

УДК 616-092: 616-002.2: 616.31-085

DOI: 10.24884/1682-6655-2023-22-3-78-85

А. А. САВКИНА, Е. В. ЛЕНГЕРТ, А. В. ЕРМАКОВ,
Т. В. СТЕПАНОВА, А. Н. ИВАНОВ

Влияние геля, содержащего микрокапсулы наночастиц серебра, загруженные метронидазолом, на состояние микроциркуляторного русла десны у животных с экспериментальным пародонтитом

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Саратовский государственный медицинский университет имени В. И. Разумовского»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Саратов, Россия
410012, Россия, г. Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112
E-mail: lex558452@rambler.ru

Статья поступила в редакцию 16.04.2023 г.; принята к печати 03.06.2023 г.

Резюме

Введение. Микроциркуляторные нарушения сопровождают все стадии развития воспалительных заболеваний пародонта, поэтому их коррекция является важной задачей комплексной терапии пародонтита. Учитывая значимость антибиотикотерапии в лечении воспалительных заболеваний полости рта, научный и практический интерес представляет изучение возможностей использования системы для адресной доставки антибактериальных препаратов, а также ее влияние на микроциркуляторное русло тканей пародонтального комплекса. **Цель** – изучить влияние геля, содержащего альгинатные микрокапсулы с наночастицами серебра (AgNP), загруженные метронидазолом, на состояние микроциркуляторного русла десны у животных с экспериментальным пародонтитом. **Материалы и методы.** Исследования проводились на 40 белых крысах. Дизайн эксперимента предполагал деление всех животных на несколько групп: контрольная – крысы с интактной десной; группа сравнения – животные с экспериментальным пародонтитом; группа «плацебо» – крысы, которым на фоне экспериментального пародонтита наносили на десны гель, содержащий микрокапсулы с AgNP без активных компонентов; опытная группа – животные с экспериментальным пародонтитом, которым проводили аппликации геля, содержащего микрокапсулы AgNP, загруженные метронидазолом. Пародонтит моделировали лигатурным методом путем вшивания в десну полифиламентной нерассасывающейся нити в области резцов нижней челюсти. Состояние микрососудистого русла во всех представленных группах оценивали после удаления лигатуры на 21-й день эксперимента методом лазерной доплеровской флоуметрии. **Результаты.** При экспериментальном пародонтите у белых крыс на 3-й неделе возникают выраженные микроциркуляторные нарушения, проявляющиеся увеличением перфузионного показателя на 37 %, а также амплитуд эндотелиальных, нейрогенных, миогенных, дыхательных и сердечных колебаний перфузии по сравнению с интактным контролем. Гель, содержащий только микрокапсулы с AgNP, у крыс с пародонтитом снижает перфузионный показатель на 23,9 %, не оказывая влияния на нарушенные параметры активной и пассивной модуляции кровотока десен. Загрузка в микрокапсулы с AgNP метронидазола повышает эффективность применения геля в коррекции перфузионного показателя на 6,7 %, амплитуд миогенных и дыхательных колебаний на 26,8 % и 19,8 % по сравнению с аналогом без активных компонентов. **Выводы.** Гель, содержащий микрокапсулы с AgNP и метронидазолом, по сравнению с аналогом без активных компонентов, эффективнее восстанавливает перфузию десен, снижая амплитуды миогенных и дыхательных колебаний.

Ключевые слова: микроциркуляция, метронидазол, пародонтит, наночастицы серебра

Для цитирования: Савкина А. А., Ленгерт Е. В., Ермаков А. В., Степанова Т. В., Иванов А. Н. Влияние геля, содержащего микрокапсулы наночастиц серебра, загруженные метронидазолом, на состояние микроциркуляторного русла десны у животных с экспериментальным пародонтитом. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2023;22(3):78–85. Doi: 10.24884/1682-6655-2023-22-3-78-85.

A. A. SAVKINA, E. V. LENGERT, A. V. ERMAKOV,
T. V. STEPANOVA, A. N. IVANOV

Effects of the gel containing microcapsules with silver nanoparticles loaded with metronidazole on the state of the gingival microcirculation in animals with experimental periodontitis

Razumovsky Saratov State Medical University, Saratov, Russia
112, Bolshaya Kazachya str., Saratov, Russia, 410012
E-mail: lex558452@rambler.ru

Received 16.04.2023; accepted 03.06.2023

Summary

Introduction. Microcirculatory disorders accompany all stages of inflammatory periodontal diseases and their correction is one of the challenges in periodontitis complex therapy. Considering the significance of antibiotic therapy in the treatment of oral cavity inflammatory diseases, the scientific and practical interest lies in studying the possibilities of using a system for targeted delivery of antibacterial agents, as well as its influence on the periodontal tissues microcirculation. The *aim* of the study is to investigate the effect of a gel containing alginate microcapsules with silver nanoparticles (AgNP) loaded with metronidazole on the state of the gum's microcirculation in animals with experimental periodontitis. **Materials and methods.** The study was conducted on 40 white rats. The experimental design involved dividing all animals into several groups: the control group included rats with intact gums; the comparison group were animals with experimental periodontitis; the placebo group were rats with experimental periodontitis treated with a gel containing microcapsules with AgNP but without active components; the experimental group included animals with periodontitis which received applications of the gel containing AgNP microcapsules loaded with metronidazole. Periodontitis was modeled by the ligature method by suturing a multifilament non-absorbable thread in the gum area of the lower jaw incisors. The state of periodontal microcirculation in all presented groups was assessed on the 21st day of the experiment after the ligature removal, using laser Doppler flowmetry. **Results.** In experimental periodontitis in white rats, the pronounced microcirculatory disorders occur on the 3rd week, manifested by an increase in the perfusion index by 37% as well as an increase in amplitudes of endothelial, neurogenic, myogenic, respiratory, and cardiac perfusion fluctuations compared to the intact control. The gel containing only AgNP microcapsules in rats with periodontitis reduces the perfusion index by 23.9%, without influence on the impaired parameters of active and passive modulation of gingival blood flow. Loading metronidazole into microcapsules with AgNP increases the effectiveness of the gel in the correction of the perfusion index by 6.7% of the amplitudes of myogenic and respiratory fluctuations by 26.8% and 19.8% compared to the analogue without active components. **Conclusion.** The gel containing microcapsules with AgNP and metronidazole is more effective in restoring gingival perfusion, reducing the amplitudes of myogenic and respiratory oscillations, compared to the analog without active components.

Key words: microcirculation, metronidazole, periodontitis, silver nanoparticles

For citation: Savkina A. A., Lengert E. V., Ermakov A. V., Stepanova T. V., Ivanov A. N. Effects of the gel containing microcapsules with silver nanoparticles loaded with metronidazole on the state of the gingival microcirculation in animals with experimental periodontitis. *Regional hemodynamics and microcirculation*. 2023;22(3):78–85. Doi: 10.24884/1682-6655-2023-22-3-78-85.

Введение

Пародонтит – это заболевание, которое поражает ткани, окружающие и поддерживающие зубы, и относится к одной из наиболее распространенных патологий полости рта. Оно может приводить к разрушению костной ткани альвеолярного отростка, потере зубов, а также способствовать развитию ряда системных заболеваний, в том числе патологии сердечно-сосудистой, эндокринной систем и желудочно-кишечного тракта [1–3].

По данным эпидемиологических исследований, пародонтит затрагивает до 90 % взрослого населения Российской Федерации и является одной из наиболее частых причин потери зубов у взрослых [4]. Причины возникновения пародонтита включают в себя множество факторов, в том числе нарушения гигиены полости рта, генетические факторы, курение, диабет и другие системные заболевания [5, 6]. В настоящее

время ключевым этиологическим фактором признаются пародонтопатогенные микроорганизмы зубной бляшки.

Микроциркуляторные нарушения сопровождают все фазы и стадии развития воспалительных заболеваний пародонта. Являясь ключевым звеном патогенеза пародонтита, нарушения микроциркуляции обусловлены воспалительной реакцией, что позволяет использовать степень их выраженности в качестве маркера активности воспалительного процесса. Вместе с тем коррекция сдвигов микроциркуляции является важной задачей комплексной терапии пародонтита, эффективное решение которой в ряде случаев определяет скорость прогрессирования патологического процесса и исход заболевания, в том числе потерю зубов [7]. В этой связи оценка степени нормализации кровотока в пародонтальных тканях под влиянием терапии может выступать в качестве

одного из критериев эффективности применяемых средств и методов, в том числе и антибактериального действия.

Существующие методы лечения и профилактики заболеваний поддерживающего аппарата зубов, такие как профессиональная и индивидуальная гигиена полости рта, а также пародонтальная хирургия, обязательно сопровождаются назначением антибактериальной терапии, но не всегда позволяют достичь полного излечения и предотвращения рецидивов заболевания. Одной из причин низкой эффективности комплексной терапии является необходимость длительного подавления пародонтопатогенной флоры, которая в большинстве своем представлена условно-патогенными микроорганизмами, что обуславливает перспективы разработки средств пролонгированного воздействия [5, 6]. При этом длительное назначение антибактериальных препаратов может сопровождаться развитием резистентности микроорганизмов. Поэтому в последние годы активно исследуются новые методы лечения и профилактики пародонтита, в том числе использование наночастиц и инновационных технологий, таких как инкапсуляция лекарственных веществ и наноструктурирование материалов.

Наиболее изучены в настоящее время антибактериальные эффекты наночастиц серебра (AgNP). Примерами использования AgNP в стоматологической практике является включение их в состав ортодонтического клея [8] для предупреждения развития кариеса и поражения пародонта при установке брекет-систем. AgNP, встроенные в покрытие стоматологических имплантатов на основе гидроксиапатита, доказали свою высокую эффективность против грамположительных и грамотрицательных бактерий [9, 10]. Различные исследования показали, что AgNP вызывают окислительный стресс, повреждения мембран и ДНК бактерий, что в конечном итоге приводит к их гибели. AgNP обеспечивают противомикробный эффект широкого спектра по сравнению с обычными антибиотиками, а их применение не сопровождается развитием антибиотикорезистентности и позволяет снизить резистентность бактерий к другим антибактериальным препаратам [11, 12]. В этой связи возможности сочетания AgNP с различными классами антибактериальных препаратов в последнее время вызывает научный и практический интерес [13, 14].

Метронидазол обладает доказанной активностью против облигатных анаэробных микробов, находящихся в воспаленных пародонтальных карманах. Кроме того, терапевтическая концентрация достигается на ранней стадии, так как она имеет более низкую минимальную ингибирующую концентрацию для лечения пародонтита [15].

Инкапсуляция является перспективной технологией для доставки терапевтических агентов на поверхность зубов и десен, позволяющей пролонгировать эффект и реализовать его локально в зоне поражения пародонта. Было показано, что инкапсуляция метронидазола в хитозановых микросферах может быть использована в качестве потенциальной системы доставки лекарств в пародонтальный карман [16, 17].

Ранее был продемонстрирован потенциал использования геля, содержащего альгинатные микрокапсулы с AgNP в качестве системы адресной доставки и пролонгированного высвобождения таниновой кислоты, в качестве средства для коррекции микроциркуляторных нарушений при пародонтите [18]. Учитывая значимость антибиотикотерапии в лечении воспалительных заболеваний полости рта, научный и практический интерес представляет изучение возможностей использования указанной системы для адресной доставки антибактериальных препаратов, а также ее влияние на микроциркуляторное русло тканей пародонтального комплекса, что определило направление настоящего исследования.

Цель – изучить влияние геля, содержащего альгинатные микрокапсулы с AgNP, загруженные метронидазолом, на состояние микроциркуляторного русла десны у животных с экспериментальным пародонтитом.

Материалы и методы исследования

Исследования проводились на 40 белых крысах-самцах, массой 200–250 грамм. При работе с экспериментальными животными руководствовались требованиями приказа Министерства здравоохранения РФ от 23 августа 2010 года № 708 н «Об утверждении Правил лабораторной практики» (зарегистрирован Министерством юстиции РФ 13 октября 2010 г. № 18713). Протокол исследования одобрен этическим комитетом Саратовского ГМУ имени В. И. Разумовского (протокол № 1 от 07.09.2021 г.).

Дизайн эксперимента предполагал деление всех животных методом простой рандомизации на 4 группы, по 10 животных в каждой.

1. Контрольная группа (КОН) – крысы с интактной десной.

2. Группа сравнения (ЭП) – животные с экспериментальным пародонтитом.

3. Группа «плацебо» (ЭП+НЧС) – крысы, которым на фоне экспериментального пародонтита (ЭП) наносили на десны гель, содержащий микрокапсулы с AgNP без активных компонентов.

4. Опытная группа (ЭП+НЧС+М) – животные с ЭП, которым проводили аппликации геля, содержащего микрокапсулы AgNP, загруженные метронидазолом.

Методы ослепления (маскировки) при проведении исследования не применялись.

За 10–15 минут до проведения диагностических и хирургических манипуляций (моделирование ЭП и мониторинг микроциркуляторных нарушений) всех животных наркотизировали с помощью препаратов «Телазол» («ZoetisInc», Испания) из расчета 0,1 мл/кг и «Ксиланит» (ООО «Нита-Фарм», Россия) в дозе 1 мг/кг массы тела.

Экспериментальный пародонтит у крыс моделировали лигатурным методом путем вшивания в десну полифиламентной нерассасывающейся нити в области резцов нижней челюсти, как описано в работе А. Ionel [19]. К концу второй недели после моделирования с поверхности десны лигатура удалялась.

Гели, содержащие микрокапсулы с AgNP, были приготовлены в соответствии с протоколом,

опубликованным ранее [18]. Животным из групп ЭП+НЧС и ЭП+НЧС+М аппликации геля выполнялись трижды: на 14, 16, 18-й дни эксперимента.

Микроциркуляторное русло исследовали с помощью метода лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) с использованием анализатора «ЛАКК-ОП» (НПП «Лазма», Россия) и программы LDF 3.0.2.395. Для регистрации ЛДФ датчик ЛАКК устанавливали на десну в точке, между двумя передними резцами нижней челюсти. Состояние микрососудистого русла во всех представленных группах оценивали после удаления лигатуры на 21-й день эксперимента. Длительность регистрации сигнала составляла 8 мин.

Статистическую обработку экспериментальных данных проводили с помощью программы Statistica 10 (StatSoft, США). Большинство данных не соответствовали закону нормального распределения, поэтому рассчитывали медиану, верхний и нижний квартили. Для сравнения полученных показателей использовали непараметрический U-критерий Манна–Уитни. Различия считались достоверными при показателе достоверности различий $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

В ходе проведенных исследований было обнаружено, что на 21-й день эксперимента у животных из группы ЭП происходит статистически значимое увеличение показателя перфузии М на 37 % ($p < 0,001$) по сравнению с животными интактного контроля. Расстройства модуляция микрокровотока на 3-й неделе проявлялись статистически значимым увеличением амплитуд во всех регуляторных диапазонах – миогенных ($p < 0,001$), дыхательных ($p < 0,001$), сердечных ($p < 0,001$) колебаний, а также эндотелиальных ($p = 0,012$) и нейрогенных ($p < 0,001$) относительно животных из контрольной группы (рисунок).

Таким образом, представленные данные свидетельствуют, что при ЭП у белых крыс на 3-й неделе возникают выраженные микроциркуляторные нарушения, проявляющиеся увеличением перфузионного показателя.

Нанесение геля, содержащего микрокапсулы с AgNP, вызывает у крыс с пародонтитом снижение перфузионного индекса на 23,9 % ($p < 0,001$) относительно группы ЭП. При этом у крыс группы ЭП+НЧС не обнаружено значимых изменений ($p > 0,05$) параметров активной и пассивной модуляции кровотока по сравнению с группой ЭП (рисунок).

Полученные данные свидетельствуют, что у крыс ЭП+НЧС перфузионный показатель на 4,5 % ($p = 0,008$) превышает значения контрольной группы. Кроме того, сохраняются нарушения параметров активной модуляции кровотока, проявляющиеся увеличением амплитуд эндотелиальных и миогенных колебаний на 25,5 % ($p = 0,042$) и 18,3 % ($p = 0,004$) соответственно. Представленные результаты также указывают на сохранение увеличенных амплитуд дыхательных и сердечных колебаний на 59,2 % ($p < 0,001$) и 35,8 % ($p < 0,001$) соответственно по сравнению с КОН (рисунок).

Таким образом, гель, содержащий микрокапсулы с AgNP способен частично нормализовать параметры

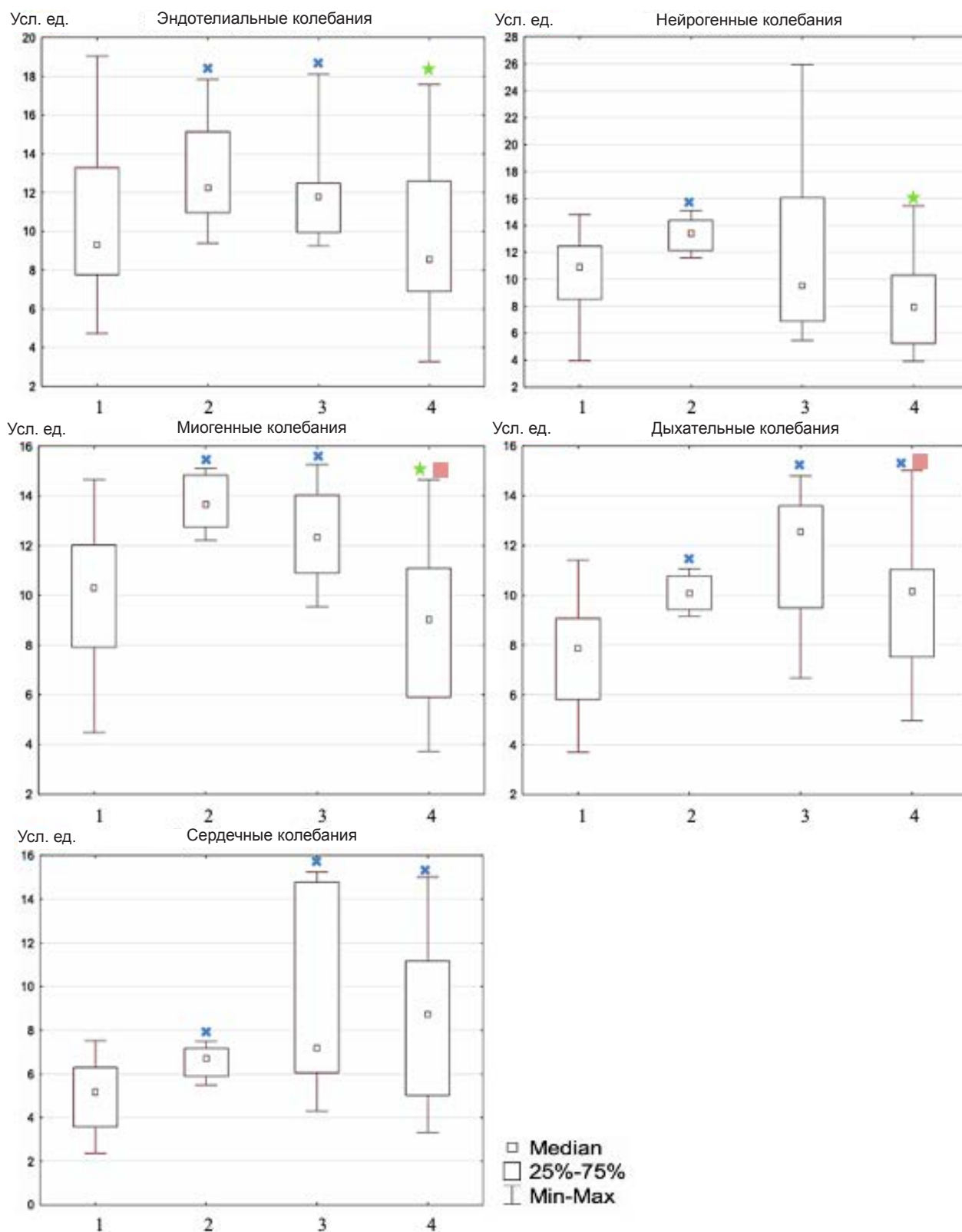
микроциркуляции у крыс с пародонтитом. Представленный гель способствует снижению перфузионного показателя, но существенно не влияет на повышение амплитуд миогенных, дыхательных и сердечных колебаний, которое характерно для экспериментального пародонтита.

Было обнаружено, что под влиянием геля, содержащего микрокапсулы с AgNP, загруженные метронидазолом, у крыс группы ЭП+НЧС+М снижается перфузионный показатель на 29 % ($p < 0,001$), при этом отмечается нормализация активных механизмов модуляции, что проявляется значимым уменьшением амплитуд эндотелиальных, миогенных и нейрогенных колебаний на 30 % ($p = 0,033$), 30,2 % ($p = 0,001$) и 38,3 % ($p = 0,003$) соответственно, относительно группы ЭП. Также установлено, что нанесение на воспаленный пародонт геля с капсулами AgNP и метронидазолом не оказывает значимого влияния ($p > 0,05$) на пассивную модуляцию кровотока у крыс группы ЭП+НЧС+М. У крыс ЭП+НЧС+М перфузионный показатель и параметры активной модуляции кровотока находятся в пределах вариабельности значений, соответствующих параметрам интактных животных ($p > 0,05$), но амплитуды дыхательных и сердечных колебаний значимо ($p = 0,029$ и $p < 0,001$ соответственно) превышали КОН (рисунок).

Загрузка микрокапсул с AgNP и метронидазолом повышает эффективность геля в коррекции микроциркуляторных нарушений, что проявляется уменьшением перфузионного показателя у крыс группы ЭП+НЧС+М по сравнению с ЭП+НЧС на 6,7 % ($p = 0,042$). Кроме того, у ЭП+НЧС+М группы амплитуды миогенных и дыхательных колебаний на 26,8 % ($p = 0,002$) и 19,8 % ($p = 0,038$) соответственно ниже, чем в группе ЭП+НЧС (рисунок).

Таким образом, загрузка в микрокапсулы с AgNP метронидазола повышает эффективность применения геля в коррекции микроциркуляторных нарушений у крыс с пародонтитом. Различия в эффектах гелей, содержащих микрокапсулы с AgNP без активных компонентов и с метронидазолом, проявляются в повышении эффективности нормализации перфузионного показателя на 6,7 % у образца геля, содержащего метронидазол. Кроме того, у животных после применения геля, содержащего капсулы AgNP с метронидазолом, более эффективно нормализуются параметры активной и пассивной модуляции кровотока, а именно миогенных и дыхательных колебаний.

Микроциркуляторные нарушения представляют собой ключевой компонент патогенеза хронического генерализованного пародонтита. У животных группы ЭП на 21-е сутки эксперимента с помощью ЛДФ обнаружено повышение перфузии десен, которое реализуется за счет изменения эндотелиального, нейрогенного и миогенного механизмов модуляции кровотока. Согласно данным литературы, повышение амплитуд эндотелиальных колебаний отражает повышение эндотелий-зависимой дилатации кровеносных сосудов [20]. Реализация этого механизма может быть связана с широким спектром биологически активных молекул, в частности ростовых факторов, таких как фактор роста эндотелия сосудов. Ранее было про-



1 – КОН; 2 – ЭП; 3 – ЭП+НЧС; 4 – ЭП+НЧС+М;

✕ – различия значимы ($p < 0,05$) по сравнению с группой КОН;

★ – различия значимы ($p < 0,05$) по сравнению с группой ЭП;

■ – различия значимы ($p < 0,05$) по сравнению с группой ЭП+НЧС

Изменения параметров модуляции перфузии десен у крыс с ЭП после аппликации геля, содержащего микрокапсулы с AgNP без активных компонентов и AgNP с метронидазолом

Changes in gingival perfusion modulation parameters in rats with periodontitis after application of the gel containing microcapsules with AgNP without active components and AgNP with metronidazole

демонстрировано, что у крыс с экспериментальным пародонтизом возрастает продукция этого фактора [21], аналогично изменениям экспрессии у пациентов с хроническим генерализованным пародонтизом [22]. Увеличение амплитуд нейрогенных колебаний ассоциировано с дилатацией приносящих артериол, что обеспечивает повышение притока крови в ткани десны [20]. Вместе с тем обнаружено, что у крыс с ЭП выраженно увеличиваются амплитуды миогенных колебаний. Повышение амплитуд колебаний в миогенном диапазоне ассоциировано с дилатацией прекапиллярных сфинктеров [20]. Согласно данным других авторов, у крыс с пародонтизом ткани поддерживающего аппарата зуба инфильтрированы лейкоцитами [23], которые выделяют широкий спектр цитокинов. Провоспалительные цитокины, а также гипоксия и ацидоз в воспаленных тканях вызывают снижение миогенного тонуса и дилатацию прекапиллярных артериол [20]. Следовательно, комплекс эндотелий-зависимых и эндотелий-независимых изменений активной модуляции кровотока десен у крыс ЭП характеризует дилататорные реакции прекапиллярного звена микроциркуляции, обуславливающие развитие гиперемии десен. При этом изменения пассивных механизмов модуляции кровотока десен у крыс ЭП на 21-е сутки эксперимента характеризуются увеличением сердечных и дыхательных колебаний, что отражает смешанный характер гиперемии тканей пародонтального комплекса [18]. Следует отметить, что полученные результаты функционального исследования микроциркуляции пародонта с помощью метода ЛДФ соответствуют морфологической картине сосудистых реакций, описанных в литературе у крыс с экспериментальным пародонтизом [23]. Следует также отметить, что у животных сравнительной группы лигатура удалялась на 14-е сутки эксперимента, в этой связи сохранение микроциркуляторных нарушений до 21-х суток свидетельствует о хроническом характере патологического процесса.

В ходе настоящей работы установлено, что гель, содержащий микрокапсулы с AgNP без активного компонента, снижает повышенную перфузию десен у крыс с экспериментальным пародонтизом. Эти эффекты могут быть обусловлены антибактериальным действием AgNP, описанным в литературе. Хотя точный механизм антибактериального действия AgNP до конца не выяснен, предполагается, что он реализуется за счет комплекса эффектов, включая выделение ионов серебра, разрушающих оболочку и цитоплазматическую мембрану бактериальных клеток, повышение в них генерации активных форм кислорода, разрушающих клеточные мембраны и вызывающих модификацию ДНК, препятствуя репликации, ингибирование синтеза белков за счет модификации рибосом [24]. Недавние исследования свидетельствуют, что антибактериальные эффекты и ранозаживляющие характеристики AgNP сопоставимы с таковыми у ополаскивателей рта, содержащих хлоргексидин [25]. Некоторые авторы описывают прямое противовоспалительное действие модифицированных растительным экстрактом AgNP, в частности снижение уровня продукции оксида азота (NO),

мРНК циклооксигеназы-2 и экспрессии связанных с воспалением белков p-IkB, NF-kB p-38, p-JNK и p-ERK [26]. P. Orłowski et al. указывают, что AgNP подавляют воспалительную реакцию в кератиноцитах человека, подвергнутых воздействию ФНО-альфа и липополисахаридов [27].

Учитывая то, что ключевую роль в этиологии пародонтита играет пародонтопатогенная флора, разработка средств для рациональной антибактериальной терапии имеет особое значение. В ходе апробации разработанного геля, обеспечивающего пролонгированное высвобождение метронидазола у крыс с пародонтизом, выявлено снижение повышенной перфузии десен. По сравнению с аналогом без активных компонентов, гель с капсулами, загруженными метронидазолом, наиболее выраженно уменьшает амплитуды миогенных колебаний перфузии, что отражает нормализацию тонуса прекапиллярных сфинктеров. Как указывалось выше, миогенный тонус этих сосудов зависит от метаболических факторов и медиаторов воспаления. Согласно результатам исследований других авторов, опубликованных в 2022 году, использование AgNP в качестве средства доставки метронидазола (в форме соединения с пегелированными AgNP) значительно снижает продукцию ИЛ-6 и ФНО-альфа [28]. Следовательно, влияние загрузки метронидазола в капсулы на перфузию десен у крыс с пародонтизом после аппликаций геля обусловлено его антибактериальным эффектом и снижением локальной воспалительной реакции.

Ограничения исследования. Настоящее исследование отражает только функциональные сосудистые изменения, возникающие при воздействии применяемой системы доставки лекарственных средств на воспалительные изменения при пародонтите. Для преодоления данного ограничения необходимы дальнейшие исследования, включая морфологическую верификацию воспалительных изменений, а также биохимическую оценку системных проявлений воспалительного ответа.

Заключение

Таким образом, гель, содержащий микрокапсулы с AgNP без активных компонентов, частично нивелирует нарушения перфузии десен у крыс с пародонтизом. Гель, содержащий микрокапсулы с AgNP и метронидазолом, по сравнению с аналогом без активных компонентов, эффективнее восстанавливает перфузию десен, снижая амплитуды миогенных и дыхательных колебаний, что обуславливает перспективы его клинической апробации для лечения пациентов пародонтологического профиля.

Конфликт интересов/ Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare that they have no conflicts of interest.

Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет 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». The study was performed in the framework of the state assignment of the «Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky» Ministry of Health of Russia «Development and pathogenetic substantiation of the use of a system of prolonged release of antibacterial and anti-inflammatory substances for the correction of microcirculatory disorders in experimental periodontitis».

Литература / References

1. Larvin H, Kang J, Aggarwal VR, Pavitt S, Wu J. Risk of incident cardiovascular disease in people with periodontal disease: A systematic review and meta-analysis // *Clin Exp Dent Res*. 2021;7(1):109–122. Doi: 10.1002/cre2.336.
2. Zhang X, Wang M, Wang X, Qu H, Zhang R, Gu J, Wu Y, Ni T, Tang W, Li Q. Relationship between periodontitis and microangiopathy in type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis // *J Periodontol Res*. 2021;56(6):1019–1027. Doi: 10.1111/jre.12916.
3. Gheorghe DN, Camen A, Popescu DM, Sincar C, Pitru A, Ionele CM, Nicolae FM, Danilescu CM, Roman A, Florescu C. Periodontitis, Metabolic and Gastrointestinal Tract Diseases: Current Perspectives on Possible Pathogenic Connections // *J Pers Med*. 2022;12(3):341. Doi: 10.3390/jpm12030341.
4. Микляев С.В., Леонова О.М., Сущенко А.В. Анализ распространенности хронических воспалительных заболеваний тканей пародонта // *Соврем. проблемы науки и образования*. – 2018. – № 2. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=27454> (дата обращения 01.04.23). [Miklyaev S.V., Leonova O.M., Sushchenko A.V. Analysis of the prevalence of chronic inflammatory diseases of periodontal tissues // *Modern problems of science and education*. 2018;(2). Available at: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=27454>. (In Russ.).]
5. Zhang J, Yu J, Dou J, Hu P, Guo Q. The Impact of Smoking on Subgingival Plaque and the Development of Periodontitis: A Literature Review. *Front Oral Health*. 2021; 2:751099. Doi: 10.3389/froh.2021.751099.
6. Coll PP, Lindsay A, Meng J, Gopalakrishna A, Raghavendra S, Bysani P, O'Brien D. The Prevention of Infections in Older Adults: Oral Health // *J Am Geriatr Soc*. 2020;68(2):411–416. Doi: 10.1111/jgs.16154.
7. Eldzharov A, Kabaloeva D, Nemeryuk D, Goncharenko A, Gatsalova A, Ivanova E, Kostritskiy I, Carrouel F, Bourgeois D. Evaluation of Microcirculation, Cytokine Profile, and Local Antioxidant Protection Indices in Periodontal Health, and Stage II, Stage III Periodontitis // *J Clin Med*. 2021;10(6):1262. Doi: 10.3390/jcm10061262.
8. Bahador A, Ayatollahi B, Akhavan A, Pourhajibagher M, Kharazifard M.J, Sodagar A. Antimicrobial Efficacy of Silver Nanoparticles Incorporated in an Orthodontic Adhesive: An Animal Study // *Front Dent*. 2020;17(14):1–8. Doi: 10.18502/fid.v17i14.4177.
9. Yu W-Z, Zhang Y, Liu X, Xiang Y, Li Z, Wu S. Synergistic Antibacterial Activity of Multi Components in Lysozyme/Chitosan/Silver/Hydroxyapatite Hybrid Coating Mater // *Des*. 2018;139:351–362.
10. Aurore V, Caldana F, Blanchard M, Kharoubi Hess S, Lannes N, Mantel PY, Filgueira L, Walch M. Silver-nanoparticles increase bactericidal activity and radical oxygen responses against bacterial pathogens in human osteoclasts // *Nanomedicine*. 2018;14(2):601–607. Doi: 10.1016/j.nano.2017.11.006.
11. Salvioni L, Galbiati E, Collico V, Alessio G, Avvakumova S, Corsi F, Tortora P, Prosperi D, Colombo M. Negatively charged silver nanoparticles with potent antibacterial activity and reduced toxicity for pharmaceutical preparations // *Int J Nanomedicine*. 2017;12:2517–2530. Doi: 10.2147/IJN.S127799.
12. Ferreyra Maillard APV, Dalmasso PR, López de Mishima BA, Hollmann A. Interaction of green silver nanoparticles with model membranes: possible role in the antibacterial activity // *Colloids Surf B Biointerfaces*. 2018;171:320–326. Doi: 10.1016/j.colsurfb.2018.07.044.
13. Korolev D, Shumilo M, Shulmeyer G, Krutikov A, Golovkin A, Mishanin A, Spiridonova A, Kulagina O, Galagudza M. Hemolytic Activity, Cytotoxicity, and Antimicrobial Effects of Silver Nanoparticles Conjugated with Lincomycin or Cefazolin // *Int J Mol Sci*. 2022;23(22):13709. Doi: 10.3390/ijms232213709.
14. Korolev D, Shumilo M, Shulmeyer G, Krutikov A, Golovkin A, Mishanin A, Gorshkov A, Spiridonova A, Domorad A, Krasichkov A, Galagudza M. Hemolytic Activity, Cytotoxicity, and Antimicrobial Effects of Human Albumin- and Polysorbate-80-Coated Silver Nanoparticles // *Nanomaterials (Basel)*. 2021;11(6):1484. Doi: 10.3390/nano11061484.
15. El-Kamel AH, Ashri LY, Alsarra IA. Micromatrical metronidazole benzoate film as a local mucoadhesive delivery system for treatment of periodontal diseases // *AAPS PharmSciTech*. 2007;8(3):E75. Doi: 10.1208/pt0803075.
16. Khan G, Yadav SK, Patel RR, Nath G, Bansal M, Mishra B. Development and Evaluation of Biodegradable Chitosan Films of Metronidazole and Levofloxacin for the Management of Periodontitis // *AAPS PharmSciTech*. 2016;17(6):1312–1325. Doi: 10.1208/s12249-015-0466-y.
17. Sreeharsha N, Rajpoot K, Tekade M, Kalyane D, Nair AB, Venugopala KN, Tekade RK. Development of Metronidazole Loaded Chitosan Nanoparticles Using QbD Approach-A Novel and Potential Antibacterial Formulation // *Pharmaceutics*. 2020;12(10):920. Doi: 10.3390/pharmaceutics12100920.
18. Lengert EV, Savkina AA, Ermakov AV, Saveleva MS, Lagutina DD, Stepanova TV, Ivanov AN. 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.
19. Ionel A, Lucaciu O, Moga M et al. Periodontal disease induced in Wistar rats – experimental study // *HVM Bioflux*. 2015;7(2):90–95.
20. Крупаткин А.И. Колебания кровотока – новый диагностический язык в исследовании микроциркуляции // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2014. – Т. 13, № 1. – С. 83–99. Doi: 10.24884/1682-6655-2014-13-1-83-99. [Krupatkin AI. Fluctuations in blood flow – a new diagnostic language in the study of microcirculation // *Regional blood circulation and microcirculation*. 2014;13(1):83–99. Doi.org/10.24884/1682-6655-2014-13-1-83-99. (In Russ.).]
21. Савкина А.А., Ленгерт Е.В., Ермаков А.В. и др. Нарушения функций эндотелия при экспериментальном пародонтите у белых крыс // Саратовский науч.-мед. журн. – 2021. – Т. 17, № 4. – С. 765–768. [Savkina AA, Lengert EV, Ermakov AV, Popykhova EB, Stepanova TV, Ivanov AN. Endothelial dysfunctions in experimental periodontitis in white rats // *Saratov Scient Med J*. 2021;17(4):756–768. (In Russ.).]
22. Ren B, Feng Q, He S, Li Y, Fan J, Chai G, Liu L, Liu H, Yang C, Wang Y, Liu H, Liu H, Song Y. VEGF as a potential molecular target in periodontitis: a meta-analysis and microarray data validation // *J Inflamm (Lond)*. 2021;18(1):18. Doi: 10.1186/s12950-021-00281-9.
23. Ionel A, Lucaciu O, Tăbăran F, Berce C, Toader S, Hurubeanu L, Bondor C, Câmpian RS. Histopathological and clinical expression of periodontal disease related to the

systemic inflammatory response // *Histol Histopathol.* 2017; 32(4):379–384. Doi: 10.14670/HH-11-803.

24. Yin IX, Zhang J, Zhao IS, Mei ML, Li Q, Chu CH. The Antibacterial Mechanism of Silver Nanoparticles and Its Application in Dentistry // *Int J Nanomedicine.* 2020;15:2555–2562. Doi: 10.2147/IJN.S246764.

25. Moaddabi A, Soltani P, Rengo C, Molaei S, Mousavi SJ, Mehdizadeh M, Spagnuolo G. Comparison of antimicrobial and wound-healing effects of silver nanoparticle and chlorhexidine mouthwashes: an in vivo study in rabbits // *Odontology.* 2022;110(3):577–583. Doi: 10.1007/s10266-022-00690-z.

26. Singh P, Ahn S, Kang JP, Veronika S, Huo Y, Singh H, Chokkaligam M, El-Agamy Farh M, Aceituno VC, Kim YJ, Yang DC. In vitro anti-inflammatory activity of spherical silver nanoparticles and monodisperse hexagonal gold nanoparticles by fruit extract of *Prunus serrulata*: a green synthetic approach // *Artif Cells Nanomed Biotechnol.* 2018;46(8):2022–2032. Doi: 10.1080/21691401.2017.1408117.

27. Orlowski P, Zmigrodzka M, Tomaszewska E, Ranaszek-Soliwoda K, Czupryn M, Antos-Bielska M, Szymraj J, Celichowski G, Grobelny J, Krzyzowska M. Tannic acid-modified silver nanoparticles for wound healing: the importance of size // *Int J Nanomedicine.* 2018;13:991–1007. Doi: 10.2147/IJN.S154797.

28. Steckiewicz KP, Cieciorowski P, Barcińska E, Jaśkiewicz M, Narajczyk M, Bauer M, Kamysz W, Megiel E, Inkielewicz-Stepniak I. Silver Nanoparticles as Chlorhexidine and Metronidazole Drug Delivery Platforms: Their Potential Use in Treating Periodontitis // *Int J Nanomedicine.* 2022;17:495–517. Doi: 10.2147/IJN.S339046.

Информация об авторах

Савкина Ангелина Альбертовна – младший научный сотрудник Центральной научно-исследовательской лаборатории, ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, г. Саратов, Россия, e-mail: sawkina.ange@yandex.ru.

Ленгерт Екатерина Владимировна – младший научный сотрудник Центральной научно-исследовательской лаборатории

ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, г. Саратов, Россия, e-mail: lengertkatrin@mail.ru.

Ермаков Алексей Вадимович – младший научный сотрудник Центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, г. Саратов, Россия, e-mail: oualeksej@yandex.ru.

Степанова Татьяна Вячеславовна – младший научный сотрудник Центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, г. Саратов, Россия, e-mail: cnil-sgmu@mail.ru.

Иванов Алексей Николаевич – д-р мед. наук, доцент, зав. отделением лабораторной диагностики Научно-исследовательского института травматологии, ортопедии и нейрохирургии, заведующий Центральной научно-исследовательской лабораторией, заведующий кафедрой нормальной физиологии им. И. А. Чувского, ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, г. Саратов, Россия, e-mail: lex558452@rambler.ru.

Authors information

Savkina Angelina A. – Junior Researcher, Central Research Laboratory, Razumovsky Saratov State Medical University, Saratov, Russia, e-mail: sawkina.ange@yandex.ru.

Lengert Ekaterina V. – Junior Researcher, Central Research Laboratory, Razumovsky Saratov State Medical University, Saratov, Russia, e-mail: lengertkatrin@mail.ru.

Ermakov Alexey V. – Junior Researcher, Central Research Laboratory, Razumovsky Saratov State Medical University, Saratov, Russia, e-mail: oualeksej@yandex.ru.

Stepanova Tat'yana V. – Junior Researcher, Central Research Laboratory, Razumovsky Saratov State Medical University, Saratov, Russia, e-mail: cnil-sgmu@mail.ru.

Ivanov Alexey N. – Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Head, Department of Laboratory Diagnostics, Research Institute of Traumatology, Orthopedics and Neurosurgery; Head, Central Scientific Research Laboratory; Head, Department of Normal Physiology, Razumovsky Saratov State Medical University, Saratov, Russia, e-mail: lex558452@rambler.ru.