. Cytotoxic effects of different concentrations of neutral and alkaline EDTA solutions used as root canal irrigants / E. A. Koulaouzidou [et al.] // *Journal of endodontics*. – 1999. – Vol. 25, № 1. – P. 21–23.
159. Krithikadatta, J. Disinfection of dentinal tubules with 2% chlorhexidine, 2% metronidazole, bioactive glass when compared with calcium hydroxide as intracanal medicaments / J. Krithikadatta, R. Indira, A. L. Dorothykalyani // *Journal of Endodontics*. – 2007. – Vol. 33, No. 12. – P. 1473–1476.
160. Kui, A. I. Dentists' perspectives on the choice of treatment of teeth with apical periodontitis / A. I. Kui [et al.] // *Clujul Medical*. – 2018. – Vol. 91, № 1. – P. 98.
161. Kulikova, A. A. Application of polyhexanide as a new highly effective antiseptic composition / A. A. Kulikova, Z. S. Khabadze, Yu. A. Generalova [et al.]. – DOI 10.56936/18290825-2022.16.1-58 // *The New Armenian Medical Journal*. – 2022. – Vol. 16, No. 1. – P. 58–63.
162. La Rosa, G. R. M. Surface tension and wetting ability comparison of sodium hypochlorite and ethylenediaminetetraacetic acid with and without surfactants / G. R. M. La Rosa [et al.] // *Giornale Italiano di Endodonzia*. – 2021. – Vol. 35, № 1.
163. Lisa, E. L. Chemical Interactions among Some Antimicrobial Solutions and Chelating Agents Used in Endodontics for Irrigation of Infected Root Canals / E. L. Lisa [et al.] // *Revista de chimie*. – 2017. – Vol. 68, № 7. – P. 1490–1495.
164. Loose, M. Anti-biofilm effect of octenidine and polyhexanide on uropathogenic biofilm-producing bacteria / M. Loose [et al.] // *Urologia Internationalis*. – 2021. – Vol. 105, № 3–4. – P. 278–284.
165. Łukomska-Szymańska, M. Chlorheksydyna-mechanizm działania i zastosowanie w stomatologii / M. Łukomska-Szymańska, J. Sokołowski, B. Łapińska // *Czasopismo Stomatologiczne*. – 2017. – Vol. 70, № 4.
166. Madhusudanan, S. Comparative evaluation of cytotoxicity of 0,12% and 0,2% chlorhexidine, 2% povidone-iodine, 3% hydrogen peroxide and 0.9% normal saline on fibroblasts – an in vitro study / S. Madhusudanan, A. Renjith // *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. – 2020. – Vol. 14, No. 9. – P. ZC21–ZC25.
167. Manoil, D. A systematic review of the root canal microbiota associated with apical periodontitis: lessons from next-generation sequencing / D. Manoil, K. Al-Manei, G. N. Belibasakis // *Proteomics Clinical Applications*. – 2020. – Vol. 14, № 3. – P. 1900060.
168. Marinković, J. Microbiological analysis of primary infected root canals with symptomatic and asymptomatic apical periodontitis of young permanent teeth / J. Marinković [et al.] // *Balkan Journal of Dental Medicine*. – 2020. – Vol. 24, № 3. – P. 170–177.
169. Marins, J. S. R. In vitro genotoxicity and cytotoxicity in murine fibroblasts exposed to EDTA, NaOCl, MTAD and citric acid / J. S. R. Marins [et al.] // *Brazilian dental journal*. – 2012. – Vol. 23. – P. 527–533.
170. Mariotti, A. J. Chlorhexidine – induced changes to human gingival fibroblast collagen and non-collagen protein production / A. J. Mariotti, D. A. H. Rumpf // *Journal of periodontology*. – 1999. – Vol. 70, № 12. – P. 1443–1448.
171. Mashyakhy, M. Prevalence of apical periodontitis between root canal-treated and non-treated teeth and between genders: a cross-sectional CBCT study / M. Mashyakhy, M. Alkahtany // *Nigerian Journal of Clinical Practice*. – 2021. – Vol. 24, № 11. – P. 1656–1661.
172. Meirinhos, J. Prevalence of apical periodontitis and its association with previous root canal treatment, root canal filling length and type of coronal restoration – a cross-sectional study / J. Meirinhos [et al.] // *International endodontic journal*. – 2020. – Vol. 53, № 4. – P. 573–584.
173. Mergoni, G. Prevalence of *Candida* species in endodontic infections: Systematic review and meta-analysis / G. Mergoni [et al.] // *Journal of endodontics*. – 2018. – Vol. 44, № 11. – P. 1616–1625. e9.
174. Mikić, I. M. Antimicrobial effectiveness of polyhexamethylene biguanide on *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus epidermidis* and *Candida albicans* / I. M. Mikić [et al.] // *Medicinski Glasnik*. – 2018. – Vol. 15, № 2.

175. Mohammadi, Z. Agonistic and antagonistic interactions between chlorhexidine and other endodontic agents: A critical review / Z. Mohammadi [et al.] // *Iranian Endodontic Journal*. – 2015. – Vol. 10, № 1. – P. 1.
176. Morago, A. Influence of smear layer on the antimicrobial activity of a sodium hypochlorite/etidronic acid irrigating solution in infected dentin / A. Morago [et al.] // *Journal of endodontics*. – 2016. – Vol. 42, № 11. – P. 1647–1650.
177. Mumcu, A. K. Comparative effects of 17% ethylenediaminetetraacetic acid and 9% etidronic acid applied with different irrigant activation techniques on the release of growth factors from dentin: in vitro study / A. K. Mumcu, S. Kurnaz, G. Kiraz, M. K. Gündüz // *BMC Oral Health*. – 2024. – Vol. 24, Article 612.
178. Mussano, F. Apical periodontitis: preliminary assessment of microbiota by 16S rRNA high throughput amplicon target sequencing / F. Mussano [et al.] // *BMC oral health*. – 2018. – Vol. 18, № 1. – P. 1–8.
179. Nai, Z. Physical and biological properties of a novel root canal sealer modified by polyhexamethylene guanidine / Z. Nai [et al.] // *Dental Materials Journal*. – 2020. – Vol. 39, № 1. – P. 141–147.
180. Nascimento, E. H. L. Prevalence of technical errors and periapical lesions in a sample of endodontically treated teeth: a CBCT analysis / E. H. L. Nascimento [et al.] // *Clinical oral investigations*. – 2018. – Vol. 22. – P. 2495–2503.
181. Niro, A. Polyhexamethylene biguanide hydrochloride (PHMB)-properties and application of an antiseptic agent. A narrative review / A. Niro [et al.] // *European Journal of Ophthalmology*. – 2023. – Vol. 33, № 2. – P. 655–666.
182. Nocca, G. Chromatographic analysis and cytotoxic effects of chlorhexidine and sodium hypochlorite reaction mixtures / G. Nocca, E. Menegatti, A. De Benedittis [et al.] // *Journal of Endodontics*. – 2017. – Vol. 43, No. 10. – P. 1545–1552.
183. Noor, S. Chlorhexidine: Its properties and effects / S. Noor [et al.] // *Research Journal of Pharmacy and Technology*. – 2016. – Vol. 9, № 10. – P. 1755–1760.
184. Ntow-Boahene, W. Fungal cell barriers and organelles are disrupted by Polyhexamethylene biguanide (PHMB) / W. Ntow-Boahene [et al.] // *Scientific Reports*. – 2023. – Vol. 13, № 1. – P. 2790.
185. Occupational exposures of hairdressers and barbers and personal use of hair colourants; some hair dyes, cosmetic colourants, industrial dyestuffs and aromatic amines / International Agency for Research on Cancer (IARC). – Lyon, France : IARC, 1993. – (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Vol. 57).
186. Oliveira, L. D. Effects of chlorhexidine and sodium hypochlorite on the microhardness of root canal dentin / L. D. Oliveira, C. A. Carvalho, W. Nunes [et al.] // *Oral. Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*. – 2007. – Vol. 104, No. 4. – P. e125–e128.
187. Ordinola-Zapata, R. Biofilm removal by 6% sodium hypochlorite activated by different irrigation techniques / R. Ordinola-Zapata [et al.] // *International endodontic journal*. – 2014. – Vol. 47, № 7. – P. 659–666.
188. Orhan, E. O. Does Para-chloroaniline Really Form after Mixing Sodium Hypochlorite and Chlorhexidine? / E. O. Orhan // *Journal of Endodontics*. – 2016. – № 3 (42). – P. 455–459.
189. Orhan, E. O. Molecular Interactions on Ethylenediaminetetraacetic Acid After Mixing With Sodium Hypochlorite / E. O. Orhan [et al.] // *IEEE Transactions on Plasma Science*. – 2022. – Vol. 50, № 6. – P. 1859–1866.
190. Papa, V. Ocular safety of high doses Polyhexanide (PHMB) in healthy volunteers / V. Papa [et al.] // *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. – 2017. – Vol. 58, № 8. – P. 5170–5170.
191. Patil, C. R. Effect of endodontic irrigating solutions on the microhardness and roughness of root canal dentin: An: in vitro: study / C. R. Patil, V. Uppin // *Indian Journal of Dental Research*. – 2011. – Vol. 22, № 1. – P. 22–27.
192. Perez-Losada, F. L. Apical periodontitis and diabetes mellitus type 2: a systematic review and meta-analysis / F. L. Perez-Losada [et al.] // *Journal of Clinical Medicine*. – 2020. – Vol. 9, № 2. – P. 540.

193. Persoon I. F., Özok A. R. Definitions and epidemiology of endodontic infections / I. F. Persoon, A. R. Özok // *Current oral health reports*. – 2017. – Vol. 4. – P. 278–285.
194. Pinheiro, E. T. Metatranscriptome of infected root canals in teeth with apical periodontitis / E. T. Pinheiro [et al.] // *bioRxiv*. – 2022. – P. 2022.12.08.519614.
195. Pinto, K. P. Does tobacco smoking predispose to apical periodontitis and endodontic treatment need? A systematic review and meta-analysis / K. P. Pinto [et al.] // *International endodontic journal*. – 2020. – Vol. 53, № 8. – P. 1068–1083.
196. Piras, V. Prevalence of apical periodontitis in patients with inflammatory bowel diseases: a retrospective clinical study / V. Piras [et al.] // *Journal of endodontics*. – 2017. – Vol. 43, № 3. – P. 389–394.
197. Poyato-Borrego, M. High prevalence of apical periodontitis in patients with inflammatory bowel disease: an age-and gender-matched case-control study / M. Poyato-Borrego [et al.] // *Inflammatory bowel diseases*. – 2020. – Vol. 26, № 2. – P. 273–279.
198. Prabhakar, A. R. Comparative evaluation of Morinda citrifolia with chlorhexidine as antimicrobial endodontic irrigants and their effect on micro-hardness of root canal dentin: An in vitro study / A. R. Prabhakar, P. Basavraj, N. Basappa // *International journal of oral health sciences*. – 2013. – Vol. 3, № 1. – P. 5–9.
199. Prada, I. Influence of microbiology on endodontic failure. Literature review / I. Prada [et al.] // *Medicina oral, patologia oral y cirugía bucal*. – 2019. – Vol. 24, № 3. – P. e364.
200. Prado, M. Antimicrobial and cytotoxic effects of phosphoric acid solution compared to other root canal irrigants / M. Prado [et al.] // *Journal of Applied Oral Science*. – 2015. – Vol. 23. – P. 158–163.
201. Prado, M. Effect of argon plasma on root dentin after use of 6% NaOCl / M. Prado [et al.] // *Brazilian Dental Journal*. – 2016. – Vol. 27. – P. 41–45.
202. Prado, M. Interactions between irrigants commonly used in endodontic practice: a chemical analysis / M. Prado [et al.] // *Journal of endodontics*. – 2013. – Vol. 39, № 4. – P. 505–510.
203. Provenzano, J. C. Host-bacterial interactions in post-treatment apical periodontitis: a metaproteome analysis / J. C. Provenzano [et al.] // *Journal of Endodontics*. – 2016. – Vol. 42, № 6. – P. 880–885.
204. Ramasamy, S. Fabrication of collagen with polyhexamethylene biguanide: A potential scaffold for infected wounds / S. Ramasamy [et al.] // *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials*. – 2022. – Vol. 110, № 3. – P. 535–546.
205. Ramos-Torrecillas, J. Effect of common antiseptics on human skin fibroblasts: experimental study of cytotoxicity and wound closure / J. Ramos-Torrecillas, R. Illescas-Montes, J. Molina-Lopez [et al.] // *Clinical and Experimental Dermatology*. – 2022. – Vol. 47, No. 3. – P. 561–570.
206. Ran, S. Analysis of the expression of NLRP3 and AIM2 in periapical lesions with apical periodontitis and microbial analysis outside the apical segment of teeth / S. Ran [et al.] // *Archives of Oral Biology*. – 2017. – Vol. 78. – P. 39–47.
207. Rathi, S. Heat treatment of sodium hypochlorite: A comprehensive review / S. Rathi, A. Saxena, R. Sharma, S. Prasad // *Indian Journal of Forensic Medicine & Toxicology*. – 2021. – Vol. 15, No. 2. – P. 788–793.
208. Rembe, J. D. Comparing two polymeric biguanides: chemical distinction, antiseptic efficacy and cytotoxicity of polyaminopropyl biguanide and polyhexamethylene biguanide / J. D. Rembe [et al.] // *Journal of medical microbiology*. – 2016. – Vol. 65, № 8. – P. 867–876.
209. Rita, C. Determination of Minimum Inhibitory Concentration (MIC) of a PolyHexamethylene Biguanide (PHMB) Solution: A Potential Root Canal Irrigant / C. Rita, V. Nikhil, S. K. Surapaneni // *Annual Research & Review in Biology*. – 2017. – P. 1–7.
210. Robo, I. Antibacterial Efficacy of Chlorhexidine in Endodontic Treatments: A Systematic Review of Recent Evidence on Biofilm Inhibition and Clinical Outcomes / I. Robo [et al.] // *Journal of Endodontics and Restorative Dentistry*. – 2024. – P. of Print-of Print.

211. Rôças, I. N. Frequency and levels of candidate endodontic pathogens in acute apical abscesses as compared to asymptomatic apical periodontitis / I. N. Rôças, J. F. Siqueira Jr // PLoS One. – 2018. – Vol. 13, № 1. – P. e0190469.
212. Rôças, I. N. Microbial communities in endodontic infections / I. N. Rôças [et al.] // Journal of Clinical Microbiology. – 2022. – Vol. 60, No. 2. – P. e02118– e02121.
213. Rodriguez Herrero, E. Necrotrophic growth of periodontopathogens is a novel virulence factor in oral biofilms / E. Rodriguez Herrero [et al.] // Scientific reports. – 2017. – Vol. 7, № 1. – P. 1107.
214. Rudranaik, S. Periapical healing outcome following single visit endodontic treatment in patients with type 2 diabetes mellitus / S. Rudranaik, M. Nayak, M. Babshet // Journal of clinical and experimental dentistry. – 2016. – Vol. 8, № 5. – P. e498.
215. Rusu, D. Evaluation of a hydrophobic gel adhering to the gingiva in comparison with a standard water-soluble 1% chlorhexidine gel after scaling and root planing in patients with moderate chronic periodontitis. A randomized clinical trial / D. Rusu [et al.] // International Journal of Dental Hygiene. – 2017. – Vol. 15, № 1. – P. 53–64.
216. Saha, S. G. Effectiveness of various endodontic irrigants on the micro-hardness of the root canal dentin: An in vitro study / S. G. Saha [et al.] // Journal of clinical and diagnostic research: JCDR. – 2017. – Vol. 11, № 4. – P. ZC01.
217. Sakko, M. Microbiology of root canal infections / M. Sakko, L. Tjäderhane, R. Rautemaa-Richardson // Primary dental journal. – 2016. – Vol. 5, № 2. – P. 84–89.
218. Saxena, D. An in vitro evaluation of antimicrobial activity of five herbal extracts and comparison of their activity with 2.5% sodium hypochlorite against *Enterococcus faecalis* / D. Saxena [et al.] // Indian Journal of Dental Research. – 2015. – № 5 (26). – P. 524.
219. Segura, J. J. The disodium salt of EDTA inhibits the binding of vasoactive intestinal peptide to macrophage membranes: endodontic implications / J. J. Segura [et al.] // Journal of endodontics. – 1996. – Vol. 22, № 7. – P. 337–340.
220. Segura-Egea, J. J. Antibiotic use in endodontics: A systematic review and meta-analysis / J. J. Segura-Egea [et al.] // International Endodontic Journal. – 2020. – Vol. 53, No. 3. – P. 353–369.
221. Senna, R. A. The effect of EDTA on the antibacterial activity of sodium hypochlorite / R. A. Senna [et al.] // Gen Dent. – 2018. – Vol. 66. – P. 74–78.
222. Shenoy, A. Assessment of precipitate formation on interaction of irrigants used in different combinations: An: in vitro: study / A. Shenoy [et al.] // Indian Journal of Dental Research. – 2013. – Vol. 24, № 4. – P. 451–455.
223. Shetty, K. P. Comparative evaluation of the cytotoxicity of 5.25% sodium hypochlorite, 2% chlorhexidine and mixture of a tetracycline isomer, an acid and a detergent on human red blood corpuscles: An: in-vitro: study / K. P. Shetty [et al.] // Saudi Endodontic Journal. – 2014. – Vol. 4, № 1. – P. 1–6.
224. Shin, J. M. Deciphering endodontic microbial communities by next-generation sequencing / J. M. Shin [et al.] // Journal of endodontics. – 2018. – Vol. 44, № 7. – P. 1080–1087.
225. Singh, A. Comparative evaluation of cytotoxic effects of MTAD and sodium hypochlorite using lactate dehydrogenase and trypan blue assays: An: in vitro: study / A. Singh, P. Kakkar, A. B. Pant // Saudi Endodontic Journal. – 2018. – Vol. 8, № 3. – P. 189–195.
226. Siqueira, J. F. Microbiological and clinical aspects of root canal infections / J. F. Siqueira [et al.] // Journal of Endodontics. – 2021. – Vol. 47, No. 3. – P. 356–366.
227. Siqueira, Jr J. F. Microbiology of apical periodontitis / J. F. Siqueira Jr, I. N. Rôças // Essential Endodontology: Prevention and Treatment of Apical Periodontitis. – 2019. – P. 91–142.
228. Siqueira, Jr J. F. Microbiome in the apical root canal system of teeth with post-treatment apical periodontitis / J. F. Siqueira Jr [et al.] // PloS one. – 2016. – Vol. 11, № 9. – P. e0162887.
229. Siqueira, Jr J. F. Present status and future directions: Microbiology of endodontic infections / J. F. Siqueira Jr, I. N. Rôças // International Endodontic Journal. – 2022. – Vol. 55. – P. 512–530.
230. Sisli, S. N. Evaluation of the relationship between type ii diabetes mellitus and the prevalence of apical periodontitis in root-filled teeth using cone beam computed tomography: an observational

- cross-sectional study / S. N. Sisli // *Medical Principles and Practice*. – 2019. – Vol. 28, № 6. – P. 533–538.
231. Smadi, L. Apical periodontitis and endodontic treatment in patients with type II diabetes mellitus: comparative cross-sectional survey / L. Smadi // *J. Contemp. Dent. Pract.* – 2017. – Vol. 18, № 5. – P. 358–362.
232. Souza, J. G. S. Citric acid reduces oral biofilm and influences the electrochemical behavior of titanium: An in situ and in vitro study / J. G. S. Souza [et al.] // *Journal of periodontology*. – 2019. – Vol. 90, № 2. – P. 149–158.
233. Szkołuda, P. Polyhexanide (PHMB)–properties and applications in medicine / P. Szkołuda, T. M. Karpiński // *European Journal of Biological Research*. – 2020. – Vol. 10, № 3. – P. 225–231.
234. Takahama, Jr A. Association between bacteria occurring in the apical canal system and expression of bone-resorbing mediators and matrix metalloproteinases in apical periodontitis / A. Takahama Jr [et al.] // *International Endodontic Journal*. – 2018. – Vol. 51, № 7. – P. 738–746.
235. Tartari, T. Analysis of the effects of several decalcifying agents alone and in combination with sodium hypochlorite on the chemical composition of dentine / T. Tartari [et al.] // *International endodontic journal*. – 2018. – Vol. 51. – P. e42–e54.
236. Tartari, T. Effect of Endodontic Irrigating Solutions on Radicular Dentine: A Review / T. Tartari, L. Bachmann // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2022. – Vol. 23, No. 1. – Article 234.
237. Taşman, F. Surface tension of root canal irrigants / F. Taşman [et al.] // *Journal of endodontics*. – 2000. – Vol. 26, № 10. – P. 586–587.
238. Thomas, J. E. An In Vitro Spectroscopic Analysis to Determine Whether Para-Chloroaniline Is Produced from Mixing Sodium Hypochlorite and Chlorhexidine / J. E. Thomas, D. S. Sem // *Journal of Endodontics*. – 2010. – T. 2 (36). – C. 315–317.
239. Tibúrcio-Machado, C. S. The global prevalence of apical periodontitis: a systematic review and meta-analysis / C. S. Tibúrcio-Machado [et al.] // *International endodontic journal*. – 2021. – Vol. 54, № 5. – P. 712–735.
240. Torabinejad, M. A new solution for the removal of the smear layer / M. Torabinejad, A. A. Khademi, J. Babagoli [et al.] // *Journal of Endodontics*. – 2003. – Vol. 29, No. 3. – P. 170–175.
241. Tuft, S. Utility of investigation for suspected microbial keratitis: a diagnostic accuracy study / S. Tuft [et al.] // *Eye*. – 2023. – Vol. 37, № 3. – P. 415–420.
242. Ulin, C. Immediate clinical and microbiological evaluation of the effectiveness of 0.5% versus 3% sodium hypochlorite in root canal treatment: A quasi-randomized controlled trial / C. Ulin [et al.] // *International endodontic journal*. – 2020. – Vol. 53, № 5. – P. 591–603.
243. Uzer Celik, E. Antimicrobial activity of different disinfectants against cariogenic microorganisms / E. Uzer Celik [et al.] // *Brazilian Oral Research*. – 2016. – Vol. 30.
244. Verspecht, T. Development of antiseptic adaptation and cross-adaptation in selected oral pathogens in vitro / T. Verspecht [et al.] // *Scientific reports*. – 2019. – Vol. 9, № 1. – P. 8326.
245. Virtanen, E. Apical periodontitis associates with cardiovascular diseases: a cross-sectional study from Sweden / E. Virtanen [et al.] // *BMC Oral Health*. – 2017. – Vol. 17. – P. 1–8.
246. Vitt, A. Adjunctive Antiseptic Irrigation of Periodontal Pockets: Effects on Microbial and Cytokine Profiles / A. Vitt [et al.] // *Dentistry Journal*. – 2020. – Vol. 8, № 4. – P. 124.
247. Vouzara, T. Combined and independent cytotoxicity of sodium hypochlorite, ethylenediaminetetraacetic acid and chlorhexidine / T. Vouzara [et al.] // *International endodontic journal*. – 2016. – Vol. 49, № 8. – P. 764–773.
248. Wang, Z. Evaluation of root canal dentin erosion after different irrigation methods using energy-dispersive X-ray spectroscopy / Z. Wang [et al.] // *Journal of endodontics*. – 2016. – Vol. 42, № 12. – P. 1834–1839.
249. Wiegand, C. HaCaT keratinocytes in co-culture with *Staphylococcus aureus* can be protected from bacterial damage by polyhexanide / C. Wiegand, M. Abel, P. Ruth, U. Hipler // *Wound Repair and Regeneration*. – 2009. – Vol. 17, No. 5. – P. 730–738.

250. Wright, P. P. Alkaline sodium hypochlorite irrigant and its chemical interactions / P. P. Wright, B. Kahler, L. J. Walsh // *Materials*. – 2017. – Vol. 10, № 10. – P. 1147.
251. Yılmaz, H. G. Evaluation of surface tensions and root-dentin surface contact angles of different endodontic irrigation solutions / H. G. Yılmaz, G. Kayaoglu, Yılmaz S. [et al.]. – DOI 10.1186/s12903-024-04453-w // *BMC Oral Health*. – 2024. – Vol. 24, No. 1. – Article 681.
252. Yip, N. The association of apical periodontitis and type 2 diabetes mellitus: A large hospital network cross-sectional case-controlled study / N. Yip [et al.] // *The Journal of the American Dental Association*. – 2021. – Vol. 152, № 6. – P. 434–443.
253. Yoo, Y. J. Endodontic biofilms: contemporary and future treatment options / Y. J. Yoo [et al.] // *Restorative dentistry & endodontics*. – 2019. – Vol. 44, № 1.
254. Zand, V. Antibacterial efficacy of different concentrations of sodium hypochlorite gel and solution on *Enterococcus faecalis* biofilm / V. Zand [et al.] // *Iranian endodontic journal*. – 2016. – Vol. 11, № 4. – P. 315.
255. Zandi, H. Antibacterial effectiveness of 2 root canal irrigants in root-filled teeth with infection: a randomized clinical trial / H. Zandi [et al.] // *Journal of endodontics*. – 2016. – Vol. 42, № 9. – P. 1307–1313.
256. Zhang, C. Diverse bacterial profile in extraradicular biofilms and periradicular lesions associated with persistent apical periodontitis / C. Zhang, Z. Yang, B. Hou // *International endodontic journal*. – 2021. – Vol. 54, № 9. – P. 1425–1433.
257. Zheng, Y. Effect of polyhexamethylene biguanide in combination with undecylenamidopropyl betaine or PslG on biofilm clearance / Y. Zheng, D. Wang, L. Z. Ma // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2021. – Vol. 22, № 2. – P. 768.
258. Zhu, K. Mechanical, antibacterial, biocompatible and microleakage evaluation of glass ionomer cement modified by nanohydroxyapatite/polyhexamethylene biguanide / K. Zhu [et al.] // *Dental Materials Journal*. – 2022. – Vol. 41, № 2. – P. 197–208.
259. Zimmer, M. Polish Society of Gynecologists and Obstetricians recommendation on the use of antiseptics for treatment of inflammatory vaginitis / M. Zimmer [et al.] // *Ginekologia Polska*. – 2020. – Vol. 91, № 7. – P. 432–437.
260. Zuolo, M.L. Micro-CT assessment of the shaping ability of four root canal instrumentation systems in oval-shaped canals / M.L. Zuolo, [et al.] // *International Endodontic Journal*. – 2018. – Vol. 51, № 5. – P. 564–571.