



УДК 615.1:546.284'161-32

В. О. Гельмбольдт¹, В. Е. Кузьмин², В. Ю. Анисимов¹, О. В. Продан¹

ГЕКСАФТОРОСИЛИКАТЫ С ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИМИ КАТИОНАМИ: ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ

¹ Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина,

² Физико-химический институт им. А. В. Богатского НАН Украины, Одесса, Украина

УДК 615.1:546.284'161-32

В. О. Гельмбольдт¹, В. Е. Кузьмин², В. Ю. Анисимов¹, О. В. Продан¹

ГЕКСАФТОРОСИЛИКАТЫ С ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИМИ КАТИОНАМИ: ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ

¹ Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина,

² Физико-химический институт им. А. В. Богатского НАН Украины, Одесса, Украина

Обсуждаются результаты изучения некоторых свойств и потенциальной биологической активности гексафторосиликатов с шести- и пятичленными гетероциклическими катионами с целью оценки возможности их использования в качестве кариеспротекторных агентов. Полученные значения pH для 0,001 М водных растворов гексафторосиликатов относительно консервативны к изменению природы катиона и находятся в области 2,95–3,35, что предполагает реализацию в растворах равновесий гидролиза с образованием фторид (гидрофторид) ионов и свободных гетероциклических оснований. Анализ потенциальной биологической активности последних с использованием программы PASS 11 Professional показал высокую вероятность стимуляции слюноотделения и иммуностимулирующей активности для большинства из изученных структур.

Ключевые слова: «ониевые» гексафторосиликаты, гетероциклические катионы, свойства, фармакологическая активность.

UDC 615.1:546.284'161-32

V. O. Gelmboldt¹, V. Ye. Kuz'min², V. Yu. Anisimov¹, O. V. Prodan¹

HEXAFLUOROSILICATES WITH HETEROCYCLIC CATIONS: PHYSICO-CHEMICAL PROPERTIES AND PHARMACOLOGICAL ACTIVITY

¹ The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine,

² A. V. Bogatsky Physico-Chemical Institute of the National Academy of Sciences of Ukraine, Odessa, Ukraine

Background. The present study investigated the possible biological activity and pH of 0.001 M aqueous solutions of hexafluorosilicates with six- and five-membered heterocyclic cations of $(LH)_2SiF_6$ (L = pyridine and its substituted derivatives, benzimidazole, 2-aminobenzimidazole, 2-amino-5-mercapto-1,3,4-thiadiazole), $(LH)_2SiF_6 \cdot H_2O$ (L = 4-aminopyridine, 2-brom-6-methylpyridine) and $(LH)_2SiF_6$ (L = 2,2', 4,4'-dipyridyl) for their potential use as caries-preventive agents.

Methods. pH of 0.001 M aqueous solutions of hexafluorosilicates were determined with a universal ionometer EV-74. Assessment of the potential biological activity of heterocyclic bases was performed using the program PASS 11 Professional.

Results. The pH values of 0.001 M aqueous solutions of hexafluorosilicates are independent from the nature of the cation and are in the range 2.95–3.35, which implies that the solutions are in equilibrium with respect to hydrolysis. Analysis of potential biological activities using the program PASS 11 Professional has shown that most of the investigated structures possess a possible sialagogue and immunostimulant activity.

Conclusions. Following the results of this study, hexafluorosilicates with heterocyclic cations could be used as potential caries-preventive agents. The most promising targets for further study may be salts with cations, that have a pronounced antibacterial activity.

Key words: "onium" hexafluorosilicates, heterocyclic cations, properties, pharmacological activity.



Введение

Как известно, кариес относится к числу наиболее распространенных заболеваний, а в детском возрасте эта патология занимает первое место среди хронических заболеваний. В арсенале средств кариеспротекторного действия ключевые позиции принадлежат неорганическим фторидам — фторидам натрия, калия, дифториду олова, монофторфосфату натрия [1]. Наряду с перечисленными фторидами, в практике детской стоматологии Японии для лечения и профилактики кариеса применяется фторид диаминосеребра $[Ag(NH_3)_2]F$ [2] — эффективный препарат, обладающий реминерализующим и бактерицидным действием. К недостаткам фторида диаминосеребра относят появление окрашивания (потемнения) обработанных твердых тканей зубов.

В работах [3–5] было показано, что вместо фторида диаминосеребра может быть использован гексафторосиликат аммония $(NH_4)_2SiF_6$, не вызывающий пигментацию зубов и обеспечивающий кислотоустойчивость зубной эмали и дентина, окклюзию тубул дентина, а также понижающий гиперчувствительность дентина. Следует отметить, что средства лечения и профилактики кариеса в качестве активных компонент обычно включают также бактерицидные агенты [1; 5], усиливающие кариеспротекторное действие фторидов вследствие угнетения активности ферментов гликолиза, снижая выработку органических кислот. Очевидно, что функцию кариеспротекторных агентов, наряду с $(NH_4)_2SiF_6$, в принципе могут выполнять гексафторосиликаты и с другими «ониевыми» катионами, например гетероциклическими, однако в литературе свойства соединений этого типа в контексте решения указанной

проблемы не рассматривались.

Цель данного исследования — изучение и анализ некоторых свойств гексафторосиликатов с гетероциклическими катионами, включая фармакологическую активность, в рамках оценки возможности их потенциального использования в качестве кариеспротекторных агентов.

Материалы и методы исследования

Методика синтеза гексафторосиликатов с шести- и пятичленными гетероциклическими катионами состава $(LH)_2SiF_6$ (L = пиридин и его замещенные производные, бензимидазол, 2-аминобензимидазол, 2-амино-5-меркапто-1,3,4-тиадиазол), $(LH)_2SiF_6 \cdot H_2O$ (L = 4-аминопиридин, 2-бром-6-метилпиридин) и $(LH_2)SiF_6$ (L = 2,2'-, 4,4'-дипиридил) приведена в работе [6], там же содержатся сведения о растворимости солей.

Определяли pH водных 0,001 М растворов гексафторосиликатов с помощью универсального иономера ЭВ-74. Оценка потенциальной биологической активности гетероциклических оснований была проведена с использованием программы PASS 11 Professional¹ [7].

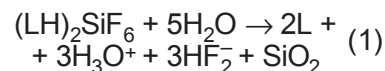
Результаты исследования и их обсуждение

С точки зрения обсуждаемых перспектив применения «ониевых» гексафторосиликатов в качестве кариеспротекторных агентов, их наиболее важные физико-химические характеристики — это растворимость в воде и гидролитическая неустойчивость. По данным [6; 8], растворимость этих соединений варьируется в широких пределах, составляя,

¹ Авторы выражают искреннюю благодарность проф. В. В. Поройкову (ИБМХ РАМН, Москва) за предоставленную возможность использования программы PASS.

например, 19,1 мол. % для $[C_5H_5NH]_2SiF_6$ и 0,06 мол. % для $[2,6-(H_2N)_2C_5H_3NH]_2SiF_6$, причем выявленная антибактериальная взаимосвязь между растворимостью солей и числом коротких межионных Н-связей или числом Н-доноров в их структурах позволяет осуществлять направленный поиск соединений с определенными значениями растворимости. В частности, наибольший интерес представляют высокорастворимые соли, «ониевые» катионы которых не должны содержать заместители с выраженными Н-донорными свойствами.

В табл. 1 приведены определенные величины pH для 0,001 М водных растворов гексафторосиликатов. Как следует из представленных данных, значения pH консервативны к изменению природы катиона и находятся в области 2,95–3,35, что предполагает реализацию в растворах равновесий гидролиза, например:



Согласно [9], практически такая же область величин pH характерна для водных растворов $(NH_4)_2SiF_6$: как подчеркивалось в работах [5; 9], кислотный характер таких растворов вызывает травление поверхности дентина и ее покрытие стабильным слоем осадка фосфата кальция. Кроме того, образующийся в ходе гидролиза (1) диоксид кремния является катализатором образования осадка фосфата кальция из слюны [10; 11], что обеспечивает продолжение процесса окклюзии дентина.

Переходя к обсуждению биологической активности «ониевых» гексафторосиликатов, отметим, что указанные комплексы соли, как и простые фториды, проявляют биоцидную активность [6; 8], являющуюся одним из факторов кариеспротекторного действия фторидных соединений. Мы провели анализ потенциаль-



Таблица 1

**Значения pH водных растворов
«ониевых» гексафторосиликатов**

Соединение	pH 0,001 М раствора
$(C_5H_5NH)_2SiF_6$	3,20
$(2-CH_3C_5H_4NH)_2SiF_6$	3,27
$(2-H_2NC_5H_4NH)_2SiF_6$	3,30
$(3-H_2NC_5H_4NH)_2SiF_6$	3,35
$(4-H_2NC_5H_4NH)_2SiF_6 \cdot H_2O$	3,09
$[2,6-(H_2N)_2C_5H_3NH]_2SiF_6$	3,33
$[2-HO(O)CC_5H_4NH]_2SiF_6$	2,95
$[3-HO(O)CC_5H_4NH]_2SiF_6$	3,00
$[4-HO(O)CC_5H_4NH]_2SiF_6$	2,96
$[2-C_2H_5-4-H_2N(S)CC_5H_3NH]_2SiF_6$	3,31
$[2-C_3H_7-4-H_2N(S)CC_5H_3NH]_2SiF_6$	3,30
$[4-H_3NHN(O)CC_5H_4NH]SiF_6$	3,23
$[C_2H_6N_5]_2SiF_6$	3,33
$[2,2'-DipyH_2]SiF_6$	3,05
$[4,4'-DipyH_2]SiF_6$	3,15

Примечание. $[C_2H_6N_5]^+$ — 3,5-диамино-1,2,4-триазаолий-катион.

ной биологической активности гетероциклических оснований (табл. 2), формирующих соответствующие «ониевые» катио-

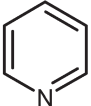
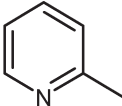
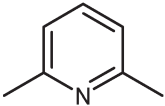
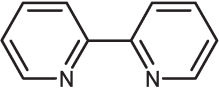
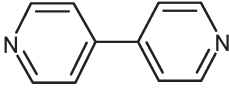
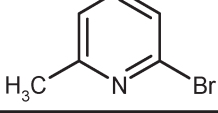
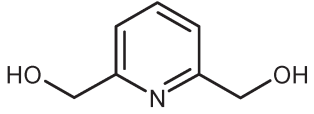
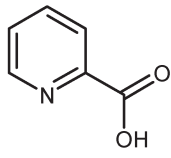
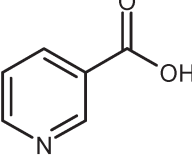
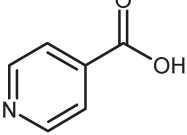
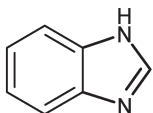
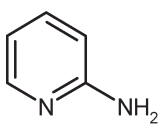
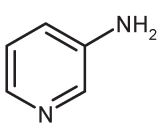
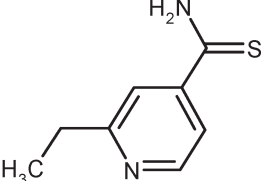
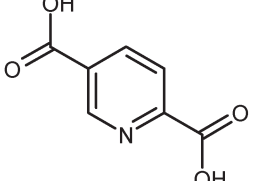
ны, с использованием программы PASS 11 Professional. Оценку активности соединений 18 и 20 осуществить не

удалось в связи с ограничениями программы (число атомов углерода в структуре не может быть меньше трех). Известно, что стимуляция слюноотделения играет важную роль в лечении и профилактике кариеса [12]. Показано, что возможной стимуляцией слюноотделения обладает большинство из изученных структур, причем наибольшая вероятность этого эффекта наблюдается у структуры 13 (рис. 1).

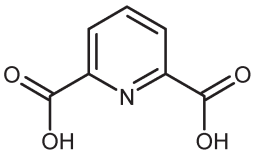
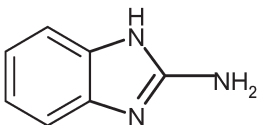
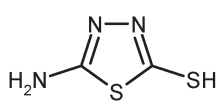
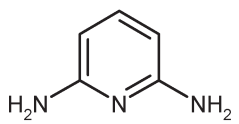
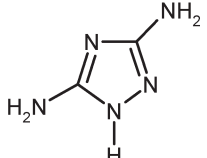
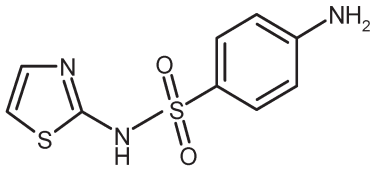
Кроме того, наиболее важной линией защиты слизистой оболочки служит ее иммунитет, поддерживаемый в ротовой полости с помощью большого набора клеточных и гуморальных факторов. Иммунный статус ротовой полости определяет не только сохранение целостности ее тканей и устойчивость к влиянию местной микрофлоры у здоровых людей, но и развитие и ход различных воспалительных процессов (гингивита, пародонтита), которые являются индикатором состояния общего иммунитета организма [13]. Ре-

Таблица 2

Структуры гетероциклических оснований

1		2		3	
4		5		6	
7		8		9	
10		11		12	
13		14		15	



16		17		18	
19		20		21	

зультаты анализа вероятности иммуностимулирующей активности соединений (рис. 2) показали достаточно высокую вероятность наличия указан-

ной активности для большинства из структур, причем наиболее вероятной она оказалась для структур 10, 16, 19. К сожалению, результаты ком-

пьютерного анализа показали очень низкую антисептическую активность ($P_a < 0,5$) изученных соединений, однако некоторые из структур, в особенности структура 19, перспективны для дальнейших исследований.

Выводы

Таким образом, представленные выше результаты изучения свойств гексафторосиликатов с гетероциклическими катионами позволяют отнести эту группу соединений к потенциальным кариепротекторным агентам, причем перспективными объектами дальнейшего изучения являются соли с катионами, обладающими выраженной антибактериальной активностью.

ЛИТЕРАТУРА

1. Максимовская Л. Н. Лекарственные средства в стоматологии : справочник / Л. Н. Максимовская, П. И. Рощина. – М. : Медицина, 2000. – 240 с.
2. Rosenblatt A. Silver diamine fluoride: a caries "silver-fluoride bullet" / A. Rosenblatt, T. C. M. Stamford, R. Niederman // J. Dent. Res. – 2009. – Vol. 88, N 2. – P. 116–125.
3. Ammonium hexafluorosilicate increased acid resistance of bovine enamel and dentine / A. Kawasaki, T. Suge, K. Ishikawa [et al.] // J. Mat. Sci. Mat. Med. – 2005. – Vol. 16. – P. 461–466.
4. Occlusion of dentin tubules with antibacterial ammonium hexafluorosilicate solution for the prevention of dentin caries / S. Shibata, T. Suge, K. Ishikawa [et al.] // Am. J. Dent. – 2011. – Vol. 24, N 3. – P. 148–152.
5. Antibacterial activity of ammonium hexafluorosilicate solution with antimicrobial agents for the prevention of dentin caries / S. Shibata, T. Suge, T. Kimura [et al.] // Am. J. Dent. – 2012. – Vol. 25, N 1. – P. 31–34.

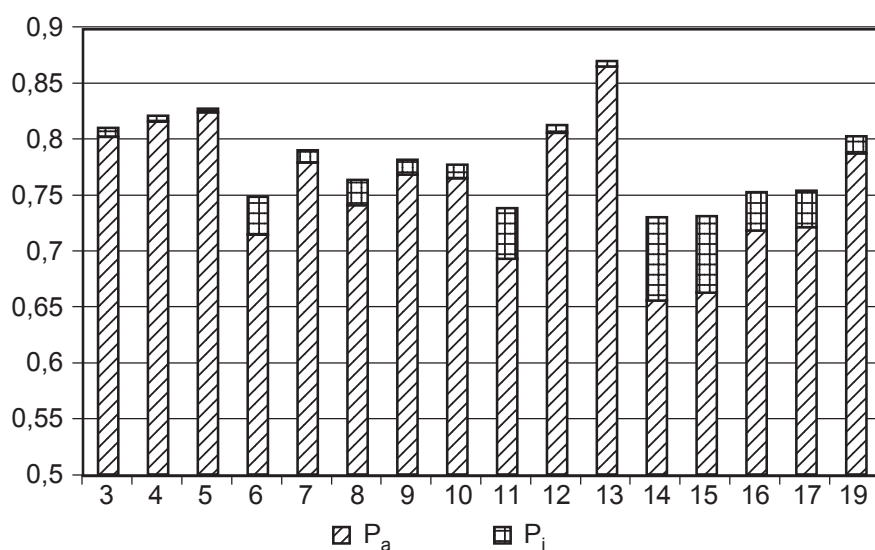


Рис. 1. Вероятность активности стимуляции слюноотделения гетероциклических оснований по результатам компьютерного скрининга. На рис. 1, 2: P_a — расчетные оценки вероятности наличия вида активности; P_i — расчетные оценки вероятности отсутствия вида активности

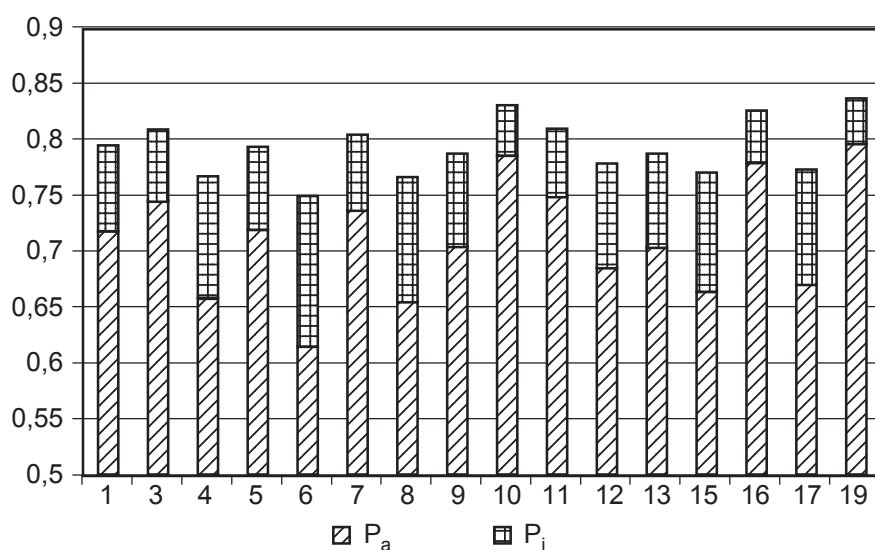


Рис. 2. Вероятность иммуностимулирующей активности гетероциклических оснований по результатам компьютерного скрининга



6. Гельмбольдт В. О. Розчинність у воді «онієвих» гексафторосилікатів з гетероциклічними катіонами — потенційних антикарієсних і біоцидних препаратів / В. О. Гельмбольдт, Л. В. Короєва // Одеський медичний журнал. — 2011. — № 6. — С. 11–13.

7. Тестирование компьютерной системы предсказания спектра биологической активности PASS на выборке новых химических соединений / Т. А. Глоріозова, Д. А. Филимонов, В. В. Пороиков [и др.] // Химико-фармацевтический журнал. — 1998. — Т. 32, № 12. — С. 32–39.

8. Гельмбольдт В. О. Перспективы создания фармацевтических препаратов на основе соединений кремнефтороводородной кислоты: взаимосвязь строения и растворимости / В. О. Гельмбольдт // Одеський медичний журнал. — 2010. — № 6. — С. 10–12.

9. Effects of ammonium hexafluorosilicate concentration on dentin tubule occlusion and composition of the precipitate / T. Suge, A. Kawasaki, K. Ishikawa [et al.] // Dent. Mater. — 2010. — Vol. 26, N 1. — P. 29–34.

10. Induction and morphology of hydroxyapatite, precipitated from metastable simulated body fluids on sol-gel prepared silica / P. Li, K. Nakanishi, T. Kokubo [et al.] // Biomaterials. — 1993. — Vol. 14, N 13. — P. 963–968.

11. Ammonium hexafluorosilicate elicits calcium phosphate precipitation and shows continuous dentin tubule occlusion / T. Suge, A. Kawasaki, K. Ishikawa [et al.] // Dent. Mater. — 2008. — Vol. 24, N 2. — P. 192–198.

12. Fox P. C. Salivary enhancement therapies / P. C. Fox // Caries Res. — 2004. — Vol. 38, N 3. — P. 241–246.

13. Московский А. В. Оценка иммунного статуса пациентов с кариесом и его осложнениями в сочетании с пародонтитом / А. В. Московский, А. В. Шумский // Стоматология. — 2008. — Т. 87, № 4. — С. 24–28.

REFERENCES

1. Maksimovskaya L.N., Roshchina P.I. Drugs in Dentistry: Manual. Moscow, Meditsina Publishers, 2000. 240 p.

2. Rosenblatt A., Stamford T.C.M., Niederman R. Silver diamine fluoride: a caries “silver-fluoride bullet”. *J. Dent. Res.* 2009; 88(2): 116-125.

3. Kawasaki A., Suge T., Ishikawa K. et al. Ammonium hexafluorosilicate increased acid resistance of bovine enamel and dentine. *J. Mat. Sci. Mat. Med.* 2005; 16: 461-466.

4. Shibata S., Suge T., Ishikawa K., Matsuo T. Occlusion of dentin tubules with antibacterial ammonium hexafluorosilicate solution for the prevention of dentin caries. *Am. J. Dent.* 2011; 24(3): 148-152.

5. Shibata S., Suge T., Kimura T., Ishikawa K., Matsuo T. Antibacterial activity of ammonium hexafluorosilicate solution with antimicrobial agents for the prevention of dentin caries. *Am. J. Dent.* 2012; 25(1): 31-34.

6. Gelmboldt V.O., Koroyeva L.V. Solubility in water of hexafluorosilicates with heterocyclic “onium” cations — potential anticariogenic biocide drugs. *Odessa Medical Journal* 2011; 6: 11-13.

7. Glorіozova T., Filimonov D., Lagunin A., Poroikov V. Testing of the computer system of the predictions spectrum of biological activity PASS on a sample of new chemical compounds. *Khimiko-Farmatsevticheskii Zhurnal* 1998; 32(12): 32-39.

8. Gelmboldt V.O. The perspectives of creating pharmaceuticals based on compounds of fluorosilicic acid: the relationship between structure and solubility. *Odes. Med. Zhurnal* 2010; 6: 10-12.

9. Suge T., Kawasaki A., Ishikawa K., Matsuo T., Ebisu S. Effects of ammonium hexafluorosilicate concentration on dentin tubule occlusion and composition of the precipitate. *Dent. Mater.* 2010; 26(1): 29-34.

10. Li P., Nakanishi K., Kokubo T., de Groot K. Induction and morphology of hydroxyapatite, precipitated from metastable simulated body fluids on sol-gel prepared silica. *Biomaterials* 1993; 14(13): 963-968.

11. Suge T., Kawasaki A., Ishikawa K., Matsuo T., Ebisu S. Ammonium hexafluorosilicate elicits calcium phosphate precipitation and shows continuous dentin tubule occlusion. *Dent. Mater.* 2008; 24(2): 192-198.

12. Fox P.C. Salivary enhancement therapies. *Caries Res.* 2004; 38(3): 241-246.

13. Moskovskii A.V., Shumskii A.V. Immunological status of patients with caries and its complications in combination with parodontitis. *Stomatologiya* 2008; 87(4): 24-28.

Поступила 12.10.2012

УДК 615.015:615.33:612.017:615.37

Є. П. Москвичов, Я. В. Рожковський

ПОРІВНЯЛЬНИЙ ВПЛИВ ІМУНОКОРЕКТОРІВ НА СТАН ФАКТОРІВ ПРОТИІНФЕКЦІЙНОГО ІМУНІТЕТУ В УМОВАХ ДОКСОРУБІЦИНОВОЇ МОДЕЛІ ІМУНОСУПРЕСІЇ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 615.015:615.33:612.017:615.37

Є. П. Москвичов, Я. В. Рожковський

СРАВНИТЕЛЬНОЕ ВЛИЯНИЕ ИММУНОКОРЕКТОРОВ НА СОСТОЯНИЕ ФАКТОРОВ ПРОТИВОИНФЕКЦИОННОГО ИММУНИТЕТА В УСЛОВИЯХ ДОКСОРУБИЦИНОВОЙ МОДЕЛИ ИММУНОСУПРЕССИИ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

В опытах на животных изучали сравнительное влияние иммуномодуляторов амиксина, иммунофана и полиоксидония на состояние факторов противоинфекционного иммунитета в условиях доксорубициновой модели иммуносупрессии, которая воспроизводилась путем 4-разового еженедельного введения доксорубицина в дозе 5,0 мг/кг. Установлено, что указанные иммуномодуляторы уменьшают негативное влияние доксорубицина на клеточные и гуморальные факто-

