

Wybrane przykłady wykorzystania nano-cząsteczek srebra w procedurach medycznych

Rafał Pokrowiecki¹, *Agnieszka Mielczarek²

¹Studenckie Koło Naukowe przy Zakładzie Stomatologii Zachowawczej
Instytutu Stomatologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego
Opiekun Koła: dr n. med. Agnieszka Mielczarek

²Zakład Stomatologii Zachowawczej Instytutu Stomatologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego
Kierownik Zakładu: prof. dr hab. n. med. Elżbieta Jodkowska

SELECTED ASPECTS OF SILVER NANO-PARTICLES APPLICATION IN MEDICAL PROCEDURES

Summary

The dynamic development of biotechnology enables the implementation of the new nano-materials for medical purposes. Among nano-metals, nano-particles of silver are most prominent, due to its strong antimicrobial, antifungal and antiviral properties. General, long term and frequent usage of antibiotics for infection prevention caused rise in drug-resistant bacteria. So, the search of new, alternative sources of antimicrobial activity are undertaken. Silver has been used for the medical treatment for over 100 years. In presented paper the selected aspects of practical applications of new silver formulation as nano-particles in medical treatment are described. The cited examples suggest that silver nano-particles are promising, effective inhibitors of microorganisms growth, making them applicable in many medical fields, including ophthalmology, dermatology, orthopedics and many dental specialty as cariology, implantology, endodontic treatment, and surgery. Wider application of nano-silver required a further study for establishing the proper concentration for selected pathogens and development of treatment algorithm.

Key words: nano-silver, application, medical procedure, dentistry

Własności antybakteryjne srebra znane są od tysięcy lat (1). Już w czasach starożytnych wykorzystywano jego cechy przechowując żywność i wodę w srebrnych naczyniach oraz zaopatrując srebrem rany i owrzodzenia (2). Srebro stosowano również powszechnie jako uniwersalny środek leczniczy z uwagi na szerokie spektrum działania przeciwko takim patogenom jak: bakterie, wirusy, grzyby, czy pierwotniaki. Wraz z odkryciem w 1928 roku przez Aleksandra Fleminga penicyliny i nastaniem ery antybiotyków, ograniczono stosowanie srebra ze względu na wysokie koszty związane z jego produkcją.

Obecnie stosowanie antybiotyków stało się powszechne. Nadmierne ich wykorzystywanie, często nieadekwatne do potrzeb leczniczych, prowadzi do wytworzenia szczepów opornych (3, 4). Koniecznym jest więc poszukiwanie alternatywnych środków farmakoterapii oraz metod zapobiegania występowania infekcji. W dobie intensywnego rozwoju nauki i możliwości wykorzystania nowoczesnych technologii, ponownie wzrosło zainteresowanie antybakteryjnymi właściwościami srebra.

KONWENCJONALNE PREPARATY SREBRA STOSOWANE W MEDYCYNIE

Bakteriobójcze właściwości srebra wykorzystuje się w medycynie od lat, o czym świadczy szeroka gama preparatów dostępnych na rynku. Najpopularniejsze postacie srebra to azotan srebra, sól srebrowa sulfadiazyny oraz inne połączenia sulfonamidów ze srebrem (5, 6). Formuły te znalazły zastosowanie w takich dziedzinach medycyny jak dermatologia, urologia, stomatologia, okulistyka i ginekologia. Doniesienia o medycznym wykorzystaniu srebra sięgają roku 1884, kiedy Carl Crede zaaplikował 1% roztwór azotanu srebra do oczu noworodków, w celu wyeliminowania występowania *gonococcal ophthalmia*. Azotan srebra używany był również w leczeniu choroby wrzodowej żołądka i dwunastnicy oraz jako lek na padaczkę, a w ginekologii w terapii zapalenia gruczołu Bertoliniego. Popularne jest również stosowanie azotanu srebra w stomatologii. Jego 10-25% roztwór wykorzystywany jest do zabiegu impregnacji próchnicowo zmienionej zębiny u dzieci. Aplikowany na powierzchnię zębiny azotan srebra strącany jest odpowiednim strącalnikiem – 20% glukoza, płyn Lugola,

eugenol lub inne, co powoduje wytworzenie metalicznego srebra lub jego związków działających bakteriobójczo (6). Pomimo udowodnionego działania bakteriobójczego, związki srebra wywołują jednak liczne działania niepożądane. Azotan srebra może powodować oparzenia błony śluzowej, nieestetyczne przebarwienia oraz działanie karcynogenne na skutek powstawania dimetylonitrozaminy (2, 6, 7). Srebro stosowano także w postaci soli srebrowych sulfadiazyny i sulfatiazolu w leczeniu trudno gojących się owrzodzeń, odleżyn i oparzeń. Sól srebrowa sulfadiazyny wchłaniana jest z miejsca podania i może być transportowana wraz z krwią do narządów miękkich i powodować ich uszkodzenia i dysfunkcję (5, 8). Aplikacja soli srebra może również powodować dolegliwości skórne w postaci swędzi i bólu. Nadmierna absorpcja srebra może prowadzić do jego kumulacji w organizmie i prowadzić do srebrzycy (*argyria*), która manifestuje się jako sino niebieskie zabarwienie skóry i błon śluzowych.

NANOCZĄSTECZKI SREBRA

Nanocząsteczki srebra charakteryzują się średnicą nieprzekraczającą 100 nm i składają się z około 20-15 000 atomów (9, 10). Ich wyjątkowe właściwości fizyko-chemiczne związane są z dużym stosunkiem powierzchni aktywnej do objętości. Wykorzystując tę zależność, możliwe jest osiągnięcie wysokiego działania przeciwdrobnoustrojowego przy stosowaniu bardzo małych stężeń srebra (podawanych w jednostkach ppm). W literaturze można znaleźć liczne doniesienia świadczące o skutecznym przeciwbakteryjnym, przeciwgrzybiczym i przeciw wirusowym działaniu nanosrebra (7, 11-13).

Nanocząsteczki srebra wykorzystuje się w różnokształtnej postaci sfer, rurek i płytek. Uważa się, że najlepszą aktywność wykazują cząsteczki w kształcie trójkątnym lub w postaci płytek, gdyż posiadają wówczas większą powierzchnię aktywną (2, 14, 15).

Działanie bakteriobójcze srebra związane jest z jego mechanizmem oddziaływania z grupami tiolowymi ściany komórkowej bakterii, wzrostem przepuszczalności błony komórkowej, zaburzeniami gospodarki jonowej i destrukcyjnym oddziaływaniem na DNA. Pod wpływem srebra produkty przemiany materii gromadzone są wewnątrz komórki oraz utracona zostaje możliwość syntezy białek (11, 16). Wielokierunkowe oddziaływanie nanocząsteczek na komórkę bakteryjną prowadzi do jej śmierci. Jak dotąd, bakterie nie są w stanie rozwinąć odpowiednich mechanizmów obronnych przeciwko nanocząsteczkom srebra. W przypadku grzybów, zaburzona zostaje gospodarka wodna, co wpływa negatywnie na procesy rozmnażania. Udokumentowane jest skuteczne działanie srebra przeciwko takim patogenom jak: *S. aureus*, *E. coli*, *P. aeruginosa*, *A. baumani*, *E. faecalis*, *S. epidermidis*, *C. albicans* (2, 7, 15-17).

ZASTOSOWANIE NANOSREBRA W MEDYCYNIE

Wyjątkowo szerokie spektrum działania przeciwdrobnoustrojowego nanocząsteczek srebra zostało wy-

korzystane w różnych dziedzinach medycyny. Obecnie na rynku opatrunki do zaopatrywania ran oparzeniowych zawierające nanosrebro (Acticoat, Actisorb Plus) charakteryzują się dłuższym działaniem przeciwbakteryjnym i lepszą penetracją w głąb martwiczych tkanek w porównaniu z tradycyjnymi związkami srebra. W badaniach przeprowadzonych w Centrum Leczenia Oparzeń w Siemianowicach Śląskich w latach 2005-2006 na grupie 45 pacjentów którzy ulegli oparzeniu, wykazano ponad 50% redukcję flory bakteryjnej izolowanej z rany, bez względu na etap jej gojenia. Wśród wyeliminowanych szczepów znajdowały się *P. aeruginosa* oraz *A. baumani* – bakterie odpowiedzialne za rozwój posocznicy (16, 18, 19). Preparat Acticoat wykorzystywany jest również do zaopatrywania ran powstających w przebiegu takich chorób jak Zespół Stevensa Jonsona czy toksycznej nekrolizie naskórka.

Nanocząsteczki srebra wykorzystuje się również w szeroko pojętej implantologii. Głównymi kierunkami medycznymi wykorzystującymi biomateriały w rekonstrukcji kości są: ortopedia, chirurgia szczękowo-twarzowa i chirurgia stomatologiczna. Niezależnie od miejsca przeznaczenia, materiał który ma zastępować naturalną tkankę musi spełniać następujące kryteria: biogodność, odpowiednie parametry mechaniczne i fizyczne, które pozwolą na osteointegrację implantu i jego późniejszą funkcjonalność. Biomateriał nie powinien indukować stanu zapalnego oraz musi być dobrze tolerowany przez organizm (20-22). Założeniem współczesnej implantologii jest nie tylko wprowadzenie i utrzymanie implantu lecz nadanie mu właściwości, które promowałyby procesy odbudowy kości, hamowały resorpcję oraz ograniczały ryzyko śródoperacyjnego zakażenia i związanych z nim powikłań (23, 24). Dostępne publikacje opisują skuteczne metody modyfikacji powierzchni implantów zwiększające szanse osteointegracji. Zaliczamy do nich inkorporację hydryksyapatytu, aplikację białek morfogenetycznych krwi i innych osteoindukcyjnych czynników wzrostu (25, 26). Jedną z przyczyn odrzucenia implantu jest brak osteointegracji jego powierzchni z kością spowodowany stanem zapalnym, związanym z zakażeniem śródoperacyjnym. Bakterie obecne w ranie, lub wprowadzone do pola operacyjnego podczas zabiegu mogą oddziaływać z powierzchnią implantu i inicjować formowanie biofilmu. Jego obecność indukuje powstanie stanu zapalnego wokół implantu i uniemożliwia prawidłową odbudowę kości (23, 27, 28). W wyniku napływu komórek immunokompetentnych i związanego z tym procesem wzrostu stężenia cytokin prozapalnych, uruchamiane są procesy resorpcyjne, co w konsekwencji może prowadzić do utraty wszczepu. Dla ograniczenia ryzyka powstania stanów zapalnych w okresie osteointegracji powszechnie stosuje się antybiotykoterapię. Wadą profilaktycznego i leczniczego stosowania antybiotyków podawanych ogólnoustrojowo jest jednak ich słaba penetracja w głąb kości. Duże nadzieje pokłada się w możliwości zastosowania materiałów posiadających miejscowe działanie antibakteryjne. Umożliwiło by to zmniejszenie ryzyka utraty wszczepu, zakażenia

ogólnoustrojowego oraz działań niepożądanych związanych z ogólnym podawaniem antybiotyków (23). Srebro w szczególności wydaje się być atrakcyjnym dodatkiem do biomateriałów z powodu jego szerokiego spektrum działania, niskiej toksyczności, przedłużonego okresu działania oraz właściwościom hamującym wytwarzanie biofilmu (28-30).

Materiałem stosowanym powszechnie w implantologii jest tytan, cechujący się odpowiednią biogodnością i wytrzymałością. Tytan jest materiałem bioinertnym, czyli obojętnym dla komórek gospodarza. W wielu ośrodkach badawczych na świecie przeprowadzono liczne próby kliniczne z użyciem tytanowych endoprotez (stawu biodrowego, kości ramiennej, strzałki i innych) oraz stalowych stabilizatorów zewnętrznych modyfikowanych nanocząsteczkami srebra (30, 31). Wyniki jednoznacznie opisują prawidłową integrację i stabilizację implantów, brak miejscowego odczynu zapalnego i ogólnosystemowego, a co najważniejsze brak toksyczności materiału w stosunku do otaczających tkanek i narządów wewnętrznych (28, 31, 32). Udowodniono, że przedłużone działanie antibakteryjne związane jest ze stopniowym uwalnianiem jonów z powierzchni implantu, w procesie trwającym nawet kilka miesięcy. Podobne badania, w których podjęto próbę wbudowania cząsteczek nanosrebra w struktury bioelementów dotyczyły implantów naczyniowych, cewników, materiałów kościozastępczych i cementów kostnych.

ZASTOSOWANIE NANO-SREBRA W PROCEDURACH STOMATOLOGICZNYCH

Wiele chorób jamy ustnej rozwija się w oparciu o etiologiczny czynnik infekcyjny. Trwają więc próby wykorzystania nanosrebra w eliminacji patogennej flory bakteryjnej. Obecnie nanosrebro wykorzystuje się między innymi w endodoncji. Jak wiadomo, jedną z najczęstszych przyczyn niepowodzeń w leczeniu endodontycznym jest niecałkowite usunięcie beztlenowej flory bakteryjnej. Nowym preparatem, który cieszy się szczególnym zainteresowaniem stomatologów jest płyn Nanocare Plus, zawierający nanokoloidalne srebro i złoto. Produkt ten polecany jest do ostatecznego płukania kanałów korzeniowych, po zastosowaniu podchlorynu sodu. Po użyciu preparatu na ściankach kanału pozostaje cienka warstwa srebra i złota, która pozwala na utrzymanie jałowości kanału. Badania laboratoryjne wykazały, że preparat Nanocare Plus jest efektywny w zwalczaniu beztlenowej flory bakteryjnej, w szczególności *E. faecalis* (33). Inna wersja preparatu Nanocare to żel Nanocare Gold. Zaleca się jego aplikację przed wypełnianiem ubytków próchnicowych, w celu zapobiegania rozwoju próchnicy wtórnej. Nowatorska formuła żelu pozwala na pokrycie powierzchni zęba szczelną warstwą nanocząsteczek, która chroni strefę kontaktu zęb-wypełnienie przed powstaniem przecieku bakteryjnego. Dodatkową zaletą tego systemu jest fakt, że nie zaburza on procesu polimeryzacji i nie przebarwia wypełnień. Badania wytrzymałościowe wykazały wzrost siły adhezji materiałów złożonych do

zębiny po zastosowaniu nano-cząsteczek srebra. Zaleca się również stosowanie preparatów Nanocare przed cementowaniem koron, mostów, licówek wkładów i nakładów, oraz podczas zabiegów implantacyjnych, gdzie nanocząsteczki mają zapobiegać powstaniu *periimplantitis* poprzez hamowanie kolonizacji mikroszczeliny przez bakterie (34).

Innym preparatem stosowanym w stomatologii zachowawczej, zawierającym cząsteczki nanosrebra, jest system do wypełniania kanałów korzeniowych na zimno – Gutaflow. W skład tego preparatu wchodzi sproszkowana gutaperka o średnicy ziaren poniżej 30 μm , olej silikonowy i parafinowy, polidwumetylsiloksan, dwutlenek cyrkonu, barwnik, kwas heksachloroplatynowy jako katalizator oraz nano-cząsteczki srebra jako środek konserwujący i przeciwbakteryjny. System Gutaflow charakteryzuje się działaniem bakteriobójczym, przy niższej cytotoxyczności w porównaniu z pastą AH Plus czy Tubi-Seal (35).

Obecnie pojawiły się na rynku również pasty do mycia zębów zawierające nanosrebro, takie jak Magic Silver Plus Nano-silver Toothpaste (Summitek) czy Nanover Nano-silver Toothpaste (GNS Nanogis), oraz szczoteczki do zębów Mouth Watchers Nano-Silver Toothbrush Mouth Watchers (UK & USA).

Nanosrebro znalazło również zastosowanie w chirurgii stomatologicznej. Ciekawym wydaje się użycie nanosrebra w gąbkach żelatynowych aplikowanych w celu utrzymania hemostazy i umożliwienia wytworzenia skrzepu w zębodole oraz jego późniejszej stabilizacji. Gelatamp to żelatynowe gąbki z dodatkiem 5% oztworu koloidalnego srebra. Oprócz wymienionych wyżej funkcji wykazują one miejscowe działanie przeciwbakteryjne. Producent podaje, że srebro nie jest uwalniane z materiału, tylko resorbuje się wraz z nim w okresie do czterech tygodni.

PODSUMOWANIE

Na podstawie powyższych informacji, można stwierdzić, że srebro jest używane w medycynie na szeroką skalę. Różne jego formy znalazły praktyczne zastosowanie w wielu dziedzinach medycyny. Wraz z rozwojem nanotechnologii rosną nadzieje związane z wykorzystaniem właściwości antibakteryjnych nanosrebra, zwłaszcza, iż dodatkowym atutem srebra występującego w tej postaci jest jego stosunkowo tania i łatwa produkcja.

Liczne publikacje potwierdzają skuteczność terapeutyczną materiałów zawierających nanosrebro w ortopedii, chirurgii czy dermatologii. Doniesienia określające możliwości zastosowania nanosrebra w stomatologii są jednak wciąż nieliczne. W literaturze zagranicznej pojawiają się zaledwie pojedyncze opisy badań świadczące o skutecznym działaniu nano-cząsteczek srebra przeciwko bakteriom próchnicotwórczym *S. mutans* (36). Sugerują one możliwość zastosowania nano-cząsteczek w prewencji choroby próchnicowej. Trwają jednak poszukiwania optymalnej formy preparatu przeznaczonego do profilaktycznej aplikacji nano-cząsteczek srebra, aby maksymalnie wykorzystać jego właściwości

przy zachowaniu jak najniższej toksyczności. Na szczególną uwagę zasługują doniesienia świadczące o zdolności nano-cząsteczek do hamowania rozwoju biofilmu bakteryjnego, który dzięki złożonej formie jest odporny na działanie wielu farmaceutyków (37, 38). Skuteczne działanie przeciwbakteryjne wobec *E. coli*, *S. aureus* czy wielu gatunków paciorkowców mogłoby znaleźć zastosowanie w wyrobach medycznych przeznaczonych na potrzeby chirurgii stomatologicznej i czaszkowo-szczękowo-twarzowej. Jak wiadomo, bakterie te są głównymi patogenami odpowiedzialnymi za rozwój zapalenia pooperacyjnego. Szczególnie narażeni na infekcję są pacjenci onkologiczni, po radioterapii, poddani immunosupresji czy kahektyczni. Jednym z czynników jest formujący się na powierzchni wszczepu biofilm (39-41). U pacjentów po radioterapii kość poddana napromienianiu jest niepełnowartościowa, uboga w naczynia krwionośne i komórki, co przekłada się na obniżoną odporność na zakażenie. Pacjenci poddani immunosupresji lub wyniszczeni toczącym się procesem chorobowym cechują się wzmożoną podatnością na zakażenia. Nanotechnologiczna modyfikacja implantów dentystycznych, płytek, śrub do osteosyntezy i innych wyrobów medycznych nadająca im miejscowe właściwości bakteriobójcze mogłaby umożliwić redukcję wystąpienia powikłań zapalnych, zwłaszcza u pacjentów z grup wysokiego ryzyka. Wyniki dotychczasowych badań nad użyciem nanosrebra w stomatologii są niejednoznaczne i niespójne. Wynika to z braku ujednolicenia metodyki badań, stosowania różnych stężeń i postaci stosowanych preparatów. Oczywiście jest, że inaczej działa na bakterie roztwór koloidalny srebra w porównaniu z powierzchnią, w której srebro jest immobilizowane i stopniowo uwalniane przez długi czas. Nano-cząsteczki pozyskiwane metodami chemicznymi wykazują inne właściwości bakteriobójcze niż uzyskane metodami biologicznymi (42-45).

Na obecnym etapie wiedzy można bezsprzecznie stwierdzić, że nano-cząsteczki srebra mogą znaleźć zastosowanie w stomatologii. Koniecznym jednak jest przeprowadzenie dodatkowych badań w tym zakresie, aby jednoznacznie określić ich skuteczne stężenie w stosunku do wybranych patogenów oraz opracować algorytm postępowania leczniczego. □

Piśmiennictwo

1. Bugla-Płoskońska G, Oleszkiewicz A: Biologiczna aktywność srebra i jego zastosowanie w medycynie. Kosmos – problemy nauk biologicznych 2007; 56: 1-2: 115-122. 2. Łysakowska M, Denys P: Przeciwdrobnoustrojowe zastosowania srebra. Antimicrobial uses of silver. Kwart Ortop 2009; 4: 408-417. 3. Stryjewski EM, Boucherc HW: Gram-negative bloodstream infections. Inter J Antimicrob Agents 2009; 34: 21-25. 4. Ogbolua DO, Dainid OA, Ogunledunb A, Webberc A: High levels of multidrug resistance in clinical isolates of Gram-negative pathogens from Nigeria. Inter J Antimicrob Agents 2011; 37, 1: 62-66. 5. Wan AT, Conyers RA, Coombs CJ, Masterton JP: Determination of silver in blood, urine, and tissues of volunteers and burn patients. Clin Chem 1991; 1937: 1683-1687. 6. Szpringer-Nodzak M: Próchnica zębów mlecznych i ich leczenie. [W:] Springer-Nodzak M, Wochna-Sobańska M. Stomatologia Wieku Rozwojowego. PZWL, Warszawa 2003; 314-316. 7. Silver

S, Phung Le T, Silver G: Silver as biocides in burn and wound dressings and bacterial resistance to silver compounds. J Ind Microbiol Biotechnol 2006; 33: 627-634. 8. Brandt O, Mildner M, Egger AE et al.: Nanoscale silver possesses broad-spectrum antimicrobial activities and exhibits fewer toxicological side effects than silver sulfadiazine. Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine 2011 published online 11 August. 9. Chen X, Schluesener HJ: Nanosilver: A nanoparticle in medical application. Toxicology Letters 2008; 176: 1-12. 10. Wijnhoven SWP, Peijnenburg WJGM, Herberst CA et al.: Nano-silver a review of available data and knowledge gaps in human and environmental risk assessment. Nanotoxicology 2009; 3(2): 109-138. 11. Oleszkiewicz A, Korzekwa K, Bugla-Płoskońska G: Nanocząsteczki w biologii i medycynie. Laboratorium Medyczne 2008; 5: 30-33. 12. Cho KH, Park JE, Osaka T, Park SG: The study of antimicrobial activity and preservative effects of nanosilver ingredient. Electrochimica Acta 2005; 51: 956-960. 13. Monteiro DR, Gorup LF, Silva S et al.: Silver colloidal nanoparticles: antifungal effect against adhered cells and biofilms of *Candida albicans* and *Candida glabrata*. Biofouling 2011; 27(7): 711-719. 14. Wiley B, Sun Y, Mayers B, Xia Y: Shape-Controlled Synthesis of Metal Nanostructures: The Case of Silver. Chemistry 2005; 7,11(2): 454-463. 15. Sadeghi B, Garmaroudi FS, Hashemi M et al.: Comparison of the anti-bacterial activity on the nanosilver shapes: Nanoparticles, nanorods and nanoplates. Advanced Powder Technology 2012; 23: 22-26. 16. Gawlik J, Krawiecki M, Nowak M: Ocena zastosowania opatrunków z nanokrystalicznym srebrem w zapobieganiu miejscowej infekcji rany oparzeniowej. Zakażenia 2007; 3: 97-103. 17. Petica A, Gavrilu S, Lungu M et al.: Colloidal silver solutions with antimicrobial properties. Materials Science and Engineering: B 2008; 152: 22-27. 18. Moiemens NS, Shale E, Drysdale KJ et al.: Acticoat dressings and major burns: Systemic silver absorption. Burns 2011; 37: 27-35. 19. Yang JY, Huang CY, Chuang SS, Chen CC: Case report: A clinical experience of treating exfoliative wounds using nanocrystalline silver-containing dressings (Acticoat). Burns 2007; 33: 793-797. 20. Puchala P, Kucharski G, Jaremczuk B, Monkos-Jaremczuk E: Przegląd biomateriałów na podstawie piśmiennictwa. TPS 2008; 10: 28-36. 21. Marciniak J: Biomateriały metaliczne. [W:] Nałęcz M. Biocybernetyka i inżynieria. Tom IV. Biomateriały. EXIT, Warszawa 2000; 5-11. 22. Zheng Z, Yin W, Zara JN et al.: The use of BMP-2 coupled e Nano-silver-PLGA composite grafts to induce bone repair in grossly infected segmental defects. Biomaterials 2010; 31(35): 9293-9300. 23. Simchi A, Tamjid E, Pishbin F, Boccaccini AR: Recent progress in inorganic and composite coatings with bactericidal capability for orthopaedic applications. Nanomed Nanotechnol Biol Med 2011; 7: 22-39. 24. Webster TJ, Ahn ES: Nanostructured Biomaterials for Tissue Engineering Bone. Adv Biochem Engin/Biotechnol 2006; 103: 275-308. 25. Majewski S, Majewski P: Biologiczne mechanizmy przebudowy struktur kostnych i gojenia tkanek miękkich jamy ustnej po zabiegach implantacyjnych. Implantoprotetyka 2009; 10; 1 (34): 3-7. 26. Barre F, Mahmood TA, de Groot, van Blitterswijk CA: Advanced biomaterials for skeletal tissue regeneration: Instructive and smart functions. Materials Science and Engineering 2008; 59: 38-71. 27. Zhao L, Chu PK, Zhang Y, Wu Z: Antibacterial Coatings on Titanium Implants. Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials 2009; 91: 470-480. 28. Hardesa J, Ahrensa H, Geberta C et al.: Lack of toxicological side-effects in silver-coated megaprotheses in humans. Biomaterials 2007; 28: 2869-2875. 29. Mahendra Rai, Alka Yadav, Aniket Gade: Silver nanoparticles as a new generation of antimicrobials. Biotechnol Adv 2009; 27: 76-83. 30. Zhao L, Wang H, Huo K et al.: Antibacterial nano-structured titania coating incorporated with silver Nanoparticles. Biomaterials 2011; 32: 5706-5716. 31. Ewald A, Glückermann SK, Thull R, Gbureck U: Antimicrobial titanium/silver PVD coatings on titanium. Biomedical Engineering Online 2006; 5: 22. 32. Bosettia M, Massèb A, Tobinc E, Cannasa E: Silver coated materials for external fixation devices: *in vitro* biocompatibility and genotoxicity.

- Biomaterials 2002; 23: 887-892. **33.** Soska-Czop A, Pawlicka H, Zarzycka B, Bednarski MK: Eliminacja *Enterococcus faecalis* z zakażonych kanałów korzeni zębów bydłych. Magazyn Stomat 2008; 9: 119-125. **34.** Borczyk R, Pietranek K, Maćkowiak K: Wykorzystanie preparatu NanoCare Plus w implantologii. Magazyn Stomat 2009; 19; 4: 70-77. **35.** Zoufan K, Jiang J, Komabayashi T et al.: Cytotoxicity evaluation of Gutta Filow and Endo Sequence BC sealers. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol 2011; 112: 657-661. **36.** Hernández-Sierra JF, Ruiz F, Cruz Pena DC et al.: The antimicrobial sensitivity of Streptococcus mutans to nanoparticles of silver, zinc oxide, and gold Nanomedicine. Nanotechnol Biol Med 2008; 4: 237-240. **37.** Alta Alt V, Bechert T, Steinrück P et al.: An *in vitro* assessment of the antibacterial properties and cytotoxicity of nanoparticulate silver bone cement. Biomaterials 2004; 25: 4383-4391. **38.** Kalishwaralal K, BarathManiKanth S, Pandian SR et al.: Silver nanoparticles impede the biofilm formation by *Pseudomonas aeruginosa* and *Staphylococcus epidermidis*. Colloids Surf B Biointerfaces 2010; 79(2): 340-344. **39.** Lyons A, Ghazali N: Osteoradionecrosis of the jaws: current understanding of its pathophysiology and treatment. Br J Oral Maxillofacial 2008; 46: 653-660. **40.** Reid IR: Osteonecrosis of the jaw – Who gets it, and why? Bone 2009; 44: 4-10. **41.** Hadi SA, Ashfaq N, Bey A, Khan S: Biological factors responsible for failure of osseointegration in oral implants. Biol and Med 2011; 3: 164-170. **42.** Shahverdi AR, Minaeian S, Shahverdi HR et al.: Rapid synthesis of silver nanoparticles using culture supernatants of Enterobacteria: A novel biological approach. Process Biochemistry 2007; 42: 919-923. **43.** Chen P, Song L, Liu Y, Fang Y: Synthesis of silver nanoparticles by g-ray irradiation in acetic water solution containing chitosan. Radiat Phys Chem 2007; 76: 1165-1168. **44.** Xu G, Qiao X, Qiu X, Chen J: Preparation and characterization of stable monodisperse silver nanoparticles via photoreduction. Colloids Surf 2008; 320: 222-226. **45.** Shaligram NS, Bulea M, Bhamburea R et al.: Biosynthesis of silver nanoparticles using aqueous extract from the compactin producing fungal strain. Process Biochem 2009; 44: 939-943.

nadesłano: 12.06.2012

zaakceptowano do druku: 09.07.2012

Adres do korespondencji:

*Agnieszka Mielczarek

Zakład Stomatologii Zachowawczej IS WUM

ul. Miodowa 18, 00-246 Warszawa

tel.: +48 (22) 502 20 32

e-mail: agam@wumwaw.edu.pl