**Применение нанотехнологий в отношении биопленок S. mutans**

**Актуальность**

Кариес зубов является одним из наиболее распространенных стоматологических заболеваний. Предположительно, 80% взрослого населения к возрасту 34 лет сталкивается с проблемой кариеса зубов. Кроме того, у 10% детей и 26% взрослых несвоевременная диагностика и лечение кариеса зубов приводили к развитию абсцессов или даже смерти [1\*]. В Соединенных Штатах Америки ежегодно траты на уход за полостью рта составляют около 124 миллиардов долларов, и примерно 2,3 миллиарда человек по всему миру не обращаются за лечением кариеса зубов [2\*].

Процесс развития кариеса зубов может происходить на протяжении всей жизни, как во временном, так и в постоянном прикусе, и способен привести к повреждению коронки зуба и позднее к оголению поверхности корня. Как лучше всего описал Питт и др., кариес зубов представляет собой сложное, опосредованное биопленками заболевание, вызванное частым употреблением ферментируемых углеводов (в основном свободных сахаров), плохой гигиеной полости рта, недостаточным воздействием фторидов и др. [12\*]. До прорезывания первого зуба полость рта содержит как нормальную, так и патогенную флору, которая может вызвать кариес зубов и прикрепиться к слизистой оболочке еще до появления первого зуба [5,13\*]. Если меры предосторожности не предпринимаются, у детей в возрасте до двух лет риск кариеса зубов может резко возрасти.

Поверхность зубов покрыта пленкой белков и гликопротеинов, полученных в основном из слюны. Содержимое данной пленки, известной как приобретенная пелликула, постепенно усиливается бактериальными компонентами и продуктами их жизнедеятельности, жидкостью десневых бороздок, кровью и пищей [12\*].

Молочная кислота является основной органической кислотой, вырабатываемой из пищевых сахаров микроорганизмами зубной биопленки, включая S. Mutans [13-15\*]. Накопление кислоты в жидкости биопленки приводит к снижению pH, и, как следствие, к частичному растворению кальция и фосфата (деминерализации) поверхностного и подповерхностного слоев зуба [4\*]. Нейтрализация pH биопленки может происходить при глотании и разбавлении слюной, в свою очередь присутствие фторида может ингибировать деминерализацию поверхностного слоя. Также реминерализации способствует присутствие ионов кальция, фосфата и фтора [16\*]. Однако дальнейшее прогрессирование деминерализации может привести к образованию кариозной полости, повреждению пульпы зуба, необходимости лечения корневых каналов либо удаления зуба [12\*].

Формирование бактериальной биопленки – это сложный процесс, протекающий в несколько этапов, от обратимого прикрепления микроорганизма до последующей необратимой адгезии с дальнейшей пролиферацией, образованием внеклеточного полимерного матрикса и структуры трехмерной биопленки [5,13\*].

Streptococcus mutans – один из многих типов бактерий, обнаруженных в полости рта, и наиболее распространенный и вирулентный участник ее микробиома [6\*]. Относительная численность и вирулентность S. mutans обусловлены способностью продуцировать большое количество внеклеточного полимерного матрикса и способностью приспосабливаться к суровым условиям. Внеклеточный полимерный матрикс снижает проникновение антибиотиков, формируя фенотипы, устойчивые к лекарствам. В настоящее время S. mutans чувствителен к цефазолину, ампициллину и цефотаксиму; значительные уровни резистентности наблюдаются к другим противомикробным препаратам, включая пенициллин, клиндамицин, эритромицин и амоксициллин [11\*].

Использование фторидов является наиболее распространенным методом профилактики кариеса. Однако некоторые бактериальные штаммы, включая S. mutans, устойчивы к данным соединениям [7\*]. Кроме того, чрезмерное употребление эндогенного фторида у детей в период развития постоянных зубов может привести к проявлениям флюороза.

Другим эффективным противомикробным средством является хлоргексидин, однако его использование при лечении кариеса зубов ограничено, поскольку приводит к окрашиванию зубов [8-10\*].

Местные средства имеют тенденцию вымываться слюной, что снижает их ретенцию и приводит к низкой терапевтической эффективности. Для того, чтобы противостоять проблемам проницаемости и резистентности к противомикробным препаратам, эффективный противомикробный агент должен удерживаться в полости рта, не вымываясь слюной, а также быть нетоксичным. Кроме того, он должен быть способен проникать как в полисахаридную матрицу, заряженную отрицательно, так и в трехмерную структуру биопленки. Противомикробные агенты, содержащие катионные полимеры, обеспечивают положительные заряды, которые могут способствовать электростатическому взаимодействию с отрицательно заряженной полисахаридной матрицей и увеличению проникновения. Такими свойствами, например, могут обладать системы на основе нанотехнологий.

**Цель**

Целью обзора являлось рассмотрение новых подходов к профилактике и лечению биопленок S. mutans на основе нанотехнологий, а также потенциальные преимущества таких систем.

**Результаты**

Системы доставки лекарств с использованием нанотехнологий обладают способностью переносить большие объемы плохо растворимых в воде терапевтических агентов, что позволяет расширить диапазон лекарств, которые в противном случае имели бы ограниченную ценность и применение. На данный период времени спектр систем доставки лекарств на основе нанотехнологий включает: полимерные наночастицы, липосомы, дендримеры и эмульсии. Такие системы обычно состоят из биосовместимых и биоразлагаемых полимеров и липидов, которые имеют тенденцию быть более вязкими и, следовательно, повышают эффективность удерживания в полости рта. Некоторые системы возможно модифицировать, чтобы обеспечить контролируемое или немедленное высвобождение лекарства. Наконец, многие системы могут быть модифицированы с помощью катионных полимеров и поверхностно-активных веществ. Такое сочетание физико-химических характеристик повышает терапевтическую эффективность.

Обзор различных систем на основе нанотехнологий в отношении биопленок S. mutans представлен в Таблице 1.

Таблица 1

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Форма** | **Состав** | **Характеристики** |
| PEI наночастицы | Полиэтиленимин (ПЭИ) | ПЭИ представляет собой катионный нерастворимый полимер с более длительным сроком стабильности [24\*]. |
| Циклодекстрановый нанокомплекс | a-циклодекстран, гидроксипропил-b-циклодекстрин или Y-циклодекстран | Способность образовывать нековалентные комплексы как с водорастворимыми, так и с плохо водорастворимыми соединениями [28,32\*]. |
| Наночастицы оксида железа, покрытые декстраном | Различные молекулярные массы декстрана и оксида железа | Оксид железа обладает высокой каталитической активностью и является антимикробным средством [35\*]. |
| Наноэмульсия | Эфирные масла и Tween 20 или Кремофор EL | Потенциально можно использовать в качестве ополаскивателя для полости рта. Способна улавливать гидрофобные соединения и имеет более длительный срок хранения [38,40,41\*]. |
| Липосомы | Различные липиды, соевый лецитин | Могут улавливать гидрофобные и гидрофильные соединения. Более длительный срок хранения [43,44\*]. |
| pH-активированные наночастицы | pH-активированный полимер p(DMAEMA-co-BMA-co-PAA) и катионный полимер поли(диметиламиноэтилметакрилат (p(DMAEMA)) | Способны содержать плохо растворимые в воде соединения, обеспечивают pH- контролируемое высвобождение лекарственного средства [49\*]. |
| Наночастицы серебра | Серебро, гуммиарабик | Обладают антиоксидантными и противомикробными свойствами. Блокируют чувство кворума бактерий [55,56\*]. |
| PLGA наночастицы | Полимолочно-когликолевая кислота; может содержать: ПЭГ, катионные или анионные поверхностно-активные вещества. | Могут улавливать плохо растворимые в воде соединения, увеличивают срок хранения [69,73\*]. |
| PAMAM- дендримеры | Полиамидоамин, который может быть поверхностно функционализирован | Повышают растворимость плохо растворимых в воде терапевтических средств [33,76\*]. |
| Гидрогели | Хитозан | Могут улавливать гидрофильные соединения, но имеют более высокую вязкость, что может увеличить время контакта. Хитозан может обеспечить pH-контролируемое высвобождение лекарственного агента [79\*]. |

**Вывод**

По данным исследований, подходы к профилактике и лечению кариеса, основанные на нанотехнологиях, повышают эффективность лечения.

Рассмотренные виды составов способствовали улучшению результатов лечения за счет повышения растворимости лекарственных средств, улучшения их проникновения в глубокие слои биопленки, длительного пребывания лекарственного агента в полости рта и уменьшения возникновения фенотипов, устойчивых к лекарственным средствам. Таким образом, данные составы дают новую жизнь лекарственным агентам с ограниченными физико-химическими характеристиками.

\*Указатели ссылок в квадратных скобках соответствуют списку литературы в первоисточнике.