

© Коллектив авторов, 2022

УДК 616-002.2:616-092:616-005

**Иванов А.Н., Савкина А.А., Ленгерт Е.В., Ермаков А.В., Попыхова Э.Б., Кузнецова Н.А, Степанова Т.В., Лойко Д.Д.**

## **Влияние геля с микрокапсулами, загруженными таниновой кислотой, на развитие системных проявлений эндотелиальной дисфункции при экспериментальном пародонтите у белых крыс**

ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, 410012, Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112

**Введение.** Воспалительные заболевания пародонта оказывают негативное влияние не только на состояние полости рта, но и организм в целом, способствуя прогрессированию широкого круга патологических процессов, в том числе заболеваний сердечно-сосудистой системы. Ключевыми патогенетическими звеньями, обеспечивающими взаимосвязь локальных проявлений пародонтита с широким кругом соматических заболеваний, являются системный воспалительный ответ и дисфункция эндотелия, что обуславливает актуальность исследования эффектов новых способов пародонтальной терапии. **Цель исследования** – оценка развития системных проявлений эндотелиальной дисфункции, при лечении экспериментального пародонтита с использованием геля, содержащего альгинатные микрокапсулы с наночастицами серебра, загруженные таниновой кислотой (ТК).

**Методика.** Работа выполнена на 70 белых крысах, разделенных на 4 группы: контрольную (интактные животные,  $n=10$ ); сравнительную – 20 крыс с экспериментальным пародонтитом и 2 опытные группы – по 20 животных с пародонтитом, которым проводились аппликации геля, содержащего капсулы альгината серебра без и с таниновой кислотой. Проводилась оценка концентрации в крови маркеров дисфункции эндотелия – эндотелина-1, sE-селектина, VEGF, АДМ и синдекана-1.

**Результаты.** Установлено, что нанесение геля, содержащего альгинатные микрокапсулы серебра в краткосрочной перспективе не вызывает существенных изменений концентраций маркеров альтерации и нарушения функций эндотелия, за исключением снижения уровня синдекана 1. Загрузка таниновой кислоты (ТК) в микрокапсулы позволяет увеличить эффективность геля, не только в снижении местных воспалительных явлений в парадонте, но и в коррекции системных нарушений функций эндотелия – на 3-й неделе эксперимента у крыс с пародонтитом выявлено снижение не только концентрации синдекана 1, но также sE-селектина и эндотелина-1.

**Заключение.** Полученные данные позволяют заключить, что пролонгированное высвобождение таниновой кислоты с помощью системы альгинатных капсул с наночастицами серебра суспензированных в геле позволяет уменьшить выраженность местных и системных проявлений эндотелиальной дисфункции при экспериментальном пародонтите. Результаты проведенного исследования открывают новые перспективы модернизации пародонтологического лечения посредством использования терапевтических эффектов танинов.

**Ключевые слова:** пародонтит; таниновая кислота; эндотелиальная дисфункция

**Для цитирования:** Иванов А.Н., Савкина А.А., Ленгерт Е.В., Ермаков А.В., Попыхова Э.Б., Кузнецова Н.А., Степанова Т.В., Лойко Д.Д. Влияние геля с микрокапсулами, загруженными таниновой кислотой, на развитие системных проявлений эндотелиальной дисфункции при экспериментальном пародонтите у белых крыс. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2022; 66(3): 113-121.

DOI: 10.25557/0031-2991.2022.03.113-121

**Участие авторов:** концепция и дизайн исследования – Иванов А.Н., Ленгерт Е.В.; сбор и обработка материала – Савкина А.А., Ермаков А.В., Попыхова Э.Б., Степанова Т.В.; подготовка иллюстративного материала – Савкина А.А., Кузнецова Н.А.; статистическая обработка материала – Лойко Д.Д.; написание текста – Иванов А.Н., Савкина А.А., Ленгерт Е.В.; редактирование – Иванов А.Н. Утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи – все соавторы.

**Для корреспонденции:** Савкина Ангелина Альбертовна, e-mail: sawkina.ange@yandex.ru

**Финансирование.** Работа выполнена в рамках государственного задания 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).

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 10.04.2022

Принята к печати 14.06.2022

Опубликована 12.09.2022

Ivanov A.N., Savkina A.A., Lengert E.V., Ermakov A.V., Popykhova E.B., Kuznetsova N.A., Stepanova T.V., Loiko D.D.

**Effect of gel with tannic acid-loaded microcapsules on the development of systemic manifestations of endothelial dysfunction in white rats with experimental periodontitis**Razumovsky Saratov State Medical University,  
Bolshaya Kazachya St. 112, Saratov 410012

Inflammatory periodontal diseases have a negative impact not only on the oral cavity, but also on the whole body by contributing to progression of numerous pathological processes, including cardiovascular diseases. The major pathophysiological connections of local manifestations of periodontitis with various somatic diseases are the systemic inflammatory response and endothelial dysfunction. This determines the relevance of studying new methods of periodontal therapy. **The aim** of this work was to evaluate the development of systemic manifestations of endothelial dysfunction by changes in blood concentrations of its markers during the treatment of experimental periodontitis with a gel containing alginate microcapsules with silver nanoparticles loaded with tannic acid (TA).

**Methods.** The work was performed on 70 white rats divided into the following groups: control group (10 intact rats); comparison group (20 rats with experimental periodontitis), and two experimental groups (20 rats each, with periodontitis treated with applications of gel containing silver alginate capsules without and with tannic acid). Blood concentrations of endothelin-1, sE-selectin, VEGF, ADMA, and syndecan-1 were measured.

**Results.** The application of gel containing alginate microcapsules of silver in the short term did not cause significant changes in the concentrations of markers of alterations and endothelial dysfunction, except for a decrease in syndecan 1. Loading TA into the microcapsules allows increasing the gel effectiveness in correction of endothelial dysfunction and achieving a decrease not only in syndecan 1, but also in sE-selectin and endothelin-1 in rats with periodontitis at week 3 of the experiment.

**Conclusion.** The prolonged release of tannic acid provided by a system of alginate capsules with silver nanoparticles suspended in a gel reduces the severity of systemic manifestations of endothelial dysfunction in experimental periodontitis. The results of this study open new prospects for modernization of the periodontal treatment by using therapeutic effects of tannins.

**Keywords:** periodontitis; tannic acid; endothelial dysfunction

**For citation:** Ivanov A.N., Savkina A.A., Lengert E.V., Ermakov A.V., Popykhova E.B., Kuznetsova N.A., Stepanova T.V., Loiko D.D. Effect of gel with microcapsules loaded with tannic acid on the development of systemic manifestations of endothelial dysfunction in experimental periodontitis in white rats. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal)*. 2022; 66(3): 113-121 (in Russian).

DOI: 10.25557/0031-2991.2022.03.113-121

**Author's contribution:** concept and design of the study – Ivanov A.N., Lengert E.V.; collection and processing of material – Savkina A.A., Ermakov A.V., Popykhova E.B., Stepanova T.V.; preparation of illustrative material – Savkina A.A., Kuznetsova N.A.; statistical processing of the material – Loiko D.D.; text writing – Ivanov A.N., Savkina A.A., Lengert E.V.; editing – Ivanov A.N. Approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article – all authors.

**For correspondence:** **Angelina A. Savkina**, junior researcher of the Central Research Laboratory of the SSMU named after V. I. Razumovsky, e-mail: sawkina.ange@yandex.ru

**Information about authors:**

Ivanov A.N., <https://orcid.org/0000-0003-4061-5221>  
Savkina A.A., <https://orcid.org/0000-0003-2357-400x>  
Lengert E.V., <https://orcid.org/0000-0002-6447-2811>  
Ermakov A.V., <https://orcid.org/0000-0001-8105-5932>  
Popykhova E.B., <https://orcid.org/0000-0002-7662-4755>  
Kuznetsova N.A., <https://orcid.org/0000-0001-9651-7562>  
Stepanova T.V., <https://orcid.org/0000-0001-8439-8033>  
Loiko D.D., <https://orcid.org/0000-0003-4299-1108>

**Financing.** The study was performed within the framework of the state assignment of the Saratov State Medical University named after Razumovsky of the Ministry of Health of Russia (Grant No. 121032500024-2).

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

Received 10.04.2022

Accepted 14.06.2022

Published 12.09.2022

## Введение

Согласно официальной статистике ВОЗ, проведенной в 2016 году, болезни пародонта по значимости заняли одиннадцатую позицию среди распространенных глобальных заболеваний и вторую — среди заболеваний полости рта, уступая лишь кариесу постоянных зубов [1]. Общее представление о патологии пародонтального комплекса складывалось на протяжении десятилетий, но даже в настоящее время остается много нерешенных вопросов, характеризующих этиологию и патогенез данной группы заболеваний. Современная модель патогенеза представляет собой комплекс взаимодействия между патогенными микроорганизмами, защитными силами макроорганизма и факторами окружающей среды [2], в дополнении с нарушением регуляции синтеза медиаторов воспаления [3]. Все вышеперечисленные факторы способствуют развитию пародонтита, который характеризуется необратимыми гистопатологическими изменениями, клинически проявляющимися в виде разрушения периодонтальных связок зубного аппарата и резорбции костной ткани альвеолярного отростка челюсти, что в конечном счете, приводит к потере зубов [4].

Немаловажными остаются вопросы взаимосвязи пародонтита с различными системными заболеваниями, включая сердечно-сосудистые заболевания, рак, ревматоидный артрит и сахарный диабет [5]. Ключевыми патогенетическими звеньями, обеспечивающими взаимосвязь локальных проявлений пародонтита в ротовой полости с широким кругом соматических заболеваний, являются системный воспалительный ответ и дисфункция эндотелия. Локальные нарушения кровотока ассоциированы с непосредственной альтерацией сосудистой стенки, вместе с тем увеличение в крови медиаторов системного воспалительного ответа влечет за собой изменение функционирования эндотелиальных клеток во всем организме. Последнее в свою очередь оказывает негативное влияние на кровоток в тканях пародонтального комплекса, способствуя дальнейшему прогрессированию деструктивных процессов.

Ранее было показано, что альгинатные микрокапсулы серебра, входящие в состав геля, используемого для аппликации на слизистую оболочку десны, при пародонтите вызывают снижение перфузионного показателя и нормализацию механизмов модуляции кровотока в микрососудах десен у экспериментальных животных, что свидетельствует о положительном влиянии микрокапсул на микроциркуляцию. Загрузка таниновой кислоты (ТК) в микрокапсулы альгината серебра, повышает эффективность коррекции нарушений

перфузии десен, нейрогенного тонуса артериол, миогенного тонуса прекапиллярных сфинктеров, а также параметров оттока крови из системы микроциркуляции при экспериментальном пародонтите [6], однако влияние на системные факторы, участвующие в патогенезе пародонтита, остаются не изученными, что и определило направление настоящей работы. **Цель** — исследование изменений концентрации маркеров эндотелиальной дисфункции в динамике лечения экспериментального пародонтита с использованием геля, содержащего альгинатные микрокапсулы серебра, загруженные таниновой кислотой.

## Методика

Опыты проводились на 70 белых нелинейных крысах, разделенных на следующие группы: контрольную, в которую вошли 10 интактных животных; группу сравнения — 20 крыс с экспериментальным пародонтитом и 2 опытные группы (1 и 2) по 20 животных с пародонтитом, которым проводились аппликации геля, содержащего капсулы альгината серебра без и с ТК. 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, требованиями национального руководства по содержанию и уходу за лабораторными животными. Эксперименты одобрены этическим комитетом Саратовского ГМУ имени В.И. Разумовского (протокол № 1 от 07.09.2021 г.).

Для формирования хронического пародонтита была использована модификация лигатурного метода A. Ionei и соавт. [7], позволяющая моделировать воспалительное заболевание пародонта в области резцов нижней челюсти. Эта модель наиболее доступна для проведения диагностических и лечебных манипуляций. Всем животным для достижения наркоза за 10 мин до проведения манипуляции внутримышечно вводили телазол (ZoetisInc, Испания) из расчета 0,1 мл/кг и ксиланит (ООО «Нита-Фарм», Россия) в дозе 1 мг/кг массы животного. После проводилось вшивание полифиламентной нерассасывающейся нити в десну в области резцов нижней челюсти. На 14-е сут после вшивания лигатура удалялась. Животным опытных групп на слизистую оболочку десны в области резцов нижней челюсти на 14, 16 и 18-е сут эксперимента производили аппликации геля, содержащего серебряные микрокапсулы без и с ТК. Синтез гелей и загрузку их ТК проводили в соответствии с протоколами, опубликованными ранее [6]. По 10 животных группы сравне-

ния и опытных групп были выведены из эксперимента через 3 и 5 нед после наложения лигатуры.

Для проведения биохимических исследований у животных сравнительных и опытных групп под наркозом проводился забор крови путем пункции правых отделов сердца на 3-й и 5-й нед соответственно. Концентрации эндотелина-1, синдекана-1, sE-селектина определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием наборов реагентов  $\zeta$ Cloud-Clone Corp $\grave{e}$  (США), концентрацию асимметричного диметиларгинина (ADMA) и фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) определяли с использованием наборов реагентов  $\zeta$ Imundiagnostik AG $\grave{e}$  (Германия) и  $\zeta$ VEGF Rat $\grave{e}$  (RnDSsystems, США) на иммуноферментном планшетном анализаторе StatFax 4200 (AwarenessTechnology, США).

Статистическую обработку результатов осуществляли с помощью программы  $\zeta$ Statistica 10 $\grave{e}$  (StatSoft, США). Проводили проверку нормальности распределения данных эксперимента по *W*-критерию Шапиро–Уилка. Поскольку данные в основном не соответствовали закону нормального распределения сравнение показателей 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 данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха – *Me* (*Q*25; *Q*75).

### Результаты

В результате проведенных исследований установлено, что на 3-й нед эксперимента, в группе сравнения наблюдается статистически значимое повышение в крови концентраций маркеров альтерации эндотелия: синдекана-1 на 75%, sE-селектина на 44% и VEGF на 82% по сравнению с контрольной группой. При развитии пародонтита к 3-й нед эксперимента в крови животных увеличивается концентрация АДМА на 68% и эндотелина-1 в 3,6 раза (табл. 1).

У крыс опытной группы №1 после выполнения аппликаций на слизистую десен геля, содержащего полые альгинатные микрокапсулы с наночастицами серебра, отмечается снижение уровня синдекана-1 на 46%, сывороточная концентрация которого не имела значимых отличий от таковой у интактных животных. У животных опытной группы №1 после трехкратного применения геля с альгинатными микрокапсулами серебра без ТК, концентрации sE-селектина и VEGF в сыворотке крови были значимо выше, чем у крыс контрольной группы в 1,6 и 2,1 раза соответственно. При этом не выявлено значимых различий в концентрациях sE-

селектина и VEGF у крыс опытной группы №1 и группы сравнения. Уровни маркеров нарушения вазомоторной функции эндотелия (эндотелин-1 и АДМА) в опытной группе №1 не имели значимых отличий при сопоставлении с группой сравнения. Сывороточная концентрация ЭТ-1 и АДМА после аппликаций на слизистую оболочку десен геля с альгинатными микрокапсулами серебра, повышена в 3,5 и 1,8 раза относительно показателей интактных животных (табл. 1).

Под влиянием аппликаций геля с микрокапсулами альгината серебра, загруженными ТК, у крыс опытной группы №2 на 3-й нед эксперимента отмечается снижение уровня синдекана-1 на 50% и sE-селектина на 45% по сравнению с животными с пародонтитом, которым не проводилось лечение (группа сравнения). Сывороточные концентрации sE-селектина и синдекана-1 у животных, которым выполняли аппликации микрокапсул загруженных ТК, восстанавливаются полностью и не имеют значимых отличий от показателей группы контроля. При этом концентрация фактора роста эндотелия сосудов в крови животных опытной группы №2 повышена в 2,1 раза по сравнению с контрольной группой (табл. 1).

При анализе содержания маркеров нарушения вазомоторной функции эндотелия у крыс, которым выполнялось нанесение геля с микрокапсулами загруженными ТК, на 3-й нед эксперимента выявлено значимое снижение относительно группы сравнения сывороточной концентрации эндотелина-1 на 6,5 % без выраженного изменения уровня АДМА. На 3-й нед эксперимента у крыс опытной группы №2 сывороточные концентрации эндотелина-1 и АДМА превышали контрольные значения в 3,3 и 1,9 раза соответственно (табл. 1). В ходе сравнительного анализа концентраций маркеров эндотелиальной дисфункции у крыс опытных групп на 3-й нед эксперимента установлено, что загрузка капсул ТК более эффективно снижает уровень в крови у животных с пародонтитом sE-селектина и эндотелина-1, концентрация которых в опытной группе №2 на 51% и 5,5% ниже по сравнению с опытной группой №1. Значимых различий концентраций синдекана-1, VEGF и АДМА у животных опытных групп на 3-й нед эксперимента не выявлено (табл. 1).

Таким образом, нанесение геля, содержащего альгинатные микрокапсулы серебра в краткосрочной перспективе не вызывает существенных изменений концентраций маркеров альтерации и нарушения функций эндотелия, за исключением снижения уровня синдекана 1. Загрузка ТК в микрокапсулы позволяет увеличить эффективность геля и добиться снижения не толь-

ко концентрации синдекана 1, но также sE-селектина и эндотелина-1 у крыс с пародонтитом.

У животных группы сравнения на 5-й нед эксперимента сывороточные концентрации синдекана-1, sE-селектина и VEGF повышены в 1,3, 3,5 и 4,5 раза соответственно относительно показателей у крыс с интактным пародонтом. При этом концентрации sE-селектина и VEGF на 5-й нед эксперимента превышают таковые на 3-й нед в 2,4 и 2,5 раза. Уровни эндотелина-1 и АДМА у животных с пародонтитом на 5-й нед превышали контрольные значения в 5,5 и 2 раза соответственно (табл. 2). Уровень эндотелина-1 у крыс с пародонтитом на 5-й нед повышался на 54,7%, а АДМА на 23% по сравнению с аналогичным показателем на 3-й нед эксперимента. У крыс, которым проводи-

лись аппликации геля, содержащего микрокапсулы без ТК, сывороточные концентрации как маркеров альтерации эндотелия, так и маркеров нарушения вазомоторной функции превышали уровень значений контрольной группы. У животных данной группы концентрации в крови sE-селектина и VEGF были повышены в 2,6 раза, а эндотелина-1 и АДМА – в 3,5 и 2 раза по сравнению с показателями контрольной группы. Вместе с тем на 5-й нед эксперимента концентрации в крови VEGF и эндотелина-1 статистически значимо ниже, чем у животных группы сравнения в тот же срок наблюдения, на 43,8% и 36,2% соответственно. При этом значимых различий сывороточных концентраций синдекана-1, sE-селектина и АДМА у животных группы сравнения и опытной группы №1 не вы-

Таблица 1/ Table 1

**Изменения концентраций маркеров дисфункции эндотелия на 3-й нед эксперимента у крыс с пародонтитом при аппликации геля, содержащего микрокапсулы, загруженные и незагруженные ТК**  
**The concentrations changes of endothelial dysfunction markers in rats with periodontitis subjected to applications of a gel containing microcapsules, loaded and unloaded TA at the 3th week of the experiment**

Параметры Parameters	Контрольная группа (n=10) Control group	Группа сравнения (n=10) Comparison group	Опытная группа № 1 (n=10) experimental group № 1	Опытная группа № 2 (n=10) experimental group № 2
Синдекан-1, нг/мл Syndecan-1, ng/ml	1,6 (1,5; 1,7)	2,8 (1,8; 3,2) $p_1=0,029759$	1,5 (1,4; 1,6) $p_1=0,240956$ $p_2=0,005341$	1,4 (1,4; 1,6) $p_1=0,10982$ $p_2=0,003405$ $p_3=0,936186$
sE-селектин, нг/мл sE-selectin, ng/ml	199,6 (181,5; 237,9)	287,6 (252,7; 467,1) $p_1=0,003406$	323,8 (298,2; 414,6) $p_1=0,002694$ $p_2=0,411314$	157,8 (155,6; 220,1) $p_1=0,581541$ $p_2=0,035765$ $p_3=0,012186$
VEGF, пг/мл VEGF, pg/ml	12,5 (8,1; 15,7)	22,7 (20,4; 24,5) $p_1=0,000363$	26,4 (24,2; 31,3) $p_1=0,000363$ $p_2=0,055286$	26,8 (23,8; 28,7) $p_1=0,001609$ $p_2=0,255624$ $p_3=0,935283$
Эндотелин 1, пг/мл Endothelin 1, pg/ml	14,7 (12,4; 17,6)	52,6 (17,6; 55,6) $p_1=0,000449$	52,1 (49,5; 55,1) $p_1=0,000760$ $p_2=1$	49,2 (41; 49,4) $p_1=0,00028$ $p_2=0,038562$ $p_3=0,034259$
АДМА, мкмоль/л ADMA, $\mu\text{mol/l}$	0,77 (0,6; 0,9)	1,3 (1,2; 1,4) $p_1=0,006550$	1,4 (1,3; 1,6) $p_1=0,001089$ $p_2=0,465209$	1,5 (1,4; 1,7) $p_1=0,000578$ $p_2=0,061819$ $p_3=0,283978$

**Примечание.** Данные представлены в виде медианы, верхнего и нижнего квартилей.

$p_1$  – по сравнению с контрольной группой,  $p_2$  – относительно значений группы сравнения в тот же срок наблюдения,  $p_3$  – по сравнению со значениями опытной группы № 1 в тот же срок наблюдения.

**Note.** Data are presented as median and quartiles.  $p_1$  – compared with the control group,  $p_2$  – relative to the values of the comparison group at the same observation period,  $p_3$  – compared with the values of the experimental group № 1 at the same time point.

явлено (табл. 2). У животных, которым проводились аппликации геля, содержащего микрокапсулы, заполненные ТК, на 5-й нед эксперимента концентрации в крови синдекана-1 и sE-селектина не имели значимых различий с показателями интактных крыс, а концентрации VEGF, эндотелина-1 и АДМА превышали контрольные значения в 1,8, 3,1 и 2 раза соответственно. При этом у животных опытной группы № 2 на 5-й нед эксперимента отмечалось снижение концентраций sE-селектина в 5 раз, VEGF – в 2,5 раза и эндотелина-1 в 1,8 раза относительно группы сравнения в тот же срок наблюдения (табл. 2).

При сравнении между собой показателей опытных групп на 5-й нед эксперимента обнаружено, что

при использовании геля с микрокапсулами загруженными ТК, концентрации синдекана-1 на 33%, sE-селектина на 73% , VEGF на 28% и эндотелина-1 на 12 % относительно показателей животных, которым выполнялась аппликация геля с микрокапсулами без ТК (табл. 2).

Таким образом, у крыс с пародонтитом аппликации геля, содержащего микрокапсулы без ТК, на 5-й нед эксперимента вызывают снижение сывороточных концентраций VEGF и эндотелина-1. ТК, иммобилизованная в капсулы, позволяет увеличить эффективность геля в коррекции альтерации эндотелия и его вазомоторной активности у крыс с пародонтитом.

Таблица 2/ Table 2

**Изменения концентраций маркеров дисфункции эндотелия на 5-й неделе эксперимента у крыс с пародонтитом, подвергнутых аппликациям геля, содержащего микрокапсулы, загруженные и незагруженные ТК**

**The concentrations changes of endothelial dysfunction markers in rats with periodontitis subjected to applications of a gel containing microcapsules, loaded and unloaded TA at the 5th week of the experiment**

Параметры Parameters	Контрольная группа (n=10) Control group (n=10)	Группа сравнения (n=10) Comparison group (n=10)	Опытная группа № 1 (n=10) Experimental group № 1	Опытная группа № 2 (n=10) Experimental group № 2
Синдекан-1, нг/мл Syndecan-1, ng/ml	1,6 (1,5; 1,7)	2,1 (1,7; 2,7) $p_1=0,016771$	1,8 (1,5; 2,2) $p_1=0,508332$ $p_2=0,112340$	1,2 (1,2; 1,3) $p_1=0,066193$ $p_2=0,003354$ $p_3=0,022991$
sE-селектин, нг/мл sE-selectin, ng/ml	199,6 (181,5; 237,9)	697,1 (454; 917) $p_1=0,001376$	512,7 (434,1; 681,8) $p_1=0,034425$ $p_2=0,378478$	135,9 (82,8; 331,7) $p_1=0,581541$ $p_2=0,008114$ $p_3=0,035765$
VEGF, пг/мл VEGF, pg/ml	12,5 (8,1; 15,7)	57,2 (50,9; 74,4) $p_1=0,000363$	32,1 (27,2; 40,3) $p_1=0,000192$ $p_2=0,006537$	23 (21,2; 25) $p_1=0,000662$ $p_2=0,001033$ $p_3=0,002076$
Эндотелин 1, пг/мл Endothelin 1, pg/ml	14,7 (12,4; 17,6)	81,4 (66,3; 102,3) $p_1=0,000280$	51,9 (50,4; 53,1) $p_1=0,000449$ $p_2=0,000901$	45,7 (39,2; 48,5) $p_1=0,000449$ $p_2=0,000636$ $p_3=0,001948$
АДМА, мкмоль/л ADMA, μmol/l	0,77 (0,6; 0,9)	1,6 (1,6; 1,7) $p_1=0,002223$	1,6 (1,2; 1,7) $p_1=0,001089$ $p_2=0,522817$	1,6 (1,5; 1,9) $p_1=0,000578$ $p_2=0,807541$ $p_3=0,153128$

**Примечание.** Данные представлены в виде медианы, верхнего и нижнего квартилей.

$p_1$  – по сравнению с контрольной группой,  $p_2$  - относительно значений группы сравнения в тот же срок наблюдения,  $p_3$  – по сравнению со значениями опытной группы № 1 в тот же срок наблюдения.

**Notes.** Data are presented as median and quartiles.  $p_1$  – compared with the control group,  $p_2$  – relative to the values of the comparison group at the same observation period,  $p_3$  – compared with the values of the experimental group № 1 at the same time point.

### Обсуждение

Представленные результаты исследования свидетельствуют, что у животных группы сравнения на 3-й и 5-й нед в сыворотке крови повышается концентрация маркеров повреждения эндотелиальных клеток. Так, в крови у животных происходит увеличение уровня синдекана-1, который представляет собой маркер альтерации гликокаликса эндотелиальных клеток, sE-селектина, отражающего воспалительную активацию эндотелиоцитов. Следует отметить, что выраженность альтерации эндотелия у животных нарастает в период с 3-й по 5-ю нед развития экспериментального пародонтита. Альтерация эндотелия сосудов пародонта при воспалительных заболеваниях, в частности при пародонтите, описана в литературе [8]. Вместе с тем, ряд авторов указывают на системный характер дисфункции эндотелия у пациентов с пародонтитом [9, 10]. Полученные в ходе настоящей работы данные согласуются с результатами исследований у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом. Так было показано, что при пародонтите в крови пациентов увеличивается концентрация sE-селектина [11]. Системное повреждение эндотелиальных клеток может быть обусловлено несколькими механизмами, включая действие пародонтопатогенных бактерий в ходе транзиторной бактериемии, системными проявлениями воспалительного ответа, а также влиянием метаболитов, образующихся вследствие нарушения обмена веществ в тканях пародонта [12, 13]. В частности, при пародонтите выражено увеличивается продукция провоспалительных цитокинов, повышенный уровень которых регистрируется в крови, что определяет системный характер воспалительного ответа. В тоже время провоспалительные цитокины являются ключевыми стимуляторами экспрессии E-селектина на мембране эндотелиоцитов, повышение которой отражает воспалительную активацию данных клеток. Следует также отметить роль метаболитов в развитии системных проявлений дисфункции эндотелия, и, в первую очередь, продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ), которые вызывают альтерацию гликокаликса эндотелиальных клеток и способствуют их воспалительной активации. Повышение уровня продуктов ПОЛ и истощение ресурса антиоксидантных систем являются характерными особенностями развития воспалительных заболеваний полости рта [14–16].

Отдельного внимания заслуживают механизмы повышения уровня VEGF в крови, обнаруженное у экспериментальных животных на 3-й и 5-й нед после наложения лигатуры. Повышенная экспрессия VEGF при

пародонтите согласуется с данными, полученными рядом других авторов [17–19]. Вероятно, синтез VEGF на фоне воспалительных заболеваний пародонта может быть вызван активацией двух путей, включая активацию гипоксия индуцированного фактора HIF/VEGF и образование комплекса IL-6/IL-6R/gp130, приводящего к активации пути JAK/STAT, усиливающего секрецию VEGF фибробластами десны [20]. Кроме того, следует учитывать, что продукция VEGF увеличивается при повреждении эндотелия в качестве компенсаторного механизма, обеспечивающего пролиферацию эндотелиальных клеток [21].

Альтерация эндотелиальных клеток приводит к их дисфункции и, в частности, к нарушению вазомоторной функции. Так, в ходе эксперимента было обнаружено повышение в сыворотке крови животных групп сравнения на 3-й и 5-й нед уровня эндотелина-1 и АДМА, которые представляют собой мощный вазоконстриктор и эндогенный ингибитор вазодилатации [22]. Представленные экспериментальные показатели согласуются с данными, полученными у пациентов с пародонтитом, которые отражают повышение уровня в крови эндотелина-1 и АДМА, что, по мнению авторов, демонстрирует взаимосвязь пародонтита с системными заболеваниями, в частности сердечно-сосудистой системы [23–25]. Следует отметить, что у животных с экспериментальным пародонтитом повышение концентраций эндотелина-1 и асимметричного диметиларгинина более выражены на 5-й нед, чем на 3-й, что свидетельствует о прогрессирующем нарушении вазомоторной активности.

Таким образом, данные, полученные на модели экспериментального пародонтита у крыс, согласуются с результатами клинических наблюдений и подтверждают концепцию системного характера прогрессирующей альтерации эндотелия при пародонтите. У крыс с экспериментальным пародонтитом наряду с признаками альтерации эндотелия в период с 3-й по 5-ю нед нарастает выраженность системных проявлений эндотелиальной дисфункции. Аппликации геля, содержащего альгинатные микрокапсулы с наночастицами серебра без ТК, на слизистую оболочку десны у животных с пародонтитом, на 3-й нед способствуют снижению концентрации синдекана-1, что может свидетельствовать о снижении повреждающего воздействия на эндотелиальные клетки. После воздействия данным гелем на воспаленную десну у животных на 5-й нед эксперимента, происходит снижение уровня VEGF, вместе с тем, в данном периоде снижается сывороточная концентрация эндотелина-1, что указывает на частичное восстановление эндотелиальной функции в отдаленном периоде. Данные

эффекты могут быть обусловлены антибактериальными свойствами наночастиц серебра, входящих в состав микрокапсул, что способствует снижению выраженности системного воспалительного ответа [26–28]. Уменьшение локальных проявлений воспаления, как свидетельствуют ранее выполненные исследования, отмечается уже на 3-й нед эксперимента [6]. Следовательно, коррекция системных проявлений под влиянием геля, содержащего альгинатные микрокапсулы с наночастицами серебра, у крыс с экспериментальным пародонтизом происходит позже, чем восстановление локального кровотока в тканях пародонта.

Аппликации на воспаленную десну у крыс геля, содержащего альгинатные микрокапсулы с наночастицами серебра заполненные ТК, приводят к снижению маркеров альтерации эндотелия, включая синдехан-1, sE-селектин и VEGF, а также эндотелин-1, особенно на 5-й нед эксперимента. Данный эффект может быть обусловлен способностью танинов снижать активацию эндотелиальных клеток и проницаемость сосудистой стенки [29]. Вместе с этим, ранее продемонстрированы антиоксидантные свойства, характерное для ТК [30]. Вероятно, что увеличение эффективности коррекции обусловлено потенцированием антибактериальных эффектов наночастиц серебра противовоспалительными и антиоксидантными свойствами ТК, что позволяет предотвратить альтерацию эндотелия не только бактериями, но и медиаторами системного воспалительного ответа, а также продуктами нарушения метаболизма в тканях пародонта.

Таким образом, представленные данные свидетельствуют, что применение геля, содержащего микрокапсулы с наночастицами серебра, способно уменьшать выраженность системных проявлений дисфункции эндотелия у крыс с экспериментальным пародонтизом, а загрузка микрокапсул ТК — повышать эффективность коррекции.

### Заключение

Результаты настоящего исследования позволяют заключить, что у крыс с экспериментальным пародонтизом, так же как и у пациентов с хроническим генерализованным пародонтизом, наблюдаются прогрессирующие системные проявления дисфункции эндотелия. Аппликации геля, содержащего микрокапсулы с наночастицами серебра, способны уменьшать выраженность системных проявлений дисфункции эндотелия у крыс с экспериментальным пародонтизом. Использование геля, содержащего микрокапсулы с наночастицами серебра заполненные ТК, позволяет добиться более выраженного снижения в сыворотке крови у животных

с экспериментальным пародонтизом маркеров альтерации и нарушения функции эндотелия. Полученные результаты открывают новые перспективы апробации представленной системы доставки ТК для применения в качестве местной терапии у пациентов с воспалительными заболеваниями пародонта.

### Литература/References

1. Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*. 2017; 390(10100): 1211-1259.
2. Hernández M., Dutzan N., García-Sesnich J., Abusleme L., Dezerega A., Silva N., et al. Host-pathogen interactions in progressive chronic periodontitis. *J Dent Res*. 2011; 90: 1164–70.
3. Sulijaya B., Takahashi N., Yamazaki K. (2019). Host modulation therapy using anti-inflammatory and antioxidant agents in periodontitis: A review to a clinical translation. *Archives of oral biology*. 2019; 105: 72-80.
4. Trindade F., Oppenheim F.G., Helmerhorst E.J., Amado F., Gomes P.S., Vitorino R. Uncovering the molecular networks in periodontitis. *Proteomics Clin Appl*. 2014; 8(9-10): 748-61.
5. Qasim S., Al-Otaibi D., Al-Jasser R., Gul S. S., Zafar M. S. An Evidence-Based Update on the Molecular Mechanisms Underlying Periodontal Diseases. *International journal of molecular sciences*. 2020; 21(11): 3829.
6. Lengert E.V., Savkina A.A., Ermakov A.V., 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.
7. Ionel A., Lucaci O., Moga M., et al. Periodontal disease induced in Wistar rats — experimental study. *HVM Bioflux*. 2015; 7(2): 90-5.
8. Manakil J.F., Sugerma P.B., Li H., Seymour G.J., Bartold P.M. Cell-surface proteoglycan expression by lymphocytes from peripheral blood and gingiva in health and periodontal disease. *J Dent Res*. 2001; 80(8): 1704-10.
9. Leira Y., Rodríguez-Yáñez M., Arias S., et al. Periodontitis is associated with systemic inflammation and vascular endothelial dysfunction in patients with lacunar infarct. *J Periodontol*. 2019; 90(5): 465-74.
10. Khumaedi A.I., Purnamasari D., Wijaya I.P., Soeroso Y. The relationship of diabetes, periodontitis and cardiovascular disease. *Diabetes Metab Syndr*. 2019; 13(2): 1675-8.
11. Ramírez J.H., Parra B., Gutierrez S., Arce R.M., Jaramillo A., Ariza Y., et al. Biomarkers of cardiovascular disease are increased in untreated chronic periodontitis: a case control study. *Aust Dent J*. 2015; 60(1): 135.
12. Farrugia C., Stafford G.P., Potempa J., et al. Mechanisms of vascular damage by systemic dissemination of the oral pathogen *Porphyromonas gingivalis*. *FEBS J*. 2021; 288(5): 1479-95.
13. Zhang Z., Liu D., Liu S., Zhang S., Pan Y. The Role of *Porphyromonas gingivalis* Outer Membrane Vesicles in Periodontal Disease and Related Systemic Diseases. *Front Cell Infect Microbiol*. 2021; 10: 585917.
14. Tóthová L., Celec P. Oxidative Stress and Antioxidants in the Diagnosis and Therapy of Periodontitis. *Front Physiol*. 2017; 8: 1055.
15. Wang Y., Andrukhov O., Rausch-Fan X. Oxidative Stress and Antioxidant System in Periodontitis. *Front Physiol*. 2017; 8: 910.



16. Tripathi V., Singh S.T., Sharma V., Verma A., Singh C.D., Gill J.S. Assessment of Lipid Peroxidation Levels and Total Antioxidant Status in Chronic and Aggressive Periodontitis Patients: An in vivo Study. *J Contemp Dent Pract.* 2018; 19(3): 287-91.
17. Ren B., Feng Q., He S., Li Y., Fan J., Chai G., et al. VEGF as a potential molecular target in periodontitis: a meta-analysis and microarray data validation. *J Inflamm (Lond).* 2021; 18(1): 18.
18. Yılmaz Şaştım Ç., Gürsoy M., Kõnõnen E., Kasurinen A., Norvio S., Gürsoy U.K., et al. Salivary and serum markers of angiogenesis in periodontitis in relation to smoking. *Clin Oral Investig.* 2021; 25(3): 1117-26.
19. Vasconcelos R.C., Costa Ade. L., Freitas Rde. A., Bezerra B.A., Santos B.R., Pinto L.P., et al. Immunoexpression of HIF-1 $\alpha$  and VEGF in Periodontal Disease and Healthy Gingival Tissues. *Braz Dent J.* 2016; 27(2): 117-22.
20. Niklander S., Bordagaray M.J., Fernández A., Hernández M. Vascular Endothelial Growth Factor: A Translational View in Oral Non-Communicable Diseases. *Biomolecules.* 2021; 11(1): 85.
21. Lv Z., Guo M., Li C., Shao Y., Zhao X., Zhang W. VEGF-like protein from *Apostichopus japonicus* promotes cell proliferation and migration. *Dev Comp Immunol.* 2019; 92: 230-7.
22. Houde M., Desbiens L., D'Orléans-Juste P. Endothelin-1: Biosynthesis, Signaling and Vasoreactivity. *Adv Pharmacol.* 2016; 77: 143-75.
23. Khalid W., Varghese S.S., Sankari M., Jayakumar N.D. Comparison of Serum Levels of Endothelin-1 in Chronic Periodontitis Patients Before and After Treatment. *J Clin Diagn Res.* 2017; 11(4): ZC78-ZC81.
24. Khalid W., Varghese S.S., Lakshmanan R., Sankari M., Jayakumar N.D. Role of endothelin-1 in periodontal diseases: A structured review. *Indian J Dent Res.* 2016; 27(3): 323-33.
25. Isola G., Alibrandi A., Currò M., Matarese M., Ricca S., Matarese G., et al. Evaluation of salivary and serum ADMA levels in patients with periodontal and cardiovascular disease as subclinical marker of cardiovascular risk. *J Periodontol.* 2020; 10.1002/JPER.19-0446.
26. Naik K., Kowshik M. The silver lining: towards the responsible and limited usage of silver. *J Appl Microbiol.* 2017; 123(5): 1068-87.
27. Yang K.R., Han Q., Chen B., Zheng Y., Zhang K., Li Q., et al. Antimicrobial hydrogels: promising materials for medical application. *Int J Nanomedicine.* 2018; 13: 2217-63.
28. Yin I.X., Zhang J., Zhao I.S., Mei M.L., Li Q., Chu C.H. The Antibacterial Mechanism of Silver Nanoparticles and Its Application in Dentistry. *Int J Nanomedicine.* 2020; 15: 2555-62.
29. Xu Y., Liu P., Xu S., Koroleva M., Zhang S., Si S., et al. Tannic acid as a plant-derived polyphenol exerts vasoprotection via enhancing KLF2 expression in endothelial cells. *Sci Rep.* 2017; 7(1): 6686.
30. Curuțiu C., Dițu L.M., Grumezescu A.M., Holban A.M. Polyphenols of Honeybee Origin with Applications in Dental Medicine. *Antibiotics (Basel).* 2020; 9(12): 856.

#### Сведения об авторах

**Иванов Алексей Николаевич**, доктор мед. наук, зав. отд-нием лабораторной диагностики НИИ травматологии, ортопедии и нейрохирургии, зав. Центральной научно-исследовательской лабораторией, зав. каф. нормальной физиологии им. И.А. Чувского ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России;

**Савкина Ангелина Альбертовна**, мл. науч. сотр. Центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, e-mail: sawkina.ange@yandex.ru;

**Ленгерт Екатерина Владимировна**, мл. науч. сотр. Центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России;

**Ермаков Алексей Вадимович**, мл. науч. сотр. Центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России;

**Попыхова Эра Борисовна**, ст. науч. сотр. Центральной научно-исследовательской лаборатории, ассистент каф. нормальной физиологии им. И.А. Чувского ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России;

**Кузнецова Наталья Анатольевна**, мл. науч. сотр. Центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России;

**Степанова Татьяна Вячеславовна**, мл. науч. сотр. Центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России;

**Лойко Дарья Дмитриевна**, ассистент каф. нормальной физиологии им. И.А. Чувского, мл. науч. сотр. Центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России.