SADRŽAJ

PREDGOVOR VII

1. UVOD 1

2. ISTORIJSKI RAZVOJ NANONAUKE I NANOTEHNOLOGIJE 5

3. NANOMEDICINA I NANOSTOMATOLOGIJA 11

4. KONCEPT NANOMATERIJALA 17

5. NANOČESTICE - KARAKTERISTIKE, VRSTE I KARAKTERIZACIJA 25

5.1 Klasifikacija nanočestica 27

5.1.1 Organske nanočestice 28

5.1.2 Neorganske nanočestice 29

5.2 Karakterizacija nanočestica 37

6. ORALNI MIKROBIOM – KONCEPT, SADRŽAJ I OBOLJENJA UZROKOVANA NJEGOVIM DISBALANSOM 39

7. ANTIMIKROBNA REZISTENCIJA 49

7.1 Antimikrobna rezistencija kao globalni zdravstveni problem 49

7.1.1 Istorijski razvoj i faktori nastanka antimikrobne rezistencije 51

7.1.2 Mehanizmi razvoja AMR kod bakterija, gljivica i virusa 57

7.1.3 Predložene strategije prevazilaženja problema AMR 67

7.2 Antimikrobna rezistencija u stomatološkoj praksi 72

7.2.1 Smjernice za upotrebu antibiotika u dentalnoj praksi 74

8. NANOČESTICE SA ANTIMIKROBNIM DJELOVANJEM 77

8.1 Istorijski razvoj nanočestica sa antimikrobnim djelovanjem 77

8.2 Koncept antimikrobnog djelovanja nanočestica sa grafičkim prikazom 79

9. ANTIBAKTERIJSKI MEHANIZAM DJELOVANJA NANOČESTICA 83

9.1 Strategije i izazovi budućeg razvoja nanočestica sa antibakterijskim djelovanjem. 110

10. ANTIFUGALNI MEHANIZAM DJELOVANJA NANOČESTICA 113

10.1 Strategije i izazovi budućeg razvoja nanočestica sa antifugalnim djelovanjem .. 132

11. ANTIVIRUSNI MEHANIZMI DJELOVANJE NANOČESTICA 137

11.1 Strategije i izazovi budućeg razvoja nanočestica sa antivirusnim djelovanjem... 148

12. VRSTE NANOČESTICA SA ANTIMIKROBNIM DJELOVANJEM 155

13. NANOČESTICE NA BAZI METALA I NJIHOVO ANTIMIKROBNO DJELOVANJE U USNOJ DUPLJI 157

Scanned with CamScanner

13.1. Nanočestice srebra 157
13.2 Nanočestice zlata 176
13.3 Nanočestice platine 197
13.4 Nanočestice paladijuma 200
13.5 Nanočestice cinka 204
13.6 Nanočestice titanijuma 224
13.7 Nanočestice bakra 242
13.8 Nanočestice željeza 259
13.9 Nanočestice cirkonijuma 266
13.10 Nanočestice magnezijum oksida 276
14. NANOČESTICE NA BAZI POLIMERA I NJIHOVO ANTIMIKROBNO DJELOVANJE U USNOJ DUPLJI 283
14.1 PLGA (polimliječno-ko-glikolna kiselina) nanočestice. 283
14.2 Nanočestice hitozana 287
14.3 Nanočestice polistirena 297
14.4 PEG (polietilen glikol) nanočestice 297
14.5 PCL (polikaprolakton) nanočestice 299
14.6 PEI (polietilenimin) i QA-PEI (kvaternarni amonijum polietilenimin) nanočestice 302
15. NANOČESTICE NA BAZI KARBONA I NJIHOVO ANTIMIKROBNO DJELOVANJE U USNOJ DUPLJI 311
16. TRENUTNA OGRANIČENJA I BUDUĆI PRAVCI RAZVOJA ANTIMIKROBNIH NANOČESTICA 323
LITERATURA 329
SKRAĆENICE 367

Scanned with CamScanner

PREDGOVOR

Krajem 19. vijeka, otkriće mikroorganizama od strane Antonie van Leeuwenhoeka, praćeno radom Louisa Pasteura i Roberta Kocha, postavilo je temelje mikrobiologije. Uslijedilo je otkriće antibiotika, pri čemu je penicilin Alexandera Fleminga 1928. bio prekretnica. Sredinom 20. vijeka došlo je do masovne proizvodnje antibiotika koja je revolucionirala medicinu i na kraju dovela do problema otpornosti na antibiotike. Prema navodima Svjetske zdravstvene organizacije antimikrobna rezistencija (AMR) predstavlja jednu je od najvećih prijetnji javnom zdravlju u savremenom društvu. Razvoj antimikrobne rezistencije se smatra direktnim uzrokom smrti 1,27 miliona ljudi u 2019. i indirektnim uzrokom smrtnog ishoda kod 4,95 miliona pacijenata. Neadekvatna i nekontrolisana upotreba antimikrobnih lijekova u liječenju oboljenja ljudi, životinja i biljaka, predstavljaju osnovni pokretački mehanizam evolutivnog razvoja mikroorganizama otpornih na lijekove. Antimikrobna rezistencija (AMR) predstavlja jedan od vodećih globalnih zdravstvenih problema nastao kao posledica zloupotrebe i prekomjerne upotrebe antibiotika, što dovodi do pojave rezistentnih mikroorganizama. Bilježi se porast patogena rezistentnih na više lijekova koji predstavljaju značajne izazove zdravstvenim sistemima širom svijeta. Zloupotreba antibiotika u zdravlju ljudi i životinja, kao i u poljoprivredi, pridonosi širenju gena otpornosti, stvarajući "tihu pandemiju" koja bi mogla nadmašiti druge uzroke smrtnosti do 2050. Razvoj različitih mehanizama otpornosti, poput enzimske modifikacije i stvaranja biofilma, omogućavaju mikroorganizmima da se odupru djelovanju antibiotika. Nedostatak efikasnih antibiotika postaje prijetnja čak i rutinskim medicinskim postupcima i mogao bi dovesti do miliona smrti godišnje ako se ne pronađe adekvatno rješenje. Ekonomski uticaj AMR je značajan, s predviđenim gubicima u trilionima dolara i značajnim financijskim opterećenjem za zdravstvene sisteme i poljoprivredu. Umjetna inteligencija se istražuje kao alat za borbu protiv AMR poboljšanjem dijagnostike i strategija liječenja, iako postoje izazovi kao što su kvaliteta podataka i algoritamske pristranosti. Pristup OneHealth se smatra ključnim pristupom u efikasnom rješavanju AMR uzimajući u obzir faktore vezane za ljudsku populaciju, životinje kao i faktore životne sredine. To uključuje poboljšanje sistema nadzora i ulaganje u istraživanje i razvoj novih antimikrobnih opcija. Javna svijest, obrazovanje i međunarodna saradnja ključni su za borbu protiv AMR i očuvanje efikasnosti antibiotika za buduće generacije. Svjetska zdravstvena organizacija kao

Scanned with CamScanner

prioritete za rješavanje problema antimikrobne rezistencije navodi prevenciju svih infekcija koje mogu rezultovati neodgovarajućom upotrebom antimikrobnih lijekova, osiguravanje pristupa kvalitetnoj dijagnostici, pojačan nadzor nad potrošnjom/upotrebom antimikrobnih sredstava, te istraživanje i razvoj novih vakcina i lijekova.Antimikrobna rezistencija predstavlja pojavu da bakterije, gljivice, virusi i paraziti postaju otporne na djelovanje postjećih antimikrobnih lijekova kao što su antibiotici, antimikotici, antivirusni i antiparazitni lijekovi. Kao posledica razvoja mikrobne rezistencije na postojeće lijekove, koji postaju neefikasni, otežano je ili onemogućeno liječenje, povećan je rizik od širenja raznih bolesti, razvoja težih kliničkih slika, nastanka invaliditeta i smrti.Antimikrobna rezistencija je prirodni evolutivni proces mikroorganizama, koji se događa tokom vremena kroz genetske promjene u patogenima. Njegovu pojavu i širenje ubrzava ljudski faktor, uglavnom kroz zloupotrebu i prekomjernu upotrebu antimikrobnih sredstava u liječenju, prevenciju ili kontroli infekcije kod ljudi, životinja i biljaka.Pored direktnog uticaja na zdravlje ljudske populacije, infekcije otporne na lijekove utiču i na zdravlje životinja i biljaka, smanjuju produktivnost u tehnologiji proizvodnje hrane i ugrožavajući sigurnost hrane. Problem antimikrobne rezistencije se reflektuje i na ekonomski aspekt, povećavajući značajno troškove u zdravstvenim sistemima. Dovodi do potrebe za skupljom i intenzivnijom njegom, do dužeg boravka pacijenata u bolnicama te potrebe za većim angažovanjem njegovatelja.Ubrzan razvoj antimikrobne rezistencije zahvata sve zemlje svijeta i ne poznaje granice. Ipak značajni rast se bilježi u zemljama sa niskom ili srednjom stopom razvoja a faktori koji doprinose su ograničen pristup pitkoj vodi, loši higijenski uslovi za ljude i životinje, loša prevencija i kontrola infekcija i bolesti u domaćinstvima, zdravstvenim ustanovama i farmama, ograničen pristup kvalitetnim vakcinama, dijagnostici i lijekovima, nedovoljan nivo prosvjećenosti i nizak nivo razvijene svijesti kao i nedostatak u funkcionisanju pravnog sistema. Porast mikroorganizama otpornih na više različitih lijekova, multidrug resistent (MDR) mikroorganizama, smanjuje terapijski izbor dostupnih efikasnih lijekova, što zbog finansijske neisplativosti, rezultuje povlačenjem farmaceutskih kompanija iz istraživanja i procesa razvoja novih antimikrobnih lijekova. Razvoj sve većeg stepena otpornosti mikroorganizama, u kombinaciji s nedostatkom razvoja novih efikasnih antimikrobnih lijekova, predstavlja značajno opterećenje za zdravstvene sisteme. Sada smo ušli u opasno postantibiotsko doba u kojem uobičajene infekcije i manje ozljede ponovno mogu postati smrtonosne. Ako se rješenja hitno ne pronađu, očekuje se da bi milioni ljudi godišnje mogli umrijeti od AMR

Scanned with CamScanner

infekcija.Intenzivan razvoj antimikrobne rezistencije je pokrenuo potragu za novim antimikrobnim agensima. Richard Feynman, u svom revolucionarno poznatom predavanju pod nazivom "There's plenty of room at the bottom - An Invitation to Enter a New Field of Physics", 1959 godine, prvi put opisuje mogućnosti manipulacije individualnim atomima i molekulama kao i prednosti tehnologije proizvodnje na nano nivou kroz koncept nanotehnologije. Njegove tadašnje tvrdnje o neizbježnosti prelaza medicinske tehnologije s makronivoa na mikronivo i dalje na nivo atoma, su se u narednim godinama pokazalo kao potpuno opravdane.Razvoj novih tehnika kao što je skenirajuća tunelska mikroskopija, u periodu između 1980 i 1990 godine, omogućio je naučnicima da manipulišu pojedinačnim atomima i molekulama i otvorio put istraživanju nanotehnologije. Krajem 20. vijeka istraživači su počeli ispitivati antimikrobna svojstva različitih nanočestica, za čije se makrooblike već znalo da posjeduju antimikrobni potencijal kao što su srebro, zlato i cinkov oksid. Početne studije često su bile usmjerene na nanočestice srebra zbog njihovih dobro poznatih antimikrobnih osobina. S napretkom u sintezi nanočestica i tehnikama karakterizacije, započelo je testiranje više različitih vrsta nanočestica i ispitivanje njihovog antimikrobnog potencijala. Nakon dobrih rezultata postignutih u in vitro ispitivanjima, danas se bilježi i prelazak na in vivo modele studija, kao i prve komercijalne primjene. Poslednjih godina ubrzano je ispitivanje primjene antimikrobnih nanočestica u medicinskim uređajima, obradi vode i robi široke potrošnje. Regulatorna tijela počela su obraćati pažnju na sigurnosne aspekte nanočestica. Prevođenje antibakterijskih nanočestica u nanomedicinu zahtijeva duboko razumijevanje dinamičke prirode nanočestica i načina na koji one prevladavaju imunološke i biološke barijere.

Ova monografija je posvećen upravo konceptu antimikrobnog djelovanja nanočestica u prevenciji i tretmanu različitih oralnih oboljenja. Kroz analizu brojnih istraživanja, koja su se bavila antimikrobnim djelovanjem nanostruktura, predstavljeni su vrste nanočestica sa antimikrobnim djelovanjem, rezultati njihovih karakterizacija i postignuti terapijski efekti. Opisana je mogućnost razvoja antimikrobnih nanostruktura sa ciljanim, produženim ili kontinuiranim antimikrobnim efektom i apostrofiran ogroman potencijal njihove primjene u terapijskim procedurama. Kroz sistematičan pregled, ova monografija, sumira i analizira aktuelne domena u razvoju antimikrobnih nanočestica posmatrano u kontekstu liječenja oralnih oboljenja.

U uvodnom dijelu definisani su pojmovi nanonauke i nanotehnologije i učinjen je osvrt na njihov istorijski razvoj. Opisujući pojmove nanomedicine i

Scanned with CamScanner

nanostomatologije, opisani su razlozi nastanka, aktuelizacije i ubrzanog razvoja ovih naučnih disciplina, kao i brojne aplikacije nanočestica u dijagnostici, terapiji, nanomodifikaciji dentalnih materijala i proizvodnji i funkcionisanju medicinskih uređaja.

U daljem tekstu je definisan pojam nanomaterijala i koncept nanomodifikacije postojećih dentalnih materijala. Navedena je njihova podjela prema porijeklu. Opisane su prirodne nanostrukture u usnoj duplji kao i koncept koji povezuje prirodne nanostrukture sa vještački dizajniranim nanočesticama.

U narednom poglavlju definisan je pojam nanočestica kao srži nanotehnologije. Predstavljene su njihove osnovne karakteristike i načinjeno poređenje s strukturama iz života kao bi se predstavio odnos veličina. Opisana je klasifikacija nanočestica prema porijeklu i načinjen pregled osnovnih karakteristika svake pojedinačne grupe u pogledu porijekla, morfološke strukture, veličine i potencijalnih terapijskih djelovanja.

Opisan je koncept oralnog mikrobioma, njegov sadržaj i oralna oboljenja koja nastaju usled njegovog disbalansa. Učinjen je osvrt i na sistemske uticaje koje disbioza usne duplje može izazvati na sistemskom nivou kada govorimo o zdravlju čovjeka.

U sledećem dijelu monografije opisan je pojam antimikrobne rezistencije kao jednog od vodećih problema savremene medicine. Navedeni su razlozi nastanka i ekspanzivnog razvoja rezistencije mikroorganizama na postojeće konvencionalne lijekove, mehanizmi kojima mikroorganizmi razvijaju otpornost kao i posledice na zdravlje svjetske populacije u ovom trenutku i u budućnosti. Navedene su preporuke i opisan razvoj sveobuhvatnih strategija u rješavanju problema antimikrobne rezistencije na nacionalnim i svjetskim nivoima.

Takođe, opisani su detaljno mehanizmi antimikrobnog djelovanja nanočestica, posmatrano pojedinačno kroz vrste mikroorganizama: bakterije, gljivice i viruse, kroz specifičnosti u njihovoj građi i fiziologiji djelovanja.

Načinjen je osvrt na trenutna ograničenja, izazove i smjernice budućih istraživanja vezanih za antibakterijska, antifugalna i antivirusna djelovanja nanočestica.

Značajan dio knjige je posvećen opisu antimikrobnih nanočestica. Načinjen je osvrt na njihov istorijski razvoj, i faktore koji su doveli do njihovog razvoja i ispitivanja potencijalne primjene. Opisane su pojedinačno različite

Scanned with CamScanner

vrste nanočestica s antimikrobnim potencijalom, od organskih nanočestica, preko nanočestica na bazi karbona do najveće grupe antimikrobnih nanočestica koju čine brojne nanočestice metala i oksida metala. Opisane su njihove pojedinačne karakteristike, mehanizmi djelovanja protiv različitih bakterija, gljivica i virusa, što je potkrepljeno rezultatima brojnih naučnih studija navedenih i opisanih u tekstu.

U konačnici, navedena su trenutna ograničenja i budući pravci razvoja nanočestica sa antimikrobnim djelovanjem.

Kroz monografiju su predstavljeni i rezultati istraživanja autorke, koje se bave evaluacijom antimikrobnih potencijala različitih nanočestica protiv mikroorganizama koji učestvuju u etiologiji nekih oralnih oboljenja i načinjena je komparacija rezultata svjetskih studija sa sličnim temama. Predstavljeni rezultati istraživanja autorke ove monografije nadopunjuju do sada definisane rezultate i činjenice i otvaraju nove aspekte u tehnološkom razvoju i terapijskim konceptima primjene nanočestica sa antimikrobnim djelovanjem u terapiji oboljenja usne duplje, što doprinosi razvoju oblasti nanostomatologije i targetira nove smjernice u pronalaženju rješenja za antibiotsku rezistenciju.

Ipak, kao i svaka nova grana u medicini i stomatologiji, imajući u vidu visokorizične primjene u ljudskom organizmu, nanomedicina i nanostomatologija zahtijevaju veoma oprezan pristup. Sa ekspanzivnim ravojem nanotehnologije i sve jasnijim uvidom u ogromne potencijale i benefite koje upotreba ove nove naučne discipline donosi, raslo je oduševljenje naučne i stručne javnosti ali i stepen zabrinutosti zbog potencijalnih neočekivanih neželjenih interakcija s biološkim sistemima kao i štetnim i nedovoljno poznatim posledicama na zdravlje ljudi i ekosistema. Bez obzira na nesporan potencijal nanotehnologije i nanomaterijala, kao novih naučnih disciplina, može se smatrati da se oni još uvijek nalaze u svojim ranim razvojnim fazama i egzaktno poznavanje svih njihovih aspekta primjene je ograničeno i brojne neizvjesnosti ostaju. Uz apostrofiranje značaja detaljnih istraživanja i potrebu uvođenja visokopreciziranih regulativa, činjenica je da je potencijal za razvoj i primjenu novih generacija nanomaterijala ogroman. Upravo ove potencijalne dobrobiti koje njihov egzaktni i strogo kontrolisan razvoj ima na savremeno čovječanstvo, zadužuju naučnike i doktore dentalne medicine da se posvete njenom razvoju i definisanju i daju svoj lični doprinos u polju istraživanja, sakupljanju i obradi aktuelne problematike kroz knjige i naučne časopise, u aktivnom učestvovanju u definisanju protokola istraživanja i postavljanja temeljnih regulativa pod čijim nadzorom se ova oblast dalje mora razvijati.

Scanned with CamScanner

Kao naučni radnik, pripadnih akademske zajednice i ljekar, dajem svoj skromni doprinos kroz ovu naučnu monografiju, u kojoj sam nastojala da objedinim dosadašnje znanje o razvoju i primjeni nanotehnologije, nanočestica i nanomaterijala s potencijalnim antimikrobnim djelovanjem u usnoj duplji, kao i da naglasim buduće izazove, smjernice za naredna istraživanja i rizike koje sa sobom nosi.

Saznanja koja ova monografija donosi mogu pomoći doktorima dentalne medicine svih specijalnosti, naučnicima kao i studentima dentalne medicine u razumijevanju mehanizama antimikrobnog djelovanja nanočestica u usnoj duplji kao efikasnog oružja u rješavanju globalnog problema antimikrobne rezistencije, kliničkog značaja ovih otkrića na individualnom i globalnom zdravstvenom nivou. Imajući u vidu ogroman interes naučne javnosti i veoma ohrabrujuće rezultate istraživanja, pred nama se nalazi jedna nova era u polju nauke, sa potencijalno revolucionarnim otkrićima, čiji pun potencijal će čovječanstvo tek imati priliku da otkrije.

Valentina Veselinović

Scanned with CamScanner