

КАРІЄСПРОФІЛАКТИЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ**2-,3-,4-АМІНОФЕНІЛОЦТОВИХ КИСЛОТ ГЕКСАФТОРОСИЛКАТІВ****Ключові слова:** антикарієсні агенти, 2-,3-,4-амінофенілоцтової кислоти

гексафторосилкати, карієспрофілактична ефективність

АНОТАЦІЯ

Останніми роками як нові потенційні антикарієсні агенти активно вивчають амонієві гексафторосилкати, які можуть у перспективі становити конкуренцію традиційним фторидним препаратам. Фармакологічний потенціал гексафторосилкатів зі заміщеними катіонами феніламонію залишається недослідженим. Мета роботи – вивчення карієспрофілактичної ефективності 2-,3-,4-амінофенілоцтових кислот гексафторосилкатів в експерименті на моделі експериментального карієсу.

2-,3-,4-Амінофенілоцтових кислот гексафторосилкати (I–III, відповідно) було синтезовано за запропонованою раніше методикою, референс-препарати – NaF та $(\text{NH}_4)_2\text{SiF}_6$. Досліджувані препарати наносили на зуби та ясна щурів у складі гелю на основі Na-солі карбоксиметилцелюлози. У пульпі різців визначали активність лужної і кислій фосфатаз та розраховували мінералізуючий індекс. Підраховували кількість і глибину каріозних уражень зубів та обчислювали карієспрофілактичну ефективність. У гомогенаті альвеолярної кістки визначали концентрацію іонів кальцію, у гомогенаті слизової оболонки порожнини рота визначали рівень малонового діальдегіду, активність еластази, уреазу і лізоциму.

Встановлено, що карієспрофілактична ефективність NaF, $(\text{NH}_4)_2\text{SiF}_6$, I–III становить 38,1%, 33,3%, 28,6%, 59,5%, 64,3%, тобто протикаріозний ефект сполук II і III перевищує аналогічний показник NaF більш ніж у 1,6 і 1,7 рази відповідно. Результати визначення активності фосфатаз у пульпі різців показали, що I–III практично повністю нормалізують мінералізуючий індекс. Сполуки I–III забезпечують ефективне зниження маркерів запалення, причому максимальний ефект досягається у разі використання гелів за участю сполук II і III. Вивчені фторпрепарати знижують активність уреазу; для всіх гексафторосилкатів виявляється більш ефективною порівняно з референс-препаратом – NaF. Всі гексафторосилкати значною мірою повертають активність лізоциму до рівня контролю порівняно з NaF, причому найефективнішими виявилися сполуки II і III. Розрахунки за методом PASS online демонструють підвищену ймовірність прояву протизапальної (кишкової), протиінфекційної, противірусної (грип), антисептичної активності у разі 3-,4-амінофенілоцтових кислот у складі солей II і III, що може призводити до потенціювання їх спільної дії та посилення антикарієсного ефекту цих сполук. Планується продовження досліджень біологічної активності 3-,4-амінофенілоцтових кислот гексафторосилкатів як потенційних засобів лікування та профілактики карієсу.

V. O. GELMBOLDT ¹ (<https://orcid.org/0000-0001-8492-964X>),
I. V. LYTVYNCHUK ¹ (<https://orcid.org/0000-0002-8523-5436>),
L. M. KHROMAGINA ² (<https://orcid.org/0000-0002-8340-7329>)

¹ *Odesa National Medical University*

² *The Institute of Stomatology and Maxillo-Facial Surgery National Academy of Medical Science of Ukraine, Odesa*

CARIES PREVENTIVE EFFICACY OF 2-,3-,4-AMINOPHENYLACETIC ACIDS HEXAFLUOROSILICATES

Key words: anti-caries agents, 2-,3-,4-aminophenylacetic acid hexafluorosilicates, caries preventive efficacy

ABSTRACT

In recent years, ammonium hexafluorosilicates have been actively studied as new potential anti-caries agents, which may compete with traditional fluoride preparations in the future. The pharmacological potential of hexafluorosilicates with substituted phenylammonium cations remains unexplored. The purpose of the work is to study the caries-prophylactic effectiveness of 2-,3-,4-aminophenylacetic acids hexafluorosilicates in the experiment on a model of experimental caries.

2-,3-,4-aminophenylacetic acids hexafluorosilicates (I–III, respectively) were synthesized according to the previously proposed method, reference drugs – NaF and $(\text{NH}_4)_2\text{SiF}_6$. The studied drugs were applied to the teeth and gums of rats as part of a gel based on Na-salt of carboxymethylcellulose. The activity of alkaline and acid phosphatases was determined and the mineralization index was calculated in the pulp of incisors. The number and depth of carious lesions of the teeth were calculated and the caries prevention efficiency was calculated. The concentration of calcium ions was determined in the alveolar bone homogenate, the level of malondialdehyde, the activity of elastase, urease, and lysozyme was determined in the mucous membrane of the oral cavity homogenate.

It was established that the caries-prophylactic efficiency of NaF, $(\text{NH}_4)_2\text{SiF}_6$, I–III is 38.1%, 33.3%, 28.6%, 59.5%, 64.3%, that is, the anti-caries effect of compounds II and III exceeds the similar indicator of NaF by more than 1,6 and 1,7 times, respectively. The results of determining the phosphatases activity in the pulp of incisors showed that I–III almost completely normalize the mineralizing index. Compounds I–III provide an effective reduction of inflammatory markers, and the maximum effect is achieved when using gels with the participation of compounds II and III. The studied fluoropreparations reduce the activity of urease; the effect of all hexafluorosilicates is more effective compared to the reference drug – NaF. All hexafluorosilicates significantly return lysozyme activity to the control level compared to NaF, with compounds II and III being the most effective. Calculations using the PASS online method demonstrate an increased probability of anti-inflammatory (intestinal), anti-infectious, antiviral (influenza), antiseptic activity in the case of 3-,4-aminophenylacetic acids in the composition of salts II and III, which can lead to potentiation of their joint action and strengthening of anti-caries effect of these compounds. It is planned to continue research on the biological activity of 3-,4-aminophenylacetic acids hexafluorosilicates as potential means of caries treatment and prevention.

Вступ

Як відомо, карієс зубів є одним із найпоширеніших у світі захворювань [1]. Повний контроль над карієсом залишається на сьогодні невіршеним завданням, так що актуальним є пошук нових ефективних та безпечних антикарієсних агентів. До сполук, що з успіхом використовують у стоматологічній практиці для лікування та профілактики карієсу, належать прості неорганічні фториди [2, 3] або фториди з органічними амонієвими катіонами [4, 5]. Останніми роками як нові потенційні антикарієсні агенти активно вивчають амонієві гексафторосилікати (АГФС) [6, 7] – завдяки специфічному механізму антикарієсної дії комплексного фторвмісного аніону і можливості використання фармакологічних ефектів катіонів АГФС можуть

у перспективі становити конкуренцію традиційним фторидним препаратам. Відзначимо, що дотепер відносно вивченими є АГФС зі заміщеними катіонами піридинію [5, 8], водночас фармакологічний потенціал солей зі заміщеними катіонами феніламонію залишається недослідженим.

Мета цієї роботи – вивчення характеристик карієспрофілактичної ефективності 2-,3-,4-амінофенілоцтових кислот гексафторосилікатів в експерименті на моделі експериментального карієсу.

Матеріали та методи дослідження

Процедури синтезу та ідентифікації 2-,3-,4-амінофенілоцтових кислот гексафторосилікатів (I–III, відповідно) було описано нами раніше [9]. Солі I–III та референс-препарати – натрію фторид NaF і амонію гексафторосилікат $(\text{NH}_4)_2\text{SiF}_6$ – використовували у складі фітогелів на основі гелю карбоксиметилцелюлози (натрієва сіль). Концентрація препаратів в гелі відповідала дозі фтору 1,00 мг/кг.

Дослідження на тваринах здійснювали з дотриманням положень «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, яких використовують для експериментальних та інших наукових цілей» (Страсбург, 1986) та Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» (Україна, 2006). Дослідження було виконано на 49 білих щурах лінії Вістар (самці, 1 місяць, середня жива маса 60 г), розподілених у 7 рівних груп. Щури 2–7 груп отримували карієсогенний раціон (КГР) Стефана (вміст цукру в раціоні 50%) [10]. Усім щурам груп 2–7 протягом 35 діб (за винятком неділь) наносили на зуби та ясна фітогелі в дозі 0,15 мл на щура. Після аплікації щурів не годували і не поїли упродовж 1 год.

Евтаназію тварин здійснювали на 36-й день експерименту під тіопенталовим наркозом (20 мг/кг) шляхом тотального кровопускання з серця. Витягували з різців пульпу, в гомогенаті якої визначали активність лужної (ЛФ) і кислої (КФ) фосфатази [11].

За співвідношенням ЛФ/КФ розраховували мінералізуючий індекс (МІ) [12]. Відділяли щелепи і підраховували кількість і глибину каріозних уражень зубів [10]. Карієспрофілактичну ефективність (КПЕ) розраховували за формулою:

$$\text{КПЕ} = [A - B/A] \cdot 100\%,$$

де А – число каріозних уражень у щурів, які отримували КГР;

Б – число каріозних уражень у щурів, які отримували КГР + фторпрепарат.

Готували гомогенат альвеолярної кістки, у гомогенаті визначали концентрацію іонів кальцію [11]. У гомогенаті слизової оболонки порожнини рота визначали рівень малонового діальдегиду (МДА), активність еластази [13], уреазу [14] і лізоциму [15].

Спектри потенційної біологічної активності 2-,3-,4-амінофенілоцтових кислот (2-,3-,4-АФОК) було оцінено з використанням програми PASS online [16].

Результати досліджень піддавали стандартному статистичному обробленню, розраховували середнє арифметичне (M), помилку середнього арифметичного ($\pm m$). Порівняння показників у групах здійснювали за t -критерієм Стьюдента. За достовірні відмінності брали дані з $p < 0,05$ [17].

Результати дослідження та обговорення

У табл. 1 наведено визначення впливу фторпрепаратів на ураженість карієсом зубів щурів та концентрацію кальцію у альвеолярній кістці щурів, які отримували КГР. Як випливає з представлених даних, дія КГР призводить до зростання кіль-

кості та глибини каріозних уражень зубів. Аплікації гелів із фторпрепаратами супроводжуються протикаріозним ефектом: сполуки II і III в складі гелів виявили високий рівень КПЕ, якій перевищує відповідний показник для референс-препарату NaF більш ніж у 1,6 і 1,7 раза відповідно (рис. 1). Серед вивчених фторпрепаратів сполука I виявляє мінімальне значення КПЕ (28,6%), що поступається обом референс-препаратам – NaF (38,1%) і $(\text{NH}_4)_2\text{SiF}_6$ (33,3%).

Таблиця 1

Вплив фторпрепаратів на ураженість карієсом зубів щурів та концентрацію кальцію в альвеолярній кістці щурів, які отримували карієсогенний раціон

№ з/п	Групи	Кількість каріозних порожнин на 1-го щура	Глибина каріозного ураження в балах	Карієс-профілактична ефективність, %	Концентрація кальцію, ммоль/г
1	Інтактні	7,0 ± 0,3	7,0 ± 0,3	–	3,11 ± 0,16
2	КГР + гель-плацебо	8,4 ± 0,5 $p < 0,02$	9,6 ± 0,7 $p < 0,02$	–	3,53 ± 0,22 $p > 0,2$
3	КГР + гель-NaF	5,2 ± 0,7 $p < 0,02$ $p_1 < 0,002$	6,3 ± 0,5 $p > 0,25$ $p_1 < 0,002$	38,1	4,02 ± 0,22 $p < 0,002$ $p_1 > 0,2$
4	КГР + гель- $(\text{NH}_4)_2\text{SiF}_6$	5,6 ± 0,3 $p < 0,002$ $p_1 < 0,002$ $p_2 > 0,6$	5,8 ± 0,3 $p < 0,01$ $p_1 < 0,001$ $p_2 > 0,4$	33,3	4,82 ± 0,22 $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,02$
5	КГР + гель-I	6,0 ± 0,5 $p > 0,1$ $p_1 < 0,002$ $p_2 > 0,4$	6,5 ± 0,5 $p > 0,4$ $p_1 < 0,002$ $p_2 > 0,8$	28,6	5,19 ± 0,18 $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,002$
6	КГР + гель-II	3,4 ± 0,5 $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,05$	3,4 ± 0,5 $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	59,5	5,15 ± 0,21 $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$
7	КГР + гель-III	3,0 ± 0,5 $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,02$	3,2 ± 0,7 $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	64,3	5,40 ± 0,21 $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$

Примітка: p – достовірність відмінностей стосовно групи № 1; p_1 – достовірність відмінностей стосовно групи № 2; p_2 – достовірність відмінностей стосовно групи № 3.

Використання гелів із фторпрепаратами призводить до достовірного підвищення концентрації кальцію у альвеолярній кістці: у випадку солей I–III спостерігається зростання концентрації кальцію порівняно з дією NaF на 28–34%, що може вказувати на суттєвий ремінералізуючий ефект I–III.

У табл. 2 і на рис. 2 представлено результати визначення активності фосфатаз і розрахунків мінералізуючого індексу (МІ). У щурів, які отримували КГР, помітно підвищується активність КФ за незначного підвищення активності ЛФ, що дає значне зниження значення МІ з 119,9 до 79,3. Аплікації гелів із фторпрепаратами практично повністю нормалізують показник МІ.

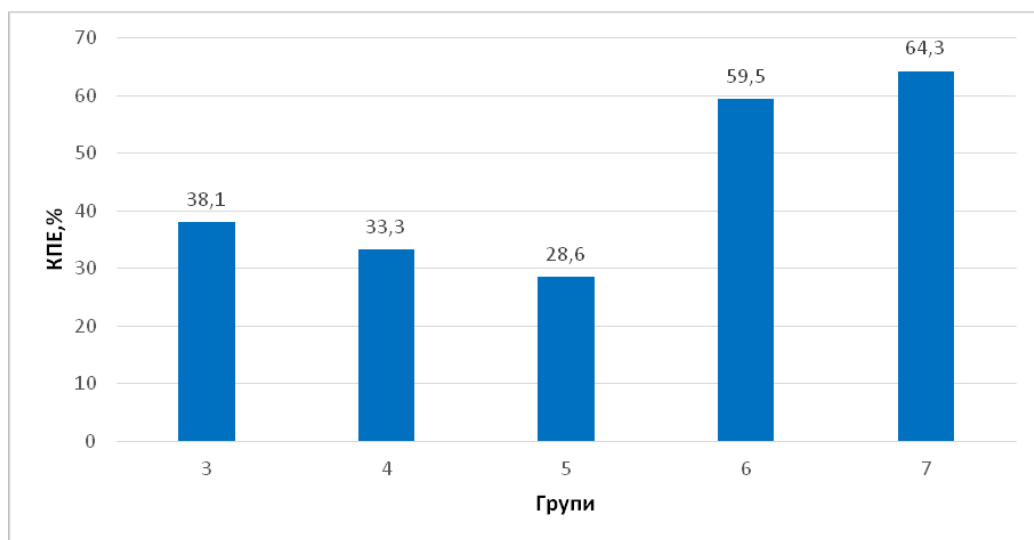


Рис. 1. Вплив фторпрепаратів на ураженість карієсом зубів щурів, які отримували карієсогенний раціон:

КПЕ – карієспрофілактична ефективність; 3 – КГР + гель-NaF;
4 – КГР + гель- $(\text{NH}_4)_2\text{SiF}_6$; 5 – КГР + гель-I; 6 – КГР + гель-II; 7 – КГР + гель-III

Т а б л и ц я 2

Вплив фторпрепаратів на активність фосфатаз і мінералізуючий індекс пульпи зубів щурів, які отримували карієсогенний раціон

№ з/п	Групи	Лужна фосфатаза, мк-кат/кг	Кисла фосфатаза, мк-кат/кг	Мінералізуючий індекс
1	Інтактні	$2,18 \pm 0,13$	$18,17 \pm 0,61$	119,9
2	КГР + гель-плацебо	$2,38 \pm 0,14$ $p > 0,3$	$30,01 \pm 0,96$ $p < 0,001$	79,3
3	КГР + гель-NaF	$3,49 \pm 0,21$ $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$	$25,02 \pm 1,50$ $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$	139,48
4	КГР + гель- $(\text{NH}_4)_2\text{SiF}_6$	$3,58 \pm 0,31$ $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$ $p_2 > 0,8$	$29,64 \pm 1,09$ $p < 0,001$ $p_1 > 0,8$ $p_2 < 0,02$	120,78
5	КГР + гель-I	$3,65 \pm 0,17$ $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$ $p_2 > 0,6$	$32,36 \pm 0,78$ $p < 0,001$ $p_1 > 0,1$ $p_2 < 0,001$	112,79
6	КГР + гель-II	$3,18 \pm 0,24$ $p < 0,001$ $p_1 < 0,01$ $p_2 > 0,4$	$25,17 \pm 1,05$ $p < 0,001$ $p_1 < 0,002$ $p_2 > 0,8$	126,34
7	КГР + гель-III	$2,87 \pm 0,11$ $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,01$	$23,16 \pm 0,59$ $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$ $p_2 > 0,25$	123,92

П р и м і т к а : p – достовірність відмінностей стосовно групи № 1; p_1 – достовірність відмінностей стосовно групи № 2; p_2 – достовірність відмінностей стосовно групи № 3.

Результати визначення рівня маркерів запалення у гомогенаті слизової оболонки порожнини рота щурів, які отримували КГР, наведено у табл. 3.

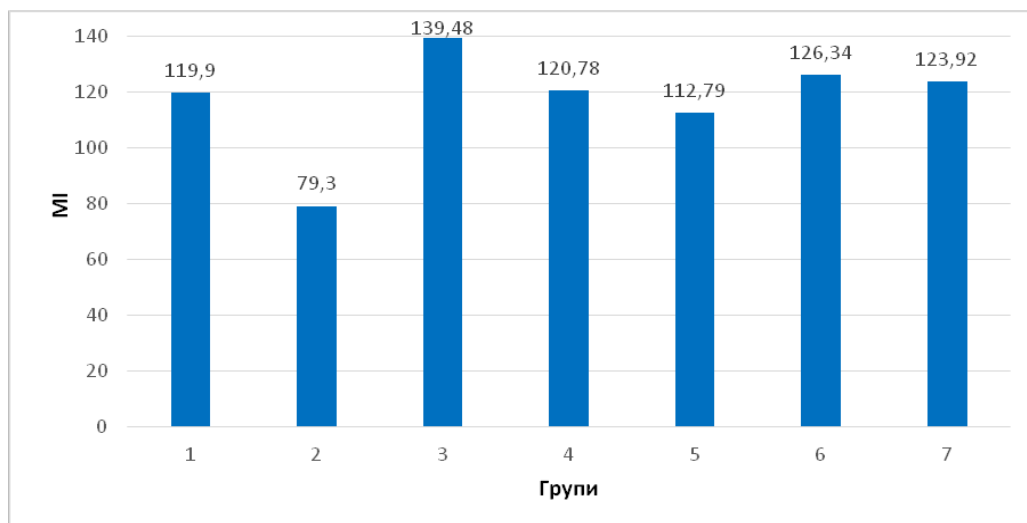


Рис. 2. Вплив фторпрепаратів на мінералізуючий індекс пульпи зубів щурів, які отримували карієсогенний раціон:

MI – мінералізуючий індекс; 1 – інтактні; 2 – КГР; 3 – КГР + гель-NaF; 4 – КГР + гель-(NH₄)₂SiF₆; 5 – КГР + гель-I; 6 – КГР + гель-II; 7 – КГР + гель-III

Т а б л и ц я 3

Вплив фторпрепаратів на рівень маркерів запалення у гомогенаті слизової оболонки порожнини рота щурів, які отримували карієсогенний раціон

№ з/п	Групи	МДА, ммоль/кг	Еластаза, мк-кат/кг
1	Інтактні	16,34 ± 1,38	60,29 ± 1,32
2	КГР + гель-плацебо	19,40 ± 0,56 <i>p</i> < 0,02	79,38 ± 7,21 <i>p</i> < 0,02
3	КГР + гель-NaF	16,84 ± 1,39 <i>p</i> > 0,8 <i>p</i> ₁ > 0,1	60,22 ± 1,43 <i>p</i> > 0,8 <i>p</i> ₁ < 0,02
4	КГР + гель-(NH ₄) ₂ SiF ₆	16,42 ± 1,99 <i>p</i> > 0,7 <i>p</i> ₁ < 0,02 <i>p</i> ₂ > 0,8	48,24 ± 1,30 <i>p</i> < 0,001 <i>p</i> ₁ < 0,001 <i>p</i> ₂ < 0,001
5	КГР + гель-I	15,79 ± 1,16 <i>p</i> > 0,2 <i>p</i> ₁ < 0,01 <i>p</i> ₂ > 0,7	57,34 ± 1,73 <i>p</i> > 0,2 <i>p</i> ₁ > 0,1 <i>p</i> ₂ > 0,25
6	КГР + гель-II	14,59 ± 0,80 <i>p</i> > 0,3 <i>p</i> ₁ < 0,001 <i>p</i> ₂ > 0,2	45,08 ± 1,39 <i>p</i> < 0,001 <i>p</i> ₁ < 0,001 <i>p</i> ₂ < 0,001
7	КГР + гель-III	14,89 ± 0,60 <i>p</i> > 0,3 <i>p</i> ₁ < 0,001 <i>p</i> ₂ > 0,25	44,33 ± 1,03 <i>p</i> < 0,001 <i>p</i> ₁ < 0,001 <i>p</i> ₂ < 0,001

Примітка: *p* – достовірність відмінностей стосовно групи № 1; *p*₁ – достовірність відмінностей стосовно групи № 2; *p*₂ – достовірність відмінностей стосовно групи № 3.

Як впливає з представлених у табл. 3 даних, у щурів, які отримували КГР, спостерігається підвищення рівня МДА (на 18,7%) і активності еластази (на 31,7%). Аплікації гелів із фторпрепаратами спричиняють ефективне зниження рівня обох маркерів запалення, причому максимальний ефект досягається у разі використання гелів на основі сполук II і III.

У табл. 4 подано результати вивчення активності уреазы і лізоциму у щурів, які отримували КГР. Видно, що у щурів, які отримували КГР, достовірно підвищується активність уреазы, що вказує на збільшення мікробного обсіменіння ротової порожнини [18]. Вивчені нами фторпрепарати знижують активність уреазы; дія всіх АГФС виявляється відносно більш ефективною порівняно з референс-препаратом – натрію фторидом. Активність лізоциму – найважливішого фактора, що забезпечує необхідний рівень антимікробного захисту в порожнині рота [19], навпаки, суттєво знижується у щурів, які знаходилися на карієсогенній дієті, і збільшується після аплікації гелів із фторпрепаратами. Як і у випадку змін у активності уреазы під дією фторпрепаратів, всі АГФС значною мірою повертають активність лізоциму до рівня контролю порівняно з NaF, причому найефективнішими виявилися гелі зі сполуками II і III.

Деякі результати аналізу спектрів потенційної біологічної активності 2-,3-,4-амінофенілоцтових кислот з використанням програми PASS online [16] подано в табл. 5. Для вивчених сполук спостерігається висока ймовірність одного з видів протизапальної (кишкової) активності (ПЗА), причому найбільша ПЗА прогнозується для 3-АФОК. Одержаний результат досить очікуваний, оскільки ізомери 2-,3-,4-АФОК мають у своєму складі залишок оцтової кислоти – типовий протизапальний фармакофор [20, 21]. Розрахунки демонструють також досить високу ймовірність протиінфекційної активності 2-,3-,4-АФОК та помітну ймовірність противірусної (грип) і антисептичної активності (табл. 5).

Слід зазначити одну загальну тенденцію – серед протестованих структур ізомер 2-АФОК демонструє мінімальні показники ймовірності наявності всіх типів активності. Не виключено, що підвищена ймовірність прояву антисептичної, протизапальної, протиінфекційної, антивірусної активності у разі ізомерів 3-,4-АФОК у складі солей II і III призводить до потенціювання їх спільної дії та посилення антикарієсного ефекту цих сполук.

Таблиця 4

Вплив фторпрепаратів на активність уреазы і лізоциму у гомогенаті слизової оболонки порожнини рота щурів, які отримували карієсогенний раціон

№ з/п	Групи	Уреазы, мк-кат/кг	Лізоцим, од/кг
1	2	4	3
1	Інтактні	0,335 ± 0,018	105 ± 5
2	КГР + гель-плацебо	0,504 ± 0,024 <i>p</i> < 0,001	62 ± 3 <i>p</i> < 0,001
3	КГР + гель-NaF	0,424 ± 0,021 <i>p</i> < 0,002 <i>p</i> ₁ < 0,02	70 ± 3 <i>p</i> < 0,001 <i>p</i> ₁ > 0,1
4	КГР + гель-(NH ₄) ₂ SiF ₆	0,330 ± 0,027 <i>p</i> > 0,8 <i>p</i> ₁ < 0,001 <i>p</i> ₂ < 0,01	84 ± 5 <i>p</i> < 0,01 <i>p</i> ₁ < 0,002 <i>p</i> ₂ < 0,02

1	2	4	3
5	КГР + гель-I	0,346 ± 0,030 $p > 0,7$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,05$	82 ± 4 $p < 0,002$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,02$
6	КГР + гель-II	0,396 ± 0,010 $p < 0,01$ $p_1 < 0,002$ $p_2 > 0,25$	96 ± 3 $p > 0,2$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$
7	КГР + гель-III	0,345 ± 0,012 $p > 0,6$ $p_1 < 0,002$ $p_2 < 0,002$	90 ± 4 $p < 0,05$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,01$

Примітка: p – достовірність відмінностей стосовно групи № 1; p_1 – достовірність відмінностей стосовно групи № 2; p_2 – достовірність відмінностей стосовно групи № 3.

Таблиця 5

Деякі види потенційної біологічної активності 2-,3-,4-амінофенілоцтових кислот

Активність	Сполуки		
	2-АФОК	3-АФОК	4-АФОК
	Pa / Pi	Pa / Pi	Pa / Pi
Протизапальна (кишкова)	0,669 / 0,003	0,825 / 0,002	0,796 / 0,002
Протиінфекційна	0,684 / 0,008	0,780 / 0,005	0,813 / 0,005
Противірусна (грип)	0,633 / 0,010	0,689 / 0,006	0,684 / 0,006
Антисептична	0,485 / 0,014	0,718 / 0,005	0,740 / 0,005

Примітка: Pa – розрахункові оцінки ймовірності наявності виду активності; Pi – розрахункові оцінки ймовірності відсутності виду активності.

Таким чином, вищенаведені результати досліджень біологічної активності 2-,3-,4-амінофенілоцтових кислот гексафторосилікатів вказують на відносно високу карієспрофілактичну ефективність солей 3-,4-АФОК за суттєвого поліпшення біохімічних показників у пульпі зубів і гомогенаті слизової оболонки порожнини рота щурів, яких утримували на карієсогенному раціоні. Сіль ізомеру 2-АФОК демонструє помітно нижчу антикарієсну активність, яка поступається відповідним показникам референс-препаратів – NaF та $(\text{NH}_4)_2\text{SiF}_6$, і відносно меншою мірою порівняно з солями 3-,4-АФОК відновлює біохімічні показники в пульпі зубів і гомогенаті слизової оболонки порожнини рота щурів.

Висновки

1. За результатами експериментальних досліджень на щурах, карієспрофілактична ефективність 3-,4-амінофенілоцтових кислот гексафторосилікатів вища, ніж аналогічний показник для NaF більш ніж у 1,6 і 1,7 раза відповідно.

2. Оральні аплікації гелів, що містять 2-,3-,4-амінофенілоцтових кислот гексафторосилікати, ефективно нормалізують біохімічні показники пульпи зубів та гомогенату слизової оболонки порожнини рота щурів, яких утримували на карієсогенному раціоні.

3. Планується продовження досліджень 3-,4-амінофенілоцтових кислот гексафторосилікатів як потенційних засобів лікування та профілактики карієсу, зокрема вивчення токсикологічних характеристик і антибактеріальної активності цих сполук.

Автори щиро вдячні мужнім воїнам Збройних Сил України, завдяки яким стало можливим виконання цих досліджень.

Список використаної літератури

1. Pitts N. B., Zero D. T., Marsh P. D. et al. Dental caries // Nat. Rev. Dis. Primers. – 2017. – V. 3. – P. 17030. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.30>
2. Reza Rezaie H., Beigi Rizi H., Rezaei Khamseh M., Öchsner A. Dental restorative materials. In: A review on dental materials. Advanced Structured Materials. V. 123. – Springer: Cham. – 2020. – P. 47–172. https://doi.org/10.1007/978-3-030-48931-1_3
3. Duffin S., Duffin M., Grootveld M. Revisiting fluoride in the twenty-first century: Safety and efficacy considerations // Front. Oral Health. – 2022. – V. 3. – P. 873157. <https://doi.org/10.3389/froh.2022.873157>
4. Sharkov N. Effects of nicomethanol hydrofluoride on dental enamel and synthetic apatites: a role for anti-caries protection // Eur. Arch. Paediatr. Dent. – 2017. – V. 18. – P. 411–418. <https://doi.org/10.1007/s40368-017-0314-8>
5. Frese C., Wohlrab T., Sheng L. et al. Clinical effect of stannous fluoride and amine fluoride containing oral hygiene products: A 4-year randomized controlled pilot study // Sci. Reports. – 2019. – V. 9. – P. 7681. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-44164-9>
6. Гельмбольдт В. О., Анісімов В. Ю. Амонієві гексафторосилікати: новий тип антикарієсних агентів // Фармац. журн. – 2018. – № 5–6. – С. 48–69. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.5-6.18.04>
7. Politz A. R., Scott L., Montz H. Ammonium hexafluorosilicate: A prospective alternative to silver diamine fluoride. Undergraduate Research Scholars Program. – 2020. – URL: <https://hdl.handle.net/1969.1/189278>
8. Gelmboldt V. O., Lytvynchuk I. V., Shyshkin I. O. et al. Bis(2-,3-,4-carboxyethylpyridinium) hexafluorosilicates as potential caries prophylactic agents // Arch. Pharm. – 2022. – V. 355, N 7. – P. 2200074. <https://doi.org/10.1002/ardp.202200074>
9. Литвинчук І. В., Грицюк А. Г., Гельмбольдт В. О. Синтез, будова та деякі властивості 2-,3-,4-амінофенілоцтових кислот гексафторосилікатів // Питання хімії та хім. технології. – 2022. – № 5. – С. 63–68. <https://doi.org/10.32434/0321-4095-2022-144-5-63-68>
10. Левицький А. П., Деньга О. В., Иванов В. С. и др. Экспериментальный каріес зубов / Экспериментальная стоматология. Ч. I. Экспериментальные модели стоматологических заболеваний. – Одесса: КП ОГТ, 2017. – С. 59–67.
11. Левицький А. П., Макаренко О. А., Деньга О. В. и др. Экспериментальные методы исследования стимуляторов остеогенеза: метод. рекомендации. – К.: ГФЦ, 2005. – 50 с.
12. Левицький А. П., Макаренко О. А., Ходаков І. В., Зеленина Ю. В. Ферментативний метод оцінки стану кісткової тканини // Одеський мед. журн. – 2006. – № 3. – С. 17–21.
13. Левицький А. П., Деньга О. В., Макаренко О. А. и др. Биохимические маркеры воспаления тканей ротовой полости: метод. рекомендации. – Одесса: КП ОГТ, 2010. – 16 с.
14. Гаврикова Л. М., Сегень И. Т. Уреазная активность ротовой жидкости у больных с острой одонтогенной инфекцией челюстно-лицевой области // Стоматология. – 1996. – Спец. выпуск. – С. 49–50.
15. Левицький А. П. Лизоцим вместо антибиотиков. – Одесса: КП ОГТ, 2005. – 74 с.
16. Way2Drug.com. PASS Online [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://way2drug.com/PassOnline/index.php>
17. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. – М.: Медиа Сфера, 2002. – 312 с.

18. *Левіцький А. П.* (ред.) *Лечебно-профілактичні зубні еліксири (учебне посібня).* – Одеса: КП ОГТ, 2010. – 246 с.
19. *Любченко О. В., Северин Л. В.* Біохімічні показники ротової рідини дітей раннього віку з захворюваннями дихальної системи (ЗДС) // *Sci. J. «ScienceRise: Medical Science».* – 2019. – N 2 (29). – P. 41–44. <https://doi.org/10.15587/2519-4798.2019.16185>
20. *DeRuiter J.* Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDS). Principles of drug action. – 2002. – V. 2. – P. 1–26. – URL: <https://api.semanticscholar.org/CorpusID:36257337>
21. *Bindu S., Mazumder S., Bandyopadhyay U.* Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and organ damage: A current perspective // *Biochem. Pharmacol.* – 2020. – V. 180. – P. 114147. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2020.114147>

References

1. *Pitts N. B., Zero D. T., Marsh P. D. et al.* Dental caries // *Nat. Rev. Dis. Primers.* – 2017. – V. 3. – P. 17030. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.30>
2. *Reza Rezaie H., Beigi Rizi H., Rezaei Khamseh M., Öchsner A.* Dental restorative materials. In: A review on dental materials. *Advanced Structured Materials.* V. 123. – Springer: Cham. – 2020. – P. 47–172. https://doi.org/10.1007/978-3-030-48931-1_3
3. *Duffin S., Duffin M., Grootveld M.* Revisiting fluoride in the twenty-first century: Safety and efficacy considerations // *Front. Oral Health.* – 2022. – V. 3. – P. 873157. <https://doi.org/10.3389/froh.2022.873157>
4. *Sharkov N.* Effects of nicomethanol hydrofluoride on dental enamel and synthetic apatites: a role for anti-caries protection // *Eur. Arch. Paediatr. Dent.* – 2017. – V. 18. – P. 411–418. <https://doi.org/10.1007/s40368-017-0314-8>
5. *Frese C., Wohlrab T., Sheng L. et al.* Clinical effect of stannous fluoride and amine fluoride containing oral hygiene products: A 4-year randomized controlled pilot study // *Sci. Reports.* – 2019. – V. 9. – P. 7681. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-44164-9>
6. *Helmboldt V. O., Anisimov V. Yu.* Амонієві гексафторосилікати: новий тип анткарієсних агентів // *Farmats. zhurn.* – 2018. – № 5–6. – S. 48–69. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.5-6.18.04>
7. *Politz A. R., Scott L., Montz H.* Ammonium hexafluorosilicate: A prospective alternative to silver diamine fluoride. Undergraduate Research Scholars Program. – 2020. – URL: <https://hdl.handle.net/1969.1/189278>
8. *Helmboldt V. O., Lytvynchuk I. V., Shyshkin I. O. et al.* Bis(2-, 3-, 4-carboxyethylpyridinium) hexafluorosilicates as potential caries prophylactic agents // *Arch. Pharm.* – 2022. – V. 355, N 7. – P. 2200074. <https://doi.org/10.1002/ardp.202200074>
9. *Lytvynchuk I. V., Hrytsiuk A. H., Helmboldt V. O.* Syntez, budova ta deaki vlastyvoli 2-, 3-, 4-aminofenilotstovykh kyslot heksaфторосилікатів // *Pytannia khimii ta khim. tekhnolohii.* – 2022. – № 5. – S. 63–68. <https://doi.org/10.32434/0321-4095-2022-144-5-63-68>
10. *Lievitskii A. P., Dienga O. V., Ivanov V. S. i dr.* Експериментальні карієс зубів // *Експериментальна стоматологія.* Ч. I. Експериментальні моделі стоматологічних захворювань. – Одеса: КП ОГТ, 2017. – S. 59–67.
11. *Lievitskii A. P., Makarienko O. A., Dienga O. V. i dr.* Експериментальні методи дослідження стимуляторів остеогенезу: методическіє рекомендації. – К.: GFTs, 2005. – 50 s.
12. *Levitskyi A. P., Makarenko O. A., Khodakov I. V., Zelenina Yu. V.* Fermentatyvnyi metod otsinky stanu kistkovoї tkanyny // *Odeskyi med. zhurn.* – 2006. – № 3. – S. 17–21.
13. *Lievitskii A. P., Dienga O. V., Makarienko O. A. i dr.* Біохіміческіє маркери запалення тканин ротової порости: метод. рекомендації. – Одеса: КП ОГТ, 2010. – 16 s.
14. *Gavrikova L. M., Stegien I. T.* Урієзнана активність ротової рідини у болних з острою одонтогенною інфекцією щелепно-лицьової області // *Stomatolohiia.* – 1996. – Spets. vypusk. – S. 49–50.
15. *Lievitskii A. P.* Lizotsim vmiesto antibiotikov. – Одеса: КП ОГТ, 2005. – 74 s.
16. <http://way2drug.com/PassOnline/index.php>
17. *Riebrova O. Yu.* Statisticheskii analiz mieditsinskikh dannykh. Primienieniє pakietu prikladnykh programm STATISTICA. – М.: Мієдія Сфера, 2002. – 312 s.
18. *Lievitskii A. P.* (ried.) *Лечебно-профілактическіє зубні еліксири (учебноє посібня).* – Одеса: КП ОГТ, 2010. – 246 s.
19. *Liubchenko O. V., Severyn L. V.* Біохімічні показники ротової рідини дітей раннього віку з захворюваннями дихальної системи (ЗДС) // *Sci. J. «ScienceRise: Medical Science».* – 2019. – № 2 (29). – S. 41–44. <https://doi.org/10.15587/2519-4798.2019.16185>

20. *DeRuiter J.* Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDS). Principles of drug action. – 2002. – V. 2. – P. 1–26. <https://api.semanticscholar.org/CorpusID:36257337>

21. *Bindu S., Mazumder S., Bandyopadhyay U.* Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and organ damage: A current perspective // *Biochem. Pharmacol.* –2020. – V. 180. – P. 114147. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2020.114147>

Надійшла до редакції 13 вересня 2023 р.

Прийнято до друку 29 вересня 2023 р.

Електронна адреса для листування з авторами:

vgelmboldt@te.net.ua

(Гельмбольдт В.О.)