

НАРУШЕНИЯ ФУНКЦИЙ ЭНДОТЕЛИЯ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ПАРОДОНТИТЕ У БЕЛЫХ КРЫС

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.

ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN THE SIMULATION OF EXPERIMENTAL PERIODONTITIS IN WHITE RATS

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

Дата поступления — 12.11.2021 г.

Дата принятия в печать — 24.11.2021 г.

Савкина А. А., Ленгерт Е. В., Ермаков А. В., Попыхова Э. Б., Степанова Т. В., Иванов А. Н. Нарушения функций эндотелия при экспериментальном пародонтите у белых крыс. Саратовский научно-медицинский журнал 2021; 17 (4): 765–768.

Цель: оценить динамику маркеров эндотелиальной дисфункции в крови у белых крыс с экспериментальным пародонтитом на 3-й и 5-й неделях. **Материал и методы.** Исследования проведены на 60 крысах, разделенных на следующие группы: контрольную, в которую вошли 20 интактных крыс, и две группы сравнения: первая — 20 животных с экспериментальным пародонтитом (3 недели); вторая — 20 животных с лигатурной моделью пародонтита (5 недель). Концентрации маркеров эндотелиальной дисфункции определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА). **Результаты.** У белых крыс на фоне экспериментального пародонтита значительно возрастают концентрации маркеров воспалительной активации и маркеров нарушения вазомоторной функции эндотелия. На 5-й неделе эксперимента у животных отмечается увеличение концентраций sE-селектина и VEGF в 2,5 раза, асимметричный диметиларгинин и эндотелин-1 был выше значений животных группы сравнения 1 в 1,2 и 1,5 раза соответственно. **Заключение.** При моделировании экспериментального пародонтита у белых крыс на 3-й неделе эксперимента отмечаются признаки воспалительной активации эндотелия и его дисфункции, что проявляется повышением концентрации ее маркеров в крови. В период с 3-й по 5-ю неделю, несмотря на отсутствие лигатуры, у животных с экспериментальным пародонтитом не отмечается восстановления нормальной концентрации маркеров дисфункции эндотелия в кровотоке, а, напротив, наблюдается прогрессирование нарушений вазомоторной функции эндотелия.

Ключевые слова: пародонтит, эндотелиальная дисфункция, лигатурная модель.

Savkina AA, Lengert EV, Ermakov AV, Popukhova EB, Stepanova TV, Ivanov AN. Endothelial dysfunction in the simulation of experimental periodontitis in white rats. Saratov Journal of Medical Scientific Research 2021; 17 (4): 765–768.

The aim of the present work is to assess the dynamics of markers of endothelial dysfunction in the blood of white rats with experimental periodontitis at 3 and 5 weeks. **Material and methods.** The studies were carried out on 60 rats, divided into the following groups: control, which included 20 intact rats, and two comparison groups: the first — 20 animals with experimental periodontitis (3 weeks); the second — 20 animals with a ligature model of periodontitis (5 weeks). The concentration of markers of endothelial dysfunction was determined by enzyme-linked immunosorbent assay. **Results.** In white rats, against the background of experimental periodontitis, the concentrations of markers of inflammatory activation and markers of impaired endothelial vasomotor function significantly increase. At the 5th week of the experiment, the animals showed an increase in the concentrations of sE-selectin and VEGF — 2.5 times, asymmetric dimethylarginine and endothelin-1 was higher than the values of animals in comparison group 1 by 1.2 and 1.5 times, respectively. **Conclusion.** The modeling of experimental periodontitis in white rats was associated with the signs of inflammatory activation of the endothelium and its dysfunction, which was manifested by an increase in the concentration of blood of its markers at 3rd week of the experiment. In the period from the 3rd to the 5th week, despite the absence of a ligature, restoration of normal concentrations of endothelial dysfunction markers in the bloodstream were not found in animals with experimental periodontitis, and the progression of the endothelial vasomotor function disorders was observed.

Keywords: periodontitis, endothelial dysfunction, ligature model.

Введение. Воспалительные заболевания тканей пародонтального комплекса являются одними из самых распространенных в стоматологической практике. В связи с отсутствием ярко выраженной симптоматики на ранних стадиях пародонтита обращение больных за квалифицированной медицинской помощью происходит несвоевременно, что может привести к дальнейшему прогрессированию патологического процесса, а именно разрушению структуры костной ткани челюстей, утрате большого количества зубов и, как следствие, нарушению функций зубочелюстного аппарата. Данные литературных источников свидетельствуют о том, что одним из ведущих механизмов патогенеза пародонтита, сопровождающим все стадии данного заболевания, являются нарушения, возникающие в сосудах микроциркуляторного русла [1]. Эндотелий является важным составляющим сосудистой стенки, регулирующим ее функции и взаимодействие с циркулирующими клетками крови. Для поддержания сосудистого гомеостаза необходима функциональная и анатомическая целостность эндотелия, при воздействии на сосудистую стенку неблагоприятных факторов возникает ситуация дисбаланса между вазоактивными компонентами, вырабатываемыми эндотелием — эндотелиальная дисфункция. Воспалительный процесс играет ключевую роль в развитии эндотелиальной дисфункции, способствуя активации эндотелия, адгезии лейкоцитов, увеличению выработки активных форм кислорода, что создает порочный круг, при котором вырабатывается еще больше воспалительных молекул.

Цель — оценить динамику маркеров эндотелиальной дисфункции в крови у белых крыс с экспериментальным пародонтитом на 3-й и 5-й неделях.

Материал и методы. Опыты проведены на 60 белых крысах-самцах массой 200–250 г, разделенных на следующие группы: контрольную, в которую вошли 20 интактных крыс, и две группы сравнения: первая — 20 животных с экспериментальным пародонтитом (3 недели); вторая — 20 животных с лигатурной моделью пародонтита (5 недель). Животных содержали в стандартных условиях вивария при естественном освещении, свободном доступе к воде и пище. Все экспериментальные работы проводились в соответствии с положениями Европейской конвенции по защите позвоночных животных, требованиям национального руководства по содержанию и уходу за лабораторными животными и одобрены этическим комитетом Саратовского ГМУ имени В. И. Разумовского (протокол № 1 от 07.09.2021).

В экспериментальной работе для создания модели пародонтита была использована модификация лигатурного метода А. Iopel с соавт., позволяющая моделировать воспалительное заболевание пародонта в области резцов нижней челюсти, которая является доступной для проведения диагностических и лечебных манипуляций [2]. Для достижения наркоза за 10 мин до начала эксперимента животных анестезировали путем внутримышечного введения Телазола (Zoetis Inc., Испания) из расчета $0,1 \text{ мл} \times \text{кг}^{-1}$ и Ксиланита (ООО «Нита-Фарм», Россия) в дозе $1 \text{ мг} \times \text{кг}^{-1}$ веса животного. Далее проводилось вшивание полифиламентной нерассасывающейся нити в десну в области резцов нижней челюсти. На 14-е сутки после вшивания лигатура удалялась.

Для биохимических исследований у животных 1-й и 2-й сравнительной групп под наркозом проводился забор крови путем пункции правых отделов сердца на 3-й и 5-й неделях соответственно.

Альтерацию эндотелия оценивали по концентрации в сыворотке крови эндотелина-1, васкулоэндотелиального фактора роста (VEGF), асимметричного диметиларгинина (ADMA), sE-селектина, синдекана-1. Концентрации эндотелина-1, синдекана-1, sE-селектина определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием наборов реагентов «Cloud-Clone Corp» (США), концентрацию ADMA и VEGF определяли с использованием наборов реагентов «Immundiagnostik AG» (Германия) и «VEGF Rat» (RnD Systems, США) на иммуноферментном планшетном анализаторе StatFax 4200 (Awareness Technology, США).

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. Проведена оценка концентрации маркеров дисфункции эндотелия в крови у экспериментальных животных, включая sE-селектин — молекулу клеточной адгезии, отражающую воспалительную активацию эндотелия; синдекан-1 — протеогликан, участвующий в клеточной миграции, пролиферации и взаимодействии с белками внеклеточного матрикса; VEGF — фактор роста эндотелия сосудов, который стимулирует пролиферацию и миграцию эндотелиоцитов. Кроме того, проводилось определение концентраций маркеров, характеризующих нарушения вазомоторной функции эндотелия: ADMA — ингибитора синтеза оксида азота и эндотелина-1 — сосудосуживающего пептида, ключевая роль которого заключается в гомеостазе кровеносных сосудов.

У животных группы сравнения 1 на 3-й неделе эксперимента выявлено статистически значимое увеличение концентрации в сыворотке крови sE-селектина в 1,4 и синдекана-1 в 1,8 раза по сравнению с таковыми параметрами у животных группы контроля, что отражает повышение альтерации гликокаликса сосудистой стенки. Фактор роста эндотелия сосудов у крыс данной группы также статистически значимо увеличивается в 1,8 раза сопоставимо с животными контрольной группы. В сравнительной группе 2 отмечалось увеличение концентраций sE-селектина и VEGF в 2,5 раза, что свидетельствует об усилении воспалительной активации эндотелия и нарастании ангиогенной альтерации, однако концентрация синдекана-1 на 5-й неделе эксперимента незначительно снижается по сравнению с показателями группы животных 1 (табл. 1).

Значения концентраций в крови маркеров нарушения вазомоторной функции эндотелия ADMA и эндотелина-1 у животных групп сравнения 1 и 2 значительно превышали таковые при сопоставлении с контроль-

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

Таблица 1

Динамика концентраций в крови маркеров альтерации эндотелия у животных на фоне экспериментального пародонтита (n=20)

Показатели	Группа		
	контроля	сравнения 1 (3 недели)	сравнения 2 (5 недель)
sE-селектин	199,6 (181,5; 237,9)	287,6 (252,7; 467,1) $p_1=0,003$	697,1 (454; 917) $p_1=0,001$ $p_2=0,045$
Синдекан-1	1,6 (1,5; 1,7)	2,8 (1,8; 3,2) $p_1=0,029$	2,1 (1,7; 2,7) $p_1=0,016$ $p_2=0,596$
VEGF	12,5 (8,1; 15,7)	22,7 (20,4; 24,5) $p_1<0,001$	57,2 (50,9; 74,4) $p_1<0,001$ $p_2=0,002$

Примечание: p_1 — значимость различий по сравнению с контролем; p_2 — значимость различий по сопоставлению с группой сравнения 1.

Таблица 2

Динамика концентраций в крови маркеров нарушения вазомоторной функции эндотелия у животных на фоне экспериментального пародонтита (n=20)

Показатели	Группа		
	контроля	сравнения 1 (3 недели)	сравнения 2 (5 недель)
АДМА	0,77 (0,6; 0,9)	1,3 (1,2; 1,4) $p_1=0,006$	1,6 (1,6; 1,7) $p_1=0,002$ $p_2=0,021$
Эндотелин-1	14,7 (12,4; 17,6)	52,6 (17,6; 55,6) $p_1<0,001$	81,4 (66,3; 102,3) $p_1<0,001$ $p_2=0,005$

Примечание: p_1 — значимость различий по сравнению с контролем; p_2 — значимость различий по сопоставлению с группой сравнения 1.

ной группой. При сопоставлении двух сравнительных групп установлено, что на 5-й неделе эксперимента ассиметричный диметиларгинин и эндотелин-1 был выше значений животных группы сравнения 1 в 1,2 и 1,5 раза соответственно (табл. 2).

Таким образом, представленные данные биохимических исследований свидетельствуют о том, что у белых крыс на фоне экспериментального пародонтита значимо возрастают концентрации маркеров воспалительной активации и маркеров нарушения вазомоторной функции эндотелия, что отражает увеличение альтерации эндотелиальных клеток на 3-й неделе эксперимента и усиление воспалительной и вазомоторной альтерации на 5-й неделе.

Обсуждение. Полученные в ходе работы данные указывают на то, что на 3-й и 5-й неделях эксперимента у белых крыс с экспериментальным пародонтитом уровень маркеров альтерации эндотелия sE-селектина, синдекана-1 и VEGF увеличивается относительно контрольной группы. Экспериментальные данные соответствуют данным клинических исследований, представленных другими авторами [3–5], и характеризуют интенсивность воспалительного ответа, нарушения барьерной функции сосудистой стенки и ангиогенеза.

Концентрация эндотелина-1 была оценена как в исследованиях на людях, так и на животных. В исследовании на животных было обнаружено, что модель пародонтита, вызванная лигатурой, де-

монстрирует повышенные уровни экспрессии мРНК эндотелина-1, по сравнению со здоровыми контрольными группами, что полностью согласуется с полученными в ходе нашего эксперимента данными [6, 7].

Показатели АДМА у животных в двух сравнительных группах были выше значений контрольной группы. Полученные данные согласуются с данными литературы [8].

При сравнении показателей эндотелиальной дисфункции у животных с экспериментальным пародонтитом 1 и 2 установлено, что концентрация VEGF, sE-селектина и синдекана-1 была выше в группе крыс на 5-й неделе эксперимента. Аналогичные результаты были получены при исследовании АДМА и эндотелина-1.

Следовательно, у животных группы сравнения первые признаки вазомоторных расстройств проявляются еще на 3-й неделе после наложения лигатуры, а к 5-й неделе данные нарушения продолжают прогрессировать, что свидетельствует о хроническом характере альтерации пародонта.

Заключение. При моделировании экспериментального пародонтита у белых крыс на 3-й неделе эксперимента отмечаются признаки воспалительной активации эндотелия и его дисфункции, что проявляется повышением концентрации ее маркеров в крови. В период с 3-й по 5-ю неделю, несмотря на отсутствие лигатуры, у животных с экспериментальным пародонтитом не отмечается восстановления нор-

мальной концентрации маркеров дисфункции эндотелия в кровотоке, а, напротив, наблюдается прогрессирование нарушений вазомоторной функции эндотелия.

Конфликт интересов. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России «Разработка и патогенетическое обоснование применения системы пролонгированного высвобождения антибактериальных и противовоспалительных веществ для коррекции микроциркуляторных нарушений при экспериментальном пародонтите» (регистрационный номер 121032500024–2).

References (Литература)

1. 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. *Materials Science and Engineering: C* 2021; (126): 112144.
2. Ionel A, Lucaciu O, Moga M, et al. Periodontal disease induced in Wistar rats — experimental study. *HVM Bioflux* 2015; 7 (2): 90–5.
3. Götte M. Syndecans in inflammation. *FASEB J* 2003; 17 (6): 575–91.
4. Ren B, Feng Q, He S, et al. VEGF as a potential molecular target in periodontitis: a meta-analysis and microarray data validation. *J Inflamm (Lond)* 2021; 18 (1): 18.
5. Pischon N, Hägewald S, Kunze M, et al. Influence of periodontal therapy on the regulation of soluble cell adhesion molecule expression in aggressive periodontitis patients. *J Periodontol* 2007; 78 (4): 683–90.
6. Isola G, Polizzi A, Alibrandi A, et al. Analysis of endothelin-1 concentrations in individuals with periodontitis. *Sci Rep* 2020; 10 (1): 1652.
7. Khalid W, Vargheese SS, Lakshmanan R, et al. Role of endothelin-1 in periodontal diseases: A structured review. *Indian J Dent Res* 2016; (27): 323–33.
8. Hendek M, Olgun E, Kısa Ü. Effect of initial periodontal treatment on cardiovascular risk markers in patients with severe chronic periodontitis. *Meandros Medical and Dental Journal* 2019; (20): 114–20.

УДК 57.084.1+612.014.424

Оригинальная статья

БИОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ ИМПУЛЬСНОГО ТОКА ЭЛЕКТРОШОКОВЫХ УСТРОЙСТВ

Т.В. Фомина — ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» Федерального медико-биологического агентства, младший научный сотрудник отдела неионизирующих излучений; **С.Н. Лукьянова** — ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» Федерального медико-биологического агентства, главный научный сотрудник отдела неионизирующих излучений, доктор биологических наук; **И.А. Веселовский** — ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» Федерального медико-биологического агентства, младший научный сотрудник отдела неионизирующих излучений.

BIOLOGICAL EFFECT OF PULSED CURRENT OF ELECTROSHOCK DEVICES

T.V. Fomina — State Research Center — Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of the Federal Medical Biological Agency, Junior Researcher at the Department of Non-ionizing Radiation; **S.N. Lukyanova** — State Research Center — Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of the Federal Medical Biological Agency, Chief Scientific Researcher at the Department of non-ionizing radiation, DSc; **I.A. Veselovskiy** — State Research Center — Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of the Federal Medical Biological Agency, Junior Researcher at the Department of Non-ionizing Radiation.

Дата поступления — 27.04.2021 г.

Дата принятия в печать — 24.11.2021 г.

Фомина Т.В., Лукьянова С.Н., Веселовский И.А. Биологическое действие импульсного тока электрошоковых устройств. *Саратовский научно-медицинский журнал* 2021; 17 (4): 768–773.

Цель: оценить в экспериментах на кроликах биоэффекты двух образцов электрошоковых устройств (ЭШУ) с новыми, ранее не изученными, параметрами электрического тока. **Материал и методы.** Исследования проведены на 70 здоровых половозрелых кроликах весом 2,5–3 кг (60 — эксперимент, 10 — контроль). Эксперимент включал 6 серий с различными точками приложения электродов и условиями нахождения животных. Изучали функциональное состояние центральной нервной, сердечно-сосудистой, дыхательной систем, двигательные проявления и состояние кожных покровов. Продолжительность воздействия 3 секунды с последующим наблюдением в течение первого часа и последующих двух недель. **Результаты.** В момент воздействия у всех животных возникали тонико-клонические судороги. При прикреплении электродов на заднюю поверхность шеи эти судороги переходили в тонические: у фиксированных животных — длительностью 19,5±4,2 сек (образец 1) и 20,2±2,9 сек (образец 2), в свободном поведении — 21,9±4,5 сек (образец 1) и 27,6±8,3 сек (образец 2). При аппликации электродов на область грудной клетки после воздействия возникало психомоторное возбуждение длительностью 12,6±3,7 сек (образец 1) и 13,3±7,7 сек (образец 2). Судороги сопровождались изменениями со стороны дыхательной и сердечно-сосудистой систем. Все проявления были кратковременными и больше не проявлялись при последующем наблюдении. **Заключение.** Образцы ЭШУ вызывали кратковременные и обратимые клинко-физиологические изменения, которые сводились к судорожным проявлениям, нарушению функции дыхания, системы кровообращения, нервно-мышечным проявлениям.

Ключевые слова: электрошоковые устройства, электрический ток, медико-биологические исследования.

Fomina TV, Lukyanova SN, Veselovskiy IA. Biological effect of pulsed current of electroshock devices. *Saratov Journal of Medical Scientific Research* 2021; 17 (4): 768–773.

Purpose: to evaluate the bioeffects of two samples of electroshock devices (ESHU) with new, previously unexplored, electric current parameters in experiments on rabbits. **Material and methods.** The studies were carried out on 70 healthy rabbits weighing 2.5–3 kg (60 — experiment, 10 — control). The experiment included 6 series with different