

# *American Journal of Science and Technologies*



*№1(21), January-June, 2016*

*“Princeton University Press”  
2016*



**PRINCETON  
UNIVERSITY**

**American Journal of Science  
and Technologies**

**No.1. (21), January-June, 2016**

**VOLUME III**

**“Princeton University Press”  
2016**

*V. Dubina, L. Havalkina, B. Silenko, A. Silenko,  
P. Skrypnykov, Yu. Silenko,  
Higher State Educational Establishment of Ukraine  
«Ukrainian Medical Stomatological Academy»,  
Poltava, Faculty of Postgraduate Education*

## ***Prospects Using Nanodrugs in Dentistry***

**Abstract:** Generalized periodontitis, prosthetic stomatitis are an important problem of modern dentistry. Today, there are many methods and schemes of treatment of the disease, including a variety of drugs and methods, however, there is not enough effective treatment. One of the modern improved methods of treatment of SE and prosthetic stomatitis is the use of nanoproducts.

**Keywords:** generalized periodontitis, prosthetic stomatitis, nanoparticles, nanodrugs.

*В. Дубина, Л. Хавалкина, Б. Силенко, А. Силенко,  
П. Скрипников, Ю. Силенко,  
Высшее государственное учебное заведение Украины  
«Украинская медицинская стоматологическая академия»,  
факультет последипломного образования*

## ***Перспективы использования нанопрепаратов в стоматологии***

**Аннотация:** Генерализованный пародонтит, протезный стоматит являются важной проблемой современной стоматологии. На сегодняшний день существует много методов и схем лечения заболевания, включающих разнообразные лекарственные средства и приемы, однако не наблюдается достаточно эффективное лечение. Одним из современных усовершенствованных методов лечения ГП и протезного стоматита является использование нанопрепаратов.

**Ключевые слова:** пародонтит, протезный стоматит, наночастицы, нано-препараты.

В последнее время медицина рассматривается как одна из самых перспективных отраслей применения нанотехнологий. На сегодняшний день можно констатировать появление нового направления медицинской науки — молекулярной наномедицины. С ней связывают такие уникальные достижения, как лаборатории на чипе, адресная доставка лекарств к поврежденным клеткам, диагностика заболеваний, новые бактерицидные и противовирусные препараты, нанороботы для ремонта поврежденных клеток. Это позволит эффективно бороться с онкологическими, вирусными и генетическими болезнями [8].

Наномедицина изучает возможность применения нанотехнологических разработок (наноустройств, нанопрепаратов) в медицинской практике для профилактики, диагностики и лечения различных заболеваний с контролем биологической активности, фармакологического и токсикологического действия полученных медикаментов [18]. Наиболее изучены и внедрены в практику такие наноматериалы, как: наноуглерод, нанозолото, наносеребро, нанотитан, наноникель [10,11].

Наноматериалы – это наноразмерные структуры, гомогенные или гетерогенные по составу, структурная единица которых имеет размеры от 1 до 250-300 нм. По происхождению делятся на органические (напр. фуллерены, дендримеры) и неорганические (металлические и кварцевые наночастицы).

В 1985 году Роберт Керл, Гарольд Крото и Ричард Смолли совершенно неожиданно открыли принципиально новое углеродное соединение — фуллерен, уникальные свойства которого вызвали целый шквал исследований. В 1996 году первооткрывателям фуллеренов присуждена Нобелевская премия [8,15]. Фуллерены были получены с помощью электрической дуги между двумя графитовыми электродами в атмосфере геля и осажденные на пластинку кварцевого стекла.

Фуллерены – четвертая аллотропная форма молекулы углерода с общей формулой  $C_n$ , где  $n$  число атомов углерода и может быть 60, 70, 74, 76, 80, 82 и 84 в виде пустотелых сферических образований, в которых все атомы расположены у вершин правильных шестиугольников или пятиугольников и покрывают поверхность сферы. Самые стабильные те фуллерены, у которых пятиугольники

не соприкасаются друг с другом и каждый окружен пятью шестиугольниками [11,12,15]. Молекула C<sub>60</sub> содержит фрагменты с пятикратной симметрией, которые запрещены природой для неорганических молекул. В связи с этим фуллерен — это молекулярный кристалл, соединяющий органическую и неорганическую материи [12, 16].

Широкомасштабные биологические исследования показали, что фуллерены имеют многоплановую позитивную биологическую активность, которая связана с их способностью регулировать в живых организмах свободнорадикальные процессы — нейтрализовать только излишек свободных радикалов и не инактивировать то их количество, которое нужно для нормального функционирования биологической системы [13].

J. John и соавторы выявили антигистаминное и антиоксидантное действие фуллеренов в виде их полигидроксипроизводных, что является, по мнению ученых, перспективным для применения в медицине [15].

Фуллерены также могут быть переносчиками лекарственных препаратов, образуя комплексы, которые способствуют более глубокому проникновению комбинированных медикаментов к патологическому очагу соответственно, более эффективной фармакотерапии различных заболеваний [11].

Кроме того, некоторые производные фуллеренов могут быть использованы не только как антиоксиданты, но и в роли антибактериальных и противовирусных препаратов [15].

Наиболее распространенным и доступным является фуллерен C<sub>60</sub> (или бакминстерфуллерен). Биологически активная добавка фуллерен, пройдя доклинические исследования, показала отсутствие острой и хронической токсичности и возможной генотоксичности при ее использовании [9]. Производные фуллерена C<sub>60</sub> используются как противовирусные (Schinazi et al., 1993) и антибактериальные (Bosi et al., 2000) агенты.

В экспериментах на животных, были обнаружены противовоспалительные, противоязвенные, антиоксидантные, антиатеросклеротические, противоопухолевые, регенеративные, мембраностабилизирующие, адаптогенные, нейропротекторные свойства фуллерена C<sub>60</sub> [9].

При использовании фуллерена, как дополнение к традиционному лечению, у больных с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, удалось достичь положительных результатов за более короткий срок лечения, а

именно: улучшение клинического состояния пациентов, нормализация показателей клинического анализа крови, полноценное излечение язв, по данным эндоскопии, что позволяет сделать предположение о безрецидивном эффекте лечения. Также доказано полное приостановление свободнорадикальных процессов, улучшение процессов всасывания аминокислот в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ), функционального состояния гепатоцитов, приостановления протеолитической «атаки» и нормализация клеточного и гуморального иммунитета всего ЖКТ [16].

Соответственно современной точке зрения, воспалительные заболевания пародонта относятся к инфекционным хроническим заболеваниям, поэтому нормализация микрофлоры полости рта есть неотъемлемым условием их рациональной терапии. И первое, с чем сталкивается стоматолог при решении вопросов при применении антибактериальной терапии - выбор antimicrobialного препарата.

Большинство исследователей считают, что пародонтит - это полиэтиологическое заболевание, в основе развития которого лежит комплекс патологических изменений, которые происходят в полости рта и связаны с микробиологическими и иммунологическими изменениями [2,7,14,20,23].

При отсутствии у пациента тяжелых общесоматических патологий на первое место, как причина ХГП, выходит фактор внешней бактериальной агрессии, который отражается на состоянии гемодинамики пародонта и местного иммунитета полости рта. Эти два неотъемлемых компонента пародонтального комплекса, в свою очередь, есть показателями состояния данной системы. Влияние на основной этиологический фактор антибактериальными препаратами, приводит к смене не только микрофлоры пародонтального кармана (ПК), но и параметров гемодинамики и местного иммунитета [19].

В пародонтальных карманах с активным воспалением доминируют анаэробные микроорганизмы, которые вместе с грамотрицательными бактериями становятся токсичными для организма [21].

Необходимо учитывать, что не всем пациентам показано применение антибактериальных препаратов, в связи с наличием у них аллергической реакции и т.п.

Не вызывает сомнения, что в этиопатогенезе пародонтита важную роль играют изменения ассоциативных взаимоотношений представителей автономной

флоры полости рта: частичное или полное вытеснение характерных видов, усиленное размножение бактерий, не свойственных для микробиоценоза полости рта здорового человека [7].

В ходе эволюции при взаимодействии организма человека с окружающими его микроорганизмами произошел отбор определенных видов микробов, способных к прикреплению и колонизации на слизистых оболочках, которые используют организм хозяина как новую среду проживания [3].

В наше время возрастает количество заболеваний, вызванных условно патогенной микрофлорой. Система микрофлоры получила новые условия для своей жизнедеятельности, благодаря снижению иммунных защитных свойств популяции в целом, высокой степени адаптации микрофлоры.

Иммунологические смещения при пародонтите характеризуются изменениями во взаимодействии факторов неспецифической резистентности организма, угнетением специфического клеточного и гуморального иммунитета, а также подавлением относительно автономной системы местного иммунитета с дисбалансом показателей цитокинов [6,20,24].

Состояние иммунитета полости рта у больных ХГП характеризуется активацией клеточного иммунитета, что имеет двойное значение. С одной стороны микрофлора зубной бляшки, сообщество которой представлено как патогенными, так и условно патогенными микроорганизмами, выступает в роли пускового механизма в активации макрофагов пародонта. Макрофаги, в свою очередь, являются основными участниками фагоцитоза, а также они вызывают индукцию провоспалительных цитокинов, что приводит к повреждению тканей пародонта, а с другой стороны дают возможность проявить грибковой микрофлоре свои агрессивные свойства, способствуя усилению воспалительного процесса в тканях пародонта [2].

Поэтому антибиотикотерапия и использование местных антибактериальных препаратов, как метод этиотропной терапии, занимают лидирующие позиции в лечении пародонтита, но к ним может развиваться резистентность (устойчивость) микроорганизмов. К тому же, применение антибиотиков имеет строгий количественный и временной лимит, а также частое развитие нежелательных побочных эффектов.

Такое разнообразие методов, способов и применения большого количества разнообразных препаратов говорит о несовершенстве существующих мето-

дов лечения генерализованного пародонтита, что заставляет и в дальнейшем вести поиск эффективных лекарственных средств.

Так как главную роль в развитии деструктивно-воспалительных процессов в пародонте играет состояние мембранных структур сосудов десен, то восстановление проницаемости сосудистой стенки является одной из ключевых задач лечения ХГП. Нарушение целостности мембран клеток, вызванное активацией процессов липопероксидации, приводит к изменению функциональной активности клеток и, как следствие, органа [1]. В эксперименте [9] на белых беспородных крысах было установлено, что фуллерен в дозе 1,8 мл/кг проявлял выраженное мембраностабилизирующее действие, о чем свидетельствует достоверное угнетение степени гемолиза эритроцитов почти в 2 раза по сравнению с контролем. Это говорит о мембраностабилизирующем и антицитолитическом действии наноматериала, что может быть использовано в качестве эффективного лечебного и профилактического лекарственного средства при заболевании тканей пародонта.

В комплексном лечении ХГП широко используются антибактериальные средства, в особенности, антибиотики, что позволяет в относительно короткие сроки достичь определенной стерильности пародонтальных карманов. Однако возможности таких препаратов существенно ограничены быстро возникающим снижением чувствительности к ним пародонтопатогенной микрофлоры. Поэтому актуальной остается разработка новых антибактериальных препаратов, к которым будет долгое время оставаться чувствительность бактерий.

Одним из новых направлений разработки лекарственных средств является использование наночастиц металлов с антибактериальными свойствами, наибольшее внимание привлекают наночастицы золота и серебра. За счет маленьких размеров они легко проникают в ткани и клетки. Особенность данных препаратов в том, что они легко образуют кластеры и коллоиды, а за счет небольших размеров значительно возрастает их общая площадь контакта с бактериями и вирусами, что значительно усиливает бактерицидные свойства [10]. В зависимости от дозы наночастицы металлов могут усиливать или подавлять процессы фагоцитоза, также повышать уровень иммуноглобулинов А, М, G в ротовой жидкости больных с генерализованным пародонтитом [10].

Микробиологическими исследованиями доказано антибактериальное действие препаратов с наночастицами золота на стандартные штаммы микроорга-



низмов пародонтальных карманов [4]. А.В. Борисенко и др. [5] в исследовании на 35 крысах линии Вистар с экспериментальным пародонтитом использовали мукозальный 3% гель натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы с включением 500 мкг/г наночастиц золота размером 5 нм. Препарат наносили на ткани десны 1 раз в день на протяжении 5 дней. Были получены следующие результаты: снижение воспалительных процессов (снижение активности уреазы в 1,5 раза, снижение уровня маркеров воспаления, эластаза и МДА, до уровня нормы), повышение уровня неспецифического иммунитета полости рта (повышение уровня лизоцима десен в 1,9 раза), достигнуто повышение уровня гиалуроновой кислоты почти до уровня нормы, угнетение процесса атрофии костной ткани костей челюстей. Таким образом, можно утверждать, что препараты с наночастицами металлов, в особенности золота, имеют пародонтопротекторное действие, поэтому исследования в данной области медицины еще долго будут оставаться актуальными.

В стоматологии для лечения ХГП и покрытия базисов протезов и перспективным является использование наноматериалов – фуллеренов. Фуллерен C60 можно использовать и как нанопокрытие акриловых частей протезов (которые широко используются в стоматологии особенно для съемного протезирования), для профилактики протезного стоматита и его лечения, поскольку предупреждает вымывание мономера из пластмассы, не изменяет форму и рельеф протеза, улучшает физико-механические характеристики пластмассы, не увеличивает его вес, индифферентный для подлежащих тканей. Благодаря малым размерам наночастиц происходит запечатывание микропор в пластмассе, что препятствует размножению бактерий, уменьшает водопоглощение протеза и его деструкцию.

Таким образом, анализ литературы и результаты наших исследований подтверждают актуальность данного направления исследований в стоматологии и перспективность их в связи с необходимостью дальнейшей разработки и усовершенствования существующих способов лечения и профилактики стоматологических заболеваний.

#### **Список литературы:**

1. Белоцкий С.М. Воспаление. Мобилизация клеток и клинические эффекты / С.М. Белоцкий, Р.Р. Авталион. – Г.: Изд-во БИНОМ, 2008. - 240 с.

2. Беляева О.В. Состояние местного иммунитета больных пародонтитом при комплексной терапии с применением современных облицовочных материалов: автореф. дис. канд. мед. наук / О.В. Беляева-Пермь, 2002. 19 с.
3. Бондаренко В.М. Ранние этапы развития инфекционного процесса и двойственная роль нормальной микрофлоры / В.М. Бондаренко, В.Г. Петровская // Вестн. РАМН. 1997. - № 3. - С. 7-10.
4. Борисенко А.В., Ткач О.Б., Левицкий А.П. Влияние оральных аппликаций силикагеля, содержащего наночастицы золота или серебра на степень дисбиоза десны крыс после воздействия липополисахарида // Вісник стоматології. – 2013. - №3 (84). – С. 2-4.
5. Борисенко А.В., Ткач О.Б., Линовицкая О.В., Левицкий А.П. Экспериментальное обоснование применения препаратов нанозолота для лечения заболеваний пародонта // Стоматолог – практик. – 2014. - №1 (239) – С. 58-62.
6. Воложин А.И. Иммунологические нарушения в патогенезе хронического генерализованного пародонтита / А.И. Воложин, Г.В. Порядин, А.Н. Казимирский, Т.И. Сашкина, Г.М. Барер, С.Ш. Аскерова, Ж.М. Салмаси // Стоматология. 2005. - № 3. - С. 4-6.
7. Зайцева Е.М. Клинико-микробиологические параллели и цитокиновый профиль у больных пародонтитом на фоне комплексного лечения с использованием линимента циклоферона: автореф. дис. канд. мед. наук / Е.М. Зайцева. Саратов. – 2007. - 24 с.
8. Каменек Л.К. Введение в нанотехнологии. Модуль «Химия» - Элективный курс; под общей редакцией Л.К. Каменек.- Ульяновск: УлГУ. - 2008. - 128 с.
9. Мазник Н. Отчет Изучение возможного генотоксического действия гидратированного фуллерена C60 (ГФС60) в виде его водного раствора (ВРГФС60) // Мазник Н. - 2010.
10. Мазуренко В.В. Наночастицы, наноматериалы, нанотехнологии: учеб. пособ. / В.В. Мазуренко, А.Н. Руденко, В.Г. Мазуренко. - Екатеринбург: УГТУ-УПИ, 2009. - 102 с.
11. Мальцев П.П. Наноматериалы. Нанотехнологии. Наносистемная техника / П.П. Мальцев. - М.: Техносфера, 2006. - 152 с.
12. Наноматериалы. Классификация, особенности свойств, применение и технологии получения: учеб. пособ. / [Б.М. Балоян, А.Г. Колмаков, М.И. Алымов, М.И. Кротов]. - М.: 2007. - 125 с.

13. Перспективы использования фуллеренов в качестве антиоксидантов в патогенетической терапии бронхиальной астмы / [С.В. Ширинкин, М.И. Чурносков, Г.В. Андриевский, Л.В. Васильченко] // Клиническая медицина. - 2009. - Т. 87, № 5. - С. 56-58.
14. Почтаренко В.А. Изучение влияния генетического полиморфизма человека на особенности течения воспалительных заболеваний пародонта: дис. канд. мед. наук: 14.00.21 / Почтаренко Виктория Александровна. — М., 2005. 120 с.
15. Пул Ч. Нанотехнологии / Ч. Пул, Ф. Онуенс. - М.: Техносфера, 2005. - 336 с.
16. Третьяков Ю.Д.- Нанотехнологии. Азбука для всех / Ю.Д. Третьяков. - М., 2008. - 372 с.
17. Чекман И.С., Маланчук В.А., Гордейчук М.А. Нанотехнологии и наноматериалы: применение в стоматологии и челюстно-лицевой хирургии // Укр. Мед. Часопис. – 2009. - № 6 (74) – XI/XII – С. 95-97.
18. Чекман І.С. Нанонаука: історичний аспект, перспективи досліджень / І.С. Чекман // Український медичний часопис, актуальні питання клінічної практики. - 2009. - Т. І-ІІ, № 3. - С. 19-21.
19. Цепов Л.М. Хронический генерализованный пародонтит: ремарки к современным представлениям / Л.М. Цепов // Пародонтология. — 2010. № 1 (54).- С. 3-7.
20. Шмидт Д.В. Состояние местного иммунитета у больных с хроническим генерализованным пародонтитом / Д.В. Шмидт, К.В. Шмагель, Л.А. Мозговая, О.В. Беляева // Стоматология. 2008. - №4. - С. 33-38.
21. Carvalho R.P. Relationship of neutrophil phagocytosis and oxidative burst with the subgingival microbiota of generalized aggressive periodontitis / R.P. Carvalho // Oral Microbiol Immunol. 2009. - Vol. 24, № 2. - P. 124-132.
22. Fernandes L.A. Treatment of experimental periodontal disease by photodynamic therapy in immunosuppressed rats / L.A. Fernandes // J. Clin Periodontol. 2009. - Vol. 36 (3). - P. 219-228.
23. Hallén U. Binding of the periodontitis associated bacterium Porphyromonas gingivalis to glycoproteins from human epithelial cells / U. Hallén, A.E. Björkner, E.C. Hallberg // Oral Microbiol Immunol. 2008. - Vol. 23. - № 7. - P. 367-371.
24. Hågewald S. Salivary IgA subclasses and bacteria-reactive IgA in patients with aggressive periodontitis / S. Hågewald, J.P. Bernimoulin, E. Köttgen; A. Kage // Periodontal. 2002. - Vol. 37. - №2. - P. 333-339.

25. Higashi Y. Periodontal infection is associated with endothelial dysfunction in healthy subjects and hypertensive patients / Y. Higashi // Hypertension. - 2008. Vol. 51(2). - P. 446-453.
26. Matthews J.B. Neutrophil hyperresponsiveness in periodontitis / J.B. Matthews // J. Dent Res. 2007. - Vol. 86, № 8. - P. 718-722.
27. Jewtuchowicz V.M. Subgingival distribution of yeast and their antifungal susceptibility in immunocompetent subjects with and without dental devices / V.M. Jewtuchowicz, M.I. Brusca, M.T. Mujica, L.A. Gliosca, J.L. Finquelievich, 4 C.A. Lovannitti, A.C. Rosa // Acta Odontol. Latinoam. 2007. - Vol. 20. - № 1. - P. 17 - 22.