

СИНТЕЗ ТА АНАЛІЗ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ СПОЛУК

УДК 615.1:546.284'161-32:547.82

DOI:10.32352/0367-3057.5-6.18.04

В. О. ГЕЛЬМБОЛЬДТ (<https://orcid.org/0000-0001-8492-964X>), д-р хім. наук, проф.,
В. Ю. АНІСІМОВ (<https://orcid.org/0000-0003-4760-818X>), канд. біол. наук, доцент
Одеський національний медичний університет

АМОНІЄВІ ГЕКСАФТОРОСИЛКАТИ: НОВИЙ ТИП АНТИКАРІЄСНИХ АГЕНТІВ

Ключові слова: карієс, амонієві гексафторосилкати, синтез, будова, розчинність, біологічна активність

V. O. GELMBOLDT (<https://orcid.org/0000-0001-8492-964X>),

V. Yu. ANISIMOV (<https://orcid.org/0000-0003-4760-818X>)

Odesa National Medical University

AMMONIUM HEXAFLUOROSILICATES: A NEW TYPE OF ANTI-CARIES AGENTS

Key words: caries, ammonium hexafluorosilicates, synthesis, structure, solubility, biological activity

Як відомо [1, 2], карієс зубів є одним із найпоширеніших захворювань, для дитячого віку ця патологія посідає перше місце серед хронічних захворювань і має характер пандемії. У сучасному арсеналі засобів лікування і профілактики карієсу лідируючі позиції займають фторидні препарати – натрію, калію фториди, олова дифторид, натрію монофторфосфат (НМФФ), діамінсрібла фторид $[\text{Ag}(\text{NH}_3)_2]\text{F}$ (ДАСФ) [2, 3]. Специфіка терапевтичного ефекту фторидів полягає в його комплексному характеру дії: впливу на патогенну мікрофлору порожнини рота (бактеріостатичну дію фторид-іонів, інгібування гліколітичних ензимів); перетворенню на поверхні емалі гідроксиапатиту $[\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2]$ у фторапатит $[\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6\text{F}_2]$; утворенні осаду фториду кальцію CaF_2 – резервуара фторид-іонів в процесі ремінералізації емалі [4, 5]. В останні десятиліття як перспективних антикарієсних і гіпосенситивних агентів активно вивчають амонію гексафторосилкат (АГФС) [6–8] і гексафторосилкати органічних амонієвих катіонів [9–11], що мають певні переваги порівняно з традиційними фторидними препаратами.

Матеріали та методи дослідження

Метою цього огляду є систематизація та аналіз даних літератури, що відображають існуючий досвід в області методів синтезу, вивчення будови, фізико-хімічних властивостей і біологічної активності амонієвих гексафторосилкатів як потенційних антикарієсних агентів.

Результати дослідження та обговорення

Синтез. Загальний метод синтезу амонієвих гексафторосилкатів – взаємодія відповідної основи (L) в середовищі метанолу, етанолу або іншого розчинника зі стехіометричною або надмірною кількістю кремнефтороводневої кислоти (КФК):



Таким шляхом були одержані, зокрема, гексафторосилкати амінокислот [12, 13], заміщених піридинієвих катіонів [14, 15] і 3,5-дизаміщених катіонів 1,2,4-триазолію [16]. Слід зазначити, що при використанні в реакції (1) бідентатних основ 2,2'-Віру [15] і 1,10-Phen [17] процес кислотно-основної взаємодії ускладнюється утворенням побічного продукту – стійкого до гідролізу хелатного комплексу SiF_4 :

© В. О. Гельмбольдт, В. Ю. Анісімов, 2018



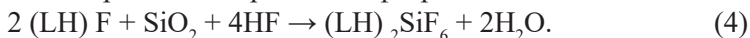
Цю обставину необхідно враховувати при плануванні експериментів по синтезу гексафторосилікатів.

Гексафторосилікати можуть бути також одержані шляхом реакцій іонного обміну між гідрохлорид (хлоридами) основ і надлишком КФК:



Зазвичай схему (3) використовують у випадках малої доступності (нестійкості) вільних основ. Реакції іонного обміну були з успіхом використані для синтезу гексафторосилікатів цетилпіридинію (ЦПГФС) [18, 19], октенідину (ОГФС) [20], гуанідинвмісних катіонів [21, 22], 2-, 3-, 4-карбоксиметилпіридинію (2-, 3-, 4-КМПГФС) [23].

Ще один метод синтезу гексафторосилікатів заснований на реакції гідрофториду відповідної основи з діоксидом кремнію в середовищі фтороводневої кислоти:



За схемою (4) було синтезовано ряд гексафторосилікатів з гетероциклічними і алкіламонійними катіонами [24, 25]. Очевидні недоліки процедури (4) – необхідність попереднього отримання гідрофториду і робота з агресивними розчинами фтороводневої кислоти.

Структури. Амонієві гексафторосилікати – найбільш вивчений в структурному відношенні тип солей КФК [26]. З точки зору специфіки взаємодій у системі «катіон–аніон», амонієві гексафторосилікати є типовими супрамолекулярними сполуками [27]: структури солей формуються переважно на основі міжіонних Н-зв'язків, а також електростатичних кулонівських і ван-дер-ваальсових взаємодій. Приклад – структура комплексу $(2\text{-Br-6-CH}_3\text{C}_5\text{H}_3\text{NH})_2\text{SiF}_6 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (рис. 1) [15], утворена за участю Н-зв'язків $\text{O}(1\text{W})\text{H}\cdots\text{F}(1)$, $\text{O}(1\text{W})\text{H}\cdots\text{F}(3)$, $\text{N}(1)\text{H}\cdots\text{O}(1\text{W})$.

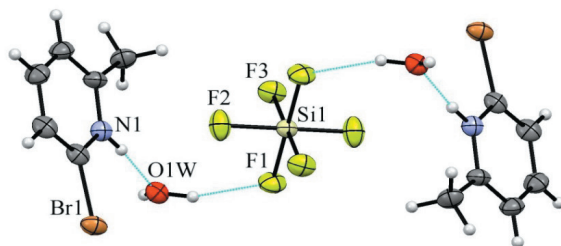


Рис. 1. Фрагмент кристалічної структури комплексу $(2\text{-Br-6-CH}_3\text{C}_5\text{H}_3\text{NH})_2\text{SiF}_6 \cdot \text{H}_2\text{O}$

Крім того, структуру комплексу стабілізують «стекинг»-взаємодії між піридинієвими катіонами, короткі контакти $\text{O}\cdots\text{Br}$ (відстань $\text{O}\cdots\text{Br}$ 2.975 Å) і $\text{CH}\cdots\text{F}$ -взаємодії. Як свідчить аналіз даних РСА [12–15, 23–26], включення фторолігандів аніону SiF_6^{2-} як Н-акцепторів у системи міжіонних Н-зв'язків із Н-донорними фрагментами катіонів призводить до помітного перерозподілу довжин зв'язків Si-F . При цьому спостерігається одна загальна тенденція: як правило, атоми фтору найбільш довгих зв'язків Si-F залучені в найбільш міцні Н-зв'язки $\text{NH}\cdots\text{F}$ ($\text{OH}\cdots\text{F}$), а найбільш короткі зв'язки Si-F виявляються для атомів фтору, які не включені в Н-зв'язки. Зазначена тенденція чітко простежується в разі ізомерних комплексів $(4,4'\text{-DipyH}_2)\text{SiF}_6$ і $(2,2'\text{-DipyH}_2)\text{SiF}_6$ [15], у структурах яких реалізується один міцний Н-зв'язок $\text{N}(1)\text{H}\cdots\text{F}(3)$ (відстань $\text{N}(1)\cdots\text{F}(3)$ 2.695(2) і 2.711(3) Å відповідно) (рис. 2).

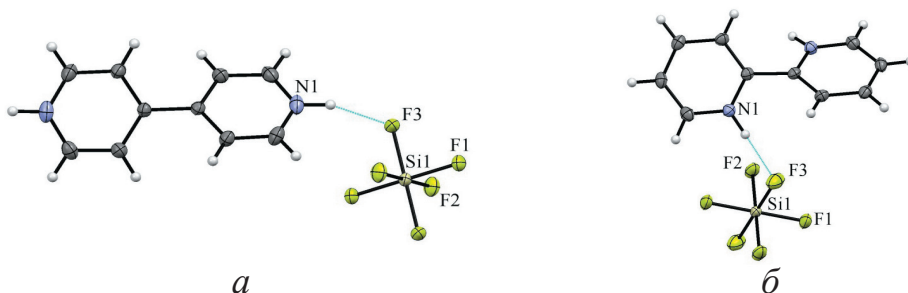


Рис. 2. Кристалічні структури комплексів (4,4'-DipyH₂)SiF₆ (а) і (2,2'-DipyH₂)SiF₆ (б)

Так, довжини зв'язків Si–F (3) становлять 1.7052(19) і 1.7054(10) та помітно перевищують довжини зв'язків Si–F (1) і Si–F (2) (1.6637(16) – 1.6750(11) Å), атоми фтору яких не включені в Н-зв'язки. Нагадаємо, що серед аніонів найбільш сильним Н-акцептором є фторид-іон, а в ряду комплексних фтороаніонів *p*-елементів BF₄⁻, PF₆⁻ і SiF₆²⁻ – гексафторосилікат-аніон [28]. Тому для структур амонієвих гексафторосилікатів характерна реалізація міцних міжйонних Н-зв'язків [26], причому системи Н-зв'язків забезпечують ефективну стабілізацію комплексів і роблять помітний вплив на фізико-хімічні властивості солей, зокрема, на розчинність в воді.

Розчинність у воді. Гідроліз. Розчинність в воді – одна з найважливіших фізико-хімічних характеристик лікарських засобів [29], урахування якої має ключове значення під час вирішення завдань дозування і транспорту ліків, анестезіології [30]. Відомі методи кількісного передбачення розчинності молекулярних органічних сполук у воді, наприклад модель QSPR [31], незастосовні в разі йонних гексафторосилікатів, що робить актуальним пошук емпіричних взаємозв'язків «будова–розчинність» для зазначених сполук. У роботах [32–34] на прикладі гексафторосилікатів піридинію було продемонстровано зв'язок між розчинністю у воді *C* (мол. %) та структурними характеристиками солей, для урахування яких було запропоновано параметр *h*:

$$h = n/d(D \cdots A)_{av}, \quad (5)$$

де *n* – число сильних і середніх Н-зв'язків ($D \cdots A \leq 3.2$ Å [28]),

$d(D \cdots A)_{av}$ – середня відстань донор–акцептор в структурі комплексу.

У табл. 1 наведено значення розчинності *C* і параметра *h* для гексафторосилікатів піридинію і деяких споріднених сполук. Графічно взаємозв'язок величин *C* і *h* для солей піридинію подано на рис. 3.

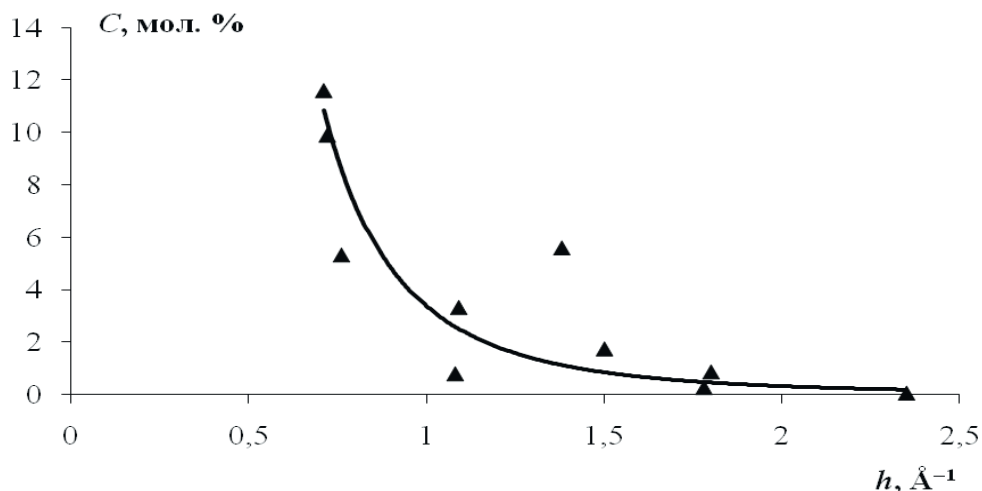


Рис. 3. Взаємозв'язок значень розчинності *C* і параметра *h*

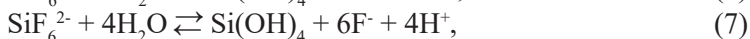
**Розчинність амонієвих гексафторосилікатів в воді
і значення параметра h**

Сполука	Розчинність, мол. %, 25 °С *	h , * Å ⁻¹
(2-CH ₃ C ₅ H ₄ NH) ₂ SiF ₆	11,60	0,71
[2,6-(CH ₃) ₂ C ₅ H ₃ NH] ₂ SiF ₆	9,90	0,72
[2-HO(O)CC ₅ H ₄ NH] ₂ SiF ₆	5,33	0,76
[3-HO(O)CC ₅ H ₄ NH] ₂ SiF ₆	3,33	1,09
[4-HO(O)CC ₅ H ₄ NH] ₂ SiF ₆	0,80	1,08
[2-HO(O)CCH ₂ C ₅ H ₄ NH] ₂ SiF ₆	0,82	1,06
[3-HO(O)CCH ₂ C ₅ H ₄ NH] ₂ SiF ₆	1,02	0,74
[4-HO(O)CCH ₂ C ₅ H ₄ NH] ₂ SiF ₆	0,58	1,33
(2-H ₂ NC ₅ H ₄ NH) ₂ SiF ₆	5,60	1,38
[2,6-(H ₂ N) ₂ C ₅ H ₃ NH] ₂ SiF ₆	0,06	2,35
(2-Br-6-CH ₃ C ₅ H ₃ NH) ₂ SiF ₆ · H ₂ O	2,01	1,42
[2,6-(HOCH ₂) ₂ C ₅ H ₃ NH] ₂ SiF ₆	2,52	1,04
[5-OH-6-CH ₃ -3,4-(HOCH ₂) ₂ C ₅ HNH] ₂ SiF ₆	0,89	1,68
(C ₂₁ H ₃₈ N) ₂ SiF ₆	0,25	–
(2,2'-DipyH ₂)SiF ₆	10,58	0,37
(4,4'-DipyH ₂)SiF ₆	0,36	0,37

П р и м і т к и: * – данні [32–34]; C₂₁H₃₈N⁺ – катіон цетилпіридинію.

Як випливає з наведених даних, розчинність солей піридинію варіюється в широких межах, причому зв'язок величин C і h має антибатний характер: збільшення значення h , що відображає зростання числа і міцності Н-зв'язків, призводить до експоненціального зменшення розчинності відповідних гексафторосилікатів. На відміну від солей заміщених катіонів піридинію загальної формули (R_nC₅H_{5-n}N)₂SiF₆ (n = 1, 2; R = CH₃, COOH, CH₂COOH, CH₂OH, NH₂ та ін.), у структурі солі N-цетилпіридинію (C₂₁H₃₈N)₂SiF₆ сильні міжіонні Н-зв'язки мають бути відсутніми (можуть спостерігатися лише слабкі взаємодії CH...F між аніоном SiF₆²⁻ та sp²-гібридизованими С–Н групами [35]), та порівняно низька розчинність останньої може бути пояснена помітним ліпофільним ефектом цетильного радикалу – C₁₆H₃₃ [18]. Зазначимо, що факт істотних відмінностей (на порядок) в розчинності сполук (2,2'-DipyH₂)SiF₆ і (4,4'-DipyH₂)SiF₆ не може бути пояснений у межах уявлень [32] (солі ізомерних дипіридинієвих катіонів характеризуються однаковим значенням параметра h) і, вочевидь, є наслідком дії неврахованих у простій моделі [32] факторів. Відзначимо, що розчинність гексафторосилікатів ариламонію [33] в цілому помітно нижча, ніж солей піридинію (табл. 1), що може відображати більш високу стабілізацію солей ариламонію з більшими Н-донорними можливостями катіону (група – NH₃⁺) порівняно з солями піридинію (група NH⁺).

Гідролітична нестійкість гексафторосилікатів – фактор, який має прямий зв'язок з антикарієсною активністю зазначених сполук [6]. Відомо [36], що гідроліз гексафторосилікат-аніону може бути описаний загальними схемами (6) або (7):



що приводять до утворення фторид-іонів і розчинної форми діоксиду кремнію (кремнієвої кислоти). За даними [37], розчинна форма діоксиду кремнію ініціює випадання осаду фосфату кальцію з симульованої біологічної рідини, що імітує слину людини. Таким чином, в основі антикарієсної дії АГФС та інших гексафторосилікатів лежить така схема: потрапляючи в середу слини, іони SiF_6^{2-} піддаються гідролізу з утворенням фторид-іонів і розчинної форми діоксиду кремнію, який каталізує процес осадження фосфату кальцію і продуктів його фторування із слини. Діоксид кремнію входить до складу осаду, який утворюється на поверхні дентину [6, 38], забезпечуючи пролонговану оклюзію тубул дентину.

У табл. 2 наведено значення ступеню гідролізу α для $1 \cdot 10^{-4}$ М водних розчинів ряду амонієвих гексафторосилікатів. Визначення α проводили фотоколориметричним методом, заснованим на здатності кремнієвої кислоти утворювати з молібдат-іонами (реагент – молібдат амонію $(\text{NH}_4)_2\text{MoO}_4$) в кислому середовищі комплексну кремнемолібденову кислоту, забарвлену в жовтий колір [40].

Т а б л и ц я 2

Ступінь гідролізу гексафторосилікатів в $1 \cdot 10^{-4}$ М водних розчинах солей

Сполука	α , %	Література
$(\text{NH}_4)_2\text{SiF}_6$	95,6	[39]
$[2\text{-HO(O)CC}_5\text{H}_4\text{NH}]_2\text{SiF}_6$	90,3	[39]
$[3\text{-HO(O)CC}_5\text{H}_4\text{NH}]_2\text{SiF}_6$	98,1	[39]
$[4\text{-HO(O)CC}_5\text{H}_4\text{NH}]_2\text{SiF}_6$	99,1	[39]
$[2\text{-HO(O)CCH}_2\text{C}_5\text{H}_4\text{NH}]_2\text{SiF}_6$	80,5	[23]
$[3\text{-HO(O)CCH}_2\text{C}_5\text{H}_4\text{NH}]_2\text{SiF}_6$	88,5	[23]
$[4\text{-HO(O)CCH}_2\text{C}_5\text{H}_4\text{NH}]_2\text{SiF}_6$	85,3	[23]
$[2,6\text{-(HOCH}_2)_2\text{C}_5\text{H}_3\text{NH}]_2\text{SiF}_6$	96,7	[15]
$[2\text{-CH}_3\text{-3-OH-4,5-(HOCH}_2)_2\text{C}_5\text{H}_3\text{NNH}]_2\text{SiF}_6$	98,0	[15]
$(2\text{-Br-6-CH}_3\text{C}_5\text{H}_3\text{NH})_2\text{SiF}_6 \cdot \text{H}_2\text{O}$	93,5	[15]
$(4,4'\text{-DipyH}_2)\text{SiF}_6$	94,7	[39]

Слід зазначити високі значення α для всіх вивчених гексафторосилікатів; в окремих випадках ступінь гідролізу близька до кількісної. Високий ступінь конверсії іонів SiF_6^{2-} в кремнієву кислоту (діоксид кремнію) для більшості вивчених солей в розбавлених водних розчинах передбачає, відповідно до схем (6, 7), ефективне вивільнення фторид-іонів, що забезпечують антикарієсний ефект вивчених сполук.

Ідентифікація. Для сполуки ЦПГФС як ймовірного кандидата в лікарські препарати було запропоновано методи ідентифікації [41], що включають визначення температури плавлення (148–152 °С), спектральних характеристик (УФ, ІЧ-спектри), термогравіметричний аналіз солі. У числі хімічних процедур ідентифікації – реакція на четверту амонієву основу з бромфеноловим синім, яка супроводжується утворенням розчинного в хлороформі іонного асоціата синього кольору; наявність аніона SiF_6^{2-} підтверджували реакцією з розчином молібдату амонію, що призводить до утворення лимонно-жовтого осаду. Розроблено [42] методику кількісного визначення ЦПГФС, яка заснована на перетворенні ЦПГФС в лужному середовищі дією NaI в відповідний амонійний йодид, який екстрагували хлороформом, а надлишок NaI у водному шарі визначали титруванням іодата натрію. Похибка визначення ЦПГФС за

запропонованою методикою становить 1%. В роботі [43] для кількісного визначення ЦПГФС в складі експериментальної лікарської форми – гелю, що містить допоміжні речовини, було використано метод ВЕРХ; селективність процедури ВЕРХ для визначення ЦПГФС підтверджено валідаційними характеристиками методики.

Гостра токсичність. Важливою характеристикою ймовірних кандидатів у лікарські препарати є їхня гостра токсичність (параметр ЛД₅₀) [44]. Відомі результати визначення гострої токсичності для ряду гексафторосилікатів в експериментах на тваринах наведено в табл. 3. Відповідно до класифікації К. К. Сидорова [50], ЦПГФС, 4-КМПГФС, як і ГлГФС, за перорального введення відносяться до помірно токсичних речовин (III клас небезпеки). При цьому величина ЛД₅₀ ЦПГФС практично ідентична значенням для H₂SiF₆ (КФК) – основного реагента, що використовується в технологіях фторування питної води [36]. Виконана авторами [46, 48] екстраполяція параметрів ЛД₅₀ ЦПГФС і 4-КМПГФС на людину свідчить, що зазначені сполуки не уявляють особливої небезпеки і для людей.

Т а б л и ц я 3

Гостра токсичність гексафторосилікатів

Сполука	ЛД ₅₀ , мг/кг	Література
ЦПГФС	204,43	[45]
ГлГФС	468	[46]
4-КМПГФС	481,28	[47]
(NH ₄) ₂ SiF ₆	70	[48]
Na ₂ SiF ₆	70	[49]
H ₂ SiF ₆	200	[49]

П р и м і т к а. ГлГФС – гексафторосилікат глютамінової кислоти.

Антибактеріальна активність. Відомо, що фторид-іони мають деякий бактеріостатичний ефект відносно мікрофлори порожнини рота (безпосередньо або у вигляді комплексів з металами) [5], пригнічуючи гліколітичні ферменти [51]. Біоцидну активність виявляють також розчини КФК та її солі [26]. Результати проведеної [52, 53] порівняльної оцінки антибактеріальної активності АГФС, а також АГФС з добавками антибактеріальних агентів – хлоргексидину (ХГД), цетилпіридинію хлориду (ЦПХ), ізопропілметилфенолу, епігалокатехіна галату відносно *Streptococcus mutans* показали, що найбільш ефективною з вивчених композицій виявилася АГФС + ЦПХ. Автори [53] констатували доцільність подальшого вивчення ГФСА з добавкою ЦПХ як перспективного антикарієсного агента. Дослідження [52, 53] отримали розвиток в роботі [54] на наступному колі антибактеріальних агентів: ДАСФ, НМФФ, АГФС, АГФС + ЦПХ, ХГД. Найбільш висока антибактеріальна активність виявлена для солі срібла ДАСФ, що було пов'язано з синергетичним ефектом іонів срібла і фторид-іонів [54]. Водночас експерименти [46, 55], проведені на найпоширеніших представниках мікрофлори порожнини рота за участю солей АГФС і ГлГФС, демонструють, на думку авторів, відсутність необхідності в посиленні антибактеріальної активності гексафторосилікатів за рахунок спеціальних добавок. Спостерігалось практично повне призупинення зростання стрепто-стафілококової флори і дріжджоподібних грибів, тобто виражений бактеріостатичний ефект. У свою чергу, результати мікробіологічних досліджень *in vitro* [56] демонструють наявність широкого спектра антимікробної дії зразків гелів, що містять ОГФС, причому додавання ефірних масел підсилює вказаний ефект.

Антикарієсна активність. Як уже зазначалося, вибір АГФС як перспективного антикарієсного агента був зумовлений виявленою для АГФС можливістю створювати пролонгований ефект оклюзії відкритих дентинних каналців осадам фториду кальцію [6, 38]. При цьому АГФС розглядали як можливу альтернативу ДАСФ [3]: останній, будучи ефективним ремінералізуючим і антибактеріальним агентом, спричинює небажане фарбування оброблених твердих тканин зубів, в той час як у випадку використання АГФС подібний ефект відсутній [6–8, 38]. У ході систематичних досліджень було показано, що АГФС має деякі дуже цінні властивості: збільшує кислотостійкість зубної емалі та дентину [57], підвищує кристалічність зубної емалі [58, 59]. Зазначимо, що автори [6–8, 38, 52] в експериментах з АГФС використовували синтетичну слину і контролювали процес оклюзії з використанням скануючої електронної мікроскопії (СЕМ), склад осаду визначали методом енергодисперсійного рентгенівського аналізу (ЕДРА), фіксуючи мольне відношення Ca/P – важливий показник стану твердих зубних тканин [60]. Згідно з даними СЕМ, у результаті дії АГФС практично негайно спостерігається ефективна оклюзія тубул дентину, при цьому відношення Ca/P осаду збільшується [6–8, 38]. Зокрема, за даними [6, 38] для утвореного осаду відношення Ca/P = 2,0, що істотно більше, ніж в навколишньому дентині (1,18–1,25) і перевищує значення 1,67 для гідроксиапатиту [60]. Результати ЕДРА [6–8, 38] вказують на включення до складу осаду елементів F, Ca і P і дають змогу розглядати його як суміш фториду кальцію і фторапатиту, стійку в середовищі штучної слини.

У серії публікацій [9, 10, 55, 61–64], узагальнених в дисертаційній роботі [46], представлені результати вивчення гіпосенситивних властивостей гексафторосилікатів амінокислот: ГлГФС, гексафторосиліката проліну (ПрГФС), лізину (ЛізГФС), а також використаних для порівняння АГФС і так званої «Про-Аргін» технології. Дані [46], отримані в експерименті із залученням методів СЕМ, ЕДРА, гістологічного і мікробіологічного аналізу, вказують на те, що найбільш ефективну гіпосенситивну дію (судячи по збільшенню співвідношення Ca/P в області гирл дентинних каналців, глибини формування дентинного обтурата і кількості обтурованих каналців) має ГлГФС. При цьому всі вивчені гексафторосилікати (ПрГФС, ЛізГФС, ГлГФС і АГФС) виявляються помітно більш ефективними, ніж «Про-Аргін» технологія. Гістоморфологічні характеристики пульпи зубів піддослідних щурів після використання АГФС, ГлГФС і «Про-Аргін» технології демонструють певні патогістологічні зміни [63], однак у разі застосування ГлГФС як гіпосенситивного засобу зазначені зміни менш виражені або практично відсутні.

Результати роботи [46] цікаві тим, що її автор вперше продемонстрував диференційований вплив біологічно активного амонійного катіона на гіпосенситивну дію відповідного гексафторосилікату – перехід від «нейтральної» амонійної солі АГФС до «біоактивної» ГлГФС помітно збільшує активність сполуки. Ця сама ідея використана в роботах [65, 66], де як антикарієсні агенти вивчали гексафторосилікати хлоргексидину ($C_{22}H_{32}Cl_2N_{10}$)SiF₆ (ХГГФС), полігексаметиленгуанідинію ($C_{21}H_{45}N_9$) (SiF₆)_{1,5} (ПГГФС), цетилпіридинію ($C_{21}H_{38}N$)₂SiF₆ (ЦПГФС), катіони яких мають виражену антибактеріальну активність. У цю серію сполук як препарати порівняння було включено натрію фторид NaF і АГФС, а також гексафторосилікат піридоксину ($C_8H_{12}NO_3$)₂SiF₆, катіон якого виявляє біоактивність, але не антибактеріального типу. В ході досліджень [65, 66] оцінювали вплив оральних гелів, що містять фторидні препарати, на біохімічні показники пульпи зубів щурів, які отримували карієсогенний раціон (КГР) Стефана [67]. Зокрема, здійснювали контроль зміни мінералізую-

чого індексу (МІ) [68], що представляє собою відношення активностей лужної (ЛФ) і кислотної фосфатаз (КФ):

$$MI = LF/KF, \quad (8)$$

та який є важливим показником стану пульпи зубів. Як випливає з результатів аналізу, поданих на рис. 4, у щурів, які отримували КГР, спостерігали істотне зменшення МІ. Аплікації фторвмісних гелів призвели до нормалізації значень МІ, причому в деяких групах (КГР + 5, КГР + 6) він перевищував показник у контрольних тварин ($77,5 \pm 6,8$, $104,8 \pm 9,4$, $100,5 \pm 9,1$ відповідно).

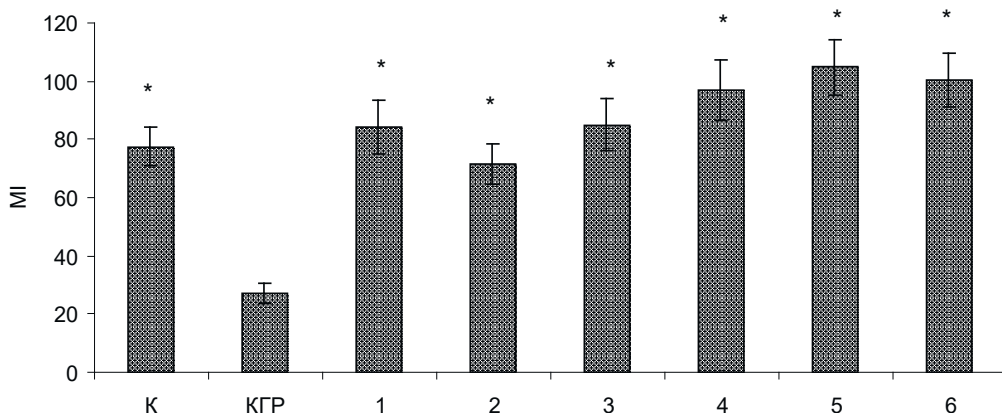


Рис. 4. Показник мінералізуючого індексу (МІ) у щурів, яких утримували на карієсогенному раціоні під впливом гексафторосилікатів

Примітки: К – контроль; 1 – NaF; 2 – $(NH_4)_2SiF_6$; 3 – $(C_{22}H_{32}Cl_2N_{10})SiF_6$; 4 – $(C_{21}H_{45}N_9)(SiF_6)_{1,5}$; 5 – $(C_{21}H_{38}N)_2SiF_6$; 6 – $(C_8H_{12}NO_3)_2SiF_6$; * – різниця з КГР достовірна ($p < 0,05$).

Карієспрофілактичну ефективність (КПЕ) фторпрепаратів визначали за формулою:

$$КПЕ = [(K - O)/K] \times 100\%, \quad (9)$$

де К – число каріозних уражень в середньому на 1 щура, що знаходиться на КГР,

О – число каріозних уражень в середньому на 1 щура, які отримували КГР + фторпрепарат [67].

Судячи з отриманих даних [65, 66], всі вивчені фторпрепарати достовірно зменшують число каріозних уражень та їхню глибину, причому гексафторосилікати достовірно перевищують за всіма показниками фторид натрію. Дані біохімічних тестів (вміст у сироватці крові загального білка і активність лізоциму, біохімічні маркери запалення, «печінкові» маркери) показали практично повну відсутність токсичних ефектів гексафторосилікатів в заданій дозі (1,36 мг фтору/кг на день) також при аплікаційному способі введення [69]. Для ЦПГФС як речовини-лідера в роботі [70] було оцінено вплив дози препарату на величину КПЕ: оральні аплікації гелю, що містить ЦПГФС в дозі 7,5; 15 і 30 мг/кг, мають дозозалежну карієспрофілактичну дію на 31,4; 42,9 і 47,1% відповідно. При цьому достовірно підвищується МІ пульпи зубів, причому, згідно з біохімічними тестами, зазначені дози не мають токсичної дії на організм. У свою чергу, автор [71] продемонстрував ефективність використання ЦПГФС для зниження дисбіозу і запалення пародонту щурів, спричиненого дією КГР, і посилення мінералізуючої здатності кісткової тканини пародонту. Дані [71] дають підставу вважати перспективним використання ЦПГФС для профілактики пародонтиту.

Результати [23] цікаві тим, що КПЕ визначалася для солей з ізомерними катіонами карбоксиметилпіридинію $[n\text{-HO(O)CCH}_2\text{C}_5\text{H}_4\text{NH}]_2\text{SiF}_6$ ($n = 2, 3, 4$; 2-КМПГФС, 3-КМПГФС, 4-КМПГФС), для яких, судячи з даних PASS-прогнозу [72], висока ймовірність вияву протизапальної активності. Встановлено, що в ряду вивчених сполук NaF, АГФС, 2-КМПГФС, 3-КМПГФС, 4-КМПГФС спостерігається достовірне зменшення числа каріозних уражень на 9,1, 27,7, 6,8, 11,4 та 45,5% (рис. 6), тобто 4-КМПГФС демонструє максимальну КПЕ, що перевищує аналогічний показник для NaF в 5 разів. Причому, згідно з [72], саме для 4-карбоксиметилпіридину очікується вияв максимальної протизапальної активності.

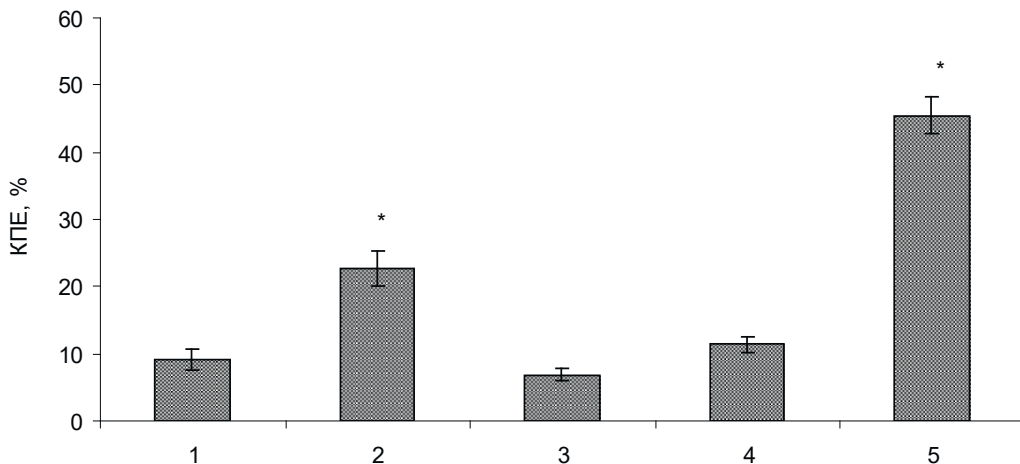


Рис. 5. Карієспрофілактична ефективність (КПЕ, %) дії гексафторосилікатів у щурів, яких утримували на карієсогенному раціоні

Примітки: 1 – NaF; 2 – $(\text{NH}_4)_2\text{SiF}_6$; 3 – 2-КМПГФС; 4 – 3-КМПГФС; 5 – 4-КМПГФС; * – різниця з NaF достовірна ($p < 0,05$).

Результати визначення активності аланінамінотрансферази (АЛТ) вказують на відсутність гепатотоксичних ефектів для всіх вивчених гексафторосилікатів [23]. Високу КПЕ (45,5%) виявлено і для гексафторосилікату 2-аміно-4,6-дигідроксипіримідинію (АПГФС) [73], однак, на відміну від 4-КМПГФС, використання АПГФС супроводжується достовірним підвищенням активності АЛТ (на 39%), що може свідчити про його гепатотоксичну дію. Зазначимо, що для сполук 2-КМПГФС, 3-КМПГФС, 4-КМПГФС і АПГФС в експерименті встановлено пародонтопротекторну активність [74], причому, як і у випадку з даними по КПЕ [23], найбільш ефективним виявляється 4-КМПГФС.

Технологічні аспекти. Відомо, що місцева профілактика карієсу полягає в обробленні поверхні зубів сполуками фтору [75]. З цією метою використовують фторвмісні розчини, пасти, гелі, лаки, цемент. Результати досліджень [45, 65, 66, 70, 71] показали високу антикарієсну активність і мінералізуючий ефект в поєднанні з відносною нешкідливістю в разі ЦПГФС, що зумовило пошук підходящої лікарської форми на основі цього агента. Вибір було зроблено на користь мукозо-адгезивного гелю, склад якого оптимізовано в роботах [76, 77] і включав такі компоненти: ГФСЦП (0,15–0,6%), ефірну олію м'яти (0,1–1,0%), гідроксиетилцелюлозу (1,5–2,0%), гідрогенізовану касторову олію (ПЕГ-40, 0,1–1,0%), сорбітол (5,0–10,0%), натрію бензоат (0,3–0,6%) і воду очищену (до 100%). Запропоновано [77] технологічну схему одержання гелю: композиція має необхідні структурно-механічні характеристики, значення рН

(7,5) регулювали введенням фосфатного буфера, а ефективність дії антимікробного консерванту – натрію бензоату, підтверджена даними мікробіологічних досліджень. Проведені дослідження показали, що КПЕ запропонованої гелевої форми на основі ЦПГФС при однаковому дозуванні по фтору в 1,4 раза вище, ніж у NaF. При дозуванні ЦПГФС в межах 7,5–30 мг/кг [70] препарат не чинить негативного впливу на лейкоцити, рівень гемоглобіну та на активність печінкових маркерів (АЛТ і ЛФ), а також істотно не зменшує активність лізоциму, що вказує на його нешкідливість. Згідно з результатами санітарно-епідеміологічної експертизи (Висновок № 05.03.02-07/49087 від 30. 10. 2015 р.), гель, до складу якого входять ЦПГФС, відповідає вимогам чинного законодавства України і може бути використаний у стоматологічній практиці.

В и с н о в к и

1. Загальні методи синтезу амонієвих гексафторосилікатів включають взаємодію органічної основи або відповідного гідрохлориду в середовищі розчинника (переважно нижчого спирту) з надлишком кремнефтороводневої кислоти.

2. У кристалічних структурах гексафторосилікатів системи водневих зав'язків за участю фторолігандів та Н-донорних фрагментів катіонів виконують основну структуроорганізуючу і стабілізуючу функцію.

3. Розчинність гексафторосилікатів у воді змінюється в широких межах, які визначаються природою амонійного катіона, і в разі солей піридинію антибатно корелює з числом сильних і середніх Н-зав'язків в структурі солі.

4. Ступінь гідролізу гексафторосилікатів в 1×10^{-4} М водних розчинах висока і в окремих випадках досягає практично кількісних значень.

5. Результати визначення гострої токсичності амонієвих гексафторосилікатів дають змогу віднести ці сполуки до класу помірно токсичних речовин (III клас токсичності, $50 < \text{LD}_{50} < 500$) за класифікацією К. К. Сидорова.

6. Всі вивчені амонієві гексафторосилікати виявляють високу карієспрофілактичну активність, достовірно зменшуючи кількість і глибину каріозних уражень за одночасного істотного поліпшення біохімічних параметрів пульпи зубів і кісткової тканини пародонту, причому гексафторосилікати, як правило, достовірно перевищують за всіма показниками фторид натрію.

7. Амонієві гексафторосилікати можуть в перспективі скласти реальну конкуренцію традиційним фторидним препаратам як нові ефективні антикарієсні і гіпосенситивні агенти.

С п и с о к в и к о р и с т а н о ї л і т е р а т у р и

1. *Pitts N. B., Zero D. T., Marsh P. D. et al.* Dental caries // Nature Reviews. Disease Primers. – 2017. – V. 3, N 17030. – P. 1–16. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.30>

2. *Clark M. B., Slayton R. L.* Fluoride use in caries prevention in the primary care setting // Pediatrics. – 2014. – V. 134, N 3. – P. 626–633. <https://doi.org/10.1542/peds.2014-1699>

3. *Rosenblatt A., Stamford T. C. M., Niederman R.* Silver diamine fluoride: a caries “silver-fluoride bullet” // J. Dent. Res. – 2009. – V. 88, N 2. – P. 116–125. <https://doi.org/10.1177/0022034508329406>

4. *Tressaud A., Haufe G.* (Eds.) Fluorine and health: molecular imaging, biomedical materials and pharmaceuticals. – Oxford: Elsevier, 2008. – P. 333–378.

5. *Rošin-Grget K., Peroš K., Šutej I., Bašić K.* The cariostatic mechanisms of fluoride // Acta Med. Acad. – 2013. – V. 42, N 2. – P. 179–188. <https://doi.org/10.5644/ama2006-124.85>

6. *Suge T., Kawasaki A., Ishikawa K. et al.* Ammonium hexafluorosilicate elicits calcium phosphate precipitation and shows continuous dentin tubule occlusion // *Dent. Mater.* – 2008. – V. 24, N 2. – P. 192–198. <https://doi.org/10.1016/j.dental.2007.03.009>

7. *Hosoya Y., Watanabe E., Tadokore K. et al.* Effects of ammonium hexafluorosilicate application on demineralization enamel and dentin of primary teeth // *J. Oral Science.* – 2012. – V. 54, N 3. – P. 267–272.

8. *Hosoya Y., Tadokore K., Otani H. et al.* Effect of ammonium hexafluorosilicate application for arresting caries treatment on demineralized primary tooth enamel // *J. Oral Science.* – 2013. – V. 55, N 2. – P. 115–121.

9. *Брсилян Н. А., Андриасян Л. Г., Арутюнян А. В. и др.* Экспериментальное использование аминокислотных солей гексафторосиликата в качестве гипосенситивного средства для лечения гиперчувствительности дентина // *Вестн. стомат. и челюстно-лицевой хирургии.* – 2011. – Т. 8, № 4. – С. 26–29.

10. *Brsikyan N. A., Andriasyan L. H., Badalyan G. R. et al.* Comparative morphology of dentinal tubules occlusion at the use of different desensitizing agents in experiment // *New Armenian Med. J.* – 2012. – V. 6, N 4. – P. 52–55.

11. *Gelmboldt V. O., Anisimov V. Yu., Fonari M. S., Kravtsov V. Ch.* “Onium” hexafluorosilicates as new potential caries protective agents / The 8th International Conference on Materials Science and Condensed Matter Physics. Abstracts. Chisinau, Moldova, 12–16 September 2016. – P. 128.

12. *Ghazaryan V. V., Fleck M., Petrosyan A. M.* Salts of amino acids with hexafluorosilicate anion // *J. Cryst. Growth.* – 2013. – V. 362. – P. 162–166. <https://doi.org/10.1016/j.jcrysgro.2011.11.017>

13. *Fleck M., Ghazaryan V. V., Petrosyan A. M.* Amino acids hexafluorosilicates – An overview // *Z. Kristallogr.* – 2013. – V. 228. – P. 240–249. <https://doi.org/10.1524/zkri.2013.1604>

14. *Gelmboldt V. O., Koroeva L. V., Ganin Ed. V. et al.* Hexafluorosilicates of bis(carboxypyridinium) and bis(2-carboxyquinolinium) // *J. Fluor. Chem.* – 2008. – V. 129, N 7. – P. 632–636. <https://doi.org/10.1016/j.jfluchem.2008.05.006>

15. *Gelmboldt V. O., Ganin Ed. V., Botoshansky M. M. et al.* Preparation, structure and properties of pyridinium/bipyridinium hexafluorosilicates // *J. Fluorine Chem.* – 2014. – V. 160, N 4. – P. 57–63. <https://doi.org/10.1016/j.jfluchem.2014.01.014>

16. *Гельмбольдт В. О., Анисимов В. Ю., Шишкин И. О. и др.* Гексафторосиликаты 3,5-дизамещенных катионов 1,2,4-триазолия как потенциальные кариспротекторные агенты // *Вестн. фармации.* – 2016. – № 1 (71). – С. 80–86.

17. *Gelmboldt V. O., Anisimov V. Yu., Fonari M. S.* Interaction between hydrofluorosilicic acid and 1,10-phenanthroline: hydrolytic stability of chelate complexes of silicon tetrafluoride with bidentate N-donors // *Russ. J. Inorg. Chem.* – 2016. – V. 61, N 7. – P. 822–825. <https://doi.org/10.1134/S0036023616070056>

18. Пат. на винахід № 111219. Спосіб отримання гексафторосиликату цетилпіридинію / *Гельмбольдт В. О., Анисимов В. Ю., Продан О. В.* – Заявл. 10. 10. 2014; Опубл. 11. 04. 2016; Бюл. № 7.

19. *Gelmboldt V. O., Prodan O. V., Anisimov V. Yu.* Synthesis and characterization of cetylpyridinium hexafluorosilicate as new potential caries protecting agent // *Am. J. Pharm. Tech. Res.* – 2014. – V. 4, N 6. – P. 513–521.

20. Пат. на винахід № 116428. Спосіб одержання гексафторосиликату октенідину / *Гельмбольдт В. О., Анисимов В. Ю., Шишкин І. О.* – Заявл. 16. 03. 2017; Опубл. 12. 03. 2018; Бюл. № 5.

21. Пат. на корисну модель № 84762. Спосіб отримання гексафторосилікатів з гуанідинвмісними катіонами / Гельмбольдт В. О., Анісімов В. Ю., Продан О. В. – Заявл. 06. 06. 2013; Опубл. 25. 10. 2013; Бюл. № 20.
22. *Gelmboldt V. O., Anisimov V. Yu., Prodan O. V.* Hexafluorosilicates with antibacterial active guanidine containing cations // *News of Pharmacy*. – 2014. – № 3 (79). – P. 42–45.
23. *Gelmboldt V. O., Anisimov V. Yu., Shyshkin I. O. et al.* Synthesis, crystal structures, properties and caries prevention efficiency of 2-, 3-, 4-carboxymethylpyridinium hexafluorosilicates // *J. Fluorine Chem.* – 2018. – V. 205, N 1. – P. 15–21. <https://doi.org/10.1016/j.jfluchem.2017.11.004>
24. *Conley B. D., Yearwood B. C., Parkin S., Atwood D. A.* Ammonium hexafluorosilicate salts // *J. Fluor. Chem.* – 2002. – V. 115, N 2. – P. 155–160.
25. *Pevec A., Demšar A.* The variations in hydrogen bonding in hexafluorosilicate salts of protonated methyl substituted pyridines and tetramethylenediamine // *J. Fluor. Chem.* – 2008. – V. 129, N 8. – P. 707–712. <https://doi.org/10.1016/j.jfluchem.2008.06.022>
26. *Гельмбольдт В. О.* «Ониевые» фторосиликаты: структуры, свойства, применения. – Одесса: Астропринт, 2012. – 160 с.
27. *Custelcean R.* Anions in crystal engineering // *Chem. Soc. Rev.* – 2010. – V. 39, N 10. – P. 3675–3685. <https://doi.org/10.1039/b926221k>
28. *Steiner T.* The hydrogen bond in the solid state // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2002. – V. 41, N 1. – P. 48–76.
29. *Jouyban Abolghasem.* Handbook of solubility data for pharmaceuticals. – Boca Raton: CRS Press, 2010. – 538 p.
30. *Головенко Н. Я.* Физико-химическая фармакология. – Одесса: Астропринт, 2004. – 720 с.
31. *Gao H., Shanmugasundaram V., Lee P.* Estimation of aqueous solubility of organic compounds with QSPR approach // *Pharm. Res.* – 2002. – V. 19, N 4. – P. 497–503.
32. *Gelmboldt V. O., Ganin Ed. V., Fonary M. S. et al.* Hexafluorosilicates of bis(aminopyridinium). The relationship between H-bonding system and solubility of salts // *J. Fluor. Chem.* – 2009. – V. 130, N 4 – P. 428–433. <https://doi.org/10.1016/j.jfluchem.2009.01.007>
33. *Gelmboldt V. O.* Effects of hydrogen bonds and the solubility of onium hexafluorosilicates // *Russ. J. Inorg. Chem.* – 2012. – V. 57, N 2. – P. 287–291. <https://doi.org/10.1134/S003602361202009X>
34. *Gelmboldt V. O.* Effect of hydrogen bonding on properties of hexafluorosilicates with heterocyclic cations // *Russ. J. Inorg. Chem.* – 2014. – V. 59, N 2. – P. 79–83. <https://doi.org/10.1134/S003602361202009X>
35. *Zhi-Qiang Zhu, Ming-Yue Jiang, Chang-Ge Zheng, Ji-Chang Xiao.* Efficient synthesis of 1-alkyl-3-methylimidazolium fluorides and possibility of the existence of hydrogen bonding between fluoride anion and C(sp³)-H // *J. Fluor. Chem.* – 2012. – V. 133. – P. 160–162. <https://doi.org/10.1016/j.jfluchem.2011.08.003>
36. *Urbansky E. T.* Fate of fluorosilicate drinking water additives // *Chem. Rev.* – 2002. – V. 102, N 8. – P. 2837–2854.
37. *Li P., Nakanishi K., Kokubo T. et al.* Induction and morphology of hydroxyapatite, precipitated from metastable simulated body fluids on sol-gel prepared silica // *Biomaterials*. – 1993. – V. 14, N 13. – P. 963–968.
38. *Suge T., Kawasaki A., Ishikawa K. et al.* Effect of ammonium hexafluorosilicate on dentin tubule occlusion for the treatment of dentin hypersensitivity // *Am. J. Dent.* – 2006. – V. 19, N 4. – P. 248–252.

39. Гельмбольдт В. О., Анисимов В. Ю., Продан О. В. Гидролиз гексафторосиликатов аммония, карбоксипиридиния и бипиридиния // Одеський мед. журн. – 2013. – № 2 (136). – С. 20–23.
40. Мышляева Л. В., Краснощеков В. В. Аналитическая химия кремния. – М.: Наука, 1972. – 212 с.
41. Gelmboldt V. O., Anisimov V. Yu., Bevz N. Yu., Georgiyants V. A. Development of methods for identification of cetylpyridinium hexafluorosilicate // *Der Pharma Chemica*. – 2016. – V. 8, N 1. – P. 169–173.
42. Anisimov V. Yu., Gelmboldt V. O., Bevz N. Yu., Georgiyants V. A. Development of the quantitative determination method for a new caries-preventive compound // *News of Pharmacy*. – 2016. – N 1 (85). – P. 15–18.
43. Anisimov V. Yu., Gelmboldt V. O., Gubar S. M. et al. The use of the HPLC method for the quantitative determination of cetylpyridinium hexafluorosilicate in a dental gel // *News of Pharmacy*. – 2017. – N 4 (92). – P. 3–9.
44. Доклинические исследования лекарственных средств: Метод. рекомендации / Под ред. А. В. Стефанова. – К.: Авіцена, 2002. – 567 с.
45. Анісімов В. Ю., Продан О. В., Гельмбольдт В. О., Тимчишин О. Л. Оцінка гострої токсичності цетилпіридинію гексафторосилікату // Одеський мед. журн. – 2016. – № 1(153). – С. 30–33.
46. Брсиян Н. А. Обтурирующее влияние гексафторосиликатов некоторых аминокислот на дентинные каналы (экспериментальное исследование): Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.12 – стоматология. – Ереван, 2013. – 22 с.
47. Шишкін І. О., Тимчишин О. Л., Гельмбольдт В. О. Гостра токсичність 4- карбоксиметилпіридинію гексафторосилікату // Фарм. часопис. – 2018. – № 3. – С. 80–84.
48. Ash M., Ash I. Handbook of preservatives. – N.Y.: Synapse Information Resources, Inc., 2004. – P. 277.
49. Karen E., Haneke M. S., Bonnie L. Sodium hexafluorosilicate [CASRN 16893-85-9] and fluorosilicic acid [CASRN 16961-83-4] // Review of toxicological literature. – 2001. – P. 11.
50. Березовская И. В. Классификация химических веществ по параметрам острой токсичности при парентеральных способах введения // Хим.-фарм. журн. – 2003. – Т. 37, № 3. – С. 32–34.
51. Marquis R. E. Antimicrobial actions of fluoride for oral bacteria // *Can. J. Microbiol.* – 1995. – V. 41, N 11. – P. 955–964.
52. 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. – V. 24, N 3. – P. 148–152.
53. Shibata S., Suge T., Kimura T. et al. Antibacterial activity of ammonium hexafluorosilicate solution with antimicrobial agents for the prevention of dentin caries // *Am. J. Dent.* – 2012. – V. 25, N 1. – P. 31–34.
54. Savas S., Kucukyilmaz E., Celik E. U., Ates M. Effects of different antibacterial agents on enamel in a biofilm caries model // *J. Oral Science*. – 2015. – V. 57, N 4. – P. 367–372. <https://doi.org/10.2334/josnusd.57.367>
55. Брсиян Н. А., Мазманян А., Андриасян Л. Г., Арутюнян А. В. Бактериостатические свойства некоторых гипосенситивных средств для лечения гиперчувствительности зубов // *Вестн. стоматол. и челюстно-лицевой хирургии*. – 2012. – Т. 9, № 4. – С. 9–10.
56. Анісімов В. Ю., Гельмбольдт В. О., Половко Н. П., Стрілець О. П. Удосконалення складу карієспрофілактичного гелю // *Укр. біофарм. журн.* – 2018. – № 2 (55). – С. 26–30. <https://doi.org/10.24959/ubphj.18.166>

57. *Kawasaki A., Suge T., Ishikawa K. et al.* Ammonium hexafluorosilicate increased acid resistance of bovine enamel and dentine // *J. Mat. Sci. Mat. Med.* – 2005. – V. 16. – P. 461–466.
58. *Suge T., Ishikawa K., Matsuo T.* Changes in the crystallinity of hydroxyapatite powder and structure of enamel treated with several concentrations of ammonium hexafluorosilicate // *Am. J. Dent.* – 2012. – V. 25, N 5. – P. 299–302.
59. *Suge T., Matsuo T.* Effects of ammonium hexafluorosilicate concentration on crystallinity of hydroxyapatite powder and enamel // *Key. Eng. Mater.* – 2013. – V. 529–530. – P. 526–530. <https://doi.org/10.4028/www.scientific.net/KEM.529-530.526>
60. *Терапевтическая стоматология: Уч. для студентов мед. вузов / Под ред. Е. В. Боровского.* – М.: Медицинское информационное агентство, 2004. – С. 96.
61. *Брсиян Н. А., Андриасян Л. Г., Бадалян Г. Р., Арутюнян А. В.* Элементный состав дентинных канальцев при использовании различных гипосенситивных средств в эксперименте // *Вестн. стомат. и челюстно-лицевой хирургии.* – 2012. – Т. 9, № 1. – С. 26–30.
62. *Брсиян Н. А.* Взаимосвязь морфологических и химических показателей обтурации дентинных канальцев при экспериментальном использовании различных гипосенситивных средств // *Вопр. теор. и клин. мед.* – 2012. – Т. 15, № 6. – С. 31–34.
63. *Брсиян Н. А., Гаспарян Г. В., Андриасян Л. Г. и др.* Морфофункциональное состояние пульпы зубов белых крыс под действием различных гипосенситивных средств в эксперименте // *Вестн. стомат. и челюстно-лицевой хирургии.* – 2012. – Т. 9, № 2–3. – С. 43–50.
64. Патент АМ20110068 Армения. Гексафторосиликаты аминокислот с противокариозной активностью / *Петросян А. М., Казарян В. В., Флэк М., Арутюнян А. В., Андриасян Л. Г., Брсиян Н. А.* – Заявл. 03. 06. 2011; Оpubл. 25. 12. 2012, Бюл. № 12.
65. *Лепский В. В., Анисимов В. Ю., Продан О. В., Гельмбольдт В. О.* Экспериментальная оценка кариеспрофилактической эффективности гексафторосиликатов // *Вісн. стоматології.* – 2015. – № 2. – С. 5–8.
66. *Продан О. В.* Синтез, будова, фізико-хімічні властивості і біологічна активність «онієвих» гексафторосилікатів: Автореф. дис. ... канд. фарм. наук: 15.00.02 – фармацевтична хімія та фармакогнозія. – Львів, 2017. – 20 с.
67. *Левицкий А. П.* Лечебно-профилактические зубные эликсиры: уч. пособие. – Одесса: КП ОГТ, 2010. – 246 с.
68. *Левицкий А. П., Макаренко О. А., Ходаков І. В. та ін.* Ферментативный метод оцінки стану кісткової тканини // *Одеський мед. журн.* – 2006. – № 3. – С. 17–21.
69. *Лепский В. В., Анисимов В. Ю., Продан О. В., Левицкий А. П.* Экспериментальная оценка токсичности гексафторосиликатов // *Одеський мед. журн.* – 2015. – № 5 (151). – С. 28–31.
70. *Анисимов В. Ю., Левицкий А. П., Гельмбольдт В. О.* Кариеспрофилактическая эффективность разных доз цетилпиридиния гексафторосиликата // *Одеський мед. журн.* – 2016. – № 2 (1541). – С. 12–16.
71. *Анисимов В. Ю.* Антидисбиотическое и минерализующее действие цетилпиридиния гексафторосиликата на ткани пародонта крыс, получавших кариесогенный рацион // *Вестн. фармации.* – 2015. – № 4 (70). – С. 81–86.
72. *Продан О. В., Анисимов В. Ю., Кузьмін В. Є., Гельмбольдт В. О.* Оцінка біологічної активності функціоналізованих піридинів і дїпіридинів як потенційних компонентів кариєспротекторних агентів // *Одеський мед. журн.* – 2015. – № 3 (149). – С. 25–29.

73. *Gelmboldt V. O., Anisimov V. Yu., Shyshkin I. O. et al.* Synthesis, structure, and anticaries activity of 2-amino-4,6-dihydroxypyrimidinium hexafluorosilicate // *Pharm. Chem. J.* – 2018. – V. 52, N 7. – P. 606–610. <https://doi.org/10.1007/s11094-018-1868-4>

74. *Анисимов В. Ю.* Пародонтопротекторное действие гексафторосиликатов 2-, 3-, 4-пиридинуксусной кислоты и 2,4-диамино-6-гидроксипиримидина у крыс // *Вестн. фармации.* – 2016. – № 4 (74). – С. 62–67.

75. *Николаев А. И., Ценов Л. М.* Практическая терапевтическая стоматология. – М.: МЕДпресс-информ, 2003. – 560 с.

76. *Анісімов В. Ю., Гельмбольдт В. О., Половко Н. П.* Обґрунтування вибору гелютворювача до складу гелю карієспрофілактичної дії / Зб. наук. праць співробіт. НМАПО ім. П. Л. Шупика. – К., 2015. – Вип. XXIV, Кн. 1. – С. 458–461.

77. Пат. на винахід № 112620. Лікарський засіб у формі гелю для профілактики стоматологічних захворювань / *Анісімов В. Ю., Гельмбольдт В. О., Половко Н. П., Левицький А. П.* – Заявл. 07. 12. 2015; Опубл. 26. 09. 2016, Бюл. № 18.

References

1. *Pitts N. B., Zero D. T., Marsh P. D. et al.* Dental caries // *Nature Reviews. Disease Primers.* – 2017. – V. 3, N 17030. – P. 1–16. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.30>

2. *Clark M. B., Slayton R. L.* Fluoride use in caries prevention in the primary care setting // *Pediatrics.* – 2014. – V. 134, N 3. – P. 626–633. <https://doi.org/10.1542/peds.2014-1699>

3. *Rosenblatt A., Stamford T. C. M., Niederman R.* Silver diamine fluoride: a caries “silver-fluoride bullet” // *J. Dent. Res.* – 2009. – V. 88, N 2. – P. 116–125. <https://doi.org/10.1177/0022034508329406>

4. *Tressaud A., Haufe G.* (Eds.) Fluorine and health: molecular imaging, biomedical materials and pharmaceuticals. – Oxford: Elsevier, 2008. – P. 333–378.

5. *Rošin-Grget K., Peroš K., Šutej I., Bašić K.* The cariostatic mechanisms of fluoride // *Acta Med. Acad.* – 2013. – V. 42, N 2. – P. 179–188. <https://doi.org/10.5644/ama2006-124.85>

6. *Suge T., Kawasaki A., Ishikawa K. et al.* Ammonium hexafluorosilicate elicits calcium phosphate precipitation and shows continuous dentin tubule occlusion // *Dent. Mater.* – 2008. – V. 24, N 2. – P. 192–198. <https://doi.org/10.1016/j.dental.2007.03.009>

7. *Hosoya Y., Watanabe E., Tadokore K. et al.* Effects of ammonium hexafluorosilicate application on demineralization enamel and dentin of primary teeth // *J. Oral Science.* – 2012. – V. 54, N 3. – P. 267–272.

8. *Hosoya Y., Tadokore K., Otani H. et al.* Effect of ammonium hexafluorosilicate application for arresting caries treatment on demineralized primary tooth enamel // *J. Oral Science.* – 2013. – V. 55, N 2. – P. 115–121.

9. *Brsikyan N. A., Andriasyan L. H., Arutyunyan A. V. i dr.* Eksperimental'noye ispol'zovaniye aminokislotnykh soley geksafторосиликата v kachestve giposensitivnogo sredstva dlya lecheniya giperchuvstvitel'nosti dentina // *Vestn. stomatol. i chelyustno-litseyvoy khirurgii.* – 2011. – T. 8, № 4. – S. 26–29.

10. *Brsikyan N. A., Andriasyan L. H., Badalyan G. R. et al.* Comparative morphology of dentinal tubules occlusion at the use of different desensitizing agents in experiment // *New Armenian Med. J.* – 2012. – V. 6, N 4. – P. 52–55.

11. *Gelmboldt V. O., Anisimov V. Yu., Fonari M. S., Kravtsov V. Ch.* “Onium” hexafluorosilicates as new potential caries protective agents // *The 8th International Conference on Materials Science and Condensed Matter Physics. Abstracts.* Chisinau, Moldova, 12–16 September 2016. – P. 128.

12. *Ghazaryan V. V., Fleck M., Petrosyan A. M.* Salts of amino acids with hexafluorosilicate anion // *J. Cryst. Growth.* – 2013. – V. 362. – P. 162–166. <https://doi.org/10.1016/j.jcrysgro.2011.11.017>
13. *Fleck M., Ghazaryan V. V., Petrosyan A. M.* Amino acids hexafluorosilicates – An overview // *Z. Kristallogr.* – 2013. – V. 228. – P. 240–249. <https://doi.org/10.1524/zkri.2013.1604>
14. *Gelmboldt V. O., Koroeva L. V., Ganin Ed. V. et al.* Hexafluorosilicates of bis(carboxypyridinium) and bis(2-carboxyquinolinium) // *J. Fluor. Chem.* – 2008. – V. 129, N 7. – P. 632–636. <https://doi.org/10.1016/j.jfluchem.2008.05.006>
15. *Gelmboldt V. O., Ganin Ed. V., Botoshansky M. M. et al.* Preparation, structure and properties of pyridinium/bipyridinium hexafluorosilicates // *J. Fluorine Chem.* – 2014. – V. 160, N 4. – P. 57–63. <https://doi.org/10.1016/j.jfluchem.2014.01.014>
16. *Gelmboldt V. O., Anisimov V. Yu., Shishkin I. O. i dr.* Geksaftorosilikaty 3,5-dizameshchennykh kationov 1,2,4-triazoliya kak potentsial'nyye kariyesprotektornyye agenty // *Vestnik farmatsii.* – 2016. – № 1 (71). – S. 80–86.
17. *Gelmboldt V. O., Anisimov V. Yu., Fonari M. S.* Interaction between hydrofluorosilicic acid and 1,10-phenanthroline: hydrolytic stability of chelate complexes of silicon tetrafluoride with bidentate N-donors // *Russ. J. Inorg. Chem.* – 2016. – V. 61, N 7. – P. 822–825. <https://doi.org/10.1134/S0036023616070056>
18. Pat. na vynakhid № 111219. Sposib otrymannya heksaftorosylikatu tsetylpirydyinyu / *Gelmboldt V. O., Anisimov V. Yu., Prodan O. V.* – Zayavl. 10. 10. 2014; Opubl. 11. 04. 2016; Byul. № 7.
19. *Gelmboldt V. O., Prodan O. V., Anisimov V. Yu.* Synthesis and characterization of cetylpyridinium hexafluorosilicate as new potential caries protecting agent // *Am. J. PharmTech. Res.* – 2014. – V. 4, N 6. – P. 513–521.
20. Pat. na vynakhid № 116428. Sposib oderzhannya heksaftorosylikatu oktenidynu / *Gelmboldt V. O., Anisimov V. Yu., Shyshkin I. O.* – Zayavl. 16. 03. 2017; Opubl. 12. 03. 2018; Byul. № 5.
21. Pat. na korysnu model № 84762. Sposib otrymannya heksaftorosylikativ z huanidynvmisnymy kationamy / *Gelmboldt V. O., Anisimov V. Yu., Prodan O. V.* – Zayavl. 06. 06. 2013; Opubl. 25. 10. 2013; Byul. № 20.
22. *Gelmboldt V. O., Anisimov V. Yu., Prodan O. V.* Hexafluorosilicates with antibacterial active guanidine containing cations // *News of Pharmacy.* – 2014. – N 3 (79). – P. 42–45.
23. *Gelmboldt V. O., Anisimov V. Yu., Shyshkin I. O. et al.* Synthesis, crystal structures, properties and caries prevention efficiency of 2-, 3-, 4-carboxymethylpyridinium hexafluorosilicates // *J. Fluorine Chem.* – 2018. – V. 205, N 1. – P. 15–21. <https://doi.org/10.1016/j.jfluchem.2017.11.004>
24. *Conley B. D., Yearwood B. C., Parkin S., Atwood D. A.* Ammonium hexafluorosilicate salts // *J. Fluor. Chem.* – 2002. – V. 115, N 2. – P. 155–160.
25. *Pevec A., Demšar A.* The variations in hydrogen bonding in hexafluorosilicate salts of protonated methyl substituted pyridines and tetramethylenediamine // *J. Fluor. Chem.* – 2008. – V. 129, N 8. – P. 707–712. <https://doi.org/10.1016/j.jfluchem.2008.06.022>
26. *Gelmboldt V. O.* «Oniyeviyе» ftorosilikaty: struktury, svoystva, primeneniya. – Odessa: Astroprint, 2012. – 160 s.
27. *Custelcean R.* Anions in crystal engineering // *Chem. Soc. Rev.* – 2010. – V. 39, N 10. – P. 3675–3685. <https://doi.org/10.1039/b926221k>
28. *Steiner T.* The hydrogen bond in the solid state // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2002. – V. 41, N 1. – P. 48–76.

29. *Jouyban Abolghasem*. Handbook of solubility data for pharmaceuticals. – Boca Raton: CRS Press, 2010. – 538 p.
30. *Golovenko N. Ya*. Fiziko-khimicheskaya farmakologiya. – Odessa: Astroprint, 2004. – 720 s.
31. *Gao H., Shanmugasundaram V., Lee P.* Estimation of aqueous solubility of organic compounds with QSPR approach // *Pharm. Res.* – 2002. – V. 19, N 4. – P. 497–503.
32. *Gelmboldt V. O., Ganin Ed. V., Fonary M. S. et al.* Hexafluorosilicates of bis(aminopyridinium). The relationship between H-bonding system and solubility of salts // *J. Fluor. Chem.* – 2009. – V. 130, N. 4 – P. 428–433. <https://doi.org/10.1016/j.jfluchem.2009.01.007>
33. *Gelmboldt V. O.* Effects of hydrogen bonds and the solubility of onium hexafluorosilicates // *Russ. J. Inorg. Chem.* – 2012. – V. 57, N 2. – P. 287–291. <https://doi.org/10.1134/S003602361202009X>
34. *Gelmboldt V. O.* Effect of hydrogen bonding on properties of hexafluorosilicates with heterocyclic cations // *Russ. J. Inorg. Chem.* – 2014. – V. 59, N 2. – P. 79–83. <https://doi.org/10.1134/S003602361202009X>
35. *Zhi-Qiang Zhu, Ming-Yue Jiang, Chang-Ge Zheng, Ji-Chang Xiao.* Efficient synthesis of 1-alkyl-3-methylimidazolium fluorides and possibility of the existence of hydrogen bonding between fluoride anion and C(sp³)-H // *J. Fluor. Chem.* – 2012. – V. 133. – P. 160–162. <https://doi.org/10.1016/j.jfluchem.2011.08.003>
36. *Urbansky E. T.* Fate of fluorosilicate drinking water additives // *Chem. Rev.* – 2002. – V. 102, N 8. – P. 2837–2854.
37. *Li P., Nakanishi K., Kokubo T. et al.* Induction and morphology of hydroxyapatite, precipitated from metastable simulated body fluids on sol-gel prepared silica // *Biomaterials.* – 1993. – V. 14, N 13. – P. 963–968.
38. *Suge T., Kawasaki A., Ishikawa K. et al.* Effect of ammonium hexafluorosilicate on dentin tubule occlusion for the treatment of dentin hypersensitivity // *Am. J. Dent.* – 2006. – V. 19, N 4. – P. 248–252.
39. *Gelmboldt V. O., Anisimov V. Yu., Prodan O. V.* Gidroliz geksaftorosilikatov ammoniya, karboksipiridiniya i bipiridiniya // *Odeskiy med. zhurn.* – 2013. – № 2 (136). – S. 20–23.
40. *Myshlyayeva L. V., Krasnoshchekov V. V.* Analiticheskaya khimiya kremniya. – M.: Nauka, 1972. – 212 s.
41. *Gelmboldt V. O., Anisimov V. Yu., Bevz N. Yu., Georgiyants V. A.* Development of methods for identification of cetylpyridinium hexafluorosilicate // *Der Pharma Chemica.* – 2016. – V. 8, N 1. – P. 169–173.
42. *Anisimov V. Yu., Gelmboldt V. O., Bevz N. Yu., Georgiyants V. A.* Development of the quantitative determination method for a new caries-preventive compound // *News of Pharmacy.* – 2016. – N 1 (85). – P. 15–18.
43. *Anisimov V. Yu., Gelmboldt V. O., Gubar S. M. et al.* The use of the HPLC method for the quantitative determination of cetylpyridinium hexafluorosilicate in a dental gel // *News of Pharmacy.* – 2017. – N 4 (92). – P. 3–9.
44. *Doklinicheskiye issledovaniya lekarstvennykh sredstv: Metod, rekomendatsii / Pod red. A. V. Stefanova.* – K.: Avitsena, 2002. – 567 s.
45. *Anisimov V. Yu., Prodan O. V., Gelmboldt V. O., Tymchyshyn O. L.* Otsinka hostroyi toksychnosti tsetylpirydyniu heksaftorosylykatu // *Odeskiy med. zhurn.* – 2016. – № 1 (153). – S. 30–33.

46. *Brsikyan N. A.* Obturiruyushcheye vliyaniye geksaftorsilikatov nekotorykh aminokislot na dentinnyye kanal'tsy (eksperimental'noye issledovaniye): Avtoref. dis. ... kand. med. nauk: 14.00.12 – stomatologiya. – Yerevan, 2013. – 22 s.
47. *Shyshkin I. O., Tymchyshyn O. L., Gelmboldt V. O.* Hostra toksychnist' 4-karboksymetylpirydynyu heksaftorosylikatu // *Farm. chasopys.* – 2018. – № 3. – S. 80–84.
48. *Ash M., Ash I.* Handbook of preservatives. – N.Y.: Synapse Information Resources, Inc., 2004. – P. 277.
49. *Karen E., Haneke M. S., Bonnie L.* Sodium hexafluorosilicate [CASRN 16893-85-9] and fluorosilicic acid [CASRN 16961-83-4] // Review of toxicological literature. – 2001. – P. 11.
50. *Berezovskaya I. V.* Klassifikatsiya khimicheskikh veshchestv po parametram ostroy toksichnosti pri parenteral'nykh sposobakh vvedeniya // *Khim.-farm. zhurn.* – 2003. – T. 37, № 3. – S. 32–34.
51. *Marquis R. E.* Antimicrobial actions of fluoride for oral bacteria // *Can. J. Microbiol.* – 1995. – V. 41, N 11. – P. 955–964.
52. *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. – V. 24, N 3. – P. 148–152.
53. *Shibata S., Suge T., Kimura T. et al.* Antibacterial activity of ammonium hexafluorosilicate solution with antimicrobial agents for the prevention of dentin caries // *Am. J. Dent.* – 2012. – V. 25, N 1. – P. 31–34.
54. *Savas S., Kucukyilmaz E., Celik E. U., Ates M.* Effects of different antibacterial agents on enamel in a biofilm caries model // *J. Oral Science.* – 2015. – V. 57, N 4. – P. 367–372. <https://doi.org/10.2334/josnusd.57.367>
55. *Brsikyan N. A., Mazmanyanyan A., Andriasyan L. G., Arutyunyan A. V.* Bakteriostaticheskiye svoystva nekotorykh giposensitivnykh sredstv dlya lecheniya giperchuvstvitel'nosti zubov // *Vestn. stomatol. i chelyustno-litsevoy khirurgii.* – 2012. – T. 9, № 4. – S. 9–10.
56. *Anisimov V. Yu., Gelmboldt V. O., Polovko N. P., Strilets O. P.* Udoskonalennyya skladu kariyeprofilaktychnoho helyu // *Ukr. biofarm. zhurn.* – 2018. – № 2 (55). – S. 26–30. <https://doi.org/10.24959/ubphj.18.166>
57. *Kawasaki A., Suge T., Ishikawa K. et al.* Ammonium hexafluorosilicate increased acid resistance of bovine enamel and dentine // *J. Mat. Sci. Mat. Med.* – 2005. – V. 16. – P. 461–466.
58. *Suge T., Ishikawa K., Matsuo T.* Changes in the crystallinity of hydroxyapatite powder and structure of enamel treated with several concentrations of ammonium hexafluorosilicate // *Am. J. Dent.* – 2012. – V. 25, N 5. – P. 299–302.
59. *Suge T., Matsuo T.* Effects of ammonium hexafluorosilicate concentration on crystallinity of hydroxyapatite powder and enamel // *Key. Eng. Mater.* – 2013. – V. 529–530. – P. 526–530. <https://doi.org/10.4028/www.scientific.net/KEM.529-530.526>
60. *Terapevticheskaya stomatologiya: Uch. dlya studentov meditsinskikh vuzov / Pod red. Ye. V. Borovskogo.* – M.: Meditsinskoye informatsionnoye agentstvo, 2004. – S. 96.
61. *Brsikyan N. A., Andriasyan L. G., Badalyan G. R., Arutyunyan A. V.* Elementnyy sostav dentinnykh kanal'tsev pri ispol'zovanii razlichnykh giposensitivnykh sredstv v eksperimente // *Vestn. stomatol. i chelyustno-litsevoy khirurgii.* – 2012. – T. 9, № 1. – S. 26–30.
62. *Brsikyan N. A.* Vzaimosvyaz morfologicheskikh i khimicheskikh pokazateley obturata dentinnykh kanal'tsev pri eksperimental'nom ispol'zovanii razlichnykh giposensitivnykh sredstv // *Vopr. teor. i klin. med.* – 2012. – T. 15, № 6. – S. 31–34.

63. *Brsikyan N. A., Gasparyan G. V., Andriasyan L. G. i dr.* Morfofunktsional'noye sostoyaniye pul'py zubov belyx krysh pod deystviyem razlichnykh giposensitivnykh sredstv v eksperimente // *Vestn. stomatol. i chelyustno-litseyvoy khirurgii.* – 2012. – T. 9, № 2–3. – S. 43–50.
64. Patent AM20110068 Armeniya. Geksaftorsilikaty aminokislot s protivokarioznoy aktivnost'yu / *Petrosyan A. M., Kazaryan V. V., Flek M., Arutyunyan A. V., Andriasyan L. G., Brsikyan N. A.* – Zayavl. 03. 06. 2011; Opubl. 25. 12. 2012, Byul. № 12.
65. *Lepskiy V. V., Anisimov V. Yu., Prodan O. V., Gelmboldt V. O.* Eksperimental'naya otsenka kariyesprofilakticheskoy effektivnosti geksaftorosilikatov // *Visn. stomatologiy.* – 2015. – № 2. – S. 5–8.
66. *Prodan O. V.* Syntez, budova, fizyko-khimichni vlastyivosti i biolohichna aktyvnist' «oniyevykh» heksaftorosylikativ: Avtoref. dys. ... kand. farm. nauk: 15.00.02 – farmatsevtichna khimiya ta farmakohnoziya. – Lviv, 2017. – 20 s.
67. *Levitskiy A. P.* Lechebno-profilakticheskiye zubnyye eliksiry: uch. posobiye. – Odessa: KP OGT, 2010. – 246 s.
68. *Levitskiy A. P., Makarenko O. A., Khodakov I. V. ta in.* Fermentativnyy metod otsinky stanu kistkovoyi tkanyiny // *Odeskiy med. zhurn.* – 2006. – № 3. – S. 17–21.
69. *Lepskiy V. V., Anisimov V. Yu., Prodan O. V., Levitskiy A. P.* Eksperimental'naya otsenka toksichnosti geksaftorosilikatov // *Odeskiy med. zhurn.* – 2015. – № 5 (151). – S. 28–31.
70. *Anisimov V. Yu., Levitskiy A. P., Gelmboldt V. O.* Kariyesprofilakticheskaya effektivnost' raznykh doz tsetilpiridiniya geksaftorsilikata // *Odeskiy med. zhurn.* – 2016. – № 2 (1541). – S. 12–16.
71. *Anisimov V. Yu.* Antidisbioticheskoye i mineralizuyushcheye deystviye tsetilpiridiniya geksaftorsilikata na tkani parodonta krysh, poluchavshikh kariyesogennyuy ratsion // *Vestn. farmatsii.* – 2015. – № 4 (70). – S. 81–86.
72. *Prodan O. V., Anisimov V. Yu., Kuz'min V. E., Gelmboldt V. O.* Otsinka biolohichnoy aktyvnosti funktsionalizovanykh pirydyniv i dypirydyniv yak potentsiynykh komponentiv kariyesprotektornykh ahentiv // *Odeskiy med. zhurn.* – 2015. – № 3 (149). – S. 25–29.
73. *Gelmboldt V. O., Anisimov V. u., Shyshkin I. O. et al.* Synthesis, structure, and anticaries activity of 2-amino-4,6-dihydroxypyrimidinium hexafluorosilicate // *Pharm. Chem. J.* – 2018. – V. 52, N 7. – P. 606–610. <https://doi.org/10.1007/s11094-018-1868-4>
74. *Anisimov V. Yu.* Parodontoprotektoynoye deystviye geksaftorosilikatov 2-, 3-, 4-piridinuskusnoy kisloty i 2,4-diamino-6-gidroksipirimidina u krysh // *Vestn. farmatsii.* – 2016. – № 4 (74). – S. 62–67.
75. *Nikolayev A. I., Tsepov L. M.* Prakticheskaya terapevticheskaya stomatologiya. – M.: MEDpress-inform, 2003. – 560 s.
76. *Anisimov V. Yu., Gelmboldt V. O., Polovko N. P.* Obhruntuvannya vyboru helevtoryuvacha do skladu helyu kariyesprofilaktychnoyi diyi // *Zb. nauk. prats' spivrobit. NMAPO im. P. L. Shupyka.* – Kyiv, 2015. – Vyp. XXIV, Kn. 1. – S. 458–461.
77. Pat. na vynakhid № 112620. Likars'kyu zasib u formi helyu dlya profilaktyky stomatolohichnykh zakhvoryuvan' / *Anisimov V. Yu., Gelmboldt V. O., Polovko N. P., Levitskiy A. P.* – Zayavl. 07. 12. 2015; Opubl. 26. 09. 2016, Byul. № 18.

Надійшла до редакції 27 листопада 2018 р.

Прийнято до друку 4 грудня 2018 р.

В. О. Гельмбольдт (<https://orcid.org/0000-0001-8492-964X>),

В. Ю. Анісімов (<https://orcid.org/0000-0003-4760-818X>)

Одеський національний медичний університет

АМОНІЄВИ ГЕКСАФТОРОСИЛІКАТИ: НОВИЙ ТИП АНТИКАРІЄСНИХ АГЕНТІВ

Ключові слова: карієс, амонієві гексафторосилікати, синтез, будова, розчинність, біологічна активність

А Н О Т А Ц І Я

Як відомо, карієс зубів є одним з найпоширеніших захворювань; для дитячого віку ця патологія посідає перше місце серед хронічних захворювань і має характер пандемії. У сучасному арсеналі засобів лікування і профілактики карієсу лідируючі позиції займають фторидні препарати – натрію, калію фториди, олова дифторид, натрію монофторфосфат, діамінсрібла фторид. В останні десятиліття як перспективних антикарієсних і гіпосенситивних агентів активно вивчають амонію гексафторосилікат і гексафторосилікати органічних амонієвих катіонів, що мають певні перевагами порівняно з традиційними фторидними препаратами.

Метою цього огляду є систематизація та аналіз даних літератури, що відображають існуючий досвід в області методів синтезу, вивчення будови, фізико-хімічних властивостей і біологічної активності амонієвих гексафторосилікатів як потенційних антикарієсних агентів.

Загальний метод синтезу амонієвих гексафторосилікатів – взаємодія відповідної основи або її солі в середовищі метанолу, етанолу або іншого розчинника зі стехіометричною або надмірною кількістю кремнефтороводневої кислоти. Описано структуру амонієвих гексафторосилікатів, які є типовими супрамолекулярними сполуками. На прикладі гексафторосилікатів піридинію було продемонстровано зв'язок між розчинністю у воді та структурними характеристиками солей. Для сполуки цетилпіридинію гексафторосилікату запропоновано методи ідентифікації. Наведено результати визначення гострої токсичності для ряду гексафторосилікатів в експериментах на тваринах. Проведено дослідження антибактеріальної активності гексафторосилікатів. Показано, що гексафторосилікати достовірно зменшують кількість каріозних уражень та їх глибину і достовірно перевищують за всіма показниками фторид натрію. Продемонстрована доцільність їх використання для профілактики пародонтиту. Запропоновано технологічну схему отримання гелю, що містить цетилпіридинію гексафторосилікат.

Загальні методи синтезу амонієвих гексафторосилікатів включають взаємодію органічної основи або відповідного гідрохлориду в середовищі розчинника з надлишком кремнефтороводневої кислоти. У кристалічних структурах гексафторосилікатів системи водневих зав'язків за участю фторолігандів та Н-донорних фрагментів катіонів виконують основну структуроорганізуючу і стабілізуючу функцію. Розчинність гексафторосилікатів у воді змінюється в широких межах, які визначаються природою амонійного катіона, і в разі солей піридинію антибатно корелює з кількістю сильних і середніх Н-зав'язків у структурі солі. Ступінь гідролізу гексафторосилікатів в $1 \cdot 10^{-4}$ М водних розчинах висока і в окремих випадках досягає практично кількісних значень. Результати визначення гострої токсичності амонієвих гексафторосилікатів дають змогу віднести ці сполуки до класу помірно токсичних речовин. Всі вивчені амонієві гексафторосилікати виявляють високу карієспрофілактичну активність, достовірно зменшуючи кількість і глибину каріозних уражень при одночасному істотному поліпшенні біохімічних параметрів пульпи зубів і кісткової тканини пародонту. Амонієві гексафторосилікати можуть бути застосовані як нові ефективні антикарієсні і гіпосенситивні агенти.

В. О. Гельмбольдт (<https://orcid.org/0000-0001-8492-964X>),

В. Ю. Анисимов (<https://orcid.org/0000-0003-4760-818X>)

Одесский национальный медицинский университет

АММОНИЯ ГЕКСАФТОРОСИЛИКАТЫ: НОВЫЙ ТИП АНТИКАРИЕСНЫХ АГЕНТОВ

Ключевые слова: кариес, аммониевые гексафторосиликаты, синтез, строение, растворимость, биологическая активность

АННОТАЦИЯ

Как известно, кариес зубов является одним из наиболее распространенных заболеваний; для детского возраста эта патология занимает первое место среди хронических заболеваний и имеет характер пандемии. В современном арсенале средств лечения и профилактики кариеса лидирующие позиции занимают фторидные препараты – натрия, калия фториды, олова дифторид, натрия монофторфосфат, диамминсеребра фторид. В последние десятилетия в качестве перспективных антикариесных и гипосенситивных агентов активно изучают аммония гексафторосиликат и гексафторосиликаты органических аммониевых катионов, обладающих определенными преимуществами по сравнению с традиционными фторидными препаратами.

Целью этого обзора является систематизация и анализ данных литературы, отражающих существующий опыт в области методов синтеза, изучения строения, физико-химических свойств и биологической активности аммониевых гексафторосиликатов как потенциальных антикариесных агентов.

Общий метод синтеза аммониевых гексафторосиликатов – взаимодействие соответствующего основания или ее соли в среде метанола, этанола или другого растворителя со стехиометрическим или избыточным количеством кремнефтороводородной кислоты. Описана структура аммониевых гексафторосиликатов, которые являются типичными супрамолекулярными соединениями. На примере гексафторосиликатов пиридиния была продемонстрирована связь между растворимостью в воде и структурными характеристиками солей. Для соединения цетилпиридиния гексафторосиликата были предложены методы идентификации. Приведены результаты определения острой токсичности для ряда гексафторосиликатов в экспериментах на животных. Описаны исследования антибактериальной активности гексафторосиликатов. Показано, что гексафторосиликаты достоверно уменьшают число кариозных поражений и их глубину, и достоверно превышают по всем показателям фторид натрия. Продемонстрирована целесообразность их использования для профилактики пародонтита. Предложена технологическая схема получения геля, содержащего цетилпиридиния гексафторосиликат.

Общие методы синтеза аммониевых гексафторосиликатов включают взаимодействие органического основания или соответствующего гидрохлорида в среде растворителя с избытком кремнефтороводородной кислоты. В кристаллических структурах гексафторосиликатов системы водородных связей с участием фторолигандов и Н-донорных фрагментов катионов выполняют основную структурообразующую и стабилизирующую функцию. Растворимость гексафторосиликатов в воде меняется в широких пределах, которые определяются природой аммонийного катиона, и в случае солей пиридиния антибатно коррелирует с числом сильных и средних Н-связей в структуре соли. Степень гидролиза гексафторосиликатов в $1 \cdot 10^{-4}$ М водных растворах высокая и в отдельных случаях достигает практически количественных значений. Результаты определения острой токсичности аммониевых гексафторосиликатов позволяют отнести эти соединения к классу умеренно токсичных веществ. Все изученные аммония гексафторосиликаты проявляют высокую кариеспрофилактическую активность, достоверно уменьшая число и глубину кариозных поражений при одновременном существенном улучшении биохимических параметров пульпы зубов и костной ткани пародонта. Аммония гексафторосиликаты могут быть применены в качестве новых эффективных антикариесных и гипосенситивных агентов.

V. O. Gelmboldt (<https://orcid.org/0000-0001-8492-964X>),

V. Yu. Anisimov (<https://orcid.org/0000-0003-4760-818X>)

Odessa National Medical University

AMMONIUM HEXAFLUOROSILICATES: A NEW TYPE OF ANTI-CARIES AGENTS

Key words: caries, ammonium hexafluorosilicates, synthesis, structure, solubility, biological activity

ABSTRACT

It is known that dental caries is one of the most common diseases; for children, this pathology ranks first among chronic diseases and has the character of a pandemic. In the modern arsenal of means for the treatment and prevention of caries, fluoride preparations – sodium, potassium fluoride, tin difluoride, sodium monofluoridephosphate, diammine silver fluoride – occupy the leading positions. In recent decades, ammonium hexafluorosilicate and hexafluorosilicates of organic ammonium cations, which have certain advantages over traditional fluoride preparations, have been actively studied as promising anti-caries and hypo-sensitive agents.

The aim of this review is to systematize and analyze literature data, reflecting existing experience in the field of synthesis methods, studying the structure, physicochemical properties and biological activity of ammonium hexafluorosilicates as potential anti-caries agents.

The general method for the synthesis of ammonium hexafluorosilicates is the interaction of the corresponding base, or its salt, in methanol, ethanol or another solvent with stoichiometric or excess amount of hydrofluoric acid. The structure of ammonium hexafluorosilicates, which are typical supramolecular compounds, is described. Using the example of pyridinium hexafluorosilicates, the relationship between water solubility and structural characteristics of salts was demonstrated. Identification methods have been proposed for the combination of cetylpyridinium hexafluorosilicate. The results of determination of acute toxicity for a number of hexafluorosilicates in animal experiments are given. Studies of the antibacterial activity of hexafluorosilicates are described. It is shown that hexafluorosilicates significantly reduce the number of carious lesions and their depth, and significantly exceed sodium fluoride in all indicators. The feasibility of their use for the prevention of periodontitis is demonstrated. A technological scheme for obtaining a gel containing cetylpyridinium hexafluoro silicate has been proposed.

General methods for the synthesis of ammonium hexafluorosilicates include the interaction of an organic base or the corresponding hydrochloride in a solvent medium with an excess of hydrofluoric acid silica. In the crystal structures of hexafluorosilicates, hydrogen bond systems with the participation of fluorine ligands and H-donor fragments of cations perform the main structure-forming and stabilizing function. The solubility of hexafluorosilicates in water varies widely, which is determined by the nature of the ammonium cation and, in the case of pyridinium salts, is antibatically correlated with the number of strong and medium H-bonds in the salt structure. The degree of hydrolysis of hexafluoro silicates in $1 \cdot 10^{-4}$ M aqueous solutions is high and in some cases reaches practically quantitative values. The results of the determination of the acute toxicity of ammonium hexafluorosilicates make it possible to classify these compounds as moderately toxic substances. All studied ammonium hexafluorosilicates exhibit high caries preventive activity, significantly reducing the number and depth of carious lesions, while simultaneously significantly improving the biochemical parameters of dental pulp and periodontal bone tissue. Ammonium hexafluorosilicates can be used as new effective anti-caries and hypo-sensitive agents.

Електронна адреса для листування з авторами: vgelmboldt@te.net.ua

(Гельмбольдт В. О.)