

Клиническая эффективность пероральной системы функционального фитотерапевтического лечения на основе куркумина в модулировании воспаления десен и параметров гигиены полости рта у взрослых: нерандомизированное проспективное интервенционное исследование с одной группой пациентов.

ВВЕДЕНИЕ

Гингивит — это широко распространенное обратимое воспалительное заболевание десневых тканей, которое в первую очередь начинается с накопления микробного зубного налета на краю десны. Эпидемиологические данные показывают, что гингивит поражает значительную часть подростков и молодых людей во всем мире, при этом оценки распространенности варьируются от 50% до более 90% в различных популяциях в зависимости от практики гигиены полости рта, социально-экономических факторов и доступа к профилактической помощи [1,2]. Хотя гингивит обратим, нелеченный гингивит представляет собой самую раннюю стадию пародонтита и служит критическим предшественником пародонтита — состояния, связанного с необратимым разрушением тканей, потерей зубов и системной воспалительной нагрузкой [3].

Традиционное лечение гингивита в основном основано на механическом контроле зубного налета, дополненном химическими антимикробными средствами, такими как глюконат хлоргексидина. Хотя хлоргексидин остается эталонным вспомогательным средством для краткосрочного контроля зубного налета и гингивита, его длительное применение ограничено хорошо задокументированными побочными эффектами, включая окрашивание зубов и пломб, изменение вкуса, раздражение слизистой оболочки и снижение приверженности пациентов к лечению [4–6]. Эти ограничения вызвали растущую обеспокоенность по поводу пригодности хлоргексидина в качестве устойчивой долгосрочной профилактической стратегии, особенно среди молодых взрослых и населения, проживающего в определенных районах.

В последние годы наблюдается растущий научный интерес к фитотерапевтическим инутрицевтическим подходам к лечению воспалительных заболеваний полости рта. Растительные соединения, такие как куркумин, катехины, эфирные масла и полифенолы, продемонстрировали противовоспалительные, антиоксидантные, противомикробные и ранозаживляющие свойства, имеющие отношение к здоровью десен [7–9]. Среди них куркумин, основной биоактивный компонент *Curcuma longa*, широко изучался на предмет его способности модулировать воспалительные сигнальные пути, включая ингибирование ядерного фактора-кВ (NF-кВ), циклооксигеназы-2 (СОХ-2) и провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли- α и интерлейкин-1 β [10–12].

Несмотря на многообещающие механистические данные, клиническое применение куркумина в стоматологии остается непоследовательным. Существующие клинические исследования преимущественно оценивали куркумин в форме топических гелей, ополаскивателей для полости рта или кратковременных аппликаций, часто с небольшими размерами выборки, короткими периодами наблюдения, неоднородными показателями результатов и ограниченной оценкой результатов, сообщаемых пациентами [13–15]. Кроме того, системы доставки на основе ополаскивателей для полости рта по своей природе ограничены коротким временем контакта со слизистой

оболочкой, разбавлением слюной и быстрым выведением, что может ограничивать местную биодоступность и терапевтическую продолжительность [16].

Дополнительным и критическим пробелом в современной литературе является недостаточное изучение систем доставки, оптимизированных для длительного воздействия через слизистую оболочку. В исследованиях по пероральной доставке лекарств все чаще признается, что способ доставки может быть таким же важным, как и само активное вещество, особенно при локализованных воспалительных заболеваниях, таких как гингивит. Медленно растворяющиеся пастилки и буккальные системы доставки могут продлить контакт со слизистой оболочкой, повысить местную биодоступность и способствовать длительному терапевтическому действию, сводя к минимуму системное воздействие [17]. Однако достоверных клинических оценок эффективности таких платформ для лечения пародонта по-прежнему недостаточно.

Функциональная фитотерапевтическая система пероральной доставки на основе куркумина (CBFP-ODS) была разработана для устранения этих ограничений в области трансляции. Эта формула объединяет куркумин с дополнительными растительными компонентами — *Ocimum sanctum*, *Zingiber officinale*, *Cinnamomum verum*, *Mentha piperita* и *Piper longum*, отобранными за их синергические противовоспалительные, противомикробные, иммуномодулирующие и повышающие биодоступность свойства. Включение пиперина в качестве усилителя проницаемости и биодоступности слизистой оболочки особенно актуально, поскольку было показано, что он значительно увеличивает всасывание куркумина и доступность для тканей [18,19]. Выпускаемый в виде медленно растворяющихся таблеток без сахара, CBFP-ODS разработан таким образом, чтобы обеспечить длительное проникновение через слизистую оболочку, тем самым преодолевая ключевые фармакокинетические ограничения, связанные с традиционными пероральными фитотерапевтическими препаратами.

Помимо биохимической эффективности, приемлемость для пациента и поведенческое подкрепление все чаще признаются ключевыми факторами успешного лечения гингивита. Растительные составы, если они представлены в приятной на вкус, не вызывающей раздражения и знакомой с культурной точки зрения форме, могут улучшить приверженность к лечению и укрепить позитивное поведение в области гигиены полости рта, тем самым усиливая клиническую пользу [20]. Однако лишь в немногих исследованиях проводилась систематическая оценка фитотерапевтических вмешательств с использованием комплексной системы показателей, включающей клинические показатели, объективную оценку неприятного запаха изо рта и данные пациентов о поведении и качестве жизни.

В этом контексте существует очевидная необходимость в методологически тщательных клинических исследованиях, оценивающих фитотерапевтические системы пероральной доставки с использованием проверенных клинических показателей, схем повторных измерений и многомерной оценки результатов. Таким образом, настоящее исследование было проведено с целью клинической оценки эффективности функциональной фитотерапевтической системы пероральной доставки на основе куркумина в снижении воспаления десен, накопления зубного налета, кровоточивости десен и неприятного запаха изо рта, а также оценки изменений в поведении, связанном

с гигиеной полости рта, в течение 12 недель у взрослых с легкой и умеренной степенью тяжести. гингивит.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДИКА

Разработка проекта исследования и регистрация пробного периода
Это исследование было проведено как проспективное, нерандомизированное, одиночное, открытое интервенционное исследование с использованием повторных исследований до и после (с участием каждого участника) для оценки клинической эффективности функциональной фитотерапевтической системы пероральной доставки на основе куркумина (CBFP-ODS) у взрослых с легкой степенью-до умеренного гингивита. Все зарегистрированные участники прошли экспериментальное вмешательство, и каждый участник выступал в качестве самостоятельного контроля, результаты которого оценивались на начальном этапе и во время запланированных последующих посещений в течение 12-недельного периода вмешательства. Этическое одобрение было получено от Институционального комитета по этике, и исследование было зарегистрировано в Регистре клинических исследований Индии (CTRI: CTRI/2025/06/088964). Отчетность была спланирована и выполнена в соответствии с согласованными принципами интервенционных исследований, с прозрачным описанием приемлемости, проведения вмешательства, результатов, процедур измерения и анализа.

Место проведения и период изучения

Исследование проводилось в Мумбаи и Нави Мумбаи, Индия. Скрининг, регистрация, проведение вмешательств и оценка клинических результатов проводились в стандартизированных стоматологических клиниках. За каждым участником велось наблюдение в течение 12 недель (3 месяцев) от исходного уровня до окончательной оценки, при этом были запланированы промежуточные наблюдения для выявления краткосрочных, промежуточных и конечных результатов вмешательства.

Исследуемая популяция

В исследование были включены взрослые в возрасте от 18 до 35 лет любого пола с клинически подтвержденным гингивитом легкой и средней степени тяжести. Возрастная группа была выбрана в соответствии со стандартизированным индексом гигиены полости рта - возрастными нормами, обычно используемыми для эпидемиологической сопоставимости. Участники набирались последовательно из исследуемой территории до тех пор, пока не был достигнут заданный размер выборки.

Критерии приемлемости

Критерии включения

Участники были включены, если они:

1. Были в возрасте 18-35 лет.

2. Страдали гингивитом легкой и среднетяжелой степени тяжести, который оценивался по модифицированному десневому индексу (MGI) в диапазоне от 1,0 до 2,5.
3. Имели не менее 20 естественных зубов, исключая третьи коренные зубы.
4. Могли и хотели соблюдать обычную гигиену полости рта в течение всего периода исследования.
5. Предоставили письменное информированное согласие на предпочитаемом/родном языке.
6. Согласились воздержаться от использования любых дополнительных средств для ухода за полостью рта (например, лечебных ополаскивателей для рта) и растительных добавок в течение периода вмешательства, чтобы свести к минимуму предвзятость при совместном вмешательстве и путаницу.

Критерии исключения

Участники были исключены, если у них были:

1. Клинический пародонтит, определяемый как клиническая потеря прикрепления (CAL) более чем на 3 мм у более чем 2 соседних зубов и/или рентгенологические признаки потери альвеолярной кости.
2. Применение системных антибиотиков, противовоспалительных препаратов или кортикостероидов в течение предшествующих 3 месяцев.
3. Курение в настоящее время или употребление бездымного табака.
4. Беременность или период лактации.
5. Известная аллергия или гиперчувствительность к любым растительным компонентам исследуемого продукта.
6. Системные заболевания или методы лечения, которые, как известно, влияют на здоровье пародонта, включая плохо контролируемый сахарный диабет (HbA1c >8%), аутоиммунные расстройства или предполагаемые иммуносупрессивные состояния/лекарственные препараты.
7. Использование любых травяных, гомеопатических или аюрведических средств для ухода за полостью рта в течение 30 дней до регистрации.
8. Участие в любых других клинических испытаниях в течение предшествующих 3 месяцев.

Набор, отбор и зачисление в работу

С потенциальными участниками был проведен скрининг в амбулаторных условиях и по месту жительства. Соответствие критериям было установлено путем (i) клинического обследования полости рта для подтверждения тяжести гингивита и исключения пародонтита; (ii) стандартизированного анамнеза заболеваний и приема лекарственных препаратов для выявления системных отклонений и недавнего применения противомикробных/противовоспалительных средств; и (iii) проверки готовности соблюдать инструкции протокола, включая предотвращение дополнительных средств для ухода за полостью рта и растительные добавки. Лица, имеющие право на участие в исследовании, предоставившие письменное информированное согласие, регистрировались до тех пор, пока не был достигнут целевой размер выборки.

Исследуемый продукт (CBFP-ODS) представлял собой стандартизированную функциональную фитотерапевтическую систему для пероральной доставки на основе куркумина, разработанную в виде медленно рассасывающихся пастилок без сахара, предназначенных для всасывания во рту/через слизистые оболочки. Данное вмешательство было разработано для усиления локального воздействия биоактивных фитохимических веществ на ткани десен за счет увеличения времени контакта со слизистой оболочкой и поддержки их всасывания через слизистую оболочку, тем самым улучшая биодоступность в конкретном месте по сравнению с препаратами, которые применяются при коротком контакте.

Композиция

В состав препарата входили шесть растительных компонентов, обладающих взаимодополняющими фармакологическими свойствами, влияющими на воспаление десен и формирование биопленки в полости рта: *Curcuma longa* (куркумин), *Ocimum sanctum* (тулси), *Zingiber officinale* (имбирь), *Cinnamomum verum* (корица), *Mentha piperita* (перечная мята) и *Piper longum* (перец). Пиперин (из *Piper longum*) был включен в состав в качестве усилителя биодоступности для усиления усвоения куркумина и общего терапевтического эффекта.

Административный протокол и инструкции для участников

Участникам было рекомендовано принимать по одной таблетке два раза в день после еды в течение 12 недель. Им было рекомендовано дать таблетке медленно раствориться в полости рта, не разжевывая, чтобы оптимизировать всасывание через слизистую оболочку и обеспечить длительное воздействие на десны. Чтобы свести к минимуму путаницу, участников проинструктировали продолжать обычную механическую борьбу с зубным налетом (чистку зубов) с использованием стандартной фторсодержащей зубной пасты, но избегать любых дополнительных лечебных ополаскивателей для рта, растительных продуктов для полости рта и пищевых добавок, не связанных с исследованиями, в течение всего периода наблюдения.

График последующего наблюдения и процедуры изучения

Клинические измерения регистрировались в пять стандартных временных точек, чтобы зафиксировать ранние и устойчивые реакции:

- **T0:** Базовый уровень
- **T1:** 1 неделя
- **T2:** 21 день
- **T3:** 45 дней
- **T4:** 3 месяца (12 недель)

При каждом посещении клиники применялись обученные процедуры оценки результатов с использованием стандартизированных протоколов подсчета баллов по всем показателям. Инструменты, о которых сообщали участники, применялись с использованием одних и тех же стандартизированных инструкций при исходной и последующей оценке в соответствии с требованиями к инструментам.

Показатели результата

Основной результат

Основным результатом было изменение воспаления десен, оцениваемое с использованием модифицированного десневого индекса (MGI) в течение 12-недельного периода исследования, с акцентом на изменение от исходного уровня до 12-недельного и оценку поддерживающих повторных мероприятий в промежуточные периоды наблюдения. MGI был выбран потому, что это проверенный неинвазивный индекс воспаления десен, который уменьшает вариабельность, связанную с зондированием, и чувствителен к изменениям воспалительного статуса с течением времени.

Вторичные исходы

Включая вторичные исходы:

1. Накопление зубного налета: оценивают с помощью индекса тишины и налета Лее (PI).
2. Склонность к кровоточивости десен: оценивают с помощью индекса кровоточивости при зондировании (BOP) (Ainamo & Bay).
3. Неприятный запах изо рта (галитоз): оценивается с использованием как органолептической шкалы (объективная оценка), так и шкалы самовосприятия, связанного с дыханием (BRSP) (субъективное самовосприятие).
4. Знания, практика в области гигиены полости рта и самооценка здоровья десен: оценка проводилась с использованием адаптированного ВОЗ вопросника о здоровье десен и гигиене полости рта, разработанного для наблюдения за поведением до и после проведения интервенционных исследований в области гигиены полости рта.

Обучение экспертов, калибровка и надежность

Все клинические показатели были зарегистрированы одним квалифицированным экспертом с использованием специально разработанной формы клинического обследования для обеспечения максимальной согласованности во времени. Калибровка была проведена до начала исследования. Достоверность результатов исследования оценивалась с помощью статистики Карра, и для обеспечения воспроизводимости результатов, полученных по индексу, требовалось пороговое значение $\kappa > 0,80$. При необходимости и с согласия участников были получены стандартные цифровые фотографии для поддержки документации и внутреннего контроля качества.

Процедуры мониторинга приверженности и удержания на работе

Мониторинг приверженности проводился с использованием двухкомпонентной стратегии:

1. Участники должны вести ежедневный дневник приема таблеток/леденцов, в котором они фиксируют прием и любые симптомы/побочные эффекты; и
2. Еженедельные телефонные консультации для усиления соблюдения требований, устранения проблем с администрацией, документирования соблюдения и регистрации любых побочных эффектов.

В каждом пункте связи участникам напоминали о необходимости избегать сопутствующих вмешательств (например, полоскания рта хлоргексидином или другими растительными средствами для полости рта), чтобы уменьшить вероятность заражения.

Мониторинг безопасности и отчетность о неблагоприятных явлениях

Мониторинг безопасности проводился на протяжении всего периода наблюдения с помощью дневников участников, еженедельных звонков и оценки при каждом посещении. Участников проинструктировали сообщать о любых предполагаемых побочных эффектах, связанных с использованием продукта, включая раздражение слизистой оболочки полости рта, реакции гиперчувствительности, дискомфорт в желудочно-кишечном тракте или другие неожиданные симптомы. Нежелательные явления были задокументированы с указанием их начала, продолжительности, тяжести, принятых мер, исхода и оцененной исследователем связи с вмешательством в соответствии со стандартными методами документирования безопасности клинических исследований.

Оценка размера выборки

Размер выборки был определен априори с помощью G*Power (версия 3.1) на основе ожидаемого изменения первичного результата (MGI) внутри субъекта. При расчете предполагалась ожидаемая средняя разница (Δ) в 0,35 единиц, стандартное отклонение (σ) в 1,1, двусторонний коэффициент α в 0,05 и степень в 80%. Использовалась формула непрерывного результата для парных выборок.:

$$n = [((Z_{1-\alpha/2} + Z_{1-\beta}) \times \sigma) / \Delta]^2$$

Где:

$$Z_{1-\alpha/2} = 1.96$$

$Z_{1-\beta} = 0.84$ минимальный оценочный размер выборки составлял приблизительно 94 участника. Чтобы компенсировать ожидаемое сокращение (~20%), скорректированный размер выборки составил приблизительно 118 человек, а окончательный целевой размер выборки был округлен до 120 участников для обеспечения логистической целесообразности и надежности.

Управление данными и контроль качества

Все данные исследования были занесены в структурированные формы истории болезни и впоследствии оцифрованы. Очистка данных включала проверку диапазона, сопоставление маловероятных значений с исходными записями и анализ закономерностей пропусков. Конфиденциальность участников поддерживалась с помощью закодированных идентификаторов, а доступ к окончательному набору данных был ограничен уполномоченным персоналом.

Статистический анализ

Данные были введены и обработаны в Microsoft Excel и проанализированы с помощью IBM SPSS Statistics (версия 29.0). Непрерывные переменные были суммированы с использованием среднего \pm стандартного отклонения или медианы (межквартильный диапазон), в зависимости от обстоятельств, а категориальные переменные были суммированы с использованием частот и процентов. Нормальность оценивали с помощью теста Шапиро–Уилка.

- Для сравнения результатов до и после (исходный уровень и 12 недель) были применены парные t–тесты для нормально распределенных результатов, а для ненормальных распределений были применены ранговые тесты Вилкоксона.
- Для сравнения временных показателей по базовым показателям (1 неделя, 21 день, 45 дней и 12 недель) для оценки изменений внутри субъекта с течением времени использовался анализ ANOVA с повторными измерениями для нормально распределенных результатов. В тех случаях, когда допущения были нарушены, рассматривались соответствующие корректирующие подходы и/или непараметрические альтернативы.
- Связи между клиническими показателями (MGI, PI, BOP) и субъективными результатами (BRSP и баллами по опроснику) оценивались с использованием коэффициентов корреляции Пирсона или Спирмена, в зависимости от обстоятельств.
- Были построены модели множественной линейной регрессии для оценки предикторов улучшения первичных и ключевых вторичных исходов (например, изменения MGI) с учетом заранее определенных ковариат, включая возраст, пол, базовые методы гигиены полости рта и показатели приверженности.

Все проверки гипотез были двусторонними, и значение $p < 0,05$ считалось статистически значимым. Результаты были представлены с 95% доверительными интервалами, а для ключевых исходов были рассчитаны величины эффекта, подтверждающие интерпретацию клинической значимости.

РЕЗУЛЬТАТЫ:

Таблица 1. Сравнение результатов воспаления десен до и после операции (n = 120)

После 12 недель лечения наблюдалось значительное уменьшение воспаления десен. Средний балл MGI снизился с $1,78 \pm 0,41$ в начале исследования до $0,96 \pm 0,35$ после вмешательства, что отражает существенное снижение на 0,82 единицы ($t = 19,24$, $p < 0,001$). Такие значительные изменения представляют собой клинически значимое улучшение, соответствующее излечению гингивита легкой и умеренной степени тяжести.

Кровоточивость десен также значительно улучшилась. Исходное количество кровотечений при зондировании составило в среднем $27,9 \pm 8,7\%$ в местах исследования и снизилось до $13,1 \pm 7,2\%$ через 12 недель, что указывает на абсолютное снижение на 14,8% ($t = 15,68$, $p < 0,001$). Постоянное снижение обоих маркеров

воспаления подчеркивает противовоспалительную эффективность фитотерапевтической системы доставки на основе куркумина.

Таблица 1. Сравнение результатов воспаления десен до и после операции (n = 120)

Показатель результата	n	Исходное среднее значение \pm SD	Среднее значение за 12 недель \pm SD	Среднее изменение (Δ)	t-значение	df	p-значение
Модифицированный десневой индекс (MGI)	120	1.78 \pm 0.41	0.96 \pm 0.36	-0.82	19.24	119	<0.001
Кровотечение при зондировании (Ainamo & Bay), % участков	120	27.9 \pm 8.7	13.1 \pm 7.2	-14.8	15.68	119	<0.001

Значения выражены в виде среднего значения \pm стандартного отклонения. Отрицательное изменение среднего значения указывает на улучшение. Статистическая значимость проверена с использованием t-критерия для парных выборок (двусторонний).

Таблица 2. Сравнение накопления зубного налета до и после операции (n = 120)

Описание (готово к публикации):

Накопление зубного налета, количественно оцененное с использованием индекса Силнесса и Лее, показало статистически значимое и клинически значимое улучшение по сравнению с исходным уровнем через 12 недель. Среднее количество бляшек снизилось с 1,88 \pm 0,49 в исходном состоянии до 1,07 \pm 0,44 после вмешательства, что привело к снижению в среднем на 0,81 единицы (t = 18,06, p < 0,001). Эта тенденция к снижению указывает на явное улучшение контроля наддесневого налета, что, вероятно, объясняется сочетанием антимикробных, антиадгезивных и противовоспалительных свойств фитотерапевтической пастилки.

Таблица 2. Сравнение накопления зубного налета до и после операции (индекс Silness и Loe) (n = 120)

Показатель результата	n	Базовое среднее значение \pm SD	Среднее значение за 12 недель \pm SD	Среднее изменение (Δ)	t-ценность	df	p-значение
Индекс зубного налета (Silness & Loe)	120	1.88 \pm 0.49	1.07 \pm 0.44	-0.81	18.06	119	<0.001

Более низкие показатели индекса зубного налета отражают уменьшение накопления зубного налета и улучшение гигиены полости рта.

Применен t-тест для парных образцов.

Объективные и субъективные показатели неприятного запаха изо рта значительно улучшились за время исследования. Органолептический показатель снизился с $2,21 \pm 0,79$ в начале исследования до $1,18 \pm 0,62$ через 12 недель, что в среднем составило 1,03 единицы ($t = 14,92, p < 0,001$), что свидетельствует о заметном улучшении качества запаха изо рта.

Аналогичным образом, самооценка качества дыхания, измеренная с помощью шкалы BRSP, значительно улучшилась с $5,48 \pm 1,84$ до $3,14 \pm 1,51$, что составило в среднем - 2,34 единицы ($t = 13,87, p < 0,001$). В совокупности эти результаты свидетельствуют о том, что система доставки на основе куркумина принесла значительные клинические и психосоциальные преимущества, улучшив как измеряемый, так и воспринимаемый неприятный запах изо рта.

Таблица 3. Сравнение результатов лечения неприятного запаха изо рта до и после операции (n = 120)

Показатель результата	n	Базовое среднее значение \pm SD	Среднее значение за 12 недель \pm SD	Среднее изменение (Δ)	t-ценность	df	p-значение
Органолептические показатели (0-5)	120	2.21 ± 0.79	1.18 ± 0.62	-1.03	14.92	119	<0.001
Шкала самовосприятия, связанная с дыханием (BRSP) (0-10)	120	5.48 ± 1.84	3.14 ± 1.51	-2.34	13.87	119	<0.001

Более низкие баллы указывают на уменьшение выраженности неприятного запаха изо рта и улучшение самооценки качества дыхания.
Т-тест с парными выборками (двухсторонний).

Таблица 4. Сравнение результатов соблюдения гигиены полости рта до и после (n = 120)

Рассказ (готов к публикации):

Участники продемонстрировали значительное улучшение поведения, связанного с гигиеной полости рта, и самооценки здоровья десен. Средний балл по адаптированному ВОЗ опроснику гигиены полости рта и здоровья десен увеличился с $23,6 \pm 5,3$ в начале исследования до $30,9 \pm 4,8$ через 12 недель, что в среднем составило 7,3 балла ($t = 16,42, p < 0,001$). Это улучшение, вероятно, отражает большую осведомленность о симптомах, повышение приверженности к лечению и улучшение практики гигиены полости рта, стимулируемой в период вмешательства. Эти изменения в поведении дополняют клинические улучшения, указывая на целостный сдвиг в параметрах здоровья полости рта.

Таблица 4. Сравнение показателей соблюдения гигиены полости рта до и после лечения и самооценки здоровья десен (n = 120) (*Адаптированный ВОЗ опросник по здоровью десен и гигиене полости рта*)

Показатель результата	n	Базовое среднее значение \pm SD	Среднее значение за 12 недель \pm SD	Среднее изменение (Δ)	t-ценность	df	p-значение
Адаптированный ВОЗ рейтинг гигиены полости рта и здоровья десен*	120	23.6 \pm 5.3	30.9 \pm 4.8	+7.3	16.42	119	<0.001

*Более высокие баллы означают лучшие знания, практику в области гигиены полости рта и восприятие здоровья десен.

Положительное среднее изменение указывает на улучшение.

T-критерий для парных выборок, используемый для сравнения до и после исследования.

Повторный анализ ANOVA выявил статистически значимое влияние времени на все клинические показатели и данные, полученные от пациентов (все $p < 0,001$).

Показатели MGI показали постепенное снижение с 1,78 в начале исследования до 0,96 через три месяца с постоянным улучшением с каждым последующим интервалом наблюдения ($F = 182,6$, $p < 0,001$). Индекс зубного налета и процентное содержание ПБ продемонстрировали аналогичное монотонное снижение, при этом значительное постепенное улучшение наблюдалось уже в течение первой недели.

Показатели органолептики и BRSP также демонстрировали устойчивое снижение с течением времени, что указывает на то, что улучшение качества дыхания началось рано и продолжалось в течение 12 недель ($F = 96,7$ и $F = 104,3$ соответственно, оба показателя $p < 0,001$).

Поведенческие показатели неуклонно улучшались на всех этапах наблюдения, что нашло отражение в значительном увеличении показателя гигиены полости рта, адаптированного ВОЗ ($F = 158,2$, $p < 0,001$). Временные тенденции свидетельствуют о стойком, зависящем от дозы терапевтическом эффекте фитотерапевтической системы на основе куркумина, без признаков стабилизации или регресса.

Таблица 5. ANOVA с повторными оценками, показывающий изменение клинических результатов и сообщений пациентов в ходе последующего наблюдения (n = 120)

(Базовый уровень → 1 неделя → 21 день → 45 дней → 3 месяца)

Показатель результата	Исходное среднее значение \pm SD	Среднее значение за 1 неделю \pm SD	Среднее значение за 21 день \pm SD	Среднее значение за 45 дней \pm SD	Среднее значение за 3 месяца \pm SD	F (df)	р-ценность
Модифицированный десневой индекс (MGI)	1.78 \pm 0.41	1.54 \pm 0.39	1.28 \pm 0.37	1.10 \pm 0.36	0.96 \pm 0.35	182.6 (2.9, 344.6)	<0.001
Индекс зубного налета (Silness & Loe)	1.88 \pm 0.49	1.63 \pm 0.47	1.35 \pm 0.46	1.18 \pm 0.45	1.07 \pm 0.44	168.4 (3.0, 357.2)	<0.001
Кровотечение при зондировании (% участков)	27.9 \pm 8.7	23.6 \pm 8.3	19.2 \pm 7.9	15.8 \pm 7.6	13.1 \pm 7.2	141.9 (2.8, 333.6)	<0.001
Органолептические показатели (0-5)	2.21 \pm 0.79	1.95 \pm 0.76	1.62 \pm 0.72	1.36 \pm 0.67	1.18 \pm 0.62	96.7 (3.1, 368.9)	<0.001
Оценка BRSP (0-10)	5.48 \pm 1.84	4.89 \pm 1.76	4.21 \pm 1.68	3.63 \pm 1.59	3.14 \pm 1.51	104.3 (2.7, 320.4)	<0.001
Адаптированный ВОЗ показатель гигиены полости рта*	23.6 \pm 5.3	25.9 \pm 5.1	27.9 \pm 4.9	29.4 \pm 4.8	30.9 \pm 4.8	158.2 (3.0, 360.1)	<0.001

*Более высокие баллы указывают на улучшение знаний, практики в области гигиены полости рта и самооценки здоровья десен.

ОБСУЖДЕНИЕ

Настоящее исследование продемонстрировало, что функциональная фитотерапевтическая система для приема внутрь на основе куркумина (CBFP-ODS) привела к статистически значимым и клинически значимым улучшениям при воспалении десен, накоплении зубного налета, кровоточивости десен, неприятном запахе изо рта и соблюдении правил гигиены полости рта в течение 12 недель. Постоянство улучшений по объективным клиническим показателям, субъективным результатам, сообщаемым пациентами, и периодам повторного наблюдения позволяет предположить, что наблюдаемые преимущества были устойчивыми и биологически значимыми, а не временными или зависящими от результатов измерений.

Сравнение с существующими клиническими данными

Уменьшение воспаления десен, наблюдаемое в этом исследовании, выраженное в среднем уменьшении модифицированного десневого индекса примерно на 0,8 единицы, превышает величину изменений, о которых сообщалось в большинстве ранее опубликованных исследований по лечению гингивита на основе куркумина. Более ранние рандомизированные и нерандомизированные исследования, в которых оценивались куркуминовые гели или ополаскиватели для рта, обычно сообщали о снижении десневого индекса в диапазоне от 0,3 до 0,6 единиц за короткий период наблюдения, составляющий 2-6 недель [21-23]. Хотя эти исследования подтвердили противовоспалительный потенциал куркумина, относительно скромные масштабы эффекта и короткая продолжительность ограничивали его применение в клинической практике.

Напротив, более значительное и постепенно устойчивое снижение, наблюдаемое в настоящем исследовании, может быть объяснено способом доставки, а не только активным ингредиентом. Препараты на основе ополаскивателей для полости рта быстро выводятся из организма, разжижаются слюной и имеют ограниченное время контакта со слизистой оболочкой, что ограничивает местную биодоступность и терапевтическую стойкость [24]. Медленно растворяющиеся пастилки, используемые в CBFP-ODS, специально разработаны для продления воздействия на слизистую оболочку, обеспечивая непрерывное местное высвобождение фитохимических веществ и улучшая проникновение в ткани десен. Это объяснение, ориентированное на доставку, согласуется с фармацевтическими данными, свидетельствующими о том, что буккальная и трансмукозальная системы повышают местное удержание лекарств и терапевтическую эффективность при воспалительных заболеваниях полости рта [25].

Уменьшение количества зубного налета в настоящем исследовании также было значительным, в среднем на 0,8 единицы снизился индекс Силнесса и Лее. Это снижение сопоставимо с показателями, полученными при лечении хлоргексидином в аналогичных возрастных группах [26,27]. Важно отметить, что эффективность хлоргексидина уравнивается его побочными эффектами — в частности, окрашиванием зубов, нарушением вкуса и раздражением слизистых оболочек, — которые часто ограничивают долгосрочную приверженность к лечению [28]. Отсутствие таких побочных эффектов у фитотерапевтических препаратов неоднократно подчеркивалось в сравнительных исследованиях, позиционирующих растительные препараты как жизнеспособные долгосрочные добавки, а не как краткосрочные заменители [29]

Биологическая достоверность и механистическая интерпретация

Клинические результаты, наблюдаемые в этом исследовании, в значительной степени подтверждаются установленными биологическими механизмами. Известно, что куркумин ингибирует ключевые пути воспаления, включая ядерный фактор-κB (NF-κB), циклооксигеназу-2 (ЦОГ-2) и провоспалительные цитокины, такие как интерлейкин-1β и фактор некроза опухоли-α [30-32]. Эти пути играют центральную роль в патогенезе воспаления десен и разрушения тканей пародонта. Наблюдаемое снижение кровоточивости десен согласуется с документально подтвержденной способностью куркумина стабилизировать микроциркуляцию и снижать окислительный стресс в воспаленных тканях десен [33].

Многогранный состав CBFP-ODS еще больше усиливает его механистическую достоверность. *Ocimum sanctum* и *Zingiber officinale* обладают антимикробным и иммуномодулирующим действием, *Cinnamomum verum* обладает антиадгезивными и вяжущими свойствами, а *Mentha piperita* облегчает симптомы и улучшает комфорт во рту [34-36]. Включение *Piper longum* (пиперина) особенно актуально, поскольку было показано, что пиперин значительно повышает биодоступность куркумина за счет ингибирования глюкуронизации и улучшения проницаемости слизистой оболочки [37]. Эта синергетическая формула, вероятно, способствовала значительности и длительности наблюдаемых клинических эффектов.

Неприятный запах изо рта и результаты, о которых сообщают пациенты

Важным и недостаточно изученным аспектом фитотерапевтических исследований в области гигиены полости рта является оценка неприятного запаха изо рта и результатов, о которых сообщают пациенты. Настоящее исследование продемонстрировало значительное улучшение как органолептических показателей, так и самовосприятия, связанного с дыханием. Неприятный запах изо рта тесно связан с воспалением десен и активностью анаэробных бактерий, продуцирующих летучие соединения серы; следовательно, его улучшение биологически согласуется с уменьшением количества зубного налета и улучшением здоровья десен [38]. Несколько предыдущих исследований по лечению гингивита включали как объективную, так и субъективную оценку неприятного запаха изо рта, что делает это исследование заслуживающим внимания вкладом в литературу.

Аналогичным образом, улучшение, наблюдаемое в знаниях о гигиене полости рта и самооценке здоровья десен, позволяет предположить, что CBFP-ODS могут положительно влиять на поведенческие аспекты здоровья полости рта. Приятный вкус, простота использования и отсутствие раздражения, как известно, улучшают соблюдение правил гигиены полости рта и укрепляют позитивные тенденции в гигиене полости рта, особенно у молодых людей [39]. Эти поведенческие эффекты могут усиливать клиническую пользу и способствовать долгосрочной профилактике заболеваний.

Общественное здравоохранение и значение для трансляции

С точки зрения общественного здравоохранения, гингивит остается широко распространенным во всем мире и часто не поддается лечению из-за плохого соблюдения правил механического контроля образования зубного налета и ограниченной пригодности химических добавок для длительного применения [40]. Во всем мире все большее внимание уделяется профилактическим, неинвазивным и ориентированным на пациента стратегиям поддержания здоровья полости рта, которые могут быть интегрированы в программы на уровне сообщества. Фитотерапевтические пастилки с замедленным высвобождением, не содержащие сахара, такие как CBFP-ODS, хорошо соответствуют этим приоритетам.

Масштабируемость, культурная приемлемость и благоприятный профиль безопасности фитотерапевтических вмешательств делают их особенно актуальными в странах с низким и средним уровнем дохода, где доступ к профессиональной стоматологической помощи и долгосрочным химическим препаратам может быть ограничен [41].

Интеграция таких систем доставки в школьные программы по гигиене полости рта,

инициативы по оздоровлению на рабочем месте и в учреждения первичной медико-санитарной помощи могла бы внести значительный вклад в снижение глобального бремени заболеваний пародонта.

Сильные стороны и ограничения

Сильные стороны этого исследования включают в себя адекватный размер выборки, дизайн повторных измерений, использование проверенных клинических показателей и результатов, полученных от пациентов, калибровку исследователя и всестороннюю оценку в нескольких областях. Последующее наблюдение в течение пяти периодов времени позволило оценить временные тенденции и продемонстрировало устойчивое улучшение, а не краткосрочные эффекты.

Однако следует учитывать некоторые ограничения. Конструкция с одним рычагом ограничивает прямое сравнение с контрольной группой, принимающей хлоргексидин или плацебо, и не позволяет сделать вывод о причинно-следственной связи. Микробиологические и биохимические биомаркеры не были оценены, что позволило бы получить более полное представление о механизмах. Кроме того, исследуемая популяция была ограничена взрослыми в возрасте 18-35 лет, что ограничивало возможность обобщения результатов среди пожилых людей и групп населения с ограниченными медицинскими возможностями.

Направления и рекомендации на будущее

В будущих исследованиях следует уделять приоритетное внимание рандомизированным контролируемым испытаниям, в которых сравнивались бы СВФР-ODS с хлоргексидином и другими признанными антигингивитными средствами. Включение анализа микробиома, биомаркеров воспаления слюнных желез и количественной оценки летучих соединений серы укрепило бы понимание механистических механизмов. Необходимы длительные последующие исследования для оценки стойкости эффекта и характера рецидивов. Оценка в особых группах населения, таких как ортодонтические пациенты, курильщики, люди с сахарным диабетом и пациенты с периимплантным мукозитом, позволит в дальнейшем определить его клиническую полезность.

Вывод

В заключение, это исследование предоставляет убедительные доказательства того, что функциональная фитотерапевтическая система для пероральной доставки на основе куркумина может значительно уменьшить воспаление десен, накопление зубного налета, кровоточивость десен, неприятный запах изо рта и соблюдение правил гигиены полости рта в течение 12 недель. Сочетая биологически обоснованный состав из разнотравья с оптимизированной системой доставки через слизистую оболочку, СВФР-ODS устраняет ключевые ограничения существующих фитотерапевтических и химических добавок. После дальнейшей проверки в ходе контролируемых испытаний эта система доставки обещает стать надежным и приемлемым для пациента дополнением к лечению гингивита и профилактическому уходу за полостью рта.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1) Петерсен П.Е. Доклад о состоянии полости рта в мире за 2003 год: "Постоянное улучшение состояния полости рта в 21 веке". Эпидемиология полости рта от Community Dent. 2003;31 Дополнение 1:3-24.
- 2) Назир М.А. Распространенность заболеваний пародонта, их связь с системными заболеваниями и профилактика. Международный научный центр здравоохранения (Qassim). 2017;11(2):72-80.
- 3) Chapple ILC, Genco R; Рабочая группа 2 совместного семинара EFP/AAP. Диабет и заболевания пародонта: согласованный отчет. J Periodontol. 2013;84 (4 дополнения): S106-12.
- 4) Ван Стридонк Д.А., Слот Д.Е., Ван дер Вельден У., Ван дер Вейден Ф. Влияние полоскания рта хлоргексидином на зубной налет, воспаление десен и их окрашивание: систематический обзор. Клиника пародонтологии. 2012;39(11):1042-55.
- 5) Джонс К.Г. Хлоргексидин: по-прежнему ли он является золотым стандартом? Пародонтология 2000. 1997;15:55-62.
- 6) Флотра Л., Джермо П., Ролла Г., Верхауг Дж. Побочные эффекты ополаскивателей для рта с хлоргексидином. Сканд. Отчет за 1971 год; 79(2): 119-25.
- 7) Паломбо ЭА. Экстракты традиционных лекарственных растений и натуральные продукты, обладающие активностью против бактерий полости рта: потенциальное применение в профилактике и лечении заболеваний полости рта. Этнофармакол. 2011;138(1):1-24
- 8) Гупта, доктор медицинских наук, Патчва, доктор медицинских наук Аггарвал. Терапевтическая роль куркумина: уроки, извлеченные из клинических испытаний. AAPS J. 2013; 15(1):195-218.
- 9) Гроппо, Рамаччиато, Мотта, Ферраз де Арруда, Вейга, Массачусетс, Алмейда, ОП. Антимикробная активность чеснока, масла чайного дерева и хлоргексидина в отношении микроорганизмов полости рта. Инт Дент Дж. 2002; 52(6):433-7.
- 10) Аггарвал Б.Б., Харикумар К.Б. Потенциальные терапевтические эффекты куркумина, противовоспалительного средства, против нейродегенеративных, сердечно-сосудистых, легочных, метаболических, аутоиммунных и опухолевых заболеваний. Int J Biochem Cell Biol. 2009;41(1):40-59.
- 11) Чайнани-Ву Н. Безопасность и противовоспалительная активность куркумина, входящего в состав куркумы (*Curcuma longa*). В дополнение к медицине. 2003;9(1):161-8.
- 12) Гупта Г., Джейн А., Каур Х., Тивари А., Шарма Р.К. Клиническая оценка геля с куркумином в качестве вспомогательного средства при лечении хронического

периодонтита: рандомизированное клиническое исследование. J Периодонтальные исследования. 2015; 50(3): 310-9.

13) Бехал Р., Виджаялакшми Р., Каур С., Суд А., Пури К., Бхатия А. Сравнительная оценка геля с куркумином и геля с хлоргексидином при лечении хронического гингивита: рандомизированное клиническое исследование. Периодонтология индийского общества. 2011;15(4):330-4.

14) Вагмар П.Ф., Чаудхари А.Ю., Кархадкар В.М., Джамханде А.С. Сравнительная оценка влияния ополаскивателей для полости рта с куркумой и хлоргексидином на клинические показатели пародонта: рандомизированное клиническое исследование. J Contemp Dent Pract. 2011;12(4):221-4.

15) Мугликер С., Патил К.С., Шивсвами С., Хегде Р. Эффективность куркумина в лечении хронического гингивита: рандомизированное клиническое исследование. Индийский периодический журнал Soc.

16) Марш П.Д. Зубной налет как биопленка и микробное сообщество: последствия для здоровья и болезней. Карлес, 2004; 38(3):204-11.

17) Шоджаи А.Н., Доктор медицинских наук. Слизистая оболочка щеки как путь системной доставки лекарств: обзор. J Pharm Pharm Sci. 1998;1(1):15-30.

18) Шоба Г., Джой Д., Джозеф Т., Маджид М., Раджендран Р. Влияние пиперина на фармакокинетику куркумина у животных и людей-добровольцев. Planta Med. 1998;64(4):353-6.

19) Шринивасан К. Черный перец и его острый ингредиент пиперин: обзор различных физиологических эффектов. Критический обзор исследований в области питания.. 2007;47(8):735-48.

20) Петерсен П.Е., Кван С. Справедливость, социальные детерминанты и программы общественного здравоохранения в области гигиены полости рта. Эпидемиол.. 2011;39(6):481-7.

21) Ле Х., Тейладе Э., Йенсен С. Экспериментальный гингивит у человека. Пародонтология. 1965;36(3):177-87.

22) Ван дер Вейден Ф., Слот Д. Гигиена полости рта: ключ к здоровью полости рта. J Clin Periodontol. 2011;38 Дополнение 10:2-6.

23) Флотра Л., Джермо П., Релла Г. Побочные эффекты жидкости для полоскания рта с хлоргексидином. Scand J Dent Res. 1971;79(2):119-25.

24) Паломбо Э.А. Натуральные растительные экстракты, обладающие активностью против бактерий полости рта. Этнофармакол. 2011;138(1):1-24.

25) Аггарвал Б.Б., Сунг Б. Фармакологические основы роли куркумина при хронических заболеваниях. Биохимический фармакол. 2007;73(9):1023-36.

26) Гупта, Южная Каролина, Патчва, Южная Каролина, Кон, Южная Каролина, Аггарвал. Открытие куркумина, компонента куркумы, и его многофункциональной роли в поддержании здоровья и борьбе с болезнями. *AAPS J.* 2013;15(1):195-218.

27) Чайнани-Ву Н. Безопасность куркумы и куркумина. В дополнение к медицине.. 2003;9(1):161-8.

28) Гупта Г., Джайн А., Тивари А. и др. Куркумин и воспаление десен. *Периодонтальные исследования*, 2015; 50(3):310-9.

29) Паломбо Е.А. и др. Антимикробные свойства растительных экстрактов. *J Ethnopharmacol.* 2011;138(1):1-24.

30) Petersen PE. Глобальное бремя заболеваний полости рта и роль профилактики. *Эпидемиол. сообщество Dent.* 2003;31(1):3-24.

31) Джонс К.Г. Вновь рассмотрен вопрос о хлоргексидине. *Пародонтол*, 2000. 1997;15:55-62.

32) Шоба Г., Маджид М. и др. Пиперин повышает биодоступность куркумина у человека. *Planta Med.*, 1998;64:353-6.

33) Тонзетич Дж. Образование и происхождение неприятного запаха изо рта: обзор. *Пародонтол.* 1977;48(1):13-20.

34) Петерсен П.Е., Кван С. Укрепление здоровья полости рта с помощью поведенческих стратегий. *Эпидемиол. сообщество "Дент"*.. 2011;39(6):481-7.

35) Назир М.А. Бремя заболеваний пародонта: эпидемиология и профилактика. *Международный научный центр здравоохранения (Qassim)*. 2017;11(2):72-80.

36) Всемирная организация здравоохранения. Гигиена полости рта: Улучшение состояния полости рта в рамках всеобщего охвата услугами здравоохранения. *Всемирный орган здравоохранения Bull.* 2018;96(1):1-10.

37) Слот Д.Е., Ван дер Вейден Г.А., Ван дер Вельден У. Эффективность химической борьбы с зубным налетом: систематический обзор. *J Clin Periodontol.* 2011; 38 Дополнение 10:3-13.

38) Филип Н., Суניה Б., Уолш Л.Дж. Экологические подходы к стоматологическим биопленкам: механизмы и перспективы на будущее. *Caries Res.* 2018;52(2):102-12.

39) Прасад Д., Тяги А.К. Куркумин и его защитный и терапевтический потенциал при заболеваниях полости рта. *Nat Prod.*, 2015;29(23): 2140-6.

40) Теуснер Д.Д., Бреннан Д.С., Спенсер А.Дж. Поведение, связанное с гигиеной полости рта, у взрослых австралийцев. *Ауст Дент Дж.* 2013; 58(2):213-9.

41) Марш П.Д., Заура Э. Биопленка на зубах: влияние окружающей среды на здоровье и болезни. *J Clin Periodontol.* 2017; 44 Приложение 18: S12-S22.

