

24. Toth, E. Elevation of cerebral levels of nonessential amino acids in vivo by administration of large doses / E. Toth, A. Lajtha // *Neurochem. Res.* – 1981. – Vol. 6, № 12. – P. 1309–1317.

25. Брагин, Е. О. Нейрохимические механизмы регуляции болевой чувствительности / Е. О. Брагин. – М.: Изд-во УДН, 1991. – 248 с.

26. Reddy, S. V. Spinal cord pharmacology of adrenergic agonist-mediated antinociception / S. V. Reddy, J. L. Maderdrut, T. L. Yaksh // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 1980. – Vol. 213, № 3. – P. 525–533.

27. Effects of intravenous propranolol on heat pain sensitivity in healthy men / P. Schweinhardt [et al.] // *Eur. J. Pain.* – 2013. – Vol. 17, № 5. – P. 704–713.

28. Oliveira, M. A. Antinociception

induced by stimulating amygdaloid nuclei in rats: changes produced by systemically administered antagonists / M. A. Oliveira, W. A. Prado // *Braz. J. Med. Biol. Res.* – 1998. – Vol. 31, № 5. – P. 681–690.

29. NSAIDs induce peripheral antinociception by interaction with the adrenergic system / L. C. Silva [et al.] // *Life Sci.* – 2015. – Vol. 130. – P. 7–11.

**Адрес для корреспонденции:**

61002, Украина,

г. Харьков, ул. Пушкинская, 53,

Национальный фармацевтический университет,

кафедра фармакологии,

e-mail: shtrygol@ukr.net;

farmacol@nuph.edu.ua,

Штрыголь С. Ю.

Поступила 03.11.2017 г.

**В. Ю. Анисимов<sup>1</sup>, И. О. Шишкин<sup>1</sup>, В. О. Гельмбольдт<sup>1</sup>, А. П. Левицкий<sup>2</sup>**

### **КАРИЕСПРОФИЛАКТИЧЕСКИЕ И ПАРОДОНТОПРОТЕКТОРНЫЕ СВОЙСТВА ГЕЛЕЙ, СОДЕРЖАЩИХ ГЕКСАФТОРОСИЛИКАТЫ ПИРИДИНКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ**

<sup>1</sup>Одесский национальный медицинский университет, Украина

<sup>2</sup>ГУ «Институт стоматологии и челюстно-лицевой хирургии НАМН Украины», г. Одесса, Украина

*В работе исследовали кариеспрофилактическое и пародонтопротекторное действие гексафторосиликатов (ГФС) 2-, 3-, 4-карбоксопиридиния в составе фитогелей на основе Na-соли карбоксиметилцеллюлозы с содержанием фтора в каждом геле 0,5 мг/мл. В пульпе резцов крыс определяли активность щелочной (ЩФ) и кислой (КФ) фосфатаз, эластазы, лизоцима и рассчитывали минерализующий индекс (МИ). Определяли число и глубину кариозных поражений зубов и рассчитывали кариеспрофилактическую эффективность. В десне крыс определяли уровень малонового диальдегида (МДА), активность эластазы, каталазы, лизоцима и уреазы. Рассчитывали степень дисбиоза, индекс АПИ и определяли степень атрофии альвеолярного отростка. Результаты изучения свойств ГФС 2, 3, 4-карбоксопиридиния свидетельствуют об их высокой кариеспрофилактической эффективности и пародонтопротекторном действии, что позволяет отнести эту группу соединений к потенциальным средствам лечения и профилактики кариеса и заболеваний пародонта, причем наиболее перспективным объектом дальнейшего изучения является ГФС 4-карбоксопиридиния.*

**Ключевые слова:** гексафторосиликаты 2-, 3-, 4-карбоксопиридиния, кариес, пародонт.

#### **ВВЕДЕНИЕ**

В настоящее время фторидные препараты занимают лидирующие позиции в арсенале средств лечения и профилактики кариеса [1, 2]. Сегодня в качестве перспективных антикариесных агентов активно изучают гек-

сафторосиликат аммония [3–5] и гексафторосиликаты органических «ониевых» катионов [6–10], которые демонстрируют определенные преимущества в сравнении с традиционно используемыми соединениями фтора.

Ранее было показано, что гексафторосиликаты с бактерицидными катионами

хлоргексидина, полигексаметиленгуанидиния [7] и цетилпиридиния [10, 11] эффективно уменьшают количество и глубину кариозных поражений зубов у крыс с одновременным существенным улучшением биохимических показателей пульпы зубов [9, 12].

Целью настоящей работы стало исследование кариеспрофилактической и пародонтопротекторной эффективности гексафтороросиликатов 2, 3, 4-карбоксопиридиния.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Гексафторосиликаты (ГФС) 2-карбоксопиридиния  $[2\text{-НО}(\text{O})\text{CC}_5\text{H}_4\text{NH}]_2\text{SiF}_6$ , 3-карбоксопиридиния  $[3\text{-НО}(\text{O})\text{CC}_5\text{H}_4\text{NH}]_2\text{SiF}_6$  и 4-карбоксопиридиния  $[4\text{-НО}(\text{O})\text{CC}_5\text{H}_4\text{NH}]_2\text{SiF}_6$  были получены ранее [13]. Гексафторосиликаты использовали в составе фитогелей на основе Na-соли карбоксо-метилцеллюлозы [14]. Содержание фтора в каждом геле составляло 0,5 мг/мл.

Исследования на животных проводили с соблюдением положений «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, которых используют для экспериментальных и других научных целей» (Страсбург, 1986 г.) и Закона Украины «О защите животных от жестокого обращения» (Украина, 2006 г.). Эксперименты были проведены на 35 белых крысах линии Вистар (самки, 1,5 месяца, исходная живая масса  $43 \pm 4$  г), распределенных в 7 равных групп. Крысы 2–7 групп получали кариесогенный рацион (КГР) Стефана (содержание сахара в рационе 50%) [15].

Всем крысам групп 2–7 ежедневно в течение 35 дней (за исключением воскресений) наносили на зубы и десны фитогели в дозе 0,3 мл на крысу. После аппликаций крыс не кормили и не поили в течение 1 часа.

Эвтаназию животных осуществляли на 36-й день опыта под тиопенталовым наркозом (20 мг/кг) путем тотального кровопускания из сердца. Извлекали из резцов пульпу, в гомогенате которой определяли активность щелочной (ЩФ) и кислой (КФ) фосфатаз [16], эластазы [17] и лизоцима [18].

По соотношению ЩФ / КФ рассчитывали минерализующий индекс (МИ) [19]. Вычленили челюсти и подсчитывали число и глубину кариозных поражений зубов [15]. Кариеспрофилактическую эффективность (КПЭ) рассчитывали по формуле:

$$\text{КПЭ} = [A - B/A] \times 100\%,$$

где А – число кариозных поражений у крыс, получавших КГР; В – число кариозных поражений у крыс, получавших КГР + фторпрепарат.

В десне определяли уровень малонового диальдегида (МДА), активность эластазы, каталазы [17], лизоцима [18] и уреазы [20].

По соотношению относительных активностей уреазы и лизоцима рассчитывали степень дисбиоза по Левицкому [21], а по соотношению каталазы и МДА – антиоксидантно-прооксидантный индекс АПИ [17].

На зубо-челюстном препарате определяли степень атрофии альвеолярного отростка по Николаевой [22].

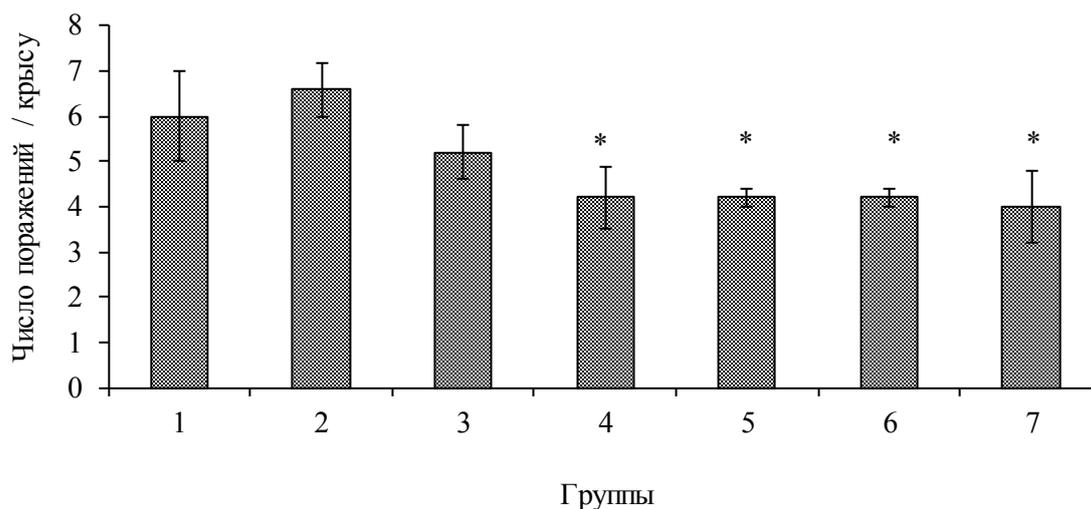
Результаты исследований подвергали стандартной статистической обработке, рассчитывали среднее арифметическое (М), ошибку среднеарифметического ( $\pm m$ ). Сравнение показателей в группах производили по t-критерию Стьюдента. За достоверные различия принимали данные с  $p < 0,05$  [23].

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На рисунке 1 показано влияние ГФС на пораженность зубов крыс, получавших КГР. Из этих данных видно, что КГР повышает пораженность зубов кариесом, однако  $p > 0,1$  (из-за разброса данных или из-за аппликаций плацебо-геля). Все использованные фторпрепараты оказывали кариеспрофилактическое действие, причем достоверно содержащие ГФС, что свидетельствует о более сильном, по сравнению с NaF, их противокариозном эффекте. Существенной разницы в этом действии между разными ГФС не выявлено.

Аналогичная ситуация наблюдается и в отношении глубины кариозных поражений (таблица 1).

В таблице 2 представлены результаты определения в пульпе резцов активности фосфатаз. Видно, что достоверное повышение активности ЩФ наблюдается при аппликации гелей с фторпрепаратами, причем в большей степени – препаратов с ГФС. Активность кислой фосфатазы достоверно повышается лишь при действии гелей ГФС 3- и 4-карбоксопиридиния.



1 – интактные; 2 – КГР; 3 – КГР + NaF; 4 – КГР +  $(\text{NH}_4)_2\text{SiF}_6$ ; 5 – КГР +  $[2\text{-HO(O)CC}_5\text{H}_4\text{NH}]_2\text{SiF}_6$ ; 6 – КГР +  $[3\text{-HO(O)CC}_5\text{H}_4\text{NH}]_2\text{SiF}_6$ ; 7 – КГР +  $[4\text{-HO(O)CC}_5\text{H}_4\text{NH}]_2\text{SiF}_6$ ; \* –  $p < 0,05$  в сравнении с гр. 2.  
Рисунок 1. – Влияние ГФС на пораженность кариесом зубов крыс (число поражений/крысу), получавших КГР

Таблица 1. – Влияние гексафторосиликатов (ГФС) на глубину кариозных поражений у крыс, получавших кариесогенный рацион (КГР)

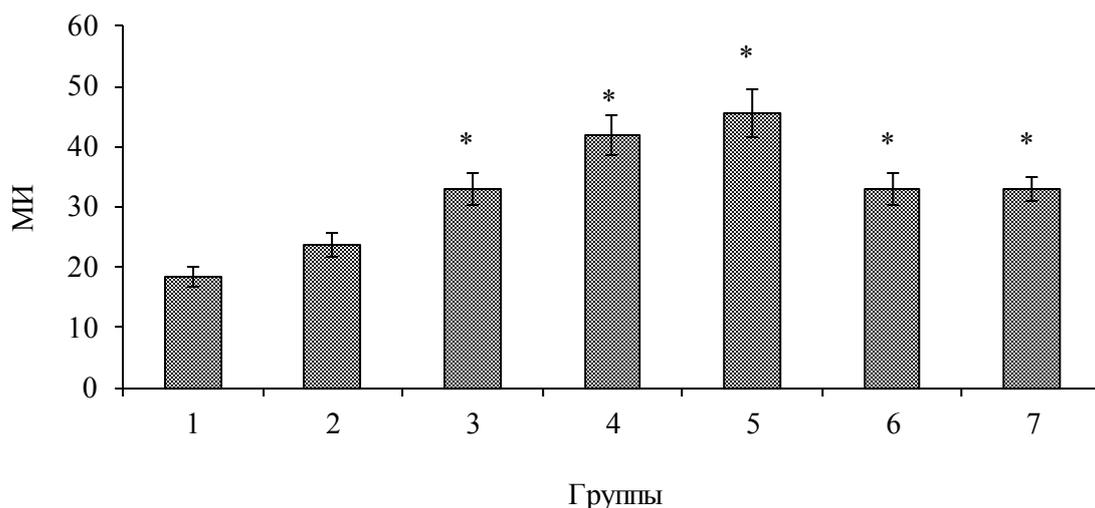
№ п/п	Группы	Глубина кариозных поражений, баллы
1	Интактные	6,7±1,1
2	КГР + гель-плацебо	7,9±0,7; $p > 0,05$
3	КГР + гель NaF	6,0±0,8; $p > 0,05$ ; $p_1 > 0,05$
4	КГР + гель $(\text{NH}_4)_2\text{SiF}_6$	4,8±0,8; $p > 0,05$ ; $p_1 < 0,05$ ; $p_2 > 0,3$
5	КГР + гель $[2\text{-HO(O)CC}_5\text{H}_4\text{NH}]_2\text{SiF}_6$	5,2±0,4; $p > 0,05$ ; $p_1 < 0,05$ ; $p_2 > 0,2$
6	КГР + гель $[3\text{-HO(O)CC}_5\text{H}_4\text{NH}]_2\text{SiF}_6$	4,8±0,4; $p > 0,05$ ; $p_1 < 0,01$ ; $p_2 > 0,05$
7	КГР + гель $[4\text{-HO(O)CC}_5\text{H}_4\text{NH}]_2\text{SiF}_6$	4,1±0,8; $p > 0,05$ ; $p_1 < 0,02$ ; $p_2 > 0,05$

Примечания: p – в сравнении с гр. 1;  $p_1$  – в сравнении с гр. 2;  $p_2$  – в сравнении с гр. 3.

Таблица 2. – Влияние гексафторосиликатов (ГФС) на активность фосфатаз пульпы зубов крыс, получавших кариесогенный рацион (КГР)

№ п/п	Группы	Щелочная фосфатаза, мк-кат/кг	Кислая фосфатаза, мк-кат/кг
1	Интактные	690±110	37,6±4,3
2	КГР + гель-плацебо	1020±200; $p > 0,05$	43,0±4,1; $p > 0,3$
3	КГР + гель NaF	1380±240; $p < 0,05$ ; $p_1 > 0,05$	41,9±6,1; $p > 0,3$ ; $p_1 > 0,5$
4	КГР + гель $(\text{NH}_4)_2\text{SiF}_6$	1860±70; $p < 0,001$ ; $p_1 < 0,01$ ; $p_2 > 0,05$	44,3±2,4; $p > 0,05$ ; $p_1 > 0,3$ ; $p_2 > 0,3$
5	КГР + гель $[2\text{-HO(O)CC}_5\text{H}_4\text{NH}]_2\text{SiF}_6$	1910±60; $p < 0,001$ ; $p_1 < 0,01$ ; $p_2 < 0,05$	42,0±2,0; $p > 0,3$ ; $p_1 > 0,3$ ; $p_2 > 0,8$
6	КГР + гель $[3\text{-HO(O)CC}_5\text{H}_4\text{NH}]_2\text{SiF}_6$	1820±110; $p < 0,001$ ; $p_1 < 0,05$ ; $p_2 > 0,05$	52,0±4,1; $p < 0,05$ ; $p_1 > 0,05$ ; $p_2 > 0,05$
7	КГР + гель $[4\text{-HO(O)CC}_5\text{H}_4\text{NH}]_2\text{SiF}_6$	1610±70; $p < 0,001$ ; $p_1 < 0,05$ ; $p_2 > 0,05$	48,8±3,3; $p < 0,05$ ; $p_1 > 0,05$ ; $p_2 > 0,05$

Примечания: p – в сравнении с гр. 1;  $p_1$  – в сравнении с гр. 2;  $p_2$  – в сравнении с гр. 3.



1 – интактные; 2 – КГР; 3 – КГР + NaF; 4 – КГР +  $(\text{NH}_4)_2\text{SiF}_6$ ;  
 5 – КГР +  $[2\text{-HO(O)CC}_5\text{H}_4\text{NH}_2]\text{SiF}_6$ ; 6 – КГР +  $[3\text{-HO(O)CC}_5\text{H}_4\text{NH}_2]\text{SiF}_6$ ;  
 7 – КГР +  $[4\text{-HO(O)CC}_5\text{H}_4\text{NH}_2]\text{SiF}_6$ ; \* –  $p < 0,05$  в сравнении с гр. 2.

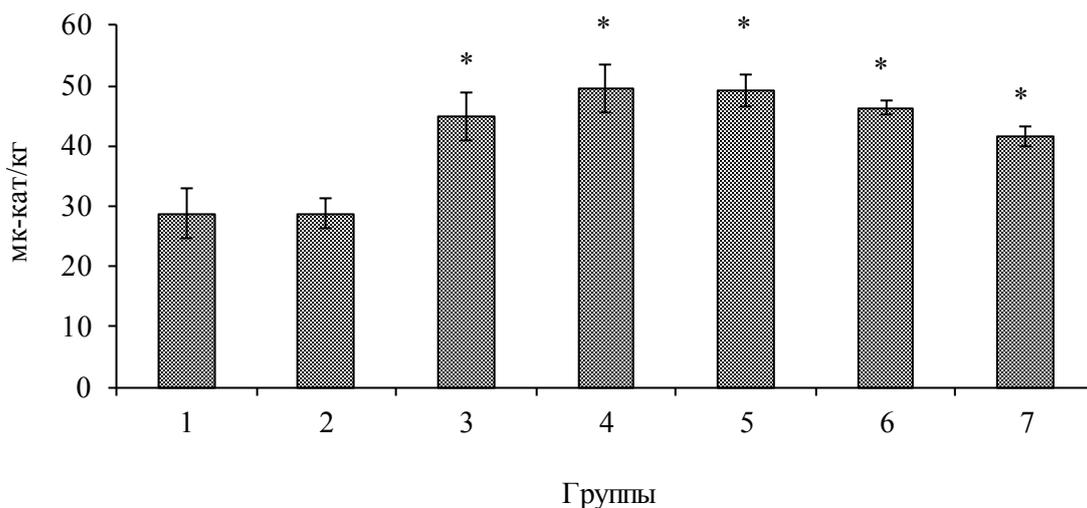
Рисунок 2. – Влияние ГФС на минерализующий индекс (МИ) пульпы зубов крыс, получавших КГР

Рассчитанный минерализующий индекс (МИ) представлен на рисунке 2, из которого следует, что все гели с ГФС достоверно увеличивают МИ, особенно ГФС 2-карбоксихипридиния.

Все использованные фторпрепараты достоверно повышают в пульпе активность эластазы (рисунок 3), которая является маркерным ферментом лейкоцитов [17], что свидетельствует о притоке последних в пульпу при воздействии фторидов.

Возможно, за счет повышенной активности эластазы в пульпе наблюдается снижение активности лизоцима (таблица 3).

Кариеспрофилактическая эффективность гелей с фторпрепаратами показана на рисунке 4. Видно, что хотя дозировка фтора при использовании разных гелей одинакова, однако в составе ГФС она существенно выше, превышая аналогичный показатель для NaF более чем в 1,7 раза (а для ГФС 4-карбоксихипридиния даже в 1,9 раза).



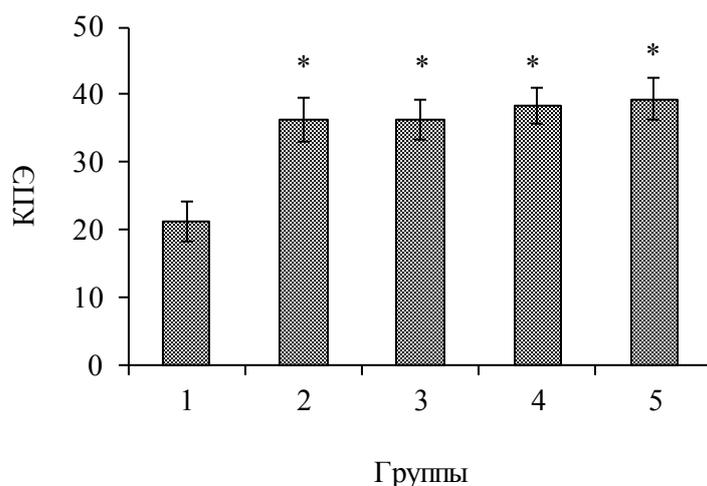
1 – интактные; 2 – КГР; 3 – КГР + NaF; 4 – КГР +  $(\text{NH}_4)_2\text{SiF}_6$ ;  
 5 – КГР +  $[2\text{-HO(O)CC}_5\text{H}_4\text{NH}_2]\text{SiF}_6$ ; 6 – КГР +  $[3\text{-HO(O)CC}_5\text{H}_4\text{NH}_2]\text{SiF}_6$ ;  
 7 – КГР +  $[4\text{-HO(O)CC}_5\text{H}_4\text{NH}_2]\text{SiF}_6$ ; \* –  $p < 0,05$  в сравнении с гр. 2.

Риснок 3. – Влияние ГФС на активность эластазы в пульпе зубов крыс, получавших КГР

Таблица 3. – Влияние гексафторосиликатов (ГФС) на активность лизоцима в пульпе зубов крыс, получавших кариесогенный рацион (КГР)

№ п/п	Группы	Лизоцим, ед/кг
1	Интактные	875±18
2	КГР + гель-плацебо	849±47; p>0,3
3	КГР + гель NaF	818±50; p>0,05; p <sub>1</sub> >0,4
4	КГР + гель (NH <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> SiF <sub>6</sub>	769±82; p>0,05; p <sub>1</sub> >0,3; p <sub>2</sub> >0,3
5	КГР + гель [2-HO(O)CC <sub>5</sub> H <sub>4</sub> NH] <sub>2</sub> SiF <sub>6</sub>	849±113; p>0,5; p <sub>1</sub> =1,0; p <sub>2</sub> >0,5
6	КГР + гель [3-HO(O)CC <sub>5</sub> H <sub>4</sub> NH] <sub>2</sub> SiF <sub>6</sub>	676±113; p<0,05; p <sub>1</sub> >0,05; p <sub>2</sub> >0,05
7	КГР + гель [4-HO(O)CC <sub>5</sub> H <sub>4</sub> NH] <sub>2</sub> SiF <sub>6</sub>	450±48; p<0,05; p <sub>1</sub> <0,05; p <sub>2</sub> <0,05

Примечания: p – в сравнении с гр. 1; p<sub>1</sub> – в сравнении с гр. 2; p<sub>2</sub> – в сравнении с гр. 3.



1 – КГР + NaF; 2 – КГР + (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>SiF<sub>6</sub>; 3 – КГР + [2-HO(O)CC<sub>5</sub>H<sub>4</sub>NH]<sub>2</sub>SiF<sub>6</sub>;  
4 – КГР + [3-HO(O)CC<sub>5</sub>H<sub>4</sub>NH]<sub>2</sub>SiF<sub>6</sub>; 5 – КГР + [4-HO(O)CC<sub>5</sub>H<sub>4</sub>NH]<sub>2</sub>SiF<sub>6</sub>; \* – p<0,05 в сравнении с гр. 1.

Рисунок 4. – КПЭ гелей с фторпрепаратами

В таблице 4 представлены результаты определения уровня маркеров воспаления в десне крыс, получавших КГР и аппликации гелей с фторосиликатами. Как видно из этих данных, кариесогенная диета вызывает достоверное увеличение уровня маркеров воспаления, который достоверно снижается под влиянием оральных аппликаций гелей с фторпрепаратами. Из всех препаратов в наибольшей степени снижает уровень маркера воспаления в десне комплекс ГФС 4-карбоксопиридиния.

В таблице 5 представлены результаты определения в десне активности уреазы и лизоцима. Видно, что у крыс, получавших КГР, достоверно повышается активность уреазы, что свидетельствует об увеличении микробной обсемененности десны. Все испытанные нами фторпрепараты снижают активность уреазы, однако достоверно лишь ГФС 4-карбоксопиридиния.

Напротив, активность лизоцима в десне существенно снижается у крыс,

получавших КГР, и увеличивается после аппликаций гелей, содержащих ГФС-комплексы. Учитывая, что главным источником лизоцима в ротовой полости крысы являются лейкоциты [18], можно полагать, что фторпрепараты снижают иммиграцию лейкоцитов через зубо-десневые карманы.

Рассчитанная по методу А. П. Левицкого [21] степень дисбиоза в десне показана на рисунке 4, из которого видно, что у крыс, получавших КГР, дисбиоз увеличивается в 1,73 раза и снижается практически до уровня интактных крыс после аппликаций гелей, содержащих ГФС.

В таблице 6 представлены результаты определения в десне активности антиоксидантного фермента каталазы и индекса АПИ. Видно, что у крыс, получавших КГР, существенно снижена активность каталазы и почти в 2 раза индекс АПИ, что свидетельствует о нарушении баланса антиоксидантных и прооксидантных систем в пользу последних.

Таблица 4. – Влияние гексафторосиликатов (ГФС) на уровень маркеров воспаления в десне крыс, получавших кариесогенный рацион (КГР)

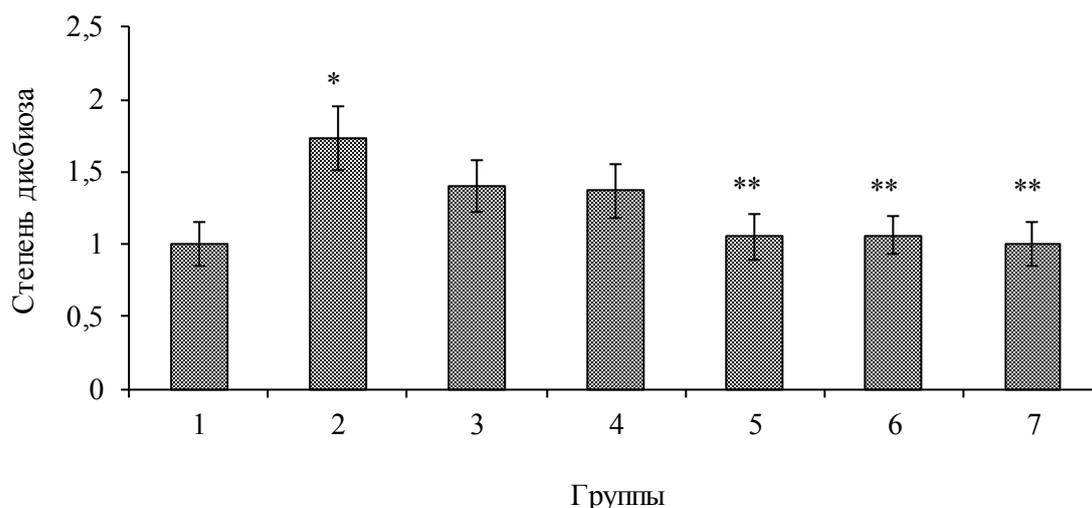
№ п/п	Группы	МДА, ммоль/кг	Эластаза, мк-кат/кг
1	Интактные	4,03±0,09	0,32±0,04
2	КГР + гель-плацебо	5,05±0,08; p<0,01	0,53±0,02; p<0,01
3	КГР + гель NaF	4,40±0,23 ; p>0,05; p <sub>1</sub> >0,05	0,44±0,04; p>0,05; p <sub>1</sub> <0,05
4	КГР + гель (NH <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> SiF <sub>6</sub>	4,51±0,20; p<0,05; p <sub>1</sub> <0,05; p <sub>2</sub> >0,3	0,41±0,06; p>0,05; p <sub>1</sub> <0,05; p <sub>2</sub> >0,3
5	КГР + гель [2-НО(О)СС <sub>5</sub> Н <sub>4</sub> НН] <sub>2</sub> SiF <sub>6</sub>	4,64±0,19; p<0,05; p <sub>1</sub> <0,05; p <sub>2</sub> >0,3	0,40±0,05; p>0,05; p <sub>1</sub> <0,05; p <sub>2</sub> >0,3
6	КГР + гель [3-НО(О)СС <sub>5</sub> Н <sub>4</sub> НН] <sub>2</sub> SiF <sub>6</sub>	4,47±0,21; p<0,05; p <sub>1</sub> <0,05; p <sub>2</sub> >0,5	0,42±0,03; p>0,05; p <sub>1</sub> <0,05; p <sub>2</sub> >0,3
7	КГР + гель [4-НО(О)СС <sub>5</sub> Н <sub>4</sub> НН] <sub>2</sub> SiF <sub>6</sub>	4,14±0,16; p>0,3; p <sub>1</sub> <0,01; p <sub>2</sub> >0,3	0,30±0,02; p>0,5; p <sub>1</sub> <0,01; p <sub>2</sub> <0,05

Примечания: p – в сравнении с гр. 1; p<sub>1</sub> – в сравнении с гр. 2; p<sub>2</sub> – в сравнении с гр. 3.

Таблица 5. – Влияние гексафторосиликатов (ГФС) на активность уреазы и лизоцима в десне крыс, получавших кариесогенный рацион (КГР)

№ п/п	Группы	Уреаза, мк-кат/кг	Лизоцим, ед/кг
1	Интактные	0,55±0,08	160±12
2	КГР + гель-плацебо	0,77±0,06; p<0,05	130±5; p<0,05
3	КГР + гель NaF	0,71±0,08; p>0,05; p <sub>1</sub> >0,3	147±20; p>0,3; p <sub>1</sub> >0,05
4	КГР + гель (NH <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> SiF <sub>6</sub>	0,71±0,09; p>0,05; p <sub>1</sub> >0,3; p <sub>2</sub> =1	150±13; p>0,2; p <sub>1</sub> >0,05; p <sub>2</sub> >0,4
5	КГР + гель [2-НО(О)СС <sub>5</sub> Н <sub>4</sub> НН] <sub>2</sub> SiF <sub>6</sub>	0,60±0,13; p>0,3; p <sub>1</sub> >0,3; p <sub>2</sub> >0,3	166±12; p>0,3; p <sub>1</sub> <0,05; p <sub>2</sub> >0,3
6	КГР + гель [3-НО(О)СС <sub>5</sub> Н <sub>4</sub> НН] <sub>2</sub> SiF <sub>6</sub>	0,64±0,09; p>0,3; p <sub>1</sub> >0,05; p <sub>2</sub> >0,3	177±12; p>0,3; p <sub>1</sub> <0,05; p <sub>2</sub> >0,05
7	КГР + гель [4-НО(О)СС <sub>5</sub> Н <sub>4</sub> НН] <sub>2</sub> SiF <sub>6</sub>	0,61±0,05; p>0,3; p <sub>1</sub> <0,05; p <sub>2</sub> >0,05	177±19; p>0,3; p <sub>1</sub> <0,05; p <sub>2</sub> >0,05

Примечания: p – в сравнении с гр. 1; p<sub>1</sub> – в сравнении с гр. 2; p<sub>2</sub> – в сравнении с гр. 3.



1 – интактные; 2 – КГР; 3 – КГР + NaF; 4 – КГР + (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>SiF<sub>6</sub>; 5 – КГР + [2-НО(О)СС<sub>5</sub>Н<sub>4</sub>НН]<sub>2</sub>SiF<sub>6</sub>; 6 – КГР + [3-НО(О)СС<sub>5</sub>Н<sub>4</sub>НН]<sub>2</sub>SiF<sub>6</sub>; 7 – КГР + [4-НО(О)СС<sub>5</sub>Н<sub>4</sub>НН]<sub>2</sub>SiF<sub>6</sub>; \* – p<0,05 в сравнении с гр. 1; \*\* – p<0,05 в сравнении с гр. 2.

Рисунок 5. – Влияние гелей ГФС на степень дисбиоза десны крыс, получавших КГР

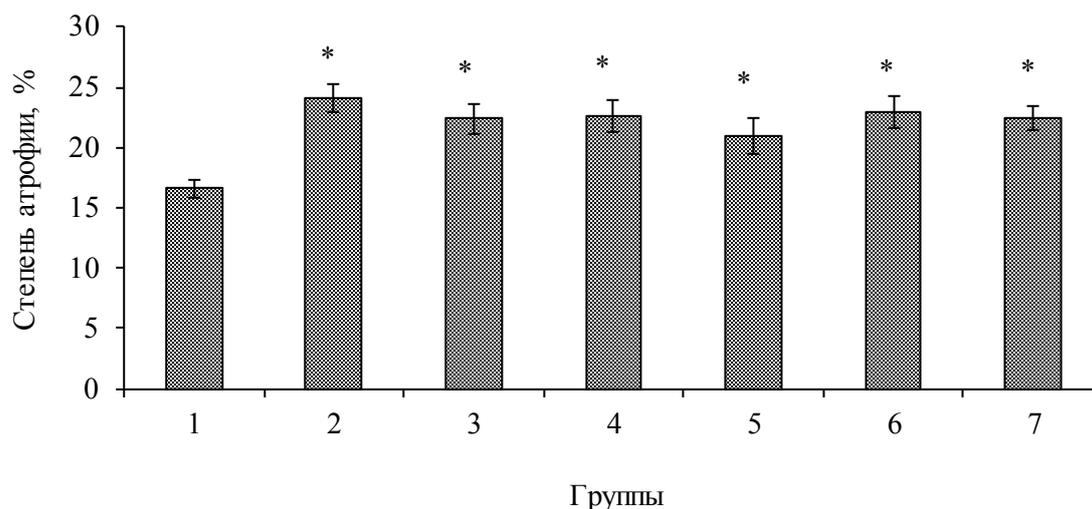
Таблица 6. – Влияние гексафторосиликатов (ГФС) на активность каталазы и индекс АПИ в десне крыс, получавших кариесогенный рацион (КГР)

№ п/п	Группы	Каталаза, мкат/кг	АПИ
1	Интактные	8,02±0,4	19,9±0,8
2	КГР + гель-плацебо	5,2±0,5; p<0,01	10,3±0,6; p<0,01
3	КГР + гель NaF	6,3±0,5; p<0,05; p <sub>1</sub> >0,05	14,3±0,7; p<0,05; p <sub>1</sub> <0,05
4	КГР + гель (NH <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> SiF <sub>6</sub>	7,2±0,7; p>0,1; p <sub>1</sub> <0,05; p <sub>2</sub> >0,1	16,0±1,1; p<0,05; p <sub>1</sub> <0,05; p <sub>2</sub> >0,05
5	КГР + гель [2-НО(O)CC <sub>5</sub> H <sub>4</sub> NH] <sub>2</sub> SiF <sub>6</sub>	8,0±0,5; p=1; p <sub>1</sub> <0,05; p <sub>2</sub> <0,05	17,2±1,2; p>0,05; p <sub>1</sub> <0,05; p <sub>2</sub> <0,05
6	КГР + гель [3-НО(O)CC <sub>5</sub> H <sub>4</sub> NH] <sub>2</sub> SiF <sub>6</sub>	8,0±0,5; p=1; p <sub>1</sub> <0,05; p <sub>2</sub> <0,05	17,9±0,9; p>0,05; p <sub>1</sub> <0,05; p <sub>2</sub> <0,05
7	КГР + гель [4-НО(O)CC <sub>5</sub> H <sub>4</sub> NH] <sub>2</sub> SiF <sub>6</sub>	6,8±0,3; p<0,05; p <sub>1</sub> <0,05; p <sub>2</sub> >0,1	16,4±0,8; p<0,05; p <sub>1</sub> <0,05; p <sub>2</sub> >0,05

Примечания: p – в сравнении с гр. 1; p<sub>1</sub> – в сравнении с гр. 2; p<sub>2</sub> – в сравнении с гр. 3.

На рисунке 6 показано влияние фтор-препаратов на степень атрофии альвеолярного отростка нижней челюсти крыс, получавших КГР. Видно, что сахарозная

диета достоверно увеличивает степень атрофии (на 31%). Все испытанные препараты снижают степень атрофии (в среднем на 8–9%), однако p>0,05.



1 – интактные; 2 – КГР; 3 – КГР + NaF; 4 – КГР + (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>SiF<sub>6</sub>;  
5 – КГР + [2-НО(O)CC<sub>5</sub>H<sub>4</sub>NH]<sub>2</sub>SiF<sub>6</sub>; 6 – КГР + [3-НО(O)CC<sub>5</sub>H<sub>4</sub>NH]<sub>2</sub>SiF<sub>6</sub>;  
7 – КГР + [4-НО(O)CC<sub>5</sub>H<sub>4</sub>NH]<sub>2</sub>SiF<sub>6</sub>;

\* – p<0,05 в сравнении с гр. 1; \*\* – p<0,05 в сравнении с гр. 2.

Рисунок 6. – Влияние ГФС на степень атрофии (%) альвеолярного отростка нижней челюсти крыс, получавших КГР

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, представленные выше результаты изучения свойств гексафторосиликатов 2, 3, 4-карбоксопиридиния свидетельствуют об их высокой кариес-профилактической эффективности и па-

родонтопротекторном действии, что позволяют отнести эту группу соединений к потенциальным средствам лечения и профилактики кариеса и заболеваний пародонта, причем наиболее перспективным объектом дальнейшего изучения является ГФС 4-карбоксопиридиния.

**SUMMARY**

V. Yu. Anisimov, I. O. Shyshkin,  
V. O. Gelmboldt, A. P. Levitsky  
CARIES-PREVENTIVE AND  
PERIODONTAL PROTECTIVE  
PROPERTIES OF GELS CONTAINING  
HEXAFLUOSILICATES OF  
PYRIDINECARBOXYLIC ACIDS

Cariespro-preventive and periodontal protective action of hexafluorosilicates (HPS) of 2-, 3-, 4-carboxypyridinium in the composition of phyto-gels based on Na-salt of carboxymethylcellulose with fluorine content in each gel 0,5 mg / ml has been studied in the research. The activity of alkaline (ALP) and acidic (ACP) phosphatases, elastase, lysozyme has been determined in the pulp of rats incisors and the mineralizing index (MI) has been calculated. The number and depth of carious teeth lesions have been determined and caries prophylactic efficacy has been calculated. The level of malonic dialdehyde (MDA), activity of elastase, catalase, lysozyme and urease has been determined in the rats gums. The degree of dysbiosis, API index and the degree of the alveolar process atrophy have been calculated. The results of studying the properties of 2, 3, 4-carboxypyridinium HPS indicate their high caries-preventive efficacy and periodontitis protective action that allows this group of compounds to be classified as a potential means of treatment and prevention of caries and periodontal diseases, the most promising object for further study being HPS 4-carboxypyridinium.

Keywords: 2-, 3-, 4-carboxypyridinium hexafluorosilicates, caries, parodontium.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Ten Cate, J. M. Contemporary perspective on the use of fluoride products in caries prevention / J. M. Ten Cate // *Brit. Dental J.* – 2013. – V. 214, № 4. – P. 161–167.
2. Fluoride and Oral Health / D. M. O'Mullane [et al.] // *Community Dental Health.* – 2016. – V. 33. – P. 69–99.
3. Ammonium hexafluorosilicate elicits calcium phosphate precipitation and shows continuous dentin tubule occlusion / T. Suge [et al.] // *Dent. Mater.* – 2008. – V. 24, № 2. – P. 192–198.
4. Effect of ammonium hexafluorosilicate application for arresting caries treatment on demineralized primary tooth enamel / Y. Hosoya [et al.] // *J. Oral Science.* – 2013. – V. 55, № 2. – P. 115–121.
5. Effects of different antibacterial agents on enamel in a biofilm caries model / S. Savas [et al.] // *J. Oral Science.* – 2015. – V. 57, № 4. – P. 367–372.
6. Preparation, structure and properties of pyridinium/bipyridinium hexafluorosilicates / V. O. Gelmboldt [et al.] // *J. Fluorine Chem.* – 2014. – V. 160, № 4. – P. 57–63.
7. Gelmboldt, V. O. Hexafluorosilicates with antibacterial active guanidine containing cations / V. O. Gelmboldt, V. Yu. Anisimov, O. V. Prodan // *News of Pharmacy.* – 2014. – № 3(79). – P. 42–45.
8. Gelmboldt, V. O. Synthesis and characterization of cetylpyridinium hexafluorosilicate as new potential caries protecting agent / V. O. Gelmboldt, O. V. Prodan, V. Yu. Anisimov // *Am. J. PharmTech. Res.* – 2014. – V. 4, № 6. – P. 513–521.
9. Оценка кариеспрофилактической эффективности «ониевых» гексафторосиликатов в эксперименте / В. В. Лепский [и др.] // *Вісник стоматології.* – 2015. – № 2. – С. 10–13.
10. Анисимов, В. Ю. Антидисбиотическое и минерализующее действие цетилпиридиния гексафторосиликата на ткани пародонта крыс, получавших кариесогенный рацион / В. Ю. Анисимов // *Вестник фармации.* – 2015. – № 4 (70). – С. 81–86.
11. Анисимов, В. Ю. Кариеспрофилактическая эффективность и безвредность разных доз цетилпиридиния гексафторосиликата / В. Ю. Анисимов, В. О. Гельмбольдт, А. П. Левицкий / *Одеський мед. журн.* – 2016. – № 2 (154). – С. 12–16.
12. Lepsky, V. V. Biochemical mechanisms of the caries prophylaxis action of hexafluorosilicates / V. V. Lepsky, V. Yu. Anisimov, V. V. Lepsky // *Journal of Education, Health and Sport.* – 2015. – Vol. 5. – № 11. – P. 289–299.
13. Гельмбольдт, В. О. Розчинність у воді «онієвих» гексафторосиликатів з гетероциклічними катіонами – потенційних антикарієсних і біоцидних препаратів / В. О. Гельмбольдт, Л. В. Короева // *Одеський мед. журн.* – 2011. – № 6. – С. 11–13.
14. Рецептūra РЦ У 20.4-13903778-032/10:2015 «Фитогель «Фторосиликат» к ТУ У 20.4-13903778-032:2012 «Фитогели». Заключение МЗУ № 05.03.02-07/49087 от 30.10.2015.
15. Экспериментальный кариес зубов /

А. П. Левицкий [и др.] // Экспериментальная стоматология. Ч. I. Экспериментальные модели стоматологических заболеваний. – Одесса: КП ОГТ, 2017. – С. 59–67.

16. Экспериментальные методы исследования стимуляторов остеогенеза: методические рекомендации / А. П. Левицкий [и др.]. – Киев: ГФЦ, 2005. – 50 с.

17. Биохимические маркеры воспаления тканей ротовой полости: методические рекомендации / А. П. Левицкий [и др.]. – Одесса: КП ОГТ, 2010. – 16 с.

18. Левицкий, А. П. Лизоцим вместо антибиотиков / А. П. Левицкий. – Одесса: КП ОГТ, 2005. – 74 с.

19. Ферментативный метод оцінки стану кісткової тканини / А. П. Левицький [та ін.] // Одеський мед. журн. – 2006. – № 3. – С. 17–21.

20. Гаврикова, Л. М. Уреазная активность ротовой жидкости у больных с острой одонтогенной инфекцией челюстно-лицевой области / Л. М. Гаврикова, И. Т. Сегень // Стоматология. – 1996. – Спец. выпуск. – С. 49–50.

21. Спосіб оцінки ступеня дисбіозу (дисбактеріозу) органів і тканин : пат. на

корисну модель № 43140, Україна, МПК (2009) G01N 33/48 / А. П. Левицький, О. В. Деньга, І. О. Селіванська [та ін.]. – Заявл. 26.12.2008. – u200815092. – Опубл. 10.08.2009. – Бюл. № 15.

22. Николаева, А. В. Макро-микроскопические исследования зубо-челюстной системы крыс при воздействии на верхний шейный симпатический узел / А. В. Николаева // Материалы к макро-микроскопической анатомии. – К., 1965. – вып. 3. – С. 96–101.

23. Реброва, О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О. Ю. Реброва. – М.: Медиа Сфера, 2002. – 312 с.

**Адрес для корреспонденции:**

65082, Украина,  
г. Одесса, Валиховский пер., 2,  
Одесский национальный  
медицинский университет,  
кафедра фармацевтической химии,  
тел.: +38 (048) 718-53-61,  
e-mail: vladimiranisimov@ukr.net,  
Анисимов В.Ю.

Поступила 05.12.2017 г.