

# Оценка репаративной способности, антимикробной и лимфоцитарной активности ниосомального геля в стоматологической практике

И.А.Базиков<sup>1</sup>, А.А.Долгалев<sup>1</sup>, А.Н.Квочко<sup>2</sup>, М.А.Матюта<sup>1</sup>, А.А.Долгалева<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет», Ставрополь, Российская Федерация;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный аграрный университет», Ставрополь, Российская Федерация

Высокая репаративная способность ниосомального геля «Регенерин» после хирургических вмешательств проявлялась в более ранней эпителизации (на 2–3 дня). У пациентов отмечено снижение интенсивности болевого синдрома послеоперационной раны слизистой оболочки полости рта. После обработки раны ранозаживляющим гелем «Регенерин» проведена оценка белково-синтезирующего аппарата лимфоцитов периферической крови с помощью измерения параметров ядра и активности ядрышковых организаторов (АгЯО). Установлено повышение функциональной активности лимфоцитов, проявляющееся в изменении параметров площади их ядер и средней суммарной площади АгЯО. Лимфоциты в зоне повреждения в меньшей степени реагировали на характер течения процесса репарации. Отмечено также значительное снижение резидентной и пародонтопатогенной микрофлоры в биопленке десневой борозды при лечении ниосомальным гелем «Регенерин».

**Ключевые слова:** кремнийорганические нановезикулы, низкомолекулярные плацентарные пептиды, регенерация, лимфоциты, биопленка

**Для цитирования:** Базиков И.А., Долгалев А.А., Квочко А.Н., Матюта М.А., Долгалева А.А. Оценка репаративной способности, антимикробной и лимфоцитарной активности ниосомального геля в стоматологической практике. Бактериология. 2018; 3(2): 7–11. DOI: 10.20953/2500-1027-2018-2-7-11

## Assessment of reparative ability, antimicrobial and lymphocytar activity of niosomal gel in dentistry practice

I.A.Bazikov<sup>1</sup>, A.A.Dolgalev<sup>1</sup>, A.N.Kvochko<sup>2</sup>, M.A.Matyuta<sup>1</sup>, A.A.Dolgaleva<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Stavropol State Medical University, Stavropol, Russian Federation

<sup>2</sup>Stavropol State Agrarian University, Stavropol, Russian Federation

High reparative ability of the niosomal gel «Regenerin» after surgical interventions manifested earlier epithelization (for 2–3 days). Patients also noted a decrease in the intensity of the pain syndrome of the wound of the oral mucosa. The protein-synthesizing apparatus of peripheral blood lymphocytes have been evaluated by measuring the parameters of the nucleus and the activity of nucleolar organizers after processing the wound by the regenerating gel «Regenerin». An increase of the lymphocyte's functional activity was revealed, which manifests itself in a change in the parameters of their nuclei area and the average total АгЯО area. Lymphocytes in the lesion zone were less reacting to the nature of the course of the repair process. There was also a significant decrease in resident and parodontopathogenic microflora in the biofilm of the gingival groove under the treatment with the niosomal «Regenerin» gel.

**Keywords:** organosilicon nanovezicles, low-molecular placental peptides, regeneration, lymphocytes, biofilm, niosomes

**For citation:** Bazikov I.A., Dolgalev A.A., Kvochko A.N., Matyuta M.A., Dolgaleva A.A. Assessment of reparative ability, antimicrobial and lymphocytar activity of niosomal gel in dentistry practice. Bacteriology. 2018; 3(2): 7–11. (In Russian). DOI: 10.20953/2500-1027-2018-2-7-11

### Для корреспонденции:

Базиков Игорь Александрович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой микробиологии ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет»

Адрес: 355017, Ставрополь, ул. Мира, 310

Телефон: (8652) 35-2475

E-mail: bazikov@list.ru

Статья поступила 16.04.2018 г., принята к печати 27.06.2018 г.

### For correspondence:

Igor A. Bazikov, MD, PhD, DSc, professor, head of the department of microbiology, Stavropol State Medical University

Address: 310 Mira str., Stavropol, 355017, Russian Federation

Phone: (8652) 35-2475

E-mail: bazikov@list.ru

The article was received 16.04.2018, accepted for publication 27.06.2018

Одной из основных современных тенденций в развитии фармацевтической промышленности является разработка новых методов доставки лекарств [1]. Обычные способы пероральной или внутривенной доставки не всегда обеспечивают адекватное распределение биологически активных веществ в организме [2, 3]. Новой технологией является создание ниосомальных препаратов, полученных при инкапсулировании биологически активных веществ в ниосомах кремнийорганической природы [4–6]. Этот подход существенно меняет свойства лекарств: делает их более эффективными, влияет на способ их использования, придает им направленность и уменьшает известные побочные эффекты. Целенаправленная доставка лекарств особенно важна для применения в стоматологии [7, 8]. Нынешняя тенденция в лечении поражений слизистой оболочки полости рта и краевой пародонтальной ткани заключается в использовании гелей с регенеративным эффектом. Инкапсулированные формы, содержащие низкомолекулярные пептиды, имеют более выраженный эффект по сравнению с другими наружными средствами в стоматологической практике за счет разнонаправленного регенераторного, антимикробного и иммунного действия.

**Целью исследования** явилось изучение репаративной, антимикробной и лимфоцитарной активности ниосомально-стоматологического геля «Регенерин» в послеоперационный период.

### Материалы и методы

Проведено исследование свойств ранозаживляющего геля «Регенерин» у пациентов, находящихся на лечении в «Северо-Кавказском медицинском учебно-методическом центре». За период с января 2017 г. по январь 2018 г. гель применялся у 84 пациентов: 38 мужчин и 46 женщин в возрасте от 34 до 78 лет. В опытной группе, состоявшей из 56 пациентов, гель применяли после плановых хирургических вмешательств. В 35 случаях – после операций по установке дентальных имплантатов, в 14 случаях – после операций по направленной костной регенерации, в 7 случаях – после операций по направленной мягкотканной регенерации, у двух пациентов проводилось лечение мукозитов, развившихся на фоне химиотерапии онкологических заболеваний. В контрольной группе (26 человек) послеоперационный период проводили по стандартной схеме с использованием антисептика «Мирамистин». В зоне хирургического вмешательства во время операции, а также на 10-е, 20-е и 30-е сутки после хирургического вмешательства у пациентов отбирали образцы крови, из которых готовили мазки. Мазки окрашивали азотнокислым серебром для цитоморфологических исследований.

Окрашенные мазки исследовали с помощью светового микроскопа OLYMPUS-BX 43 (Япония). Цифровые изображения получали с помощью фотоаппарата OLYMPUS C 300 (Япония). На цифровых изображениях исследовали площадь ядра лимфоцита, количество и площадь областей ядрышковых организаторов. Морфометрические исследования проводили с использованием программы VideoTest Master 4.0 для Windows XP (АОЗТ «ИСТА», Санкт-Петербург) на IBM-совместимом компьютере, согласно рекомендациям Г.Г.Автандилова (2005).

Материалом для лабораторно-диагностических исследований служил экссудат зубодесневой борозды, полученный при обследовании пациентов, имеющих повреждения слизистой оболочки полости рта и заболевания пародонта (средний показатель индекса РМА –  $12 \pm 0,9\%$ ), из которых были сформированы контрольная группа и две группы наблюдений. Первая группа – с повреждениями слизистой оболочки полости рта. Вторая группа – с заболеваниями пародонта. Контроль гигиенического состояния полости рта проводился с помощью гигиенического индекса.

Материалы исследования анализировали, а количественные показатели обрабатывали методом однофакторного дисперсионного анализа и двустороннего критерия Стьюдента в программе Primer of Biostatistics 4-03 для Windows. Достоверными считали различия при  $p < 0,05$ .

### Результаты исследования

Исследования регенеративной способности геля выявили высокую регенеративную активность при применении для эпителизации слизистой оболочки полости рта (через 10 дней после начала лечения). После хирургических вмешательств у пациентов отмечали более раннее восстановление слизистой оболочки полости рта. Интенсивность болевого синдрома была минимальной, эпителизация послеоперационной раны происходила ранее обычного на 2–3 дня. При проведении операции регенерации управляемых тканей с использованием лоскута соединительной ткани шрам, обработанный «Регенерином», формировался намного раньше, а его консистенция была намного мягче. Появление грануляционной ткани и маргинальной эпителизации происходило быстрее. Стабилизация общего состояния пациентов происходила в среднем на два дня раньше, чем у пациентов, получавших лечение без геля «Регенерин» (рис. 1, 2).

При лечении пациентов с мукозитом слизистой оболочки полости рта после химиотерапии было отмечено улучшение состояния слизистой оболочки через 5–6 дней после нанесения геля (рис. 3, 4).

При исследовании микробиологического статуса больных с повреждениями слизистых оболочек и заболеваниями пародонта после лечения гелем «Регенерин» были получены следующие результаты. Частота выявления носительства пародонтопатогенных видов у пациентов составила 37,8%, при этом у 62,2% лиц не было выявлено ни одного вида пародонтопатогенной микрофлоры (рис. 5, 6).

Число анаэробных пародонтопатогенных бактерий в биопленке зубодесневой борозды (ЗДБ) у пациентов не превышало пороговых диагностических показателей, но, по сравнению с количественными параметрами пациентов контрольной группы, увеличивалось в 1,01–1,07 раза. Наименьшее количество среди анаэробной пародонтопатогенной микрофлоры в биопленке ЗДБ составляет *Actinobacillus actinomycetemcomitans* ( $3,56 \pm 0,16$  lg CFU); наибольшее – *Porphyromonas gingivalis* ( $4,19 \pm 0,20$  lg CFU) и *Prevotella intermedia* ( $4,34 \pm 0,21$  lg CFU). В отношении резидентной микрофлоры биопленки ЗДБ отмечается разнонаправленная динамика: по отношению к количественным показателям пациентов контрольной группы минимальный прирост *Streptococcus salivarius*, *Streptococcus*



Рис. 1. 1-й день после регенерации мягкой ткани.



Рис. 2. 14-й день после операции. Полное восстановление.



Рис. 3. Состояние слизистой оболочки полости рта после химиотерапии.



Рис. 4. Состояние слизистой оболочки полости рта после использования геля «Регенерин».

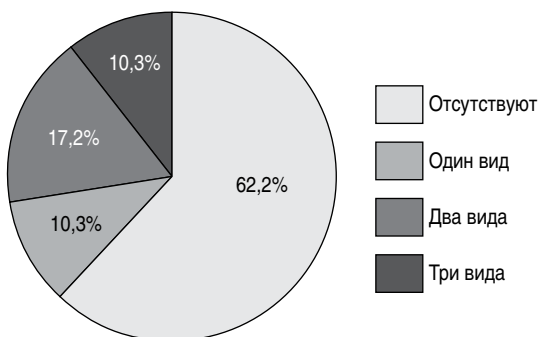


Рис. 5. Количество пародонтопатогенов в биопленке зубодесневой борозды у пациентов первой группы.

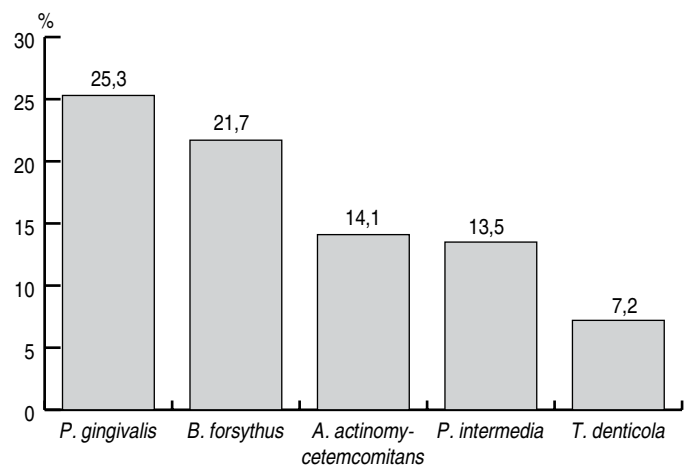


Рис. 6. Частота выявления пародонтопатогенов в биопленке зубодесневой борозды у пациентов первой группы.

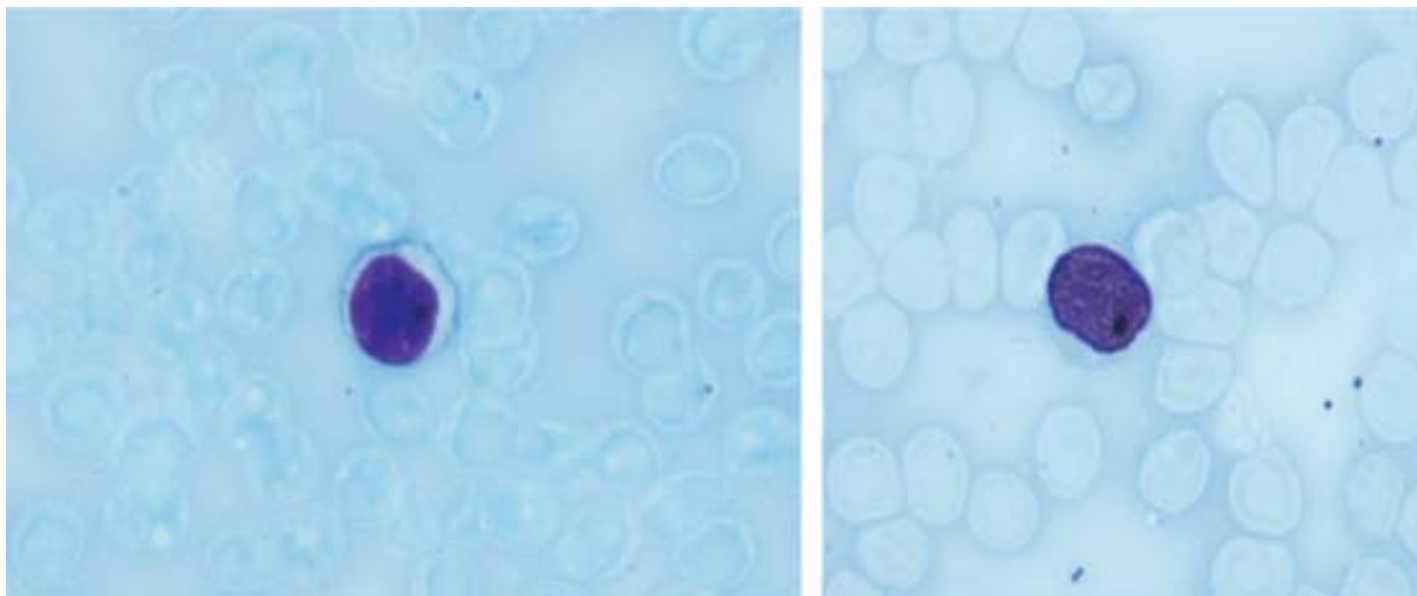


Рис. 7. Лимфоциты с аргентофильным ядрышковым организатором. Ув. ×400.

Таблица. Функциональные показатели лимфоцитов крови (n = 26)									
№ п/п	Показатель	Без регенерина (n = 13) время отбора материала				С регенерином (n = 13) время отбора материала			
		во время операции, M ± m	на 10-й день после операции, M ± m	на 20-й день после операции, M ± m	на 30-й день после операции, M ± m	во время операции, M ± m	на 10-й день после операции, M ± m	на 20-й день после операции, M ± m	на 30-й день после операции, M ± m
1	Площадь ядра лимфоцита, мкм <sup>2</sup>	87,01 ± 2,59	94,38 ± 7,41	64,96 ± 2,79* <sup>§</sup>	84,48 ± 3,82*	87,01 ± 2,59	86,82 ± 2,69	113,20 ± 5,89** <sup>§</sup>	83,15 ± 2,86*
2	Суммарная площадь зон ядрышковых организаторов, мкм <sup>2</sup>	2,69 ± 0,18	4,99 ± 0,49* <sup>§</sup>	2,40 ± 0,16*	4,13 ± 0,27* <sup>§</sup>	2,69 ± 0,18	3,30 ± 0,17 <sup>#</sup>	5,00 ± 0,43** <sup>§</sup>	2,25 ± 0,27** <sup>#</sup>

Примечание: \*различия достоверны в сравнении с предыдущим сроком исследования, p ≤ 0,05; #различия достоверны между группами в аналогичный срок исследования, p ≤ 0,05; §различия достоверны с дооперационными значениями, p ≤ 0,05.

*sanguis* (1,03–1,04 раза) сочетается с выраженным снижением *Peptostreptococcus anaerobius* (1,44 раза) и *Veillonella parvula* (1,19 раза).

Эти данные свидетельствуют о значительном снижении резидентной и пародонтопатогенной микрофлоры в биопленке десневой борозды при лечении ниосомальным гелем «Регенерин».

Антимикробная активность ниосомальных препаратов при их местном применении на слизистой оболочке полости рта в стоматологической практике объясняется непосредственным действием самих нановезикул кремнийорганической природы. Ниосомы взаимодействуют с плазматическими мембранами микроорганизмов, увеличивая их проницаемость для низкомолекулярных веществ, что приводит к их гибели при набухании и разрывам под действием внутриклеточного осмотического давления.

В результате исследований лимфоцитарной активности выявлено, что на фиксированных и окрашенных мазках крови ядра лимфоцитов имеют свойственную для них форму. В них отчетливо просматриваются лежащие акроцентрично округлой формы АгЯО, окрашенные в темно-коричневый цвет (рис. 7).

Установлено, что средняя площадь ядра в лимфоцитах находилась в диапазоне 64,96 ± 2,79–113,20 ± 5,89 мкм<sup>2</sup>. Она изменялась волнообразно и зависела от времени, прошедше-

го после хирургического вмешательства и применения ранозаживляющего геля «Регенерин» и без него (таблица).

Так, у пациентов, которым при обработке послеоперационной раны не применяли ранозаживляющий гель, средние значения площади ядер лимфоцитов возрастали к 10-му дню после операции на 7,81%.

Таким образом, высокая репаративная способность ниосомального геля «Регенерин» после хирургических вмешательств проявлялась в более ранней (на 2–3 дня) эпителизации. Пациенты отмечали снижение интенсивности болевого синдрома. После обработки послеоперационной раны ранозаживляющим гелем «Регенерин» установлено повышение функциональной активности лимфоцитов, проявляющееся в изменении параметров площади их ядер и средней суммарной площади АгЯО. Лимфоциты в зоне повреждения в меньшей степени реагировали на характер течения процесса репарации. При лечении ниосомальным гелем «Регенерин» отмечено также значительное снижение резидентной и пародонтопатогенной микрофлоры в биопленке десневой борозды.

## Литература

- Manconi M, Valenti D, Sinico C, Lai F, Loy G, Fadda AM. Niosomes as carriers fortretinoin. II. Influence of vesicular incorporation on tretinoinphotostability. Int J Pharm. 2003 Jul 24;260(2):261-72.

2. Yuan J, Luo Y, Gao Q. Self assembled polyion complex micelles for sustained release of hydrophilic drug. *J Microencapsul.* 2011;28(2):93-8. DOI: 10.3109/02652048.2010.534823
3. NallaDilip Reddy B., ChallaVinil Reddy, Kishore A.B. VasamMallikarjun. Formulation and in vitro Evaluation of Erythromycin Microspheres. *Journal of Global Pharma Technology.* 2010;2:13-6.
4. Bazikov I, Maltsev A, Selimov M, Korolkova V. Using niosome to improve the effectiveness of antitumor drug. *International workshop on advanced functional nanomaterials (IWAN).* 4th edition. 22-24 March 2017.
5. Dolgalev A, Bazikov I, Zelensky V. The use of wound healing gel "Regenerin" in dental practice. In: *Proceedings of International workshop on advanced functional nanomaterials-4th edition.* 2017, ISBN No: 9789352792313. Pages 16-20.
6. Базиков ИА, Мальцев АН. Кремнийорганические нiosомы с бактерицидными и парамагнитными свойствами. Патент на изобретение RUS 2625722 от 18.07.2017.
7. Machado SRP, Evangelista RC. Development and Characterization of Cefoxitin Loaded D,LPLA Nanoparticles. *Journal of Basic and Applied Pharmaceutical Sciences.* 2010;3:193-202.
8. Tabbakhian M, Tavakoli N, Jaafari MR, Daneshamouz S. Enhancement of follicular delivery of finasteride by liposomes and niosomes: In vitro permeation and in vivo deposition studies using hamster flank and ear models. *Int J Pharm.* 2006 Oct 12; 323(1-2):1-10.

## References

1. Manconi M, Valenti D, Sinico C, Lai F, Loy G, Fadda AM. Niosomes as carriers fortretinoin. II. Influence of vesicular incorporation on tretinoinphotostability. *Int J Pharm.* 2003 Jul 24;260(2):261-72.
2. Yuan J, Luo Y, Gao Q. Self assembled polyion complex micelles for sustained release of hydrophilic drug. *J Microencapsul.* 2011;28(2):93-8. DOI: 10.3109/02652048.2010.534823
3. NallaDilip Reddy B., ChallaVinil Reddy, Kishore A.B. VasamMallikarjun. Formulation and in vitro Evaluation of Erythromycin Microspheres. *Journal of Global Pharma Technology.* 2010;2:13-6.
4. Bazikov I, Maltsev A, Selimov M, Korolkova V. Using niosome to improve the effectiveness of antitumor drug. *International workshop on advanced functional nanomaterials (IWAN).* 4th edition. 22-24 March 2017.
5. Dolgalev A, Bazikov I, Zelensky V. The use of wound healing gel "Regenerin" in dental practice. In: *Proceedings of International workshop on advanced functional nanomaterials-4th edition.* 2017, ISBN No: 9789352792313. Pages 16-20.
6. Bazikov IA, Maltsev AN. Siliconorganic niosomes with bactericidal and paramagnetic properties. Patent for invention RUS 2625722 from 18.07.2017. (In Russian).

---

### Информация об авторах:

Долгалеv Александр Александрович, доктор медицинских наук, доцент кафедры стоматологии общей практики и детской стоматологии ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Адрес: 355017, Ставрополь, ул. Мира, 310  
Телефон: (8652) 35-2331  
E-mail: dolgalev26@mail.ru

Квочко Андрей Николаевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующей кафедрой физиологии, хирургии и акушерства ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный аграрный университет» Адрес: 355017, Ставрополь, пер. Зоотехнический, 12  
Телефон: (8652) 35-2282  
E-mail: kvochko@yandex.ru

Матюта Максим Алексеевич, клинический ординатор кафедры стоматологии общей практики и детской стоматологии ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Адрес: 355017, Ставрополь, ул. Мира, 310  
Телефон: (8652) 35-2331  
E-mail: magnum26m@yandex.ru

Долгалева Александра Александровна, клинический ординатор кафедры ортопедической стоматологии ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Адрес: 355017, Ставрополь, ул. Мира, 310  
Телефон: (8652) 35-2331  
E-mail: dolgaleva@dolgalev.pro

---

### Information about the authors:

Alexander A. Dolgalev, MD, PhD, DSc, associate professor of the department of general practitioner dentistry and pediatric dentistry, Stavropol State Medical University  
Address: 310 Mira str., Stavropol, 355017, Russian Federation  
Phone: (8652) 35-2331  
E-mail: dolgalev26@mail.ru

Andrey N. Kvochko, MD, PhD, DSc, professor, head of the department of physiology, surgery and obstetrics, Stavropol State Agrarian University  
Address: 12 per. Zootekhnicheskii, Stavropol, 355017, Russian Federation  
Phone: (8652) 35-2282  
E-mail: kvochko@yandex.ru

Maxim A. Matyuta, clinical resident of the department of general practice and pediatric dentistry, state institution of stomatology, Stavropol State Medical University  
Address: 310 Mira str., Stavropol, 355017, Russian Federation  
Phone: (8652) 35-2331  
E-mail: magnum26m@yandex.ru

Alexandra A. Dolgaleva, clinical resident of the department of orthopedic dentistry of the Stavropol State Medical University  
Address: 310 Mira str., Stavropol, 355017, Russian Federation  
Phone: (8652) 35-2331  
E-mail: dolgaleva@dolgalev.pro