

государственного медицинского университета 2018; 17 (3): 16–24). DOI: 10.22263/2312–4156.2018.3.16.

4. Dmitrieva LA, Pivovarov Yul, Lebedev VF. Relationship of immune status indicators and hormonal profile in patients with coxarthrosis. *Acta Biomedica Scientifica* 2019; 4 (6): 13–9. Russian (Дмитриева Л. А., Пивоваров Ю. И., Лебедев В. Ф. Характер взаимосвязей показателей иммунного статуса и гормонального профиля у пациентов с коксартрозом. *Acta Biomedica Scientifica* 2019; 4 (6): 13–9). DOI: 10.29413/ABS.2019–4.6.2.

5. Babushkina IV, Bondarenko AS, Mamonova IA, et al. The role of microbial associations in the development of implant-associated infection after primary total knee replacement. *Saratov Journal of Medical Scientific Research* 2018; 14 (3): 492–7. Russian (Бабушкина И. В., Бондаренко А. С. Мамонова И. А. и др. Роль микробных ассоциаций в развитии имплантат-ассоциированной инфекции после первичного эндопротезирования коленного сустава. *Саратовский научно-медицинский журнал* 2018; 14 (3): 492–7).

6. Shoji MM, Chen AF. Biofilms in periprosthetic joint infections: a review of diagnostic modalities, current treatments, and future directions. *J Knee Surg* 2020; 33 (2): 119–31. DOI: 10.1055/s-0040–1701214.

7. Kuznetsova EI, Chepeleva MV, Kamshilov BV. Phagocytic activity values of peripheral blood neutrophils in patients with developed endoprosthesis instability in the long-term periods after implantation of large joints. *Genij Ortopedii* 2011; (4): 82–4. Russian (Кузнецова Е. И., Чепелева М. В., Камшилов Б. В. Показатели фагоцитарной активности нейтрофилов периферической крови у больных с развившейся нестабильностью эндопротеза в отдаленные сроки после имплантации крупных суставов. *Гений ортопедии* 2011; (4): 82–4).

8. Voloshin VP, Eremin AV, Lekishvili MV, et al. Two stage surgical for deep periprosthetic infection of the hip joint. *Zdravooxranenie Dalnego Vostoka* 2016; (4): 35–42. Russian (Волошин В. П., Еремин А. В., Лекишвили М. В. и др. Тотальное замещение тазобедренного сустава при глубокой пери-

протезной инфекции. *Здравоохранение Дальнего Востока* 2016; (4): 35–42).

9. Kilmetov TA. The nature of changes in the immunological status in complications after arthroplasty of large joints. In: *Actual problems of diagnosis and treatment of musculoskeletal system diseases and injuries. Collection of papers of the All-Russian Scientific and Practical Conference. Kazan, November 20–21, 2019*; p. 33–5. Russian (Кильметов Т. А. Характер изменения иммунологического статуса при инфекционных осложнениях после эндопротезирования крупных суставов. В кн.: *Актуальные проблемы диагностики и лечения заболеваний и повреждений опорно-двигательного аппарата: сб. материалов Всерос. науч.-практ. конференции. Казань, 20–21 нояб. 2019 г.*; с. 33–5).

10. Vasilev NV, Odintsov YuN, Fedorov YuV. Determination of the phagocytic reaction of neurophilic blood leukocytes. In: *Medical laboratory technology and diagnostics. Reference book in 2 vol.*, ed. AI Karpishchenko. Saint-Petersburg, 1999. Vol. 2, p. 294. Russian (Васильев Н. В., Одинцов Ю. Н., Федоров Ю. В. Медицинские лабораторные технологии и диагностика в 2 т.: справочник/под ред. А. И. Карпищенко. СПб., 1999. Т. 2, с. 294).

11. Kuznetsova EI, Chepeleva MV, Kamshilov BV. Endoprosthetics influence on phagocytic activity of peripheral blood neutrophils. *Genij Ortopedii* 2011; (1): 91–3. Russian (Кузнецова Е. И., Чепелева М. В., Б. В. Камшилов. Влияние эндопротезирования на фагоцитарную активность нейтрофилов периферической крови. *Гений ортопедии* 2011; (1): 91–3).

12. Berdyugina OV. Study of immunological blood parameters reflecting the body's response to cement and cementless endoprosthesis fixation. In: *Selected topics in hip surgery. Saint-Petersburg, 2016*; p. 63–8. Russian (Бердюгина О. В. Изучение иммунологических показателей крови, отражающих реакцию организма на цементную и бесцементную фиксацию эндопротеза. В сб.: *Избранные вопросы хирургии тазобедренного сустава. Санкт-Петербург, 2016*; с. 63–8).

УДК 616–002.2:616–035.2

Оригинальная статья

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ АПРОБАЦИЯ СИСТЕМЫ АДРЕСНОЙ ДОСТАВКИ ТАНИНОВОЙ КИСЛОТЫ ДЛЯ КОРРЕКЦИИ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ ТКАНЕЙ ПАРОДОНТА

А. А. Савкина — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, младший научный сотрудник центральной научно-исследовательской лаборатории; **Е. В. Ленгерт** — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, младший научный сотрудник центральной научно-исследовательской лаборатории; **А. В. Ермаков** — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, младший научный сотрудник центральной научно-исследовательской лаборатории; **Э. Б. Попыхова** — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, старший научный сотрудник центральной научно-исследовательской лаборатории; **Т. В. Степанова** — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, младший научный сотрудник центральной научно-исследовательской лаборатории; **А. Н. Иванов** — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, заведующий центральной научно-исследовательской лабораторией, доктор медицинских наук.

EXPERIMENTAL TESTING OF THE TARGET DELIVERY SYSTEM OF TANNIC ACID FOR PERIODONTAL MICROCIRCULATION CORRECTION

A. A. Savkina — Saratov State Medical University n. a. V. I. Razumovsky, Junior Research Assistant of Central Scientific Research Laboratory; **E. V. Lengert** — Saratov State Medical University n. a. V. I. Razumovsky, Junior Research Assistant of Central Scientific Research Laboratory; **A. V. Ermakov** — Saratov State Medical University n. a. V. I. Razumovsky, Junior Research Assistant of Central Scientific Research Laboratory; **E. B. Popikhova** — Saratov State Medical University n. a. V. I. Razumovsky, Senior Research Assistant of Central Scientific Research Laboratory; **T. V. Stepanova** — Saratov State Medical University n. a. V. I. Razumovsky, Junior Research Assistant of Central Scientific Research Laboratory; **A. N. Ivanov** — Saratov State Medical University n. a. V. I. Razumovsky, Head of Central Scientific Research Laboratory, DSc.

Дата поступления — 28.07.2021 г.

Дата принятия в печать — 10.09.2021 г.

Савкина А. А., Ленгерт Е. В., Ермаков А. В., Попыхова Э. Б., Степанова Т. В., Иванов А. Н. Экспериментальная апробация системы адресной доставки таниновой кислоты для коррекции микроциркуляции тканей пародонта. *Саратовский научно-медицинский журнал* 2021; 17 (3): 494–500.

Цель: оценить влияние системы адресной доставки таниновой кислоты (ТК) в составе серебряных альгинатных микрокапсул на состояние микроциркуляторного русла десен у крыс с интактным пародонтом и экспериментальным пародонтитом. **Материал и методы.** Исследования проведены на 90 крысах, разделенных на шесть групп: контрольная группа, две группы с интактным пародонтом, которым однократно наносили гель с микрокапсулами, не загруженными и загруженными ТК, группа крыс с экспериментальным пародонтитом, две

группы с пародонтитом, которым выполнялось нанесение геля с микрокапсулами, без ТК и с ее загрузкой. Оценивали перфузию десны и механизмы модуляции кровотока методом лазерной доплеровской флоуметрии. **Результаты.** Аппликация геля, содержащего серебряные микрокапсулы, на интактную десну у крыс вызывает транзиторное повышение перфузии на 7,5% и активацию модуляции микрокровотока. Загрузка микрокапсул ТК позволяет снизить выраженность транзиторных изменений микроциркуляции. Использование у крыс с пародонтитом геля с капсулами, загруженными ТК, позволяет добиться более выраженной нормализации перфузии и механизмов модуляции микрокровотока, чем применение геля, содержащего микрокапсулы без активных компонентов. **Заключение.** Загрузка микрокапсул с ионами серебра ТК позволяет снизить раздражающее воздействие на десны, а также способствует повышению эффективности коррекции микроциркуляторных нарушений при пародонтите.

Ключевые слова: пародонтит, микроциркуляция, таниновая кислота.

Savkina AA, Lengert EV, Ermakov AV, Popykhova EB, Stepanova TV, Ivanov AN. Experimental testing of the target delivery system of tannic acid for periodontal microcirculation correction. Saratov Journal of Medical Scientific Research 2021; 17 (3): 494–500.

Objective: to study the effect of the targeted delivery system based on tannic acid within silver alginate framework microcapsules on the gums microvasculature state in rats with intact periodontium and with experimental model periodontitis. **Material and Methods.** The studies were carried out using 90 white rats, divided into six groups, including a control group, 2 groups with intact periodontium, a gel with microcapsules not loaded and loaded with tannic acid was applied once, a group of rats with experimental periodontitis, 2 groups of animals with periodontitis, which were applied gel with microcapsules, without tannic acid and with its loading. In animals, gingival perfusion and blood flow modulation mechanisms were assessed using laser Doppler flowmetry. **Results.** Application of a gel containing silver microcapsules to an intact gum in rats causes a 7.5% transient increase in perfusion and activation of microcirculation modulation. Loading the microcapsules with tannin acid reduces the severity of transient changes in microcirculation. The use of a gel with capsules loaded with tannic acid in rats with periodontitis makes it possible to achieve a more pronounced normalization of perfusion and mechanisms of microcirculation modulation than the use of a gel containing microcapsules without active components. **Conclusion.** Loading of alginate microcapsules with silver ions and tannic acid allows reducing the irritating effect on the gingival mucosa accompanied by increase in the efficiency of microcirculatory disorders correction in experimental model periodontitis.

Keywords: periodontitis, microcirculation, tannin acid.

Введение. Центры контроля и профилактики заболеваний сообщают о высокой распространенности различных форм пародонтита среди 47% людей в возрасте 30 лет и старше. Заболевания пародонта сопровождаются системным воспалением, связанным со многими хроническими заболеваниями [1]. Последние достижения в области нанотехнологий позволили разработать новые терапевтические материалы для лечения пародонтита [2, 3]. Обширные исследования выявили высокую антибактериальную активность в отношении широкого круга патогенных микроорганизмов, в том числе вызывающих заболевания пародонта, у наночастиц серебра (AgNP). Наночастицы AgNP успешно применяются в других областях стоматологии для предотвращения образования биопленок на поверхности стоматологических биоматериалов [4]. Разнообразие подходов к синтезу комплексов полимер/AgNPs позволило улучшить терапевтическую функцию наночастиц и их применение в клинической практике [5]. Многие исследования продемонстрировали высокую эффективность AgNP при лечении микробных инфекций [6, 7], что определяет перспективы их применения для лечения хронического генерализованного пародонтита, основным этиологическим фактором которого являются пародонтопатогенные бактерии.

Сегодня коррекция микроциркуляции в деснах в качестве основы патогенетической терапии остается сложной задачей, определенную эффективность в решении которой демонстрируют препараты с антиоксидантными свойствами [8]; ТК является одним из наиболее распространенных полифенолов, которая сочетает противовоспалительные и антиоксидантные свойства. ТК применялась для улучшения

заживления ран, ингибирования адгезии патогенов и антибактериального эффекта [9, 10]. Следовательно, ТК в составе лечебных средств может помочь подавить микробные патогены пародонтального кармана и предотвратить разрушение тканей пародонта, что представляет особый интерес для применения данных препаратов в стоматологической практике. Прогресс в лечении пародонтита может быть достигнут с помощью единого терапевтического агента, сочетающего свойства полифенолов растительного происхождения и AgNP.

Разработка различных систем адресной доставки лекарств стала особенно актуальной при решении ряда задач [11, 12]. Многокомпонентные и многофункциональные структуры, такие как микрокапсулы, могут обеспечить необходимую оптимизацию кинетики высвобождения лекарства, включая продление терапевтического действия. Применение подобных систем доставки на основе микрокапсул в противовоспалительной терапии может улучшить как эффективность лекарств, так и лечение пародонтита в целом [13].

Цель — оценить влияние системы адресной доставки препаратов ТК в составе серебряных альгинатных микрокапсул на состояние микроциркуляторного русла десен у белых крыс с интактным пародонтом и экспериментальным пародонтитом.

Материал и методы. Работа выполнена на 90 белых крысах-самцах массой 200–250 г. Животные содержались в стандартных условиях вивария при естественном освещении, свободном доступе к воде и пище. Проведенные исследования соответствовали положениям Европейской конвенции по защите позвоночных животных, требованиям национального руководства по содержанию и уходу за лабораторными животными. За 10 мин до манипуляции животных анестезировали путем внутримышечного введения Телазола (Zoetis Inc., Испания)

Ответственный автор — Савкина Ангелина Альбертовна
Тел.: +7 (917) 3015000
E-mail: sawkina.ange@yandex.ru

из расчета 0,1 мл/кг и Ксиланита (ООО «Нита-Фарм», Россия) в дозе 1 мг/кг веса животного.

Моделирование пародонтита у крыс проводили лигатурным методом [14]. В работе использована модификация лигатурного метода A. Ionel с соавт. [14], позволяющая моделировать пародонтит в зоне нижних резцов, легко доступной для аппликаций геля и мониторинга состояния микроциркуляторного русла. Под наркозом проводилось вшивание полифилламентной нерассасывающейся нити в десну в области резцов нижней челюсти. На 14-е сутки после вшивания лигатуры удалялась.

Животные были разделены на шесть групп по 15 особей в каждой. 1-я группа — контрольная, состояла из животных с интактным пародонтом; 2-я группа — крысы, которым производили однократное нанесение 10 мкл геля, содержащего микрокапсулы альгината серебра без ТК, на неповрежденную десну (мониторинг параметров микроциркуляции проводили через час и 24 часа после нанесения геля); 3-я группа — животные с интактным пародонтом, которым однократно наносили 10 мкл геля, содержащего микрокапсулы альгината серебра, заполненные ТК (мониторинг параметров микроциркуляции проводили через час и 24 часа после нанесения геля); 4-я группа — сравнительная, включала животных с экспериментальным пародонтитом, которым наносили на воспаленную поверхность десны 10 мкл физиологического раствора после снятия лигатуры на 14, 16 и 18-й дни эксперимента; 5-я группа — опытная №1, состояла из животных с моделью пародонтита, которым после наложения лигатуры производили 3-этапное нанесение 10 мкл геля, содержащего микрокапсулы альгината серебра, без ТК; 6-я группа — опытная №2 — крысы с экспериментальным пародонтитом, которым на воспаленную слизистую оболочку наносили гель, содержащий микрокапсулы, загруженные ТК, на 14, 16 и 18-й дни после наложения лигатуры.

Животным с интактным пародонтом и экспериментальным пародонтитом производили аппликации альгинатных серебряных микрокапсул с загрузкой и без ТК на десны в области нижних центральных резцов. У крыс с экспериментальным пародонтитом аппликации геля проводились трижды: на 14, 16, 18-й дни эксперимента. Микрокапсулы были приготовлены в соответствии с протоколом, опубликованным ранее [15].

Мониторинг параметров перфузии десен у крыс проводили методом лазерной доплеровской флоуметрии на анализаторе ЛАКК-ОП (НПП «Лазма», Россия). Для проведения измерений лазерной доплеровской флоуметрии датчик ЛАКК помещали в область десны в точке, расположенной между двумя передними резцами нижней челюсти с вестибулярной стороны. Регистрация перфузии десен продолжалась 8 мин. При выполнении работы оценивали перфузионный показатель, отражающий изменение перфузии кровью микроциркуляторного русла в исследуемой области. Нормированные амплитуды колебаний перфузии в основных регуляторных частотных диапазонах, включая эндотелиальный, характеризующий состояние эндотелия сосудов; нейрогенный, отражающий периферическое сопротивление артериол; миогенный, ответственный за оценку состояния мышечного тонуса прекапилляров; дыхательный,

отражающий отток крови; сердечный, характеризующий приток артериальной крови в микрососудистое русло. Расчет амплитуд колебаний перфузии в указанных диапазонах реализован посредством вейвлет-анализа, нормированные значения определяли как соотношение абсолютной величины амплитуды осцилляций к утроенному среднеквадратическому отклонению перфузии.

Статистическую обработку полученных экспериментальных данных производили с помощью программы Statistica 10 (StatSoft, США). Проводили проверку нормальности распределения полученных данных с помощью *W*-критерия Шапиро — Уилка. Большинство полученных данных не соответствуют закону нормального распределения. В связи с этим сравнение экспериментальных значений проводилось с использованием *U*-критерия Манна — Уитни. Эта модель также использовалась для расчета критерия *Z* и показателей надежности *p*. Значения *p* ниже 0,05 считались статистически значимыми. Полученные при выполнении настоящей работы данные представлены в таблицах в виде медианы и интерквартильного размаха — *Me* (Q25; Q75).

Результаты. При аппликации на интактную десну геля, содержащего альгинатные микрокапсулы с наночастицами серебра, через час отмечалось статистически значимое по сравнению с группой контроля повышение показателя перфузии на 7,5%. Увеличение перфузии сопровождалось изменением активных механизмов модуляции микрокровотока преимущественно за счет увеличения амплитуды нейрогенных и миогенных колебаний. Изменение данных параметров указывало на снижение нейро- и миогенного тонусов, а также периферического сопротивления прекапиллярного звена микроциркуляторного русла. Статистически значимых изменений значения амплитуды эндотелиальных колебаний кровотока при этом не происходило. Изменения параметров пассивных механизмов модуляции кровотока проявлялось повышением нормированных амплитуд сердечных и дыхательных колебаний, что отражало увеличение притока артериальной крови и ухудшении оттока крови в микроциркуляторном русле, свидетельствуя о развитии смешанной гиперемии десен.

Через 24 часа перфузия возвращалась к нормальному уровню, однако при этом сохранялось повышение относительно интактного контроля нормированных амплитуд миогенных, дыхательных и сердечных колебаний. Кроме того, через 24 часа после аппликации на интактную слизистую оболочку геля, содержащего альгинатные микрокапсулы с наночастицами серебра, у животных выявлено статистически значимое относительно группы контроля увеличение нормированных амплитуд эндотелиальных колебаний, отражающих снижение эндотелий-зависимого компонента тонуса артериол.

Таким образом, аппликации геля, содержащего альгинатные микрокапсулы с наночастицами серебра, оказывают слабое раздражающее действие на интактную десну у крыс, что проявляется кратковременным увеличением показателя перфузии и ассоциировано с более стойкими, сохраняющимися в течение суток, изменениями модуляции кровотока, характеризующимися повышением нейрогенного

Таблица 1

Изменения параметров микроциркуляции десны у белых крыс с интактным пародонтом после аппликации геля, содержащего альгинатные микрокапсулы с наночастицами серебра, загруженными и не загруженными таниновой кислотой, Me (Q25; Q75)

Параметры	Контроль (n=15)	Микрокапсулы с наночастицами серебра			
		не загруженные таниновой кислотой		загруженные таниновой кислотой	
		через час после воздействия (n=15)	через 24 часа после воздействия (n=15)	через час после воз- действия (n=15)	через 24 часа после воздействия (n=15)
Показатель перфузии, перф. ед.	20,1 (19,1; 21,0)	21,6 (21,1; 22,4) $p_1 < 0,001$	19,7 (19,5; 20,2) $p_1 = 0,860$	20,3 (19,9; 20,7) $p_1 = 0,434$ $p_2 < 0,001$	20,4 (20,3; 20,7) $p_1 = 0,347$ $p_2 = 0,032$
Амплитуда колебаний, усл. ед.:					
эндотелиальных	9,4 (7,8; 13,3)	11,1 (8,8; 12,3) $p_1 = 0,234$	11,6 (10,6; 15,4) $p_1 = 0,037$	9,3 (8,5; 11,0) $p_1 = 0,563$ $p_2 = 0,407$	9,4 (8,1; 12,7) $p_1 = 0,882$ $p_2 = 0,097$
нейрогенных	10,7 (8,5; 12,3)	12,2 (11,1; 13,7) $p_1 = 0,015$	12,0 (10,4; 12,5) $p_1 = 0,061$	12,1 (11,2; 12,9) $p_1 = 0,028$ $p_2 = 0,747$	11,2 (9,7; 12,6) $p_1 = 0,448$ $p_2 = 0,289$
миогенных	10,4 (8,1; 11,9)	13,8 (10,4; 14,9) $p_1 = 0,002$	12,9 (12,3; 13,9) $p_1 < 0,001$	13,3 (12,4; 14,6) $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,963$	11,3 (9,9; 13,4) $p_1 = 0,150$ $p_2 = 0,030$
дыхательных	8,1 (5,9; 9,1)	10,5 (8,8; 11,7) $p_1 < 0,001$	9,8 (9,2; 11,8) $p_1 < 0,001$	10,6 (9,6; 11,7) $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,782$	8,6 (8,1; 10,6) $p_1 = 0,064$ $p_2 = 0,181$
сердечных	5,3 (3,6; 6,3)	7,2 (6,0; 7,5) $p_1 < 0,001$	6,8 (5,9; 7,1) $p_1 = 0,002$	6,7 (5,9; 7,4) $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,853$	6,1 (5,1; 7,0) $p_1 = 0,042$ $p_2 = 0,381$

Примечание: p_1 — уровень значимости по сравнению с контролем, p_2 — по сравнению с капсулами без ТК.

и миогенного тонуса сосудов прекапиллярного звена микроциркуляции (табл. 1).

При аппликации геля с альгинатными капсулами с наночастицами серебра, загруженными ТК, значимых изменений показателя перфузии не отмечено. Через час после воздействия увеличивались амплитуды нейро- и миогенных, а также дыхательных и сердечных колебаний. Однако указанные изменения модуляции микрокровотока имели транзиторный характер и полностью нивелировались через 24 часа после аппликаций капсул с ТК, за исключением нормированных амплитуд сердечных колебаний, повышенная величина которых отражала сохранение увеличенного притока артериальной крови в микроциркуляторное русло (табл. 1).

При сравнении раздражающих эффектов разработанных гелей установлено, что через час после аппликации капсул, содержащих ТК, показатели перфузии были ниже, чем в группе крыс, которым проводилась аппликация геля с капсулами без ТК. Значимых различий в параметрах активной и пассивной модуляций кровотока при этом не выявлено. Через 24 часа после аппликации геля с альгинатными капсулами, загруженными ТК, перфузия микроциркуляторного русла десен статистически значимо превышала таковую у крыс, которым выполнялась аппликация геля с капсулами без ТК. При этом амплитуды миогенных колебаний, напротив, были значимо ниже в группе животных, которым на десну производили аппликации геля с капсулами, содержащими ТК.

Таким образом, изменения микроциркуляции десен при аппликации геля, содержащего капсулы, загруженные ТК, не выражены. Следовательно, загрузка альгинатных капсул с наночастицами серебра ТК позволяет снизить раздражающее действие на десны (табл. 1).

При моделировании пародонтита у крыс на 2-й неделе после наложения лигатуры отмечалось статистически значимое увеличение перфузионного показателя в 1,2 раза. При этом выявлены изменения активной модуляции микроциркуляции, проявившиеся статистически значимым увеличением амплитуд миогенных колебаний, что свидетельствовало о снижении тонуса прекапиллярных сфинктеров и повышении интенсивности нутритивного кровотока. Кроме того, отмечалось увеличение амплитуд пассивных колебаний кровотока, как дыхательных, так и сердечных, которые в совокупности с повышением перфузионного показателя отражали развитие смешанной гиперемии десен (табл. 2).

На 3-й неделе эксперимента при моделировании пародонтита у крыс происходило дальнейшее увеличение перфузионного показателя. Показатель перфузии десен у крыс группы сравнения на 37,3% превышал среднюю величину интактного контроля. При этом перфузия значимо превышала значения, зарегистрированные у крыс на 2-й неделе эксперимента. Расстройства модуляция микрокровотока на 3-й неделе были более выражены, чем на 2-й неделе, и проявлялись статистически значимым увеличением амплитуд во всех регуляторных диапазонах. При этом отмечалось статистически значимое увеличение амплитуд эндотелиальных и нейрогенных колебаний по сравнению со 2-й неделей эксперимента (табл. 2).

Таким образом, у крыс группы сравнения при наложении лигатуры происходит развитие воспалительных изменений кровотока десен, которые регистрируются на 2-й неделе эксперимента и усиливаются к 3-й, что свидетельствует о хроническом характере альтерации микроциркуляции пародонта.

После курса аппликаций геля с альгинатными капсулами с наночастицами серебра, не содержащих ТК, у крыс с пародонтитом перфузионный показатель значительно снижался относительно животных группы сравнения, которым коррекция микроциркуляторных нарушений не проводилась, но оставался выше уровня интактного контроля. При этом отмечались изменения активной модуляции кровотока, проявлявшиеся снижением относительно группы сравнения амплитуды эндотелиальных колебаний, отражающих повышение эндотелий-зависимого компонента тонуса артериол. Следует отметить, что амплитуды миогенных и дыхательных колеба-

ний при аппликации капсул без ТК значительно превышали показатели интактного контроля и не имели различий с таковыми у животных группы сравнения, что свидетельствовало о сохранении снижения миогенного тонуса прекапиллярных сфинктеров и явлений венозной гиперемии микроциркуляторного русла (табл. 3).

Под влиянием курса аппликаций геля с альгинатными капсулами с наночастицами серебра, загруженными ТК, на десны у животных с пародонтитом отмечалось более выраженное по сравнению применением геля с капсулами без ТК снижение перфузионного показателя. При вейвлет-анализе перемен-

Таблица 2

Динамика изменения параметров микроциркуляции десны у крыс с экспериментальным пародонтитом, Me (Q25; Q75)

Параметры	Контроль (n=15)	Пародонтит	
		2 недели (n=15)	3 недели (n=15)
Показатель перфузии, перф. ед.	20,1 (19,1; 21,0)	24,8 (23,9; 25,7) $p_1 < 0,001$	27,6 (24,0; 28,2) $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,016$
Амплитуда колебаний, усл. ед.:			
эндотелиальных	9,4 (7,8; 13,3)	10,6 (9,5; 11,8) $p_1 = 0,306$	12,3 (10,2; 15,2) $p_1 = 0,012$ $p_2 = 0,011$
нейрогенных	10,7 (8,5; 12,3)	11,0 (9,0; 13,2) $p_1 = 0,414$	12,8 (12,1; 14,3) $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,019$
миогенных	10,4 (8,1; 11,9)	14,0 (11,3; 15,4) $p_1 < 0,001$	12,9 (12,4; 14,3) $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,633$
дыхательных	8,1 (5,9; 9,1)	9,5 (7,9; 11,1) $p_1 = 0,002$	10,1 (9,4; 10,8) $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,678$
сердечных	5,3 (3,6; 6,3)	6,5 (5,5; 7,4) $p_1 = 0,002$	6,4 (5,9; 7,0) $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,966$

Примечание: p_1 — уровень значимости по сравнению с контролем, p_2 — по сравнению с пародонтитом 2 недели, p_3 — по сравнению с пародонтитом 3 недели.

Таблица 3

Влияние загрузки таниновой кислотой в капсулы на изменения параметров микроциркуляции десны у крыс с экспериментальным пародонтитом, Me (Q25; Q75)

Параметры	Контроль (n=15)	Пародонтит (n=15)	Пародонтит + гель с капсулами (n=15)	Пародонтит + гель с капсулами, загруженными ТК (n=15)
Показатель перфузии, перф. ед.	20,1 (19,1; 21,0)	27,6 (24,0; 28,2) $p_1 < 0,001$	24,6 (22,7; 27,0) $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,016$	23,6 (23,3; 24,0) $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 = 0,383$
Амплитуда колебаний, усл. ед.:				
эндотелиальных	9,4 (7,8; 13,3)	12,3 (10,2; 15,2) $p_1 = 0,012$	10,3 (9,1; 12,1) $p_1 = 0,390$ $p_2 = 0,031$	10,0 (5,9; 12,9) $p_1 = 0,942$ $p_2 = 0,056$ $p_3 = 0,678$
нейрогенных	10,7 (8,5; 12,3)	12,8 (12,1; 14,3) $p_1 < 0,001$	12,3 (10,0; 13,7) $p_1 = 0,053$ $p_2 = 0,262$	8,4 (7,3; 12,4) $p_1 = 0,488$ $p_2 = 0,004$ $p_3 = 0,027$
миогенных	10,4 (8,1; 11,9)	12,9 (12,4; 14,3) $p_1 < 0,001$	12,7 (10,6; 14,8) $p_1 = 0,005$ $p_2 = 0,319$	8,4 (6,6; 12,9) $p_1 = 0,528$ $p_2 = 0,002$ $p_3 = 0,014$

Окончание табл. 3

Параметры	Контроль (n=15)	Пародонтит (n=15)	Пародонтит + гель с капсулами (n=15)	Пародонтит + гель с капсулами, загруженными ТК (n=15)
дыхательных	8,1 (5,9; 9,1)	10,1 (9,4; 10,8) $p_1 < 0,001$	9,9 (7,2; 10,9) $p_1 = 0,015$ $p_2 = 0,455$	7,5 (4,3; 9,7) $p_1 = 0,702$ $p_2 = 0,003$ $p_3 = 0,027$
сердечных	5,3 (3,6; 6,3)	6,4 (5,9; 7,0) $p_1 < 0,001$	6,1 (5,1; 7,4) $p_1 = 0,055$ $p_2 = 0,229$	4,2 (3,5; 6,9) $p_1 = 0,991$ $p_2 = 0,046$ $p_3 = 0,105$

Примечание: p_1 — уровень значимости по сравнению с контролем, p_2 — по сравнению с пародонтитом 3 недели, p_3 — по сравнению с животными, которым проводилась аппликация геля с капсулами без ТК.

ной составляющей перфузии у животных опытной группы обнаружено уменьшение нормированных амплитуд нейро- и миогенных колебаний относительно показателей у крыс группы сравнения, что отражало эффективную коррекцию характерных для экспериментального пародонтита нарушений нейро- и миогенного тонусов сосудов прекапиллярного звена микроциркуляторного русла. Одновременно с этим у животных опытной группы отмечалось снижение амплитуд дыхательных и сердечных колебаний, характеризующих отток и приток крови в сосуды микроциркуляции. При этом у крыс опытной группы не выявлено значимых изменений параметров активных и пассивных механизмов регуляции микрокровотока по сравнению с интактным контролем, что свидетельствует о полном восстановлении адекватной модуляции микроциркуляции. При сравнении действия исследуемых гелей установлено, что использование капсул, содержащих ТК, позволяет добиться более выраженной нормализации амплитуд мио-, нейрогенных и дыхательных колебаний у животных с экспериментальным пародонтитом (табл. 3).

Таким образом, при загрузке ТК альгинатных капсул с наночастицами серебра повышается эффективность коррекции перфузии десен, нейрогенного тонуса артериол, миогенного тонуса прекапиллярных сфинктеров и параметров оттока крови из системы микроциркуляции у животных с экспериментальным пародонтитом.

Обсуждение. Состояние сосудистого русла — один из определяющих аспектов патологических процессов в пародонте. Микроциркуляция играет ключевую роль в трофическом обеспечении тканей и компенсаторных процессах в развитии как воспалительных, так и ишемических поражений тканей пародонта. Успешная коррекция хронических микрососудистых нарушений требует пролонгированного высвобождения вазоактивных веществ, что может быть достигнуто путем применения системы доставки лекарств на основе микрокапсул из альгината серебра с высокой способностью загружать ряд биологически активных веществ, включая противовоспалительный агент — ТК.

Одной из наиболее важных частей экспериментальной апробации разработанной системы доставки лекарств на основе микрокапсул является обнаружение потенциальных побочных воздействий, вызываемых компонентами системы, включая раздражающие эффекты. Экспериментальные данные свидетельствуют о том, что применение микрокапсул, не содержащих ТК, оказывает слабое раздражающее действие на интактные десны у белых крыс. Это проявляется в кратковременном увеличении индекса перфузии и связано с более стойкими измене-

ниями модуляции кровотока, обусловленными снижением эндотелий-зависимого, нейро- и миогенного компонентов тонуса сосудов прекапиллярного звена микроциркуляции. Раздражающее действие, вероятно, обусловлено наночастицами серебра, что указывалось в литературе ранее [16, 17].

Изменений перфузии десен после применения микрокапсул, загруженных ТК, не выявлено. Кроме того, включение в состав капсул ТК снижает выраженность изменений амплитуд эндотелиальных и миогенных колебаний после нанесения геля, повышение которых является одним из характерных признаков гиперемии при воспалении. Следовательно, снижение раздражающего действия на десну может обусловлено наличием у ТК противовоспалительных свойств, описанных ранее в литературе [18, 19].

В группе сравнения воспалительные изменения десневого кровотока возникли после наложения лигатуры, что зафиксировано на 14-е сутки эксперимента. Эти данные соответствуют результатам, опубликованным ранее А. Ionel с соавт. [14], которые продемонстрировали наличие воспаления, а также резорбцию кости на 14-й день после наложения лигатур в нижней фронтальной группе зубов. Кроме того, было обнаружено, что микрососудистые нарушения в деснах крыс прогрессируют после удаления лигатуры и проявляют повышенную интенсивность на 21-й день по сравнению с 14-м днем, что указывает на стойкий характер нарушения микроциркуляции.

Применение микрокапсул без ТК на экспериментальной модели пародонтита у животных 5-й группы проявилось в виде снижения показателя перфузии, по сравнению с животными 4-й группы. Это свидетельствует о положительном влиянии микрокапсул на микрососудистые нарушения. Ранее было показано, что наночастицы серебра в комплексе с полимерами обладают выраженными антибактериальными свойствами [20]. Учитывая роль микробного фактора в патогенезе микроциркуляторных нарушений при пародонтите, частичная нормализация перфузии под влиянием разработанного геля может быть связана с антибактериальными эффектами наночастиц серебра в составе микрокапсул. Однако амплитуды миогенных и дыхательных колебаний при применении контрольной суспензии микрокапсул достоверно превышали показатели интактного контроля и не отличались от таковых в группе сравнения. Это наблюдение подтвердило стойкое снижение миогенного тонуса прекапиллярных сфинктеров и гиперемии микрососудов, что может быть связано с низкой противовоспалительной активностью и раздражающим действием, которые были обнаружены у интактных крыс после применения микрокапсул, свободных от ТК.

Сравнение исследованных микрокапсул с ТК и без таковой показало, что микрокапсулы, загруженные ТК, позволяют достичь более высокой эффективности в нормализации амплитуд мио-, нейрогенных и респираторных колебаний при экспериментальной модели пародонтита. Наличие ТК, иммобилизованной в микрокапсулах альгината серебра, улучшает эффективность коррекции перфузии десен, нейрогенный тонус артериол, миогенный тонус прекапиллярных сфинктеров и параметры оттока крови из системы микроциркуляции при экспериментальном пародонтите. Позитивное влияние ТК в составе разработанных гелей может быть объяснено антибактериальными и противовоспалительными эффектами полифенолов. Так, показано, что полифенолы оказывают избирательное воздействие на пародонтопатогенные микроорганизмы, особенно *Porphyromonas gingivalis*, вызывают снижение уровня циркулирующих IL-1 β , TNF- α и IL-17 воспалительных цитокинов, которые являются признанными триггерами воспаления и прогрессирования заболевания при пародонтите. Полифенолы также могут снижать степень инфильтрации иммунных клеток, вызываемой бактериями, что может помочь смягчить дальнейшее воспалительное повреждение. Эти биоактивные соединения также модулируют экспрессию генов, связанных с остеокластами, что способствует снижению активности последних и уменьшают потерю костной массы у крыс с экспериментальным пародонтитом [19].

Заключение. Полученные данные позволяют заключить, что аппликация на пародонт интактных крыс геля, содержащего альгинатные капсулы с ионами серебра, оказывает влияние на интактный пародонт у белых крыс, вызывая транзиторную активацию кровотока, которая сохраняется до 24 часов после нанесения и может быть расценена в качестве проявления раздражающего действия. Загрузка капсул ТК позволяет нивелировать изменения перфузии и механизмов ее модуляции в деснах, возникающие при нанесении геля интактным крысам.

Аппликация геля, содержащего альгинатные капсулы с ионами серебра, на пораженный участок десен между 14-ми и 21-ми сутками развития экспериментального пародонтита позволяет частично корректировать воспалительные микроциркуляторные нарушения у крыс. Использование геля с микрокапсулами, содержащими ТК, более эффективно, чем геля с микрокапсулами, не содержащими ТК, что корректирует нарушения перфузии, нейрогенного тонуса артериол, миогенного тонуса прекапиллярных сфинктеров, а также венозного оттока в микроциркуляторном русле десен у крыс с экспериментальным пародонтитом.

Таким образом, загрузка ТК позволяет снизить раздражающее воздействие альгинатных капсул с ионами серебра на десны, а также способствует повышению эффективности коррекции микроциркуляторных нарушений при пародонтите, что экспериментально обосновывает целесообразность использования системы адресной доставки и пролонгированного высвобождения ТК в геле для лечения воспалительных заболеваний пародонта.

Конфликт интересов. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России «Разработка и патогенетическое обоснование при-

менения системы пролонгированного высвобождения антибактериальных и противовоспалительных веществ для коррекции микроциркуляторных нарушений при экспериментальном пародонтите» (регистрационный номер 121032500024–2).

References (Литература)

- Kornman KS. Future of preventing and managing common chronic inflammatory diseases. *J Periodontol* 2020; 91 (1): 12–8.
- Morand D, Davideau J-L, Clauss F, et al. Cytokines during periodontal wound healing: potential application for new therapeutic approach. *Oral Dis* 2017; (23): 300–11.
- Isola G, Polizzi A, Iorio-Siciliano V, et al. Effectiveness of a nutraceutical agent in the non-surgical periodontal therapy: a randomized, controlled clinical trial. *Clin Oral Investig* 2021; 25 (3): 1035–45.
- Şuhani MF, Băciuş G, Băciuş M, et al. Current perspectives regarding the application and incorporation of silver nanoparticles into dental biomaterials. *Clujul Med* 2018; 91 (3): 274–9.
- Craciunescu O, Seciu A-M, Manoiu VS, et al. Biosynthesis of silver nanoparticles in collagen gel improves their medical use in periodontitis treatment. *Particulate Science and Technology* 2019; 37 (6): 757–63.
- Siczek K, Zatorski H, Chmielowiec-Korzeniowska A, et al. Evaluation of anti-inflammatory effect of silver-coated glass beads in mice with experimentally induced colitis as a new type of treatment in inflammatory bowel disease. *Pharmacol Rep* 2017; 69 (3): 386–92.
- Naik K, Kowshik M. The silver lining: towards the responsible and limited usage of silver. *J Appl Microbiol* 2017; (123): 1068–87.
- Tóthová L, Celec P. Oxidative Stress and Antioxidants in the Diagnosis and Therapy of Periodontitis. *Front. Physiol* 2017; (8): 1055.
- Bunte K, Hensel A, Beikler T. Polyphenols in the prevention and treatment of periodontal disease: a systematic review of in vivo, ex vivo and in vitro studies. *Fitoterapia* 2019; (132): 30–9.
- Radafshar G, Ghotbizadeh M, Saadat F, et al. Effects of green tea (*Camellia sinensis*) mouthwash containing 1% tannin on dental plaque and chronic gingivitis: a double-blinded, randomized, controlled trial. *J Invest Clin Dent* 2017; (8): e12184.
- Hu F, Zhou Z, Xu Q, et al. A novel pH-responsive quaternary ammonium chitosan-liposome nanoparticles for periodontal treatment. *Int J Biol Macromol* 2019; 15 (129): 1113–9.
- Gjoseva S, Geskovski N, Sazdovska SD, et al. Design and biological response of doxycycline loaded chitosan microparticles for periodontal disease treatment. *Carbohydr Polym* 2018; 15 (186): 260–72.
- Joshi D, Garg T, Goyal AK, et al. Advanced drug delivery approaches against periodontitis. *Drug Deliv* 2016; 23 (2): 363–77.
- Ionel A, Lucaciu O, Moga M, et al. Periodontal disease induced in Wistar rats — experimental study. *HVM Bioflux* 2015; 7 (2): 90–5.
- Lengert EV, Savkina AA, Ermakov AV, et al. Influence of the new formulation based on silver alginate microcapsules loaded with tannic acid on the microcirculation of the experimental periodontitis in rats. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl* 2021; (126): 112144. DOI: 10.1016/j.msec.2021.112144.
- Yin IX, Zhang J, Zhao IS, et al. The Antibacterial Mechanism of Silver Nanoparticles and Its Application in Dentistry. *Int J Nanomedicine* 2020; 17 (15): 2555–62.
- Hadrup N, Sharma AK, Loeschner K. Toxicity of silver ions, metallic silver, and silver nanoparticle materials after in vivo dermal and mucosal surface exposure: A review. *Regul Toxicol Pharmacol* 2018; (98): 257–67.
- Ho KY, Tsai CC, Huang JS, et al. Antimicrobial activity of tannin components from *Vaccinium vitis-idaea*. *L Journal of Pharmacy and Pharmacology* 2001; (53): 187–91.
- Curţiu C, Diţu LM, Grumezescu AM, et al. Polyphenols of Honeybee Origin with Applications in Dental Medicine. *Antibiotics* 2020; 9 (12): 856.
- Casolaro M, Casolaro I, Akimoto J, et al. Antibacterial Properties of Silver Nanoparticles Embedded on Polyelectrolyte Hydrogels Based on α -Amino Acid Residues. *Gels* 2018; 4 (2): 42.