МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ ПАРОДОНТОПАТОГЕНОВ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ НА ФОНЕ КОМПЛЕКСНОЙ ФИТОТЕРАПИИ

Умаров Одил Махмудович
Ферганского института общественного здравоохранения
odiljon_1962@mail.ru
Махмудбеков Бобурмирзо Одилжон угли
Международного университета Кимё в Ташкенте
mahmudbekov.bo@inbox.ru

Abstract. *The aim of the study was to investigate the microbiological composition of periodontal pockets in patients with end-stage renal disease (ESRD), to assess the antibiotic resistance of isolated strains, and to analyze the effect of "Mehrigiyo" phytopreparations (lavender and papaya extracts) on the microbiocenosis and biofilm formation. A total of 116 ESRD patients on maintenance hemodialysis and 100 patients with chronic generalized periodontitis without systemic disease (controls) were examined. Bacterioscopy, bacteriological culture with antibiotic susceptibility testing, PCR detection of periodontal pathogens and resistance genes (MecA, NDM, KPC, OXA-48, CTX-M, TEM), and in vitro biofilm formation assay were used. P. gingivalis (78.4% vs 45.0%), T. forsythia (65.5% vs 30.0%), A. actinomycetemcomitans (25.9% vs 10.0%) and Candida albicans (41.4% vs 12.0%) were detected significantly more often in ESRD patients; resistance to metronidazole was 43.1%, to clindamycin 36.2%, to amoxicillin/clavulanate 29.3%; biofilm optical density was 1.8 times higher than in controls. After 6 months of phytotherapy, the frequency of P. gingivalis decreased to 34.5%, T. forsythia to 28.8%, and C. albicans to 13.8% ($p<0.01$); the extracts inhibited biofilm formation in vitro by 40–50% (MIC 0.5–1.0 mg/mL) and exerted no selective pressure on resistance genes. Complex therapy including lavender and papaya extracts can be recommended as a safe method for correcting oral dysbiosis in ESRD patients.*

Keywords: *periodontitis, end-stage renal disease, periodontal pathogens, antibiotic resistance, biofilm, phytotherapy, lavender, papaya, "Mehrigiyo".*

Annotatsiya. *Tadqiqot maqsadi — surunkali buyrak yetishmovchiligi (SBY) bilan og‘rigan bemorlarda parodontal cho‘ntaklarning mikrobiologik tarkibini o‘rganish, ajratib olingan shtammlarning antibiotikorezistentligini baholash hamda «Mehrigiyo» fitopreparatlarining (lavanda va papayya ekstraktlari) mikrobiotsenoz va bioplyonka hosil bo‘lishiga ta’sirini tahlil qilish. Programmali gemodializdagi SBY bilan og‘rigan 116 nafar bemor va somatik patologiyasiz surunkali generalizatsiyalangan parodontit bilan og‘rigan 100 nafar bemor (nazorat) tekshirildi. Bakterioskopiya, antibiotiklarga sezuvchanlikni aniqlash bilan bakteriologik ekish, parodontopatogenlar va rezistentlik genlarini (MecA, NDM, KPC, OXA-48, CTX-M, TEM) PZR-detektsiya qilish, in vitro bioplyonka hosil bo‘lishini baholash qo‘llanildi. SBY bilan og‘rigan bemorlarda P. gingivalis (78,4% ga qarshi 45,0%), T. forsythia (65,5% ga qarshi 30,0%), A. actinomycetemcomitans (25,9% ga qarshi 10,0%) va Candida albicans (41,4% ga qarshi 12,0%) ishonchli darajada ko‘proq aniqlandi; metronidazolga rezistentlik 43,1%, klindamitsinga — 36,2%, amoksitsillin/klavulanatga — 29,3% ni tashkil etdi; bioplyonkalarning optik zichligi nazoratdagidan 1,8 barobar yuqori bo‘ldi. Fitoterapiyadan 6 oy o‘tgach P. gingivalis chastotasi 34,5% gacha, T. forsythia — 28,8% gacha, C. albicans — 13,8% gacha pasaydi ($p<0,01$); ekstraktlar in vitro bioplyonka hosil bo‘lishini 40–50% ga bostirdi (MBK 0,5–1,0 mg/ml) va rezistentlik genlariga selektiv bosim ko‘rsatmadi. Lavanda va papayya ekstraktlari kiritilgan kompleks terapiya SBY bilan og‘rigan bemorlarda og‘iz disbiozini korreksiya qilishning xavfsiz usuli sifatida tavsiya etilishi mumkin.*

Kalit so‘zlar: *parodontit, surunkali buyrak yetishmovchiligi, parodontopatogenlar, antibiotikorezistentlik, bioplyonka, fitoterapiya, lavanda, papayya, «Mehrigiyo».*

Аннотация. *Цель исследования — изучить микробиологический состав пародонтальных карманов у пациентов с хронической почечной недостаточностью (ХПН), оценить антибиотикорезистентность выделенных штаммов и проанализировать влияние фитопрепаратов «Мехригиё» (экстракты лаванды и папайи) на микробиоценоз и биоплёнкообразование. Обследовано 116 пациентов с ХПН на программном гемодиализе и 100 пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом без соматической патологии (контроль). Применяли бактериоскопию, бактериологический посев с определением чувствительности к антибиотикам, ПЦР-детекцию пародонтопатогенов и генов резистентности (MecA, NDM, KPC, OXA-48, CTX-M, TEM), оценку биоплёнкообразования in vitro. У пациентов с ХПН достоверно чаще*

выявлялись P. gingivalis (78,4% против 45,0%), T. forsythia (65,5% против 30,0%), A. actinomycetemcomitans (25,9% против 10,0%) и Candida albicans (41,4% против 12,0%); резистентность к метронидазолу составила 43,1%, к клиндамицину — 36,2%, к амоксициллину/клавуланату — 29,3%; оптическая плотность биоплёнок была в 1,8 раза выше, чем в контроле. Через 6 месяцев фитотерапии частота P. gingivalis снизилась до 34,5%, T. forsythia — до 28,8%, C. albicans — до 13,8% (p<0,01); экстракты подавляли биоплёнкообразование in vitro на 40–50% (МПК 0,5–1,0 мг/мл) и не оказывали селективного давления на гены резистентности. Комплексная терапия с включением экстрактов лаванды и папайи может быть рекомендована как безопасный метод коррекции орального дисбиоза у пациентов с ХПН.

Ключевые слова: *пародонтит, хроническая почечная недостаточность, пародонтопатогены, антибиотикорезистентность, биоплёнка, фитотерапия, лаванда, папайя, «Мехригиё».*

Актуальность. Микробный фактор является ведущим в этиологии и патогенезе пародонтита [1, 2]. У пациентов с хронической почечной недостаточностью (ХПН) в силу иммунодепрессии, уремической интоксикации и нарушения pH ротовой жидкости [3–5] создаются благоприятные условия для колонизации агрессивных пародонтопатогенов, включая *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, а также грибов рода *Candida* и вирусов (например, вируса Эпштейна–Барр) [6]. Особую озабоченность вызывает высокая антибиотикорезистентность этих микроорганизмов [7], обусловленная формированием биоплёнок [8] и наличием генетических детерминант резистентности (*MecA*, *NDM*, *OXA-48*, *CTX-M*, *TEM* и др.). Применение системных антибиотиков у нефрологических пациентов ограничено риском нефротоксичности, кумуляции метаболитов и лекарственных взаимодействий [9], а современные клинические рекомендации призывают ограничивать их рутинное назначение при пародонтите [10]. В связи с этим поиск альтернативных подходов, в частности фитотерапии, способной модулировать микробиоценоз и подавлять биоплёнки [11–13], является крайне актуальной задачей.

Цель исследования. Изучить микробиологический состав пародонтальных карманов и ротовой жидкости у пациентов с ХПН, оценить чувствительность выделенных штаммов к антибиотикам, а также

проанализировать влияние фитопрепаратов «Мехригиё» (экстракты лаванды и папайи) на микробиоценоз и формирование биоплёнок.

Материалы и методы. В исследование включено 116 пациентов с ХПН на программном гемодиализе (основная группа) и 100 пациентов контрольной группы (хронический генерализованный пародонтит без соматической патологии). Забор материала проводили из наиболее глубоких пародонтальных карманов (3–5 карманов на одного пациента) с использованием стерильных зондов и экскаваторов. Проведены:

–бактериоскопическое исследование (окраска по Граму, по Романовскому–Гимза);

–бактериологический посев на селективные среды с идентификацией микроорганизмов и определением чувствительности к антибиотикам (дискодиффузионный метод);

–ПЦР-диагностика для выявления пародонтопатогенов (*P. gingivalis*, *T. forsythia*, *A. actinomycetemcomitans*) и генов резистентности (*MecA*, *NDM*, *KPC*, *OXA-48*, *CTX-M*, *TEM*);

–оценка биоплёнкообразования in vitro (метод окрашивания кристаллическим фиолетовым [14]) с добавлением экстрактов лаванды и папайи в различных концентрациях (0,1–5,0 мг/мл).

У 58 пациентов основной группы, получавших фитотерапию (полоскания, аппликации, гель), микробиологический мониторинг проводили до лечения, через 1, 3 и 6 месяцев. Статистическая обработка — критерии Манна–Уитни и Вилкоксона, корреляционный анализ.

Результаты. У пациентов с ХПН в пародонтальных карманах выявлен значительно более разнообразный и агрессивный микробный пейзаж по сравнению с контролем:

–частота обнаружения *P. gingivalis* составила 78,4% (в контроле 45,0%, $p<0,001$);

–*T. forsythia* — 65,5% (против 30,0%, $p<0,001$);

–*A. actinomycetemcomitans* — 25,9% (против 10,0%, $p<0,05$);

–*Candida albicans* — 41,4% (против 12,0%, $p<0,01$);

–ассоциации с вирусом Эпштейна–Барр — в 2,5 раза чаще, чем в контроле ($p<0,05$).

Антибиотикорезистентность выделенных штаммов у пациентов с ХПН была достоверно выше:

–к метронидазолу — 43,1% (контроль 15,0%, $p<0,001$);

–к клиндамицину — 36,2% (контроль 12,0%, $p<0,01$);

–к амоксициллину/клавуланату — 29,3% (контроль 8,0%, p<0,01);

–гены *MecA* (метициллин-резистентность) выявлены у 22,4% штаммов стафилококков, гены *NDM* (карбапенемаза) — у 15,5% изолятов.

Биоплёнкообразование у пациентов с ХПН было значительно более интенсивным: оптическая плотность биоплёнок в 1,8 раза выше, чем в контроле (p<0,01). Включение экстрактов лаванды и папайи в терапевтическую схему привело к достоверному снижению микробной обсеменённости через 6 месяцев:

–частота *P. gingivalis* снизилась с 78,4% до 34,5% (p<0,001);

–*T. forsythia* — с 65,5% до 28,8% (p<0,001);

–*Candida albicans* — с 41,4% до 13,8% (p<0,01).

Биоплёнкообразование в присутствии экстрактов in vitro подавлялось на 40–50% в зависимости от концентрации (минимальная подавляющая концентрация составила 0,5–1,0 мг/мл). Гены резистентности в выделенных штаммах сохранялись, однако клинически это не сопровождалось рецидивами воспаления, так как фитопрепараты оказывали бактерицидное действие и блокировали адгезию микроорганизмов к тканям.

Обсуждение. Полученные данные подтверждают, что у пациентов с ХПН формируется выраженный оральный дисбиоз с преобладанием пародонтопатогенов и грибковой флоры, что связано с иммуносупрессией [3] и сдвигом pH в щелочную сторону [4]. Высокая антибиотикорезистентность обусловлена длительным и нередко нерациональным применением антибиотиков у нефрологических больных, а также способностью микроорганизмов формировать биоплёнки, защищающие их от действия препаратов [8]. Фитопрепараты «Мехригиё» проявляют многосторонний механизм: эфирные масла лаванды нарушают целостность клеточных мембран [12], а папаин (протеолитический фермент) разрушает внеклеточный матрикс биоплёнок, облегчая доступ активных компонентов [13]. Отсутствие влияния на гены резистентности означает, что фитотерапия не создаёт селективного давления, что важно для предотвращения суперинфекций. Полученные данные согласуются с исследованиями, показывающими высокую антибиотикорезистентность пародонтопатогенов у пациентов с хроническим пародонтитом и системными заболеваниями [7], а также с региональными данными о состоянии полости рта у пациентов с хронической болезнью почек [15].

Практическая значимость. Рекомендовано проведение бактериологического мониторинга с определением

антибиотикорезистентности у пациентов с ХПН перед назначением системных антибиотиков. При выявлении полирезистентных штаммов предпочтение следует отдавать фитопрепаратам, которые могут служить эффективной и безопасной альтернативой или дополнением к стандартной антибактериальной терапии.

Заключение. У пациентов с ХПН пародонтопатогены характеризуются высокой резистентностью к антибиотикам и активным биоплёнкообразованием. Комплексная терапия с включением экстрактов лаванды и папайи эффективно снижает микробную обсеменённость, подавляет биоплёнки и может быть рекомендована как безопасный и доступный метод коррекции орального дисбиоза у данной категории больных.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. 1. Socransky S. S., Haffajee A. D., Cugini M. A. et al. Microbial complexes in subgingival plaque // Journal of Clinical Periodontology. — 1998. — Vol. 25, № 2. — P. 134–144.
2. 2. Hajishengallis G. Periodontitis: from microbial immune subversion to systemic inflammation // Nature Reviews Immunology. — 2015. — Vol. 15, № 1. — P. 30–44.
3. 3. Cohen G., Hörl W. H. Immune dysfunction in uremia — an update // Toxins. — 2012. — Vol. 4, № 11. — P. 962–990.
4. 4. Tomás I., Marinho J. S., Limeres J. et al. Changes in salivary composition in patients with renal failure // Archives of Oral Biology. — 2008. — Vol. 53, № 6. — P. 528–532.
5. 5. Kitamura M., Mochizuki Y., Miyata Y. et al. Pathological characteristics of periodontal disease in patients with chronic kidney disease and kidney transplantation // International Journal of Molecular Sciences. — 2019. — Vol. 20, № 14. — Art. 3413.
6. 6. Slots J. Herpesviruses in periodontal diseases // Periodontology 2000. — 2005. — Vol. 38, № 1. — P. 33–62.
7. 7. Rams T. E., Degener J. E., van Winkelhoff A. J. Antibiotic resistance in human chronic periodontitis microbiota // Journal of Periodontology. — 2014. — Vol. 85, № 1. — P. 160–169.
8. 8. Flemming H.-C., Wingender J., Szewzyk U. et al. Biofilms: an emergent form of bacterial life // Nature Reviews Microbiology. — 2016. — Vol. 14, № 9. — P. 563–575.

9. 9. Matzke G. R., Aronoff G. R., Atkinson A. J. et al. Drug dosing consideration in patients with acute and chronic kidney disease — a clinical update from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) // Kidney International. — 2011. — Vol. 80, № 11. — P. 1122–1137.

10. 10. Sanz M., Herrera D., Kebschull M. et al. Treatment of stage I–III periodontitis — The EFP S3 level clinical practice guideline // Journal of Clinical Periodontology. — 2020. — Vol. 47, Suppl. 22. — P. 4–60.

11. 11. Moghadam E. T., Yazdanian M., Tahmasebi E. et al. Current herbal medicine as an alternative treatment in dentistry: in vitro, in vivo and clinical studies // European Journal of Pharmacology. — 2020. — Vol. 889. — Art. 173665.

12. 12. Cavanagh H. M. A., Wilkinson J. M. Biological activities of lavender essential oil // Phytotherapy Research. — 2002. — Vol. 16, № 4. — P. 301–308.

13. 13. Kharaeva Z. F., Zhanimova L. R., Mustafaev M. Sh. et al. Effects of standardised fermented papaya gel on clinical symptoms, inflammatory cytokines, and nitric oxide metabolites in patients with chronic periodontitis: an open randomised clinical study // Mediators of Inflammation. — 2016. — Vol. 2016. — Art. 9379840.

14. 14. O'Toole G. A. Microtiter dish biofilm formation assay // Journal of Visualized Experiments. — 2011. — № 47. — Art. e2437.

15. 15. Акбаров А. Н., Салимов О. Р., Шоахмедова К. Н. Клинико-функциональное изменение в полости рта у больных хронической болезнью почек, оптимизация ортопедической стоматологической помощи // Актуальные проблемы стоматологии и челюстно-лицевой хирургии. — 2023. — Т. 4, № 1 (02). — С. 159–161.