

УДК 616.311+446.085+615.246

С. А. Шнайдер¹, д-р мед. наук, проф.,
А. П. Левицький¹, д-р біол. наук, проф.,
О. Б. Ткач²

ЛКУВАЛЬНА ДІЯ НАНОПРЕПАРАТІВ СРІБЛА І ЗОЛОТА ЗА УМОВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО СТОМАТИТУ

¹ ДУ «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії НАМН України»,
Одеса, Україна,

² Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ, Україна

УДК 616.311+446.085+615.246

С. А. Шнайдер¹, А. П. Левицький¹, О. Б. Ткач²
ЛКУВАЛЬНА ДІЯ НАНОПРЕПАРАТІВ СРІБЛА І ЗОЛОТА
ЗА УМОВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО СТОМАТИТУ

¹ ДУ «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії НАМН України», Одеса, Україна,

² Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ, Україна

Застосування у вигляді аплікацій на слизову оболонку щоки фітогелів з вмістом нанопрепаратів срібла (Ag 5 і 10 мкм, 400 мкг/г) та золота (Au 5 нм, 500 мкг/г і 5 мкм, 400 мкг/г) на кремнеземі здійснює протизапальну й антидисбіотичну дію при експериментальному стоматиті, який відтворювали у щурів за допомогою ліпополісахариду. Найсильнішу антидисбіотичну дію виявляє гель з нанозолотом 5 нм. Враховуючи нешкідливість тестованих препаратів, можна рекомендувати їх до клінічного застосування.

Ключові слова: пародонт, наносрібло, стоматит, ліпополісахарид, дисбіоз.

UDC 616.311+446.085+615.246

S. A. Shnaider, A. P. Levitsky, O. B. Tkach
CURATIVE ACTION OF SILVER AND GOLD AGENTS
UNDER CONDITIONS OF EXPERIMENTAL STOMATITIS

¹ Institute for Dentistry and Mandibular-Facial Chirurgy NAMS of Ukraine, Odessa, Ukraine,

² O. O. Bohomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Using as phyto gels, containing nanoagents of silver (Ag 5 and 10 mkm, 400 mcg/g) and gold (Au 5 nm, 500 mcg/g and 5 mcm, 400 mcg/g) on silica application on the cheek mucosa renders anti-inflammatory and antidysbiotic action at experimental stomatitis, modelling on rats with the help of lipopolysaccharide. Gel with aurum nanoparticles (5 nm) proves the expressed antidysbiotic activity. According to tested compounds safety one could recommend their clinical application.

Key words: parodontium, nanosilver, stomatitis, lipopolysaccharide, dysbiosis.

Останнім часом продукти нанотехнологій набули визнання в медицині як ефективні лікувальні засоби [1; 2]. Розглядають навіть можливість поділити питання, що стосуються нанотехнологій, на такі галузі, як «нанонаука», «нанобіологія», «нанофармація» [3].

Серед відомих фармацевтичних наноматеріалів особливу увагу привертають наночастинки благородних металів, зокрема срібла та золота, — елементи, які вже давно застосовуються в медицині [4]. Запропоновано використовувати наночастинки цих металів у пористих кремнеземах [5]. Нами була запропонована лікарська форма таких наноматеріалів у вигляді мукозо-адгезивних гелів на основі карбоксиметилцелюлози (Na-сіль) [6]. Досліджена лікувально-профілактична дія такого гелю з наночастинками золота за умов експериментального пародонтиту [7].

Метою даного дослідження стало визначення лікувальної дії мукозо-адгезивних гелів з наночастинками золота або срібла за умов експериментального стоматиту.

Матеріали та методи дослідження

Наноматеріали з вмістом срібла або золота на силікагелі були отримані з кафедри неорганічної

хімії Національного університету імені Т. Г. Шевченка з такими характеристиками: нанопрепарати срібла (Ag) з розміром частинок 5 і 10 мкм і концентрацією 400 мкг/г та нанопрепарати золота (Au) з розміром частинок 5 нм, 500 мкг/г і 5 мкм, 400 мкг/г. Склад мукозо-адгезивних гелів (%): вміст наноматеріалу — 5,0; вміст водноспиртового екстракту м'яти — 10,0; Na-сіль карбоксиметилцелюлози — 4,0; дистильована вода — до 100,0.

Досліди було проведено на 36 білих щурах лінії Вістар — самці, 4 міс., жива маса (180±10) г. Щурів було поділено на 6 однакових груп: 1 — інтактні; 2 — експериментальний стоматит (С); 3 — С + гель з Au (5 нм, 500 мкг/г); 4 — С + гель з Au (5 мкм, 400 мкг/г); 5 — С + гель з Ag (5 мкм, 400 мкг/г); 6 — С + гель з Ag (10 мкм, 400 мкг/г). Доза гелю на одного щура — 0,5 мл.

Експериментальний стоматит (С) відтворювали за допомогою аплікацій на слизову оболонку щоки гелю з вмістом ліпополісахариду (ЛПС) в кількості 0,5 мл на щура. Концентрація ЛПС — 30 мкг/мл [8].

Як ЛПС використовували препарат «Пірогенал» виробництва «Медгамал», Російська Федерація (ЛПС з *Salmonella typhi*).

Евтаназію тварин здійснювали на 4-й день до- сліду (3 доби — аплікації гелю, 1 доба — дія ЛПС) під тіопенталовим наркозом (20 мг/кг) шляхом тотальної кровотечі із серця. Виділяли слизову оболонку щоки, у гомогенаті якої визначали рі- вень маркерів запалення [9]: вміст малонового ді- альдегіду (МДА) і активність еластази, а також активність уреазы (маркер мікробного обсіменін- ня) [10] і активність лізоциму (показник неспеци- фічного імунітету) [10]. За відносним співвідно- шенням уреазы і лізоциму розраховували ступінь дисбіозу за Левицьким [11].

Результати дослідження та їх обговорення

На рис. 1 представлено результати визначен- ня вмісту в слизовій оболонці порожнини рота (СОПР) одного з маркерів запалення — МДА. Видно, що при стоматиті достовірно зростає йо- го рівень, який знижується під впливом аплікацій гелів з нанометалами, однак в усіх випадках $p > 0,05$.

На рис. 2 подано результати визначення дру- гого біохімічного маркера запалення — актив- ність еластази, яку продукують нейтрофіли. З цих даних видно, що у щурів з експериментальним стоматитом суттєво зростає активність еластази, а після аплікацій гелів з нанометалами вона зни- жується достовірно (за винятком 5-ї групи (Ag, 5 мкм, 400 мкг/г), мабуть, за рахунок великої по- хибки).

На рис. 3 показана активність у СОПР уреазы, яка є маркером мікробного обсіменіння. Видно, що за умов стоматиту активність уреазы значно зростає, що свідчить про зростання мікробного обсіменіння СОПР. Аплікації гелів з нанометала- ми знижують рівень уреазы, за винятком 4-ї гру- пи (Au, 5 мкм, 400 мкг/г).

Як видно на рис. 4, активність лізоциму, навпаки, знижується за умов стоматиту, однак підвищує її (майже до норми) лише гель з нано- золотом (Au, 5 нм, 500 мкг/г). Саме цей гель найбільше знижує ступінь дисбіозу СОПР (табл. 1).

Таким чином, мукозо-адгезивні гелі з нано- золотом і наносріблом здійснюють антидисбіоти- чну й антизапальну дію при стоматиті. Врахову- ючи нешкідливість запропонованих нами препа- ратів та їх пряму антимікробну дію [12], можна рекомендувати їх застосування для клінічного використання.

Висновки

1. Нанопрепарати золота і срібла у вигляді мукозо-адгезивних гелів здійснюють антидис- біотичну й антизапальну дію на стан слизової оболонки порожнини рота.

2. Найсильнішу антидисбіотичну дію виявляє гель з нанозолотом 5 нм, адсорбований на силі- кагелі в концентрації 500 мкг/г.

МДА, ммоль/кг

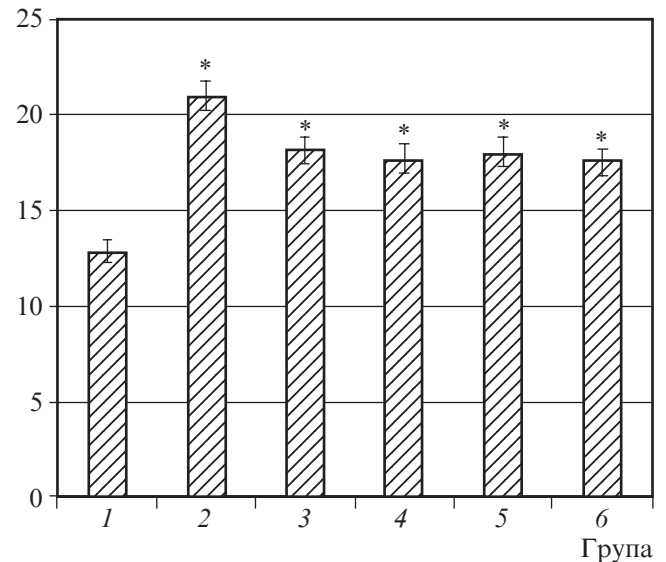


Рис. 1. Вплив гелів з нанометалами Au і Ag на вміст малонового діальдегіду в слизовій оболонці щоки щурів з експериментальним стоматитом: * — $p < 0,05$ порівняно з 1-ю групою. На рис. 1–4: 1 — ін- тактні; 2 — стоматит (С); 3 — С + гель Au (5 нм, 500 мкг/г); 4 — С + гель Au (5 мкм, 400 мкг/г); 5 — С + гель Ag (5 мкм, 400 мкг/г); 6 — С + гель Ag (10 мкм, 400 мкг/г)

Еластаза, мк-кат/кг

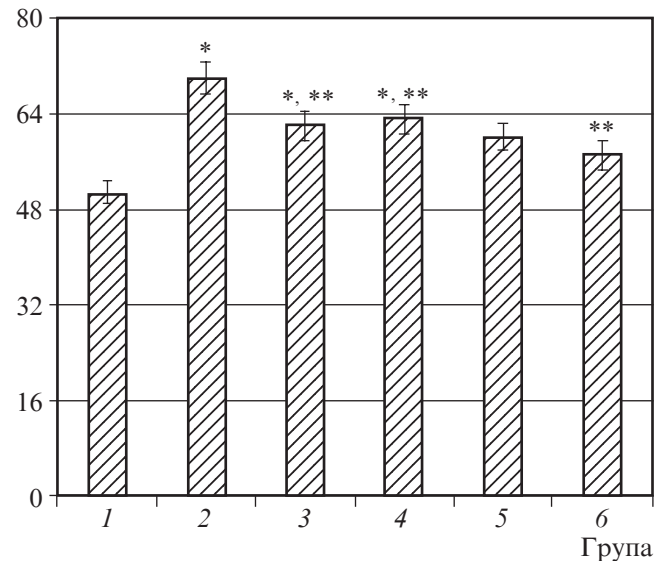


Рис. 2. Вплив гелів з нанометалами на активність еластази в слизовій оболонці щоки щурів з експе- риментальним стоматитом: * — $p < 0,05$ порівняно з 1-ю групою; ** — $p < 0,05$ порівняно з 2-ю групою

3. Є підстави рекомендувати гель з нанозолотом (Au, 5 нм, 500 мкг/г) для клінічного випробування.

ЛІТЕРАТУРА

- Чекман І. С. Основи наномедицини / І. С. Чекман, В. О. Маланчук, А. В. Рибачук. — К. : Логос, 2011. — 250 с.
- Сърма Е. И. Физические свойства наночастиц и их биологические эффекты / Е. И. Сърма // Интегративна ан- тропология. — 2013. — № 1 (21). — С. 30–33.

Уреаза, мк-кат/кг

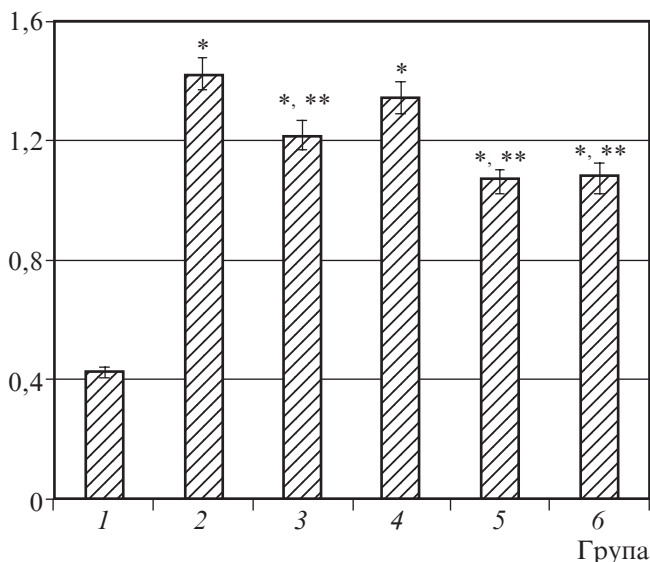


Рис. 3. Вплив гелів з нанометалами на активність уреазы в слизовій оболонці щоки шурів з експериментальним стоматитом: * — $p < 0,05$ порівняно з 1-ю групою; ** — $p < 0,05$ порівняно з 2-ю групою

Лізоцим, од/кг

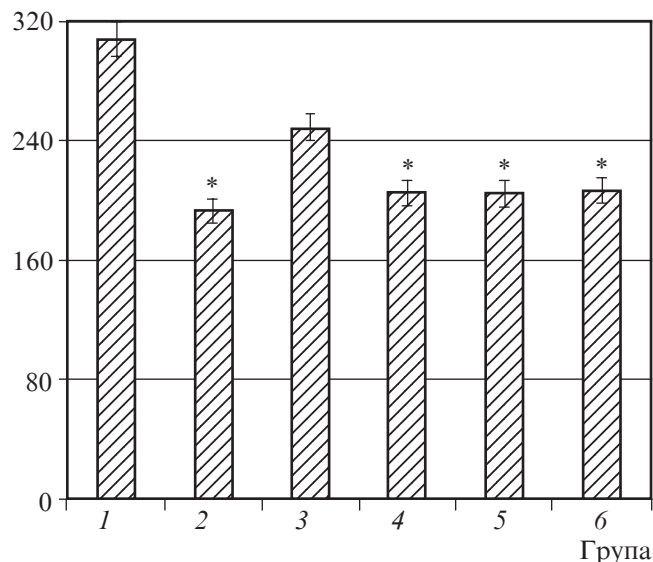


Рис. 4. Вплив гелів з нанометалами на активність лізоциму в слизовій оболонці щоки шурів з експериментальним стоматитом: * — $p < 0,05$ порівняно з 1-ю групою

Таблиця 1

Вплив гелів з нанометалами на ступінь дисбіозу в слизовій оболонці щоки шурів з експериментальним стоматитом, $M \pm m$

Група	Ступінь дисбіозу	p	p ₁
1. Інтактні	1,0±0,1	—	—
2. Стоматит (С)	5,2±0,5	< 0,01	—
3. С + гель Au (5 нм, 500 мкг/г)	3,4±0,3	< 0,01	< 0,05
4. С + гель Au (5 мкм, 400 мкг/г)	4,5±0,4	< 0,01	> 0,2
5. С + гель Ag (5 мкм, 400 мкг/г)	3,9±0,2	< 0,01	< 0,05
6. Ag (10 мкм, 400 мкг/г)	3,8±0,3	< 0,01	< 0,05

Примітка. p — порівняно з 1-ю групою; p₁ — порівняно з 2-ю групою.

3. *Нанонаука, нанобіологія, нанофармація* / І. С. Чекман, В. Р. Улоберг, В. О. Маланчук [та ін.]. — К.: Поліграф плюс, 2012. — 328 с.

4. *Машковский М. Д. Лекарственные средства* / М. Д. Машковский. — М.: Новая волна, 2014. — 1216 с.

5. *Формирование наночастиц благородных металлов в пористых кремнеземах и биологических матрицах* / А. К. Трохимчук, А. В. Легенчук, В. И. Подольская [и др.] // *Наносистемы, наноматериалы, нанотехнологии*: зб. наук. праць. — К., 2008. — Т. 6, вип. 2. — С. 509–527.

6. *Пат. 99798 Україна, МПК А61В 10/00 Мукозо-адгезивний гель з нанозолотом для лікування і профілактики захворювань пародонта* / О. Б. Ткач, А. В. Борисенко, М. Ю.

Антоненко [та ін.]; заявник і патентовласник ДУ «Інститут стоматології НАМН України». — № у 2014 13998; заявл. 26.12.14; опубл. 25.06.15, Бюл. № 12.

7. *Борисенко А. В. Влияние оральных аппликаций силикагеля, содержащего наночастицы золота или серебра, на степень дисбиоза десны крыс после воздействия липополисахарида* / А. В. Борисенко, О. Б. Ткач, А. П. Левицкий // *Вісник стоматології*. — 2013. — № 3 (84). — С. 2–4.

8. *Экспериментальные методы воспроизведения стоматита: метод. рекомендации* / А. П. Левицкий, С. А. Шнайдер, В. Я. Скиба [и др.]. — Одесса: КП ОГТ, 2015. — 20 с.

9. *Биохимические маркеры воспаления тканей ротовой полости: метод. рекомендации* / А. П. Левицкий, О. В. Деньга, О. А. Макаренко [и др.]. — Одесса: КП ОГТ, 2010. — 16 с.

10. *Ферментативный метод определения дисбиоза полости рта для скрининга про- и пребиотиков: метод. рекомендации* / А. П. Левицкий, О. А. Макаренко, И. А. Селиванская [и др.]. — К.: ГФЦ МЗУ, 2007. — 22 с.

11. *Пат. 43140 Україна, МПК (2009) G01N 33/48 Спосіб оцінки ступеня дисбіозу (дисбактеріозу) органів і тканин* / А. П. Левицький, О. В. Деньга, І. О. Селіванська [та ін.]; заявник і патентовласник ДУ «Інститут стоматології АМН України». — № у 200815092; заявл. 26.12.2008; опубл. 10.08.2009, Бюл. № 15.

12. *Борисенко А. В. Вивчення впливу препаратів з наночастками золота на умовно-патогенну мікрофлору кореневого каналу* / А. В. Борисенко, О. Б. Ткач, О. М. Волощук // *Современная стоматология*. — 2013. — № 1. — С. 11–14.

Надійшла 13.03.2017

Рецензент д-р мед. наук, проф. Ю. Г. Романова