

# КЛИНИЧЕСКАЯ И ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА НА ОСНОВЕ ЛИСТЬЕВ ЭВКАЛИПТА ПРИ ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОГО ПАРОДОНТИТА: РАНДОМИЗИРОВАННОЕ ИНТЕРВЕНЦИОННОЕ ПРОДОЛЬНОЕ КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

А. А. Зуб<sup>1,2,\*</sup>, Т. В. Гайворонская<sup>1</sup>, А. Ю. Муратова<sup>3,4</sup>, А. В. Арутюнов<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации ул. им. Митрофана Седина, д. 4, Краснодар, 350063, Россия

<sup>2</sup> Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Стоматологическая поликлиника № 3» Министерства здравоохранения Краснодарского края ул. Тургенева, д. 203, г. Краснодар, 350078, Россия

<sup>3</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации ул. Мира, д. 310, Ставрополь, 355017, Россия

<sup>4</sup> Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Кавказский федеральный университет» ул. Пушкина, д. 1, г. Ставрополь, 355017, Россия

## АННОТАЦИЯ

**Введение.** Проблема распространенности в мире воспалительно-деструктивных заболеваний пародонта до сих пор остается весьма острой. Длительное местное применение хлоргексидина биглюконата и метронидазола имеет ряд побочных эффектов, поэтому актуальным является включение в схемы традиционного лечения хронического пародонтита препаратов на основе растительных компонентов.

**Цель исследования** — оценить эффективность применения препарата «Хлорофиллипт» при лечении хронического генерализованного пародонтита с помощью изучения динамики концентрации цитокинов в десневой жидкости.

**Методы.** Проведено рандомизированное контролируемое клиническое исследование результатов лечения 50 пациентов с диагнозом «хронический генерализованный пародонтит», проходивших лечение в пародонтологическом отделении государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Стоматологическая поликлиника № 3» Министерства здравоохранения Краснодарского края. В группу контроля отобраны 20 человек с клинически здоровым пародонтом. Пациенты с диагнозом «хронический генерализованный пародонтит» были разделены на 2 группы: основную ( $n = 25$ ) и сравнения ( $n = 25$ ). Пациенты основной группы применяли базовую терапию и традиционное консервативное лечение с дополнительным включением препарата «Хлорофиллипт». Группа сравнения получала базовую терапию и традиционное консервативное лечение. Для оценки эффективности терапии оценивались клинические показатели и уровни ци-

токинов IL-1 $\beta$ , IL-1Ra, IL-8, TNF- $\alpha$  в десневой жидкости до и после лечения через 14 дней, 3 и 6 месяцев. Для проведения статистического анализа использовалось компьютерное программное обеспечение SPSS версии 15 (SPSS, США).

**Результаты.** Все клинические параметры значительно улучшились у пациентов обеих групп хронического пародонтита через 14 суток лечения, 3 и 6 месяцев после проводимого лечения по сравнению с уровнями до лечения ( $p < 0,001$ ). При этом традиционное консервативное лечение с включением препарата «Хлорофиллипт» позволило достичь более раннего снижения воспалительных процессов в тканях пародонта и кровоточивости десен. Показатели цитокина IL-1 $\beta$  через 14 дней лечения в основной группе были достоверно ниже на 19%, чем в группе сравнения ( $p = 0,025$ ), а показатели цитокина IL-1Ra были достоверно выше на 52% ( $p = 0,023$ ). Через 6 месяцев после лечения показатели цитокинов IL-1 $\beta$  и TNF- $\alpha$  были ниже на 14 и 32%, чем в группе сравнения ( $p_1 = 0,021$  и  $p_2 = 0,008$ ), а показатели цитокина IL-1Ra были выше на 39% ( $p = 0,019$ ), что также является статистически значимым.

**Заключение.** Выявленная по результатам проведенного исследования клиническая и иммунологическая эффективность позволяет рекомендовать препарат «Хлорофиллипт» для использования в качестве дополнения к традиционному консервативному лечению хронического генерализованного пародонтита. Результаты определения уровня цитокинов IL-1 $\beta$ , IL-1Ra, TNF- $\alpha$  у пациентов с хроническим пародонтитом могут быть потенциально полезны для оценки реакции тканей пародонта на проводимую терапию.

**Ключевые слова:** хронический пародонтит, лечение хронического пародонтита, хлорофиллипт, цитокины, десневая жидкость

**Конфликт интересов:** авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

**Для цитирования:** Зуб А.А., Гайворонская Т.В., Муратова А.Ю., Арутюнов А.В. Клиническая и иммунологическая оценка эффективности применения препарата на основе листьев эвкалипта при лечении хронического пародонтита: рандомизированное интервенционное продольное клиническое исследование. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2022; 29(6): 26–40. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2022-29-6-26-40>

Получена: 30.03.2022

Получена после доработки: 02.09.2022

Принята к публикации: 14.10.2022

# CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL EFFICACY OF AN EUCALYPTUS LEAF PREPARATION IN CHRONIC PERIODONTITIS TREATMENT: A RANDOMIZED INTERVENTIONAL LONGITUDINAL CLINICAL STUDY

Anna A. Zub<sup>1,2,\*</sup>, Tatyana V. Gayvoronskaya<sup>1</sup>, Anna Yu. Muratova<sup>3,4</sup>, Armenak V. Arutyunov<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Kuban State Medical University  
Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, 350063, Russia

<sup>2</sup>Dentistry Clinic No. 3,  
Turgeneva str., 203, Krasnodar, 350078, Russia

<sup>3</sup>Stavropol State Medical University  
Mira str., 310, Stavropol, 355017, Russia

<sup>4</sup>North-Caucasus Federal University  
Pushkina str., 1, Stavropol, 355017, Russia

## ABSTRACT

**Background.** The prevalence of inflammatory-destructive periodontal diseases remains to be a global problem. Long-term topical application of chlorhexidine bigluconate and metronidazole is known to involve various side effects, thereby requiring widening the spectrum of herbal preparations used for treating chronic periodontitis.

**Aim.** To evaluate the efficacy of *Chlorophyllipt* in the treatment of chronic generalized periodontitis by studying cytokine concentration dynamics in the gingival fluid.

**Methods.** A randomized controlled clinical study of outcomes achieved in 50 patients with chronic generalized periodontitis treated in Dental Polyclinic No. 3, Krasnodar Krai, was carried out. The control group included 20 clinically healthy people. Patients diagnosed with chronic generalized periodontitis were divided into the main ( $n = 25$ ) and comparison ( $n = 25$ ) groups. The main group received basic therapy and conventional conservative treatment with the addition of *Chlorophyllipt*. The comparison group received basic therapy and conventional conservative treatment. The therapy efficacy was estimated based on clinical indicators and IL-1 $\beta$ , IL-1Ra, IL-8, and TNF- $\alpha$  cytokine levels in the gingival fluid before treatment and after 14 days, three days, and six months of treatment. Statistical analysis was performed using the SPSS version 15 software (USA).

**Results.** All clinical parameters improved significantly in both chronic periodontitis groups after 14 days, three days, and six months of treatment in comparison with their levels before treatment ( $p < 0.001$ ). At the same time, the conventional conservative treatment with the addition of *Chlorophyllipt* reduced inflammatory processes in periodontal tissues and gum bleeding at earlier stages. In the main group IL-1 $\beta$ , cytokine levels after 14 days of treatment were 19% lower than in the comparison group ( $p = 0.025$ ), while IL-1Ra cytokine levels were 52% higher ( $p = 0.023$ ). Six months after treatment, IL-1 $\beta$  and TNF- $\alpha$  cytokine levels were 14% and 32% lower than in the control group, respectively ( $p_2 = 0.021$  and  $p_2 = 0.008$ ), while IL-1Ra cytokine levels were 39% higher ( $p = 0.019$ ). All these results were statistically significant.

**Conclusion.** Due to the established clinical and immunological efficacy, *Chlorophyllipt* can be included in the conventional conservative therapy of chronic generalized periodontitis. The determined levels of IL-1 $\beta$ , IL-1Ra, and TNF- $\alpha$  cytokines in chronic periodontitis patients can be used when assessing the response of periodontal tissues towards therapeutic interventions.

**Keywords:** chronic periodontitis, chronic periodontitis therapy, *Chlorophyllipt*, cytokines, gingival fluid

**Conflict of interest:** The authors declare no conflict of interest.

**For citation:** Zub A.A., Gayvoronskaya T.V., Muratova A.Yu., Arutyunov A.V. Clinical and Immunological Efficacy of an Eucalyptus Leaf Preparation in Chronic Periodontitis Treatment:

A Randomized Interventional Longitudinal Clinical Study. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2022; 29(6): 26–40 (In Russ.). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2022-29-6-26-40>

Received: 30.03.2022

Received after revision: 02.09.2022

Accepted: 14.10.2022

## ВВЕДЕНИЕ

Проблема распространенности в мире воспалительно-деструктивных заболеваний пародонта до сих пор остается весьма острой. По данным различных исследователей, 743 миллиона человек страдают хроническим пародонтитом, который считается шестым по распространенности заболеванием в мире [1–3]. В настоящее время доказано, что ведущая роль в инициации воспаления в тканях пародонтального комплекса принадлежит пародонтопатогенным микроорганизмам. Рост микробной биопленки в придесневой зоне запускает каскад сложных иммуновоспалительных реакций, которые не только способствуют уничтожению патогенных микроорганизмов, но и приводят к разрушению соединительной ткани пародонта и резорбции альвеолярной кости [4, 5].

«Золотым стандартом» консервативного лечения хронического пародонтита является местное применение хлоргексидина биглюконата и метронидазола<sup>1</sup> [6–8]. Деструктивные изменения в тканях пародонта при хроническом пародонтите в большинстве случаев носят необратимый характер, поэтому даже после успешной терапии пациенты нуждаются в поддерживающем уходе на протяжении всей жизни, чтобы предотвратить рецидив и дальнейшее прогрессирование заболевания [9]. Однако хлоргексидина биглюконат имеет ряд побочных эффектов, что ограничивает его применение в течение длительного времени [10, 11]. Кроме того, рядом исследований были высказаны опасения по поводу развития бактериальной резистентности к хлоргексидину [12]. В связи с этим сегодня особенно актуальным является включение в схемы традиционного лечения хронического пародонтита препаратов на основе растительных компонентов [13, 14]. Растения представляют большой интерес для открытия новых антибактериальных и антисептических средств, так как в естественной среде они постоянно подвержены воздействию различных микроорганизмов и таким образом выработали различные механизмы антимикробной защиты [15]. Различные растительные экстракты веками использовались в традиционной медицине,

и есть некоторые клинические доказательства их способности контролировать прогрессирование хронического пародонтита [16].

**Цель настоящего исследования** — оценить эффективность применения препарата «Хлорофиллипт» при лечении хронического генерализованного пародонтита с помощью изучения динамики концентрации цитокинов в десневой жидкости.

## МЕТОДЫ

### Дизайн исследования

Проведено рандомизированное контролируемое клиническое исследование.

### Критерии соответствия

#### Критерии включения

Критерии включения в исследование для группы контроля: возраст от 18 до 45 лет; отсутствие соматических патологий; наличие в полости рта не менее 20 зубов; отсутствие пародонтальных карманов глубиной более 3 мм при зондировании.

Критерии включения в исследование для пациентов с хроническим пародонтитом средней степени: возраст от 35 до 60 лет; наличие в полости рта не менее 20 зубов; наличие пяти подходящих участков в двух квадрантах с минимум двумя пораженными зубами в каждом квадранте, причем каждый участок имеет глубину зондирования  $\geq 5$  мм, потерю прикрепления  $\geq 3$  мм и пародонтальный индекс кровоточивости десневой борозды  $\geq 2$ .

#### Критерии невключения

Возраст старше 60 лет; наличие в полости рта менее 20 зубов; наличие острых или находящихся в стадии обострения хронических инфекционных заболеваний (включая ВИЧ-инфекцию, гепатит В и С, сифилис, туберкулез); сахарный диабет; аутоиммунные заболевания; онкологические заболевания; сердечно-сосудистые заболевания; заболевания крови и кроветворных органов; длительная гормональная терапия кортикостероидами; беременность и кормление грудью; психические заболевания.

<sup>1</sup> Гадушкина С. А., Белоусов А. В. Исследование молекулярно-генетической эффективности раствора хлоргексидина биглюконата в комплексном лечении воспалительных заболеваний пародонта // В сб.: *Актуальные вопросы стоматологии. Сборник научных трудов Краевой научно-практической конференции стоматологов и челюстно-лицевых хирургов* / под ред. И.С. Пинелиса. Чита, 2018. С. 74–78.

**Критерии исключения**

Отказ от включения в исследование; беременность; отягощенный аллергологический анамнез.

**Условия проведения**

Обследование пациентов и отбор материала осуществлялись в пародонтологическом отделении на базе государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Стоматологическая поликлиника № 3» Министерства здравоохранения Краснодарского края (ГБУЗ СП № 3). Иммунологическое исследование образцов проведено в центральной научно-исследовательской лаборатории федерального государственного бюджетного образовательного учреждения «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России).

**Продолжительность исследования**

Период проведения исследования: с декабря 2019 по декабрь 2021 года.

**Рандомизация**

Для исследования были отобраны 20 человек с клинически здоровым пародонтом (группа контроля) и 50 пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом средней степени. Рандомизацию осуществляли с помощью таблицы случайных чисел блоками по 10 пациентов. Рандомизация производилась в группе хронического пародонтита в подгруппы основную ( $n = 25$ ) и сравнения ( $n = 25$ ).

**Медицинские вмешательства**

Базовая терапия для пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом средней степени включала проведение процедуры «scaling and root planning» (SRP), а также индивидуальное обучение гигиене рта с последующим контролем. Для рациональной гигиены все пациенты использовали зубную пасту «Parodontax Комплексная защита». Традиционное консервативное лечение заключалось в обработке полости рта 0,05% раствором хлоргексидина биглюконата 2 раза в сутки и аппликаций на десну геля «Метрогил-Дента». Группа сравнения получала базовую терапию и традиционное консервативное лечение. В основной группе применяли базовую терапию и традиционное консервативное лечение с дополнительным включением препарата «Хлорофиллипт». Препарат «Хлорофиллипт» (раствор спиртовой 0,25% в разведении с водой 1:5) применяли в виде аппликаций на сли-

зистую десны 2 раза в день (утром и вечером) по 15–20 минут.

Эффективность лечения оценивали на основании результатов клинических и иммунологических методов исследования до лечения и через 14 дней, 3 и 6 месяцев после лечения.

**Сбор десневой жидкости**

Образцы десневой жидкости были получены из мезиально-щечного участка каждого имеющегося зуба (за исключением третьих моляров) в двух случайно выбранных контрлатеральных квадрантах. После удаления мягких и твердых зубных отложений и изоляции участка ватными валиками высушивали область струей воздуха и отбирали десневую жидкость в течение 30 секунд с помощью трех бумажных эндодонтических штифтов 45 размера путем погружения кончика штифта в пародонтальный карман на максимальную глубину. Затем образцы немедленно помещали в пробирки Эппендорфа, содержащие 1 мл физиологического раствора, и транспортировали в лабораторию, где хранили в холодильнике при температуре  $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Образцы, явно загрязненные кровью, в исследование не включались.

**Оценка состояния тканей пародонта**

Стоматологическое обследование всех пациентов проходило по стандартному протоколу с определением глубины пародонтальных карманов при зондировании в области каждого зуба (за исключением третьих моляров) в шести местах (мезиально-щечно, средне-щечно, дистально-щечно, мезиально-язычно, средне-язычно и дистально-язычно) с использованием зонда PCP-UNC 15 (Hu-Friedy, США), измерение потери клинического прикрепления (Clinical Attachment Loss (CCL)), определение упрощенного индекса гигиены полости рта — OHI-S (Oral Hygiene Index-Simplified) (Green, Vermillion, 1964) и пародонтального индекса кровоточивости десневой борозды — SBI (Sulcus Bleeding Index) (Muhlemann-Cowell, 1975).

**Иммунологическое исследование десневой жидкости**

Иммунологическое исследование десневой жидкости проводилось непосредственно до лечения, через 14 дней лечения, 3 и 6 месяцев после лечения и включало количественное определение цитокинов: фактора некроза опухоли  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), интерлейкина 1 бета (IL-1 $\beta$ ), интерлейкина 8 (IL-8), антагониста рецептора интерлейкина 1 (IL-1Ra) — иммуноферментным методом с помощью тест-систем фирм-производителей

«ЦИТОКИН» (Санкт-Петербург) и «Вектор-Бест» (Новосибирск). Все этапы реакции проходили в термостатируемых условиях на шейкерах-инкубаторах ST-3 (ELMI, Латвия). Учет реакции, построение калибровочных графиков и определение концентрации цитокинов проводили на фотометре вертикального сканирования ANTHOS 2010 (Biochrom, Великобритания) с помощью программного обеспечения ADAPSoftware, версия 2.0 (Biochrom, Великобритания).

### Исходы исследования

#### Основной исход исследования

Первичной конечной точкой исследования принят результат консервативного лечения пациента: эффективность терапии и достижение стойкой ремиссии заболевания.

#### Дополнительные исходы исследования

Исследованием не предусмотрено.

### Статистические процедуры

#### Принципы расчета размера выборки

Размер выборки предварительно не рассчитывался.

#### Методы статистического анализа данных

Для проведения статистического анализа использовалось компьютерное программное обеспечение SPSS версии 15 (SPSS, США). После проверки данных с помощью критерия Шапиро — Уилка на нормальность распределения выборки использовался критерий Краскела — Уоллиса (One-Way ANOVA) для обнаружения разницы между уровнями исследуемых цитокинов в независимых группах. Внутригрупповое сравнение проводилось с помощью рангового теста Уилкоксона. Уровень статистической значимости был установлен на уровне  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### Формирование групп исследования

Всего в исследование были включены 70 человек: 20 здоровых человек группы контроля и 50 человек с хроническим генерализованным пародонтитом средней степени (рис.). Пациенты с хроническим генерализованным пародонтитом средней степени были разделены на 2 группы: основную ( $n = 25$ ) и сравнения ( $n = 25$ ) (рисунок).

### Характеристика групп исследования

Группы ХГП и контрольная группа были сопоставимы по полу, возрасту, анамнестическим данным, первичному стоматологическому статусу и наличию соматических заболеваний (табл. 1).

### Основные результаты исследования

В таблице 2 показано статистическое сравнение значений клинических параметров всех групп на разных временных интервалах. При оценке результатов измерения всех клинических параметров выявлены статистически значимые различия в показателях на этапах до лечения и через 14 дней, 3 и 6 месяцев после лечения в основной группе и группе сравнения ( $p < 0,001$ ), что указывает на эффективность проведенной консервативной терапии у пациентов этих групп. Лечебные мероприятия привели к снижению индекса кровоточивости десен SBI во обеих исследуемых группах ( $p < 0,001$ ), однако в основной группе, где применялся «Хлорофиллипт», показатели SBI через 14 дней лечения и 3 месяца после лечения были достоверно ниже, чем в группе сравнения ( $p = 0,006$  и  $p = 0,024$  соответственно). Это свидетельствовало о более быстром снижении воспаления в тканях пародонта при использовании препарата «Хлорофиллипт» по сравнению с традиционной схемой лечения.

В контрольной группе различий в уровнях глубины зондирования и потери прикрепления не было на всех временных интервалах, в отличие от OHI-S и SBI, которые показали значительную разницу между всеми сроками наблюдения до и после лечения ( $p < 0,001$ ).

При количественном определении концентрации цитокинов в десневой жидкости было отмечено повышение уровня IL-1 $\beta$  в 4,9 раза, IL-8 в 11 раз, TNF- $\alpha$  в 5,6 раза, а также понижение концентрации цитокина IL-1Ra в 15 раз во всех группах пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом до лечения по сравнению с контрольной группой (табл. 3), что связано с наличием воспаления и активными деструктивными процессами в тканях пародонта.

Уровни всех цитокинов у пациентов обеих групп хронического пародонтита значительно снизились ( $p < 0,001$ ) через 14 дней лечения, но все еще были выше исходных значений показателей контрольной группы (IL-1 $\beta$  в 2,5 раза, IL-8 в 7,8 раз, TNF- $\alpha$  в 3,5 раз) ( $p < 0,001$ ). Кроме того, показатели цитокина IL-1 $\beta$  в этот же срок в основной группе были достоверно ниже на 19%, чем в группе сравнения ( $p = 0,025$ ), а показатели цитокина IL-1Ra были достоверно выше на 53% ( $p = 0,023$ ). Статистически значимой разницы в показателях цитокинов IL-8 и TNF- $\alpha$  между группами хронического пародонтита через 14 дней лечения не было. Через 6 месяцев после лечения показатели цитокинов IL-1 $\beta$  и TNF- $\alpha$  были ниже на 14 и 32%, чем в группе сравнения ( $p_2 = 0,021$  и  $p_2 = 0,008$ ), а показатели

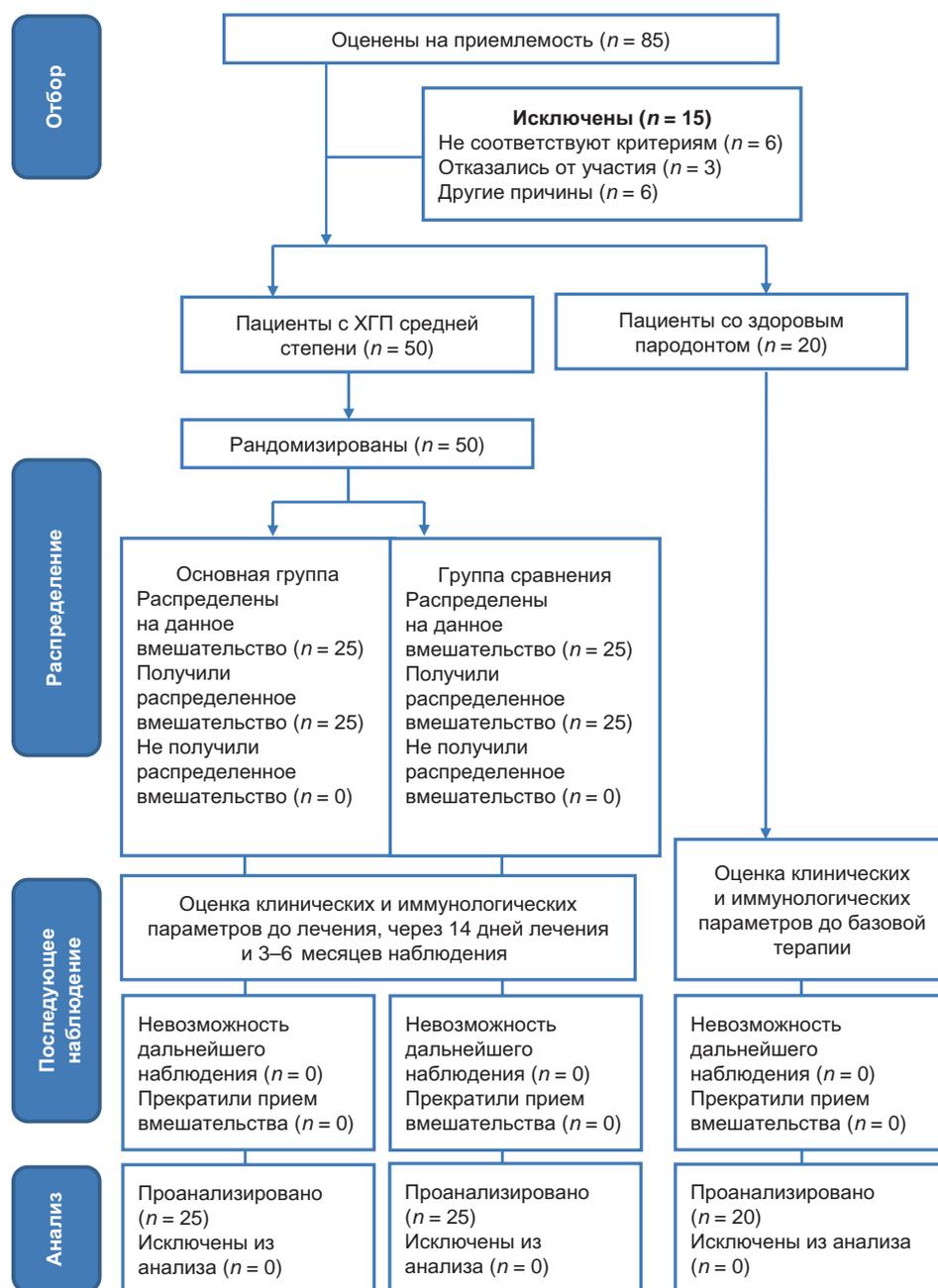


Рис. Схема дизайна исследования. ХГП — хронический генерализованный пародонтит.  
 Fig. Study design. Note: ХГП — chronic generalized periodontitis.

Таблица 1. Характеристика групп пациентов хронического пародонтита и группы контроля  
 Table 1. Description of chronic periodontitis and control groups

Показатель	Пациенты с ХГП		Контрольная группа	p-value
	Основная группа	Группа сравнения		
Возраст, лет, Me (Q25; Q75)	48 (40; 61)	50 (41; 57)	46,5 (39,5; 58,3)	$p_1 = 0,938$ $p_{2,3} = 0,745$
Пол: мужской, n (%)	13 (52) 12 (48)	13 (52) 12 (48)	7 (35) 13 (65)	$p_1 = 0,938$ $p_{2,3} = 0,497$

Примечание: ХГП — хронический генерализованный пародонтит;  $p_1$  — различия между основной группой и группой сравнения;  $p_2$  — различия между основной и контрольной группой;  $p_3$  — различия между группой сравнения и контрольной группой.

Note: ХГП — chronic generalized periodontitis;  $p_1$  — differences between the main group and comparison groups;  $p_2$  — differences between the main and control groups;  $p_3$  — differences between the comparison and control groups.

Таблица 2. Клинические параметры до и после лечения, [Me (Q25; Q75)]  
Table 2. Clinical parameters before and after treatment [Me (Q25; Q75)]

Клинический параметр	Группа	Сроки наблюдения			
		до лечения	14 дней лечения	3 мес.	6 мес.
Упрощенный индекс гигиены полости рта (OHI-S), баллы	Контрольная	1,89 (0,89; 1,77)	0,67 (0,44; 1,02) $p < 0,001^*$	0,80 (0,55; 1,18) $p < 0,001^*$	1,02 (0,65; 1,48) $p < 0,001^*$
	Сравнения	2,22 (1,82; 2,54) $p_1 < 0,001^*$	0,90 (0,6; 1,38) $p < 0,001^*$ $p_1 = 0,13$	1,64 (1,12; 1,90) $p < 0,001^*$ $p_1 < 0,001^*$	1,98 (1,65; 2,21) $p < 0,001^*$ $p_1 < 0,001^*$
	Основная	2,15 (1,88; 2,54) $p_1 < 0,001^*$ $p_2 = 0,88$	0,89 (0,55; 1,23) $p < 0,001^*$ $p_1 = 0,25$ $p_2 = 0,92$	1,51 (1,12; 1,82) $p < 0,001^*$ $p_1 < 0,001^*$ $p_2 = 0,92$	1,80 (1,46; 1,94) $p < 0,001^*$ $p_1 < 0,001^*$ $p_2 = 0,51$
Индекс кровоточивости десен (SBI), баллы	Контрольная	1,17 (0,63; 1,58)	0,33 (0,29; 0,67) $p < 0,001^*$	0,59 (0,33; 1,00) $p < 0,001^*$	0,67 (0,46; 1,17) $p < 0,001^*$
	Сравнения	2,17 (1,50; 2,33) $p_1 < 0,001^*$	1,17 (0,83; 1,33) $p < 0,001^*$ $p_1 < 0,001^*$	1,50 (1,33; 1,83) $p < 0,001^*$ $p_1 < 0,001^*$	1,83 (1,50; 2,17) $p < 0,001^*$ $p_1 < 0,001^*$
	Основная	2,17 (1,83; 2,50) $p_1 < 0,001^*$ $p_2 = 0,69$	0,67 (0,50; 0,83) $p < 0,001^*$ $p_1 = 0,18$ $p_2 = 0,006^*$	1,17 (1,0; 1,50) $p < 0,001^*$ $p_1 < 0,001^*$ $p_2 = 0,024^*$	1,67 (1,50; 1,83) $p < 0,001^*$ $p_1 < 0,001^*$ $p_2 = 0,88$
Глубина зондирования кармана (PPD), мм	Контрольная	1,0 (0,88; 1,63)			
	Сравнения	4,5 (4,0; 5,5) $p_1 < 0,001^*$	4,0 (3,5; 4,5) $p < 0,001^*$ $p_1 < 0,001^*$	3,5 (3,5; 4,0) $p < 0,001^*$ $p_1 < 0,001^*$	4,0 (3,5; 4,0) $p < 0,001^*$ $p_1 < 0,001^*$
	Основная	4,5 (4,0; 5,5) $p_1 < 0,001^*$ $p_2 = 0,906$	4,0 (3,0; 4,0) $p < 0,001^*$ $p_1 < 0,001^*$ $p_2 = 0,394$	3,5 (3,0; 4,0) $p < 0,001^*$ $p_1 < 0,001^*$ $p_2 = 0,555$	3,5 (3,5; 4,0) $p < 0,001^*$ $p_1 < 0,001^*$ $p_2 = 0,533$
Потеря прикрепления (CAL), мм	Контрольная	1 (1; 1)			
	Сравнения	5 (5; 5) $p_1 < 0,001^*$	5 (4; 5) $p = 0,002^*$ $p_1 < 0,001^*$	4 (4; 5) $p < 0,001^*$ $p_1 < 0,001^*$	4 (4; 4) $p < 0,001^*$ $p_1 < 0,001^*$
	Основная	5 (4; 5) $p_1 < 0,001^*$ $p_2 = 0,864$	4 (4; 5) $p < 0,001^*$ $p_1 < 0,001^*$ $p_2 = 0,830$	4 (4; 4) $p < 0,001^*$ $p_1 < 0,001^*$ $p_2 = 0,610$	3 (4; 4) $p < 0,001^*$ $p_1 < 0,001^*$ $p_2 = 0,104$

Примечание: CCL — Clinical Attachment Loss; OHI-S — Oral Hygiene Index-Simplified; SBI — Sulcus Bleeding Index; PPD — probing pocket depth;  $p$  — достоверность результатов по отношению к данным до лечения;  $p_1$  — достоверность результатов по отношению к данным контрольной группы;  $p_2$  — достоверность результатов по отношению к данным группы сравнения; \* — статистически значимые различия при  $p < 0,05$ .  
Note: CCL — Clinical Attachment Loss; OHI-S — Oral Hygiene Index-Simplified; SBI — Sulcus Bleeding Index; PPD — Probing Pocket Depth;  $p$  — results reliability in relation to the data before treatment;  $p_1$  — results reliability in relation to the control group;  $p_2$  — results reliability in relation to the comparison group; \* — statistically significant differences at  $p < 0.05$ .

цитокина IL-1Ra были выше на 39% ( $p = 0,019$ ), что также является статистически значимым.

#### Дополнительные результаты исследования

Дополнительные результаты в ходе исследования не получены.

#### Нежелательные явления

Нежелательных явлений зарегистрировано не было.

## ОБСУЖДЕНИЕ

### Резюме основного результата исследования

Результаты исследования показали, что уровни цитокинов IL-1 $\beta$ , IL-8, TNF- $\alpha$  снижались, а уровень цитокина IL-1Ra повышался на всех временных промежутках наблюдения в обеих группах хронического пародонтита. Однако лечение основной группы с помощью

Таблица 3. Концентрация цитокинов в десневой жидкости до и после лечения, [Ме (Q25; Q75)]  
 Table 3. Cytokine concentration in the gingival fluid before and after treatment [Ме (Q25; Q75)].

Цитокин	Группа	Сроки наблюдения		
		до лечения	14 дней	6 мес.
IL-1 $\beta$ , пг/мл	Контрольная (3)	18,2 (14,0; 20,9)		
	Сравнения (2)	81,0 (65,1; 94,0) $p_1 < 0,001^*$	45,6 (41,5; 55,8) $p < 0,001^*$ $p_1 < 0,001^*$	56,0 (50,1; 66,2) $p < 0,001^*$ $p_1 < 0,001^*$ $p_3 < 0,001^*$
	Основная (1)	89,5 (77,9; 98,8) $p_1 < 0,001^*$ $p_2 = 0,348$	37,0 (26,4; 48,5) $p < 0,001^*$ $p_1 < 0,001^*$ $p_2 = 0,025^*$	48,3 (41,2; 54,4) $p < 0,001^*$ $p_1 < 0,001^*$ $p_2 = 0,021^*$ $p_3 < 0,001^*$
IL-1Ra, пг/мл	Контрольная (3)	4719 (4231; 5136)		
	Сравнения (2)	306 (199; 576) $p_1 < 0,001^*$	1385 (912; 2079) $p < 0,001^*$ $p_1 < 0,001^*$	1802 (1305; 2387) $p < 0,001^*$ $p_1 < 0,001^*$ $p_3 < 0,001^*$
	Основная (1)	308 (203; 508) $p_1 < 0,001^*$ $p_2 = 0,887$	2113 (1461; 3188) $p < 0,001^*$ $p_1 < 0,001^*$ $p_2 = 0,023^*$	2505 (1933; 3209) $p < 0,001^*$ $p_1 < 0,001^*$ $p_2 = 0,019^*$ $p_3 = 0,015^*$
IL-8, пг/мл	Контрольная (3)	66 (54,6; 76,9)		
	Сравнения (2)	724 (567; 844) $p_1 < 0,001^*$	523 (395; 613) $p < 0,001^*$ $p_1 < 0,001^*$	341 (302; 463) $p < 0,001^*$ $p_1 < 0,001^*$ $p_3 < 0,001^*$
	Основная (1)	755 (642; 866) $p_1 < 0,001^*$ $p_2 = 0,814$	522 (437; 633) $p < 0,001^*$ $p_1 < 0,001^*$ $p_2 = 0,968$	398 (311; 447) $p < 0,001^*$ $p_1 < 0,001^*$ $p_2 = 0,999$ $p_3 < 0,001^*$
TNF- $\alpha$ , пг/мл	Контрольная (3)	1,09 (0,89; 1,21)		
	Сравнения (2)	6,11 (3,67; 8,13) $p_1 < 0,001^*$	3,98 (3,06; 5,11) $p < 0,001^*$ $p_1 < 0,001^*$	2,76 (1,98; 3,27) $p < 0,001^*$ $p_1 < 0,001^*$ $p_3 < 0,001^*$
	Основная (1)	5,21 (4,23; 7,19) $p_1 < 0,001^*$ $p_2 = 1,000$	3,08 (2,56; 3,76) $p < 0,001^*$ $p_1 < 0,001^*$ $p_2 = 0,175$	1,88 (1,65; 2,13) $p < 0,001^*$ $p_1 < 0,001^*$ $p_2 = 0,008^*$ $p_3 < 0,001^*$

Примечание:  $p$  — достоверность результатов по отношению к данным до лечения;  $p_1$  — достоверность результатов по отношению к данным контрольной группы до лечения;  $p_2$  — достоверность результатов по отношению к данным группы сравнения;  $p_3$  — достоверность результатов по отношению к данным через 14 дней после лечения; \* — статистически значимые различия при  $p < 0,05$ .

Note:  $p$  — results reliability in relation to the data before treatment;  $p_1$  — results reliability in relation to the control group before treatment;  $p_2$  — results reliability in relation to the comparison group;  $p_3$  — results reliability in relation to the data 14 days after treatment; \* — statistically significant differences at  $p < 0.05$ .

традиционной терапии с включением препарата «Хлорофиллипт» характеризовалось ускоренными, в сравнении с традиционными методами терапии, темпами нормализации уровней цитокинов IL-1 $\beta$ , IL-1Ra, TNF- $\alpha$  в среднем на 14–32%, что свидетельствовало о противовоспалительной эффективности препарата «Хлорофиллипт».

### Ограничения исследования

Результаты настоящего исследования были получены на небольших выборках пациентов. Для дальнейшего продвижения в этой области необходимы крупные рандомизированные контролируемые исследования с большим объемом выборки, большей продолжительностью и с большим количеством временных интервалов наблюдения, чтобы подтвердить эти данные и выяснить, не связаны ли уровни анализируемых цитокинов с возрастом, полом, расой, курением, наличием воспалительных заболеваний полости рта или сопутствующими заболеваниями. Кроме того, нами был проведен анализ только части цитокинов, участвующих в патогенезе ХГП, тогда как важная роль в патогенезе была доказана и относительно других цитокинов и ферментов, что требует дальнейшего изучения.

### Обсуждение основного результата исследования

Актуальность повышения эффективности лечения воспалительно-деструктивных заболеваний пародонта определяется высокой распространенностью и социальной значимостью данной проблемы. Несмотря на многообразие различных способов лечения хронического генерализованного пародонтита, остается неудовлетворенность качеством, сроками и отдаленными результатами лечения [17].

Изучение изменения концентрации различных про- и противовоспалительных цитокинов было продемонстрировано в ряде исследований. R. Kaushik et al. (2011) [18], W.M. Sexton et al. (2011) [19] и V. Rangbulla et al. (2017) [20] в своих исследованиях показали значительное снижение уровня цитокина IL-1 $\beta$  в слюне в ответ на консервативное лечение. Исследование, проведенное С. Н. Lee et al. (2018) [21], показало статистически значимое снижение концентрации IL-1 $\beta$  в слюне через 6 недель после нехирургической пародонтальной терапии, а изменения концентрации цитокинов IL-1Ra и IL-8 были статистически не значимы.

Известно, что слюна обладает определенными недостатками и уровни цитокинов в ней присут-

ствуют в меньших количествах, чем в десневой жидкости, что означает, что анализы должны быть высокочувствительными [22]. Соответственно, наиболее перспективной средой для выявления молекулярных биомаркеров считается десневая жидкость [23–25].

В настоящем исследовании цитокины, специфичные для воспалительной фазы патогенеза хронического пародонтита, были проанализированы в десневой жидкости с использованием иммуноферментных анализов у пациентов с имеющимся заболеванием и у здоровых людей контрольной группы до и после консервативного лечения. Согласно результатам исследования уровни цитокинов IL-1 $\beta$ , IL-8, TNF- $\alpha$  снижались, а уровень цитокина IL-1Ra повышался на всех временных промежутках наблюдения в обеих группах хронического пародонтита. Однако лечение основной группы с помощью традиционной терапии с включением препарата «Хлорофиллипт» характеризовалось ускоренными, в сравнении с традиционными методами терапии, темпами нормализации уровней исследуемых цитокинов, что свидетельствовало о противовоспалительной эффективности препарата «Хлорофиллипт». Таким образом, наблюдалась тесная связь между уровнями IL-1 $\beta$ , IL-1Ra, TNF- $\alpha$  в десневой жидкости и биологическими аспектами хронического пародонтита. Эта взаимосвязь может быть полезна для объективизации состояния тканей пародонта при хроническом пародонтите, прогнозирования течения заболевания и мониторинга ответа на лечебные мероприятия.

Уровни клинических параметров у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом в настоящем исследовании были выше, чем у здоровых людей контрольной группы. Все клинические параметры значительно улучшились у пациентов обеих групп хронического пародонтита через 14 суток, 3 и 6 месяцев после консервативного лечения по сравнению с уровнями до лечения. Однако традиционное консервативное лечение с включением препарата «Хлорофиллипт» позволяет достичь более раннего снижения воспалительных процессов в тканях пародонта и кровоточивости десен.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выявленная по результатам проведенного исследования клиническая и иммунологическая эффективность позволяет рекомендовать препарат «Хлорофиллипт» для использования в качестве дополнения к традиционному консервативному лечению. Результаты определения уровня цитокинов IL-1 $\beta$ , IL-1Ra, TNF- $\alpha$

у пациентов с хроническим пародонтитом могут быть потенциально полезны для оценки реакции тканей пародонта на терапию.

### СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Проведение исследования одобрено Независимым этическим комитетом федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, Россия), протокол № 81 от 11.10.2019 г. Все лица, вошедшие в исследование, подписали письменное информированное добровольное согласие.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Eke P.I., Borgnakke W.S., Genco R.J. Recent epidemiologic trends in periodontitis in the USA. *Periodontol.* 2000. 2019; 82(1): 257–267. DOI: 10.1111/prd.12323
- Frencken J.E., Sharma P., Stenhouse L. Global epidemiology of dental caries and severe periodontitis — a comprehensive review. *J. Clin. Periodontol.* 2017; 44(18): 94–105. DOI: 10.1111/idj.12630
- Romandini M., Baima G., Antonoglou G., Bueno J., Figuero E., Sanz M. Periodontitis, Edentulism, and Risk of Mortality: A Systematic Review with Meta-analyses. *J. Dent. Res.* 2021; 100(1): 37–49. DOI: 10.1177/0022034520952401
- Stadler A.F., Angst P.D., Arce R.M., Gomes S.C., Oppermann R.V., Susin C. Gingival crevicular fluid levels of cytokines/chemokines in chronic periodontitis: a meta-analysis. *J. Clin. Periodontol.* 2016; 43(9): 727–745. DOI: 10.1111/jcpe.12557
- Fernández-Rojas B., Gutiérrez-Venegas G. Flavonoids exert multiple periodontic benefits including anti-inflammatory, periodontal ligament-supporting, and alveolar bone-preserving effects. *Life.Sci.* 2018; 209: 435–454. DOI: 10.1016/j.lfs.2018.08.029
- Duarte P.M., Feres M., Yassine L.L.S., Soares G.M.S., Miranda T.S., Faveri M., Retamal-Valdes B., Figueiredo L.C. Clinical and microbiological effects of scaling and root planing, metronidazole and amoxicillin in the treatment of diabetic and non-diabetic subjects with periodontitis: A cohort study. *J. Clin. Periodontol.* 2018; 45(11): 1326–1335. DOI: 10.1111/jcpe.12994
- Дударь М.В., Молоков В.Д., Тирская О.И., Шкавро Т.К., Колесникова Л.П. Клиническая оценка эффективности применения терпенсодержащего препарата в комплексном лечении хронического генерализованного пародонтита. *Acta Biomedica Scientifica (East Siberian Biomedical Journal)*. 2017; 2 (5-2 (117)): 133–136. DOI: 10.12737/article\_5a3a0e7d88f183.51931339
- da Costa L.F.N.P., Amaral C.D.S.F., Barbirato D.D.S., Leão A.T.T., Fogacci M.F. Chlorhexidine mouthwash as an adjunct to mechanical therapy in chronic periodontitis: A meta-analysis. *J. Am. Dent. Assoc.* 2017; 148(5): 308–318. DOI: 10.1016/j.adaj.2017.01.021
- Chapple I.L.C., Mealey B.L., Van Dyke T.E. Periodontal health and gingival diseases and conditions on an intact and a reduced periodontium: Consensus report of workgroup 1 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J. Clin. Periodontol.* 2018; 45(20): 68–77. DOI: 10.1111/jcpe.12940
- Quirynen M., Avontroodt P., Peeters W., Pauwels M., Coucke W., van Steenberghe D. Effect of different chlorhexidine formulations in mouthrinses on de novo plaque formation. *J. Clin. Periodontol.* 2001; 28(12): 1127–1136. DOI: 10.1034/j.1600-051x.2001.281207.x
- John G., Becker J., Schwarz F. Effects of taurolidine and chlorhexidine on SaOS-2 cells and human gingival fibroblasts grown on implant surfaces. *Int. J. Oral. Maxillofac. Implants.* 2014; 29(3): 728–734. DOI: 10.11607/jomi.2956
- Cieplik F., Jakubovics N.S., Buchalla W., Maisch T., Hellwig E., Al-Ahmad A. Resistance Toward Chlorhexidine in Oral Bacteria—Is There Cause for Concern? *Front. Microbiol.* 2019; 10: 587. DOI: 10.3389/fmicb.2019.00587
- EidAbdelmagdy H.A., Ram Shetty D.S., Musa Musleh Al-Ahmari D.M. Herbal medicine as adjunct in periodontal therapies- A review of clinical trials in past decade. *J. Oral. Biol. Craniofac. Res.* 2019; 9(3): 212–217. DOI: 10.1016/j.jobcr.2019.05.001
- Schönknecht K., Surdacka A., Rudenko, L. Effectiveness of composed herbal extract in the treatment of gingivitis and oral and pharyngeal mucosa—review of studies. *Wiad. Lek.* 2021; 74(7): 1737–1749. DOI: 10.36740/WLek202107131.

### COMPLIANCE WITH ETHICAL STANDARDS

The study was approved by the Independent Ethics Committee of Kuban State Medical University (Mitrofan Sedina str., 4, Krasnodar, Russia), Minutes No. 81 dated 11.10.2019. All the people enrolled in the study provided their written voluntary informed consent.

### ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование выполнено в рамках гранта Российского Научного Фонда и Кубанского Научного Фонда № 22-15-20069.

### FUNDING

The research was supported by a grant of the Russian Science Foundation and Kuban Science Foundation No. 22-15-20069.

15. Müller-Heupt L.K., Vierengel N., Groß J., Opatz T., Deschner J., von Loewenich F.D. Antimicrobial Activity of Eucalyptus globulus, Azadirachta indica, Glycyrrhizaglabra, Rheum palmatum Extracts and Rhein against Porphyromonasgingivalis. *Antibiotics (Basel)*. 2022; 11(2): 186. DOI: 10.3390/antibiotics11020186
16. EidAbdelmagdy H.A., Ram Shetty D.S., Musa Musleh Al-Ahmari D.M. Herbal Medicine as Adjunct in Periodontal Therapies—A Review of Clinical Trials in Past Decade. *J. Oral Biol. Craniofac. Res.* 2019; 9: 212–217. DOI: j.jobcr.2019.05.001
17. Pham D.T., Phewchan P., Navesit K., Chokamonsirikun A., Khemwong T., Tiyaboonchai W. Development of Metronidazole-loaded In situ Thermosensitive Hydrogel for Periodontitis Treatment. *Turk. J. Pharm. Sci.* 2021; 18(4): 510–516. DOI: 10.4274/tjps.galenos.2020.09623
18. Kaushik R., Yeltiwar R.K., Pushpanshu K. Salivary interleukin-1 $\beta$  levels in patients with chronic periodontitis before and after periodontal phase I therapy and healthy controls: a case-control study. *J. Periodontol.* 2011; 82(9): 1353–1359. DOI: 10.1902/jop.2011.100472
19. Sexton W.M., Lin Y., Kryscio R.J., Dawson D.R. 3rd, Ebersole J.L., Miller C.S. Salivary biomarkers of periodontal disease in response to treatment. *J. Clin. Periodontol.* 2011; 38(5): 434–441. DOI: 10.1111/j.1600-051X.2011.01706.x
20. Rangbulla V., Nirola A., Gupta M., Batra P., Gupta M. Salivary IgA, Interleukin-1 $\beta$  and MMP-8 as salivary biomarkers in chronic periodontitis patients. *Chin. J. Dent. Res.* 2017; 20(1): 43–51. DOI: 10.3290/j.cjdr.a37741
21. Lee C.H., Chen Y.W., Tu Y.K., Wu Y.C., Chang P.C. The potential of salivary biomarkers for predicting the sensitivity and monitoring the response to nonsurgical periodontal therapy: A preliminary assessment. *J. Periodontol. Res.* 2018; 53(4): 545–554. DOI: 10.1111/jre.12544
22. Srivastava N., Nayak P.A., Rana S. Point of care — A novel approach to periodontal diagnosis. A review. *J. Clin. Diagnostic. Res.* 2017; 11(8): 1–6. DOI: 10.7860/JCDR/2017/26626.10411
23. Ghallab N.A. Diagnostic potential and future directions of biomarkers in gingival crevicular fluid and saliva of periodontal diseases: Review of the current evidence. *Arch. Oral. Biol.* 2018; 87: 115–124. DOI: 10.1016/j.archoralbio.2017.12.022
24. Arias-Bujanda N., Regueira-Iglesias A., Balsa-Castro C., Nibali L., Donos N., Tomás I. Accuracy of single molecular biomarkers in gingival crevicular fluid for the diagnosis of periodontitis: A systematic review and meta-analysis. *J. Clin. Periodontol.* 2019;46(12):1166–1182. DOI: 10.1111/jcpe.13188
25. Fatima T., Khurshid Z., Rehman A., Imran E., Srivastava K.C., Shrivastava D. Gingival Crevicular Fluid (GCF): A Diagnostic Tool for the Detection of Periodontal Health and Diseases. *Molecules.* 2021; 26(5): 1208. DOI: 10.3390/molecules26051208

## REFERENCES

1. Eke P.I., Borgnakke W.S., Genco R.J. Recent epidemiologic trends in periodontitis in the USA. *Periodontol.* 2000. 2019; 82(1): 257–267. DOI: 10.1111/prd.12323
2. Frencken J.E., Sharma P., Stenhouse L. Global epidemiology of dental caries and severe periodontitis — a comprehensive review. *J. Clin. Periodontol.* 2017; 44(18): 94–105. DOI: 10.1111/idj.12630
3. Romandini M., Baima G., Antonoglou G., Bueno J., Figuero E., Sanz M. Periodontitis, Edentulism, and Risk of Mortality: A Systematic Review with Meta-analyses. *J. Dent. Res.* 2021; 100(1): 37–49. DOI: 10.1177/0022034520952401
4. Stadler A.F., Angst P.D., Arce R.M., Gomes S.C., Oppermann R.V., Susin C. Gingival crevicular fluid levels of cytokines/chemokines in chronic periodontitis: a meta-analysis. *J. Clin. Periodontol.* 2016; 43(9): 727–745. DOI: 10.1111/jcpe.12557
5. Fernández-Rojas B., Gutiérrez-Venegas G. Flavonoids exert multiple periodontic benefits including anti-inflammatory, periodontal ligament-supporting, and alveolar bone-preserving effects. *Life.Sci.* 2018; 209: 435–454. DOI: 10.1016/j.lfs.2018.08.029
6. Duarte P.M., Feres M., Yassine L.L.S., Soares G.M.S., Miranda T.S., Faveri M., Retamal-Valdes B., Figueiredo L.C. Clinical and microbiological effects of scaling and root planing, metronidazole and amoxicillin in the treatment of diabetic and non-diabetic subjects with periodontitis: A cohort study. *J. Clin. Periodontol.* 2018; 45(11): 1326–1335. DOI: 10.1111/jcpe.12994
7. Dudar M.V., Molokov V.D., Tirskaya O.I., Shkavro T.K., Kolesnikova L.R. Clinical estimation of efficiency of application of terpene-containing preparation in complex treatment of chronic generalized periodontitis. *Acta Biomedica Scientifica (East Siberian Biomedical Journal)*. 2017; 2 (5-2 (117)): 133–136 (In Russ., English abstract). DOI: 10.12737/article\_5a3a0e7d88f183.51931339
8. da Costa L.F.N.P., Amaral C.D.S.F., Barbirato D.D.S., Leão A.T.T., Fogacci M.F. Chlorhexidine mouthwash as an adjunct to mechanical therapy in chronic periodontitis: A meta-analysis. *J. Am. Dent. Assoc.* 2017; 148(5): 308–318. DOI: 10.1016/j.adaj.2017.01.021
9. Chapple I.L.C., Mealey B.L., Van Dyke T.E. Periodontal health and gingival diseases and conditions on an intact and a reduced periodontium: Consensus report of workgroup 1 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J. Clin. Periodontol.* 2018; 45(20): 68–77. DOI: 10.1111/jcpe.12940
10. Quiryren M., Avontroodt P., Peeters W., Pauwels M., Coucke W., van Steenberghe D. Effect of different chlorhexidine formulations in mouthrinses on de novo plaque formation. *J. Clin. Periodontol.* 2001; 28(12): 1127–1136. DOI: 10.1034/j.1600-051x.2001.281207.x

11. John G., Becker J., Schwarz F. Effects of taurolidine and chlorhexidine on SaOS-2 cells and human gingival fibroblasts grown on implant surfaces. *Int. J. Oral. Maxillofac. Implants.* 2014; 29(3): 728–734. DOI: 10.11607/jomi.2956
12. Cieplik F., Jakubovics N.S., Buchalla W., Maisch T., Hellwig E., Al-Ahmad A. Resistance Toward Chlorhexidine in Oral Bacteria—Is There Cause for Concern? *Front. Microbiol.* 2019; 10: 587. DOI: 10.3389/fmicb.2019.00587
13. EidAbdelmagyd H.A., Ram Shetty D.S., Musa Musleh Al-Ahmari D.M. Herbal medicine as adjunct in periodontal therapies- A review of clinical trials in past decade. *J. Oral. Biol. Craniofac. Res.* 2019; 9(3): 212–217. DOI: 10.1016/j.jobcr.2019.05.001
14. Schönknecht K., Surdacka A., Rudenko, L. Effectiveness of composed herbal extract in the treatment of gingivitis and oral and pharyngeal mucosa—review of studies. *Wiad. Lek.* 2021; 74(7): 1737–1749. DOI: 10.36740/WLek202107131.
15. Müller-Heupt L.K., Vierengel N., Groß J., Opatz T., Deschner J., von Loewenich F.D. Antimicrobial Activity of Eucalyptus globulus, Azadirachtaindica, Glycyrrhizaglabra, Rheum palmatum Extracts and Rhein against Porphyromonasgingivalis. *Antibiotics (Basel).* 2022; 11(2): 186. DOI: 10.3390/antibiotics11020186
16. EidAbdelmagyd H.A., Ram Shetty D.S., Musa Musleh Al-Ahmari D.M. Herbal Medicine as Adjunct in Periodontal Therapies—A Review of Clinical Trials in Past Decade. *J. Oral Biol. Craniofac. Res.* 2019; 9: 212–217. DOI: j.jobcr.2019.05.001
17. Pham D.T., Phewchan P., Navesit K., Chokamonsirikun A., Khemwong T., Tiyaboonchai W. Development of Metronidazole-loaded In situ Thermosensitive Hydrogel for Periodontitis Treatment. *Turk. J. Pharm. Sci.* 2021; 18(4): 510–516. DOI: 10.4274/tjps.galenos.2020.09623
18. Kaushik R., Yeltiwar R.K., Pushpanshu K. Salivary interleukin-1 $\beta$  levels in patients with chronic periodontitis before and after periodontal phase I therapy and healthy controls: a case-control study. *J. Periodontol.* 2011; 82(9): 1353–1359. DOI: 10.1902/jop.2011.100472
19. Sexton W.M., Lin Y., Kryscio R.J., Dawson D.R. 3rd, Ebersole J.L., Miller C.S. Salivary biomarkers of periodontal disease in response to treatment. *J. Clin. Periodontol.* 2011; 38(5): 434–441. DOI: 10.1111/j.1600-051X.2011.01706.x
20. Rangbulla V., Nirola A., Gupta M., Batra P., Gupta M. Salivary IgA, Interleukin-1beta and MMP-8 as salivary biomarkers in chronic periodontitis patients. *Chin. J. Dent. Res.* 2017; 20(1): 43–51. DOI: 10.3290/j.cjdr.a37741
21. Lee C.H., Chen Y.W., Tu Y.K., Wu Y.C., Chang P.C. The potential of salivary biomarkers for predicting the sensitivity and monitoring the response to nonsurgical periodontal therapy: A preliminary assessment. *J. Periodontol. Res.* 2018; 53(4): 545–554. DOI: 10.1111/jre.12544
22. Srivastava N., Nayak P.A., Rana S. Point of care — A novel approach to periodontal diagnosis. A review. *J. Clin. Diagnostic. Res.* 2017; 11(8): 1–6. DOI: 10.7860/JCDR/2017/26626.10411
23. Ghallab N.A. Diagnostic potential and future directions of biomarkers in gingival crevicular fluid and saliva of periodontal diseases: Review of the current evidence. *Arch. Oral. Biol.* 2018; 87: 115–124. DOI: 10.1016/j.archoralbio.2017.12.022
24. Arias-Bujanda N., Regueira-Iglesias A., Balsa-Castro C., Nibali L., Donos N., Tomás I. Accuracy of single molecular biomarkers in gingival crevicular fluid for the diagnosis of periodontitis: A systematic review and meta-analysis. *J. Clin. Periodontol.* 2019;46(12):1166–1182. DOI: 10.1111/jcpe.13188
25. Fatima T., Khurshid Z., Rehman A., Imran E., Srivastava K.C., Shrivastava D. Gingival Crevicular Fluid (GCF): A Diagnostic Tool for the Detection of Periodontal Health and Diseases. *Molecules.* 2021; 26(5): 1208. DOI: 10.3390/molecules26051208

## ВКЛАД АВТОРОВ

### Зуб А.А.

Разработка концепции — формирование идеи; формулировка и развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного замечания интеллектуального содержания; участие в научном дизайне; создание окончательного варианта рукописи.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за ее аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный дизайн.

Проведение статистического анализа — применение статистических, математических, вычислитель-

ных или других формальных методов для анализа и синтеза данных исследования.

Визуализация — подготовка визуальных данных.

Ресурсное обеспечение исследования — предоставление образцов для проведения анализа.

### Гайворонская Т.В.

Разработка концепции — формирование идеи; формулировка и развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного замечания интеллектуального содержания; участие в научном дизайне; создание окончательного варианта рукописи.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за ее аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный дизайн.

**Муратова А.Ю.**

Разработка концепции — формирование идеи; формулировка и развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного замечания интеллектуального содержания; участие в научном дизайне; создание окончательного варианта рукописи.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за ее аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный дизайн.

**Арутюнов А.В.**

Разработка концепции — формирование идеи.

Проведение исследования — интерпретация и анализ полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи и формирование его окончательного варианта, участие в научном дизайне.

Утверждение окончательного варианта — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

---

**AUTHOR CONTRIBUTIONS**

**Zub A.A.**

Concept development — idea development; formulation and development of key goals and objectives.

Conducting research — analysis and interpretation of the data obtained.

Text preparation and editing — drafting of the manuscript and its final version, contribution to the scientific layout.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all types of the work, integrity of all parts of the paper and its final version.

Conducting statistical analysis — application of statistical, mathematical, computational or other formal methods for the analysis and synthesis of research data.

Visualization — preparation of visual data.

Research resourcing — preparing samples for analysis.

**Gayvoronskaya T.V.**

Concept development — idea development; formulation and development of key goals and objectives.

Conducting research — analysis and interpretation of the data obtained.

Text preparation and editing — drafting of the manuscript and its final version, contribution to the scientific layout.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all types of the work, integrity of all parts of the paper and its final version.

**Muratova A.Yu.**

Concept development — idea development; formulation and development of key goals and objectives.

Conducting research — analysis and interpretation of the data obtained.

Text preparation and editing — drafting of the manuscript and its final version, contribution to the scientific layout.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all types of the work, integrity of all parts of the paper and its final version.

**Arutyunov A.V.**

Concept development — idea development

Conducting research — analysis and interpretation of the data obtained.

Text preparation and editing — drafting of the manuscript and its final version, contribution to the scientific layout.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all types of the work, integrity of all parts of the paper and its final version.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Зуб Анна Андреевна** — аспирант кафедры хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; врач-стоматолог пародонтологического отделения государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Стоматологическая поликлиника № 3» Министерства здравоохранения Краснодарского края.

<https://orcid.org/0000-0002-3543-3733>

Контактная информация: e-mail: [anna.zub\\_1994@mail.ru](mailto:anna.zub_1994@mail.ru);

ул. им. Митрофана Седина, д. 4, Краснодар, 350063, Россия.

**Гайворонская Татьяна Владимировна** — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-8509-2156>

**Муратова Анна Юрьевна** — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры клинической биохимии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; профессор кафедры биохимии, молекулярной биологии и медицины федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Кавказский федеральный университет».

<https://orcid.org/0000-0001-7213-679X>

**Арутюнов Арменак Валерьевич** — доктор медицинских наук, доцент; профессор кафедры терапевтической стоматологии, профессор кафедры мобилизационной подготовки здравоохранения и медицины катастроф федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0001-8823-1409>

**Anna A. Zub** — PhD student, Department of Surgical Dentistry and Maxillofacial Surgery, Kuban State Medical University; Dentist, Periodontal Department, Dentistry Clinic No. 3, Krasnodar Krai.

<https://orcid.org/0000-0002-3543-3733>

Contact information: e-mail: [anna.zub\\_1994@mail.ru](mailto:anna.zub_1994@mail.ru);  
Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, 350063, Russia.

**Tatyana V. Gayvoronskaya** — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Surgical Dentistry and Maxillofacial Surgery, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0002-8509-2156>

**Anna Yu. Muratova** — Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Clinical Biochemistry, Stavropol State Medical University; Department of Biochemistry, Molecular Biology and Medicine North Caucasus Federal University.

<https://orcid.org/0000-0001-7213-679X>

**Armenak V. Arutyunov** — Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of Therapeutic Dentistry; Department of Mobilization Training of Healthcare and Disaster Medicine, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0001-8823-1409>

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author