

УДК 616-092: 616-002.2: 616.31-085
<https://doi.org/10.24884/1682-6655-2025-24-4-59-66>

А. А. САВКИНА, Е. В. ЛЕНГЕРТ, А. В. ЕРМАКОВ,
Т. С. КИРИЯЗИ, В. В. НИКИТИНА, А. Н. ИВАНОВ

Влияние соотношения антибактериальных и противовоспалительных компонентов на эффективность гелей в коррекции нарушений микрокровотока десен у животных с экспериментальным пародонтитом

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

Статья поступила в редакцию 13.06.25 г.; принята к печати 12.09.25 г.

Резюме

Введение. Нарушения микроциркуляции, которые сопровождают воспалительную реакцию, возникающую на пародонтопатогенную микрофлору, представляют собой ключевой элемент патогенеза пародонтита. Комплексная терапия пародонтита включает назначение антибактериальных и противовоспалительных препаратов и может быть оптимизирована за счет современных технологий микрокапсулирования, позволяющих создавать лекарственные формы, сочетающие в себе разные классы препаратов. В этой связи оптимизация соотношения антибактериальных и противовоспалительных агентов в мультитаргетных препаратах представляет не только научный, но и практический интерес. **Цель** – изучить влияние эффективности линейки экспериментальных образцов гелей с различным соотношением микрокапсул, содержащих противовоспалительные и антибактериальные вещества, на состояние микроциркуляторного русла десны у животных с экспериментальным пародонтитом. **Материалы и методы.** Исследования проводились на 50 белых крысах. Дизайн эксперимента предполагал деление всех животных на несколько групп: контрольная – крысы с интактной десной; группа сравнения – животные с экспериментальным пародонтитом; опытные группы № 1, № 2, № 3 – крысы, которым на фоне экспериментального пародонтита наносили на десны гель, содержащий микрокапсулы с AgNP, загруженные равным соотношением таниновой кислоты и метронидазола (1:1), с преобладанием капсул с таниновой кислотой (2:1) и преобладанием капсулы с метронидазолом (1:2) соответственно. 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.** Установлено, что аппликации геля, содержащего равное количество активных веществ, эффективно снижают повышенный показатель перфузии на 30 % и частично корректируют параметры активной и пассивной модуляции кровотока у крыс с экспериментальным пародонтитом. Гель с преобладанием антибактериальных компонентов снижает перфузионный показатель на 23 %, но не обеспечивает восстановления активной и пассивной модуляции кровотока десен у белых крыс с экспериментальным пародонтитом. Применение геля, в составе которого преобладает противовоспалительный компонент, обеспечивает полное восстановление микроциркуляции десен у животных с пародонтитом. Гель с преобладанием противовоспалительных компонентов превосходит аналог с равным соотношением капсул с активными веществами в коррекции сердечных колебаний на 39 %, а также аналог с преобладанием антибактериальных компонентов в эффективности коррекции перфузии на 4 %, миогенных – на 38 %, нейрогенных – на 27 %, дыхательных – в 1,3 раза и сердечных колебаний – в 1,4 раза. **Выводы.** Гели, содержащие микрокапсулы с таниновой кислотой и метронидазолом, выраженно корректируют нарушения перфузии десен и механизмов ее модуляции у крыс с экспериментальным пародонтитом. Эффективность коррекции микроциркуляторных нарушений у животных с пародонтитом зависит от соотношения антибактериальных и противовоспалительных компонентов в составе геля. Применение образца геля, содержащего капсулы с таниновой кислотой и метронидазолом в соотношении 2:1, у крыс с экспериментальным пародонтитом обеспечивает полное восстановление микроциркуляции десен.

Ключевые слова: микроциркуляция, метронидазол, таниновая кислота, пародонтит, наночастицы серебра

Для цитирования: Савкина А. А., Ленгерт Е. В., Ермаков А. В., Кириязи Т. С., Никитина В. В., Иванов А. Н. Влияние соотношения антибактериальных и противовоспалительных компонентов на эффективность гелей в коррекции нарушений микрокровотока десен у животных с экспериментальным пародонтитом. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2025;24(4):59–66. <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2025-24-4-59-66>.

A. A. SAVKINA, E. V. LENGERT, A. V. ERMAKOV,
T. S. KIRIYAZI, V. V. NIKITINA, A. N. IVANOV

Influence of the Ratio of Antibacterial and Anti-Inflammatory Components on the Effectiveness of Gels in Correcting Gingival Microcirculation Disorders in Animals with Experimental Periodontitis

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

Received 13.06.25; accepted 12.09.25

Summary

Introduction. Microcirculation disorders accompanying the inflammatory response to periodontopathogenic microflora are a key element in the pathogenesis of periodontitis. The complex therapy of periodontitis includes the administration of antibacterial and anti-inflammatory drugs, which can be optimized through modern microencapsulation technologies that allow creating dosage forms combining different classes of drugs. In this regard, optimization of the ratio of antibacterial and anti-inflammatory agents in multi-target drugs is of not only scientific but also practical interest. *The aim* of the study was to investigate the effect of a range of experimental gel samples with different ratios of microcapsules containing anti-inflammatory and antibacterial substances on the state of the gingival microcirculatory bed in animals with experimental periodontitis. *Materials and methods.* The studies were carried out on 50 white rats. The experimental design involved dividing all animals into several groups: control (rats with intact gingiva); comparison group (animals with experimental periodontitis); experimental groups № 1, № 2, № 3 (rats with experimental periodontitis treated with a gel containing microcapsules with AgNPs loaded with an equal ratio of tannic acid and metronidazole (1:1), a predominance of capsules with tannic acid (2:1) and a predominance of metronidazole capsules (1:2), respectively). Periodontitis was modeled using the ligature method by suturing a polyfilament non-absorbable thread into the gums in the area of the lower jaw incisors. The state of the microcirculation in all presented groups was assessed using laser Doppler flowmetry after removal of the ligature on the 21st day of the experiment. *Results.* It has been established that gel applications containing an equal amount of active substances effectively reduce the increased perfusion rate by 30% and partially correct the parameters of active and passive blood flow modulation in rats with experimental periodontitis. A gel with a predominance of antibacterial components reduces the perfusion index by 23%, but does not ensure the restoration of active and passive modulation of gingival blood flow in white rats with experimental periodontitis. The use of the gel, in which the anti-inflammatory component predominates ensures complete restoration of gingival microcirculation in animals with periodontitis. The gel with a predominance of anti-inflammatory components exceeds the analogue with an equal ratio of capsules with active substances in the correction of cardiac oscillations by 39%, as well as the analogue with a predominance of antibacterial components in the effectiveness of perfusion correction by 4%, myogenic by 38%, neurogenic by 27%, respiratory by 1.3 times and cardiac oscillations by 1.4 times. *Conclusions.* Gels containing microcapsules with tannic acid and metronidazole significantly correct gingival perfusion disorders and its modulation mechanisms in rats with experimental periodontitis. The efficiency of correction of microcirculatory disorders in animals with periodontitis depends on the ratio of antibacterial and anti-inflammatory components in the gel. The use of a gel sample containing capsules with tannic acid and metronidazole in a ratio of 2:1 in rats with experimental periodontitis ensures complete restoration of gingival microcirculation.

Keywords: microcirculation, metronidazole, tannic acid, periodontitis, silver nanoparticles

For citation: Savkina A. A., Lengert E. V., Ermakov A. V., Kiriyaži T. S., Nikitina V. V., Ivanov A. N. Influence of the Ratio of Antibacterial and Anti-Inflammatory Components on the Effectiveness of Gels in Correcting Gingival Microcirculation Disorders in Animals with Experimental Periodontitis. *Regional hemodynamics and microcirculation.* 2025;24(4):59–66. <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2025-24-4-59-66>.

Введение

Одной из наиболее распространенных проблем стоматологии являются воспалительные заболевания поддерживающего аппарата зубочелюстной системы. К таковым по принятой в России классификации болезней пародонта относят гингивит и пародонтит. Представленные заболевания характеризуются воспалительным поражением десны, но в случае пародонтита в процесс вовлекается также зубодесневое соединение, периодонт и костная ткань. Нарушения баланса микрофлоры полости рта, местные неблагоприятные факторы, наследственность являются

основными причинами, которые влияют на возникновение и прогрессирование пародонтита.

Согласно проведенным исследованиям научного сообщества ВОЗ, заболевания пародонта находятся на высоком уровне и имеют тенденцию к быстрому прогрессированию, особенно это зависит от возраста. Так, распространенность заболеваний пародонта в России у лиц молодого возраста колеблется от 48 % до 86 %, а среди людей в возрасте 60–65 лет достигает 100 % [1].

Нарушения, происходящие в сосудах микроциркуляторного русла, характерны для всех стадий развития воспалительных заболеваний пародонта.

Некоторые авторы указывают, что ранними нарушениями микроциркуляции являются спазм артериол и венозный застой, которые сопровождаются снижением интенсивности микрокровотока [2]. В этой связи патогенетическая коррекция указанных нарушений позволит существенно увеличить эффективность лечения воспалительных заболеваний пародонта и их осложнений, а оценка нормализации микрокровотока может послужить одним из критериев эффективности применяемого лечебного воздействия.

Современные препараты, применяемые для коррекции нарушений, возникающих при пародонтите, не обладают должным уровнем эффективности, что подтверждает актуальность поиска новых способов и методов лечения. Причинами низкой эффективности терапевтического лечения заболеваний пародонта являются длительное воздействие на патогенную микрофлору полости рта, а также возникновение с ее стороны резистентности к применяемым антибактериальным препаратам. В этой связи технологии инкапсуляции различных веществ открывают новые возможности для усовершенствования схем лечения заболеваний пародонта. Инкапсуляция представляет собой перспективную технологию, которая позволит обеспечить локальную доставку активных агентов на поверхность воспаленной десны, а также реализовать их пролонгированное воздействие.

Ранее были продемонстрированы гели, содержащие альгинатные микрокапсулы с наночастицами серебра (AgNP). В качестве активных компонентов были использованы таниновая кислота и метронидазол в одной лекарственной форме [3–5].

Цель – изучить влияние эффективности линейки экспериментальных образцов гелей с различным соотношением микрокапсул, содержащих противовоспалительные и антибактериальные вещества, на состояние микроциркуляторного русла десны у животных с экспериментальным пародонтитом.

Материалы и методы исследования

Исследования проводились на 50 белых крысах-самцах, массой 180–240 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 государственного медицинского университета имени В. И. Разумовского (протокол № 11 от 04.06.2024 г.).

Дизайн эксперимента предполагал деление животных методом простой рандомизации на 5 групп, по 10 животных в каждой.

1. Контрольная группа – крысы с интактной десной.
2. Группа сравнения – животные с экспериментальным пародонтитом.
3. Опытная группа № 1 – крысы, которым на фоне экспериментального пародонтита наносили на десны гель, содержащий микрокапсулы с AgNP с равным соотношением противовоспалительных и антибактериальных компонентов.

4. Опытная группа № 2 – животные с пародонтитом, которым проводили аппликации геля, содержащего микрокапсулы AgNP, с преобладанием противовоспалительных компонентов.

5. Опытная группа № 3 – крысы, которым выполняли нанесение на воспаленный пародонт геля, содержащего в составе микрокапсулы AgNP, с преобладанием антибактериальных компонентов.

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 «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 [6]. К концу второй недели после моделирования с поверхности десны лигатура удалялась.

Гели, содержащие микрокапсулы с AgNP, были приготовлены в соответствии с протоколом, опубликованным ранее [7]. В образцах гелей капсулы смешивали в следующих соотношениях:

- 1) гель с равным соотношением противовоспалительных и антибактериальных компонентов – соотношение капсул с таниновой кислотой и метронидазолом 1:1;
- 2) гель с преобладанием противовоспалительных компонентов – соотношение капсул с таниновой кислотой и метронидазолом 2:1;
- 3) гель с преобладанием антибактериальных компонентов – соотношение капсул с таниновой кислотой и метронидазолом 1:2.

Аппликации гелей на поверхность десен у крыс опытных групп выполнялись ежедневно в период с 14-х по 20-е сутки 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. Учитывая видовые особенности крыс и проведение исследования под наркозом, оценка спектра ЛДФ-грамм была расширена в диапазоне частот от 0 до 5 Гц. С помощью вейвлет-анализа определяли нормированные по среднеквадратическому отклонению амплитуды эндотелиальных (0,01–0,076 Гц), нейрогенных (0,076–0,2 Гц), миогенных (0,2–0,74 Гц), дыхательных (0,74–2,0 Гц) и пульсовых (2,0–5,0 Гц) колебаний [8]. Указанные спектральные характеристики применимы для анализа микроциркуляции с помощью анализаторов НПП «Лазма» [9].

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 нескольких независимых групп использовали однофакторный дисперсионный анализ Краскела–Уоллиса, для попарного сравнения независимых групп применялся непараметрический U-критерий Манна–Уитни. Различия считались достоверными при показателе достоверности различий $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Данные, представленные в таблице, свидетельствуют, что при аппликации на десну геля, содержащего равное соотношение противовоспалительных и антибактериальных компонентов, у животных на 3-й неделе отмечалось статистически значимое, по сравнению с группой с экспериментальным пародонтитом, снижение показателя перфузии на 30 %. При этом под влиянием активных компонентов представленного геля происходит изменение активных и пассивных механизмов регуляции кровотока. Так, у животных представленной группы на 3-й неделе эксперимента происходило статистически значимое снижение амплитуд нейрогенных и миогенных колебаний на 28 % и 45 % соответственно относительно значений животных группы сравнения. Вместе с этим изменения параметров пассивных механизмов модуляции кровотока проявлялись снижением амплитуд дыхательных колебаний на 23 % и повышением нормированных амплитуд сердечных колебаний на 18 % по сравнению с животными с пародонтитом, которым не проводились аппликации геля.

Перфузия десен у крыс опытной группы № 1 не имела статистически значимых отличий от показателя перфузии у интактных животных. Относительно интактного контроля у крыс, которым наносился гель с равным соотношением противовоспалительных и антибактериальных компонентов, отличия параметров активной модуляции, проявлялись только снижением нормированных амплитуд миогенных колебаний на 27 %. При этом нормированные амплитуды колебаний перфузии в эндотелиальном и нейрогенном диапазонах у крыс опытной группы № 1 не имели значимых отличий от контрольных значений. Пассивная модуляция перфузии десен у крыс опытной группы № 1 отличалась от интактного контроля повышенной на 52 % амплитудой сердечных колебаний на фоне нормальной величины дыхательных колебаний (таблица).

Таким образом, аппликации геля, содержащего равное количество активных веществ эффективно снижают повышенный показатель перфузии и частично корректируют параметры активной и пассивной модуляции кровотока у крыс с экспериментальным пародонтитом.

Согласно полученным данным, представленным в таблице, у крыс с экспериментальным пародонтитом, которым наносили на десну гель с преобладанием противовоспалительных компонентов, на 3-й неделе

исследования снижается перфузионный показатель на 26 % по сравнению с животными с пародонтитом, которым не проводили лечебное воздействие.

При вейвлет-анализе переменной составляющей перфузии у животных, которым производили нанесение геля, содержащего в большем количестве противовоспалительный компонент, обнаружено уменьшение нормированных амплитуд нейрогенных и миогенных колебаний относительно показателей у крыс группы сравнения на 28 % и 34 % соответственно, что отражало эффективную коррекцию нарушений нейрогенного и миогенного тонуса сосудов, характерных для пародонтита. При этом у животных опытной группы № 2 отмечалось снижение амплитуд дыхательных на 25 % и сердечных колебаний на 28 % относительно группы сравнения. Одновременно с этим у представленной группы не выявлено значимых изменений параметров активных и пассивных механизмов модуляции микроциркуляции по сравнению с животными с интактным пародонтом (таблица).

Таким образом, применение геля, в составе которого преобладает противовоспалительный компонент, обеспечивает полное восстановление микроциркуляции десен у животных с пародонтитом.

Данные таблицы свидетельствуют, что после аппликаций геля с преобладанием в составе антибактериальных компонентов, у крыс с пародонтитом перфузионный показатель значимо снижался относительно животных группы сравнения на 23 %, которым коррекция микроциркуляторных нарушений не проводилась.

Анализ амплитудно-частотного спектра ЛДФ-грамм свидетельствует, что у крыс опытной группы № 3 отмечались изменения активной модуляции кровотока, которые проявлялись снижением относительно группы сравнения амплитуды эндотелиальных колебаний на 12 %. Следует отметить, что все остальные параметры активной и пассивной модуляции кровотока при аппликации представленного геля не имели различий с таковыми у животных сравнительной группы (таблица).

Относительно интактного контроля у крыс опытной группы № 3 перфузионный показатель был значимо увеличен на 7,5 %. При этом в амплитудно-частотном спектре ЛДФ-грамм у крыс опытной группы № 3 отмечалось увеличение амплитуд нейрогенных и миогенных колебаний, как индикаторов активной модуляции, на 13 % и 20 % соответственно, а также – сердечных и дыхательных колебаний, характеризующих пассивную модуляцию кровотока, на 31 и 25 % (таблица).

Таким образом, гель, применяемый у животных опытной группы № 3, снижает перфузионный показатель по сравнению с крысами с пародонтитом. Гель с преобладанием антибактериальных компонентов не обеспечивает восстановления активной и пассивной модуляции кровотока десен у белых крыс с экспериментальным пародонтитом.

Результаты однофакторного дисперсионного анализа Краскела–Уоллиса свидетельствуют, что соотношение антибактериальных и противовоспа-

Изменения параметров микроциркуляции десны у животных с пародонтитом после аппликации геля с равным соотношением противовоспалительных и антибактериальных компонентов

Changes in the parameters of gingival microcirculation in animals with periodontitis after application of a gel with an equal ratio of anti-inflammatory and antibacterial components

Параметр	Группа контроля	Группа сравнения	Опытная группа № 1	Опытная группа № 2	Опытная группа № 3
Показатель перфузии, перф. ед.	20 (19; 21)	28 (27,1; 28,2), $p_1=0,000001$	19,7 (19; 20,8), $p_1=0,898895$, $p_2=0,000026$	20,7 (19,3; 21), $p_1=0,235256$, $p_2=0,000021$, $p_3=0,480585$	21,5 (20,2; 21,9), $p_1=0,001064$, $p_2=0,000020$, $p_3=0,027648$, $p_4=0,007899$
Амплитуда эндотелиальных колебаний, усл. ед.	9,3 (7,7; 13,3)	12,3 (10,9; 15,2), $p_1=0,014428$	12,5 (8,7; 14,6), $p_1=0,127445$, $p_2=0,640429$	11,7 (8; 13,6), $p_1=0,182295$, $p_2=0,146170$, $p_3=0,561448$	10,8 (8,1; 12), $p_1=0,309548$, $p_2=0,022396$, $p_3=0,575469$, $p_4=0,198507$
Амплитуда нейрогенных колебаний, усл. ед.	10,9 (8,5; 12,5)	13,4 (12,1; 14,4), $p_1=0,000894$	9,7 (6,8; 11,7), $p_1=0,498122$, $p_2=0,006959$	9,7 (7,6; 10,9), $p_1=0,270962$, $p_2=0,000507$, $p_3=1,000000$	12,3 (10,8; 14,9), $p_1=0,030823$, $p_2=0,275759$, $p_3=0,011401$, $p_4=0,038089$
Амплитуда миогенных колебаний, усл. ед.	10,3 (7,9; 12)	13,7 (12,7; 14,9), $p_1=0,000030$	7,5 (5,1; 8,8), $p_1=0,001495$, $p_2=0,000021$	9 (6,2; 11,3), $p_1=0,280273$, $p_2=0,000052$, $p_3=0,089019$	12,4 (10,9; 13,9), $p_1=0,008661$, $p_2=0,161126$, $p_3=0,004210$, $p_4=0,000057$
Амплитуда дыхательных колебаний, усл. ед.	7,9 (5,8; 9,1)	10,1 (9,4; 10,8), $p_1=0,000053$	7,8 (6,2; 8,3), $p_1=0,898923$, $p_2=0,002198$	7,6 (4,8; 9,5), $p_1=0,750824$, $p_2=0,004311$, $p_3=0,520237$	9,9 (8,7; 11,5), $p_1=0,000581$, $p_2=0,755497$, $p_3=0,003691$, $p_4=0,002823$
Амплитуда сердечных колебаний, усл. ед.	5,2 (3,6; 6,3)	6,7 (5,9; 7,2), $p_1=0,003328$	7,9 (6,5; 9,5), $p_1=0,000019$, $p_2=0,033346$	4,8 (3,1; 6), $p_1=0,718927$, $p_2=0,008124$, $p_3=0,000262$	6,8 (5,8; 7,2), $p_1=0,004264$, $p_2=0,958608$, $p_3=0,011401$, $p_4=0,046488$

Примечание: p_1 – уровень значимости по сравнению с контролем; p_2 – по сравнению с животными с экспериментальным пародонтитом; p_3 – уровень значимости различий со значениями опытной группы № 1; p_4 – уровень значимости различий со значениями опытной группы № 2.

лительных компонентов в геле оказывает влияние на перфузию десен ($p=0,0011$), активные механизмы ее модуляции, включая нейрогенный ($p=0,0260$) и миогенный контроль ($p=0,0001$), а также пассивные ритмы дыхательных ($p=0,0024$) и сердечных колебаний ($p=0,0003$). Тест Краскела–Уоллиса свидетельствует, что соотношение противовоспалительных и антибактериальных компонентов в геле не оказывает значимого влияния на эндотелиальный контроль микроциркуляции десен ($p=0,4453$).

Результаты попарных сравнений между группами свидетельствуют, что у животных с экспериментальным пародонтитом, которым на десну наносили гель, содержащий равное соотношение активных компонентов и с преобладанием противовоспалительных веществ, не обнаружено отличий в показателях перфузии десен. Однако при аппликациях геля с преобладанием в составе антибактериальных компонентов у животных с пародонтитом перфузионный показатель остается значимо выше, чем у крыс опытных групп № 1 и № 2, на 9 % и 4 % соответственно (таблица).

Вместе с этим у животных опытных групп № 1 и № 2 не выявлено значимых отличий в показателях пассивной и активной модуляции кровотока, кроме амплитуд сердечных колебаний, которые у крыс, получавших гель с преобладанием противовоспалительных компонентов, был значимо ниже на 39 %. В амплитудно-частотном спектре ЛДФ-грамм у крыс опытной группы № 3 амплитуды нейрогенных увеличены в 1,3 раза, как по сравнению с опытной группой № 1, так и опытной группой № 2. Кроме того, у крыс опытной группы № 3 амплитуды миогенных колебаний в 1,7 и 1,4 раза выше, чем у животных, которым проводили нанесение на десну геля с равным соотношением активных веществ и с преобладанием в составе противовоспалительного компонента (таблица).

У крыс, которым на воспаленный пародонт проводили аппликации геля с преобладанием антибактериальных веществ, дыхательные колебания были выше таковых у животных опытных групп № 1 и № 2 в 1,3 раза. Однако параметры амплитуд сердечных колебаний при сравнении с животными опытной

группы № 1 были статистически значимо снижены на 14 %. По сравнению с животными опытной группы № 2 амплитуды сердечных колебаний у животных, которым применяли нанесение геля с преобладанием антибактериальных веществ остаются повышенными в 1,4 раза (таблица).

Таким образом, соотношение противовоспалительных и антибактериальных компонентов в геле оказывает выраженное влияние на параметры микроциркуляции десен у крыс с экспериментальным пародонтитом. Гель с преобладанием противовоспалительных компонентов превосходит аналог с равным соотношением капсул с активными веществами в коррекции сердечных колебаний на 39 %, а также аналог с преобладанием антибактериальных компонентов в эффективности коррекции перфузии на 4 %, миогенных – на 38 %, нейрогенных – на 27 %, дыхательных – в 1,3 раза и сердечных колебаний – в 1,4 раза.

В ходе работы установлено, что аппликации геля, содержащего равное количество активных веществ, эффективно снижают повышенный показатель перфузии и частично корректируют параметры активной и пассивной модуляции кровотока, что сопровождается выраженным снижением деструктивных процессов как в твердых, так и в мягких тканях пародонтального комплекса. По своему эффекту данный экспериментальный образец геля эквивалентен, ранее созданному и описанному в публикациях [4], в котором метронидазол и таниновая кислота загружались в одну капсулу в равной пропорции. Полученные данные свидетельствуют, что комбинация равных пропорций таниновой кислоты и метронидазола вне зависимости от способа загрузки (в одну или отдельные капсулы) эффективно корректирует нарушенные функциональные параметры при экспериментальном пародонтите у белых крыс.

Таким образом, аппликации геля, содержащего капсулы с таниновой кислотой и метронидазолом в равном соотношении, у крыс с пародонтитом полностью нормализуют показатель перфузии. Применение данного экспериментального образца у крыс с пародонтитом не обеспечивает восстановления сердечных колебаний в спектре ЛДФ-грамм, которые повышались относительно группы сравнения на 18 %.

Полученные данные свидетельствуют, что применение геля, в составе которого преобладает противовоспалительный компонент, обеспечивает полное восстановление микрокровотока десен у крыс с экспериментальным пародонтитом. Гель, содержащий капсулы с таниновой кислотой и метронидазолом в соотношении 2:1, превосходит аналог с равным соотношением капсул по своей эффективности в коррекции сердечных колебаний на 39 %.

Полифенольные соединения способны воздействовать на патогенную микрофлору полости рта, в частности на *P. Gingivalis*. При этом они вызывают снижение уровня воспалительных цитокинов ИЛ-17, ИЛ-1-бета и ФНО-альфа. Вместе с этим полифенолы способствуют снижению инфильтрации тканей пародонта иммунными клетками, что в свою очередь способствует уменьшению вторичной воспалительной альтерации [10]. Кроме того, были продемон-

стрированы антиоксидантные свойства, характерные для таниновой кислоты [11]. Капсулирование полифенолов способствует усилению их эффекта при воспалительных заболеваниях пародонта [12]. Вероятно, что эффективность геля, содержащего в составе преобладающую долю капсул с таниновой кислотой, повышается в связи с ее противовоспалительными и антиоксидантными свойствами, что позволяет предотвратить альтерирующее воздействие на эндотелий бактериями, медиаторами воспалительного ответа, а также продуктами нарушения метаболизма в тканях пародонтального комплекса.

Таким образом, применение образца геля, содержащего капсулы с таниновой кислотой и метронидазолом в соотношении 2:1, у крыс с экспериментальным пародонтитом обеспечивает полное восстановление микроциркуляции десен.

В ходе выполнения работы установлено, что гель с преобладанием антибактериальных компонентов способствует снижению перфузионного показателя у крыс с пародонтитом. Однако представленный гель не обеспечивает восстановления активной и пассивной модуляции кровотока десен у белых крыс с экспериментальным пародонтитом. Гель, содержащий капсулы с таниновой кислотой и метронидазолом в соотношении 1:2, уступает аналогу с преобладанием противовоспалительных компонентов в коррекции перфузии на 4 %, миогенных – на 38 %, нейрогенных – на 27 %, дыхательных – в 1,3 раза и сердечных колебаний – в 1,4 раза.

Метронидазол является эффективным средством для подавления пародонтопатогенной микрофлоры, как в виде монотерапии, так и в сочетании с другими антибактериальными агентами [13]. В литературных источниках указывают, что комбинация с наночастицами серебра позволяет увеличить эффективность антибактериальных препаратов за счет понижения устойчивости микрофлоры, а также за счет лучшего проникновения в бактериальные биопленки [14]. Исследования других авторов, демонстрирующих использование наночастиц серебра, как средство доставки метронидазола, указывают на снижение продукции ИЛ-6 и ФНО-альфа [15]. Вместе с тем собственные данные свидетельствуют, что увеличение доли микрокапсул с метронидазолом и уменьшение доли микрокапсул с таниновой кислотой снижает эффективность геля в коррекции микроциркуляции. Это может быть обусловлено тем, что даже в относительно небольшой дозировке метронидазол в сочетании с AgNP развивает выраженный антибактериальный эффект, дальнейшее увеличение которого невозможно. Следовательно, даже при смеси капсул с таниновой кислотой и метронидазолом в соотношении 2:1 антибактериальное действие является достаточным для подавления микрофлоры, а изменение соотношения капсул к 1:2 в пользу преобладания метронидазола нецелесообразно и ведет к выраженному дефициту противовоспалительного эффекта.

Таким образом, применение образца геля, содержащего капсулы с таниновой кислотой и метронидазолом в соотношении 1:2, у крыс с экспериментальным пародонтитом вызывает снижение перфузион-

ного показателя десен на 23 % относительно группы сравнения. Гель с преобладанием антибактериальных компонентов не обеспечивает коррекции механизмов активной и пассивной модуляции кровотока.

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

Представленные данные позволяют заключить, что мультитаргетные гели, содержащие микрокапсулы с таниновой кислотой и метронидазолом, выражено корректируют нарушения перфузии десен и механизмов ее модуляции у крыс с экспериментальным пародонтитом. Эффективность коррекции микроциркуляторных нарушений у животных с пародонтитом зависит от соотношения антибактериальных и противовоспалительных компонентов в составе геля. Применение образца геля, содержащего капсулы с таниновой кислотой и метронидазолом в соотношении 2:1, у крыс с экспериментальным пародонтитом обеспечивает полное восстановление микроциркуляции десен.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Финансирование / Funding

Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского» Минздрава России «Разработка геля, обеспечивающего доставку нескольких активных компонентов с параллельным пролонгированным высвобождением, для мультитаргетной коррекции нарушений поддерживающего аппарата зубов при пародонтите» (регистрационный номер 124020300003-3) / The study was performed in the framework of the state assignment of the V. I. Razumovsky Saratov State Medical University, titled: «Development of a gel providing delivery of several active components with parallel prolonged release for multi-target correction of disorders of the supporting apparatus of teeth in periodontitis» (registration number 124020300003-3).

Литература / References

1. Гимранова И. А., Хакимова Л. Р., Акмалова Г. М., Газизуллина Г. Р. Современные методы диагностики заболеваний пародонта: возможности и перспективы (обзор литературы) // Клиническая лабораторная диагностика. 2023. Т. 68, № 9. С. 570–577. [Gimranova IA, Khakimova LR, Akmalova GM, Gazizullina GR. Modern methods of diagnosis of periodontal diseases: opportunities and prospects (review of literature). *Klinicheskaya Labora-*

tornaya Diagnostika. 2023;68(9):570-577. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2023-68-9-570-577>.

2. Алиева М. С., Расулов И. М., Магомедов М. А., Мейланова Р. Д. Современные аспекты этиологии и патогенеза пародонтита // Известия Дагестанского государственного педагогического университета. Естественные и точные науки. 2013. Т. 1, № 22. С. 25–29. [Alieva MS, Rasulov IM, Magomedov MA, Meylanova RD. Modern aspects of etiology and pathogenesis of parodontitis. *Izvestiya Dagestanskogo gosudarstvennogo pedagogicheskogo universiteta. Estestvennye i tochnye nauki*. 2013;1(22):25-29. (In Russ.)].

3. Савкина А. А., Ленгерт Е. В., Ермаков А. В., и др. Изменение концентрации маркеров эндотелиальной дисфункции и костной резорбции при лечении экспериментального пародонтита с использованием геля, содержащего альгинатные микрокапсулы серебра, загруженные метронидазолом // Вестник новых медицинских технологий. 2024. Т. 31, № 3. С. 130–133. [Savkina AA, Lengert EV, Ermakov AV, et al. Changes in the concentration of markers of endothelial dysfunction and bone resorption in the treatment of experimental periodontitis using a gel containing metronidazole-loaded silver alginate microcapsules. *Journal of new medical technologies*. 2024;31(3):130-133. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.24412/1609-2163-2024-3-130-133>.

4. Савкина А. А., Ленгерт Е. В., Ермаков А. В., Степанова Т. В., Иванов А. Н. Влияние сочетанной загрузки антибактериальных и противовоспалительных компонентов в микрокапсулы с наночастицами серебра на эффективность геля в коррекции ключевых звеньев патогенеза пародонтита // Патогенез. 2024. Т. 22, № 2. С. 13–20. [Savkina AA, Lengert EV, Ermakov AV, et al. The influence of combined loading of antibacterial and anti-inflammatory components into microcapsules with silver nanoparticles on the effectiveness of the gel in correcting key links in the pathogenesis of periodontitis. *Patogenez [Pathogenesis]*. 2024;22(2):13-20. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.25557/2310-0435.2024.02.13-20>.

5. Савкина А. А., Ленгерт Е. В., Ермаков А. В., и др. Влияние геля, содержащего микрокапсулы наночастиц серебра, загруженные метронидазолом, на состояние микроциркуляторного русла десны у животных с экспериментальным пародонтитом // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2023. Т. 22, № 3(87). С. 78–85. [Savkina AA, Lengert EV, Ermakov AV, et al. 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. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2023-22-3-78-85>.

6. Ionel A, Lucaciu O, Moga M, et al. Periodontal disease induced in Wistar rats - experimental study. *HVM Bioflux*. 2015;7(2):90-95.

7. Lengert EV, Savkina AA, Ermakov AV, et al. Influence of the new formulation based on silver alginate microcapsules loaded with tannic acid on the microcirculation of the experimental periodontitis in rats. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*. 2021;126:112144. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2021.112144>.

8. Humeau A, Koitka A, Abraham P, et al. Time-frequency analysis of laser Doppler flowmetry signals recorded in response to a progressive pressure applied locally on anesthetized healthy rats. *Phys Med Biol*. 2004;49(5):843-857. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/49/5/014>.

9. Ravaeva MY, Chuyan EN, Cheretaev IV, et al. Tissue microhemodynamic indices in rats exposed to acetylsalicylic acid and metal salicylates. *J Evol Biochem Phys*. 2021;57:75-87. <https://doi.org/10.1134/S0022093021010075>.

10. Curuțiu C, Dițu LM, Grumezescu AM, Holban AM. Polyphenols of Honeybee Origin with Applications in Dental

Medicine. Antibiotics (Basel). 2020;9(12):856. <https://doi.org/10.3390/antibiotics9120856>.

11. Palaska I, Papathanasiou E, Theoharides TC. Use of polyphenols in periodontal inflammation. *Eur J Pharmacol*. 2013;720(1-3):77-83. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2013.10.047>.

12. Jayusman PA, Nasruddin NS, Mahamad Apandi NI, et al. Therapeutic Potential of Polyphenol and Nanoparticles Mediated Delivery in Periodontal Inflammation: A Review of Current Trends and Future Perspectives. *Front Pharmacol*. 2022;13:847702. Published 2022 Jul 12. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.847702>.

13. Muthuraj MSA, Janakiram S, Chithresan K. Systemic Metronidazole in the Treatment of Periodontitis. *SunText Rev Dental Sci*. 2020;1(4):124. <https://doi.org/10.51737/2766-4996.2020.024>.

14. Martinez-Gutierrez F, Boegli L, Agostinho A, et al. Anti-biofilm activity of silver nanoparticles against different microorganisms. *Biofouling*. 2013;29(6):651-660. <https://doi.org/10.1080/08927014.2013.794225>.

15. Steckiewicz KP, Ciecioriski P, Barcińska E, et al. Silver Nanoparticles as Chlorhexidine and Metronidazole Drug Delivery Platforms: Their Potential Use in Treating Periodontitis. *Int J Nanomedicine*. 2022;17:495-517. <https://doi.org/10.2147/IJN.S339046>.

Информация об авторах

Савкина Ангелина Альбертовна – младший научный сотрудник Центральной научно-исследовательской лаборатории, Саратовский государственный медицинский университет имени В. И. Разумовского, г. Саратов, Россия, e-mail: sawkina.ange@yandex.ru.

Ленгерг Екатерина Владимировна – младший научный сотрудник Центральной научно-исследовательской лаборатории, Саратовский государственный медицинский университет имени В. И. Разумовского, г. Саратов, Россия, e-mail: lengertkatrin@mail.ru

Ермаков Алексей Вадимович – канд. физ.-мат. наук, старший научный сотрудник Центральной научно-исследовательской лаборатории, Саратовский государственный медицинский университет имени В. И. Разумовского, г. Саратов, Россия, e-mail: oualeksej@yandex.ru.

Кириязи Татьяна Святославовна – канд. биол. наук, старший научный сотрудник Центральной научно-исследова-

тельской лаборатории, Саратовский государственный медицинский университет имени В. И. Разумовского, г. Саратов, Россия, e-mail: fev.6171@yandex.ru.

Никитина Виктория Викторовна – канд. мед. наук, старший научный сотрудник Центральной научно-исследовательской лаборатории, Саратовский государственный медицинский университет имени В. И. Разумовского, г. Саратов, Россия, e-mail: vik-nik72@mail.ru.

Иванов Алексей Николаевич – д-р мед. наук, доцент, зав. отделением лабораторной диагностики Научно-исследовательского института травматологии, ортопедии и нейрохирургии, зав. Центральной научно-исследовательской лабораторией, зав. кафедрой нормальной физиологии им. И. А. Чувского, Саратовский государственный медицинский университет имени В. И. Разумовского, г. Саратов, Россия, e-mail: lex558452@rambler.ru.

Authors information

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

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

Ermakov Alexey V. – Candidate (PhD) of Physico-Mathematical Sciences, Senior Researcher, Central Research Laboratory, V. I. Razumovsky Saratov State Medical University, Saratov, Russia, e-mail: oualeksej@yandex.ru.

Kiryazi Tat'jana S. – Candidate (PhD) of Biological Sciences, Senior Researcher, Central Research Laboratory, V. I. Razumovsky Saratov State Medical University, Saratov, Russia, e-mail: cnilsgmu.@mail.ru.

Nikitina Viktorija V. – Candidate (PhD) of Medical Sciences, Senior Researcher, Central Research Laboratory, V. I. Razumovsky Saratov State Medical University, Saratov, Russia, e-mail: vik-nik72@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, I. A. Chuevsky Department of Normal Physiology, V. I. Razumovsky Saratov State Medical University, Saratov, Russia, e-mail: lex558452@rambler.ru.