

Анализ бактерицидного действия гипохлорита натрия и хлоргексидина на резистентные микроорганизмы биопленки (*E. Faecalis*, *C. Albicans*).

© Хабадзе З.С., Генералова Ю.А., Шубаева В.С., Исмаилов Ф.Р., Шерозия М.Г., Недашковский А.А., Негорелова Я.А.
Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования
«Российский университет дружбы народов» (РУДН), Москва, Россия

Резюме:

Цель. Анализ актуальных данных по бактерицидной эффективности эндодонтических ирригантов, в частности гипохлорита натрия и хлоргексидина в различных концентрациях относительно элиминации резистентных микроорганизмов (*E. Faecalis*, *C. Albicans*).

Ирригация является одним из важных этапов обработки корневых каналов, который предотвращает дальнейшее контаминирование каналов микроорганизмами. Однако, ирриганты не всегда справляются с данной функцией, что приводит к возникновению вторичной инфекции.

Материалы и методы. Было произведено изучение публикаций в электронных базах данных PubMed, Google Scholar и ScienceDirect в ходе систематического обзора литературы. Включены статьи, содержание которых касается данных относительно различных ирригационных растворов и их бактерицидного действия на резистентные бактерии биопленок.

Результаты. В процессе обзора была рассмотрено 73 статьи. После анализа литературы по критериям включения, итоговое количество составило 41 публикацию.

Выводы. Согласно литературным данным, ирригационные растворы в широко используемых клиницистами концентрациях (гипохлорит натрия 3%, хлоргексидин 2%) не способны полностью устранить *E. faecalis* и *C. Albicans* из системы корневых каналов.

Ключевые слова: вторичная инфекция, ирриганты, эндоинфекция, *E. Faecalis*, *C. Albicans*, гипохлорит натрия, хлоргексидин.

Статья поступила: 02.09.2020; **исправлена:** 10.11.2020; **принята:** 15.11.2020.

Конфликт интересов: Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Для цитирования: Хабадзе З.С., Генералова Ю.А., Шубаева В.С., Исмаилов Ф.Р., Шерозия М.Г., Недашковский А.А., Негорелова Я.А. Анализ бактерицидного действия гипохлорита натрия и хлоргексидина на резистентные микроорганизмы биопленки (*e. faecalis*, *c. albicans*). *Эндодонтия today*. 2020; 18(4):36-43. DOI: 10.36377/1683-2981-2020-18-4-36-43.

Analysis of bactericidal effects of sodium hypochlorite and chlorhexidine on resistant biofilm microorganisms (*E. Faecalis*, *C. Albicans*).

© Z.S. Khabadze, Yu.A. Generalova, V.S. Shubaeva, F.R. Ismailov, A.A. Nedashkovsky, M.G. Sheroziia, Ya.A. Negorelova
RUDN University, Moscow, Russia

Abstract:

Aim. To analyze current data on the bactericidal efficacy of endodontic irrigants, in particular, sodium hypochlorite and chlorhexidine in different concentrations relative to the elimination of resistant microorganisms (*E. Faecalis*, *C. Albicans*). Irrigation is an important stage in the treatment of root canals, it prevents the further contamination of the canals with microorganisms. However, irrigants do not always cope with this function, which leads to the occurrence of a secondary infection.

Materials and methods. The study of publications was produced in the electronic databases such as Google Scholar, PubMed and ScienceDirect in the course of a systematic review of the literature. Included articles contain information about various types of irrigants and their antimicrobial effect.

Results. 73 articles were viewed during the review. After analyzing the literature for inclusion criteria, the total number of publications has become 41.

Conclusions. According to literature data, irrigation solutions in widely used by clinicians concentrations (sodium hypochlorite 3%, chlorhexidine 2%) are not able to completely eliminate *E. faecalis* and *C. albicans* from the root canal system.

Keywords: secondary infection, irrigants, endoinfection, *E. Faecalis*, *C. Albicans*, sodium hypochlorite, chlorhexidine.

Received: 02.09.2020; **revised:** 10.11.2020; **accepted:** 15.11.2020.

Conflict of interests: The authors declare no conflict of interests.

For citation: Z.S. Khabadze, Yu.A. Generalova, V.S. Shubaeva, F.R. Ismailov, A.A. Nedashkovsky, M.G. Sheroziia, Ya.A. Negorelova. Analysis of bactericidal effects of sodium hypochlorite and chlorhexidine on resistant biofilm microorganisms (*E. Faecalis*, *C. Albicans*). *Endodontics today*. 2020; 18(4):36-43. DOI: 10.36377/1683-2981-2020-18-4-36-43.

ВВЕДЕНИЕ

Эндодонтия, как стоматологическая отрасль, стремительно совершенствуется в течение последнего десятилетия. Резкий скачок в развитии данной области связан с тем, что учеными и исследователями создается множество материалов, а также изобретаются, внедряются и применяются новые технологии. Сейчас мы уже не представляем возможным вести практическую терапевтическую (и не только) деятельность без апекс-локатора, операционного микроскопа, МТА, и, конечно же, ирригантов.

Очевидным фактом является то, что успех эндодонтического лечения в большей степени кроется в медикаментозной обработке корневых каналов. Ирриганты являются эссенциальной составляющей этого процесса [40]. Известно, что ирригационные растворы должны обладать антимикробным действием, растворять органические элементы и обеспечивать механическое промывание без повреждения перирадикулярных тканей в случае экструзии в ткани периодонта [41]. Но, увы, не все ирриганты справляются с этими функциями, что, в большинстве случаев, приводит к развитию вторичной эндодонтической инфекции.

Говоря о персистирующей инфекции, важным фактом является то, что микроорганизмы, контаминирующие корневые каналы, попадают в них непосредственно либо во время самого лечения, либо после него [1, 2, 4, 7, 10]. Во-первых, они могут попадать туда посредством использования неадекватно обработанных инструментов. Также это возможно путем попадания слюны в полость зуба в результате некорректного размещения коффердама. Еще одной, немало важной, причиной проникновения микроорганизмов в систему корневых каналов является микроподтекание через несостоятельную временную пломбу.

До 77% описанных в литературе случаев появления вторичной инфекции связаны с *Enterococcus faecalis* [3, 4, 5, 7, 18, 26]. Еще одним важным патогеном корневого канала является *Candida albicans*, распространенность которого колеблется от 20-25%. Главной формой существования микрофлоры в корневом канале является биопленка [5, 6, 8]. Биопленка представляет собой своеобразную структурированную колонию микроорганизмов, обладающую пространственной и метаболической структурой, которая располагается на поверхности раздела сред и погружается во внеклеточный полимерный матрикс.

Микроорганизмы в составе биопленки в разы более устойчивы к медикаментам за счет барьерной функ-

ции матрикса, замедленному размножению микроорганизмов внутри него, а также из-за действия ферментов устойчивости одного микроорганизма на все микроорганизмы биопленки [13].

Исследователями было показано действие гипохлорита натрия (NaOCl) на компоненты бактериальных биопленок [21, 22]. Происходит это благодаря высоким антибактериальным и гидролитическим свойствам гипохлорита натрия, из-за которых он способен растворять компоненты межбактериального матрикса биопленки.

Невозможно не упомянуть соли хлоргексидина (гидроксидхлорид и биглюконат), которые являются одними из сильнейших катионных антисептиков [12, 13]. Но в использовании данного ирриганта есть свой нюанс: он не имеет выраженного действия на структурированную биопленку за счет невозможности проникновения в глубокие слои матрикса, но способен приклепляться к дентину, тем самым полностью останавливая процесс биообразования.

Следовательно, рассмотрение антибактериальных свойств таких ирригантов, как гипохлорит натрия и хлоргексидин в отношении резистентных организмов *Enterococcus faecalis* и *Candida albicans* является достаточно сложной темой, требующей детализации.

ЦЕЛЬ

Анализ актуальных данных по бактерицидной эффективности гипохлорита натрия и хлоргексидина на резистентные биопленкообразующие микроорганизмы, такие как *Enterococcus faecalis* и *Candida albicans*.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Написание данной обзорной статьи выполнялось в ходе поиска в электронных базах данных Google Scholar, PubMed, а также приставейных списках литературы.

Поисковые термины включали «secondary infection in endodontics», «irrigation in dentistry», «antimicrobial effect of NaOCl», «the use of irrigation», «antimicrobial effect of chlorhexidine», «biofilms», «Candida root canal biofilms», «*E. Faecalis* biofilms».

Были включены публикации на основе следующих критериев включения:

1. Статьи, датированные 2015 годом и позднее.
2. Изучение актуальности данных по бактерицидной эффективности гипохлорита натрия и хлоргексидина.

3. Рассмотрение факторов, влияющих на эффективность действия различных ирригантов в условиях вторичной эндодонтической инфекции.

Рассмотрение и анализ статей производились поэтапно. Первым критерием отбора являлся выбор публикаций, названия которых включали в себя как минимум 1 поисковое значение. Далее исключались работы, датированные позднее, чем 2015 год. На последнем этапе было произведено изучение содержания полнотекстовых вариантов отобранных статей.

Данные Cochrane Collaboration были использованы нами для оценивания риска возникновения систематической ошибки. [38, 39], причем тесты были произведены на каждом из этапов отбора, согласно Higgins et al [39]. Уровни систематической ошибки, следующие: низкий – все критерии выполнены; умеренный – отсутствует один критерий; высокий – два или более критерия отсутствуют; неясный – мало деталей для принятия решения риске.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Были рассмотрены 73 статьи, из которых 10 приходилось на базу PubMed, 62 – Google Scholar и 1 ссылка

из списка литературы в найденной публикации. Произведя отбор по критериям исключения, итоговое количество работ составило 41. В отобранных статьях были проанализированы актуальные данные по бактерицидной эффективности эндодонтических ирригантов.

ОБСУЖДЕНИЕ

Неудачи эндодонтического лечения вызваны различными факторами и их сочетаниями, но решающую роль имеет возникновение вторичной эндодонтической инфекции. Вторичная колонизация возможна при несоответствующем протоколе работы на первичном приеме пациента (механическая и химическая обработка корневого канала), между посещениями, а также после, казалось бы, успешно проведенного лечения [1,2,4,7,10,26]. К сожалению, современные инструменты не способны в должной мере контактировать со стенками каналов, особенно суперокулярных и иррегулярных форм, отмечается уровень соприкосновения лишь в 35%, что диктует обязательное использование дезинфицирующих растворов [8]. Микроорганизмы вторичной колонизации зачастую проявляют выра-

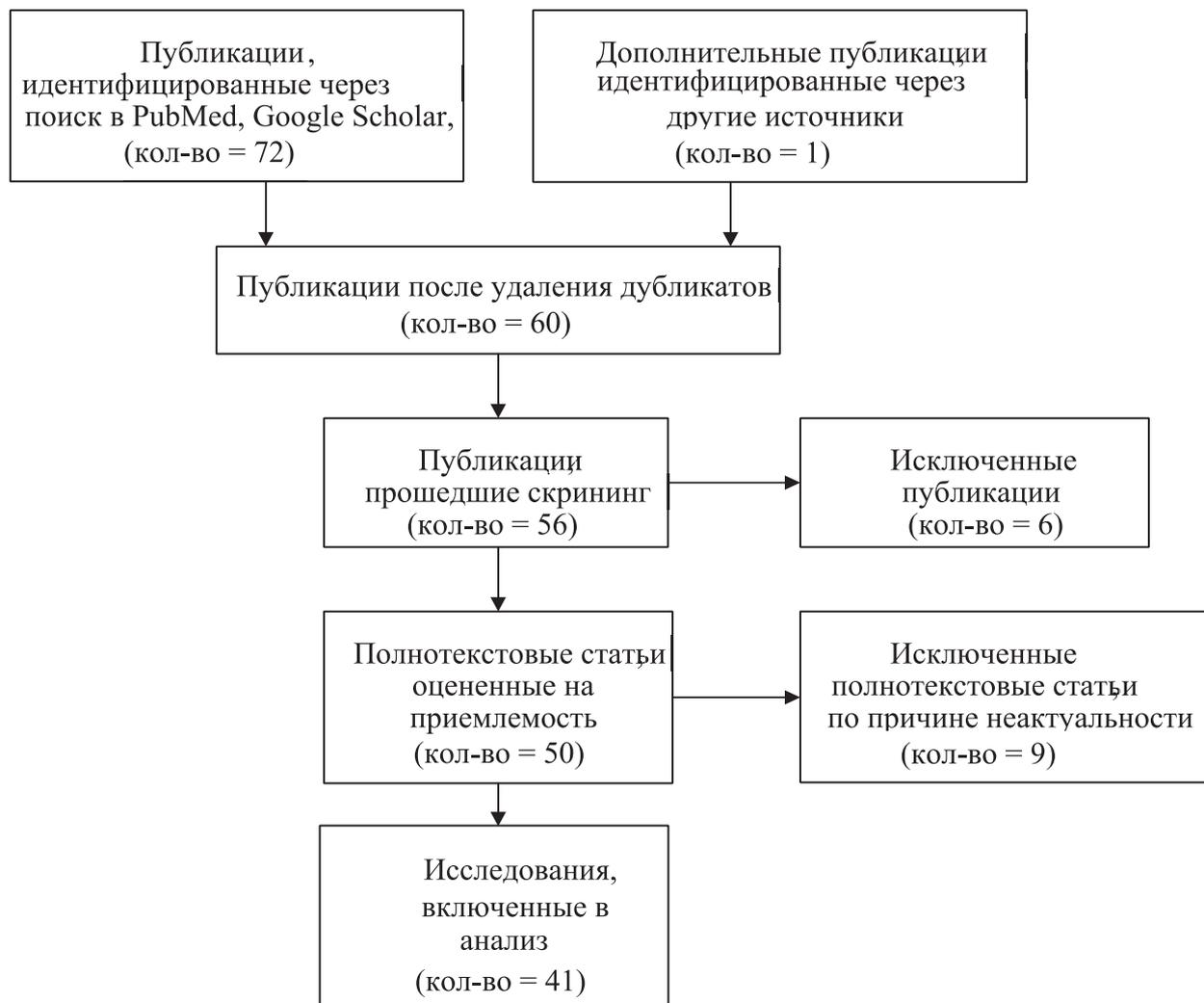


Схема 1. Процесс отбора статей [37].

Scheme 1. Article selection process [37].

женную резистентность к широко используемым на терапевтическом приеме antimicrobial ирригантам.

Элиминация бактерий и снижение микробной нагрузки – это основная цель эндодонтического лечения. Причем, исследованиями не выявлено то самое пороговое значение колоний МО в корневом канале, которое не способны подавить иммунные силы организма. Необходимо установить наиболее часто встречающиеся резистентные микроорганизмы и их факторы устойчивости для более точного, прицельного действия химиотерапевтических средств на эти бактерии. При персистирующей инфекции часто определяются факультативные и облигатные грамположительные анаэробы [3, 7, 11, 12, 13, 34]. Сложный и непредсказуемый характер анатомии системы корневых каналов и устойчивые к ирригантам биопленки, позволяющие бактериям в 1000-1500 раз быть более устойчивыми к фагоцитозу, антителам и antimicrobial препаратам, в том числе и ванкомицину (до 30% штаммов), усиливают трудности в эрадикации микробной биомассы.

E. Faecalis

По данным проанализированной литературы, преобладающим по частоте встречаемости микроорганизмом, опосредующим неудачи эндодонтического лечения и возникновение скудной вторичной инфекционной симптоматики, является *E. Faecalis*. Он выделяется в 29 – 77% случаев [3,4,5,7,18,26], причем в пределах корневого канала данные микроорганизмы находятся в конгломерате пристеночной биопленки, что определяет большую резистентность. Формирование биопленок *E. faecalis* состоит из нескольких последовательных этапов, включающих первичную адгезию микроорганизмов к поверхности интраканального дентина, т. е. образование микроколоний. Далее происходит процесс минерализации биопленки за счет растворения неорганической составляющей дентина под действием продуктов метаболизма МО. Также отмечена способность данных бактерий длительное время находиться в суровых условиях (температура выше 45 °C, детергенты, этанол, высокие и низкие значения pH), а также скудного питания, сохраняя способность к развитию биопленки, т. е. биообрастанию. Но, при недостатке питания наблюдается нерегулярный рост адгезивных клеточных сгустков, нарушение характерной структуры поверхностных агрегатов бактериальных клеточек и водных каналов [5, 6].

Наличие биопленок способствует транспозонному и плазмидному переносу генов среди колоний МО, в связи с чем происходит быстрое распространение устойчивости среди бактерий [5, 13]. Штаммы изолянта *E. Faecalis*, у которых отсутствовали кластеризованные регулярно чередующиеся короткие палиндромные повторы (CRISPR), проявляют более высокую устойчивость к некоторым ирригантам, высокие показатели биообрастания и генерируют значительные периапикальные повреждения. Отмечена большая резистентность представленных штаммов к 2% СНХ [11]. Авторами отмечено, что *E. Faecalis* обладает способностью к совместной агрегации с *F. nucleatum* [5]. Деструктивный характер бактерий способен к аккумуляции в пределах биопленки, так как она потенцирует вероятность взаимодействий компонентов микробиоты корневого канала.

Помимо устойчивости к противомикробным препаратам и способности адаптироваться к резким изменениям окружающей среды, проникновение *E. Faecalis*

в дентинные каналы может быть важным фактором в обсуждении его персистенции. Данный микроорганизм, при средних размерах в 1 микрон, может проникать в дентинные каналы, путем последовательного деления, на глубину 500 мкм и более. В некоторых экспериментальных моделях клетки находили вплоть до границы цемента с дентином [9, 24]. *E. Faecalis*, вследствие своей высокой способности к пенетрации дентина, определяет сложности к своему устранению ирригационными растворами из-за недоступности к свободному орошению.

Гипохлорит натрия

Гипохлорит натрия является широко используемым ирригационным раствором в эндодонтической практике вследствие своей способности растворять органические молекулы. NaOCl применяется в концентрациях от 0,5 до 6%, все из которых демонстрируют выраженные результаты. Он обладает широким неспецифическим спектром antimicrobial активности и хорошо зарекомендовал себя в снижении микробной нагрузки первичной колонизации. Одним из недостатков гипохлорита натрия, помимо пагубного воздействия на органические компоненты дентина, является высокое поверхностное натяжение, что ограничивает его проникновение в неровности системы корневых каналов, такие как глубинные отделы дентинных канальцев, перешейки и «плавники» [16]. Но какова активность NaOCl в отношении более резистентных микроорганизмов, таких как *E. Faecalis*?

При анализе литературных данных было выявлено некоторое расхождение авторов во мнениях, относительно успеха в использовании гипохлорита натрия в качестве ирриганта, элиминирующего *E. Faecalis*.

В одном из исследований, в котором antimicrobial активность была оценена методом диффузии веществ из лунки в толщу агара, было выявлено, что наибольшая зона ингибирования роста *E. Faecalis* наблюдалась при использовании NaOCl 3% и достигала, в среднем, 28,6 мм [19]. Преимущество гипохлорита натрия было продемонстрировано также в ряде других исследований: 5,25% NaOCl создал бактерицидный эффект в отношении *E. Faecalis*, в *S. Aureus* и *S. Albicans*, причем *E. Faecalis* были в должной мере элиминированы в течение 30 секунд вне зависимости от механической активации [14]. Также, наибольшая доля погибших биопленкообразующих организмов была обнаружена в группе 5,25% NaOCl, в диапазоне от 92,30 до 98,20%, по сравнению с 2% хлоргексидином, алексидином [21]. 6% гипохлорит натрия в работе, оценивающей количество колониеобразующих единиц (КОЕ) *E. Faecalis* у инфицированных им в течение 4 недель премоляров с истмусом, методом конфокальной лазерной сканирующей микроскопии (CLSM) и количества синтезированных молочной кислоты и полисахаридов, показал результаты элиминации МО на уровне 99%, даже в труднодоступных зонах корневых каналов, что было статистически значимо в сравнении с другими используемыми в представленном исследовании ирригационными растворами [22].

NaOCl в высоких концентрациях имеет большое количество недиссоциированной хлорной кислоты (HClO) в растворе, что непосредственно связано с его эффективностью в отношении микроорганизмов, вследствие чего можно предположить, что даже длительная экспозиция низких концентраций гипохлорита будет не столь активно действовать на резистентные микроорганизмы. Низкие результаты в плане тормо-

жения роста и гибели МО, полученные при использовании 1% NaOCl, вероятно, были обусловлены низкой концентрацией HClO, что способствовало сопротивлению штаммов *E. Faecalis*, организованных в виде структурированной биопленки [20].

В подтверждение вышесказанного приведем результаты исследования Frough-Reyhani и соавторов, получивших данные о том, что после применения 1% раствора NaOCl с 10 минутной экспозицией, количество бактериальных колоний зрелых биопленок (4,6,10 недель) не было полностью уменьшено, что в свою очередь связано с процессом дальнейшего созревания биопленки и ее кальцификации. Кроме того, зрелая биопленка обеспечивает среду, которая является защитным фактором для бактерий (перенос генов, барьерные функции матрикса, более медленное размножение МО в пределах матрикса, наличие ферментов устойчивости). Эффективность 2,5% и 5% концентраций в устранении биопленок 6- и 8-недельного возраста была продемонстрирована в данном исследовании [25].

Бала показана статистически значимая разница в противомикробной активности 2,61% NaOCl по сравнению с 0,2% CHX, что авторы связывали с выраженным окислительным потенциалом паркана [16]. Нарушение жизнедеятельности МО происходит за счет необратимого сульфгидрильного окисления ферментов бактерий, деструктивного действия на ДНК клетки.

Ранее в работе было указано, что те штаммы *E. Faecalis*, которые не имеют палиндромных повторов генов являются более устойчивыми к ирригантам. В исследованной публикации авторами было выявлено, что МО были восприимчивы к NaOCl независимо от того, имели они детерминанты CRISPR-cas или нет [11].

Трехнедельный качественный анализ биопленки показал сходное ингибирование роста бактерий при использовании 3% гипохлорита натрия, 2% хлоргексидина и хитозана, по сравнению с группой физиологического раствора, который показала наличие роста бактерий [23]. Также, сходные выводы авторов были продемонстрированы в некоторых работах, и говорили об одинаковой антимикробной активности 2% хлоргексидина и 5% или 5,25% NaOCl [18, 20].

При изучении влияния гипохлорита на биопленку *E. faecalis* авторы обнаружили, что даже длительная экспозиция (в течение 5 минут) данного ирриганта не способна подействовать в должной мере на ванкомицин-резистентный штамм (VRE) представленного микроорганизма, что приводит к неполной элиминации на уровне до 90% [18]. По сравнению с разбавленными или насыщенными растворами *A. Vera* NaOCl проявляет статистически большую антимикробную активность [17].

Некоторыми авторами была отмечена большая активность хлоргексидина в отношении элиминации биопленок *E. Faecalis* по сравнению с гипохлоритом натрия, о чем будет сказано ниже.

Хлоргексидин

Хлоргексидин является средством с широкой противомикробной активностью и в эндодонтии, зачастую, применяется в виде 2% раствора. Принцип работы CHX построен на процессе нарушения осмотического равновесия микроорганизма путем взаимодействия с отрицательно заряженными фосфатными группами мембраны, с последующими утечкой клеточного содержимого, в том числе и АТФ, что приводит к распаду и гибели клетки. Он обладает низкой степе-

ню токсичности по сравнению с гипохлоритом натрия и так называемой субстантивностью, то есть способностью адсорбироваться на отрицательно заряженных поверхностях, таких как поверхность дентина, и медленно высвобождаться в просвет корневого канала, следовательно, сохраняя длительную антимикробную активность при наличии химической стабильности. При более высоких концентрациях CHX оказывает бактерицидное действие вследствие осаждения и/или коагуляции бактериальной цитоплазмы [13].

По данным некоторых исследований, 2% хлоргексидин оказывал выраженное бактерицидное действие на *E. Faecalis*. Так, было отмечено, что комбинация 2% CHX и 0,2% цетримиды в качестве конечного ирриганта проявляет максимальную остаточную и антимикробную активность на биопленке *E. Faecalis*. Цетримид облегчает разрушение матрицы, позволяя хлоргексидину действовать на обсуждаемые микроорганизмы более прицельно, что приводит к большему шансу успешного исхода эндодонтического лечения [13, 16].

Говоря о длительности эффекта данного раствора, стоит отметить тот факт, что он способен осаждаться на поверхности дентина корневого канала и способствовать профилактике реконтаминации пристеночного интраканального дентина на протяжении некоего периода времени. Так, данные некоторые проведенных ранее исследований говорят о том, что хлоргексидин способен сохраняться в пределах корневого канала в промежутки времени от 12 часов до 7 дней, а по некоторым заверениям и до двух месяцев [27]. 2% CHX, по данным [26] способен устранить до 99,93% бактерий в биопленке *E. Faecalis*.

Бактерицидное действие CHX (2%) на *E. Faecalis*, *S. Aureus*, и кандиды, ассоциированные в биопленки было обнаружено через 1 секунду. Минимальная ингибирующая концентрация CHX, от которой нарушается нормальная жизнедеятельность 90% микроорганизмов, колеблется от 0,032 до 0,040 мг/мл для Gr+ и Gr-МО. Концентрации CHX 0,051 мг/мл и 0,066 мг/мл были определены спустя 48 часов и 7 дней после медикаментозной обработки, что говорит о его антибактериальной долгосрочной эффективности [27].

Авторами было выдвинуто предположение о том, что хлоргексидин является отличным ирригантом при наличии микроорганизмов вторичной колонизации. Данное высказывание в той или иной степени может найти подтверждение в результатах следующих исследований: 2% CHX показал наиболее эффективное действие в 76,81% по отношению к редукции кое по сравнению с 5% NaOCl (70,02%), 1% NaOCl (55,97%) и контролем [20]. В другой работе были получены схожие данные – 2% хлоргексидин показал более высокую активность против исследуемых патогенов, чем гипохлорит натрия [15]. Отмечено выраженное действие на ванкомицин-резистентные *E. faecalis*, только 5% CHX могли достичь 100% элиминации МО, в то время как 2,5% CHX имел показатель в 99,9% [18].

Антимикробная активность CHX более выражена против планктонных бактерий по сравнению с МО, ассоциированными в биопленки. По сравнению с NaOCl, исследования *ex-vivo* с использованием моноспецифических и многовидовых биопленок, выращенных на поверхностях дентина и внутри дентинных канальцев, показали, что CHX менее эффективен, чем NaOCl. Поэтому одним из существенных минусов хлоргексидина является его неспособность к проникновению вглубь биопленки, так он не обладает гидролитической актив-

ностью, не способен разрушить компоненты межмикробного матрикса, например декстраны, вследствие чего вся основная антибактериальная активность кумулируется на поверхности микробного сообщества и в зоне проникновения водных канальцев.

Тем не менее, СНХ проявляет некоторую цитотоксичность по отношению к фибробластам человека и стволовым клеткам апикального сосочка [30,31], и согласно предположениям авторов, более цитотоксичен, чем NaOCl при той же концентрации [30], что он не может играть роль основного ирриганта, за исключением случаев повышенной чувствительности к NaOCl.

Таким образом, несмотря на то, что СНХ был предложен в качестве замены NaOCl [32], в настоящее время признано, что при непосредственном применении данного ирриганта на терапевтическом приеме, а не в пределах эксперимента, изолированно при лечении вторичной эндодонтической инфекции возможны дальнейшие неудачи. Как было сказано ранее, СНХ хорошо показывает себя в профилактике реинфекции корневого канала вследствие субстантивности, поэтому более рационально использовать его в качестве конечного ирриганта.

C. Albicans

При исследовании вторичной эндодонтической инфекции также стоит уделить внимание *C. Albicans* (биоопленкообразующие дрожжи и наиболее распространенный эукариотический микроорганизм при эндодонтических инфекциях), которые также, при колонизации корневого канала, могут привести к неудаче лечения. Их распространенность колеблется на уровне 20-25% и достаточно часто в систему корневых каналов они попадают в ходе проведения открытой методики лечения периодонтитов. Кандиды способны приспосабливаться к суровым условиям, обладают поверхностной адгезией и сохраняют свои факторы вирулентности на достаточно долгий период времени, что ведет к проникновению гифов гриба в глубокие участки дентинных канальцев [27,29,35]. Клинически важные виды кандиды хорошо растут *in vitro* в диапазоне pH 3,0-8,0 [35]. Было показано, что высокие концентрации гипохлорита натрия способны устранить до 100% *C. Albicans* [28].

В различных исследованиях изучалось влияние концентраций NaOCl на *C. Albicans*. В одном из обзоров отмечено, что при применении 3% NaOCl в течение 5 мин на 24-часовой биоопленке некоторые клетки *C. albicans* были все еще жизнеспособны и способны к дальнейшей регенерации, что в корне разнилось с данными также обсуждаемой в представленной статье публикации Waltimo et al., в которой концентрации 0,5% и 5% NaOCl полностью элиминировали *C. Albicans* за 30 секунд ирригации [33]. При составлении модели исследования необходимо принимать во внимание тот факт, что жизнедеятельность организмов корневого канала, в том числе и кандид, сопряжена с биоопленками, поэтому они значительно более толерантны к анти-

микробным препаратам, чем свободные от планктона клетки, что в свою очередь отражается на результатах экспериментов.

В одной из более ранних публикаций эффективность 2% хлоргексидина и 6% гипохлорита натрия против *C. Albicans* была на высоком уровне и позволила в должной степени элиминировать эти дрожжеподобные грибы [36]. Также выдвинуты рекомендации по использованию непосредственно противогрибковых препаратов, например, флуконазол, так как в экспериментальной среде он показал наилучшую противогрибковую эффективность, по сравнению с меньшей активностью у 3% NaOCl и 17% ЭДТА в течение одной минуты ирригации [35]. Возможно, NaOCl показывает в эксперименте меньшую эффективность вследствие своего высокого поверхностного натяжения, что препятствует его проникновению в труднодоступные участки системы корневых каналов, где могут аккумулироваться микроорганизмы и грибы. 17% ЭДТА рекомендована для устранения смазанного слоя, ее антимикробный и антифунгальный эффект достаточно сомнителен.

ВЫВОДЫ

Трудности при проведении эндодонтического лечения опосредованы сложной анатомией системы корневых каналов, а также наличием микробных конгломератов, именуемых биоопленками, что придает микроорганизмам выраженную резистентность к применяемым медикаментозным средствам.

Достаточно часто в качестве микроорганизмов, опосредующих возникновение вторичной эндодонтической инфекции со скудной клинической симптоматикой, выступают *E. Faecalis* и *C. Albicans*, способных к биообрастанию. Они выказывают некоторую устойчивость, по сравнению с МО первичной колонизации, к широко используемым ирригантам (гипохлорит натрия, хлоргексидин).

В ходе исследования научной литературы было замечено расхождение авторов публикаций во мнениях относительно «золотого стандарта» медикаментозной обработки корневых каналов при наличии *E. Faecalis* и *C. Albicans*. Согласно суммации литературных данных, ни один из обсуждаемых ирригационных растворов в широко используемых клиницистами концентрациях (гипохлорит натрия 3%, хлоргексидин 2%) не способен полностью устранить *E. Faecalis* и *C. Albicans* из системы корневых каналов, в том числе и труднодоступных мест (перешейки, плавники). Возможно использование высоких концентраций NaOCl (5,25%, 6%) для терапии вторичной эндодонтической инфекции, но не стоит забывать о его протеолитическом действии на коллаген дентина. Хлоргексидин 2% рекомендуется в качестве конечного раствора для профилактики реколонизации поверхности дентина корневого канала.

Дальнейший поиск ирригантов и методик их активации, способных полностью элиминировать устойчивые микроорганизмы, имеет первостепенное значение.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES:

1. Zargar N, Marashi MA, Ashraf H, Hakopian R, Beigi P. Identification of microorganisms in persistent/secondary endodontic infections with respect to clinical and radiographic findings: bacterial culture and molecular detection. *Iran J Microbiol.* 2019;11(2):120-128.
2. Pourhajibagher M, Ghorbanzadeh R, Parker S, Chiniforush N, Bahador A. The evaluation of cultivable microbiota profile in patients with secondary endodontic infection before and after photo-activated disinfection. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2017 Jun;18:198-203.

3. M. Pourhajibagher, A. Bahador. Is antimicrobial agents can considered as effective weapons against endodontic infections by *Enterococcus faecalis*? *Der Pharma Chemica.* 2015; 7: 196-200.
4. M.E. Łysakowska, A. Ciebada-Adamiec, M. Sienkiewicz, J. Sokołowski, K. Banaszek. The cultivable microbiota of primary and secondary infected root canals, their susceptibility to antibiotics and association with the signs and symptoms of infection. *Int. Endod. J.* 2016; 49: 422-430.

5. Jhajharia K, Parolia A, Shetty KV, Mehta LK. Biofilm in endodontics: A review. *J Int Soc Prev Community Dent.* 2015;5(1):1-12.
6. Behnam Bolhari, Maryam Pourhajibagher, Farzaneh Bazarjani, Nasim Chiniforush, Mehdi Rostami Rad, Salma Pirmoazen, Abbas Bahador. Ex vivo assessment of synergic effect of chlorhexidine for enhancing antimicrobial photodynamic therapy efficiency on expression patterns of biofilm-associated genes of *Enterococcus faecalis*. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy.* 2018; 22: 227-232.
7. Pourhajibagher M, Ghorbanzadeh R, Bahador A. Culture-dependent approaches to explore the prevalence of root canal pathogens from endodontic infections. *Braz Oral Res.* 2017 Dec 18;31:e108.
8. Ye WH, Fan B, Purcell W, Meghil MM, Cutler CW, Bergeron BE, Ma JZ, Tay FR, Niu LN. Anti-biofilm efficacy of root canal irrigants against in-situ *Enterococcus faecalis* biofilms in root canals, isthmuses and dentinal tubules. *J Dent.* 2018 Dec;79:68-76.
9. Sun X, Wang S, Yang Y, Luo C, Hou B. Study of invasion and colonization of *E. faecalis* in microtubes by a novel device. *Biomed Microdevices.* 2016 Oct;18(5):82.
10. Mallya L, Shenoy R, Mala K, Shenoy S. Evaluation of the antimicrobial efficacy of 20% Punica granatum, 0.2% chlorhexidine gluconate, and 2.5% sodium hypochlorite used alone or in combinations against *Enterococcus faecalis*: An in-vitro study. *J Conserv Dent.* 2019;22(4):367-370.
11. Tong Z, Du Y, Ling J, Huang L, Ma J. Relevance of the clustered regularly interspaced short palindromic repeats of *Enterococcus faecalis* strains isolated from retreatment root canals on periapical lesions, resistance to irrigants and biofilms. *Exp Ther Med.* 2017 Dec;14(6):5491-5496.
12. Diogo P, Fernandes C, Caramelo F, Mota M, Miranda IM, Faustino MAF, Neves MGPMS, Uliana MP, de Oliveira KT, Santos JM, Gonçalves T. Antimicrobial Photodynamic Therapy against Endodontic *Enterococcus faecalis* and *Candida albicans* Mono and Mixed Biofilms in the Presence of Photosensitizers: A Comparative Study with Classical Endodontic Irrigants. *Front Microbiol.* 2017 Mar 30;8:498.
13. Neelakantan P, Romero M, Vera J, Daoud U, Khan AU, Yan A, Cheung GSP. Biofilms in Endodontics-Current Status and Future Directions. *Int J Mol Sci.* 2017 Aug 11;18(8):1748.
14. Ghivari SB, Bhattacharya H, Bhat KG, Pujar MA. Antimicrobial activity of root canal irrigants against biofilm forming pathogens- An in vitro study. *J Conserv Dent.* 2017;20(3):147-151.
15. Jose J, Krishnamma S, Peedikayil F, Aman S, Tomy N, Mariodan JP. Comparative Evaluation of Antimicrobial Activity of QMIX, 2.5% Sodium Hypochlorite, 2% Chlorhexidine, Guava Leaf Extract and Aloe Vera Extract Against *Enterococcus faecalis* and *Candida albicans* – An in-vitro Study. *J Clin Diagn Res.* 2016;10(5):ZC20-ZC23.
16. Giardino L, Estrela C, Generali L, Mohammadi Z, Asgary S. The in vitro Effect of Irrigants with Low Surface Tension on *Enterococcus faecalis*. *Iran Endod J.* 2015;10(3):174-178.
17. Karkare SR, Ahire NP, Khedkar SU. Comparative evaluation of antimicrobial activity of hydroalcoholic extract of Aloe vera, garlic, and 5% sodium hypochlorite as root canal irrigants against *Enterococcus faecalis*: An in vitro study. *J Indian Soc Pedod Prev Dent* 2015;33:274-8.
18. Ravinanthan M, Hegde MN, Shetty VA, Kumari S. Antimicrobial assay of combination surfactant irrigant regimen on vancomycin-resistant *Enterococcus faecalis*. An in vitro direct contact test. *Dent Res J (Isfahan).* 2018;15(6):397-403.
19. Babaji P, Jagtap K, Lau H, Bansal N, Thajuraj S, Sondhi P. Comparative evaluation of antimicrobial effect of herbal root canal irrigants (*Morinda citrifolia*, *Azadirachta indica*, *Aloe vera*) with sodium hypochlorite: An in vitro study. *J Int Soc Prev Community Dent.* 2016;6(3):196-199.
20. de Almeida J, Cechella BC, Bernardi AV, de Lima Pimenta A, Felipe WT. Effectiveness of nanoparticles solutions and conventional endodontic irrigants against *Enterococcus faecalis* biofilm. *Indian J Dent Res* 2018;29:347-51.
21. Bukhary S, Balto H. Antibacterial Efficacy of Octenisept, Alexidine, Chlorhexidine, and Sodium Hypochlorite against *Enterococcus faecalis* Biofilms. *J Endod.* 2017 Apr;43(4):643-647.
22. e WH, Fan B, Purcell W, Meghil MM, Cutler CW, Bergeron BE, Ma JZ, Tay FR, Niu LN. Anti-biofilm efficacy of root canal irrigants against in-situ *Enterococcus faecalis* biofilms in root canals, isthmuses and dentinal tubules. *J Dent.* 2018 Dec;79:68-76.
23. Yadav P, Chaudhary S, Saxena RK, Talwar S, Yadav S. Evaluation of Antimicrobial and Antifungal efficacy of Chitosan as endodontic irrigant against *Enterococcus faecalis* and *Candida Albicans* Biofilm formed on tooth substrate. *J Clin Exp Dent.* 2017 Mar 1;9(3):e361-e367.
24. Liu Z, Feng X, Wang X, Yang S, Mao J, Gong S. Quercetin as an Auxiliary Endodontic Irrigant for Root Canal Treatment: Anti-Biofilm and Dentin Collagen-Stabilizing Effects In Vitro. *Materials (Basel).* 2021 Mar 3;14(5):1178.
25. Frough-Reyhani M, Ghasemi N, Soroush-Barhaghi M, Amini M, Gholizadeh Y. Antimicrobial efficacy of different concentration of sodium hypochlorite on the biofilm of *Enterococcus faecalis* at different stages of development. *J Clin Exp Dent.* 2016;8(5):e480-e484.
26. Zhang R, Chen M, Lu Y, Guo X, Qiao F, Wu L. Antibacterial and residual antimicrobial activities against *Enterococcus faecalis* biofilm: A comparison between EDTA, chlorhexidine, cetrimide, MTAD and QMIX. *Sci Rep.* 2015 Aug 6;5:12944.
27. Böttcher DE, Sehnem NT, Montagner F, Fatturi Parolo CC, Grecca FS. Evaluation of the Effect of *Enterococcus faecalis* Biofilm on the 2% Chlorhexidine Substantivity: An In Vitro Study. *J Endod.* 2015 Aug;41(8):1364-70.
28. Sedigh-Shams M, Badiie P, Adl A, Sarab MD, Abbaszadegan A, Nabavizadeh M. In vitro comparison of antimicrobial effect of sodium hypochlorite solution and *Zataria multiflora* essential oil as irrigants in root canals contaminated with *Candida albicans*. *J Conserv Dent.* 2016;19(1):101-105.
29. Mergoni G, Percudani D, Lodi G, Bertani P, Manfredi M. Prevalence of *Candida* Species in Endodontic Infections: Systematic Review and Meta-analysis. *J Endod.* 2018 Nov;44(11):1616-1625.e9.
30. Vouzara T, Koulaouzidou E, Ziouti F, Economides N. Combined and independent cytotoxicity of sodium hypochlorite, ethylenediaminetetraacetic acid and chlorhexidine. *Int Endod J* 2016;49:764-773.
31. Scott MB 2nd, Zilinski GS, Kirkpatrick TC, Himel VT, Sabey KA, Lallier TE. The effects of irrigants on the survival of human stem cells of the apical papilla, including endocytosis. *J Endod* 2018;44:263-268.
32. Ma J, Tong Z, Ling J, Liu H, Wei X. The effects of sodium hypochlorite and chlorhexidine irrigants on the antibacterial activities of alkaline media against *Enterococcus faecalis*. *Arch Oral Biol.* 2015 Jul;60(7):1075-81.
33. Alshanta OA, Shaban S, Nile CJ, McLean W, Ramage G. *Candida albicans* Biofilm Heterogeneity and Tolerance of Clinical Isolates: Implications for Secondary Endodontic Infections. *Antibiotics (Basel).* 2019 Oct 30;8(4):204.
34. Moradi Eslami L, Vatanpour M, Aminzadeh N, Mehrvarzfar P, Taheri S. The comparison of intracanal medicaments, diode laser and photodynamic therapy on removing the biofilm of *Enterococcus faecalis* and *Candida albicans* in the root canal system (ex-vivo study). *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2019 Jun;26:157-161.
35. Roy, Monojit, and Tirthankar Bhaumik. Comparative evaluation of effectiveness of 3% Sodium hypochlorite, 17% Ethelene diamine tetra-acetic acid (EDTA) and Fluconazole on *Candida Albicans*—An in vitro study. *International Journal of Innovative Research In Dental Sciences.* 2017; 6(2): 5.
36. Mohammadi Z., Asgary S., Antifungal Activity of Endodontic Irrigants, *IEJ Iranian Endodontic Journal* 2015;10(2): 144-147.
37. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Ann Intern Med.* 2009 Aug 18;151(4):264-9.
38. Higgins J.P.T., Altman D.G. In: *Assessing Risk of Bias in Included Studies.* Higgins J.P.T., Green S., editors. Wiley Blackwell; Hoboken, NJ, USA: 2008.
39. Higgins J.P.T., Altman D.G., Gøtzsche P.C., Jüni P, Moher D., Oxman A.D., Savović J., Schulz K.F., Weeks L., Sterne J.A. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ.* 2011;343:d5928.
40. Ismail, Sajeela, Amith Adyanthaya, and Natta Sreelakshmi. Intracanal irrigants in pediatric endodontics: A review. *Int J Appl Dent Sci* 3.4 (2017): 246-251.
41. Cumbo, Enzo, Dario Melilli, and Giuseppe Gallina. Irrigants in endodontics: A review. *International Journal of Clinical Dentistry* 12.1 (2019): 37-62.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Хабадзе З.С. – к.м.н., доцент кафедры Терапевтической стоматологии, ORCID ID: 0000-0002-7257-5503

Генералова Ю. А. – студент.

Шубаева В.С. – студент.

Исмаилов Ф.Р. – аспирант кафедры Терапевтической стоматологии.

Шерозия М.Г. – студент.

Недашковский А.А. – студент.

Негорелова Я.А. – студент.

Медицинский институт Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов» (РУДН), Москва, Россия.

AUTHOR INFORMATION:

Z.S. Khabadze – Ph.D., Associate Professor, Department of Therapeutic Dentistry, ORCID ID: 0000-0002-7257-5503.

Yu.A. Generalova – student.

V.S. Shubaeva – student.

F.R. Ismailov – Postgraduate Student, Department of Therapeutic Dentistry.

A.A. Nedashkovsky – student.

M.G. Sheroziia – student.

Ya.A. Negorelova – student.

Medical Institute RUDN University, Moscow, Russia.

Координаты для связи с авторами / Coordinates for communication with authors:

Хабадзе З.С. / Z.S. Khabadze, dr.zura@mail.ru