

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ОДЕСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

На правах рукопису

Продан Ольга Вячеславівна

УДК 615.011: 546.284'161-32:547-3

**СИНТЕЗ, БУДОВА, ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ І БІОЛОГІЧНА
АКТИВНІСТЬ «ОНІЄВИХ» ГЕКСАФТОРОСИЛКАТІВ**

15.00.02 – фармацевтична хімія та фармакогнозія

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук

Науковий керівник:

Гельмбольдт Володимир Олегович,

д. х. н., професор

ОДЕСА – 2016

ЗМІСТ

Перелік умовних скорочень і позначень	4
Вступ	6
Розділ 1. Карієс зубів: етіологія, патогенез, фторидні компоненти засобів профілактики і лікування (огляд літератури)	11
1.1. Етіологія і патогенез карієсу зубів	11
1.2. Методи фторидної профілактики карієсу. Фторидні компоненти засобів профілактики та лікування карієсу	17
1.3. «Онієві» гексафторосилікати – карієспротекторні агенти нового покоління	21
1.4. Механізм карієспротекторної дії фторидів	23
1.5. Антибактеріальні компоненти засобів профілактики та лікування карієсу	24
1.6. Синтез, будова та властивості «онієвих» гексафторосилікатів	25
1.7. Вибір напрямку досліджень	30
Висновки до розділу 1	32
Розділ 2. Матеріали та методи	33
2.1. Вихідні сполуки	33
2.2. Синтез гексафторосилікатів	33
2.2.1. Синтез гексафторосилікатів піридинію і дипіридинію	33
2.2.2. Синтез гексафторосилікатів цетилпіридинію і гуанідину	37
2.3. Методи аналізу та дослідження синтезованих сполук	38
Висновки до розділу 2	44
Розділ 3. Будова гексафторосилікатів	45
3.1. Гексафторосилікати піридинію і дипіридинію	45
3.2. Гексафторосилікати цетилпіридинію і заміщених гуанідинієвих катіонів	56
Висновки до розділу 3	63
Розділ 4. Розчинність та гідроліз гексафторосилікатів	65

Висновки до розділу 4.	75
Розділ 5. Біологічна активність гексафторосилікатів	76
5.1. Карієспротекторна дія оральних гелів, що містять «онієві» гексафторосилікати	76
5.2. Дослідження нешкідливості оральних гелів, що містять «онієві» гексафторосилікати	83
5.3. Гостра токсичність гексафторосилікатів цетилпіридинію	88
5.4. Оцінка біологічної активності гетероциклічних основ як компонентів карієспротекторних агентів	91
Висновки до розділу 5	100
Висновки	102
Список літератури	104
Додаток	121

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ І ПОЗНАЧЕНЬ

АЛТ – аланінамінотрансфераза
ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров'я
ГЛБ – гідрофільно-ліпофільний баланс
ГлГФС – гексафторосилікат глютамінової кислоти
ГФСА – гексафторосилікат амонію
ГЧ – групове число
ДА15К5 – 1,7-діазонію-15-краун-5
ДМСО – диметилсульфоксид
ІЧ – інфрачервоний
КГР – карієсогенний раціон
КПЕ – карієспротекторна ефективність
КР – комбінаційне розсіювання
КФ – кисла фосфатаза
КФК – кремнефтористоводнева кислота
ЛДГ – лактатдегідрогеназа
ЛізГФС – гексафторосилікат лізину
МАГ – Мукозу-адгезивний гель
МДА – малоновий діальдегід
МІ – мінералізуючий індекс
д. – дуже
ПрГФС – гексафторосилікат проліну
ПФЛ – піруватформіатліаза
РСА – рентгеноструктурний аналіз
с. – сильна
сл. – слабка
ср. – середня
ССВ – спин-спінова взаємодія
ТБК – тіобарбітурова кислота

ЦПХ – цетилпіридинію хлорид

ш. – широка

ЛФ – лужна фосфатаза

ЯМР – ядерний магнітний резонанс

EI – мас-спектрометрія з електронною іонізацією

Dipy – дипіридин

FAB – мас-спектрометрія з бомбардуванням швидкими атомами

(H₂bpz)⁺ – катіон 4,4'-біпіразолію

(Hdmim)⁺ – катіон 1,3-диметил-1H-імідазолію

(Pmim)⁺ – катіон 1-метил-3-пропілімідазолію

QSPR – кількісні співвідношення структура-властивість

ВСТУП

Актуальність теми. Як відомо, карієс відноситься до числа найбільш розповсюджених захворювань, а для дитячого віку ця патологія займає перше місце серед хронічних захворювань. В арсеналі засобів карієспротекторної дії ключові позиції займають неорганічні фториди – фториди натрію, калію, дифторид олова, монофторфосфат натрію, а також фторид діамінсрібла $[\text{Ag}(\text{NH}_3)_2]\text{F}$ – ефективний препарат, що має ремінералізуючу та бактерицидну дію [1]. До недоліків фториду діаміну срібла відносять появу забарвлення (потемніння) оброблених твердих тканин зубів [2]. В останні роки було показано [3-5], що замість фториду діамінсрібла може бути використаний гексафторосилікат амонію $(\text{NH}_4)_2\text{SiF}_6$, який не викликає пігментацію зубів та забезпечує кислотостійкість зубної емалі і дентину, оклюзію тубул дентину, а також знижує гіперчутливість дентину. Зазначимо, що засоби лікування та профілактики карієсу містять також бактерицидні агенти, які підсилюють карієспротекторну дію фторидів унаслідок пригнічення активності ферментів гліколізу, знижуючи біосинтез органічних кислот. Очевидно, що функцію карієспротекторних і гіпосенситивних агентів, поряд з $(\text{NH}_4)_2\text{SiF}_6$, можуть виконувати гексафторосилікати і з органічними «онієвими» катіонами, які володіють біологічною активністю, однак відомості про експериментальне вивчення таких сполук обмежені одиничними публікаціями [6-8], а гексафторосилікати з бактерицидними катіонами дотепер не описані. У цьому зв'язку розробка методів синтезу, вивчення фізико-хімічних властивостей і біологічної активності гексафторосилікатів з органічними біологічно активними катіонами, як потенційних карієспротекторних агентів, є актуальною задачею сучасної фармації.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана згідно з планом науково-дослідних робіт Одеського національного медичного університету з проблеми МОЗ України

«Удосконалити профілактику та лікування основних стоматологічних захворювань у пацієнтів на тлі зниження неспецифічної резистентності, обумовленої антропогенними та біогеохімічними макро- та мікроелементами» (номер державної реєстрації 0113U000532).

Мета і задачі досліджень. Метою даної роботи є синтез та дослідження нових субстанцій в ряду гексафторосилікатів з органічними біологічно активними катіонами як потенційних карієспротекторних агентів. Для досягнення поставленої мети було необхідно вирішити такі задачі:

- розробити оптимальні методи синтезу гексафторосилікатів з біоактивними органічними катіонами;
- визначити будову та спектральні характеристики синтезованих сполук;
- оцінити розчинність і гідролітичну нестійкість гексафторосилікатів, зв'язок розчинності з характеристиками будови солей;
- визначити гостру токсичність гексафторосилікатів;
- визначити біологічну активність гексафторосилікатів.

Об'єкт дослідження – синтез та дослідження гексафторосилікатів піридинієвих, дипіридинієвих і полігуанідинових катіонів.

Предмет дослідження – методи синтезу, структурні і спектральні характеристики, фізико-хімічні та фармакологічні властивості гексафторосилікатів піридинієвих, дипіридинієвих і полігуанідинових катіонів.

Методи дослідження. Методи синтезу, хімічні, фізичні та фізико-хімічні методи аналізу (елементний аналіз, рентгеноструктурний аналіз (РСА), ^1H , ^{19}F ЯМР-, ІЧ-спектроскопія, мас-спектрометрія, потенціометрія, термогравіметричний аналіз), біохімічні методи досліджень, комп'ютерні методи прогнозування біологічної активності (програма PASS), статистичні методи обробки експериментальних даних.

Наукова новизна одержаних результатів. У процесі виконання експериментальної частини дисертаційної роботи здійснено синтез нових

сполук – гексафторосилікатів піридинієвих і полігуанідинових катіонів, серед яких знайдені речовини з вираженою карієспротекторною активністю.

Для нової групи сполук – солей цетилпіридинію і полігуанідинових катіонів запропоновано раціональні методики синтезу шляхом реакцій іонного обміну, які захищені 1 патентом України на винахід і 1 патентом України на корисну модель. Для одержаних речовин вперше досліджено фізико-хімічні характеристики, спектральні дані та карієспрофілактична ефективність, структура 5 нових гексафторосилікатів встановлена об'єктивно методом РСА. Вперше продемонстровано залучення гідроксильних груп катіонів до Н-зв'язування $\text{OH}\cdots\text{F}$ «катіон-аніон». Встановлено, що усі гексафторосилікати в розбавлених водних розчинах ($1\cdot 10^{-4}$ М) характеризуються високою ступеню гідролізу, близькою до кількісної. Вперше експериментально доведено підвищена стійкість до гідролізу хелатного комплексу тетрафториду кремнію з 2,2'-дипіридином. Одержані дані щодо потенційної протизапальної активності нових похідних піридину, ізомерних 2,2'-,4,4'-дипіридинів і 2,2'-,4,4'-дипіридинкетонів, які містять фрагменти оцтової і γ -пропіонової кислот. Серед синтезованих речовин виявлено найбільш активну сполуку – гексафторосилікат цетилпіридинію, яка за карієспрофілактичною ефективністю перевищує референт-препарати, фторид натрію і гексафторосилікат амонію.

Практичне значення одержаних результатів. Розроблено препаративні методики одержання та здійснено синтез нових біологічно активних речовин: гексафторосилікатів піридинію, цетилпіридинію і полігуанідинових катіонів з потенційними карієспротекторними властивостями. За результатами біохімічних досліджень виявлено сполуку – гексафторосилікат цетилпіридинію, що є перспективною для подальших доклінічних досліджень. За результатами санітарно-епідеміологічної експертизи (висновок № 05.03.02-07/49087 від 30.10.2015 р.) фітогель «Фітогель «Фторсилікат»», якій включає в свій склад цетилпіридинію

гексафторосилікат, відповідає вимогам діючого санітарного законодавства України і може бути використаний в практиці стоматології.

Кристалографічні параметри п'яти сполук поповнили базу Кембриджського банку структурних даних.

Основні результати дисертаційної роботи впроваджені в науково-дослідну роботу та навчальний процес лабораторії біохімії Інституту стоматології НАМН України (м. Одеса), кафедри фармацевтичної хімії Запорізького державного медичного університету, кафедри фармацевтичної хімії Національного фармацевтичного університету.

Особистий внесок здобувача. Аналіз і систематизація літературних даних, проведення патентного пошуку, а також весь об'єм синтетичних експериментальних досліджень, ІЧ-спектральні вимірювання, інтерпретація ІЧ-, ^1H , ^{19}F ЯМР-, мас-спектрів виконані особисто автором. Постановка завдань, обговорення отриманих результатів, формулювання основних положень та висновків здійснені за участю наукового керівника. Рентгеноструктурні дослідження проведено у співпраці з д.х.н. Фонарь М.С. і д.ф.-м.н. Кравцовим В.Х. (Інститут прикладної фізики АН Республіки Молдова, м. Кишинів) та доктором філософії Ботошанським М.М. (Technion-Israel Institute of Technology, Haifa, Israel). ^1H , ^{19}F ЯМР-спектральні дослідження проведено спільно з к.х.н. Пироженко В.В. (Інститут органічної хімії НАН України, м. Київ). Мас-спектральні дослідження проведено спільно з к.х.н. Ракиповим І.М. (Фізико-хімічний інститут ім. О.В. Богатського НАН України, м. Одеса). Біохімічні дослідження були виконані на базі Інституту стоматології АМН України (м. Одеса) у співпраці з д.м.н., проф., чл.-кор. НААН України Левицьким А.П. і д.м.н., проф. Деньгої О.В. Співавторами наукових публікацій є науковий керівник та науковці, які брали участь у вивченні фізико-хімічних та біологічних властивостей описаних у роботі речовин.

Апробація результатів дисертації. Основний зміст дисертаційної роботи доповідався на науково-практичній конференції з міжнародної

участю молодих вчених та студентів «Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицині», присвяченої 100-річчю з дня народження К.Д. Двужильної (Одеса, 2013), XIV наукової конференції «Львівські хімічні читання – 2013» (Львів, 2013), XII з'їзді Всеукраїнського лікарського товариства (Київ, 2013), науково-практичної конференції «Сучасні аспекти медицині і фармації півдня України» (Одеса, 2013), Української науково-практичної конференції, присвяченої 100-річчю з дня народження проф. П.О. Петюніна «Проблеми синтезу біологічно-активних речовин та створення на їх основі лікарських субстанцій» (Харків, 2014), міжнародної конференції “The International Conference dedicated to the 55th anniversary from the foundation of the Institute of Chemistry of the Academy of Sciences of Moldova” (Chisinau, Moldova, 2014), XIX Української конференції з неорганічної хімії за участю закордонних учених (Одеса, 2014), науково-практичної конференції с міжнародної участю молодих вчених та студентів «Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицині», присвяченої 85-річчю з дня заснування студентського наукового товариства в ОНМедУ (Одеса, 2015), XXXII Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародної участю «Ліки – людини. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів» (Харків, 2015).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 20 наукових робіт, у тому числі 9 статей у фахових виданнях, 9 тез доповідей, а також одержано 1 патент України на винахід і 1 патент України на корисну модель.

Структура дисертації. Дисертаційна робота складається із вступу, п'яти розділів, загальних висновків, списку використаних джерел та додатку. Обсяг дисертації складає 132 сторінки друкованого тексту, в тому числі основного тексту – 101 сторінка. Робота ілюстрована 24 таблицями та 27 рисунками. Список використаних джерел містить 168 найменувань, з них 63 кирилицею та 105 латиницею.

Розділ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

КАРІЄС ЗУБІВ: ЕТИОЛОГІЯ, ПАТОГЕНЕЗ, ФТОРИДНІ КОМПОНЕНТИ ЗАСОБІВ ПРОФІЛАКТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ

1.1. Етіологія і патогенез карієсу зубів.

Карієс – це патологічний процес, що виявляється після прорізування зубів, при якому відбувається демінералізація і розм'якшення твердих тканин зуба з подальшим утворенням порожнини [9]. Захворювання карієсом має характер пандемії [10]. Згідно з даними доповіді ВООЗ, опублікованого в 2005 р. [11], поширеність карієсу у дітей шкільного віку становить 60-90 % і охоплює практично все доросле населення для більшості індустріально розвинених країн світу. Незважаючи на наявність величезної кількості досліджень до теперішнього часу багато аспектів каріозного процесу залишаються предметом дискусії. Висока специфічність емалі зуба, що не має у своєму складі ні судин, ні нервів, не дозволяє провести аналогії з патологією будь-якого іншого органу або тканини [12].

Спроби виявлення причини руйнування зубів робилися ще у давнину, а в XVII столітті виникає хімічна теорія виникнення карієсу: руйнування зубів пояснювали дією кислот, що потрапляють в порожнину рота. Виявлення в порожнині рота і зруйнованих тканинах зуба великої кількості мікроорганізмів призвело до трактування карієсу як гнильного процесу, що викликається мікробами, які знаходяться в порожнині рота (хіміко-паразитарна теорія В. Міллера (Miller, 1890)) [9, 13]. Як зазначено в [13], і в даний час, через понад 100 років, профілактика і лікування карієсу зубів базуються на основних положеннях теорії Міллера. Інші відомі напрямки досліджень в області етіології карієсу, а саме «Нервово-трофічна теорія» Д.А. Ентіна (1928 р), «Трофічна теорія» І.Г. Лукомського (1948 р), «Обмінна теорія» А.Е. Шарпенака (1949 р.), «Хелатна теорія» А. Schatz, J.J. Martin (1954 р.), «Концепція зустрічних впливів на пульпу зуба» А.І. Рибаківа (1971 р.) мають в даний час швидше історичний, а не практичний інтерес [13].

Виникнення карієсу зубів пов'язують з локальною зміною рН на поверхні зуба під зубним нальотом. Протягом багатьох років проводяться дослідження, спрямовані на пошуки більш вагомих доказів кислотного руйнування емалі в умовах, наближених до таких *in situ*.

«Паразитарне» походження карієсу (одне з положень теорії Міллера) отримало експериментально-клінічне підтвердження в 1950-1960 рр. Експерименти на тваринах в гнотобіотичних умовах показали, що інфікування стерильних щурів карієсогенними бактеріями типу *Streptococcus mutans* (*Str. Mutans*) сприяють виникненню у них карієсу зубів, у той час як у стерильних щурів, посаджених на карієсогенну дієту, карієс не розвивається [14]. Пізніше клінічне підтвердження інфекційної природи карієсу було отримано в дослідях на добровольцях [15].

Існує точка зору, що початком карієсу зуба є виникнення так званої «стресової ситуації» в мікробному зубному нальоті на поверхні емалі [16]. Таким «стресом» є цукор та інші вуглеводовмісні продукти, які надходять в зубний наліт і створюють сприятливі умови для колонізації екзогенних бактерій, дисбалансу резидентної мікрофлори та інших зрушень, названих авторами [16] «порушенням мікробного гомеостазу». Мікробний гомеостаз може бути порушений також різними зрушеннями імунних факторів, зміною гомеостазу ротової рідини та іншими.

Специфічного збудника карієзної хвороби не виявлено: в зубному нальоті розрізняють карієсогенні і некарієсогенні бактерії, і тому важливо простежити, що відбувається при їх взаємодії із субстратом – вуглеводами. У експериментально-лабораторних дослідженнях і спостереженнях *in situ* з використанням мікроорганізмів доведено, що багато бактерій в зубному нальоті можуть виробляти молочну кислоту шляхом ферментації цукрів. Особливу активність у цьому відношенні проявляють *Str. mutans* [14] і *Lactobacilli* [17]. Патогенність карієсогенних бактерій характеризується наступними особливостями:

- перенесення (транспорт) ферментованих цукрів. *Str. mutans* володіє унікальною транспортною системою для перенесення цукрів (фосфоенолпіруват фосфотрансферази);
- вироблення екстра- і інтрацелюлярних полісахаридів (глюкани і фруктани). Ці полісахариди сприяють відкладенню матриці зубного нальоту;
- перетворення цукрів у кислоту;
- підтримка метаболізму цукру в умовах зниження рН середовища.

Str. mutans, на відміну від більшості мікроорганізмів зубного нальоту, толерантні до кислого середовища.

У ході клініко-лабораторних досліджень встановлено [18], що у індивідів при карієсі *Str. mutans* виділяється в зубному нальоті достовірно частіше, ніж у здорових людей (рис. 1.1).

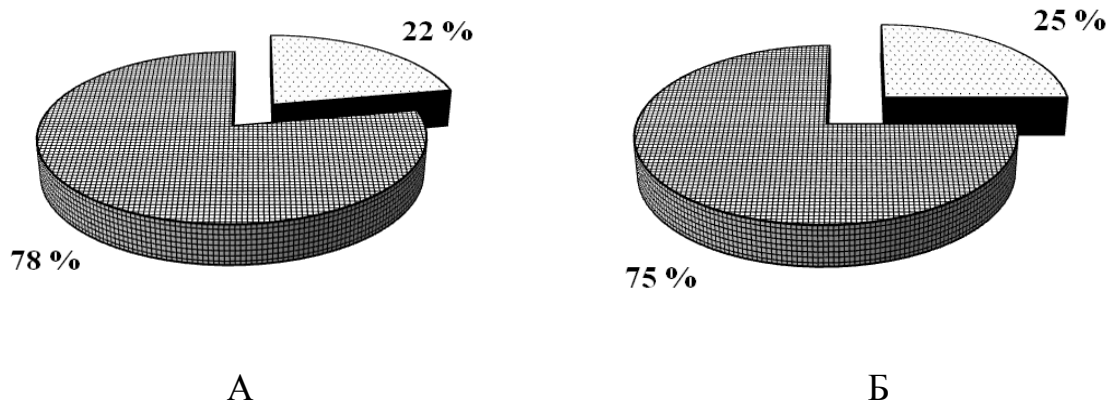


Рис. 1.1. Прогнозування карієсу зубів за кількістю *Str. mutans* в зубному нальоті у дітей з карієсом і здорових відповідно: а – позитивний прогноз; б – негативний прогноз.

Проте ці дані не виключають інших карієсогенних учасників у патогенезі карієсу зубів. *Lactobacilli* в рівній мірі мають властивість виробляти кислоту, але на передклінічній стадії розвитку карієсу їх рідше і в меншій кількості виявляють в мікробному зубному нальоті. У цьому відношенні показові результати роботи [19], автори якої досліджували кількість *Str. mutans* і *Lactobacilli* в зубному нальоті індивідуумів в тривалих

клінічних спостереженнях (18 місяців) до моменту виникнення карієсу емалі. Протягом усього періоду спостережень кількість *Str. mutans* в зубному нальоті переважало в порівнянні з кількістю *Lactobacilli*.

Збільшення чисельності карієсогенних мікроорганізмів – одна з найважливіших ланок патогенезу карієсу зубів, яку можна розглядати у відриві від відомих факторів ризику (крім цукрів). Такі фактори, як радіотерапія, прийом ліків, солодка їжа можуть сприяти порушенню мікробного гомеостазу в несприятливу сторону. Велике значення також має слина, особливо її кількість [13]. При гипосаливації знижуються буферні властивості слини за рахунок зменшення концентрації іонів HCO_3^- ; зменшується концентрація кальцію і фосфатів, що веде до зниження рН; збільшується кількість *Lactobacilli*. У індивідуумів з гіпосаливацією ($\leq 0,16$ мл/хв) швидкість демінералізації поверхні зуба вище, ніж при високій швидкості секреції слини. Механізм цього процесу полягає в порушенні очищення порожнини рота, в тому числі і від цукрів.

«Доставка» субстрату в зубний наліт здійснюється шляхом біохімічних реакцій у роті, в результаті яких дисахариди (сахароза, лактоза) перетворюються в моносахариди (глюкозу, фруктозу, галактозу) – готовий субстрат для вироблення органічних кислот за нижченаведеною схемою [20] (рис. 1.2).

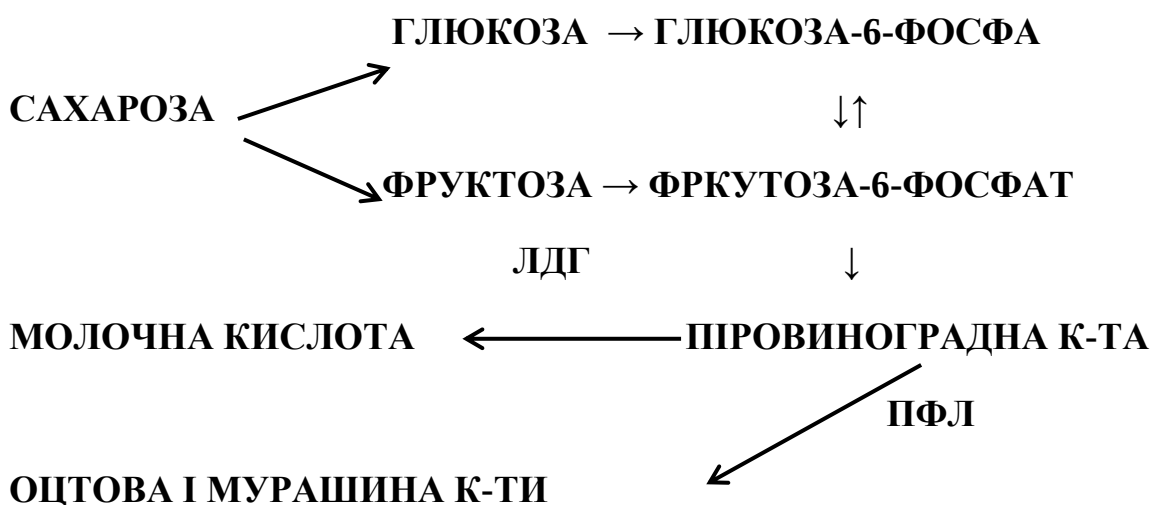


Рис. 1.2. Мікробний метаболізм сахарози.

Як видно з рис. 1.2, піровиноградна кислота, яка утворюється в ході трансформації сахарози, може піддаватися подальшим перетворенням по одному з двох альтернативних шляхів: перший – це відновлення лактатдегідрогенази (ЛДГ) в молочну кислоту (цей шлях ідентичний гліколізу у людини і тварин), а другий – розпад на оцтову і мурашину кислоти за допомогою піруватформіатліази (ПФЛ). ЛДГ бактерій активується високими концентраціями фруктозо-1,6-бісфосфат, а ПФЛ інгібується високими концентраціями гліцеральдегід-3-фосфату. Це пояснює переважне утворення молочної кислоти при надмірному надходженні вуглеводів. Внаслідок цього процесу на поверхні зуба під нальотом утворюється кислота, яка при тривалій підтримці її критичної концентрації викликає демінералізацію емалі.

У експериментально-лабораторних умовах доведено дуже швидке зниження рН в зубному нальоті після надходження в нього цукрів, що описується так званою «кривою Стефана» [21] (рис. 1.3).

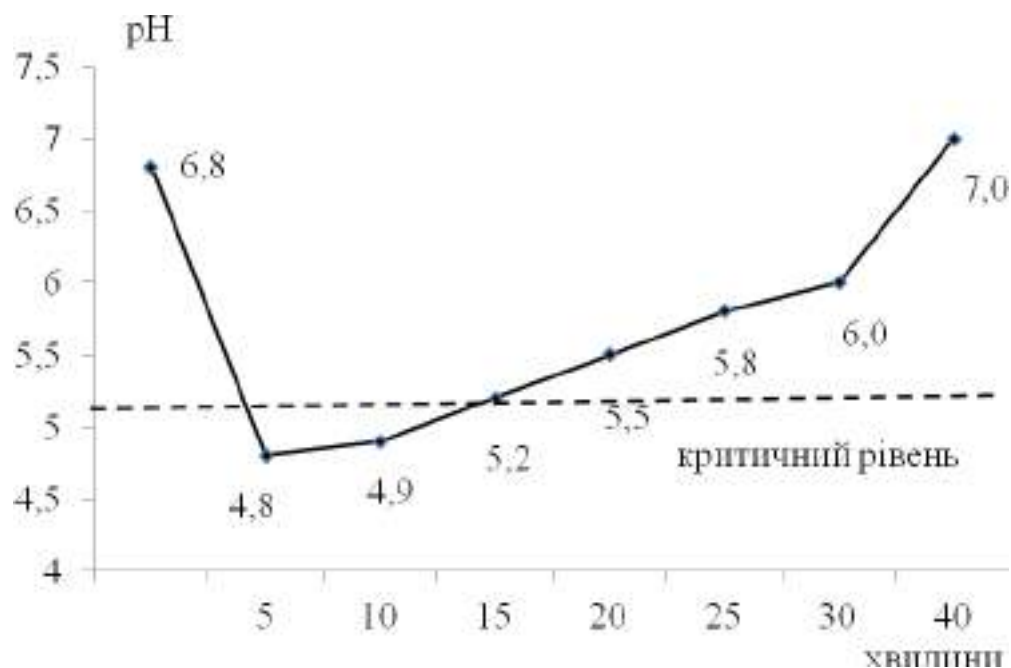


Рис. 1.3. Залежність зміни рН слини від часу ополіскування ротової порожнини 10 % -вим розчином глюкози.

Із ходу кривої Стефана, що відображає динаміку зміни рН в зубному нальоті, випливає, що слідом за різким падінням значень рН відбувається їх поступове (протягом 30-40 хв) відновлення до початкового рівня. Отже, якщо припустити, що зменшення рН відображає початок і розвиток демінералізації емалі під дією кислоти, що утворилась, то відновлення рН з кислої області в нейтральну може розглядатися як сприятлива умова для здійснення процесу ремінералізації. Ці процеси можуть чергуватися між собою, і тому очевидно, що для розвитку карієсу потрібен тривалий час.

З наведених вище даних випливає, що надходження субстрату у вигляді моносахарида в зубний наліт, в якому є кислотоутворюючі мікроорганізми, такі як *Str. mutans*, створює необхідні вихідні умови для початку патологічного процесу – демінералізації емалі. Таким чином, час, поряд з субстратом (вуглеводи), мікробним зубним нальотом і емаллю зуба є четвертою складовою ланкою патогенезу карієсу [22].

Як відомо [9], інтенсивність ураження зубів карієсом в різних регіонах земної кулі коливається в широких межах. Причому, навіть у регіонах з високою поширеністю зустрічаються особи (~ 1% дорослого населення), у яких карієс відсутній або його інтенсивність є дуже низькою. Це дає підставу стверджувати про існування осіб, стійких (резистентних) по відношенню до карієсу. Резистентність і сприйнятливість до карієсу формуються при взаємодії багатьох, у тому числі регульованих факторів (зрілість емалі зубів, функціональна активність слинних залоз і склад слини, використання в їжу цукровмісних продуктів і культура споживання легкозасвоюваних вуглеводів, вміст фтору в питній воді і профілактичне споживання фторидів, гігієна порожнини рота) [9]. При цьому фторидний фактор – один з найважливіших у формуванні та підтримці стійкості до карієсу: фторид-іони забезпечують стійкість емалі, особливо її поверхневого шару до дії кислот та інгібують мікрофлору порожнини рота.

Можна констатувати, що, незважаючи на очевидний прогрес у розумінні різних аспектів етіології та патогенезу карієсу зубів, питання

вдосконалення методів і засобів лікування і профілактики цього глобально поширеного захворювання продовжують залишатися гостроактуальними для сучасної стоматології та медицині в цілому.

1.2. Методи фторидної профілактики карієсу. Фторидні компоненти засобів профілактики і лікування карієсу

У результаті широких епідеміологічних досліджень, які проводяться в різних країнах світу, в тому числі в пострадянських країнах, були визначені очевидні взаємозв'язки поширеності та інтенсивності карієсу зубів, в першу чергу у дітей, з клімато-географічними та медико-соціальними чинниками. У піонерському дослідженні Діна і співавт. [23] був вперше продемонстрований взаємозв'язок між вмістом фтору (фторид-іонів) в питній воді та інтенсивністю захворювання карієсом дітей шкільного віку (12-14 років). Було встановлено, що при оптимальному вмісті фтору в питній воді (≥ 1 мг/л) інтенсивність карієсу приблизно в два рази менша порівнянно з фторид-дефіцитними районами. Ці дані відкрили перспективу профілактики карієсу за допомогою фторування питної води [9, 24, 25], а також кухонної солі [26] і молока [27] (комунальні методи профілактики), і використання фторованих зубних паст (індивідуальні методи профілактики) [28, 29].

Фторування води. Процедура фторування може проводитись для всього обсягу води в населеному пункті, якщо схема водопостачання має єдину станцію для очищення та знезараження води. У цьому місці може встановлюватися апаратура для фторування і контролю складу води. Така схема є найбільш зручним і недорогим варіантом. Фториди до питної води додають у вигляді різних сполук (наприклад, у США зазвичай використовують фторид натрію NaF, кремнефтористоводневу кислоту (КФК) H_2SiF_6 і гексафторосилікат натрію Na_2SiF_6 [30]) до створення максимальної концентрації фторид-іонів F^- 0,8-1,2 мг/л [9]. Даний метод комунальної профілактики є одним з найбільш ефективних і економічних та рекомендований ВООЗ як найбільш вивчений і результативний. За даними

[26], програми фторування питної води реалізуються в 27 країнах світу (включаючи США, Австралію, Великобританію, Ірландію, Гонконг, Ізраїль) і охоплюють 370 млн. чоловік. Відзначено [9], що споживання фторованої питної води протягом 5 років знижує частоту стоматологічних захворювань дітей на 30-50 %, протягом 10 років-до 70 %.

Інша схема фторування води застосовується для окремих шкіл, дитячих садків, будинків, в яких встановлюють автоматичні установки для доочищення і фторування води. При цьому добавка фториду розраховується індивідуально для кожного випадку відповідно до водоспоживання. Зокрема, у школах воду фторують до концентрації фторид-іонів 2,0-3,0 мг/л [9], так як діти проводять у школах тільки частину часу.

Фторування солі. Цей метод фторування вперше був реалізований у Швейцарії (кантон Цюріх) в 1956 р. і згодом поширений на інші кантони. Досвід фторування солі накопичений також іншими європейськими і латиноамериканськими країнами – Францією, Німеччиною, Коста-Рікою, Кубою, Чеською Республікою, Україною (західні області), Ямайкою [9, 26]. Про масштаби фторування свідчать такі дані: у Швейцарії піддаються фторуванню 85 % солі, у Німеччині – 67 %, в Чеській Республіці – 35 %. В якості фторуючих агентів використовують фторид натрію NaF або дифторид кальцію CaF_2 , причому, незважаючи на істотні відмінності в розчинності зазначених сполук у воді, їх каріостатична ефективність приблизно однакова [26]. Кількість фториду, який вводиться в сіль, обмежується граничною концентрацією 250-350 мг на 1 кг солі. У країнах, де фторується сіль, рекомендується проводити активну підготовчу санітарно-роз'яснювальну роботу серед населення. Так, завдяки загальнонаціональній кампанії з використання фторованої солі її присутність на ринку Франції склало 50 % у 1991 р. і 60 % в 1993 р. Однак, у зв'язку зі зменшенням подальших зусиль по просуванню фторованої солі відбулося зменшення її частки на ринку до 27 % в 2003 року і до 10 % в 2010 р. [26]. При цьому у продажу повинні бути обидва види солі – як фторованої, так і без фтору, щоб була можливість

вільного вибору. Фторована сіль повинна мати спеціальну упаковку і маркування.

Фторування молока. Фторування молока є менш масштабною альтернативою програмам фторування води. Фторування молока необхідне в регіонах, в яких в силу певних причин фторування води або солі неможливо. Різні аспекти проектів по фторуванню молока докладно обговорюються у виданій під егідою ВООЗ монографії [27]. Необхідною умовою впровадження цього комунального методу фторування повинен бути довготривалий прогноз наявності молока в регіоні. Всі інші вимоги до фторування молока аналогічні і для інших комунальних методів. Додавання фториду до молока відбувається на молокозаводі. Крім того, може використовуватися порошкове фторування молока. Відзначено [9], що при використанні зазначеного методу доцільний не вільний продаж фторованого молока, а його регулярна доставка для споживання в конкретні дитячі установи.

Фторування молока вперше було здійснено в Швейцарії 55 років тому, а в 1988 р. зазначена комунальна схема була впроваджена в Болгарії та охоплювала близько 15000 дітей. До 2000 р. програма охоплювала вже 114000 дітей у різних країнах і в 2009 р включала близько 800 000 дітей [27]. В якості фторуючого агента в більшості країн (Болгарія, Перу, Китай, Росія, Таїланд, Великобританія) використовується фторид натрію NaF . Виняток становить карієспротекторна програма, здійснювана в сільських районах Чилі, де для фторування сухого молока і молочних продуктів застосовують монофторфосфат натрію $\text{Na}_2\text{PO}_3\text{F}$ [27]. Дифторид кальцію CaF_2 для фторування молока не використовується у зв'язку з його низькою розчинністю (16 мг CaF_2 на 1 л при 18 °C) [31]. Результати численних клінічних досліджень, проведені в 10 країнах за період з 1962 р по 2005 р, цілком виразно свідчать про зниження рівня захворювань карієсом у дітей, які пили фтороване молоко. В даний час відсутні будь-які дані про ефект впливу фторованого молока у дорослого населення.

Фторовані зубні пасти. Використання фторованих зубних паст відноситься до індивідуальних методів профілактики карієсу. Зазначений метод є найбільш масштабним: згідно з глобальними оцінками (2003 р.) [32], більше 500 млн. чоловік використовують фторовані зубні пасти (рис. 1.4).



Рис. 1.4. Оцінка кількості осіб у всьому світі, що користуються різними методами фторидної терапії та профілактики карієсу.

Розуміння ефективності застосування фторованих зубних паст виявилось непростим: пройшло близько 25-30 років з часу першої публікації з цього питання (1945 р.) до того моменту, коли вони стали широко доступними. Наприклад, у Великобританії в 1970 р. фторовані зубні пасти становили менше 5 %; їх питома вага зросла до 90 % в 1976 р. [29].

В наш час в якості фторидних компонентів практично у всіх зубних фторованих пастах використовуються наступні сполуки:

- фторид натрію NaF ;
- монофторофосфат натрію $\text{Na}_2\text{PO}_3\text{F}$;

- дифторид олова SnF_2 ;
- амінофторид $(\text{Am})\text{F}$.

Концентрація фториду (фторид-іонів) зазвичай становить 1500 ppm (1500 мкг F/г). Пасти, що містять фторид в концентрації > 1500 ppm, не рекомендуються дітям до 6 років. Слід також брати до уваги ту обставину, що перевищення сумарної дози фтору, що надходить в організм (діти до 6 років заковтують ≥ 60 % зубної пасти), може викликати флюороз емалі [9, 33]. За останні 65 років були проведені чисельні клінічні дослідження ефективності використання вищенаведених фторидів у складі зубних паст. Отримані результати демонструють виражений позитивний ефект, причому автори огляду [29] констатували близькість показників клінічної ефективності зубних паст, що містять фторид натрію, монофторфосфат натрію і амінофторид. Відзначена кореляція між концентрацією фториду і карієспротекторним ефектом: чим вище концентрація, тим вище ефект. Фторовмісні пасти, як і інші фторидні засоби профілактики карієсу, підвищують резистентність зубних тканин завдяки перетворенню гідроксиапатиту емалі в гідроксифторапатит, більш стійкий до дії кислот [9, 33].

1.3. «Онієві» гексафторосилікати – карієспротекторні агенти нового покоління

Слід зазначити, що, крім наведених вище фторидних компонентів індивідуальних засобів профілактики карієсу, до яких, крім зубних паст відносяться фторовмісні ополіскувачі і лаки [34], у практиці дитячої стоматології Японії, Австралії, Китаю, Куби та Непалу використовується фторид діамінсрібла $[\text{Ag}(\text{NH}_3)_2]\text{F}$ [1, 35, 36]. Зазначений препарат володіє ефективною ремінералізуючою і бактерицидною дією, проте викликає небажане потемніння оброблених твердих тканин зубів [2]. В останні роки завдяки роботам дослідницьких груп, які об'єднують фахівців з Японії та США [3-5, 37-44], була продемонстрована можливість використання в якості альтернативи фториду діамінсрібла гексафторосиліката амонію (ГФСА).

Результати лабораторних досліджень показують, що ГФСА володіє рядом властивостей, що дозволяють розглядати його як перспективного карієспротекторного агента:

- ГФСА збільшує кислотостійкість зубної емалі та дентину [3];
- ГФСА забезпечує пролонговану оклюзію тубул дентину [4, 5];
- ГФСА забезпечує зниження гіперчутливості дентину [38];
- ГФСА збільшує кристалічність зубної емалі [41, 42].

При цьому використання ГФСА в якості ремінералізуючого агента не супроводжується небажаним побічним ефектом фарбуванням тканин зубів. В основі карієспротекторної дії ГФСА лежить наступна схема: потрапляючи в слину, іони SiF_6^{2-} піддаються гідролізу з утворенням фторид-іонів і розчинної форми діоксиду кремнію, який є своєрідним каталізатором процесу осідання фосфату кальцію або фторапатиту із слини і аналогічних біологічних рідин [45, 46]. Діоксид кремнію входить до складу несформованого на поверхні дентину осаду [3, 4], забезпечуючи пролонговану оклюзію тубул дентину.

У свою чергу, в роботах вірменських фахівців [6-8, 47-50] показана можливість застосування гексафторосилікатів амінокислот у якості агентів для лікування гіперчутливості зубів. Результати лабораторних досліджень гексафторосилікату проліну (ПрГФС), лізину (ЛізГФС) та глютамінової кислоти (ГлГФС), а також використаних для порівняння ГФСА і так званої «Про-аргініл» технології в узагальненому вигляді представлені у дисертаційній роботі [50]. Дані [6-8, 47-50], отримані з залученням методів енергодисперсійного рентгенівського мікроаналізу, скануючої електронної мікроскопії, гістологічного і мікробіологічного аналізу свідчать про те, що найбільш ефективними гіпосенситивними властивостями (судячи за збільшенням співвідношення Ca/P в області гирл дентинних каналців, глибини формування дентинного obturata та кількості obtурованих каналців) володіє ГлГФС. При цьому всі гексафторосилікати (ПрГФС, ЛізГФС, ГлГФС і ГФСА) виявляються помітно більш ефективними, ніж «Про-аргініл» технологія. Причому, для отримання найсприятливішого

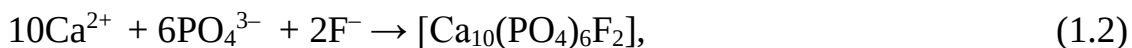
обтуруючого ефекту концентрація використовуваного розчину солі (в діапазоні концентрацій 26,0 г/л, 52,0 г/л і 104,0 г/л) [50] не робить значного впливу, що дозволяє в експериментах з подальшої клінічної апробації сполуки-лідера ГлГФС використовувати розчини з мінімальною концентрацією.

1.4 Механізм карієспротекторної дії фторидів

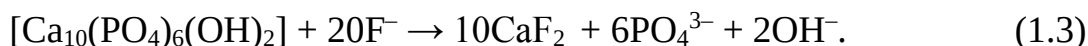
Питання ймовірного механізму карієс протекторної дії фторидів були предметом неодноразового обговорення і дискусій [33, 51-55]. Прийнято вважати, що в основі карієспротекторної дії фторидів лежить процес перетворення гідроксіапатиту $[\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2]$ – основного компоненту твердої фази емалі, у фторапатит $[\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6\text{F}_2]$. При цьому, згідно з даними [56], лише близько 10 % гідроксид-іонів заміщуються фторид-іонами на поверхні емалі. Хімізм перетворень, що відбуваються відображається такими схемами (1.1-1.3): іонний обмін OH^- на F^- в гідроксіапатиті:



кристалізація фторапатиту з перенасичених розчинів:



розчинення апатиту з утворенням CaF_2 :



Реакції (1.1) і (1.3) можуть реалізовуватися при тривалій експозиції і низькій концентрації фториду в розчині (в інтервалі 0,01-10 ppm F^-); їх результатом є включення фторид-іонів у структуру апатиту. Зі збільшенням концентрації фторид-іонів (100-10000 ppm F^- , зазначені концентрації

характерні для використовуваних в стоматології професійних гелів і лаків) починає домінувати реакція (1.3), що призводить до утворення значних кількостей CaF_2 . Відзначимо, що тривалий час існувала думка, що утворення фториду кальцію на поверхні емалі є малоімовірним в зв'язку з його певною розчинністю в слині, як і у воді [57]. Слина ненасичена по відношенню до CaF_2 , що припускає розчинення фториду кальцію [58]. Проте дослідження [59-61] показали, що CaF_2 лише обмежено розчинний у слині при нейтральному рН, і тому він може зберігатися на поверхні зубів протягом тижнів і місяців після фторидної аплікації. Резистентність фториду кальцію обумовлена адсорбцією іонів H_2PO_4^- на активних центрах кристалів CaF_2 і утворенням поверхневого шару фторапатиту. При $\text{pH} < 7$ (умови каріозної атаки) іони H_2PO_4^- є домінуючими фосфатними іонами в системі, в цих умовах інгібування процесу розчинення CaF_2 неможливе і відбувається вивільнення фторид-іонів та їх включення в емаль. Таким чином, фторид кальцію виступає як рН-контрольованого резервуару фторид-іонів в процесі ремінералізації емалі.

1.5. Антибактеріальні компоненти засобів профілактики і лікування карієсу

Відомо, що фторид-іони мають деякий бактеріостатичний ефект відносно мікрофлори порожнини рота (самі або у вигляді комплексів з металами) [53], інгібуючи гліколітичні ензими [62]. Цей ефект, зокрема, спостерігали автори [63], що фіксували практично повне призупинення зростання стрепто-стафілокової флори і дріжджоподібних грибів у присутності ГлГФС. Незважаючи на зазначену обставину, існує практика включення до складу індивідуальних фторовмісних засобів лікування і профілактики карієсу (зубних паст, гелів, ополіскувачів) спеціальних антибактеріальних добавок синтетичного або природного походження з метою підвищення ефективності їх дії [9, 64-67].

У числі основних синтетичних антибактеріальних агентів, які мають досвід успішного використання в стоматологічній практиці, слід виділити *bis*-гуанідінові антисептики (хлоргексидину глюконат), четвертинні амонієві сполуки (цетилпіридинію хлорид (ЦПХ)) і триклозан (похідне фенолу). Наведені сполуки – антисептики широкого спектру дії, ефективно впливають на грам-позитивну і грам-негативну мікрофлору (для цетилпіридинію хлориду останній ефект виражений у меншій мірі). Автори [40] в ході вивчення антибактеріальної активності ГФСА по відношенню до *Str. mutans* в присутності різних антибактеріальних агентів (хлоргексидину, ЦПХ, ізопропілметилфенолу, епігаллокатехіна галлата) встановили, що найбільш ефективною з досліджених сполук є ЦПХ (порівнянно з таким сильним антибактеріальним агентом як фторид срібла). Було констатовано [40], що ГФСА з добавкою ЦПХ є перспективним об'єктом подальшого клінічного вивчення в якості карієспротекторного засобу.

1.6. Синтез, будова та властивості «онієвих» гексафторосилікатів

«Онієві» гексафторосилікати – солі КФК, катіонами в яких можуть виступати катіони загальної формули $R_{n+1}E^{n+}$, де E – атом елемента VA-VIIA підгруп, а n – нижчий ступінь окислення елемента. Найбільш поширені солі амонію NH_4^+ , оксонію OH_3^+ і їх заміщених похідних. Інтерес до «онієвих» гексафторосилікатів пов'язаний з різноманітними можливостями їх прикладного використання [68, 69].

Методи синтезу. Загальний і найбільш часто використовуваний метод синтезу «онієвих» гексафторосилікатів полягає в прямій взаємодії відповідної органічної основи (L) в середовищі етанолу, метанолу або іншого розчинника зі стехіометричною або надмірною кількістю 45 %-ої КФК (щоб уникнути лужного гідролізу гексафторосилікату):



Таким шляхом були отримані, зокрема, гексафторосилікати алкіламонію $(R_nNH_{4-n})_2SiF_6$ ($n = 1-3$), етаноламонію $[(HOC_2H_4)_nNH_{4-n}]_2SiF_6$ ($n = 1-3$) [70, 71], алкілдіамонію $[H_3N(CH_2)_nNH_3]SiF_6$ ($n = 4, 6$) [72, 73], ариламонію $(4-RC_6H_4NH_3)_2SiF_6$ [74], $(2-RC_6H_4NH_3)_2SiF_6$ [75], арилдіамонію [76], амінокислот [77-81].

Ще один загальний метод синтезу гексафторосилікатів оснований на реакції гідрофториду відповідної основи з діоксидом кремнію в середовищі фтористоводневої кислоти:

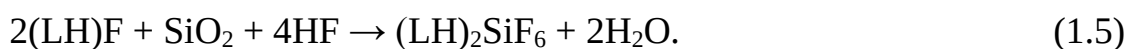
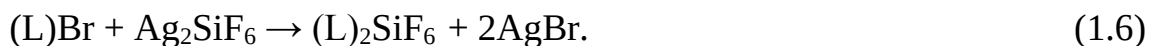
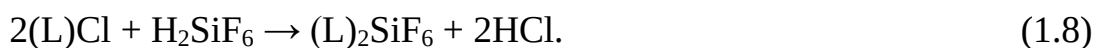


Схема (1.5) була використана для синтезу гексафторосилікатів алкілдіамонію $[H_3N(CH_2)_nNH_3]SiF_6$ ($n = 8, 10, 12$) [82], метиламонію, пропіламонію, піперидинію, хінолінію, акридинію [83], заміщених похідних піридинію $[(CH_3)_nC_5H_{5-n}NH]_2SiF_6$ ($n = 1, 2-CH_3$; $n = 2, 2,6-(CH_3)_2$; $n = 3, 2,4,6-(CH_3)_3$), тетраметилендіамонію $[H_3N(CH_2)_4NH_3]SiF_6$ [84].

Гексафторосилікати можуть бути також отримані шляхом реакцій іонного обміну між відповідним «онієвим» бромідом або йодидом і гексафторосилікатом срібла у водному розчині:



За вищевказаними схемами були отримані гексафторосилікати 1-метил-3-пропілімідазолію [85] і 1,3-диметил-1H-імідазолію [86]. Як джерело іонів SiF_6^{2-} може бути використаний і розчин КФК, як, наприклад, у синтезі гексафторосилікату 1-етил-3-метилімідазолію [87]:



Очевидно, що методи синтезу «онієвих» гексафторосилікатів, що передбачають використання в якості вихідних реагентів розчини КФК і вільні органічні основи або відповідні «онієві» хлориди – комерційно доступні сполуки, вигідно відрізняються від процедур (1.5)-(1.7): в останніх випадках необхідно попередньо синтезувати гідрофториди основ і гексафторосилікат срібла.

Будова і спектральні характеристики. Гексафторосилікати в структурному відношенні досить добре вивчені. Інформація, що існує, включає дані рентгеноструктурного аналізу (РСА) і спектральних досліджень (спектри ІЧ, КР, ЯМР ^{19}F) для солей з різними типами зовнішньосферних катіонів, узагальнені в публікаціях [69, 80, 88, 89].

У спектрах ЯМР ^{19}F розчинів «онієвих» гексафторосилікатів [83, 84, 90] фіксується синглетний сигнал з хім. зрушенням $\delta^{19}\text{F} = -124,7 \div -139,2$ м.д. з двома сателітами, зумовленими спін-спіновою взаємодією (ССВ) $^{29}\text{Si}-^{19}\text{F}$ ($J(^{29}\text{Si}-^{19}\text{F}) = 107$ Гц). Наведені спектральні параметри є характерними для октаедричного аніону SiF_6^{2-} .

Коливальні спектри гексафторосилікатного аніону (O_h -симетрія) характеризуються наявністю двох коливань, активних в ІЧ-спектрах, і трьох активних у спектрах КР [91]. Коливання $\nu(\text{SiF})$ і $\delta(\text{SiF}_2)$ (F_{1u}) виявляються в ІЧ-спектрах гексафторосилікатів у вигляді смуг поглинання близько 730 і 470 cm^{-1} [70, 71, 74-78]. У свою чергу, коливання $\nu(\text{SiF})$ (A_{1g}), $\nu(\text{SiF})$ (E_g) и $\delta(\text{SiF}_2)$ (F_{2g}), реєструються в спектрах КР близько 660, 470 і 400 cm^{-1} [71, 81]. Зниження симетрії аніону SiF_6^{2-} , як, наприклад, у випадку сполуки $[(\text{CH}_3)_3\text{NH}]_2\text{SiF}_6$ (D_3 -симетрія) [71], призводить до розщеплення вироджених коливань $\delta(\text{SiF}_2)$ (F_{2g}) на два компоненти при 360 і 345 cm^{-1} (табл. 1.1). Лінія при 760 cm^{-1} в спектрі КР гексафторосилікату триметиламонію включає також коливання $\delta(\text{SiF}_2)$ (F_{1u}), яке стає активним в спектрі КР унаслідок зниження симетрії аніону.

Судячи з даних РСА [69, 88, 89], міжйонні Н-зв'язки є основним структуроорганізуючим і стабілізуючим фактором при формуванні структур «онієвих» гексафторосилікатів.

Таблиця 1.1

Частоти коливань (см^{-1}) аніону в ІЧ- і КР-спектрах комплексу
 $[(\text{CH}_3)_3\text{NH}]_2\text{SiF}_6$

ІЧ-спектр	Спектр КР	Віднесення
740 с.ш.		$\nu(\text{SiF}) (F_{1u})$
	760 с.	$\nu(\text{SiF}) (A_{1g}) / \delta(\text{SiF}_2) (F_{1u})$
480 с.		$\delta(\text{SiF}_2) (F_{1u})$
	460 ср.	$\nu(\text{SiF}) (E_g)$
	345 сл., 360 сл.	$\delta(\text{SiF}_2) (F_{2g})$

с. – сильна, ср. – середня, сл. – слабка, ш. – широка.

Залучення фторолігандів аніону SiF_6^{2-} в системи міжйонних Н-зв'язків різної міцності призводить, як правило, до помітного перерозподілу довжин зв'язків Si–F [83, 84, 92, 93] (середнє значення довжини зв'язку в аніоні SiF_6^{2-} становить 1,694(13) Å [69]). Наприклад, у структурі гексафторосилікату 1,7-діазонію-15-краун-5 (DA15K5H_2) SiF_6 симетрія іона SiF_6^{2-} знижена до C_{2v} внаслідок участі трьох з шести фторолігандів в Н-зв'язках $\text{NH}\cdots\text{F}$ різної міцності ($\text{N}\cdots\text{F}$ 2,722(3)-2,823(2) Å, Si–F 1,663(2)-1,713(2) Å) [93] (рис. 1.5).

Викривлення геометрії аніону SiF_6^{2-} в структурі (DA15K5H_2) SiF_6 призводить до помітного ускладнення ІЧ-спектра комплексу в області прояву коливань аніону: коливання $\nu(\text{SiF})$ фіксуються у вигляді трьох смуг поглинання при 765, 720, 680 см^{-1} , коливання $\delta(\text{SiF}_2)$ – трьох смуг при 482, 473, 452 см^{-1} [93].

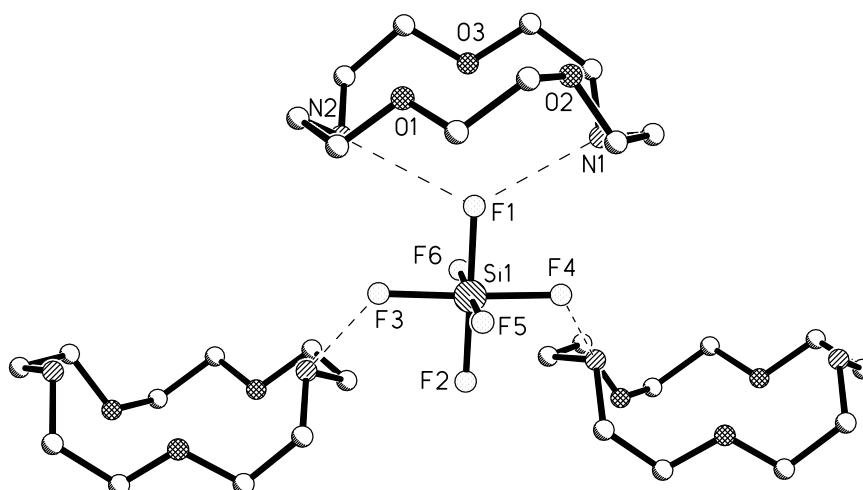
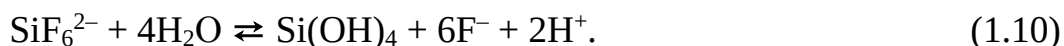
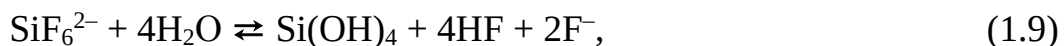


Рис. 1.5. Фрагмент кристалічної структури комплексу $(\text{DA15K5H}_2)\text{SiF}_6$.

Розчинність у воді і гідроліз. Розчинність і схильність до гідролізу – найбільш важливі характеристики «онієвих» гексафторосилікатів з точки зору їх можливого застосування в якості карієспротекторних агентів. Як показують результати робіт, підсумовані в монографії [69], розчинність зазначених солей у воді змінюється в широких межах і істотно залежить від природи зовнішньосферного «онієвого» катіона: характеристик його гідрофільно-ліпофільного балансу (ГЛБ) і здатності до утворення міжіонних Н-зв'язків з аніонами SiF_6^{2-} . Серед солей з однотипними катіонами типу заміщених похідних феніламонію і піридинію останній фактор є визначальним – збільшення числа коротких міжіонних Н-зв'язків у структурах солей призводить до експоненціального зменшення їх розчинності [94-96]. Розчинність солей феніламонію виявляється помітно нижчою в порівнянні з солями піридинію, оскільки в першому випадку катіони є донорами трьох Н-зв'язків (група $-\text{NH}_3^+$), а в другому – тільки однієї (група NH^+) [96]. У цьому випадку показовим є порівняння розчинності гексафторосилікатів $(2\text{-CH}_3\text{C}_5\text{H}_4\text{NH})_2\text{SiF}_6$ ($C = 11,6$ мол. %) і $(2\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{NH}_3)_2\text{SiF}_6$ ($C = 1,17$ мол. %). Ріст інтенсивності Н-взаємодій при

переході від солі 2-метилпіридину до її 2-метилфеніламонійного аналогу призводить до десятикратного зменшення розчинності останнього [96].

У літературі неодноразово відзначалася схильність «онієвих» гексафторосилікатів до гідролітичного перетворення [75, 84, 95, 97], які, без урахування гідролізу катіону, можуть бути описані загальними схемами:



Факт нестійкості солей до гідролізу підтверджується, зокрема, даними потенціометрії для 0,001 М водних розчинів гексафторосилікатів анілінію і піридинію [75, 95]. Не виключено, що схильність гексафторосилікатів до гідролізу, яка у разі солей анілінію має тенденцію до збільшення зі зменшенням pK_a відповідної основи [75], може стимулюватися ослабленням частини зв'язків Si–F внаслідок Н-зв'язування [98, 99]. Автори [100] пояснили суттєве збільшення швидкості гідролізу аніону SiF_6^{2-} в системі $(\text{NH}_4)_2\text{SiF}_6 - \text{NH}_4\text{OH} - \text{H}_2\text{O}$ в порівнянні з аналогічною системою $\text{Na}_2\text{SiF}_6 - \text{NaOH} - \text{H}_2\text{O}$ промутуючим впливом катіонів NH_4^+ , що полягає в ослабленні зв'язків Si–F внаслідок утворення іонних асоціатів $\{(\text{NH}_4^+)(\text{SiF}_6^{2-})\}^-$ за рахунок Н-зв'язування.

1.7. Вибір напрямку досліджень. Актуальність проблеми пошуку нових високоефективних засобів лікування і профілактики карієсу зумовлена надзвичайно широким поширенням вказаної патології, особливо для дитячого віку. Як показує аналіз літературних даних, з позицій доказової медицини неорганічні сполуки фтору є найбільш ефективними і широко використовуваними агентами в схемах лікування карієсу. Проте потенційні можливості використання вказаного класу сполук далеко не вичерпані, на що вказують результати досліджень останніх років антикарієсної і гіпосенситивної дії ГФСА і гексафторосилікатів амінокислот. В зв'язку з цим

очевидний інтерес представляє систематичне вивчення гексафторосилікатів з органічними катіонами, які володіють специфічними видами біологічної активності, зокрема, антибактеріальною; антисептики зазвичай вводяться до складу антикарієсного препарату як самостійний компонент. Використання «онієвих» гексафторосилікатів з антибактеріальною функцією катіонів дозволяє спростити склад препаратів («два в одному»).

Оскільки антибактеріальні агенти часто використовуються у вигляді гідрохлоридів (хлоридів), для синтезу відповідних «онієвих» гексафторосилікатів з успіхом можуть бути використані реакції іонного обміну між гідрохлоридом (хлоридом) і кремнефтористоводневою кислотою – досить простою і зручною в препаративному відношенні процедурою.

Для ідентифікації продуктів синтезу планується використовувати набір сучасних фізико-хімічних методів дослідження (ІЧ-, ЯМР ^{19}F , ^1H -спектроскопія, мас-спектрометрія, РСА, потенціометрія, термогравіметрія), причому найбільш інформативними представляються методи РСА і ЯМР ^{19}F , ^1H , які дозволяють отримувати об'єктивні дані про склад і структуру комплексів в кристалічному стані і в розчинах. Додаткову інформацію про склад і будову комплексів, характер міжіонних взаємодій в досліджуваних сполуках можна отримати з використанням методу термічного аналізу. Важливим елементом дослідження є вивчення розчинності і гідролітичних перетворень «онієвих» гексафторосилікатів у воді: як відомо, розчинність у воді тісно пов'язана з характеристиками біодоступності відповідних сполук, тоді як процеси гідролізу гексафторосилікатів приводять до утворення фторид-іонів і розчинної форми діоксиду кремнію – основних активних учасників забезпечення карієспрофілактичного ефекту вказаних солей. Крім того, з'являються можливості встановлення кореляцій між характеристиками будови і розчинності гексафторосилікатів, що, у свою чергу, дозволяє здійснювати важливий з практичної точки зору прогноз значень розчинності нових сполук.

Біологічна частина досліджень включає визначення гострої токсичності і карієспрофілактичної ефективності синтезованих гексафторосилікатів, також передбачається провести оцінку нешкідливості солей. Для вказаних цілей планується використовувати біохімічні і статистичні методи досліджень. Одним з планованих елементів роботи є оцінка потенційної біологічної активності органічних основ, що входять до складу відповідних «онієвих» катіонів гексафторосилікатів, з використанням програми PASS, а також залучення комп'ютерного скринінгу для пошуку нових похідних піридину і діпіридинів, що володіють протизапальною активністю.

Висновки до розділу 1

1. Аналіз літературних даних свідчить, що «онієві» гексафторосилікати можна розглядати як перспективні агенти для використання в стоматологічній практиці.
2. Гексафторосилікати з органічними «онієвими» катіонами, які проявляють різні види біологічної активності, практично залишилися поза увагою дослідників. Зокрема, не вивчені гексафторосилікати з катіонами, що володіють бактерицидною активністю – важливим чинником, що підсилює карієспротекторну дію фторидів.
3. Викладені роздуми послужили підставою для вибору як об'єктів дослідження гексафторосилікатів з антибактеріальними катіонами цетилпіридинію і гуанідиновмісними катіонами, а також катіонами піридинію і дипіридинію, які проявляють різні види біологічної активності.

РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

2.1. Вихідні сполуки

Для синтезу гексафторосилікатів як вихідні реагенти використовували комерційні 45 % кремнефтористоводневу кислоту (КФК) кваліфікації «ч.д.а.», хлоргексидину дигідрохлорид, полігексаметиленгуанідину гідрохлорид, цетилпіридинію хлорид (Hangzhou dayangchem Co., Ltd, Китай), 2-бromo-6-метилпіридин, піридин-2-карбонову кислоту, піридин-3-карбонову кислоту, піридин-4-карбонову кислоту, 2,6-*біс*(гідроксиметил)піридин, 4,5-*біс*(гідроксиметил)-2-метилпіридин-3-ол, 2,2'-діпіридин (2,2'-Dipy), 4,4'-діпіридин (4,4'-Dipy) (всі – кваліфікації «ч.»).

У роботі в якості сполуки порівняння використовували комерційні гексафторосилікат амонію і фторид натрію кваліфікації «ч.».

2.2. Синтез гексафторосилікатів

2.2.1. Синтез гексафторосилікатів піридинію і діпіридинію

Гексафторосилікати піридинію і дипіридинію були одержані за такими схемами згідно з дещо модифікованою нами літературною методикою [94].

Синтез гексафторосилікату біс[2,6-біс(гідроксиметил)піридинію]
[2,6-(HOCH₂)₂C₅H₃NH]₂SiF₆ (**I**): 2,6-*біс*(гідроксиметил)піридин (L¹, 1,39 г, 0.01 моль) розчиняли в киплячому метанолі (100 мл) і до отриманого розчину додавали розчин 45% КФК (6 мл, мольне співвідношення L¹ : КФК = 1 : 2). Реакційну суміш піддавали ізотермічному випаровуванню при кімнатній температурі до початку кристалізації продукту реакції у вигляді безбарвних прозорих кристалів складу (L¹H)₂SiF₆, т.пл. > 150 °C (з розкладанням).

Знайдено, %: Si – 6,92; N – 6,38; F – 29,18.

Для C₁₄H₂₀F₆N₂O₄Si обчислено, %: Si – 6,65; N – 6,63, F – 26,99.

Мас-спектр EI: [ML¹]⁺ (*m/z* = 139, *I* = 22 %), [ML¹–H]⁺ (*m/z* = 138, *I* = 84 %), [ML¹–H₂O]⁺ (*m/z* = 121, *I* = 30 %), [SiF₃]⁺ (*m/z* = 85, *I* = 100 %).

Синтез гексафторосилікату біс[4,5-біс(гідроксиметил)-2-метил-3-ол-піридинію] $[2\text{-CH}_3\text{-3-OH-4,5-(HOCH}_2\text{)C}_5\text{HNH}]_2\text{SiF}_6$ (**II**): 4,5-біс(гідроксиметил)-2-метилпіридин-3-ол (L^2 , 1.69 г, 0.01 моль) розчиняли в киплячому метанолі (100 мл) і до отриманого розчину додавали розчин 45% КФК (6 мл, мольне співвідношення L^2 : КФК = 1 : 2). Реакційну суміш піддавали ізотермічному випаровуванню при кімнатній температурі до початку кристалізації продукту реакції у вигляді безбарвних прозорих кристалів складу $(L^2H)_2SiF_6$, т.пл. > 175 °C (з розкладанням).

Знайдено, %: Si – 5,59; N – 5,88; F – 22,14.

Для $C_{16}H_{24}F_6N_2O_6Si$ обчислено, %: Si – 5,82; N – 5,81; F – 23,63.

Мас-спектр EI: $[ML^2]^+$ ($m/z = 169$, $I = 53$ %), $[ML^2-H_2O]^+$ ($m/z = 151$, $I = 50$ %), $[ML^2-H_2O-CHO_2]^+$ ($m/z = 106$, $I = 52$ %), $[ML^2-H_2O-CO-HCO]^+$ ($m/z = 94$, $I = 100$ %), $[SiF_3]^+$ ($m/z = 85$, $I = 67$ %).

Синтез гексафторосилікату біс(2-бромо-6-метилпіридинію) моногідрату $(2\text{-Br-6-CH}_3\text{C}_5\text{H}_3\text{NH})_2SiF_6 \cdot H_2O$ (**III**): 2-бромо-6-метилпіридин (L^3 , 1,72 г, 0.01 моль) розчиняли в киплячому метанолі (150 мл) і до отриманого розчину додавали розчин 45% КФК (6 мл, мольне співвідношення L^3 : КФК = 1 : 2). Реакційну суміш піддавали ізотермічному випаровуванню при кімнатній температурі до початку кристалізації продукту реакції у вигляді безбарвних прозорих кристалів складу $(L^3H)_2SiF_6 \cdot H_2O$, т.пл. > 230 °C (з розкладанням).

Знайдено, %: Si – 5,41; N – 5,70; F – 24,11.

Для $C_{12}H_{16}Br_2F_6N_2OSi$ обчислено, %: Si – 5,55; N – 5,53; F – 22,52.

Мас-спектр EI: $[ML^3]^+$ ($m/z = 172$, $I = 39$ %), $[SiF_3]^+$ ($m/z = 85$, $I = 100$ %).

Синтез гексафторосилікату 4,4'-дипіридинію $(4,4'\text{-DipyH}_2)SiF_6$ (**IV**): 4,4'-дипіридин (L^4 , 1,56 г, 0.01 моль) розчиняли в киплячому метанолі (100 мл) і до одержаного розчину додавали розчин 45% КФК (6 мл, мольне співвідношення L^3 : КФК = 1 : 2). Реакційну суміш піддавали ізотермічному випаровуванню при кімнатній температурі до початку кристалізації продукту

реакції у вигляді безбарвних прозорих кристалів складу $(L^4H_2)SiF_6$, т.пл. > 245 °C (з розкладанням).

Знайдено, %: Si – 9,12; N – 9,51; F – 39,24.

Для $C_{10}H_{10}F_6N_2Si$ обчислено, %: Si – 9,35; N – 9,33; F – 37,96.

Мас-спектр EI: $[ML^4]^+$ ($m/z = 156$, $I = 100$ %), $[ML^4-H_2CN]^+$ ($m/z = 128$, $I = 12$ %), $[SiF_3]^+$ ($m/z = 85$, $I = 45$ %).

Синтез гексафторосилікату 2,2'-дипіридинію $(2,2'-DipyH_2)SiF_6$ (**Va**): 2,2'-дипіридин (L^5 , 1,56 г, 0,01 моль) розчиняли в киплячому метанолі (100 мл) і до одержаного розчину додавали розчин 45% КФК (6 мл, мольне співвідношення $L^5 : КФК = 1 : 2$). Реакційну суміш піддавали ізотермічному випаровуванню при кімнатній температурі до початку кристалізації продукту реакції. Отриманий аморфний осад був перекристалізований з води, що призвело до отримання монокристалів двох різних типів. Для домінуючого кристалічного продукту був виконаний елементний аналіз. Безбарвні прозорі кристали складу $(L^5H_2)SiF_6$, т.пл. > 235-240 °C (з розкладанням).

Знайдено, %: Si – 9,41; N – 9,59; F – 35,33.

Для $C_{10}H_{10}F_6N_2Si$ обчислено, %: Si – 9,35; N – 9,33, F – 37,96.

Мас-спектр EI: $[ML^5]^+$ ($m/z = 156$, $I = 100$ %), $[ML^4-H_2CN]^+$ ($m/z = 128$, $I = 22$ %), $[SiF_3]^+$ ($m/z = 85$, $I = 46$ %).

Для другого кристалічного продукту взаємодії КФК з 2,2'-Віру методом РСА були встановлені склад і будова молекулярного комплексу *цис*- $[SiF_4(2,2'-Dipy)]$ (**Vb**).

Синтез гексафторосилікату біс(2-карбоксипіридинію) $[2-HO(O)CC_5H_4NH]_2SiF_6$ (**VI**): піридин-2-карбонову кислоту (L^6 , 1,23 г, 0,01 моль) розчиняли в киплячому метанолі (30 мл) і до отриманого розчину додавали 6 мл 45 % КФК (мольне співвідношення $L^6 : КФК = 1 : 2$). Реакційну суміш піддавали ізотермічному випаровуванню при кімнатній температурі до початку кристалізації продукту реакції у вигляді безбарвних прозорих кристалів складу $(L^6H_2)SiF_6$, т.пл. 180-182 °C.

Знайдено, %: Si – 6,33; N – 7,41; F – 25,11.

Для $C_{12}H_{12}F_6N_2O_4Si$ обчислено, %: Si – 6,83; N – 6,81; F – 27,72.

Мас-спектр: $[ML^6]^+$ ($m/z = 123$, $I = 100\%$), $[SiF_3]^+$ ($m/z = 85$, $I = 41\%$).

Синтез гексафторосилікату біс(3-карбоксипіридинію)

$[3-HO(O)CC_5H_4NH]_2SiF_6$ (**VII**): піридин-3-карбонову кислоту (L^7 , 1,23 г, 0,01 моль) розчиняли в киплячому метанолі (100 мл) і до отриманого розчину додавали 6 мл 45 % КФК (мольне співвідношення L^7 : КФК = 1 : 2). Реакційну суміш піддавали ізотермічному випаровуванню при кімнатній температурі до початку кристалізації продукту реакції у вигляді безбарвних прозорих кристалів складу $(L^7H_2)SiF_6$, т.пл. 248-250 °С.

Знайдено, %: Si – 7,11; N – 6,09; F – 29,31.

Для $C_{12}H_{12}F_6N_2O_4Si$ обчислено, %: Si – 6,83; N – 6,81; F – 27,72.

Мас-спектр: $[ML^7]^+$ ($m/z = 123$, $I = 52\%$), $[SiF_3]^+$ ($m/z = 85$, $I = 100\%$), $[ML^7-COOH]^+$ ($m/z = 78$, $I = 26\%$).

Синтез гексафторосилікату біс(4-карбоксипіридинію)

$[4-HO(O)CC_5H_4NH]_2SiF_6$ (**VIII**): піридин-4-карбонову кислоту (L^8 , 1,23 г, 0,01 моль) розчиняли в киплячому етанолі (100 мл) і до отриманого розчину додавали 6 мл 45 % КФК (мольне співвідношення L^8 : КФК = 1 : 2). Реакційну суміш піддавали ізотермічному випаровуванню при кімнатній температурі до початку кристалізації продукту реакції у вигляді безбарвних прозорих кристалів складу $(L^8H_2)SiF_6$, т.пл. > 220 °С.

Знайдено, %: Si – 6,67; N – 7,09; F – 28,85.

Для $C_{12}H_{12}F_6N_2O_4Si$ обчислено, %: Si – 6,83; N – 6,81; F – 27,72.

Мас-спектр: $[ML^3]^+$ ($m/z = 123$, $I = 100\%$), $[SiF_3]^+$ ($m/z = 85$, $I = 48\%$), $[ML^8-COOH]^+$ ($m/z = 78$, $I = 41\%$).

Виходи сполук **I** – **VIII** близькі до кількісних.

2.2.2. Синтез гексафторосилікатів цетилпіридинію і гуанідину

Зазначені сполуки отримували за реакціями іонного обміну з використанням відповідних «онієвих» хлоридів і КФК:



Синтез гексафторосилікату цетилпіридинію ($\text{C}_{21}\text{H}_{38}\text{N}$)₂SiF₆ (IX) [101]: 1,79 г цетилпіридинію хлориду моногідрату (0,005 моль) розчиняли в 85 мл киплячого метанолу, до отриманого розчину додавали 1,5 мл 45 % КФК (0,005 моль). Реакційну суміш піддавали ізотермічному випаровуванню при кімнатній температурі до початку кристалізації продукту реакції у вигляді безбарвних кристалів складу ($\text{C}_{21}\text{H}_{38}\text{N}$)₂SiF₆.

Знайдено, %: N – 3,85; Si – 3,60; F – 16,01.

Для $\text{C}_{42}\text{H}_{76}\text{F}_6\text{N}_2\text{Si}$ обчислено, %: N – 3,73; Si – 3,74; F – 15,18.

Мас-спектр EI: [$\text{C}_{21}\text{H}_{38}\text{N}$]⁺ ($m/z = 304$, $I = 100$ %), [SiF_4]⁺ ($m/z = 104$, $I = 1$ %), [SiF_3]⁺ ($m/z = 85$, $I = 59$ %), [$\text{C}_5\text{H}_5\text{N}+\text{H}$]⁺ ($m/z = 80$, $I = 21$ %), [$\text{C}_5\text{H}_5\text{N}$]⁺ ($m/z = 79$, $I = 7$ %).

Синтез гексафторосилікату хлоргексидину ($\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{Cl}_2\text{N}_{10}$)SiF₆ (X) [102]: 1,16 г хлоргексидину дигідрохлориду (0,002 моль) розчиняли в 500 мл киплячого метанолу, до отриманого розчину додавали 1,8 мл 45% КФК (0,006 моль). Реакційну суміш піддавали ізотермічному випаровуванню при кімнатній температурі до початку кристалізації продукту реакції у вигляді безбарвних кристалів складу ($\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{Cl}_2\text{N}_{10}$)SiF₆.

Знайдено, %: N – 21,41; Si – 4,50; F – 16,96.

Для $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{F}_6\text{Cl}_2\text{N}_{10}\text{Si}$ обчислено, %: N – 21,56; Si – 4,32; F – 17,55.

Мас-спектр EI: [$\text{ClC}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{N}_2$]⁺ ($m/z = 153$, $I = 8$ %), [$\text{ClC}_6\text{H}_4\text{NH}_2$]⁺ ($m/z = 127$, $I = 100$ %), [SiF_3]⁺ ($m/z = 85$, $I = 20$ %), [C_5H_{12}]⁺ ($m/z = 72$, $I = 9$ %), [C_3H_6]⁺ ($m/z = 42$, $I = 6$ %).

Масс-спектр FAB: [M]⁺ 505.

Синтез гексафторосилікату полігексаметиленгуанідину

$(C_{21}H_{45}N_9)(SiF_6)_{1,5}$ (**XI**) [102]: 1,07 г (0,002 моль) полігексаметиленгуанідину гідрохлориду розчиняли в 50 мл метанолу, до отриманого розчину додавали 1,8 мл 45 % КФК (0,006 моль). Реакційну суміш піддавали ізотермічному випаровуванню при кімнатній температурі до початку кристалізації продукту реакції у вигляді безбарвних кристалів складу $(C_{21}H_{45}N_9)(SiF_6)_{1,5}$.

Знайдено, %: N – 19,89; Si – 4,22; F – 25,85.

Для $C_{21}H_{45}F_9N_{10}Si_{1,5}$ обчислено, %: N – 19,70; Si – 4,39; F – 26,73.

Мас-спектр EI: $[NH(C=NH)NH(CH_2)_6+H]^+$ ($m/z = 142$, $I = 2$ %), $[SiF_3]^+$ ($m/z = 85$, $I = 100$ %), $[C_5H_{12}]^+$ ($m/z = 72$, $I = 5$ %), $[C_5H_{11}]^+$ ($m/z = 71$, $I = 7$ %), $[C_4H_7]^+$ ($m/z = 55$, $I = 7$ %), $[C_3H_6]^+$ ($m/z = 42$, $I = 15$ %).

Виходи сполук **IX-XI** близькі до кількісних.

Примітка: синтез комплексів **IV**, **Va** та **VI-VIII** вперше описаний в роботах [94, 103] відповідно.

2.3. Методи аналізу та дослідження синтезованих сполук

Вміст азоту в синтезованих сполуках визначали за методом К'ельдаля [104], фтору – з використанням фторид-селективного електроду [105].

Зміст кремнію визначали фотоколориметричним методом [106] шляхом фотометрування жовтого кремнемолібденового комплексу (довжина хвилі 380 нм) з використанням спектрофотометра КФК-3.

З метою ідентифікації отриманих сполук використовували методи ІЧ-, ЯМР 1H , ^{19}F -спектроскопії, мас-спектрометрії, термогравиметрії, потенціометрії.

ІЧ-спектри поглинання реєстрували на спектрофотометрах Spectrum BX II FT-IR System (Perkin-Elmer) (область $4000-350\text{ см}^{-1}$, зразки у вигляді таблеток з KBr) і Specord 75IR (область $4000-400\text{ см}^{-1}$, скла KRS-5, зразки у вигляді суспензії у вазеліновій олії).

Мас-спектри EI реєстрували на спектрометрі MX-1321 (пряме введення зразка в джерело, енергія іонізуючих електронів 70 eV), мас-

спектри FAB – на спектрометрі VG 7070 (VG Analytical) (десорбцію іонів з поверхні рідкої фази здійснювали пучком атомів аргону з енергією 8 кеВ, в якості матриці використовували *m*-нітробензиловий спирт).

Спектри ЯМР ^1H , ^{19}F записували на спектрометрі Varian VXR-300 (робочі частоти 299,94, 282,20 МГц відповідно, розчинники DMSO-d^6 , CDCl_3 , D_2O , еталони ТМС и CFCl_3 , температура 27 °C).

Термогравіметричний аналіз проводили на дериватографі Q-1500 D системи F. Paulik – J. Paulik – L. Erdey (статична повітряна атмосфера, платинові тиглі, наважка речовини 80-100 мг, інтервал температур 20-1000 °C, швидкість нагрівання зразків – 10 град/хв, еталон – прожарений оксид алюмінію).

Уточнення температур термічних перетворень гексафторосилікату цетилпіридинію (**IX**) проводили з використанням установки для диференційно-термічного аналізу «TERMOSKAN-2» (НВО «Аналітприлад», С.-Петербург, Росія) (інтервал температур 25-1000 °C, похибка визначення температури $\pm 0,5$ °C, еталон – запаяна кювета з Al_2O_3 , термопари хромель-алюмелеві, відкрита кварцова кювета діаметром 5 мм, наважка 100 мг, швидкість нагрівання 10 град/хв).

pH водних розчинів гексафторосилікатів визначали з використанням універсального іономіра EB-74. Ізотермічні умови експериментів з визначення розчинності гексафторосилікатів ($t = 25 \pm 0,2$ °C) забезпечували за допомогою ультратермостату U15.

Розчинність у воді гексафторосилікатів встановлювали, використовуючи результати аналізу на азот за методом К'єльдаля [104] насичених розчинів солей.

Ступінь гідролізу α гексафторосилікатів розраховували за формулою:

$$\alpha = C_{\text{Si, гидр.}}/C_{\text{Si, общ.}}, \quad (2.1)$$

де $C_{\text{Si, гідр.}}$ – концентрація кремнію, що визначена в продуктах гідролізу гексафторосилікату у формі кремнієвої кислоти, $C_{\text{Si, заг.}}$ – розрахована загальна концентрація кремнію в розчині солі. Визначення вмісту розчинної форми діоксиду кремнію (ортокремнієвої кислоти, формально $\text{SiO}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$) в продуктах гідролізу гексафторосилікатів проводили фотоколориметричним методом [106], 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 (довжина хвилі 380 нм, спектрофотометр КФК-3).

Рентгеноструктурний аналіз. Експериментальні дані для комплексів **I**, **II**, **Va** і **Vб** були отримані в чотирьохколовому дифрактометрі Xcalibur E, оснащеному двохкоординатним CCD детектором, а для з'єднань **III** і **IV** – в Nonius Карра дифрактометрі також з CCD детектором при кімнатній температурі з використанням випромінювання молібденового анода ($\lambda = 0,71073 \text{ \AA}$) і графітового монохроматора. Введені поправки на поглинання і фактор Лоренца. Структури розшифровані прямими методами і уточнені повноматричним МНК в анізотропному наближенні по комплексу програм SHELX97 [107]. У всіх структурах позиції атомів водню при атомах азоту і кисню знайдені з різних синтезів Фур'є на проміжних стадіях уточнення та їх позиції були фіксовані на заключних стадіях уточнення. Їх теплові фактори були уточнені з фіксованим тепловим параметром $U_{\text{iso}}(\text{H}) = 1,5U_{\text{eq}}(\text{O})$.

Позиції атомів водню при атомах вуглецю фіксовані і уточнені в моделі жорсткої групи. Рисунки виконані за програмою MERCURY [108]. Кристалографічні дані у вигляді сіф-файлів (crystallographic information file) для комплексів **I** – **Va**, **Vб** депоновані в Кембриджській базі структурних даних, номери реєстрації 977655-977660 і можуть бути отримані за адресою: The Director, CCDC, 12 Union Road, Cambridge, CB2 1EZ, UK (Fax: + 44-1233-336-033; e-mail: deposit@ccdc.cam.ac.uk або [www: http://www.ccdc.cam.ac.uk](http://www.ccdc.cam.ac.uk)).

Кристалографічні характеристики I - V.

Кристали **I** ($C_{14}H_{20}F_6N_2O_4Si$, $M = 422.41$) моноклінні: $a = 6.7516(6)$, $b = 12.6150(8)$, $c = 9.9183(7)$ Å, $\alpha = 90$, $\beta = 101.286(7)$, $\gamma = 90^\circ$, $V = 828.42(11)$ Å³, $\rho_{\text{вир.}} = 1.693$ мг/м³, $F(000) = 436$, $Z = 2$, пр. гр. $C2/m$.

Кристали **II** ($C_{16}H_{24}F_6N_2O_6Si$, $M = 482.46$) моноклінні: $a = 17.541(3)$, $b = 13.3306(18)$, $c = 9.3848(18)$ Å, $\alpha = 90$, $\beta = 115.71(2)$, $\gamma = 90^\circ$, $V = 1977.2(6)$ Å³, $\rho_{\text{вир.}} = 1.621$ мг/м³, $F(000) = 1000$, $Z = 4$, пр. гр. $C2/c$.

Кристали **III** ($C_{12}H_{18}Br_2F_6N_2O_2Si$, $M = 524.19$) тріклінні: $a = 7.075(1)$, $b = 8.187(2)$, $c = 8.542(2)$ Å, $\alpha = 72.05(2)$, $\beta = 80.18(2)$, $\gamma = 73.42(2)^\circ$, $V = 449.27(16)$ Å³, $\rho_{\text{вир.}} = 1.937$ мг/м³, $F(000) = 258$, $Z = 1$, пр. гр. $P-1$.

Кристали **IV** ($C_{10}H_{10}F_6N_2Si$, $M = 300.29$) орторомбичні: $a = 11.897(2)$, $b = 7.188(2)$, $c = 12.882(3)$ Å, $\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$, $V = 1101.6(4)$ Å³, $\rho_{\text{вир.}} = 1.811$ мг/м³, $F(000) = 608$, $Z = 4$, пр. гр. $Pbcn$.

Кристали **Va** ($C_{10}H_{10}F_6N_2Si$, $M = 300.29$) моноклінні: $a = 12.396(4)$, $b = 6.6042(7)$, $c = 13.475(3)$ Å, $\alpha = 90$, $\beta = 92.46(4)$, $\gamma = 90^\circ$, $V = 1102.1(5)$ Å³, $\rho_{\text{вир.}} = 1.810$ мг/м³, $F(000) = 608$, $Z = 4$, пр. гр. $I2/a$.

Кристали **Vб** ($C_{10}H_8F_4N_2Si$, $M = 260.27$) моноклінні: $a = 7.1895(2)$, $b = 9.1687(4)$, $c = 16.2498(5)$ Å, $\alpha = 90$, $\beta = 98.185(3)$, $\gamma = 90^\circ$, $V = 1060.24(7)$ Å³, $\rho_{\text{вир.}} = 1.631$ мг/м³, $F(000) = 528$, $Z = 4$, пр. гр. $P2_1/n$.

Потенційна біологічна активність сполук була оцінена з використанням програми PASS 11 Professional [109].

Вивчення **гострої токсичності** гексафторосилікату цетилпіридинію (**IX**) проведено на 48 щурах лінії Вістар масою 180-220 г обох статей за загальноприйнятими методами [110]. Щурам перорально (п/о) вводився водний розчин **IX**, як розчинник для **IX** використовувалася дистильована вода.

Експеримент проводився у два етапи. На 1-му етапі («пристрілювальна» серія) була визначена доза **IX**, яка викликала летальний

наслідок у 100 % випадків та така доза, яка не викликала такого. Це дало можливість виявити інтервали доз, у яких знаходиться ЛД₅₀. На 2-му етапі основною метою було визначення токсикометричних властивостей **ІХ** при одноразовому введенні. Тварини було розподілено на 5 груп по 6 тварин залежно від дози **ІХ**, яку отримували тварини. Пероральне введення **ІХ** проводилося за допомогою спеціальної голки-насадки з оливою. Контрольній групі в адекватних об'ємах вводився 0,9 % розчин натрію хлориду. Картину інтоксикації і динаміку загибелі спостерігали впродовж 14 діб з моменту введення препарату. Динаміку прояву токсичних ефектів оцінювали за інтегральними показниками (загальний стан, маса тіла, зміна положення тіла, стан шкіри, колір слизових оболонок, температура тіла) та окремими симптомами (міоз, сльозоточивість, салівація, діарея, сонливість, тремор, судоми та ін.), а також за часом появи і виразністю токсичної дії, виживаністю тварин і термінами настання летальних результатів [111]. У 1-у добу вплив **ІХ** на стан лабораторних тварин оцінювали щогодини, у подальшому 2 рази на добу: вранці (з 9 до 11 год) та ввечері (з 16 до 18 год). Для виключення смерті за рахунок механічного пошкодження при введенні **ІХ** всі загиблі тварини піддавалися розтину.

Основним критерієм кількісної характеристики токсичності **ІХ** була ЛД₅₀, яка визначалася з використанням методу найменших квадратів для пробіт-аналізу кривих летальності за В.В. Прозоровським [112]. Крім того, для токсикометричної оцінки **ІХ** були розраховані такі показники небезпеки: $1/\text{ЛД}_{50}$ – зворотна величина середнє смертельної дози (абсолютна токсичність), $\text{ЛД}_{84}/\text{ЛД}_{16}$ – діапазон смертельних доз (зона гострої токсичної дії), $1/(\text{ЛД}_{50} - S)$ – сумарний показник токсичності, S – функція кута нахилу (варіабельність смертельних доз), яку розраховували за формулою:

$$S = (\text{ЛД}_{84}/\text{ЛД}_{50} + \text{ЛД}_{50}/\text{ЛД}_{16})/2 \quad (2.2)$$

Пробіт-аналіз отриманих даних було проведено за допомогою програми «StatPlus 2009» (компанія AnalystSoft, США, 2009), яка дозволяє в

автоматизованому режимі отримати графіки й основні токсикометричні показники біологічно активної речовини. Екстраполяцію на людей параметрів гострої токсичності, одержаних на тваринах, було проведено з урахуванням константи біологічної активності за методом [113].

Дослідження **карієспротекторних властивостей** гелів, що містять гексафторосилікати, проводилися в умовах віварію Інституту стоматології НАМН України. Для досліджень було використано 56 білих щурів лінії Вістар, обох статей, у віці 1,5 місяця, середня жива маса 150 ± 10 г. Із цієї кількості 49 щурів отримували карієсогенний раціон (КГР) Стефана [114], а 7 інтактних щурів, які отримували стандартний раціон віварію, служили контролем.

Щури досліджуваних груп отримували щоденні аплікації мукозо-адгезивних гелів по 0,3 мл, які наносили на зуби і ясна щодня за 30 хвилин до їжі протягом 35 днів. Після закінчення цього терміну щурів умертвили під тіопенталовим наркозом (20 мг/кг) шляхом тотального кровопускання з серця. Виділяли щелепи і витягували пульпу з різців. Здійснювали підрахунок каріозних порожнин і глибину каріозних уражень [114]. У пульпі визначали активність лужної (ЛФ) і кислої фосфатази (КФ) з розщеплення р-нітрофенілфосфату натрію при рН 10,5 і 4,8 відповідно [115], а також активність лізоциму бактеріолітичним методом [116]. За співвідношенням ЛФ і КФ розраховували мінералізуючий індекс [117].

Дослідження **нешкідливості оральних гелів**, що містять гексафторосилікати, проводилися в умовах віварію Інституту стоматології НАМН України. Нешкідливість гелів оцінювалася на 56 білих щурах лінії Вістар обох статей, у віці 1,5 місяця, середня жива маса 150 ± 10 г. З цього числа 49 щурів отримували карієсогенний раціон Стефана [114], решта 7 щурів служили контролем (нормою).

Як показники нешкідливості використовували:

- приріст живої маси за 35 днів досліду;
- вміст еритроцитів у крові;

- рівень білка в сироватці крові (метод Лоурі [118]);
- активність у сироватці лізоциму (бактеріолітичний метод [116]);
- вміст у сироватці показника перекисного окислення ліпідів – малонового діальдегіду (МДА), за допомогою ТБК-методу [119];
- активність у сироватці протеолітичного ферменту еластази, маркеру запалення [119];
- активність у сироватці «печінкового» маркеру ферменту аланінтрансaminaзи (АЛТ [120]);
- активність у сироватці лужної фосфатази (ЛФ) – маркеру холестазу [121].

Висновки до розділу 2

1. Використання модифікованої літературної методики (за рахунок зменшення мольного співвідношення органічної основи $L : KФК = 1 :$ 2) дозволяє описати методи синтезу гексафторосилікатів піридинію $(LH)_2SiF_6$ і дипіридинію $(LH_2)SiF_6$ з виходами, близькими до кількісних.
2. Були виділені продукти синтезу – монокристалічні зразки гексафторосилікатів піридинію складу $[2,6-(HOCH_2)_2C_5H_3NH]_2SiF_6$, $[2-CH_3-3-OH-4,5-(HOCH_2)C_5H_3NH]_2SiF_6$, $(2-Br-6-CH_3C_5H_3NH)_2SiF_6 \cdot H_2O$ і дипіридинію складу $(4,4'-DipyH_2)SiF_6$, $(2,2'-DipyH_2)SiF_6$, а також молекулярного комплексу *цис*- $[SiF_4(2,2'-Dipy)]$, придатні для вивчення методом РСА.
3. Реакція іонного обміну відповідних «онієвих» хлоридів з надлишком КФК в середовищі метанолу призводить до гексафторосилікатам цетилпіридинію $(C_{21}H_{38}N)_2SiF_6$, хлоргексидину $(C_{22}H_{32}Cl_2N_{10})SiF_6$ і полігексаметиленгуанідину $(C_{21}H_{45}N_9)(SiF_6)_{1,5}$ з виходами, близькими до кількісних.

РОЗДІЛ 3. БУДОВА ГЕКСАФТОРОСИЛКАТІВ

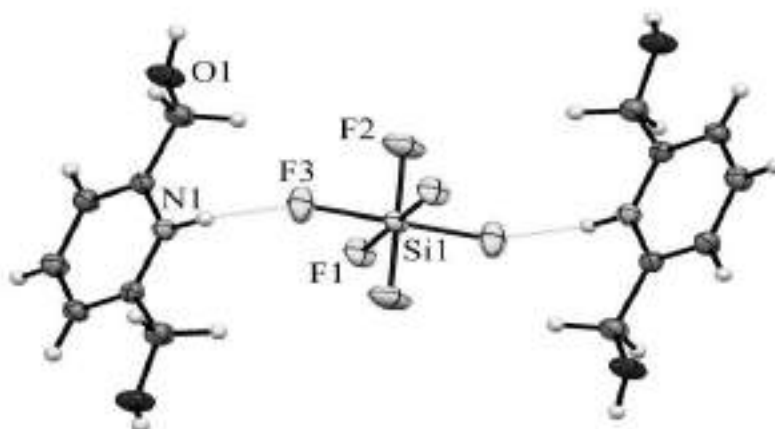
З'ясування деталей будови «онієвих» гексафторосилікатів – важливий елемент вивчення зазначеного типу комплексів, оскільки, як показують відомі літературні дані [69, 88, 89, 95, 96, 99], особливості структурної організації гексафторосилікатів суттєво впливають на їх властивості, у тому числі важливі з точки зору практичного використання таких сполук. У цьому розділі обговорюються результати вивчення будови синтезованих гексафторосилікатів із залученням структурних і спектральних методів досліджень.

3.1. Гексафторосилікати піридинію і діпіридинію

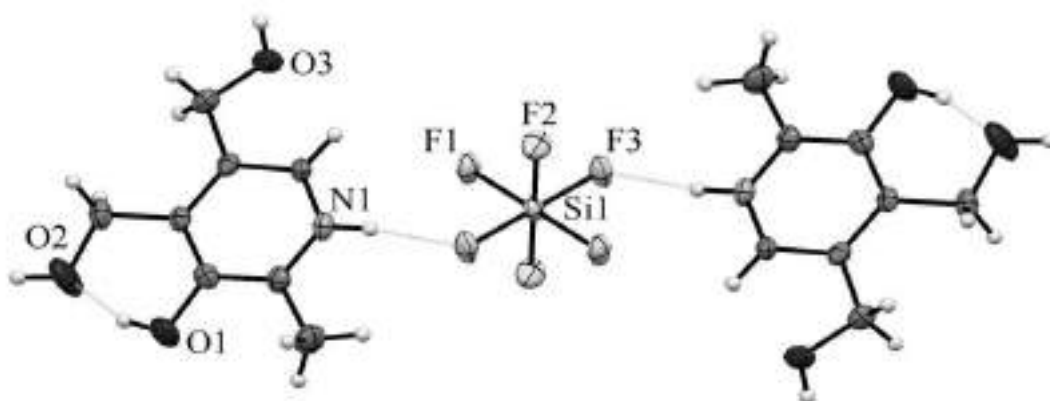
У процесі синтезу були виділені монокристали гексафторосилікатів піридинію складу $[2,6-(\text{HOCH}_2)_2\text{C}_5\text{H}_3\text{NH}]_2\text{SiF}_6$, $[2\text{-CH}_3\text{-3-OH-4,5-(HOCH}_2)_2\text{C}_5\text{H}_3\text{NNH}]_2\text{SiF}_6$, $(2\text{-Br-6-CH}_3\text{C}_5\text{H}_3\text{NH})_2\text{SiF}_6 \cdot \text{H}_2\text{O}$ і діпіридинію складу $(4,4'\text{-DipyH}_2)_2\text{SiF}_6$, $(2,2'\text{-DipyH}_2)_2\text{SiF}_6$ **I-Va** для яких проведено РСА [122]. Формульні одиниці комплексів **I-Va** наведено на рис. 3.1, 3.2. У сполуках **I-III** співвідношення формульних одиниць «катион : аніон» становить 2 : 1, комплекси кристалізуються в центросиметричних просторових групах $C2/m$ (**I**), $C2/c$ (**II**), $P-1$ (**III**), аніон SiF_6^{2-} займає позицію в центрі інверсії. Для сполук **IV** і **Va** співвідношення формульних одиниць – 1 : 1, комплекси також кристалізуються в центросиметричних орторомбічній $Pbcp$ (**IV**) і моноклінній $I2/a$ (**Va**) просторових групах відповідно. Аніон SiF_6^{2-} займає позицію в центрі інверсії; діпіридинієві ліганди знаходяться на подвійних осях, які проходять через середину ординарного зв'язку С–С в дікатіонах.

Факт протонування піридинових атомів азоту в структурах $[2,6-(\text{HOCH}_2)_2\text{C}_5\text{H}_3\text{NH}]_2\text{SiF}_6$, $[2\text{-CH}_3\text{-3-OH-4,5-(HOCH}_2)_2\text{C}_5\text{H}_3\text{NNH}]_2\text{SiF}_6$, $(2\text{-Br-6-CH}_3\text{C}_5\text{H}_3\text{NH})_2\text{SiF}_6 \cdot \text{H}_2\text{O}$ і діпіридинію складу $(4,4'\text{-DipyH}_2)_2\text{SiF}_6$, $(2,2'\text{-DipyH}_2)_2\text{SiF}_6$ **I-Va** чітко проявляється у збільшенні кутів С–N–С в

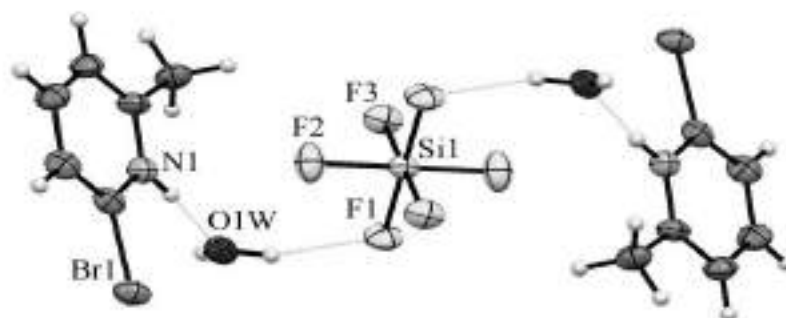
ароматичних циклах, що знаходяться в інтервалі значень 122.2 (2)-124.2 (3) ° (Додаток, табл. 3, 6, 9, 12, 15). Позиції N-зв'язаних атомів водню знайдені з різних синтезів Фур'є.



(a)



(б)



(в)

Рис. 3.1. ORTEP-діаграми для формульних одиниць **I – III**.

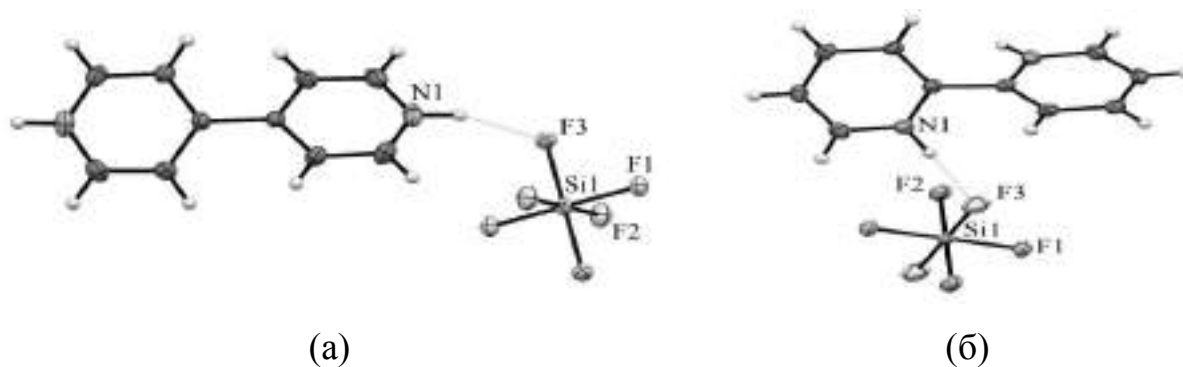


Рис. 3.2. ORTEP-діаграми для формульних одиниць **IV** (а), **Va** (б).

Аніони SiF_6^{2-} в структурах **I-Va** мають геометрію викривленого октаедра з довжинами зв'язків Si–F в межах 1,653 (5)-1,706 (2) Å (табл. 3.1); катіони і аніони об'єднані за допомогою сильних Н-зв'язків типу $\text{NH}\cdots\text{F}$ (табл. 3.2).

Таблиця 3.1

Довжина зв'язків Si–F для **I-Va**

Сполуки	Зв'язок Si–F	d , Å
I	Si(1)–F(1)	1.6842(18)
	Si(1)–F(2)	1.658(2)
	Si(1)–F(3)	1.687(2)
II	Si(1)–F(1)	1.6834(11)
	Si(1)–F(2)	1.6548(14)
	Si(1)–F(3)	1.6778(12)
III	Si(1)–F(1)	1.690(4)
	Si(1)–F(2)	1.653(5)
	Si(1)–F(3)	1.686(4)
IV	Si(1)–F(1)	1.6749(11)
	Si(1)–F(2)	1.6750(12)
	Si(1)–F(3)	1.7054(10)
Va	Si(1)–F(1)	1.6699(18)
	Si(1)–F(2)	1.6639(16)
	Si(1)–F(3)	1.7054(19)

Таблиця 3.2

Параметри Н-зв'язків для **I-Va**

D–H...A	d(H...A), Å	d(D...A), Å	∠(DHA), град.	Перетворення симетрії для акцептора
I				
N(1)–H(1N)···F(3)	1.82(4)	2.737(3)	166(4)	x, y, z
O(1)–H(1O1)···F(1)	2.10(4)	2.968(2)	162(3)	$x+1/2, y+1/2, z$
O(1)–H(1O1)···F(2)	2.30(4)	2.987(2)	133(3)	$x+1/2, y+1/2, z$
II				
O(1)–H(1)···O(2)	1.66(2)	2.483(2)	160(3)	x, y, z
O(2)–H(2)···F(2)	1.84(2)	2.633(3)	147(3)	$2-x, y, 3/2-z$
O(3)–H(3)···F(1)	1.95(2)	2.757(2)	165(3)	$3/2-x, y+1/2, 3/2-z$
O(3)–H(3)···F(3)	2.52(3)	3.092(3)	127(3)	x, y, z
N(1)–H(1N)···F(3)	1.83(2)	2.707(3)	171(2)	x, y, z
N(1)–H(1N)···F(1)	2.55(2)	3.052(2)	117(2)	$3/2-x, 1/2-y, 2-z$
III				
O(1W)–H(1A)···F(1)	1.98(4)	2.803(8)	161(10)	x, y, z
O(1W)–H(1B)···F(3)	1.96(4)	2.782(7)	160(11)	$x+1, y, z$
N(1)–H(1)···O(1W)	1.85	2.709(9)	174	x, y, z
IV				
N(1)–H(1N)···F(3)	1.82(3)	2.695(2)	159(2)	x, y, z
Va				
N(1)–H(1N)···F(3)	1.77(3)	2.711(3)	179(3)	x, y, z

Як впливає з даних PCA, для більшості вивчених у цій роботі структур, а саме для **I, II, IV і Va**, притаманна неодноразово відзначена в літературі [69, 83, 84, 99] кореляція: атоми фтору найбільш довгих ковалентних зв'язків Si–F включені в найбільш міцні Н-зв'язки ХН···F (X = N, O), тоді як найбільш короткі зв'язки Si–F знайдені для атомів фтору, що не

беруть участь в Н-зв'язках. Найбільш чітко ця тенденція простежується у випадку комплексів **IV** і **Va**, в структурах яких реалізується один сильний Н-зв'язок $N(1)H\cdots F(3)$ (рис. 3.2, а, б). Так, відстані $Si-F(3)$ складають 1.7052 (19) і 1.7054 (10) Å і помітно перевищують довжини зв'язків $Si-F(1)$ і $Si-F(2)$ (1.6637(16) - 1.6750(11) Å), атоми фтору яких не включені до Н-зв'язку (табл. 3.2).

Поява додаткових Н-донорних центрів у складі катіонів комплексів **I** і **II**, наявність молекули води і контактів $O\cdots Br$ в структурі **III**, численні короткі контакти $CH\cdots F$ і «стекінг»-взаємодія в структурах **IV** і **Va** також вносять свій внесок у формування супрамолекулярної архітектури зазначених сполук. Комплекси **I** і **II** являють собою шаруваті Н-зв'язані структури за участю ОН-груп катіонів (рис. 3.3). У разі комплексу **I** молекулярна симетрія C_{2v} -типу 2,6-*біс*(гідроксиметил) піридину забезпечує формування симетричних шарів, розташованих паралельно площині *ab* (рис. 3.3(а)). Відмінності в позиціях і кількості ОН-груп 4,5-*біс*(гідроксиметил)-2-метил-3-ол-піридину в складі комплексу **II** призводять до перегрупування системи Н-зв'язків і збільшення їх числа в порівнянні з комплексом **I** (табл. 3.2); шари в структурі **II** об'єднуються за рахунок Н-зв'язку $O(2)-H(2)\cdots F(2)$ (відстань $O\cdots F$ 2.633 (3) Å) в 3D-сітку уздовж осі *a* (рис. 3.3 (б)).

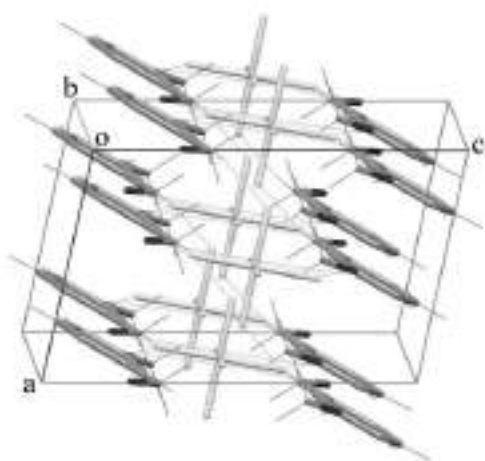


Рис. 3.3 (а). Шарувата Н-зв'язана структура **I**.

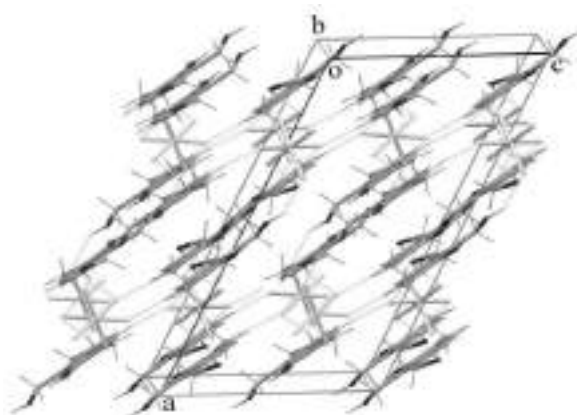


Рис. 3.3 (б). Шарувата Н-зв'язана структура **II**.

У структурі **III** Н-зв'язки об'єднують структурні компоненти в лінійний мотив (рис. 3.4), в якому молекули води виступають у якості подвійних Н-донорів по відношенню до аніонам SiF_6^{2-} з утворенням центросиметричних Н-зв'язаних фрагментів. Комбінація двох молекул води і двох аніонів SiF_6^{2-} формує нескінченний ланцюжок в напрямку осі *a* елементарної комірки **III**. Крім того, молекули води діють як акцептори по відношенню до NH-центрів у піридинієвих катіонах (відстань $\text{N}(1)\cdots\text{O}(1\text{W})$ 2.709 (9) Å). «Стекінг»-взаємодія між піридинієвими катіонами уздовж осі *a*, які об'єднують ланцюги в шари, паралельні кристалографічній площині (011). Міжплощинні відстані між паралельними ароматичними фрагментами складають 3,409 і 3,425 Å. Короткі контакти $\text{O}\cdots\text{Br}$ (відстань $\text{O}\cdots\text{Br}$ 2.975 Å) і $\text{CH}\cdots\text{F}$ -взаємодії об'єднують шари в 3D-сіткову структуру **III**.

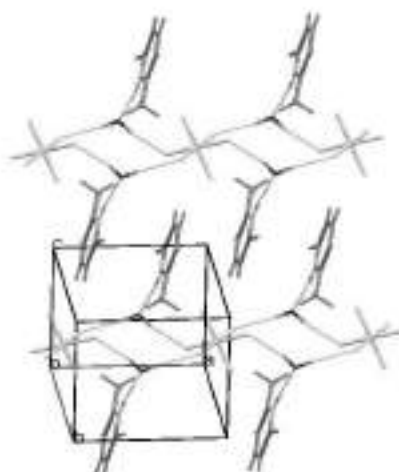


Рис. 3.4. Упаковка **III** в кристалі.

У кристалах **IV** і **Va** катіони і аніони утворюють ланцюгові структури, лінійну у випадку з **IV** і звивисту – для **Va** (рис. 3.5, а, б). Компоненти структур пов'язані між собою за допомогою Н-зв'язків $\text{N}(1)\text{H}\cdots\text{F}$ (3) (відстані $\text{N}(1)\cdots\text{F}(3)$ 2,695(2) і 2,711(3) Å відповідно). У дікатіонах 2,2'- і 4,4'-дипіридинію, що мають «твіст»-форму, ароматичні цикли розгорнуті по відношенню один до одного: значення дієдральних кутів між циклами становлять 44,3° для **IV** і 36,4° для **Va**. В обох структурах ланцюжка орієнтуються уздовж осі *c* з чергуванням гідрофільних і гідрофобних ділянок.

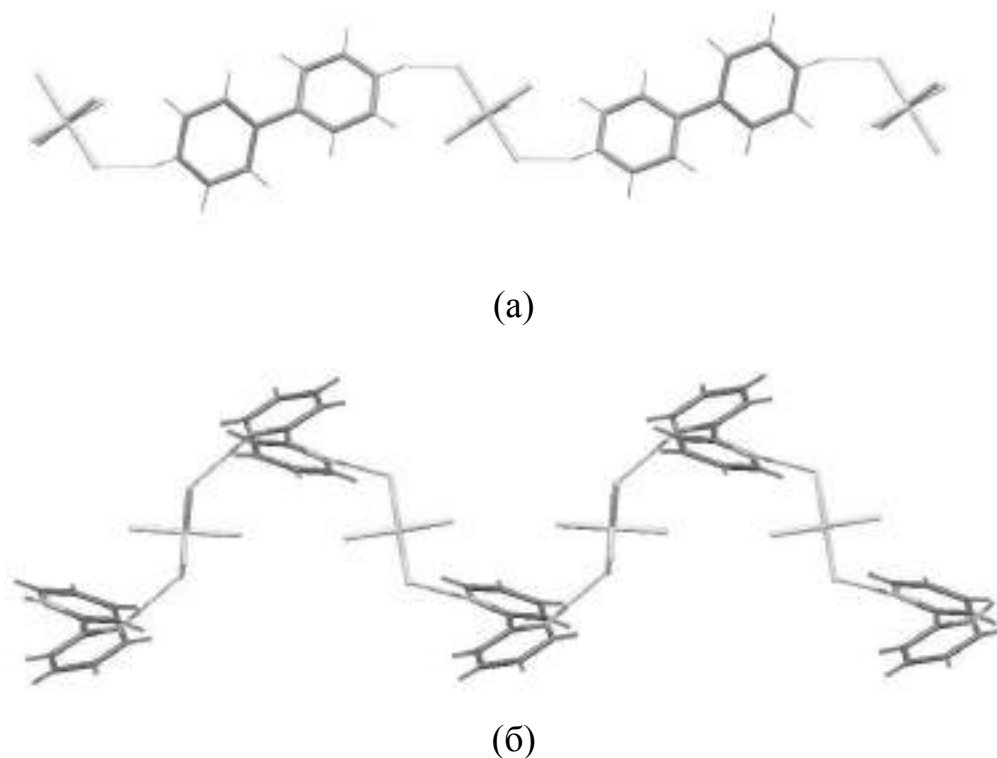


Рис. 3.5. Упаковка **IV** (а, лінійний ланцюг) і **Va** (б, звивистий ланцюг) в кристалі.

Слід також відзначити внесок слабших Н-зв'язків типу $\text{CH}\cdots\text{F}$ як одного з основних факторів, що забезпечують стабілізацію комплексів **IV** і **Va**. Так, у структурі **IV** всі С-пов'язані Н-атоми залучені в короткі контакти $\text{CH}\cdots\text{F}$; відстані $\text{H}\cdots\text{F}$ і $\text{C}\cdots\text{F}$ знаходяться в межах 2,41-2,51 і 3,176-3,394 Å відповідно. Аналогічно, у структурі **Va** всі за винятком одного С-пов'язаного Н-атома залучені в короткі контакти $\text{CH}\cdots\text{F}$ (відстані $\text{H}\cdots\text{F}$ і $\text{C}\cdots\text{F}$ в межах 2,38-2,43 і 3,007-3,281 Å). Важливість урахування внеску ефектів $\text{CH}\cdots\text{F}$ -зв'язування у стабілізацію гексафторосилікатів із спорідненими гетероциклічними катіонами обговорювалася нещодавно в роботах [85, 92]. Наприклад, як зазначено авторами [85], гексафторосилікат *bis*(1-метил-3-пропілімідазолію) $(\text{Pmim})_2\text{SiF}_6$ виявився невдалим кандидатом в іонні рідини (зазначена сіль має досить високу точку плавлення, 210 °С) саме тому, що її структура стабілізована екстремально короткими контактами $\text{CH}\cdots\text{F}$ (відстані $\text{C}\cdots\text{F}$ 1,94-2,42 Å). В чомусь подібна ситуація складається у випадку із спорідненими солями – гексафторосилікатами метанольного сольвату 1,3-диметил-1Н-

імідазолію $(\text{Hdmim})_2\text{SiF}_6 \cdot 1/3\text{CH}_3\text{OH}$ [86] і 4,4'-біпіразолію $(\text{H}_2\text{bpz})\text{SiF}_6$ [92], стабілізованих, поряд із сильними Н-зв'язками типу $\text{NH}\cdots\text{F}$, також слабкими контактами $\text{CH}\cdots\text{F}$.

Несподіваний результат вивчення продукту синтезу сполуки **Va** полягає в тому, що отримана кристалічна маса, яку піддавали перекристалізації з водного розчину, містила кристали двох різних типів - гексафторосилікату **Va** в якості домінуючої форми з незначною домішкою молекулярного комплексу – $[\text{SiF}_4(2,2'\text{-Dipy})]$ (**V6**). Структура **V6**, раніше описана в роботі [123], встановлена методом РСА (рис. 3.6):



3.6. Кристалічна структура комплексу **V6**.

Факт утворення комплексу **V6** також підтверджений даними ЯМР ^{19}F для розчину суміші продуктів **Va** і **V6** у хлороформі: в спектрі, поряд з сигналом аніону SiF_6^{2-} , реєструються два триплетних сигнали рівної інтенсивності (система A_2B_2 , $\delta(\text{F}_\text{A}) = -125,20$ м.д., $\delta(\text{F}_\text{B}) = -148,38$ м.д., $J(\text{F}_\text{A}\text{F}_\text{B}) = 15,0$ Гц), які відносяться до хелатного комплексу **V6** [124]. Показово, що якісно подібний вид має спектр ЯМР ^{19}F зазначених продуктів і у водному розчині (рис. 3.7, а,б). Відмінність полягає лише в зменшенні вмісту комплексу **V6** в розчині внаслідок гідролізу при пропорційному зростанні концентрації аніону SiF_6^{2-} .

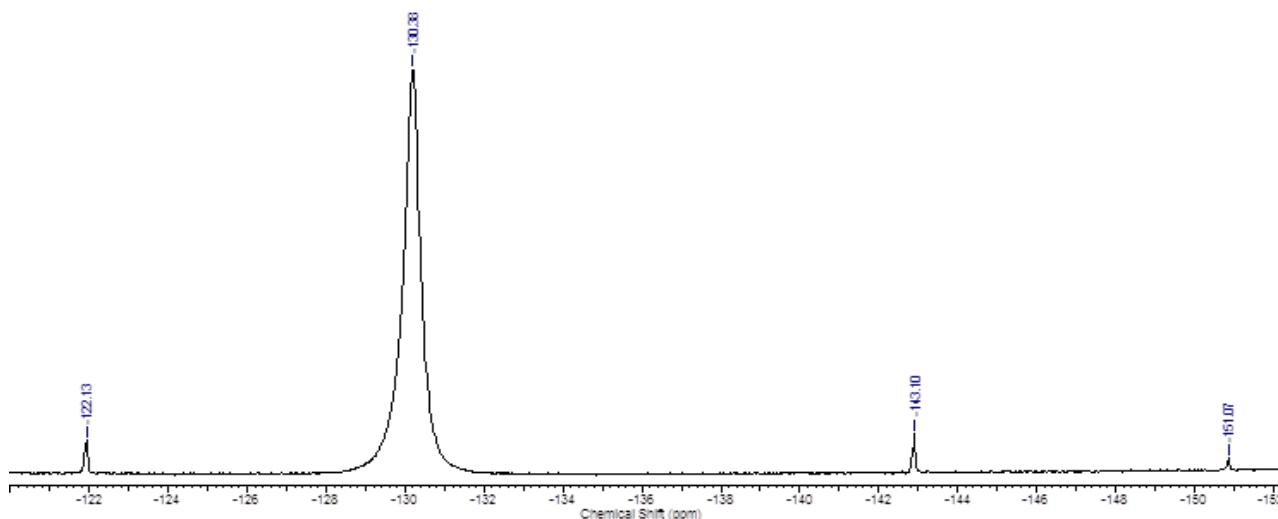


Рис. 3.7, а. Спектр ЯМР ^{19}F водного розчину суміші продуктів **Va** і **Vb**.

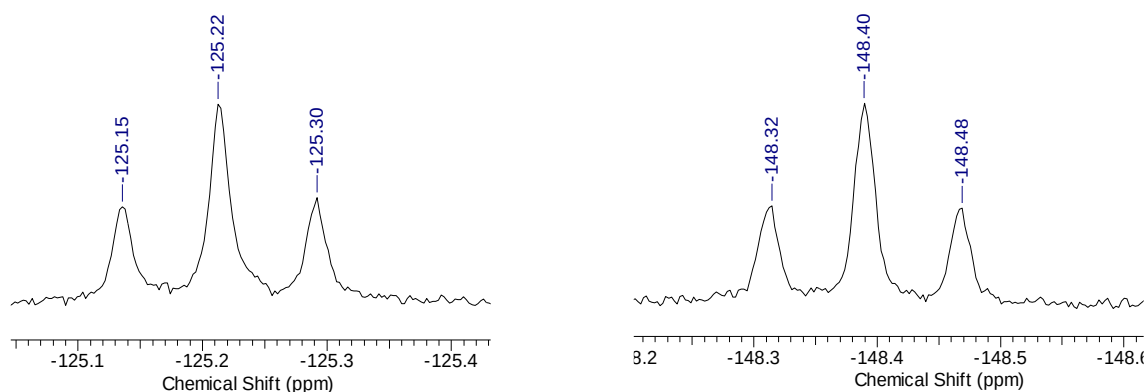


Рис. 3.7, б. Триплетна структура сигналів ЯМР ^{19}F *цис*-[SiF₄(2,2'-Dipy)] (**Vb**).

Як відомо, молекулярні комплекси тетрафториду кремнію з N-донорними лігандами відрізняються дуже низькою гідролітичною стійкістю, і їх синтез зазвичай здійснюється шляхом взаємодії компонентів у газовій фазі або середовищі безводних апротонних розчинників [125, 126]. Навіть у присутності слідів вологи комплекси легко перетворюються у відповідні гексафторосилікати. Очевидно, що утворення комплексу **Vb** в якості побічного продукту синтезу гексафторосилікату **Va** у «водних» умовах може бути пов'язано з хелатним ефектом бідентатного ліганду, стабілізуючим структуру *цис*-комплексу [127].

У табл. 3.3 наведені результати ІЧ-спектроскопічного аналізу сполук **I – Va**. Віднесення коливань проведено з урахуванням даних [91, 128, 129].

Таблиця 3.3

Хвильові числа (см^{-1}) максимумів деяких характеристичних смуг поглинання в ІЧ-спектрах гексафторосилікатів піридинію і біпіридинію

Сполука	$\nu(\text{NH}^+)$, $\nu(\text{OH})$	$\nu_{\text{кільця}}$	$\nu(\text{SiF})$	$\delta(\text{SiF}_2)$
I	3315 с.ш., 3165 с., 3129 с.	1620 ср., 1523 ср.	723 о.с.	482 с.
II	3350 с., 3277 с., 3094 ср.	1623 ср., 1545 ср.	721 о.с., 684 с.	482 с.
III	3391 с.ш., 3380 с., 3305 ср., 3218 ср.	1610 ср.	733 о.с.	485 с., 425 ср.
IV	3441 с.ш., 3184 сл., 3098 ср.	1621 ср., 1593 ср.	720 о.с.	482 с., 436 ср.
Va	3412 с.ш., 3139 ср.	1602 ср., 1571 ср.	738 о.с.	482 с., 430 ср.

Валентні коливання $\nu(\text{NH}^+)$ катіонів у ІЧ-спектрах **I–Va** проявляються в області $3440 - 3100 \text{ см}^{-1}$; у разі комплексів **I–III** в зазначеному частотному інтервалі реєструються також смуги коливання $\nu(\text{OH})$ гідроксильних груп катіонів (**I**, **II**) і зовнішньосферної молекули води (**III**). Уширення (поява розмитих максимумів) смуг в області прояву коливань $\nu(\text{NH}^+)$ і $\nu(\text{OH})$ може вказувати на участь відповідних груп катіонів у Н-зв'язках з фторолігандами. Смуги валентних (пульсаційних) коливань кільця ($\nu_{\text{кільця}}$) в спектрах сполук **I – Va** знайдені в інтервалі $1620\text{--}1520 \text{ см}^{-1}$.

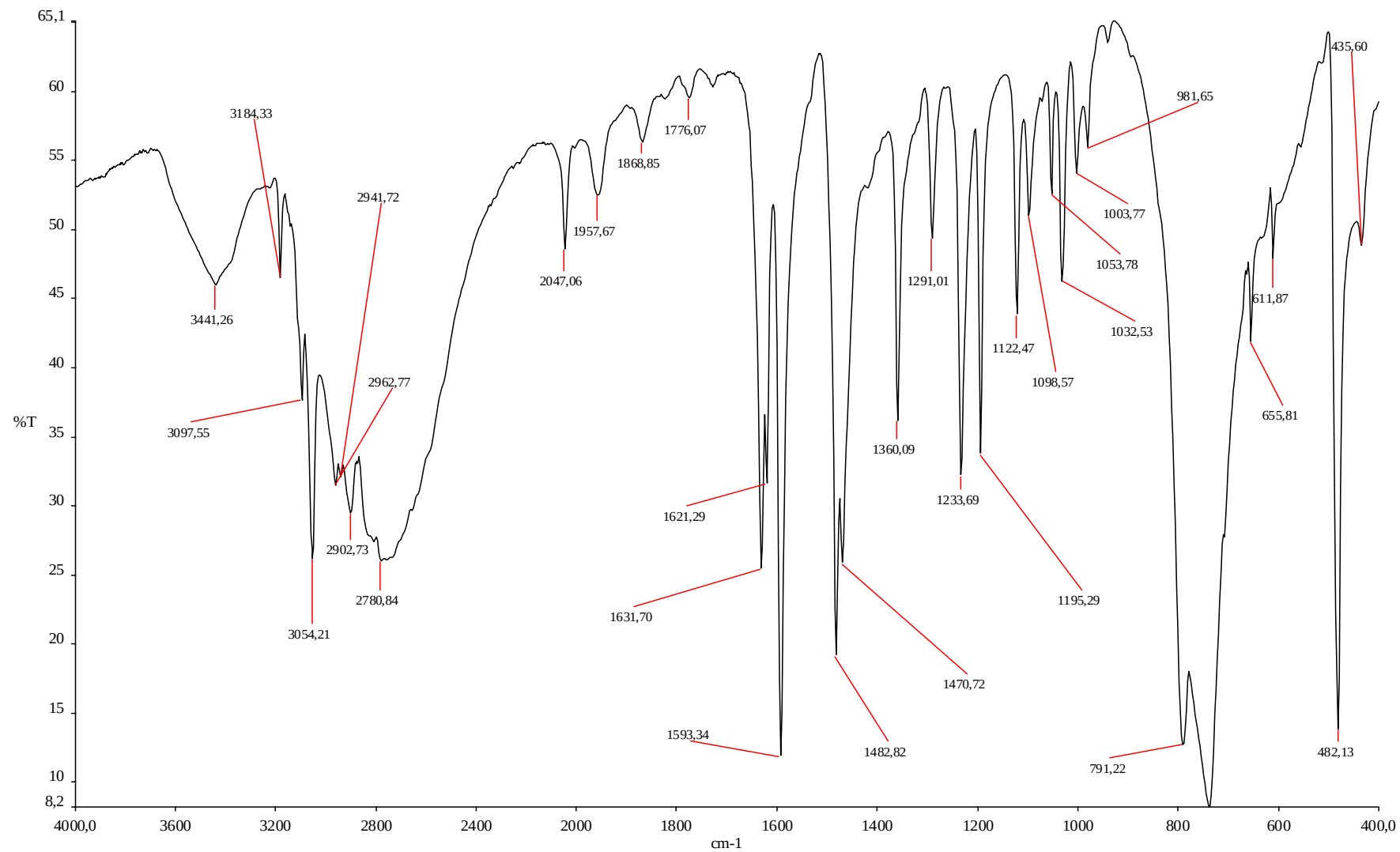


Рис. 3.8. ІЧ-спектр сполуки IV

Валентні і деформаційні коливання $\nu(\text{SiF})$ і $\delta(\text{SiF}_2)$ аніонів SiF_6^{2-} фіксуються в характеристичних областях спектрів $740\text{--}680\text{ см}^{-1}$ і $485\text{--}425\text{ см}^{-1}$ відповідно [91], причому розщеплення смуг коливань $\nu(\text{SiF})$ (**II**), і $\delta(\text{SiF}_2)$ (**III** – **Va**) на два компоненти (рис. 3.10). відображає встановлений методом РСА факт зниження симетрії аніону щодо ідеалізованої O_h внаслідок ефектів Н-зв'язків.

3.2. Гексафторосилікати цетилпіридинію і заміненіх гуанідинієвих катіонів

Оскільки спроби отримати монокристалічні зразки зазначених гексафторосилікатів не призвели до успіху, висновок про їх імовірну будову було зроблено на підставі даних ІЧ-спектроскопії та ЯМР ^1H , ^{19}F . У табл. 3.4 наведені результати порівняльного ІЧ-спектроскопічного аналізу гексафторосилікату цетилпіридинію (**IX**) і хлориду цетилпіридинію моногідрату (**ХЦП·Н₂О**) [130]. Віднесення коливань проведено з використанням даних [91, 128, 129]. Характеристики ІЧ-спектра сполуки **ХЦП·Н₂О** запозичені з роботи [131].

В ІЧ-спектрах сполук **IX** і **ХЦП·Н₂О** смуги валентних і деформаційних коливання $\nu(\text{CH})$ і $\delta(\text{CH})$ катіону реєструються близько 3050 і $1206, 1178\text{ см}^{-1}$ відповідно. У спектрі **IX** смуги валентних коливань метиленових груп $\nu_{\text{as}}(\text{CH}_2)$ і $\nu_{\text{s}}(\text{CH}_2)$ виявлені при 2911 і 2851 см^{-1} відповідно; їх положення характеристичне і дуже близьке до положення відповідних смуг в спектрі **ХЦП·Н₂О**. До валентних коливань кільця $\nu_{\text{кільця}}$ в спектрі **IX** віднесена серія смуг при $1638, 1577$ і 1488 см^{-1} .

Смуги валентних (інтенсивна смуга) і деформаційних коливань $\nu(\text{SiF})$ і $\delta(\text{SiF}_2)$ аніону SiF_6^{2-} проявляються в характеристичних областях спектру **IX** при 739 і 482 см^{-1} . Синглетний характер зазначених коливань може вказувати на близькість симетрії аніону до правильної октаедричної O_h .

Цілком ймовірно, що це є наслідком відсутності в структурі **IX** сильних межіонних Н-зв'язків (у складі цетилпіридинієвого катіону немає центрів з

вираженою Н-донорной здатністю), реалізація яких, як правило, супроводжується викривленням геометрії аніону SiF_6^{2-} .

Таблиця 3.4

Хвильові числа (см^{-1}) максимумів деяких характеристичних смуг поглинання в ІЧ-спектрах гексафторосилікату цетилпіридинію (**ІХ**) і хлориду цетилпіридинію (**ХЦП**) моногідрату

ІХ	ХЦП·Н₂О	Віднесення
3236 с.ш.		$\nu(\text{OH})$
3055 сл.	3049 сл.	$\nu(\text{CH})$
2911 о.с.	2912 с.	$\nu_{\text{as}}(\text{CH}_2)$
2851 ср.	2849 ср.	$\nu_{\text{s}}(\text{CH}_2)$
1638 ср.	1637 ср.	$\nu_{\text{кільця}}$
1577 сл.		$\nu_{\text{кільця}}$
1488 ср.	1508 ср.	$\nu_{\text{кільця}}$
1473 ср.		$\delta_{\text{s}}(\text{CH}_2)$
1376 сл.		$\delta_{\text{s}}(\text{CH}_3)$
1206 сл.	1209 сл.	$\delta(\text{CH})$
1178 сл.	1178 сл.	$\delta(\text{CH})$
778 с.	783 с.	$\rho(\text{CH}_2)$
739 о.с.		$\nu(\text{SiF})$
482 ср.		$\delta(\text{SiF}_2)$

На рис. 3.9 (а, б) наведено спектри ЯМР ^1H і ^{19}F сполуки **ІХ** в розчині дейтерохлороформу [130]. Спектр ЯМР ^1H **ІХ** представлений серією мультиплетів, віднесення яких виконано з використанням даних роботи [131] і наведено в табл. 3.5. Зареєстрований спектр ЯМР ^1H типовий для солей з

катіонами цетилпіридинію; будова катіону з позначенням відповідних нееквівалентних груп протонів показана нижче:

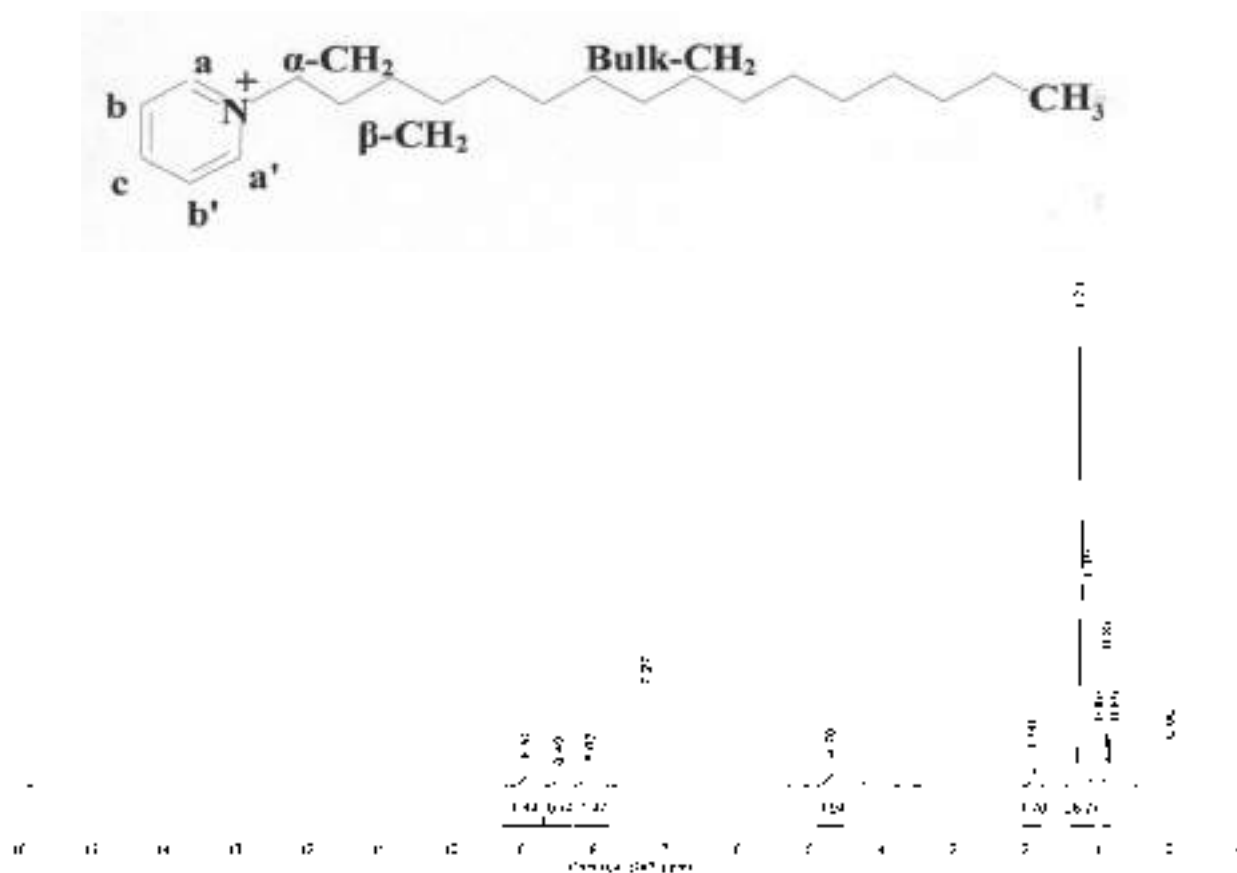


Рис. 3.9, а. Спектр ЯМР ^1H сполуки IX.

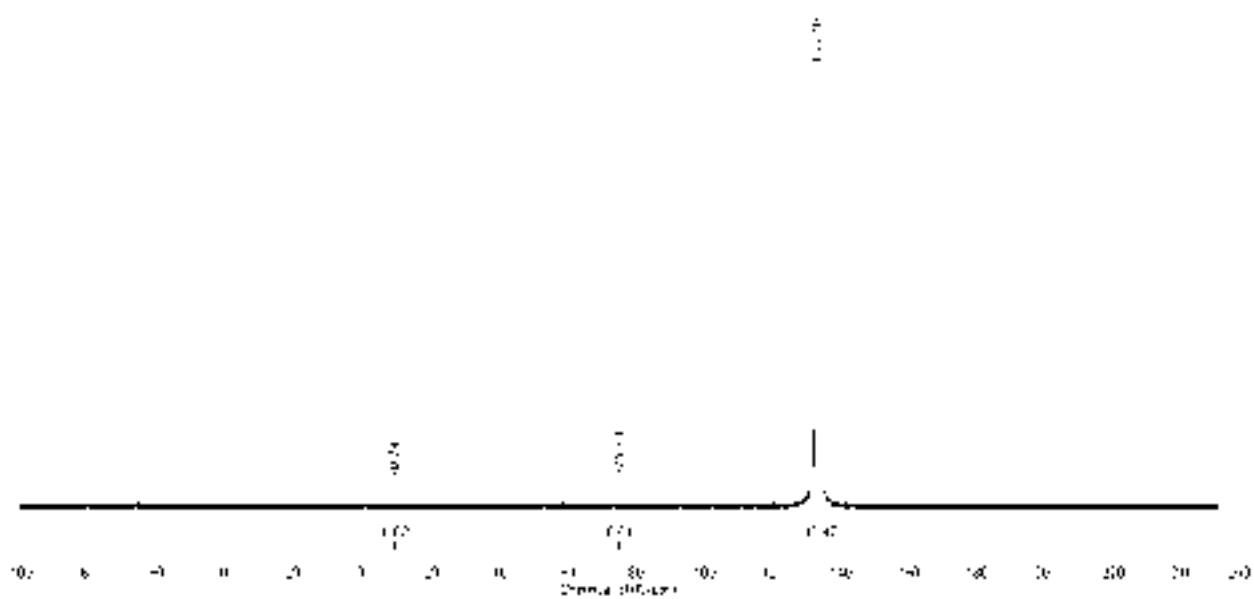


Рис. 3.9, б. Спектр ЯМР ^{19}F сполуки IX.

Таблиця 3.5

Віднесення сигналів в спектрі ЯМР ^1H гексафторсилікату цетилпіридинію

Віднесення	CH_3 , 3H	Bulk- CH_2 , 26H	β - CH_2 , 2H	α - CH_2 , 2H	b,b'- CH , 2H	c- CH , 1H	a,a'- CH , 2H
δ , м.д.	0.87	1.24	1.90	4.70	8.05	8.49	8.95
J(NH), Гц	7.0	—	—	—	—	—	—

У спектрі ЯМР ^{19}F сполуки **IX** (рис. 3.9, б) реєструється синглетний сигнал з хім. зрушенням $\delta(\text{F}) = -133.79$ м.д. Вказане значення $\delta(\text{F})$ є характерним для октаедричного аніону SiF_6^{2-} і узгоджується з відомими літературними даними [83, 84, 90, 97].

У табл. 3.5 наведені характеристики ІЧ-спектрів гексафторосилікатів хлоргексидину (**X**) і полігексаметиленгуанідину (**XI**) [133], коливання віднесені з використанням даних [91, 128, 129].

Валентні $\nu(\text{NH})$, $\nu(\text{N}^+\text{H}_2)$ і деформаційні $\delta(\text{N}^+\text{H}_2)$ коливання катіонів проявляються в областях 3400-3180 і 1640-1630 cm^{-1} відповідно; розмитий характер максимумів смуг $\nu(\text{NH})$ і $\nu(\text{N}^+\text{H}_2)$ може вказувати на участь груп $=\text{NH}$ і $-\text{N}^+\text{H}_2$ в Н-зв'язках $\text{NH}\cdots\text{F}$ з атомами фтору гексафторосилікатних аніонів. Смути валентних коливань метиленових груп $\nu_{\text{as,s}}(\text{CH}_2)$ в спектрах **X** і **XI** реєструються при 2926, 2936 2862 і 2861 cm^{-1} відповідно. Синглетний тип смуг коливань $\nu(\text{SiF})$ і $\delta(\text{SiF}_2)$ аніонів SiF_6^{2-} , ідентифікованих в характеристичних областях спектрів **X** і **XI** при 744, 734 і 482 cm^{-1} відповідно, відображає, мабуть, близькість структури аніонів до O_h симетрії.

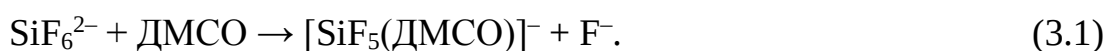
Низька розчинність сполук **X** і **XI** в хлороформі не дозволила провести реєстрацію спектрів ЯМР ^{19}F солей в середовищі зазначеного розчинника. У спектрах ЯМР ^{19}F **X** і **XI** в розчині диметилсульфоксиду (ДМСО) аніону SiF_6^{2-} відповідають синглетні сигнали з хім. зрушеннями $\delta_{\text{F}} = -136,70$, $-135,09$ м.д. відповідно.

Таблиця 3.5

Хвильові числа (см^{-1}) максимумів смуг поглинання в ІЧ-спектрах
гексафторосилікатов хлоргексидину (**X**) і полігексаметиленгуанідін (**XI**)

X	XI	Віднесення
3401 с.ш.	3354 с.ш.	$\nu(\text{NH}), \nu(\text{N}^+\text{H}_2)$
	3251 пл.	
3207 с.ш.	3187 пл.	
2926 с.	2936 с.	$\nu_{\text{as}}(\text{CH}_2)$
2862 пл.	2861 ср.	$\nu_{\text{s}}(\text{CH}_2)$
1690 с.	1656 с.	$\nu(\text{C}=\text{N})$
1634 ср.	1637 пл.	$\delta(\text{N}^+\text{H}_2)$
1550 ср.		$\nu(\text{CC})_{\text{аром}}$
1493 ср.		$\nu(\text{CC})_{\text{аром}}$
1462 ср.	1473 ср.	$\delta_{\text{s}}(\text{CH}_2)$
1384 ср.ш.		$\delta(\text{NH}) + \nu(\text{CN})$
1249 ср.		$\nu(\text{C}_{\text{аром}}\text{N})$
1095 с.		$\nu(\text{C}_{\text{аром}}\text{Cl})$
1017 ср.	1026 сл.	$\nu(\text{C}_{\text{аліф}}\text{N})$
744 с.	734 с.	$\nu(\text{SiF})$
482 ср.	482 ср.	$\delta(\text{SiF}_2)$

Поряд з сигналом аніону SiF_6^{2-} , в спектрі ЯМР ^{19}F **XI** реєструється також сигнал з $\delta_{\text{F}} = -123,14$ м.д. (рис. 3.10), віднесений до екваторіальних атомів фтору октаедричного аніону $[\text{SiF}_5(\text{ДМСО})]^-$ -продукту сольолізу аніону SiF_6^{2-} за схемою:



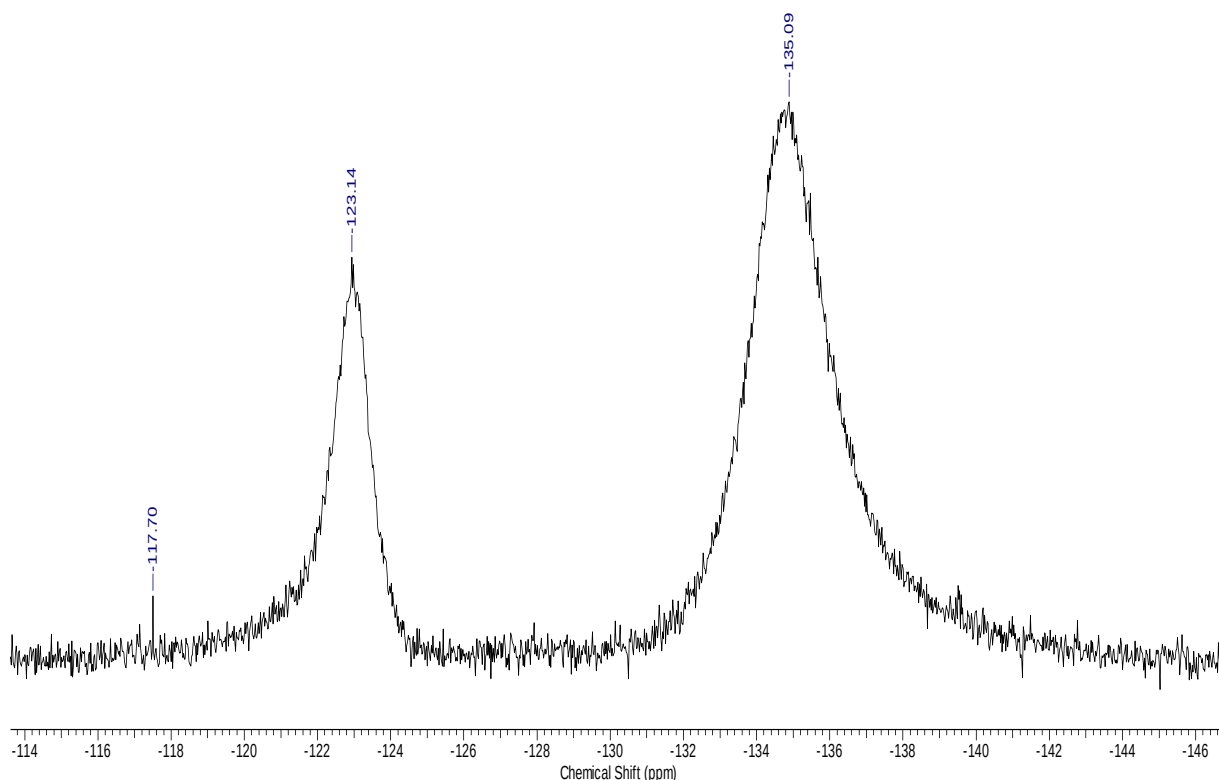


Рис. 3.10. Спектр ЯМР ^{19}F розчину сполуки **XI** у середовищі ДМСО.

Можливість реалізації рівноваги (3.1) забезпечується дуже високою донорною здатністю ДМСО: донорне число ДМСО по Гутману, $\text{DN}_{\text{SbCl}_5} = 29,8$ - одне з найбільш високих для неводних розчинників [134]. Відзначимо, що низька якість спектрів ЯМР ^1H комплексів **X** і **XI** в розчині ДМСО не дозволило провести їх коректну інтерпретацію.

При відсутності прямих структурних даних певна, нехай і непряма, інформація про будову комплексів **IX-XI** може бути отримана також з даних по їх відносній термічній стійкості. Зокрема, сіль **IX** за будовою формально близька до «іонних рідин», тобто іонних сполук, температура плавлення яких нижче температури кипіння води (зазвичай це температура, близька до кімнатної) [135, 136]. У той же час за даними термогравіметрії ця сполука піддається фазовому переходу при $t_{\text{макс}} = 48\text{ }^\circ\text{C}$ (*ендо-ефект* без втрати маси зразка) і плавиться при $t_{\text{макс}} = 104\text{ }^\circ\text{C}$ (*ендо-ефект* без втрати маси) з наступними ефектами термічного розкладання при $t_{\text{макс}} = 358\text{ }^\circ\text{C}$ (*екзо-ефект*)

і $t_{\text{макс}} = 474 \text{ }^{\circ}\text{C}$ (*ендо*-ефект) (рис. 3.11). Загальна втрата маси зразка **IX** становить 92 %. Мабуть, помітно більш високе значення точки плавлення для **IX** в порівнянні з класичними «іонними рідинами», зокрема, четвертинними солями піридинію [135, 136] (наприклад, сіль N-етилпіридинію $(\text{C}_5\text{H}_5\text{N}^+\text{C}_2\text{H}_5)[(\text{C}_2\text{F}_5)_2\text{P}(\text{O})\text{O}]^-$ є рідкою при кімнатній температурі), обумовлено реалізацією в структурі солі контактів $\text{C}-\text{H}\cdots\text{F}$, стабілізуючих цю сполуку [85, 92, 139].

У свою чергу, сполука **X** відрізняється помітно більш високою термічною стійкістю. Так, термічне розкладання **X** супроводжується процесами елімінування в газову фазу 2 молей HF (*ендо*-ефект на кривих ДТА і ДТГ при $t_0 = 270 \text{ }^{\circ}\text{C}$, $t_{\text{макс}} = 300 \text{ }^{\circ}\text{C}$; $\Delta m_{\text{експ}} = 8,3 \%$, $\Delta m_{\text{розрах}} = 6,2 \%$), 1 моля SiF_4 (*ендо*-ефект при $t_0 = 350 \text{ }^{\circ}\text{C}$, $t_{\text{макс}} = 400 \text{ }^{\circ}\text{C}$; $\Delta m_{\text{експ}} = 33,3 \%$, $\Delta m_{\text{розрах}} = 22,2 \%$), продуктів деструкції хлоргексидину і їх окислення (*ендо*- та *екзо*-ефекти при $t_0 = 440 \text{ }^{\circ}\text{C}$, $t_{\text{макс}} = 480 \text{ }^{\circ}\text{C}$ и $t_0 = 690 \text{ }^{\circ}\text{C}$, $t_{\text{макс}} = 750 \text{ }^{\circ}\text{C}$ відповідно). Загальна втрата маси зразка комплексу **X** становить 93,3%.

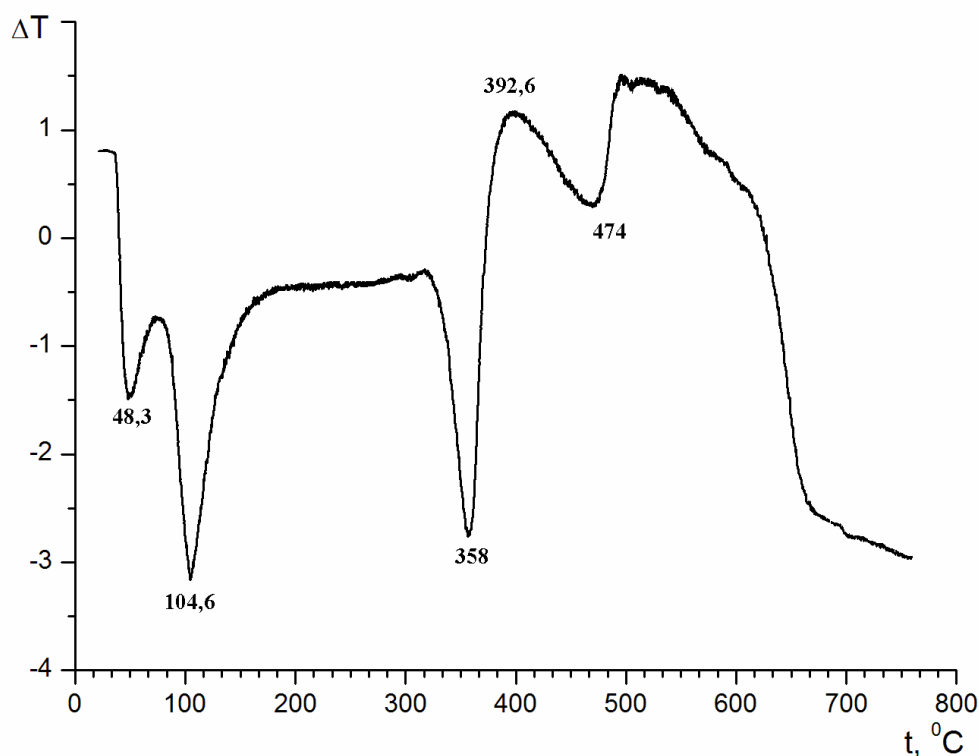


Рис. 3.11. Крива ДТА сполуки **IX**

Очевидно, підвищена термічна стійкість сполуки **X** в порівнянні з **IX** пояснюється тим, що в структурі **X** можлива реалізація великого числа міцних міжіонних Н-зв'язків типу $\text{NH}\cdots\text{F}$ за участю груп $=\text{NH}$ і $-\text{N}^+\text{H}_2$ у якості Н-донорів (у складі дікатіона хлоргексидину – дванадцять Н-донорних центрів). Зазначені $\text{NH}\cdots\text{F}$ -взаємодії надають помітно більш значний стабілізуючий ефект в порівнянні з контактами $\text{C}-\text{H}\cdots\text{F}$.

Комплекс **XI** характеризується меншою термічною стійкістю в порівнянні з **IX** і **X**: термоліз **XI** починається при 100 °С, на кривих ДТА і ДТГ фіксується серія *ендо*-ефектів при $t_{\text{макс}} = 120, 170, 200, 270, 340, 480$ °С і *екзо*-ефект при $t_{\text{макс}} = 660$ °С. Загальна втрата маси зразка **XI** становить 98,3%. Порівняно низька термічна стійкість характерна для солей полігексаметиленгуанідину: відзначимо близькість термічної стійкості **XI** і гідрохлориду полігексаметиленгуанідину, вивченого раніше методом піролітичної мас-спектрометрії [140].

Висновки до розділу 3

1. У розділі представлені дані про будову гексафторосилікатів функціоналізованих похідних піридинію $[\text{2,6-(HOCH}_2)_2\text{C}_5\text{H}_3\text{NH}]_2\text{SiF}_6$, $[\text{2-CH}_3\text{-3-OH-4,5-(HOCH}_2)_2\text{C}_5\text{H}_3\text{NNH}]_2\text{SiF}_6$, $(\text{2-Br-6-CH}_3\text{C}_5\text{H}_3\text{NH})_2\text{SiF}_6 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (**I-III**), 4,4'-, 2,2'-дипіридинію $(\text{4,4'-DipyH}_2)_2\text{SiF}_6$, $(\text{2,2'-DipyH}_2)_2\text{SiF}_6$ (**IV**, **Va**), цетилпіридинію $(\text{C}_{21}\text{H}_{38}\text{N})_2\text{SiF}_6$ (**IX**), хлоргексидину $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{Cl}_2\text{N}_{10}\text{SiF}_6$ (**X**), полігексаметиленгуанідину $(\text{C}_{21}\text{H}_{45}\text{N}_9)(\text{SiF}_6)_{1,5}$ (**XI**). Кристалічні структури солей **I-Va** встановлені методом РСА, висновок про іонну будову сполук **IX-XI** зроблено на основі даних ІЧ-, ЯМР ^1H , ^{19}F -спектроскопії. Додаткова інформація про особливості будови **IX** і **X** отримана із залученням методу термічного аналізу.
2. За даними РСА, основну структуроорганізуючу і стабілізуючу функцію в гексафторосилікатах піридинію і 4,4'-, 2,2'-дипіридинію виконують системи міжіонних Н-зв'язків.

3. Показано, що залучення атомів фтору в Н-зв'язування супроводжується деформаціями структури аніону, причому спостерігається антибатна кореляція між довжинами зв'язків Si–F і міцністю відповідних Н-зв'язків NH $\cdots$ F.
4. На прикладі сполук [2,6-(HOCH₂)₂C₅H₃NH]₂SiF₆ (**I**) и [2-CH₃-3-OH-4,5-(HOCH₂)C₅H₃NNH]₂SiF₆ (**II**) вперше продемонстрована реалізація міжіонних Н-зв'язків OH $\cdots$ F за участю OH-груп катіонів та фторолігандів аніонів SiF₆²⁻.

РОЗДІЛ 4. РОЗЧИННІСТЬ І ГІДРОЛІЗ ГЕКСАФТОРОСИЛКАТІВ

Розчинність у воді – одна з найбільш важливих фізико-хімічних характеристик речовини, врахування якої має ключове значення при вирішенні завдань хімічної технології, оцінки динаміки поширення поліутантів у наземних, водних і атмосферних екосистемах, дозування і транспорту лікарських препаратів, анестезіології [141, 142]. Для кількісного передбачення розчинності органічних сполук молекулярної будови у воді використовуються розрахункові методи, наприклад, модель QSPR (quantitative structure-property relationship) і споріднені підходи [143-146], а також методи групових вкладів (group contribution methods) [147-149]. Однак перераховані вище модельні підходи не застосовуються у випадку іонних речовин, що робить актуальним пошук емпіричних взаємозв'язків між будовою і розчинністю «онієвих» гексафторосилкатів.

Відомо, що для якісного аналізу тенденцій у зміні розчинності в рядах однотипних сполук, в тому числі координаційних, може бути використана модель групових чисел (ГЧ) Д. Девіса [150, 151] – спрощений підхід, що враховує вклади гідрофільних і ліпофільних груп у загальний гідрофільно-ліпофільний баланс (ГЛБ) молекули або іонного комплексу. Згідно [151], кожній функціональній групі сполук приписано ГЧ, при підсумовуванні яких відповідно до формули (4.1) отримують ГЛБ молекули:

$$\text{ГЛБ} = \Sigma \text{гідрофільних ГЧ} + \Sigma \text{гідрофобних ГЧ} + 7. \quad (4.1)$$

Спроба використання представлень [151] для оцінки значень розчинності у воді «онієвих» гексафторосилкатів $(\text{LH})_2\text{SiF}_6$ (L – алкіламіни, арилами́ни, N-гетероцикли) [96] показала, що модель [151] цілком адекватно відтворює зміни в розчинності солей алкіламонію: ліпофілізація катіона шляхом збільшення довжини і числа алкільних груп призводить до

зменшення розчинності відповідних гексафторосилікатів. Однак модель Д. Девіса не працює у випадку солей з функціоналізованими феніламонійними або піридинієвими катіонами, що містять замісники з вираженими Н-донорними властивостями – групи $-\text{NH}_2$, $-\text{OH}$, $-\text{COOH}$. Останні, з погляду формалізму моделі Д. Девіса [151], є типовими гідрофільними замісниками, проте їх введення до складу «онієвих» катіонів не призводить до очікуваного збільшення розчинності відповідних солей; навпаки, спостерігається прямо протилежний ефект. Це з очевидністю вказує на обов'язковість врахування ефектів Н-зв'язків при проведенні подібного аналізу розчинності солей, в структурах яких реалізуються міжйонні Н-взаємодії.

Раніше було встановлено [95], що розчинність у воді гексафторосилікатів із заміщеними піридинієвими катіонами корелює з параметром h :

$$h = n/d(\text{D} \cdots \text{A})_{\text{ср.}}, \quad (4.2)$$

де n – число коротких міжйонних контактів ($\text{D} \cdots \text{A} \leq 3,2 \text{ \AA}$, сильні і середні Н-зв'язки за класифікацією [152]), $d(\text{D} \cdots \text{A})_{\text{ср.}}$ – середня відстань донор-акцептор в структурі комплексу. Взаємозв'язок величин розчинності C (мол. %) і параметру h має антибатний характер: збільшення значення h , що відображає зростання інтенсивності міжйонних Н-взаємодій, призводить до експоненціального зменшення розчинності відповідних «онієвих» гексафторосилікатів.

У табл. 4.1 наведені значення розчинності вивчених нами гексафторосилікатів [122, 130], а також деяких раніше вивчених сполук, і величини параметру h , розраховані з даних РСА для структурно охарактеризованих солей. Графічний взаємозв'язок величин C і h представлений на рис. 4.1.

Таблиця 4.1

Значення розчинності гексафторосилікатів у воді, мол. % і величини параметру h

Сполука	Розчинність, мол. %, 25 °C	h , Å ⁻¹
(2-CH ₃ C ₅ H ₃ NH) ₂ SiF ₆	11,60	0,71 [84]
[2,6-(CH ₃) ₂ C ₅ H ₃ NH] ₂ SiF ₆	9,90	0,72 [84]
[2-H ₂ NC ₅ H ₄ NH] ₂ SiF ₆	5,60	1,38 [95]
[3-H ₂ NC ₅ H ₄ NH] ₂ SiF ₆	1,86	—
[2,6-(H ₂ N) ₂ C ₅ H ₃ NH] ₂ SiF ₆	0,06	2,35 [95]
[2,6-(HOCH ₂) ₂ C ₅ H ₃ NH] ₂ SiF ₆ (I)	2,52	1,04 [120]
[2-CH ₃ -3-OH-4,5-(HOCH ₂)C ₅ H ₃ NH] ₂ SiF ₆ (II)	0,89	1,68 [120]
(2-Br-6-CH ₃ C ₅ H ₃ NH) ₂ SiF ₆ ·H ₂ O (III)	2,01	1,42 [120]
(2,2'-DipyH ₂)SiF ₆ * (IV)	10,58	0,37 [120]
(4,4'-DipyH ₂)SiF ₆ (Va)	0,36	0,37 [120]
[2-HO(O)CC ₅ H ₄ NH] ₂ SiF ₆ (VI)	5,33	0,76 [94]
[3-HO(O)CC ₅ H ₄ NH] ₂ SiF ₆ (VII)	3,33	1,09 [94]
[4-HO(O)CC ₅ H ₄ NH] ₂ SiF ₆ (VIII)	0,80	1,08 [94]
(C ₂₁ H ₃₈ N) ₂ SiF ₆ (IX)	0,15	—
(C ₂₂ H ₃₂ Cl ₂ N ₁₀)SiF ₆ (X)	≤ 0,01	—
(C ₂₁ H ₄₅ N ₉)(SiF ₆) _{1.5} (XI)	≤ 0,01	—

* Містить домішку комплексу *цис*-[SiF₄(2,2'-Dipy)].

Відповідно до результатів, опублікованих в роботах [94, 95], для солей піридинію спостерігається чітка тенденція до зменшення розчинності зі збільшенням числа Н-донорів у їх складі (збільшенням параметру h , рис. 4.1).

Так, зменшення розчинності при переході від солей 2-метил і 2,6-диметилпіридинію до комплексів I і II пов'язано з появою ОН-донорних груп у структурі катіонів, що беруть участь в утворенні Н-зв'язків ОН...F з аніонами SiF₆²⁻. Аналогічний ефект, що спостерігається для гідратної форми

гексафторосилікату $(2\text{-Br-6-CH}_3\text{C}_5\text{H}_3\text{NH})_2\text{SiF}_6 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (**III**), обумовлений тією ж причиною: включення молекули води в систему Н-зв'язків як подвійного Н-донора і Н-акцептора забезпечує додаткову стабілізацію солі (зростання величини параметру h) (табл. 4.1) [96].

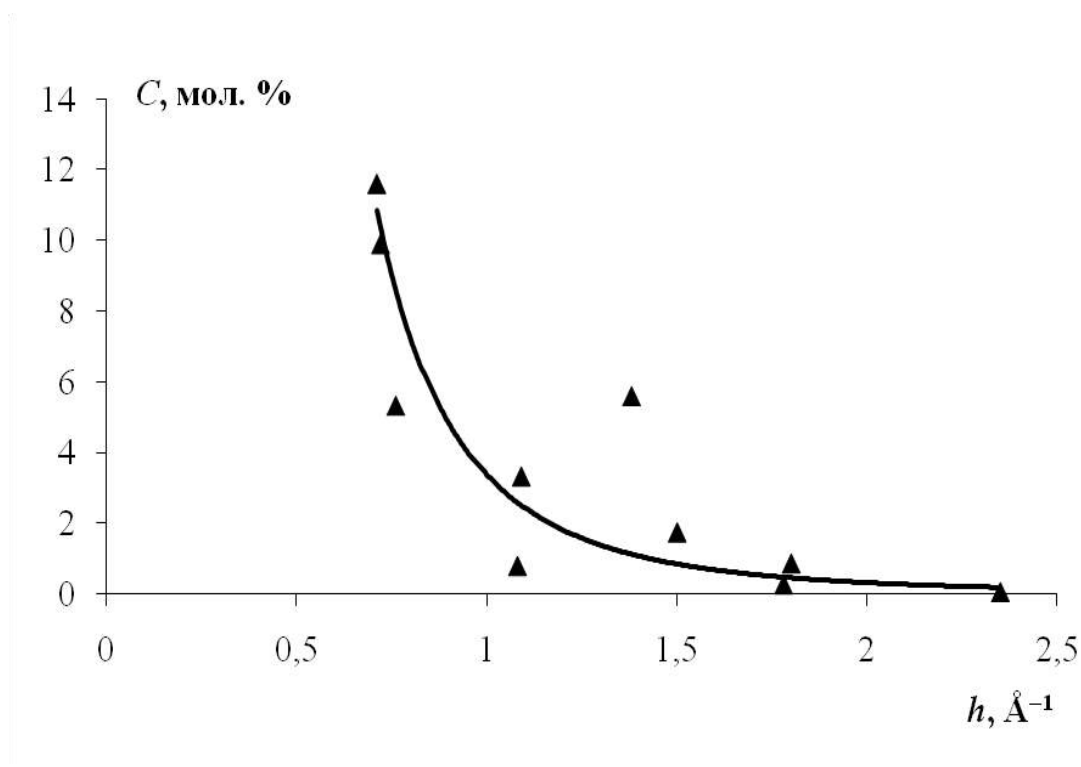


Рис. 4.1. Взаємозв'язок значень розчинності C і параметра h для гексафторосилікатів із заміщеними піридинієвими катіонами.

Спостерігається тенденція до зменшення розчинності гідратних форм «онієвих» гексафторосилікатів в порівнянні з безводними солями, яка раніше вже відзначалася на прикладі гексафторосилікатів ариламонію [96]: перехід від безводних солей $(2\text{-RC}_6\text{H}_4\text{NH}_3)_2\text{SiF}_6$ ($R = \text{CH}_3, \text{Br}, \text{COOH}$) до гідратних форм $(4\text{-RC}_6\text{H}_4\text{NH}_3)_2\text{SiF}_6 \cdot n\text{H}_2\text{O}$ ($R = \text{CH}_3, \text{Br}, n = 2; R = \text{COOH}, n = 4$) призводить до зменшення значень розчинності солей (в мол.%) практично на порядок.

Відзначимо, що факт суттєвих відмінностей (на порядок) в розчинності сполук $(2,2'\text{-DipyH}_2)\text{SiF}_6$ (**IV**) і $(4,4'\text{-DipyH}_2)\text{SiF}_6$ (**Va**) не може бути пояснений в рамках представлень [95] (солі ізомерних дипіридинієвих катіонів характеризуються однаковим значенням параметру h) і, очевидно, є

наслідком дії неврахованих в представленнях [95] факторів. При цьому ще цілий ряд структурних параметрів солей **IV** і **Va** мають практично однакові значення (табл. 4.2), так що питання про можливі причини, які диференціюють розчинність сполук **IV** і **Va**, залишається відкритим.

Таблиця 4.2

Аналогії в структурних характеристиках гексафторосилікатів 2,2'- і 4,4'-дипіридинію

Параметр	(4,4'-DipyH ₂)SiF ₆ (IV)	(2,2'-DipyH ₂)SiF ₆ (Va)
Число Н- зв'язків	1	1
d(N...F), Å	2.695(2)	2.711(3)
V, Å ³	1101.6(4)	1102.1(5)
$\rho_{\text{вир.}}$, мг/м ³	1.811	1.810
Z	4	4

На відміну від солей **I-Va**, у структурі солі цетилпіридинію **IX** сильні міжіонні Н-зв'язки повинні бути відсутні (можуть спостерігатися слабкі взаємодії між аніоном SiF₆²⁻ і sp²-гібридизованими С–Н групами [139]), і порівняно низька розчинність **IX** може бути пояснена помітним ліпофільним ефектом цетильного радикала – C₁₆H₃₃ (значний внесок суми гідрофобних ГЧ в ГЛБ солі). Причому, якщо розраховані за рівнянням (4.1) величини ГЛБ для солей, які відрізняються високою розчинністю (2-CH₃C₅H₄NH)₂SiF₆ і [2,6-(CH₃)₂C₅H₃NH]₂SiF₆ складають 14,025, то для солі цетилпіридинію **IX** величина ГЛБ становить тільки 6,425.

У свою чергу, дуже показовою є вкрай низька розчинність у воді гексафторосилікатів з гуанідиновмісними «онієвими» катіонами **X** і **XI**, оцінені значення якої складають ≤ 0,01 мол. %. Хоча ці сполуки структурно відрізняються від розглянутих вище солей, наявність у складі їх катіонів

великого числа NH-донорних центрів (наприклад, 12 Н-донорів у разі катіона хлоргексидину в комплексі **X**, рис. 4.2) є, очевидно, основним фактором, що забезпечує низьку розчинність **X** і **XI** внаслідок утворення стабілізуючих комплекс множинних Н-зв'язків $\text{NH} \cdots \text{F}$.

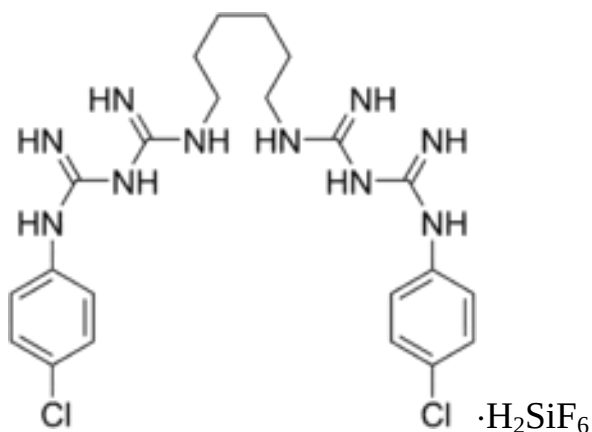
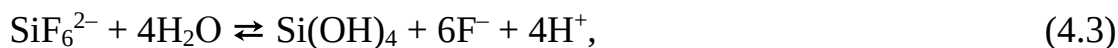


Рис 4.2. NH-донорні центри у складі гексафторосилікату хлоргексидину.

Відзначимо також, що отримані дані по розчинності «онієвих» гексафторосилікатів є, з деякими неточностями, ілюстрацією так званого «правила 5» Ліпінського [153], яке пророкує низьку розчинність і абсорбцію сполук, у структурі яких число Н-донорів $N_{\text{H}} > 5$.

Переходячи до обговорення проблеми гідролізу, відзначимо, що дані про ступінь гідролізу «онієвих» гексафторосилікатів в розбавлених водних розчинах раніше відомі не були, хоча сам факт гідролітичної нестійкості таких солей обговорювався в ряді публікацій [75, 84, 95, 97]. Зокрема, на користь реалізації процесів гідролізу за схемами (4.3, 4.4) у водних розчинах гексафторосилікатів свідчать дані рН-метрії для солей ариламонію [75] і вивчених нами солей катіонів дипіридинію, карбоксіпіридинію, цетилпіридинію і гуанідину (табл. 4.3):





Таблиця 4.3

Значення рН водних розчинів «онієвих» гексафторосилікатів

Сполука	рН 0,001 М р-ра
(4,4'-DipyH ₂)SiF ₆ (IV)	3,15
(2,2'-DipyH ₂)SiF ₆ (Va)	3,05
[2-HO(O)CC ₅ H ₄ NH] ₂ SiF ₆ (VI)	2,95
[3-HO(O)CC ₅ H ₄ NH] ₂ SiF ₆ (VII)	3,00
[4-HO(O)CC ₅ H ₄ NH] ₂ SiF ₆ (VIII)	2,96
(C ₂₁ H ₃₈ N) ₂ SiF ₆ (IX)	3,25
(C ₂₂ H ₃₂ Cl ₂ N ₁₀)SiF ₆ (X)	3,14
(C ₂₁ H ₄₅ N ₉)(SiF ₆) _{1.5} (XI)	3,21

Як впливає з представлених в табл. 4.3 даних, значення рН досить консервативні до зміни природи катіона і знаходяться в «кислій» області 2,95-3,25, причому свій внесок у зміну рН розчинів вносить рівновага гідролізу як аніону (4.3), так і катіону (4.4). Згідно [5], практично така ж область величин рН характерна для водних розчинів (NH₄)₂SiF₆: підкреслювалося [5, 9], що кислотний характер таких розчинів викликає травлення поверхні дентину і її покриття стабільним шаром осаду фосфату кальцію. Відзначимо, що насичені водні розчини всіх вивчених гексафторосилікатів дають позитивний ІЧ-спектроскопічний тест на наявність кремнієвої кислоти: в спектрах реєструється інтенсивна смуга поглинання з розмитим максимумом близько 1100 см⁻¹, що відноситься до валентних коливань зв'язків Si–O [154].

Раніше автори [84] при аналізі спектрів ЯМР ¹⁹F водних розчинів солей (LH)₂SiF₆ (L = 2,6-(CH₃)₂C₅H₃N, 2,4,6-(CH₃)₃C₅H₂N) віднесли появу в спектрах поряд з сигналом аніону SiF₆²⁻ додаткового сигналу з хім. зрушенням δ(F) ~

–127 м.д. до утворення аніону $[\text{SiF}_5(\text{H}_2\text{O})]^-$ (рис. 4.3) – продукту першої стадії гідролізу аніону SiF_6^{2-} :

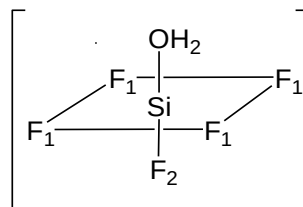
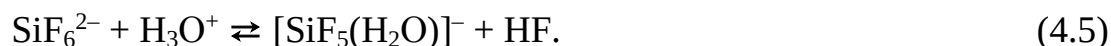


Рис. 4.3. Будова аніону $[\text{SiF}_5(\text{H}_2\text{O})]^-$.

Аналогічна картина спостерігається і в спектрах ЯМР ^{19}F водних розчинів солей **I** і **II** (рис. 4.4, а, б): крім інтенсивного синглетного резонансного сигналу аніону SiF_6^{2-} з двома сателітами, зумовленими ССВ $^{29}\text{Si}-^{19}\text{F}$ ($J(^{29}\text{Si}-^{19}\text{F}) = 107,6$ Гц), в спектрах фіксується розмитий мало інтенсивний сигнал з хім. зрушенням $\delta(\text{F}) \sim 129,9$ м.д. З урахуванням відомих літературних даних [155], віднесення останнього до екваторіальних атомів фтору F_1 аніону $[\text{SiF}_5(\text{H}_2\text{O})]^-$ видається цілком реалістичним.

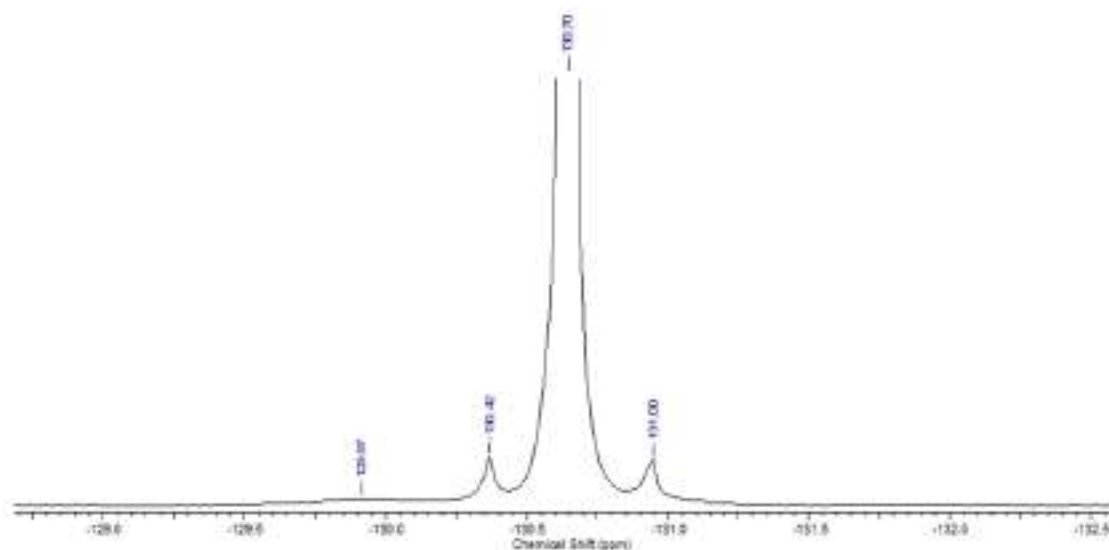


Рис. 4.4, а. Спектр ЯМР ^{19}F водного розчину **I**.

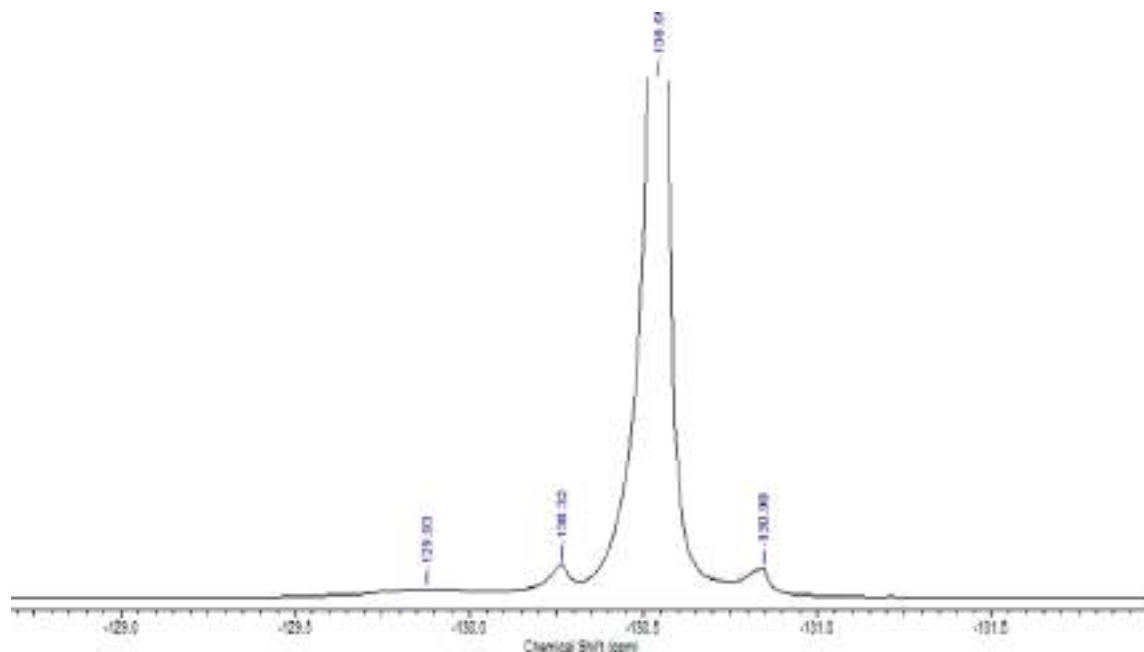


Рис. 4.4, б. Спектр ЯМР ^{19}F водного розчину **II**.

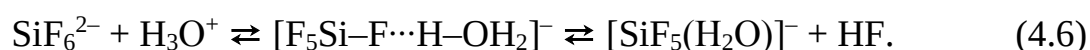
У табл. 4.4 наведені значення ступеня гідролізу α , % для $1 \cdot 10^{-4}$ М водних розчинів солей [156]. Ступінь гідролізу сполук $(2,2'\text{-DipyH}_2)\text{SiF}_6$ (**Va**), $(\text{C}_{21}\text{H}_{38}\text{N})_2\text{SiF}_6$ (**IX**), $(\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{Cl}_2\text{N}_{10})\text{SiF}_6$ (**X**), $(\text{C}_{21}\text{H}_{45}\text{N}_9)(\text{SiF}_6)_{1.5}$ (**XI**) визначити не вдалося: незважаючи на очікуваний розвиток жовтого забарвлення реакційного розчину після додавання $(\text{NH}_4)_2\text{MoO}_4$, його інтенсивна опалесценція перешкоджала проведенню спектрофотометричних експериментів. Судячи з представлених в табл. 4.4 даних, ступінь гідролізу всіх вивчених «онієвих» гексафторосилікатів стабільно висока, досягаючи в окремих випадках практично кількісних значень. Близькість величин α , яка спостерігається, узгоджується з результатами визначення значень рН водних розчинів гексафторосилікатів (табл. 4.3), що лежать в порівняно вузькому інтервалі 2,95-3,25. Утворений в ході гідролізу (4.3) діоксид кремнію є каталізатором утворення осаду фосфату кальцію із слини [4, 45], що призводить до пролонгованого характеру процесу оклюзії дентину.

Таблиця 4.4

Ступінь гідролізу «онієвих» гексафторосилікатів

Сполука	α , %
$(\text{NH}_4)_2\text{SiF}_6$	95,6
$[2,6-(\text{HOCH}_2)_2\text{C}_5\text{H}_3\text{NH}]_2\text{SiF}_6$ (I)	96,7
$[2-\text{CH}_3-3-\text{OH}-4,5-(\text{HOCH}_2)\text{C}_5\text{H}_3\text{NNH}]_2\text{SiF}_6$ (II)	98,0
$(4,4'\text{-DipyH}_2)\text{SiF}_6$ (IV)	94,7
$[2-\text{HO}(\text{O})\text{CC}_5\text{H}_4\text{NH}]_2\text{SiF}_6$ (VI)	90,3
$[3-\text{HO}(\text{O})\text{CC}_5\text{H}_4\text{NH}]_2\text{SiF}_6$ (VII)	98,1
$[4-\text{HO}(\text{O})\text{CC}_5\text{H}_4\text{NH}]_2\text{SiF}_6$ (VIII)	99,1

Ймовірний механізм гідролітичної трансформації аніону SiF_6^{2-} у водному розчині включає, очевидно, стадію утворення атакуючим катіоном оксонія міцного Н-зв'язку з одним з фторолігандів аніону, що призводить до ослаблення (подовження) відповідного зв'язку Si–F з подальшим елімінуванням фтороводню:



Високий ступінь конверсії іонів SiF_6^{2-} в кремнієву кислоту (діоксид кремнію) в розбавлених водних розчинах припускає, згідно зі схемою (4.3), ефективне вивільнення фторид-іонів – основного чинника, що забезпечує карієспротекторний ефект вивчених сполук.

Висновки до розділу 4

1. Розчинність вивчених гексафторосилікатів у воді змінюється в широких межах: від 10,58 мол. % для $(2,2'\text{-DipyH}_2)\text{SiF}_6$ до $\leq 0,01$ мол. % для $(\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{Cl}_2\text{N}_{10})\text{SiF}_6$ и $(\text{C}_{21}\text{H}_{45}\text{N}_9)(\text{SiF}_6)_{1.5}$. Значення розчинності солей піридинію антибатно корелюють з числом Н-донорів у складі катіонів.
2. При аналізі розчинності у воді іонних сполук типу «онієвих» гексафторосилікатів, в структурах яких реалізуються сильні міжіонні Н-зв'язки, врахування Н-взаємодій є принципово необхідним.
3. Істотні відмінності в розчинності солей $(2,2'\text{-DipyH}_2)\text{SiF}_6$ і $(4,4'\text{-DipyH}_2)\text{SiF}_6$ не можуть бути пояснені в рамках використовуваної моделі, заснованої на врахуванні Н-взаємодій в структурах гексафторосилікатів.
4. Всі гексафторосилікати в розбавлених водних розчинах ($1 \cdot 10^{-4}$ М) характеризуються високим ступенем гідролізу, який в окремих випадках досягає практично кількісних значень. Дані ЯМР ^{19}F підтверджують утворення аніону $[\text{SiF}_5(\text{H}_2\text{O})]^-$ в якості інтермедіату процесу гідролізу гексафторосилікатів.

РОЗДІЛ 5. БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ ГЕКСАФТОРОСИЛКАТІВ

Як було зазначено вище, вибір гексафторосилкатів з біологічно активними «онієвими» катіонами в якості об'єкта досліджень був продиктований появою можливості посилення карієспротекторної дії фторидних компонентів в результаті специфічних ефектів (фармакологічних, фізико-хімічних) катіонів. Мабуть, вперше приклад такого роду був продемонстрований у дисертаційній роботі [50], у якій представлені результати експериментального вивчення гіпосенситивної активності ряду гексафторосилкатів амінокислот. Встановлено [50], що гексафторосилкат глютамінової кислоти (ГлГФС) має більш ефективну obturуючу дію, ніж гексафторосилкат амонію (ГФСА). Використання ГлГФС забезпечувало збільшення вмісту Ca і P у дентинному obtураті при збереженні співвідношення Ca/P на рівні нормальних значень, а також найбільшу середню глибину формування дентинного obtурату і порівняно більшу кількість obtурованих каналців. Було відзначено [50], що серед апробованих гіпосенситивних засобів застосування ГлГФС супроводжується найбільш близькими до природного процесу тенденціями формування дентинного obtурату, але з більш вираженими кількісними та якісними показниками цього процесу. Можливі причини зазначеного ефекту не обговорювалися, що цілком природно, оскільки їх з'ясування вимагає проведення спеціальних досліджень.

5.1. Карієспрофілактична дія оральних гелів, що містять «онієві» гексафторосилкати

Перед обговоренням біологічної активності «онієвих» гексафторосилкатів, відзначимо, що представленні комплексні солі, як і прості фториди, проявляють біоцидну активність [50, 63], що є одним із факторів карієспротекторної дії фторидних сполук.

Для дослідження карієспротекторної дії були обрані наступні сполуки фтору: фторид натрію NaF , гексафторосилікат амонію $(\text{NH}_4)_2\text{SiF}_6$, гексафторосилікат хлоргексидину $(\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{Cl}_2\text{N}_{10})\text{SiF}_6$, гексафторосилікат полігексаметилгуанідину $(\text{C}_{21}\text{H}_{45}\text{N}_9)(\text{SiF}_6)_{1,5}$, гексафторосилікат цетилпіридинію $(\text{C}_{21}\text{H}_{38}\text{N})_2\text{SiF}_6$, гексафторосилікат *bis*[4,5-*bis*(гідроксиметил)-2-метил-3-ол-піридинію] (піридоксину) $(\text{C}_8\text{H}_{12}\text{NO}_3)_2\text{SiF}_6$ [157].

Вони були введені до складу Мукозу-адгезивного гелю наступного складу (мас. %):

фторпрепарат – X;

екстракт м'яти (4 %-ний на 50 ° спирті) – 10;

бензоат натрію – 2;

карбоксиметилцелюлоза, натрієва сіль – 4;

вода дистильована – до 100.

Характеристика фторпрепаратів і гелів, що їх містять, представлена в табл. 5.1.

Таблиця 5.1

Характеристика мукозо-адгезивних гелів (МАГ), що містять фторпрепарати

№ пп	Сполуки	Масова частка фтору	Вміст фторпрепарату, мг/мл
1	Фторид натрію, NaF	0,4529	1,50
2	Гексафторосилікат амонію, $(\text{NH}_4)_2\text{SiF}_6$	0,6398	1,06
3	Гексафторосилікат хлоргексидину, $(\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{Cl}_2\text{N}_{10})\text{SiF}_6$	0,1755	3,88
4	Гексафторосилікат полігексаметиленгуанідину, $(\text{C}_{21}\text{H}_{45}\text{N}_9)(\text{SiF}_6)_{1,5}$	0,2673	2,54
5	Гексафторосилікат цетилпіридинію, $(\text{C}_{21}\text{H}_{38}\text{N})_2\text{SiF}_6$	0,1517	4,49
6	Гексафторосилікат піридоксину, $(\text{C}_8\text{H}_{12}\text{NO}_3)_2\text{SiF}_6$	0,2291	2,97

Кількість введеного гексафторосилікату залежала від масової частки фтору в препараті, але за умови однакового його вмісту в гелі, рівного 0,68 мг/мл.

Результати визначення впливу оральних гелів із фторосилікатами на біохімічні показники пульпи зубів щурів представлені в табл. 5.2. Як видно з наведених даних, у щурів, які отримували карієсогенний раціон (КГР), в пульпі достовірно знижується активність лізоциму (в 10 разів) і в 2,4 рази зростає активність кислої фосфатази (КФ), що призводить до істотного зниження мінералізуючого індексу (МІ). Аплікації гелів, що містять фторпрепарати, призвели до достовірного збільшення (в 2-3 рази) активності лужної фосфатази (ЛФ), причому активність КФ пульпи у щурів, які отримували аплікації, практично не змінилася. В результаті застосування гелів з фторпрепаратами нормалізувався МІ, причому в деяких групах (7 і 8) він навіть перевищив показник у контрольних тварин (рис. 5.1).

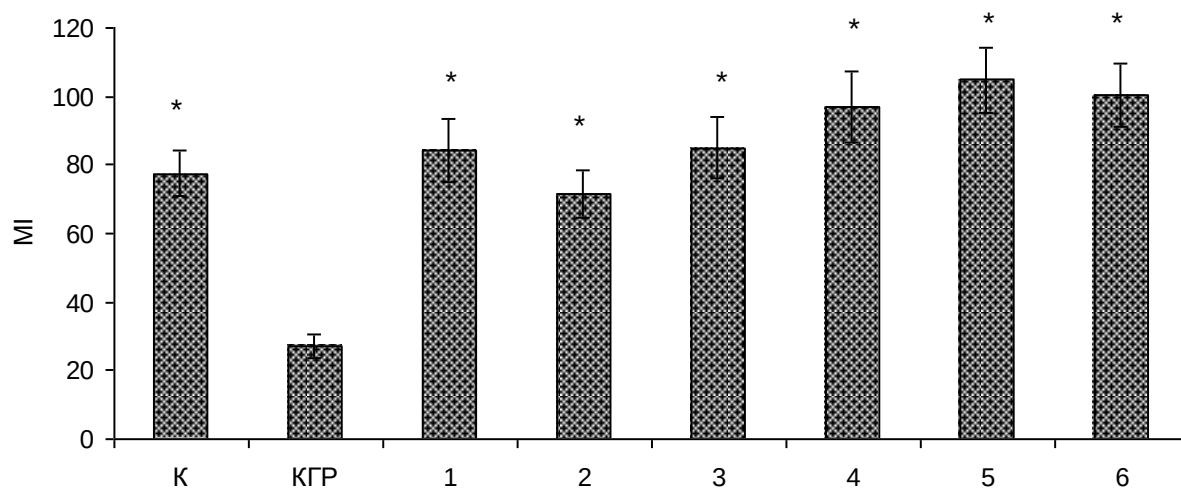


Рис. 5.1. Показник мінералізуючого індексу (МІ) у щурів які утримувались на карієсогенному раціоні (КГР) під впливом гексафторосилікатів. Примітки: К – контроль; 1-NaF; 2-(NH₄)₂SiF₆; 3-(C₂₂H₃₂Cl₂N₁₀)SiF₆; 4-(C₂₁H₄₅N₉)(SiF₆)_{1,5}; 5-(C₂₁H₃₈N)₂SiF₆; 6-(C₈H₁₂NO₃)₂SiF₆; * – різниця з КГР достовірна (p < 0,05).

Таблиця 5.2

Вплив гексафторосилікатів на біохімічні показники пульпи зубів щурів, які отримували карієсогенний раціон ($M \pm m$, $n = 7$)

№№ пп	Групи	ЛФ, мк-кат/кг	КФ, мк-кат/кг	МІ	Лізоцим, од/кг
1	Норма	0,93±0,10	0,012±0,002	77,5±6,8	1670±200
2	КГР	0,79±0,09 $p > 0,3$	0,029±0,002 $p < 0,001$	27,2±3,5 $p < 0,001$	160±25 $p < 0,001$
3	КГР + NaF	1,94±0,12 $p < 0,01$ $p_1 < 0,01$	0,023±0,001 $p < 0,01$ $p_1 < 0,05$	84,3±9,2 $p > 0,3$ $p_1 < 0,01$	290±37 $p < 0,001$ $p_1 < 0,05$
4	КГР + $(\text{NH}_4)_2\text{SiF}_6$	1,93±0,05 $p < 0,01$ $p_1 < 0,01$ $p_2 > 0,9$	0,027±0,002 $p < 0,001$ $p_1 > 0,3$ $p_2 < 0,05$	71,5±7,0 $p > 0,3$ $p_1 < 0,01$ $p_2 > 0,05$	290±40 $p < 0,001$ $p_1 < 0,05$ $p_2 = 1$
5	КГР + $(\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{Cl}_2\text{N}_{10})\text{SiF}_6$	1,87±0,14 $p < 0,0$ $p_1 < 0,01$ $p_2 > 0,3$	0,022±0,004 $p < 0,05$ $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,6$	85,0±8,8 $p > 0,3$ $p_1 < 0,01$ $p_2 > 0,6$	250±34 $p < 0,001$ $p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,3$
6	КГР + $(\text{C}_{21}\text{H}_{45}\text{N}_9)(\text{SiF}_6)_{1,5}$	2,71±0,14 $p < 0,01$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,05$	0,028±0,003 $p < 0,01$ $p_1 > 0,7$ $p_2 < 0,05$	96,8±10,3 $p > 0,05$ $p_1 < 0,01$ $p_2 > 0,3$	330±38 $p < 0,001$ $p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,1$
7	КГР + $(\text{C}_{21}\text{H}_{38}\text{N})_2\text{SiF}_6$	2,83±0,14 $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,05$	0,027±0,002 $p < 0,001$ $p_1 > 0,3$ $p_2 < 0,05$	104,8±9,4 $p < 0,05$ $p_1 < 0,001$ $p_2 > 0,05$	340±33 $p < 0,001$ $p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,1$
8	КГР + $(\text{C}_8\text{H}_{12}\text{NO}_3)_2\text{SiF}_6$	2,21±0,21 $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$ $p_2 > 0,05$	0,022±0,001 $p < 0,01$ $p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,7$	100,5±9,1 $p < 0,05$ $p_1 < 0,001$ $p_2 > 0,05$	280±35 $p < 0,001$ $p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,5$

Примітки: p – порівняно з гр. № 1, p_1 – в порівнянні з гр. № 2, p_2 – порівняно з гр. № 3.

Всі використані гелі із фторпрепаратами підвищили в пульпі достовірно активність лізоциму, проте вона все одно залишилася нижче норми у 5 разів.

У табл. 5.3 і на рис. 5.2 представлені результати визначення ураженості зубів карієсом і розраховані значення карієспрофілактичної ефективності (КПЕ) вивчених фторпрепаратів. Розрахунок КПЕ проводили за формулою: $\text{КПЕ} = [(K-O)/K] \times 100 \%$, де K – число каріозних уражень у середньому на 1 щура, що знаходиться на КГР, O – число каріозних уражень у середньому на 1 щура, яка одержує КГР + фторпрепарат [114].

Таблиця 5.3

Вплив гексафторосилікатів на рівень карієсу зубів і карієспрофілактичну ефективність у щурів, які отримували карієсогенний раціон ($M \pm m$, $n = 7$)

№№ пп	Групи	Кількість каріозних порожнин на 1-го щура	Глибина каріозного ураження в балах	КПЕ, %
1	Норма	1,9±0,5	1,9±0,5	0
2	КГР	6,7±0,2 $p < 0,001$	7,3±0,4 $p < 0,001$	0
3	КГР + NaF	3,9±0,3 $p < 0,01$; $p_1 < 0,05$	3,9±0,3 $p < 0,01$; $p_1 < 0,01$	58,3±2,3
4	КГР + (NH ₄) ₂ SiF ₆	3,1±0,2 $p < 0,01$; $p_1 < 0,05$; $p_2 < 0,05$	3,1±0,2 $p < 0,01$; $p_1 < 0,01$; $p_2 < 0,05$	79,2±6,0 $p < 0,05$
5	КГР + (C ₂₂ H ₃₂ Cl ₂ N ₁₀)SiF ₆	3,0±0,4 $p < 0,01$; $p_1 < 0,05$; $p_2 < 0,05$	3,0±0,4 $p < 0,01$; $p_1 < 0,05$; $p_2 < 0,05$;	77,1±6,6 $p < 0,05$
6	КГР + (C ₂₁ H ₄₅ N ₉)(SiF ₆) _{1,5}	3,1±0,3 $p < 0,01$; $p_1 < 0,05$; $p_2 > 0,05$	3,1±0,05 $p < 0,01$; $p_1 < 0,05$; $p_2 > 0,05$	79,2±7,1 $p < 0,05$

Продовження таблиці 5.3

7	КГР + (C ₂₁ H ₃₈ N) ₂ SiF ₆	3,1±0,2 p<0,01; p ₁ <0,05; p ₂ <0,05	3,1±0,2 p<0,01; p ₁ <0,05; p ₂ <0,05	79,2±7,8 p<0,05
8	КГР + (C ₈ H ₁₂ NO ₃) ₂ SiF ₆	3,1±0,4 p<0,01; p ₁ <0,05; p ₂ >0,05	3,1±0,4 p<0,05; p ₁ <0,05; p ₂ >0,05	79,2±6,9 p<0,05

Примітки: p – порівняно з гр. № 1, p₁ – в порівнянні з гр. № 2, p₂ – порівняно з гр. № 3.

Як видно з наведених даних, всі фторпрепарати достовірно знижують число каріозних уражень і їх глибину, причому гексафторосилікати достовірно перевищують за всіма показниками фторид натрію, хоча доза фтору, одержуваного кожним щуром, була однакова (1,36 мг/кг на день). Це свідчить про те, що фтор у складі гексафторосилікатів має більш ефективну карієспротекторну дію.

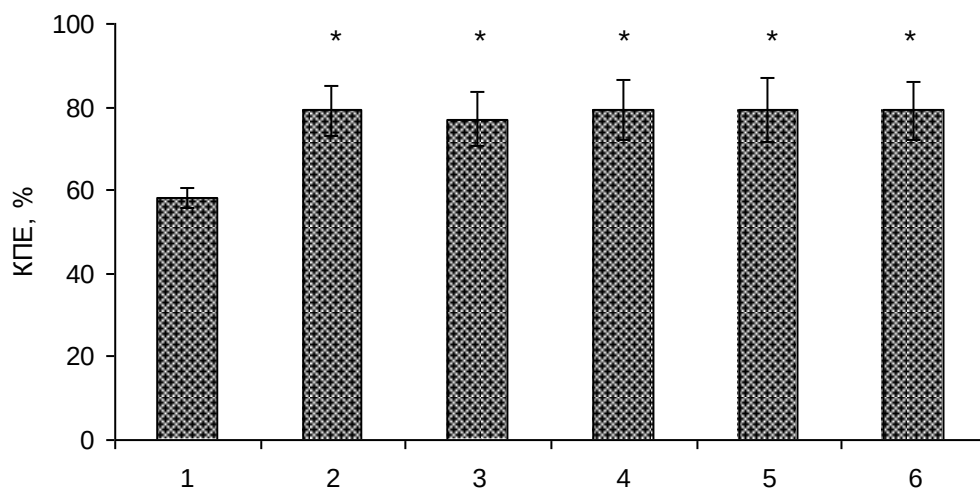


Рис. 5.2. Карієспрофілактична ефективність (КПЕ, %) дії гексафторосилікатів у щурів які утримувались на карієсогенному раціоні (КГР). Примітки: 1 – NaF; 2-(NH₄)₂SiF₆; 3-(C₂₂H₃₂Cl₂N₁₀)SiF₆; 4-(C₂₁H₄₅N₉)(SiF₆)_{1,5}; 5-(C₂₁H₃₈N)₂SiF₆; 6-(C₈H₁₂NO₃)₂SiF₆; * – різниця з NaF достовірна (p < 0,05).

Отримані дані можуть бути прокоментовані таким чином. Як вже було відмічено, специфіка дії «онієвих» гексафторосилікатів як антикарієсних агентів може бути проілюстрована наступною схемою:



Каталітична дія розчинної форми діоксиду кремнію [45, 46] приводить до випадання осаду фториду і фосфату кальцію [4], причому спостерігається пролонгована оклюзія тубул дентину. Подібний ефект в разі використання інших фторідних агентів (у тому числі, NaF) виключений, що і пояснює спостережувані відмінності в карієспрофілактичній ефективності NaF і «онієвих» гексафторосилікатів (табл. 5.3). Не виключено, що певний вклад у відмічену тенденцію вносять і специфічні фармакологічні ефекти відповідних «онієвих» катіонів, проте практично однакові значення КПЕ для всіх вивчених гексафторосилікатів не дозволяють зробити які-небудь певні висновки. Очевидно, що для проведення подібного аналізу необхідне залучення результатів експериментів, отриманих на більшому числі «онієвих» солей. В той же час динаміка зміни значень МІ – ще одного

важливого показника ефективності карієспрофілактичної дії лікарських засобів [114], достовірно демонструє значнішу ефективність дії гексафторосилікатів цетилпіридинію і піридоксину в порівнянні з фторидом натрію і гексафторосилікатом амонію.

Таким чином, отримані результати дозволяють зробити висновок, що використані в експерименті гексафторосилікати істотно поліпшують у тварин біохімічні параметри пульпи зубів і її мінералізуючу здатність, зменшують глибину і число каріозних уражень зубів, забезпечуючи карієспрофілактичну ефективність практично до 80%.

5.2. Дослідження нешкідливості оральних гелів, що містять «онієві» гексафторосилікати

Характеристика оральних гелів представлена в розділі 5.1. Результати визначення впливу оральних гелів, що містять фторпрепарати, на приріст живої маси щурів за 35 днів наведено в табл. 5.4 [158].

Таблиця 5.4

Вплив оральних гелів з гексафторосилікатами на приріст живої маси і рівень еритроцитів у крові щурів, які отримували карієсогенний раціон

№№ пп	Групи	Приріст маси, г, за 35 дн.	Еритроцити, Т/л
1	Норма	47,3±5,2	4,24±0,15
2	КГР	73,6±7,8 p<0,05	4,43±0,08 p>0,05
3	КГР + NaF	60,0±5,7 p>0,05; p ₁ >0,05	4,39±0,08 p>0,05; p ₁ >0,3
4	КГР + (NH ₄) ₂ SiF ₆	53,6±5,1 p>0,3; p ₁ <0,05; p ₂ >0,3	3,96±0,12 p>0,05; p ₁ <0,05; p ₂ <0,05
5	КГР + (C ₂₂ H ₃₂ Cl ₂ N ₁₀)SiF ₆	52,2±5,5 p>0,3; p ₁ <0,05; p ₂ >0,1	4,42±0,36 p>0,3; p ₁ >0,9; p ₂ >0,6

Продовження таблиці 5.4

6	КГР + (C ₂₁ H ₄₅ N ₉)(SiF ₆) _{1,5}	55,7±6,0 p>0,3; p ₁ >0,05; p ₂ >0,3	5,24±0,05 p<0,01; p ₁ <0,01; p ₂ <0,01
7	КГР + (C ₂₁ H ₃₈ N) ₂ SiF ₆	112,9±10,8 p<0,03; p ₁ <0,05; p ₂ <0,01	5,14±0,18 p<0,05; p ₁ <0,05; p ₂ <0,05
8	КГР + (C ₈ H ₁₂ NO ₃) ₂ SiF ₆	61,1±6,4 p>0,05; p ₁ >0,1; p ₂ >0,8	4,58±0,51 p>0,1; p ₁ >0,3; p ₂ >0,3

Примітки: p – порівняно з гр. № 1, p₁ – в порівнянні з гр. № 2, p₂ – порівняно з гр. № 3.

З даних табл. 5.4 випливає, що КГР збільшує приріст живої маси в 1,5 рази. Більшість фторпрепаратів його достовірно знижують, проте він все одно залишається вищим, ніж у щурів, які отримували стандартний раціон. Виняток становить група щурів, які отримували аплікації гелю, що містить гексафторосилікат цетилпіридинію (група 7). Такий несподіваний ефект, отриманий у цій групі, можливо, обумовлений наявністю у складі солі катіона цетилпіридинію, що володіє антимікробними і детергентними властивостями. У табл. 5.4 представлені також результати визначення вмісту еритроцитів у крові щурів, які отримували аплікації гексафторосилікатів. Майже у всіх випадках гексафторосилікати не істотно впливають на рівень еритроцитів, за винятком щурів 6-ї і 7-ї груп, у яких аплікації викликали достовірне збільшення рівня еритроцитів. Визначення механізму такого збільшення вимагає проведення додаткових досліджень.

У табл. 5.5 представлені результати визначення вмісту в сироватці крові загального білка та активності лізоциму [158].

Таблиця 5.5

Вплив оральних гелів з гексафторосилікатами на вміст білка і активність лізоциму в сироватці крові щурів, які отримували карієсогенний раціон

№№ пп	Групи	Білок, мг/мл	Лізоцим, од/кг
1	Норма	42,5±1,3	134,9±11,3
2	КГР	40,5±1,5; p>0,3	109,0±7,8; p>0,05
3	КГР + NaF	39,7±2,0 p>0,05; p ₁ >0,3	112,6±9,8 p>0,05; p ₁ >0,3
4	КГР + (NH ₄) ₂ SiF ₆	39,7±2,5 p>0,05; p ₁ >0,3; p ₂ =1,0	127,3±11,7 p>0,3; p ₁ <0,1; p ₂ >0,1
5	КГР + (C ₂₂ H ₃₂ Cl ₂ N ₁₀)SiF ₆	39,1±3,1 p>0,05; p ₁ >0,3; p ₂ >0,3	121,6±12,3 p>0,3; p ₁ >0,3; p ₂ >0,3
6	КГР + (C ₂₁ H ₄₅ N ₉)(SiF ₆) _{1,5}	41,4±1,9 p>0,3; p ₁ >0,3; p ₂ >0,3	122,3±12,8 p>0,3; p ₁ >0,3; p ₂ >0,3
7	КГР + (C ₂₁ H ₃₈ N) ₂ SiF ₆	41,5±0,9 p>0,3; p ₁ >0,3; p ₂ >0,2	115,0±9,2 p>0,1; p ₁ >0,3; p ₂ >0,3
8	КГР + (C ₈ H ₁₂ NO ₃) ₂ SiF ₆	38,3±1,8 p>0,05; p ₁ >0,3; p ₂ >0,3	109,4±12,1 p>0,05; p ₁ >0,9; p ₂ >0,3

Примітки: див. Табл. 5.4.

Як свідчать представлені дані, обидва показники не відрізняються достовірно від показників контролю, що може вказувати на нешкідливість використаних нами фторпрепаратів у вказаній дозі і при аплікаційному способі застосування.

У табл. 5.6 представлені результати визначення в сироватці крові рівня біохімічних маркерів запалення – вміст МДА і активність еластази [158].

Таблиця 5.6

Вплив оральних гелів з гексафторосилікатами на рівень маркерів запалення в сироватці крові щурів, які отримували КГР

№№ пп	Групи	МДА, ммоль/л	Еластаза, нкат/л
1	Норма	0,19±0,01	160,4±8,0
2	КГР	0,24±0,02 p<0,05	218,8±19,7 p<0,05
3	КГР + NaF	0,23±0,01 p<0,05; p ₁ >0,3	178,9±12,9 p>0,1; p ₁ >0,1
4	КГР + (NH ₄) ₂ SiF ₆	0,27±0,02 p<0,01; p ₁ >0,05; p ₂ <0,05	156,9±9,6 p>0,3; p ₁ <0,05; p ₂ >0,05
5	КГР + (C ₂₂ H ₃₂ Cl ₂ N ₁₀)SiF ₆	0,22±0,01 p>0,05; p ₁ >0,05; p ₂ >0,1	174,8±13,3 p>0,1; p ₁ >0,05; p ₂ >0,3
6	КГР + (C ₂₁ H ₄₅ N ₉)(SiF ₆) _{1,5}	0,23±0,03 p>0,05; p ₁ >0,3; p ₂ =1	158,1±12,5 p>0,5; p ₁ <0,05; p ₂ >0,1
7	КГР + (C ₂₁ H ₃₈ N) ₂ SiF ₆	0,23±0,08 p>0,05; p ₁ >0,3; p ₂ =1	193,5±13,1 p<0,05; p ₁ >0,1; p ₂ >0,3
8	КГР + (C ₈ H ₁₂ NO ₃) ₂ SiF ₆	0,21±0,01 p>0,05; p ₁ >0,05; p ₂ >0,05	163,1±17,1 p>0,5; p ₁ <0,05; p ₂ >0,3

Примітки: див. табл. 5.4.

Отриманні дані показують, що КГР викликає достовірне збільшення рівня обох показників, що може вказувати на здатність високосахарозної дієти викликати розвиток системного запалення, в патогенезі якого вирішальну роль відіграє дисбіоз [119]. Аплікації гелів, що містять фторпрепарати, призводять до захисного ефекту, достовірно знижуючи в більшості випадків активність еластази.

У табл. 5.7 представлені результати визначення «печінкового» маркера аланінамінотрансферази (АЛТ) [158], підвищення рівня якого свідчить про можливий розвиток запально-дистрофічних процесів в гепатобіліарній системі.

Таблиця 5.7

Вплив оральних гелів із фторосилікатами на рівень «печінкових» маркерів у сироватці крові щурів, які отримували КГР

№№ пп	Групи	АЛТ, мк-кат/л	ЛФ, мк-кат/л
1	Норма	0,42±0,04	5,13±0,78
2	КГР	0,59±0,05 p<0,05	3,69±0,40 p>0,05
3	КГР + NaF	0,36±0,03 p>0,1; p ₁ <0,01	5,53±0,70 p>0,3; p ₁ <0,05
4	КГР + (NH ₄) ₂ SiF ₆	0,44±0,04 p>0,3; p ₁ <0,05; p ₂ >0,3	5,31±0,42 p>0,3; p ₁ <0,05; p ₂ >0,3
5	КГР + (C ₂₂ H ₃₂ Cl ₂ N ₁₀)SiF ₆	0,48±0,04 p>0,3; p ₁ >0,05; p ₂ <0,05	11,62±2,15 p<0,05; p ₁ <0,01; p ₂ <0,05
6	КГР + (C ₂₁ H ₄₅ N ₉)(SiF ₆) _{1,5}	0,53±0,07 p>0,05; p ₁ >0,3; p ₂ <0,05	6,06±1,03 p>0,1; p ₁ <0,05; p ₂ >0,3
7	КГР + (C ₂₁ H ₃₈ N) ₂ SiF ₆	0,50±0,04 p>0,05; p ₁ >0,05; p ₂ <0,05	6,63±0,69 p>0,05; p ₁ <0,05; p ₂ >0,13
8	КГР + (C ₈ H ₁₂ NO ₃) ₂ SiF ₆	0,55±0,09 p>0,05; p ₁ >0,3; p ₂ <0,05	6,84±1,49 p>0,05; p ₁ <0,05; p ₂ >0,05

Примітки: див. табл. 5.4.

У щурів, які отримували фторпрепарати, активність АЛТ знижується. Що ж стосується активності ЛФ, то її рівень у сироватці крові щурів мало змінюється, за винятком групи № 5, у щурів якої різко (в 2 рази) він збільшується, можливо, за рахунок хлоргексидину, однак це також вимагає проведення додаткових досліджень.

Таким чином, проведені нами дослідження показали практично повну відсутність токсичних ефектів гексафторосилікатів в заданому дозуванні (1,36 мг фтору/кг на день) і при аплікаційному способі введення.

5.3. Гостра токсичність гексафторосиліката цетилпіридинію

Як відомо, чим вище біологічна активність речовини, тим більше вірогідність виникнення, поряд з очікуваною активністю, негативної побічної дії на організм. Тому одним з важливих елементів вивчення фармакологічної активності та безпечності потенційних лікарських засобів є оцінка їх гострої токсичності [110, 159]. При визначенні гострої токсичності сполуки-лідера – гексафторосилікату цетилпіридинію (**IX**) [160] лімітуючим показником дози була максимальна доза IV класу токсичності (малотоксичні речовини) [159].

Для визначення летального ефекту 100 % випадків або його відсутності спочатку було проведено орієнтовну («пристрілювальну») серію дослідів при одноразовому введенні **IX** різними дозами. За результатами «пристрілювальної» серії досліджень був зроблений висновок про нижні (100 % летальності) та верхні (0 % летальності) межі, в яких знаходиться ЛД₅₀. Вони склали 150÷250 мг / кг.

Після «пристрілювальної» серії дослідів було проведено визначення гострої токсичності **IX** у щурів при пероральному шляху його введення. Дані загибелі тварин від дози гексафторосилікату цетилпіридинію наведено на рис. 5.3, а токсикометричні показники – у табл. 5.8.

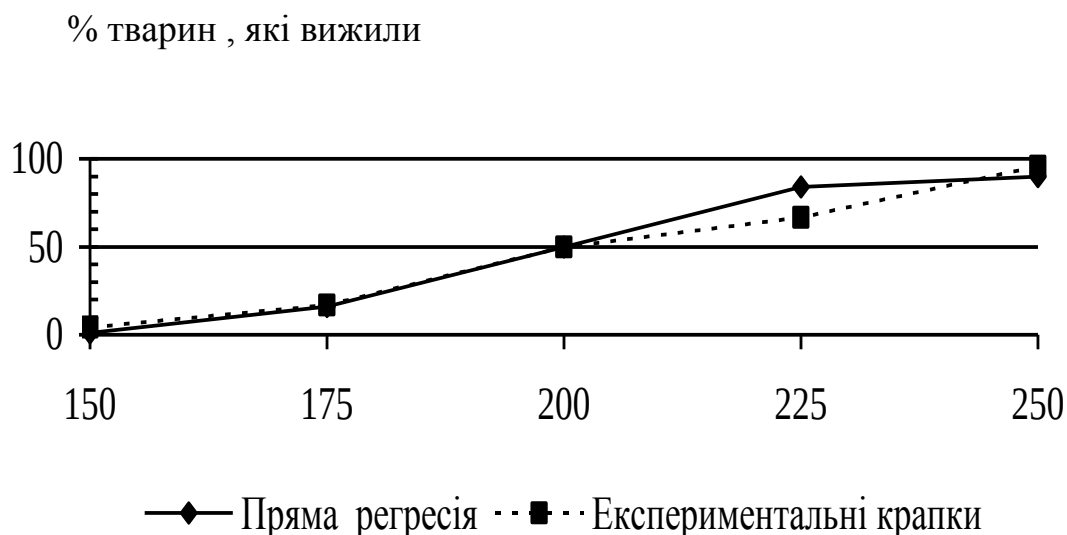


Рис. 5.3. Залежність між випробуваними дозами і летальним ефектом гексафторосилікату цетилпіридинію у щурів при пероральному введенні.

Таблиця 5.8

Гостра токсичність гексафторосилікату цетилпіридинію (мг/кг) у щурів залежно від дози при пероральному шляху його введення (при $p < 0,05$)

Показники	Пероральний шлях введення
ЛД ₅₀	204,43
Стандартна похибка ЛД ₅₀	10,51
Нижня межа ЛД ₅₀	182,27
Верхня межа ЛД ₅₀	226,60
ЛД ₁₀	164,03
ЛД ₁₆	172,91
ЛД ₈₄	235,93
ЛД ₁₀₀	251,71
Абсолютна токсичність (1/ЛД ₅₀)	0,048
Зона гострої токсичної дії (ЛД ₈₄ /ЛД ₁₆)	1,36
Функція кута нахилу (варіабельність смертельних доз, S)	2,36
Сумарний показник токсичності	0,0049

Екстраполяція на людей параметрів гострої токсичності, одержаних на тваринах, представлена у табл. 5.9.

Таблиця 5.9

Параметри гострої токсичності гексафторосилікату цетилпіридинію для людини (мг/кг) (при $p < 0,05$)

Показники	Пероральний шлях введення
ЛД ₅₀	48,67

Продовження таблиці 5.9

Показники	Пероральний шлях введення
Стандартна похибка ЛД ₅₀	2,50
Нижня межа ЛД ₅₀	43,40
Верхня межа ЛД ₅₀	53,95
ЛД ₁₀	39,05
ЛД ₁₆	41,17
ЛД ₈₄	56,17
ЛД ₁₀₀	59,93
Абсолютна токсичність (1/ЛД ₅₀)	0,011
Зона гострої токсичної дії (ЛД ₈₄ /ЛД ₁₆)	0,33
Функція кута нахилу (варіабельність смертельних доз, S)	0,56
Сумарний показник токсичності	0,0012

Розрахункові показники токсичності і небезпеки **IX** для людини показують, що він не представляє особливої небезпеки і для людей. Про це свідчать досить низькі значення середньосмертельної дози, абсолютної токсичності, сумарного показника токсичності та достатньо високі значення зони гострої токсичної дії.

В табл. 5.10 представлені визначена нами величина гострої токсичності гексафторсиліката цетилпіридинію для щурів і запозичені з літератури значення ЛД₅₀ для ряду споріднених сполук, включаючи гексафторосилікат глютамінової кислоти (ГлГФС).

Таблиця 5.10

Гостра токсичність гексафторосилікатів

Соединение	ЛД ₅₀ , мг/кг	Литература
(C ₂₁ H ₃₈ N) ₂ SiF ₆ (IX)	204,43	[160]
ГлГФС	468	[50]
H ₂ SiF ₆	200	[161]
Na ₂ SiF ₆	70	[161]
(NH ₄) ₂ SiF ₆	70	[162]

Варто відзначити, що величина ЛД₅₀ IX практично ідентична значенням для H₂SiF₆ (КФК) – основного реагенту, використаного в технологіях фторування питної води [30].

Таким чином, гексафторосилікат цетилпіридинію при пероральному введенні належить до III класу токсичності (помірнотоксичні сполуки). Він не має високої потенційної небезпеки розвитку отруєння і практично не шкідлива для людини.

5.4. Оцінка біологічної активності гетероциклічних основ як компонентів карієспротекторних агентів

Нами був проведений аналіз потенційної біологічної активності гетероциклічних основ (табл. 5.4), що формують відповідні «онієві» катіони гексафторосилікатів, охарактеризованих в цій роботі і вивчених раніше [94, 95], з використанням програми PASS 11 Professional [163]. Оцінку активності сполук № 18 та № 20 визначити не вдалося у зв'язку з обмеженнями програми.

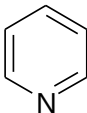
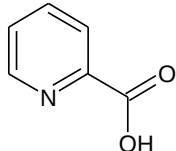
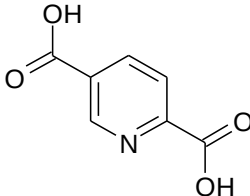
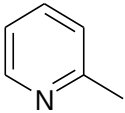
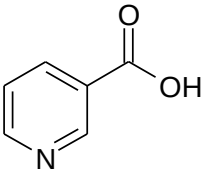
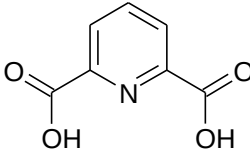
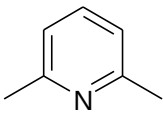
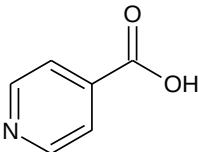
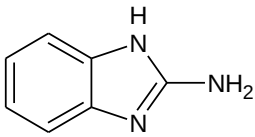
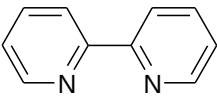
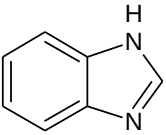
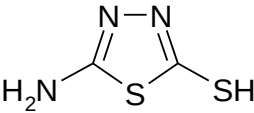
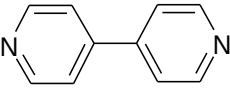
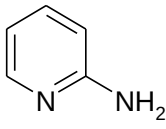
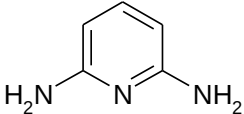
Відомо, що стимуляція слиновиділення відіграє важливу роль у лікуванні та профілактиці карієсу [9, 164-166]: слина забезпечує підтримання нормального стану органів і тканин порожнини рота. Гіпосалівація і особливо ксеростомія (відсутність слини) призводять до швидкого розвитку

запалення слизової оболонки рота з подальшим (через 3-6 місяців) виникненням множинного ураження зубів карієсом. Показано, що можливою стимуляцією слиновиділення володіють всі вивчені структури, причому найбільша вірогідність цього ефекту спостерігається у структури 13 (рис. 5.1).

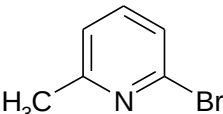
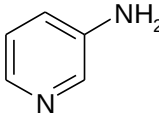
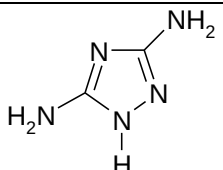
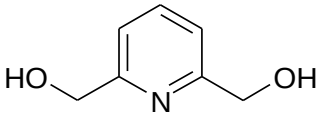
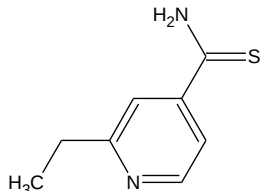
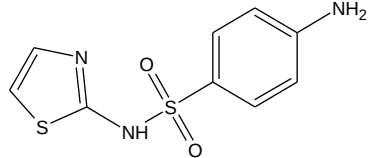
Результати аналізу вірогідності імуностимулюючої активності сполук (рис. 5.2) показали досить високу ймовірність наявності зазначеної активності для більшості з структур, причому найбільш вірогідною вона виявилася для структур 10, 16, 19.

Таблиця 5.4

Структури гетероциклічних основ

1		8		15	
2		9		16	
3		10		17	
4		11		18	
5		12		19	

Продовження таблиці 5.4

6		13		20	
7		14		21	

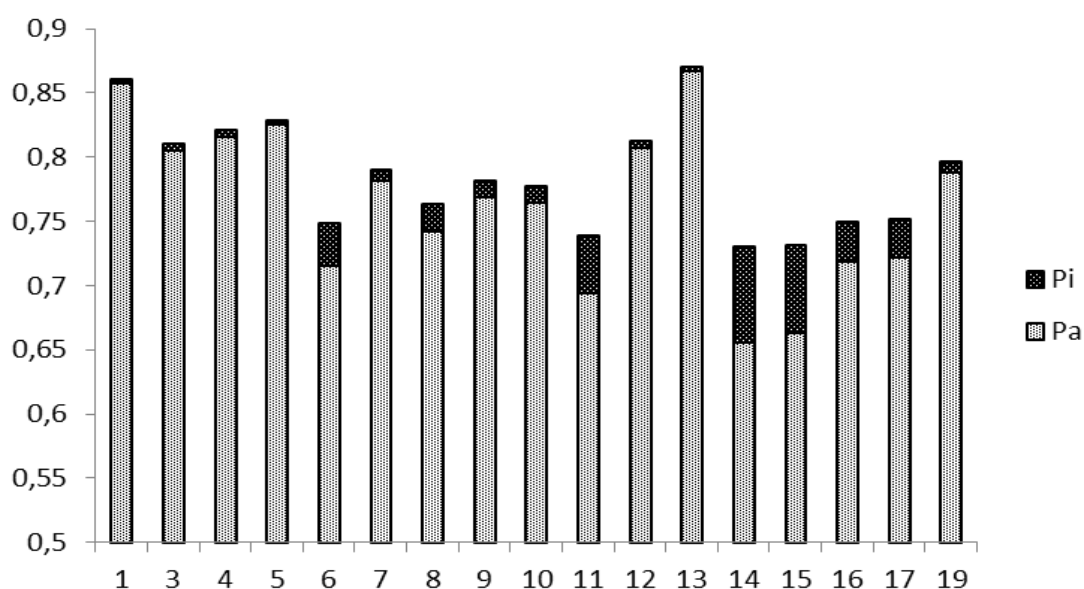


Рис. 5.1. Ймовірність прояву активності стимуляції слиновиділення гетероциклічних основ за результатами комп'ютерного скринінгу. P_a – розрахункові оцінки ймовірності наявності виду активності; P_i – розрахункові оцінки вірогідності відсутності виду активності.

Крім того, найбільш важливою лінією захисту слизової оболонки є її імунітет, який підтримується в ротовій порожнині за допомогою великого набору клітинних і гуморальних факторів. Імунний статус ротової порожнини визначає не тільки збереження цілісності її тканин і стійкість до впливу місцевої мікрофлори у здорових людей, а й розвиток і хід різних

запальних процесів (гінгівіту, пародонтиту), які є індикатором стану загального імунітету організму [167].

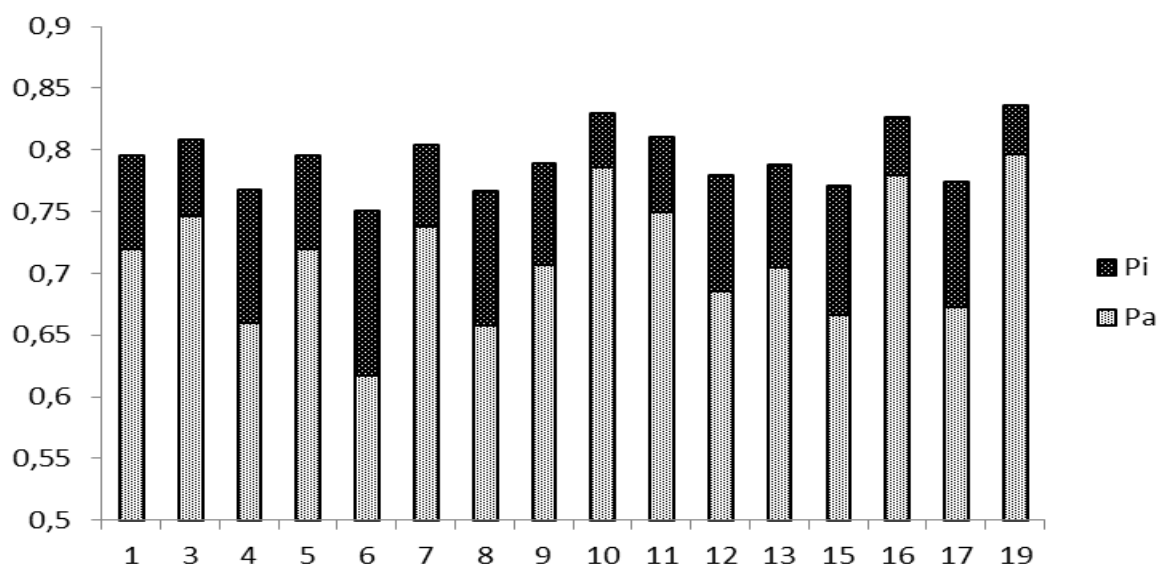


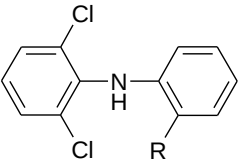
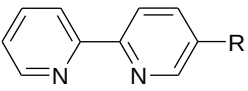
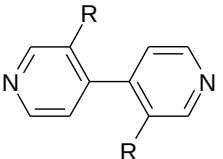
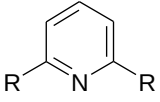
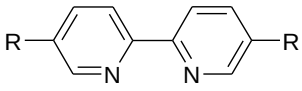
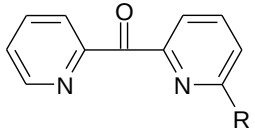
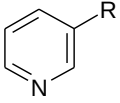
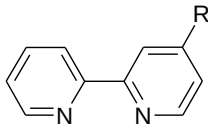
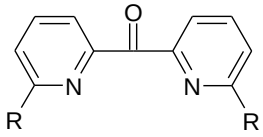
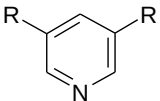
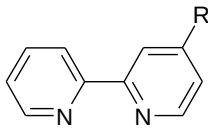
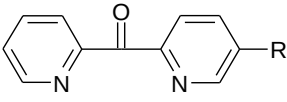
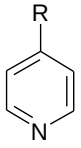
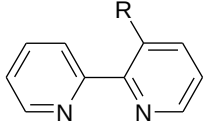
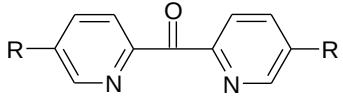
Рис. 5.2. Ймовірність прояву імуностимулюючої активності гетероциклічних основ за результатами комп'ютерного скринінгу. P_a – розрахункові оцінки ймовірності наявності виду активності; P_i – розрахункові оцінки вірогідності відсутності виду активності.

З метою розширення кола сполук з корисним, у контексті завдань цього дослідження, комплексом біологічних властивостей нами була зроблена спроба дизайну нових похідних піридину і диіпіридинів, що володіють протизапальною активністю [168]. Вибір вищевказаних об'єктів дослідження обумовлений, по-перше, важливою функцією протизапальних агентів в терапії та профілактиці карієсу [34, 64], а також тим, що гексафторосилікати піридинію і диіпіридинію мають досить високу розчинність у воді (результати цієї роботи і дані [69, 94, 95]), на відміну, наприклад, від вивчених нами солей з гуанідиновмісними катіонами.

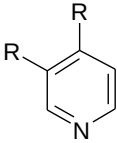
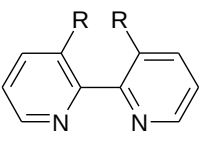
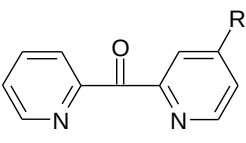
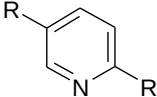
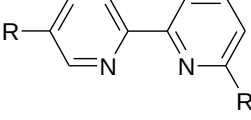
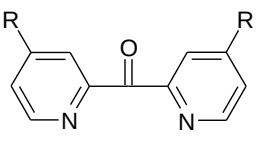
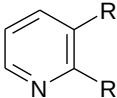
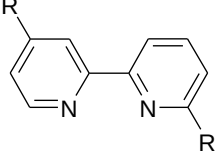
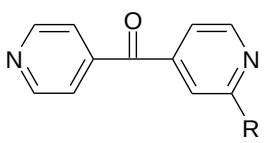
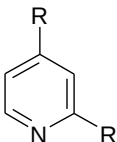
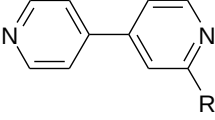
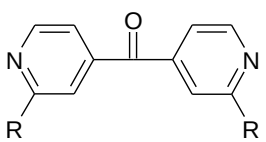
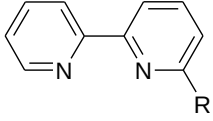
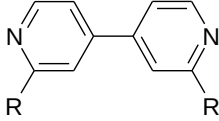
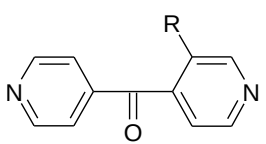
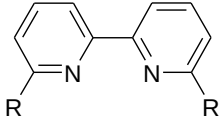
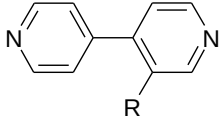
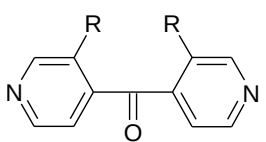
Пошук структур з високою вірогідністю утворення солей з КФК і проявом протизапальної активності проводили шляхом підбору азотовмісної гетероциклическої основи та функціональної групи, яка обумовлює протизапальну активність. В якості основи нами були відібрані наступні структури: піридин, 2,2-дипіридин, 4,4-дипіридин, 2,2-дипіридинкетон, 4,4-дипіридинкетон. Серед функціональних груп були обрані залишки оцтової та α -пропіонової кислот – класичні фрагменти препаратів з протизапальною активністю [34, 64]. Отримані структури проаналізовані в базі даних PubChem і була виявлена відсутність їх існування в даний час.

Таблиця 5.5

Структури гетероциклических основ, що містять залишок оцтової кислоти

1		12		23	
2		13		24	
3		14		25	
4		15		26	
5		16		27	

Продовження таблиці 5.5

6		17		28	
7		18		29	
8		19		30	
9		20		31	
10		21		32	
11		22		33	

Примітки: а) Структура 1 – контрольна (диклофенак); б) R – CH₂COOH.

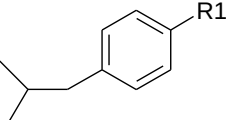
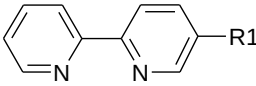
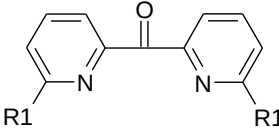
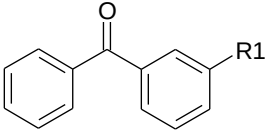
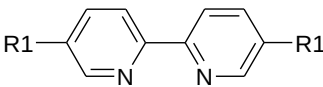
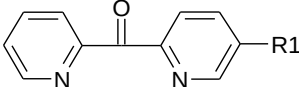
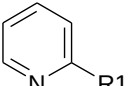
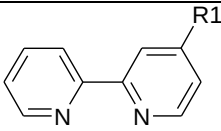
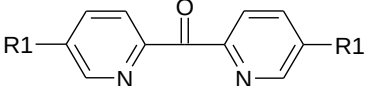
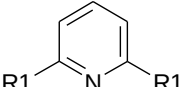
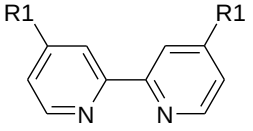
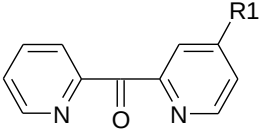
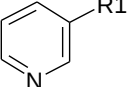
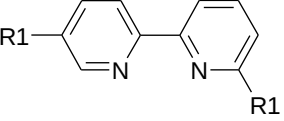
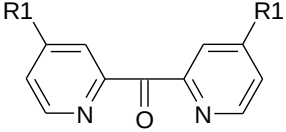
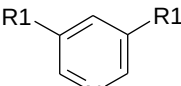
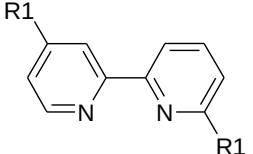
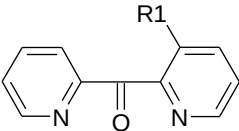
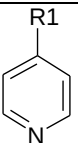
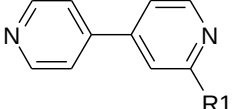
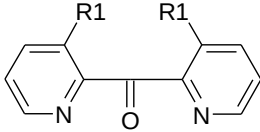
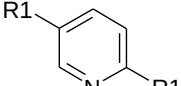
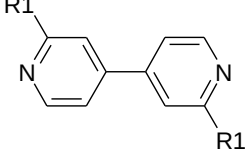
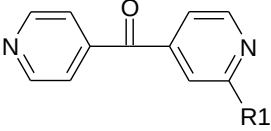
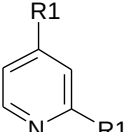
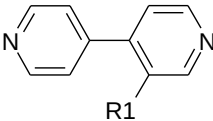
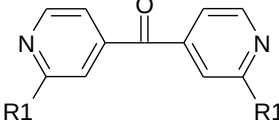
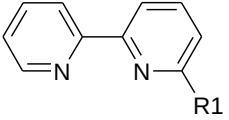
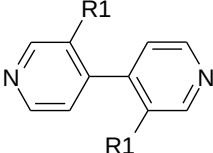
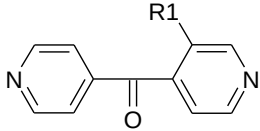
За допомогою комп'ютерного скринінгу було проаналізовано 138 структур похідних оцтової та пропіонової кислот, 63 з яких показали досить високу ймовірність протизапальної активності ($P_a > 0,5$).

За результатами комп'ютерного скринінгу структур, що містять залишок оцтової кислоти, найбільш високу ймовірність існування протизапальної активності в порівнянні з контрольною структурою (табл. 5.5.) – диклофенак, показали структури похідних 2,2-дипіридинкетону 25, 27,

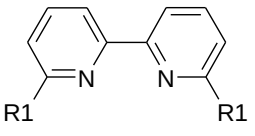
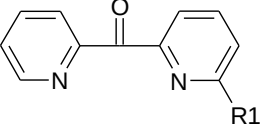
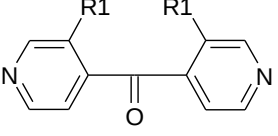
29 і 4,4-дипіридинкетону – 32, 33 (рис. 5.3.). Досить високу ймовірність показали сполуки – похідні піридину, зокрема сполуки 4, 5, 7 і 9.

Таблиця 5.6

Структури гетероциклічних основ, що містять залишок пропіонової кислоти

1		12		23	
2		13		24	
3		14		25	
4		15		26	
5		16		27	
6		17		28	
7		18		29	
8		19		30	
9		20		31	
10		21		32	

Продовження таблиці 5.6

11		22		33	
----	---	----	--	----	---

Примітки: а) Структури 1 і 2 - контрольні (1 - ібупрофен, 2 - кетопрофен); б) R1 – CH(CH₃)COOH.

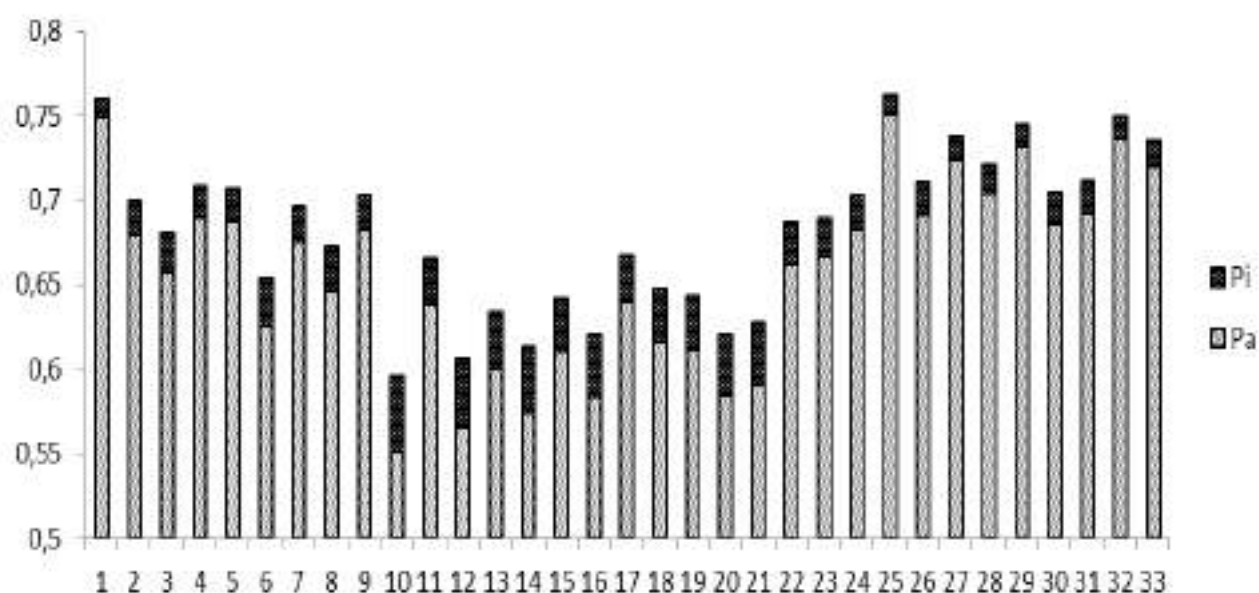


Рис. 5.3. Ймовірність прояву протизапальної активності гетероциклічних похідних оцтової кислоти за результатами комп'ютерного скринінгу. P_a – розрахункові оцінки ймовірності наявності виду активності; P_i – розрахункові оцінки вірогідності відсутності виду активності.

Слід вказати, що похідні 2,2'-дипіридину, 4,4'-дипіридину також демонструють ймовірність протизапальної активності (P_a = 0,551 – 0,640), проте вона на порядок менше, ніж у попередніх з'єднань.

Наявність залишку α-пропіонової кислоти в структурі молекули призводить до помітно більш високих показників вірогідності існування протизапальної активності в порівнянні із сполуками, що містять залишок

оцтової кислоти. Серед проаналізованих гетероциклічних основ були виділені сполуки з найбільш високою ймовірністю протизапальної активності (табл. 5.6) порівняно з контролем 1 (ібупрофен) і 2 (кетопрофеном). Зокрема, це структури похідних піридину – 7, 9 і 2,2'-дипіридину – 15. Що стосується структур, похідних 4,4'-дипіридину, то найбільш високою ймовірністю існування протизапальної активності володіли структури 20 і 21. Серед похідних 2,2'-дипіридинкетону і 4,4'-дипіридинкетону найбільш високою вірогідністю володіли структури 25- 27 і 32, 33.

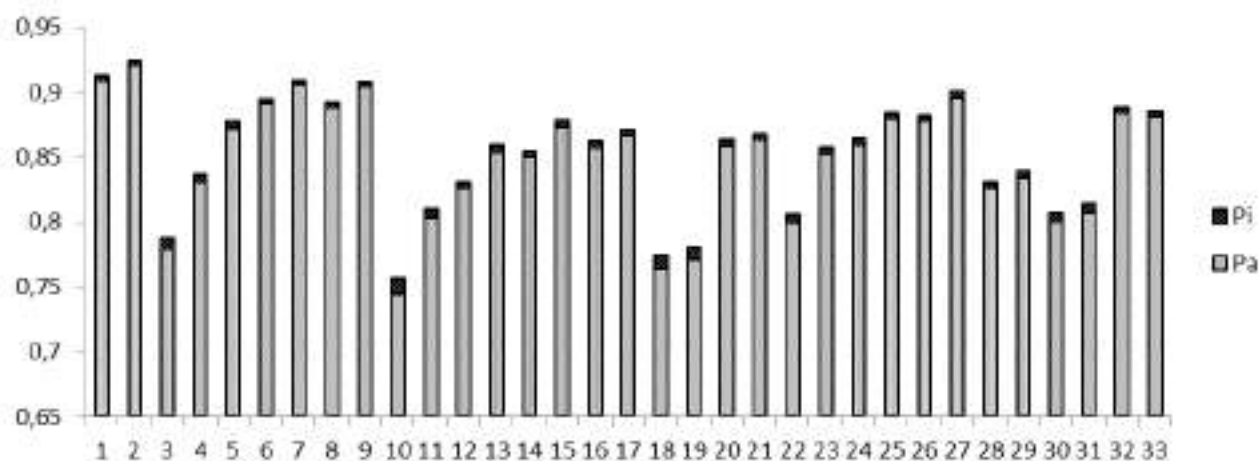


Рис. 5.4. Ймовірність прояву протизапальної активності гетероциклічних похідних пропіонової кислоти за результатами комп'ютерного скринінгу. P_a – розрахункові оцінки ймовірності наявності виду активності; P_i – розрахункові оцінки вірогідності відсутності виду активності.

Наявність залишку α -пропіонової кислоти в структурі молекули призводить до помітно більш високих показників вірогідності існування протизапальної активності в порівнянні із сполуками, що містять залишок оцтової кислоти. Серед проаналізованих гетероциклічних основ були виділені сполуки з найбільш високою ймовірністю протизапальної активності (табл. 5.6) порівняно з контролем 1 (ібупрофен) і 2

(кетопрофеном). Зокрема, це структури похідних піридину – 7, 9 і 2,2'-дипіридину – 15. Що стосується структур, похідних 4,4'-дипіридину, то найбільш високою ймовірністю існування протизапальної активності володіли структури 20 і 21. Серед похідних 2,2'-дипіридинкетону і 4,4'-дипіридинкетону найбільш високою вірогідністю володіли структури 25- 27 і 32, 33.

Слід також зазначити, що для проаналізованих структур, що містять залишок пропіонової кислоти і мають високі показники ймовірності існування протизапальної активності, спостерігається певна закономірність – розташування залишку кислоти в γ -положенні по відношенню до піридинового атому азоту. Проведене дослідження відкриває певні перспективи в наведеному синтезі нових протизапальних препаратів і можливість отримання на їх основі «онієвих» гексафторосилікатів для використання в якості карієспротекторних агентів в стоматологічній практиці.

Висновки до розділу 5

1. За даними комп'ютерного скринінгу всі вивчені гетероциклічні основи, що входять до складу відповідних «онієвих» катіонів, проявляють високу ймовірність стимуляції слиновиділення, а також, дещо меншою мірою, імуностимулюючу активність.
2. У колі нових похідних піридину, 2,2'-, 4,4'-дипіридинів і 2,2'-, 4,4'-дипіридинкетонів, які містять фрагменти оцтової та α -пропіонової кислот, більш висока ймовірність прояву протизапальної активності очікується для похідних α -пропіонової кислоти. Розташування залишку пропіонової кислоти в γ -положення щодо N-атома істотно підвищує вірогідність протизапальної активності.
3. Згідно з даними вивчення гострої токсичності гексафторосилікату цетилпіридинію при пероральному способі введення сполуку можна

віднести до класу помірно токсичних речовин (III клас токсичності, $50 < \text{LD}_{50} < 500$) відповідно до класифікації Сидорова К.К.

4. Результати експериментів на тваринах демонструють високу карієспрофілактичну ефективність вивчених гексафторосилікатів, які за всіма показниками достовірно виявляються більш ефективними, ніж фторид натрію: спостерігається істотне поліпшення біохімічних параметрів пульпи зубів і її мінералізуючих здібностей, зменшуються глибина і число каріозних уражень зубів.
5. Дані біохімічних тестів підтверджують відсутність токсичних ефектів гексафторосилікатів у вибраному дозуванні (1,36 мг фтору/кг в день) при аплікаційному способі введення.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі вперше представлені обґрунтування і експериментальне вирішення наукової задачі, що відноситься до синтезу нових карієспротекторних агентів – гексафторосилікатів з органічними катіонами, які проявляють біологічну активність. З використанням результатів біохімічних методів виявлені гексафторосилікати з високою карієспротекторною активністю, дані комп'ютерного моделювання використані для пошуку нових гетероциклічних структур з потенційною протизапальною активністю в якості компонентів карієспротекторних агентів.

1. Запропоновано раціональні методи синтезу гексафторосилікатів шляхом взаємодії гетероциклічних основ або відповідних «онієвих» хлоридів з кремнефтористоводневою кислотою у мольних співвідношеннях 1 : 2 і 1 : 3 відповідно.

2. Іонну будову синтезованих сполук встановлено методами ІЧ-, ЯМР ^1H , ^{19}F -спектроскопії, структура солей 2,6-(гідроксиметил)піридинію, 4,5-(гідроксиметил)-2-метил-3-ол-піридинію, 2-бromo-6-метилпіридинію, 4,4'-, 2,2'-дипіридинію об'єктивно визначена методом рентгеноструктурного аналізу. У структурах гексафторосилікатів системи Н-зв'язків з участю фторолігандів, NH^+ -, OH -груп і молекул води виконують основну структуроорганізуючу і стабілізуючу функцію.

3. Розчинність у воді «онієвих» гексафторосилікатів знаходиться в межах 10,58-0,01 мол. %, визначається природою «онієвого» катіона і у випадку солей піридинію антибатно корелює з числом Н-донорів у структурі катіона.

4. Встановлено, що ступінь гідролізу гексафторосилікатів амонію, піридинію і 4,4'-дипіридинію для $1 \cdot 10^{-4}$ М водних розчинів становить 90,3-99,1 %, наближаючись в окремих випадках до кількісних значень.

5. На підставі результатів PASS-прогнозу встановлена висока вірогідність стимуляції слиновиділення і імуностимулюючої активності для всіх гетероциклічних основ, що входять до складу катіонів вивчених гексафторосилікатів. Введення до складу молекул піридину 2,2'-, 4,4'-дипіридинів, 2,2'-, 4,4'-дипіридинкетонів залишків оцтової та пропіонової кислот призводить до нових гетероциклічних структур з високою ймовірністю прояву протизапальної активності, які можуть знайти застосування в націленому синтезі нових препаратів з карієспротекторною і протизапальною дією.

6. Експериментально встановлено, що всі вивчені гексафторосилікати проявляють високу карієспрофілактичну ефективність (до 80 %), достовірно знижуючи кількість каріозних уражень і їх глибину при одночасному суттєвому поліпшенні біохімічних параметрів пульпи зубів.

7. Для поглиблених фармацевтичних і фармакологічних досліджень як високоактивний і відносно малотоксичний карієспротекторний агент рекомендовано гексафторосилікат цетилпіридинію.

Список литературы

1. Rosenblatt A. Silver diamine fluoride: a caries “silver-fluoride bullet” / A. Rosenblatt, T.C.M. Stamford, R. Niederman // J. Dent. Res. – 2009. – V. 88, № 2. – P. 116-125.
2. Drug-induced discoloration of teeth: an updated review / A. Kumar, V. Kumar, J. Singh [et al.] // Clinical Pediatrics. – 2012. – V. 51, № 2. – P. 181-185.
3. Ammonium hexafluorosilicate increased acid resistance of bovine enamel and dentine / A. Kawasaki, T. Suge, K. Ishikawa [et al.] // J. Mat. Sci. Mat. Med. – 2005. – V. 16. – P. 461-466.
4. Ammonium hexafluorosilicate elicits calcium phosphate precipitation and shows continuous dentin tubule occlusion / T. Suge, A. Kawasaki, K. Ishikawa [et al.] // Dent. Mater. – 2008. – V. 24, № 2. – P. 192-198.
5. Effects of ammonium hexafluorosilicate concentration on dentin tubule occlusion and composition of the precipitate / T. Suge, A. Kawasaki, K. Ishikawa [et al.] // Dent. Mater. – 2010. – V. 26, № 1. – P. 29-34.
6. Экспериментальное использование аминокислотных солей гексафторосиликата в качестве гипосенситивного средства для лечения гиперчувствительности дентина / Н.А. Брсиян, Л.Г. Андриасян, А.В. Арутюнян [и др.] // Вестн. стоматол. и челюстно-лицевой хирургии. – 2011. – Т. 8, № 4. – С. 26-29.
7. Элементный состав дентинных канальцев при использовании различных гипосенситивных средств в эксперименте / Н.А. Брсиян, Л.Г. Андриасян, Г.Р. Бадалян, А.В. Арутюнян // Вестн. стоматол. и челюстно-лицевой хирургии. – 2012. – Т. 9, № 1. – С. 26-30.
8. Comparative morphology of dentinal tubules occlusion at the use of different desensitizing agents in experiment / N.A. Brsikyan, L.H. Andriasyan, G.R. Badalyan [et al.] // New Armenian Med. J. – 2012. – V. 6, № 4. – P. 52-55.

9. Терапевтическая стоматология: учебник для студентов медицинских вузов / Под ред. Е.В. Боровского. – М.: Медицинское информационное агентство, 2002. – 840 с.
10. Edelstein B.L. The dental caries pandemic and disparities problem / B.L. Edelstein // BMC Oral Health. – 2006. – V. 6 (Suppl. 1). – P. S2.
11. The global burden of oral disease and risks to oral health / P.E. Petersen, D. Bourgeois, H. Ogawa [et al.] // Bull. WHO. – 2005. – V. 83. – P. 661-669.
12. Коротяев А.И. Медицинская микробиология, иммунология и вирусология / А.И. Коротяев, С.А. Бабичев. – СПб.: Специальная литература, 1998. – С. 59.
13. Леус П.А. Кариес зубов. Этиология, патогенез, эпидемиология, классификация: учеб.-метод. пособие / П.А. Леус. – Минск: БГУ, 2007. – 35 с.
14. Loesche W.J. Role of Streptococcus mutans in human dental decay / W.J. Loesche // Microbiol. Rev. – 1986. – V. 50, № 4. – P. 353-380.
15. Von der Fehr F.R. Experimental caries in man / Von der F.R. Fehr, H. Löe, E. Theilade // Caries Res. – 1970. – V. 4, № 2. – P. 131-148.
16. Marsh P.D. The oral microflora – friend or foe? Can we decide? / P.D. Marsh, R.S. Percival // Int. Dent. J. – 2006. – V. 56 (Suppl. 4). – P. 233-239.
17. Badet C. Ecology of Lactobacilli in the oral cavity: A review of literature / C. Badet // The Open Microbiol. J. – 2008. – V. 2. – P. 38-48.
18. Are mutans streptococci detected in preschool children a reliable predictive factor for dental caries risk? A systematic review / N.L. Thenisch, L.M. Bachmann, T. Imfeld [et al.] // Caries Res. – 2006. – V. 40. – P. 366-374.
19. The effect of chewing xylitol gum on the plaque and saliva levels of Strept. mutans / W.J. Loesche, N.S. Grossman, R. Earnest [et al.] // J. Amer. Dent. Assoc. – 1984. – V. 108, № 4. – P. 587-592.
20. Симонова К.К. Биохимические аспекты патогенеза и профилактика кариеса зубов / К.К. Симонова // Сиб. мед. журн. – 2006. – Т. 66, № 8. – С. 8-11.

21. Bowen W.H. The Stephan curve revisited // *Odontology*. – 2013. – V. 101. – P. 2-8.
22. Mathewson R.J. Fundamentals of pediatric dentistry / R.J. Mathewson, R.E. Primosch. – Chicago: Quintessence Books, 1995. – 400 p.
23. Dean H.T. Domestic water and dental caries / H.T. Dean, F.A. Arnold, E. Elvove // *Public Health Rep.* – 1942. – V. 57, № 32. – P. 1155-1179.
24. Lennon M.A. One in a million: the first community trial of water fluoridation / M.A. Lennon // *Bull. WHO.* – 2006. – V. 84, № 9. – P. 759-760.
25. Harding M.A. Water fluoridation and oral health / M.A. Harding, D.M. O'Mullan // *Acta Med. Acad.* – 2013. – V. 42, № 2. – P. 131-139.
26. Marthaler T.M. Salt fluoridation and oral health / T.M. Marthaler // *Acta Med. Acad.* – 2013. – V. 42, № 2. – P. 140-155.
27. Milk fluoridation for the prevention of dental caries / J. Bánóczy, P.E. Petersen, A.J. Rugg-Gunn (Eds.). – Geneva: World Health Organization, 2009. – 186 p.
28. Caries-preventive effect of fluoride toothpaste: a systematic review // S. Twetman, S. Axelsson, H. Dahlgren [et al.] // *Acta Odontol. Scand.* – 2003. – V. 61. – P. 347-355.
29. Rugg-Gunn A. Fluoride toothpastes and fluoride mouthrinses for home use / A. Rugg-Gunn, J. Bánóczy // *Acta Med. Acad.* – 2013. – V. 42, № 2. – P. 168-178.
30. Urbansky Ed.T. Fate of fluorosilicate drinking water additives / Ed.T. Urbansky // *Chem. Rev.* – 2002. – V. 102, № 8. – P. 2837-2854.
31. Lide D.R. Handbook of chemistry and physics / D.R. Lide. – London: CRS Press, 1995. – P. 4-48.
32. Global affordability of fluoride toothpaste / A.S. Goldman, R. Yee, C.J. Holmgren, H. Benzian // *Globalization and Health.* – 2008. – V. 4, №. – P. 1-8.
33. Strunecká A. Fluorine in medicine / A. Strunecka, J. Patočka, P. Connette // *J. Appl. Biomed.* – 2004. – V. 2. – P. 141-150.
34. Максимовская Л.Н. Лекарственные средства в стоматологии: Справочник. / Л.Н. Максимовская, П.И. Рощина. – М.: Медицина, 2000. – 240 с.

35. Arresting early childhood caries with silver diamine fluoride – A literature review / M.H.T. Fung, M.C.M. Wong, E.C.M. Lo, C.H. Chu // *Oral Hygiene & Health*. – 2013. – V. 1, № 3. – P. 1-5.
36. Peng J.J.-Y. Silver compounds used in dentistry for caries management: A review / J.J.-Y. Peng, M.G. Botelho, J.P. Matinlinna // *J. Dentistry*. – 2012. – V. 40. – P. 531-541.
37. Fluoridation of hydroxyapatite powder by ammonium hexafluorosilicate / H. Murata, K. Ishikawa, S. Tenshi [et al.] // *Caries Res*. – 1996. – V. 30, № 6. – P. 465-470.
38. Effect of ammonium hexafluorosilicate on dentin tubule occlusion for the treatment of dentin hypersensitivity / T. Suge, A. Kawasaki, K. Ishikawa [et al.] // *Am. J. Dent*. – 2006. – V. 19, № 4. – P. 248-252.
39. Occlusion of dentin tubules with antibacterial ammonium hexafluorosilicate solution for the prevention of dentin caries / S. Shibata, T. Suge, K. Ishikawa, T. Matsuo // *Am. J. Dent*. – 2011. – V. 24, № 3. – P. 148-152.
40. Antibacterial activity of ammonium hexafluorosilicate solution with antimicrobial agents for the prevention of dentin caries / S. Shibata, T. Suge, T. Kimura [et al.] // *Am. J. Dent*. – 2012. – V. 25, № 1. – P. 31-34.
41. Suge T. Changes in the crystallinity of hydroxyapatite powder and structure of enamel treated with several concentrations of ammonium hexafluorosilicate / T. Suge, K. Ishikawa, T. Matsuo // *Am. J. Dent*. – 2012. – V. 25, № 5. – P. 299-302.
42. Suge T. Effects of ammonium hexafluorosilicate concentration on crystallinity of hydroxyapatite powder and enamel / T. Suge, T. Matsuo // *Key. Eng. Mater.* – 2013. – V. 529-530. – P. 526-530.
43. Effects of ammonium hexafluorosilicate application on demineralization enamel and dentin of primary teeth / Y. Hosoya, E. Watanabe, K. Tadokore [et al.] // *J. Oral Science*. – 2012. – V. 54, № 3. – P. 267-272.

44. Effect of ammonium hexafluorosilicate application for arresting caries treatment on demineralized primary tooth enamel / Y. Hosoya, K. Tadokore, H. Otani [et al.] // J. Oral Science. – 2013. – V. 55, № 2. – P. 115-121.
45. Induction and morphology of hydroxyapatite, precipitated from metastable simulated body fluids on sol-gel prepared silica / P. Li, K. Nakanishi, T. Kokubo [et al.] // Biomaterials. – 1993. – V. 14, № 13. – P. 963-968.
46. Apatite formation on silica gel in simulated body fluid: Its dependence on structures of silica gels prepared in different media / Sung-Baek Cho, K. Nakanishi, T. Kokubo [et al.] // J. Biomed. Mater. Res. – 1996. – V. 33. – P. 145-151.
47. Морфофункциональное состояние пульпы зубов белых крыс под действием различных гипосенситивных средств в эксперименте / Н.А. Брисян, Г.В. Гаспарян, Л.Г. Андриасян [и др.] // Вестн. стоматол. и челюстно-лицевой хирургии. – 2012. – Т. 9, № 2-3. – С. 43-50.
48. Бактериостатические свойства некоторых гипосенситивных средств для лечения гиперчувствительности зубов / Н.А. Брисян, А. Мазманын, Л.Г. Андриасян [и др.] // Вестн. стоматол. и челюстно-лицевой хирургии. – 2012. – Т. 9, № 4. – С. 9-10.
49. Брисян Н.А. Взаимосвязь морфологических и химических показателей obturata дентинных канальцев при экспериментальном использовании различных гипосенситивных средств / Н.А. Брисян // Вопр. теор. и клин. мед. – 2012. – Т. 15, № 6. – С. 31-34.
50. Брисян Н.А. Обтурирующее влияние гексафторсиликатов некоторых аминокислот на дентинные канальцы (экспериментальное исследование): автореф. дис. на соискание ученой степени канд. мед. наук: 14.00.12 – стоматология / Н.А. Брисян. – Ереван, 2013. – 22 с.
51. Rošin-Grget K. Current concept on the anticaries fluoride mechanism of the action / K. Rošin-Grget, I. Linčir // Coll. Antropol. – 2001. – V. 25, № 2. – P. 703-712.

52. ten Cate J.M. Contemporary perspective on the use of fluoride products in caries prevention / J.M. ten Cate // *Brit. Dent. J.* – 2013. – V. 213, № 4. – P. 161-167.
53. The cariostatic mechanisms of fluoride / K. Rošin-Grget, K. Peroš, I. Šutej, K. Bašić // *Acta Med. Acad.* – 2013. – V. 42, № 2. – P. 179-188.
54. The remineralisation of enamel: a review of the literature / X. Lia, J. Wang, A. Joiner, J. Chang // *J. Dent.* – 2014. – V. 42S1. – P. S12-S20.
55. Effects of fluoride on in vitro enamel demineralization analyzed by ^{19}F MAS-NMR / N.R. Mohammed, N.W. Kent, R.J.M. Lynch // *Caries Res.* – 2013. – V. 47. – P. 421-428.
56. Margolis H.C. Physicochemical perspectives on the cariostatic mechanisms of systemic and topical fluorides / H.C. Margolis, E.C. Moreno // *J. Dent. Res.* – 1990. – V. 69, Spec. № 606-13. – Discussion 634-6.
57. McCann H.G. The solubility of fluorapatite and its relationship to that of calcium fluoride / H.G. McCann // *Arch. Oral Biol.* – 1968. – V. 13, № 8. – P. 987-1001.
58. Dental tissue effects of fluoride / O. Fejerskov, M.J. Larsen, A. Richards, V. Baelum // *Adv. Dent. Res.* – 1994. – V. 8, № 1. – P. 15-31.
59. Øgaard B. CaF_2 formation: cariostatic properties and factors of enhancing the effect / B. Øgaard // *Caries Res.* – 2001. – V. 35 (Suppl. 1). – P. 40-44.
60. Dijkman A.G. In vivo investigations on the fluoride content in and on human enamel after topical applications / A.G. Dijkman, P. De Boer, J. Arends // *Caries Res.* – 1983. – V. 17, № 5. – P. 392-402.
61. CaF_2 in enamel biopsies 6 weeks and 18 months after fluoride treatment / V. Caslavská, P. Gron, R.L. Kent [et al.] // *Caries Res.* – 1991. – V. 25, № 1. – P. 21-26.
62. Marquis R.E. Antimicrobial actions of fluoride for oral bacteria / R.E. Marquis // *Can. J. Microbiol.* – 1995. – V. 41, № 11. – P. 955-64.
63. Бактериостатические свойства некоторых гипосенситивных средств для лечения гиперчувствительности зубов / Н.А. Брсиян, А. Мазманиян, Л.Г.

- Андриасян, А.В. Арутюнян // Вестн. стоматол. и челюстно-лицевой хирургии. – 2012. – Т. 9, № 4. – С. 9-10.
64. Лекарственные средства в терапевтической стоматологии: учебное пособие для врачей-стоматологов / А.С. Оправин, Н.А. Назаренко, Т.В. Вилова [и др.] – Архангельск, 2009. – 216 с.
65. Marsh P.D. Microbiological aspects of the chemical control of plaque and gingivitis / P.D. Marsh // J. Dent. Res. – 1992. – V. 71, № 7. – P. 1431-1438.
66. Eley B.M. Antibacterial agents in the control of supragingival plaque – a review / B.M. Eley // Brit. Dent. J. – 1999. – V. 186, № 6. – P. 186-196.
67. Stamm J.W. Multi-function toothpastes for better oral health: a behavioural perspective / J.W. Stamm // Int. Dent. J. – 2007. – V. 57, № S5. – P. 351-363.
68. Гельмбольдт В.О. Возможности практического применения «ониевых» фторосиликатов / В.О. Гельмбольдт, А.А. Эннан // Экотехнологии и ресурсосбережение. – 2007. – № 5. – С. 33-39.
69. Гельмбольдт В.О. «Ониевые» фторосиликаты: структуры, свойства, применения / В.О. Гельмбольдт. – Одесса: Астропринт, 2012. – 160 с.
70. Алкиламмонийные фторосиликаты / А.А. Эннан, Л.А. Гаврилова, А.Н. Чеботарев, Т.С. Борисенко // Журн. неорган. химии. – 1977. – Т. 22, № 5. – С. 1263-1268.
71. Structure and vibrational study of the trimethylammonium hexafluorosilicate $[(CH_3)_3NH]_2SiF_6$ compound / A. Ouasri, A. Rhandour, M.-C. Dhamelincourt [et al.] // Spectrochim. Acta (A). – 2003. – V. 59. – P. 851-857.
72. Butane-1,4-diammonium hexafluorosilicate / A. Ouasri, A. Rhandour, M. Saadi, L.E. Ammari // Acta Cryst. (E) – 2014. – V. 70. – P. o174.
73. Hexane-1,6-diammonium hexafluorosilicate / A. Ouasri, A. Rhandour, M. Saadi [et al.] // Acta Cryst. (E) – 2014. – V. 70. – P. o92–o93.
74. Синтез и исследование некоторых свойств кремнефторидов анилина и его *пара*-производных / А.А. Эннан, Т.С. Борисенко, Л.П. Березина, В.И. Никитин // Журн. неорган. химии. – 1975. – Т. 20, № 6. – С. 1546-1551.

75. Гексафторосиликаты 2-замещенных производных анилина / В.О. Гельмбольдт, Э.В. Ганин, Л.В. Короева [и др.] // Журн. неорган. химии. – 2006. – Т. 51, № 2. – С. 237-244.
76. Гексафторосиликаты ароматических диаминов / Л.В. Остапчук, Л.А. Гаврилова, В.О. Гельмбольдт, А.А. Эннан // Журн. неорган. химии. – 1989. – Т. 34, № 8. – С. 1998-2001.
77. Гидрофториды и гексафторосиликаты моноаминомонокарбоновых кислот / А.А. Эннан, А.Н. Чеботарев, Л.А. Гаврилова, Н.В. Андреева // Журн. неорган. химии. – 1983. – Т. 28, № 5. – С. 1117-1124.
78. Андреева Н.В. Гексафторосиликаты аминокислот / Н.В. Андреева, Л.А. Гаврилова, А.А. Эннан // Журн. неорган. химии. – 1983. – Т. 28, № 7. – С. 1720-1724.
79. Fleck M. Hexafluorosilicates of sarcosine / M. Fleck, V.V. Ghazaryan, A.M. Petrosyan // Solid State Sci. – 2012. – V. 14. – P. 952-963.
80. Fleck M. Amino acids hexafluorosilicates – An overview / M. Fleck, V.V. Ghazaryan, A.M. Petrosyan // Z. Kristallogr. – 2013. – V. 228. – P. 240-249.
81. Ghazaryan V.V. Salts of amino acids with hexafluorosilicate anion / V.V. Ghazaryan, M. Fleck, A.M. Petrosyan // J. Cryst. Growth. – 2013. – V. 362. – P. 162-166.
82. Airoidi C. Inorganic-organic hybrids of silicon fluorides of high crystallinity / C. Airoidi, R.R. De Farias // J. Fluor. Chem. – 2000. – V. 103, № 1. – P. 53-55.
83. Ammonium hexafluorosilicate salts / B.D. Conley, B.C. Yearwood, S. Parkin, D.A. Atwood // J. Fluor. Chem. – 2002. – V. 115, № 2. – P. 155-160.
84. Pevec A. The variations in hydrogen bonding in hexafluorosilicate salts of protonated methyl substituted pyridines and tetramethylenediamine / A. Pevec, A. Demšar // J. Fluor. Chem. – 2008. – V. 129, № 8. – P. 707-712.
85. Extremely short C–H $\cdots$ F contacts in the 1-methyl-3-propyl-imidazolium SiF₆ – the reason for ionic “liquid” unexpected high melting point / D.G. Golovanov, K.A. Lyssenko, M.Yu. Antipin [et al.] // Cryst. Eng. Comm. – 2005. – V. 7, № 6. – P. 53-56.

86. Tian C. Bis(1,3-dimethyl-1H-imidazolium) hexafluorosilicate methanol 0.33-solvate / C. Tian, W. Nie, M.V. Borzov // Acta Cryst. – 2013. – V. E69. – P. o1216-o1217.
87. Preparation of a novel fluorosilicate salt for electrodeposition of silicon at low temperature / Yasushi Katayama, Masakazu Yokomizo, Takashi Miura, Tomiya Kishi // Electrochemistry. – 2001. – V. 69, № 11. – P. 834-836.
88. Gelmboldt V.O. Supramolecular compounds of fluorocomplexes of *p*-elements with crown and azacrown ethers: Synthesis, transformations and crystal structures / V.O. Gelmboldt, E.V. Ganin, M.S. Fonari // J. Fluor. Chem. – 2012. – V. 135, № 3. – P. 15-24.
89. Fleck M. Salts of amino acids. Crystallization, structure and properties / M. Fleck, A.M. Petrosyan. – Heidelberg: Springer, 2014. – 574 p.
90. Marat R.K. Fluorine exchange between four-, five- and six-coordinate silicon compounds / R.K. Marat, A.F. Janzen // Can. J. Chem. – 1977. – V. 55, № 22. – P. 3845-3849.
91. Накамото К. ИК спектры и спектры КР неорганических и координационных соединений / К. Накамото. – М.: Мир, 1991. – 536 с.
92. Structure and vibrational study of the trimethylammonium hexafluorosilicate $[(\text{CH}_3)_3\text{NH}]_2\text{SiF}_6$ compound / A. Quasri, A. Rhandour, M.C. Dhamelincourt [et al.] // Spectrochim. Acta. (A) – 2003. – V. 59. – P. 851-857.
93. Синтез, кристаллическая структура и колебательные спектры гексафторосиликата дипротонированного диаза-15-краун-5 / В.О. Гельмбольдт, Э.В. Ганин, Л.В. Остапчук [и др.] // Журн. неорган. химии. – 1996. – Т. 41, № 6. – С. 1041-1046.
94. Hexafluorosilicates of *bis*(carboxypyridinium) and *bis*(2-carboxyquinolinium) / V.O. Gelmboldt, L.V. Koroeva, E.V. Ganin [et al.] // J. Fluor. Chem. – 2008. – V. 129, № 7. – P. 632-636.
95. Hexafluorosilicates of *bis*(aminopyridinium). The relationship between H-bonding system and solubility of salts / V.O. Gelmboldt, E.V. Ganin, M.S. Fonary [et al.] // J. Fluor. Chem. – 2009. – V. 130, № 4 – P. 428-433.

96. Гельмбольдт В.О. Эффекты водородных связей и растворимость «ониевых» гексафторосиликатов / В.О. Гельмбольдт // Журн. неорган. химии. – 2012. – Т. 57, № 2. – С. 334-338.
97. Reexamination of hexafluorosilicate hydrolysis by ^{19}F NMR and pH measurement / W.F. Finney, E. Wilson, A. Callender [et al.] // Environ. Sci. Technol. – 2006. – V. 40, № 8. – P. 2572-2577.
98. Ou X. Silicon-fluorine and silicon-carbon bond cleavage in organofluorosilicates: a molecular orbital study / X. Ou, A.F. Janzen // Inorg. Chem. – 1997. – V. 36, № 3. – P. 392-395.
99. Гельмбольдт В.О. Эффекты водородных связей в химии «ониевых» фторосиликатов / В.О. Гельмбольдт // Журн. неорган. химии. – 2009. – Т. 54, № 6. – С. 981-986.
100. Мурашкевич А.Н. Кинетика и механизм гидролиза гексакоординационных фторокомплексов кремния в присутствии катиона аммония / А.Н. Мурашкевич, И.М. Жарский, В.И. Полойко // Журн. неорган. химии. – 1998. – Т. 43, № 1. – С. 106-111.
101. Патент на винахід № 111219 С2 Україна, МПК C07D 211/04, C07D 213/127, C07D 213/06, C07D 213/16, C07D 213/18, C01B 31/20, A61K 6/00, A61K 31/44. Спосіб отримання гексафторосилікату цетилпіридинію / Гельмбольдт В.О., Анісімов В.Ю., Продан О.В.; заявник і патентовласник Одеський національний медичний університет. – № а 2014 02294; заявл. 10.10.2014; опубл. 11.04.2016, Бюл. № 7.
102. Патент на корисну модель № 84762 Україна, МПК C07C 229/00, A61K 6/00. Спосіб отримання гексафторосилікатів з гуанідинвмісними катіонами / Гельмбольдт В.О., Анісімов В.Ю., Продан О.В.; заявник і патентовласник Одеський національний медичний університет. – № u 2013 07131; заявл. 06.06.2013; опубл. 25.10.2013, Бюл. № 20.
103. Петросян В.П. Гексафторосиликаты пиридина и его производных / В.П. Петросян, А.А. Эннан // Журн. неорган. химии. – 1979. – Т. 24, № 6. – С. 1562-1565.

104. Климова В.А. Основные микрометоды анализа органических соединений / В.А. Климова. – М.: Химия, 1975. – 224 с.
105. Фтор селективный электрод и его применение для анализа выхлопных газов и сточных вод / П.В. Ракчеев, Т.Г. Репенкова, Г.И. Кравченко [и др.] // Тр. Моск. хим.-техн. ин-та им. Д.И. Менделеева. – 1977. – Вып. 93. – С. 56-60.
106. Мышляева Л.В. Аналитическая химия кремния / Л.В. Мышляева, В.В. Краснощеков. – М.: Наука, 1972. – С. 105.
107. Sheldrick G.M. A short history of SHELX / G.M. Sheldrick // Acta Crystallogr. – 2008. – V. A64. – P. 112-122.
108. Mercury: visualization and analysis of crystal structures / C.F. Macrae, P.R. Edgington, P. McCabe [et al.] // J. Appl. Crystallogr. – 2006. – V. 39. – P. 453-457.
109. Тестирование компьютерной системы предсказания спектра биологической активности PASS на выборке новых химических соединений / Т.А. Глориозова, Д.А. Филимонов, В.В. Поройков [и др.] // Хим.-фарм. журнал. – 1998. – Т. 32, №12. – С. 32-39.
110. Доклинические исследования лекарственных средств: Метод, рекомендации / Под ред. А.В. Стефанова. – К.: Авіцена, 2002. – 567 с.
111. Vogel H. Gerhard. Drug discovery and evaluation: safety and pharmacokinetics assays / Gerhard H. Vogel. – Berlin, New York: Springer, 2006. – P. 889.
112. Прозоровский В.Б. Использование метода наименьших квадратов для пробит-анализа кривых летальности / В.Б. Прозоровский // Фармакология и токсикология. – 1962. – Т. 23, № 1. – С. 115-120.
113. Рыболовлев Ю.Р. Дозирование веществ для млекопитающих по константе биологической активности / Ю.Р. Рыболовлев, Р.С. Рыболовлев // Журнал АН СССР. – 1979. – Т. 247, № 6. – С. 1513-1516.
114. Левицкий А.П. (ред.). Лечебно-профилактические зубные эликсиры (учебное пособие) / А.П. Левицкий. – Одесса: КП ОГТ, 2010. – 246 с.

115. Экспериментальные методы исследования стимуляторов остеогенеза: метод, рекомендации / А.П. Левицкий, О.А. Макаренко, О.В. Деньга [и др.] – К.: ГФЦ, 2005. – 50 стр.
116. Левицкий А.П. Лизоцим вместо антибиотиков / А.П. Левицкий. – Одесса: КП ОГТ, 2005. – 74 с.
117. Ферментативний метод оцінки стану кісткової тканини / А.П. Левицкий, О.А. Макаренко, І.В. Ходаков [та ін.] // Одеський мед. журн. – 2006. – № 3. – С. 17-21.
118. Protein measurement with Folin phenol reagent / O.H. Lowry, N.J. Rosebrough, A.L. Farr [et al.] // Biol. Chem. – 1951. – V. 193. – P. 265-275.
119. Биохимические маркеры воспаления тканей ротовой полости: методические рекомендации / А.П. Левицкий, О.В. Деньга, О.А. Макаренко [и др.]. – Одесса, 2010. – 16 с.
120. Горячковский А.М. Клиническая биохимия в лабораторной диагностике / А.М. Горячковский. – Одесса: Экология, 2005. – 3-е изд. – 616 с.
121. Ферментативный метод определения дисбиоза полости рта для скрининга про- и пребиотиков: метод, рекомендации / А.П. Левицкий, О.А. Макаренко, И.А. Селиванская [и др.]. – К.:ГФЦ МЗУ, 2007. – 26 с.
122. Preparation, structure and properties of pyridinium/bipyridinium hexafluorosilicates / V.O. Gelmboldt, E.V. Ganin, M.M. Botoshansky [et al.] // J. Fluorine Chem. – 2014. – V. 160, № 4. – P. 57-63.
123. The crystal structures of 2,2'-bipyridyltetrafluorosilicon(IV), 2,2'-bipyridyltetrafluorogermanium(IV), and 2,2'-bipyridyltetrafluorotin(IV) / A.D. Adley, P.H. Bird, A.R. Frazer, M. Onyszchuk // Inorg. Chem. – 1972. – V. 11, № 11. – P. 1402-1409.
124. Preparation and NMR spectra of $\text{PF}_4(\text{N-N})^+$ and $\text{SiF}_4(\text{N-N})$, where N-N = 2,2'-bipyridine, 4-fluoro-2,2'-bipyridine, and 1,10-phenanthroline / T.Q. Nguyen, F. Qu, X. Huang, A.F. Janzen // Can. J. Chem. – 1992. – V. 70, № 7. – P. 2089-2093.

125. Voronkov M.G. Penta- and hexacoordinate silicon compounds containing Si–F bonds / M.G. Voronkov, L.I. Gubanova // *Main Group Metal Chem.* – 1987. – V. 10, № 4. – P. 209-286.
126. Эннан А.А. Тетрафторид кремния в реакциях с органическими основаниями / А.А. Эннан, В.О. Гельмбольдт. – Одесса: Экология, 2005. – 160 с.
127. Hancock R.D. The chelate, cryptate and macrocyclic effects / R.D. Hancock, A.E. Martell // *Comments Inorg. Chem.* – 1988. – V. 6. – P. 237-284.
128. Bellamy L.J. The infrared spectra of complex molecules / L.J. Bellamy. V. 2, 2th ed. – London-New York: Chapman and Hall, 1980. – P. 2-20.
129. Преч Э. Определение строения органических соединений. Таблицы спектральных данных / Э. Преч, Ф. Бюльманн, К. Аффольтер. – М.: Мир; БИНОМ. Лаборатория знаний, 2006. – 438 с.
130. Gelmboldt V.O. Synthesis and characterization of cetylpyridinium hexafluorosilicate as new potential caries protecting agent / V.O. Gelmboldt, O.V. Prodan, V.Yu. Anisimov // *Am. J. PharmTech. Res.* – 2014. – V. 4, № 6. – P. 513-521.
131. Vegad R.M. Formulation and development of antiseptic pain-relief tablet lozenges (troches) for treatment of oral diseases / R.M. Vegad, D.A. Jain, H.M. Panchal // *Int. J. Pharm. and Integr. Life Sci.* – 2013. – V. 1, № 6. – P. 90-99.
132. Investigation of interaction between phenol and cetylpyridinium chloride micelle in the absence and in the presence of electrolyte by ¹H NMR spectroscopy / Ke Xu, Hong-qiang Ren, Guang-ming Zeng [et al.] // *Colloids and Surfaces. A: Physicochem. Eng. Aspects.* – 2010. – V. 356. – P. 150-155.
133. Gelmboldt V.O. Hexafluorosilicates with antibacterial active guanidine containing cations / V.O. Gelmboldt, V.Yu. Anisimov, O.V. Prodan // *News of Pharmacy.* – 2014. – № 3(79). – P. 42-45.
134. Гутман В. Химия координационных соединений в неводных растворах / В. Гутман. – М.: Мир, 1971. – 220 с.

135. Welton T. Room-temperature ionic liquids / T. Welton // Chem. Rev. – 1999. – V. 99, № 8. – P. 2071–2084.
136. Rogers R.D., Seddon K.R. (Eds.). Ionic liquids: industrial applications for green chemistry. – Washington: ACS. – 2002. – 474 p.
137. Игнатьев Н.В. Новые перспективные ионные жидкости / Н.В. Игнатьев, У. Вельц-Бирман, Х. Вильнер // Рос. хим. журн. – 2004. – Т. XLVIII, № 6. – С. 36-39.
138. Ионные жидкости – соли пиридиния, γ - и β -пиколиния / Л.И. Ворончихина, О.Е. Журавлев, Е.В. Андрианова, Н.И. Кротова // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2014. – № 3 – С. 139-140.
139. Efficient synthesis of 1-alkyl-3-methylimidazolium fluorides and possibility of the existence of hydrogen bonding between fluoride anion and C(sp³)–H / Zhi-Qiang Zhu, Ming-Yue Jiang, Chang-Ge Zheng, Ji-Chang Xiao // J. Fluor. Chem. – 2012. – V. 133. – P. 160-162.
140. Термическая деструкция полигуанидин-гидрохлоридов / В.В. Бойко, Т.В. Дмитриева, В.И. Бортницкий [и др.] // Полімерний журнал. – 2008. – Т. 30, № 3. – С. 251-255.
141. Yalkowsky S.H. Handbook of Aqueous Solubility Data / S.H. Yalkowsky, Y. He. – CRC, Boca Raton, FL, USA. – 2003.
142. Головенко Н.Я. Физико-химическая фармакология / Н.Я. Головенко. – Одесса: Астропринт, 2004. – 720 с.
143. Nelson T.M. Prediction of aqueous solubility of organic compounds / T.M. Nelson, P.C. Jurs // J. Chem. Inf. Model. – 1994. – V. 34. – P. 601-609.
144. Hua G. Estimation of aqueous solubility of organic compounds with QSPR approach / G. Hua, S. Veerabahu, L. Pil // Pharm. Res. – 2002. – V. 19. – P. 497-503.
145. Butina D. Modeling aqueous solubility / D. Butina, J.M.R. Gola // J. Chem. Inf. Model. – 2003. – V. 43. – P. 837-841.

146. Delaney J.S. Predicting aqueous solubility from structure / J.S. Delaney // *Drug. Discov. Today.* – 2005. – V. 10. – P. 289-295.
147. Klopman G. Estimation of aqueous solubility of organic molecules by the group contribution approach. Application to the study of biodegradation / G. Klopman, S. Wang, D. Balthasar // *J. Chem. Inf. Model.* – 1992. – V. 32. – P. 474-782.
148. Group contribution methods to estimate water solubility of organic chemicals / Kühne R., Ebert R.-U., Kleint F. [et al.] // *Chemosphere.* – 1995. – V. 30. – P. 2061-2077.
149. Klopman G. Estimation of the aqueous solubility of organic molecules by the group contribution approach / G. Klopman, H. Zhu // *J. Chem. Inf. Model.* – 2001. – V. 41. – P. 439-445.
150. Davies J.T. *Interfacial Phenomena* / J.T. Davies, E.K. Rideal. – New York: Academic Press, 1963. – 480 p.
151. Кукушкин В.Ю. Теория и практика синтеза координационных соединений / В.Ю. Кукушкин, Ю.Н. Кукушкин. – Л.: Наука, 1990. – 264 с.
152. Geffrey G.A. *An introduction to hydrogen bonding* / G.A. Geffrey. – Oxford: Oxford University Press, 1997.
153. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings / C.A. Lipinski, F. Lombardo, B.W. Dominy, P.J. Feeney // *Adv. Drug Del. Rev.* – 2001. – V. 46. – P. 3-26.
154. Гордон А. *Спутник химика* / А. Гордон, Р. Форд. – М.: Мир, 1976. – С. 225.
155. Буслаев Ю.А. О составе фторокомплексов алюминия и кремнефтористоводородной кислоты в водных растворах / Ю.А. Буслаев, С.П. Петросянц // *Коорд. химия.* – 1979. – Т. 5, № 2. – С. 163-170.
156. Гельмбольдт В.О. Гидролиз гексафторосиликатов аммония, карбоксипиридиния и бипиридиния / В.О. Гельмбольдт, В.Ю. Анисимов, О.В. Продан // *Одесский мед. журн.* – 2013. – № 2 (136). – С. 20-23.

157. Оценка кариеспрофилактической эффективности «ониевых» гексафторосиликатов в эксперименте / В.В. Лепский, В.Ю. Анисимов, О.В. Продан, В.О. Гельмбольдт // Вісник стоматології. – 2015. – № 2. – С. 10-13.
158. Экспериментальная оценка токсичности гексафторосиликатов / В.В. Лепский, В.Ю. Анисимов, О.В. Продан, А.П. Левицкий // Одеський мед. журн. – 2015. – № 5(151). – С. 28-31.
159. Сидоров К.К. Токсикология новых промышленных химических веществ / К.К. Сидоров – М.: Медицина, 1973. – Вып. 3. – 47 с.
160. Оцінка гострої токсичності цетилпіридинію гексафторосиликату / В.Ю. Анісімов, О.В. Продан, В.О. Гельмбольдт, О.Л. Тимчишин // Одеський мед. журн. – 2016. – № 1(153). – С. 30-33.
161. Karen E. Sodium hexafluorosilicate [CASRN 16893-85-9] and fluorosilicic acid [CASRN 16961-83-4] / E. Karen, M.S. Haneke, L. Bonnie // Review of toxicological literature. – 2001. – P. 11.
162. Ash M. Handbook of preservatives / M. Ash, I. Ash. – N.Y.: Synapse Information Resources, Inc., 2004. – P. 277.
163. Гексафторосиликаты с гетероциклическими катионами: физико-химические свойства и фармакологическая активность / В.О. Гельмбольдт, В.Е. Кузьмин, В.Ю. Анисимов [и др.] // Одеський мед. журн. – 2013. – № 1. – С. 6-10.
164. Fox P.C. Salivary enhancement therapies / P.C. Fox // Caries Res. – 2004. – V. 38, № 3. – P. 241-246.
165. Пожарицкая М.М. Роль слюны в физиологии и развитии патологического процесса твердых и мягких тканей полости рта / М.М. Пожарицкая // Клиническая стоматология. – 2005. – № 3. – С. 42-45.
166. Современные аспекты профилактики заболеваний слизистой оболочки полости рта у пациентов с ксеростомией / Л.Д. Вейсгейм, Л.М. Гаврикова, Т. Н. Гоменюк [и др.] // Лекарственный вестник. – 2013. – Т. 7, № 2 (50). – С. 32-37.

167. Московский А.В. Оценка иммунного статуса пациентов с кариесом и его осложнениями в сочетании с пародонтитом / А.В. Московский, А.В. Шумский // Стоматология. – 2008. – Т. 87, № 4. – С. 24-28.
168. Оцінка біологічної активності функціоналізованих піридинів і дигідропіридинів як потенційних компонентів карієспротекторних агентів / О.В. Продан, В.Ю. Анисимов, В.Є. Кузьмин, В.О. Гельмбольдт // Одеський мед. журн. – 2015. – № 3 (149). – С. 25-29.

ДОДАТКИ

Додаток А

Таблиця А.1

Координати неводневих атомів ($\times 10^4$) і еквівалентні теплові поправки U_{eq}
($\text{\AA}^2 \times 10^3$) в структурі I

Атом	x	y	z	U_{eq}
Si(1)	0	5000	5000	32(1)
F(1)	489(3)	5000	6732(2)	47(1)
F(2)	0	3686(2)	5000	66(1)
F(3)	2500(3)	5000	5003(2)	60(1)
O(1)	5658(3)	7813(2)	7852(2)	52(1)
N(1)	5437(4)	5000	7335(3)	32(1)
C(1)	5985(3)	5945(2)	7928(2)	33(1)
C(2)	7089(4)	5953(2)	9252(3)	37(1)
C(3)	7603(5)	5000	9910(4)	40(1)
C(4)	5378(4)	6895(2)	7047(3)	42(1)

Таблиця А.2

Координати атомів водню ($\times 10^4$) і еквівалентні теплові поправки U_{eq}
($\text{\AA}^2 \times 10^3$) в структурі I

Атом	x	y	z	U_{eq}
H(2)	7482	6591	9695	44
H(3)	8309	5000	10815	47
H(4A)	6185	6935	6339	50
H(4B)	3970	6834	6599	50
H(1N)	4610(60)	5000	6470(40)	60(12)
H(1O1)	5580(50)	8400(30)	7340(40)	92(12)

Продовження додатку А

Таблиця А.3

Основні довжини зв'язків d (Å) і валентні кути ω (град.) в структурі I

Зв'язок	d	Зв'язок	d
Si(1)–F(2)	1.658(2)	N(1)–C(1)	1.349(3)
Si(1)–F(1)	1.6842(18)	N(1)–H(1N)	0.93(4)
Si(1)–F(3)	1.687(2)	C(1)–C(2)	1.377(3)
O(1)–C(4)	1.400(3)	C(1)–C(4)	1.492(3)
O(1)–H(1O1)	0.90(4)	C(2)–C(3)	1.380(3)
Кут	ω	Кут	ω
F(2)–Si(1)–F(2)#1	180.0	F(1)#1–Si(1)–F(3)#1	90.12(10)
F(2)–Si(1)–F(1)	90.0	F(3)–Si(1)–F(3)#1	180.0
F(2)#1–Si(1)–F(1)	90.0	C(4)–O(1)–H(1O1)	112(2)
F(2)–Si(1)–F(1)#1	90.0	C(1)–N(1)–C(1)#2	124.2(3)
F(2)#1–Si(1)–F(1)#1	90.0	C(1)–N(1)–H(1N)	117.87(15)
F(1)–Si(1)–F(1)#1	180.0	C(1)#2–N(1)–H(1N)	117.87(15)
F(2)–Si(1)–F(3)	90.0	N(1)–C(1)–C(2)	118.3(2)
F(2)#1–Si(1)–F(3)	90.000(1)	N(1)–C(1)–C(4)	115.7(2)
F(1)–Si(1)–F(3)	90.12(10)	C(2)–C(1)–C(4)	126.0(2)
F(1)#1–Si(1)–F(3)	89.88(10)	C(1)–C(2)–C(3)	118.9(2)
F(2)–Si(1)–F(3)#1	90.000(1)	C(2)#2–C(3)–C(2)	121.2(3)
F(2)#1–Si(1)–F(3)#1	90.0	O(1)–C(4)–C(1)	109.8(2)
F(1)–Si(1)–F(3)#1	89.88(10)		

Операції симетрії для генерування еквівалентних атомів:

#1 -x,-y+1,-z+1 #2 x,-y+1,z

Продовження додатку А

Таблиця А.4

Координати неводневих атомів ($\times 10^4$) і еквівалентні теплові поправки U_{eq}
($\text{\AA}^2 \times 10^3$) в структурі II

Атом	x	y	z	U_{eq}
Si(1)	7500	2500	10000	33(1)
F(1)	6968(1)	1657(1)	10560(2)	49(1)
F(2)	8412(1)	1985(1)	11204(2)	73(1)
F(3)	7437(1)	1731(1)	8538(2)	68(1)
O(1)	9424(1)	799(1)	5212(2)	61(1)
O(2)	10263(1)	1963(1)	4396(3)	87(1)
O(3)	8828(1)	5104(1)	6489(2)	63(1)
N(1)	8310(1)	2212(1)	6858(2)	37(1)
C(1)	8615(1)	1427(2)	6398(2)	37(1)
C(2)	9124(1)	1621(2)	5624(2)	36(1)
C(3)	9296(1)	2603(2)	5343(2)	32(1)
C(4)	8944(1)	3391(2)	5846(2)	32(1)
C(5)	8454(1)	3171(2)	6611(2)	35(1)
C(6)	8405(2)	399(2)	6711(3)	63(1)
C(7)	9843(1)	2831(2)	4513(3)	45(1)
C(8)	9102(2)	4474(2)	5601(3)	47(1)

Продовження додатку А

Таблиця А.5

Координати атомів водню ($\times 10^4$) і еквівалентні теплові поправки U_{eq} ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) в структурі II

Атом	x	y	z	U_{eq}
H(1)	9750	966	4839	91
H(2)	10589	2106	4011	130
H(3)	8527	5549	5917	94
H(1N)	7978(13)	2132(15)	7350(30)	47(7)
H(5)	8221	3687	6961	42
H(6A)	8089	434	7326	94
H(6B)	8918	29	7283	94
H(6C)	8072	69	5725	94
H(7A)	9495	3090	3463	54
H(7B)	10255	3341	5096	54
H(8A)	9701	4577	5921	57
H(8B)	8801	4641	4488	57

Таблиця А.6

Основні довжини зв'язків d ($\text{\AA}$) і валентні кути ω (град.) в структурі II

Зв'язок	d	Зв'язок	d
Si(1)–F(2)	1.6548(14)	N(1)–H(1N)	0.90(2)
Si(1)–F(3)	1.6778(12)	C(1)–C(2)	1.398(3)
Si(1)–F(1)	1.6834(11)	C(1)–C(6)	1.480(3)
O(1)–C(2)	1.344(2)	C(2)–C(3)	1.393(3)
O(2)–C(7)	1.401(3)	C(3)–C(4)	1.401(3)
O(3)–C(8)	1.406(3)	C(3)–C(7)	1.506(3)

Продовження додатку А

Продовження таблиці А.6

N(1)–C(1)	1.330(3)	C(4)–C(5)	1.369(3)
N(1)–C(5)	1.342(3)	C(4)–C(8)	1.506(3)
Кут	ω	Кут	ω
F(2)–Si(1)–F(3)	90.32(8)	N(1)–C(1)–C(2)	117.36(19)
F(2)#1–Si(1)–F(3)	89.68(8)	N(1)–C(1)–C(6)	119.6(2)
F(2)–Si(1)–F(3)#1	89.68(8)	C(2)–C(1)–C(6)	123.0(2)
F(2)#1–Si(1)– F(3)#1	90.32(8)	O(1)–C(2)–C(3)	124.57(19)
F(3)–Si(1)–F(3)#1	180.000(1)	O(1)–C(2)–C(1)	114.58(19)
F(2)–Si(1)–F(1)	90.68(6)	C(3)–C(2)–C(1)	120.85(19)
F(2)#1–Si(1)–F(1)	89.32(7)	C(2)–C(3)–C(4)	118.47(18)
F(3)–Si(1)–F(1)	89.91(6)	C(2)–C(3)–C(7)	121.82(19)
F(3)#1–Si(1)–F(1)	90.09(6)	C(4)–C(3)–C(7)	119.71(19)
F(2)–Si(1)–F(1)#1	89.32(7)	C(5)–C(4)–C(3)	118.98(18)
F(3)–Si(1)–F(1)#1	90.09(6)	C(5)–C(4)–C(8)	118.98(19)
F(3)#1–Si(1)– F(1)#1	89.91(6)	C(3)–C(4)–C(8)	122.03(18)

Операції симетрії для генерування еквівалентних атомів:

#1- $x+3/2$, $-y+1/2$, $-z+2$

Таблиця А.7

Координати неводневих атомів ($\times 10^4$) і еквівалентні теплові поправки U_{eq}
($\text{\AA}^2 \times 10^3$) в структурі **III**

Атом	x	y	z	U_{eq}
Br(1)	3639(1)	7338(1)	-1131(1)	54(1)
Si(1)	0	5000	5000	40(1)
O(1W)	5073(7)	5447(8)	2931(7)	53(1)
F(1)	2214(6)	3615(7)	4659(7)	69(2)

Продовження додатку А

Продовження таблиці А.7

F(2)	677(7)	6625(7)	3508(7)	74(2)
F(3)	-999(7)	4457(7)	3633(6)	65(2)
N(1)	3113(8)	8802(8)	1464(8)	46(2)
C(1)	2865(10)	9210(11)	-144(9)	50(2)
C(2)	2061(10)	10897(11)	-1006(10)	54(2)
C(3)	1506(12)	12158(11)	-131(11)	61(2)
C(4)	1729(11)	11741(11)	1499(12)	57(2)
C(5)	2565(10)	9993(10)	2347(10)	51(2)
C(6)	2921(15)	9372(12)	4129(11)	62(2)

Таблиця А.8

Координати атомів водню ($\times 10^4$) і еквівалентні теплові поправки U_{eq} ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) в структурі III

Атом	x	y	z	U_{eq}
H(1A)	4490(130)	4590(90)	3240(130)	80
H(1B)	6160(90)	5260(110)	3340(120)	80
H(1)	3652	7721	1958	56
H(2)	1891	11192	-2124	65
H(3)	961	13332	-684	73
H(4)	1327	12616	2053	69
H(6A)	4161	8497	4278	92
H(6B)	1870	8862	4764	92

Продовження додатку А

Таблиця А.9

Основні довжини зв'язків d (Å) і валентні кути ω (град.) в структурі **III**

Зв'язок	d	Зв'язок	d
Br(1)–C(1)	1.876(8)	C(1)–C(2)	1.357(11)
Si(1)–F(2)	1.653(5)	C(2)–C(3)	1.387(12)
Si(1)–F(3)	1.686(4)	C(2)–H(2)	0.9300
Si(1)–F(1)	1.690(4)	C(3)–C(4)	1.354(13)
O(1W)–H(1B)	0.85(2)	C(4)–C(5)	1.395(12)
N(1)–C(1)	1.340(10)	C(5)–C(6)	1.490(12)
N(1)–C(5)	1.344(9)		
Кут	ω	Кут	ω
F(2)–Si(1)–F(2)#1	180.0(3)	F(1)–Si(1)–F(1)#1	180.000(1)
F(2)–Si(1)–F(3)	90.3(3)	H(1A)–O(1W)–H(1B)	117(4)
F(2)#1–Si(1)–F(3)	89.7(3)	C(1)–N(1)–C(5)	123.6(7)
F(2)–Si(1)–F(3)#1	89.7(3)	N(1)–C(1)–C(2)	121.3(7)
F(2)#1–Si(1)–F(3)#1	90.3(3)	N(1)–C(1)–Br(1)	117.0(6)
F(3)–Si(1)–F(3)#1	180.000(1)	C(2)–C(1)–Br(1)	121.8(6)
F(2)–Si(1)–F(1)	89.7(3)	C(1)–C(2)–C(3)	116.4(8)
F(2)#1–Si(1)–F(1)	90.3(3)	C(1)–C(2)–H(2)	121.8
F(3)–Si(1)–F(1)	91.2(2)	C(3)–C(2)–H(2)	121.8
F(3)#1–Si(1)–F(1)	88.8(2)	C(4)–C(3)–C(2)	122.2(8)
F(2)–Si(1)–F(1)#1	90.3(3)	C(3)–C(4)–C(5)	119.8(7)
F(2)#1–Si(1)–F(1)#1	89.7(3)	N(1)–C(5)–C(4)	116.7(8)
F(3)–Si(1)–F(1)#1	88.8(2)	N(1)–C(5)–C(6)	118.4(7)
F(3)#1–Si(1)–F(1)#1	91.2(2)	C(4)–C(5)–C(6)	124.9(7)

Операції симетрії для генерування еквівалентних атомів:

#1 -x,-y+1,-z+1

Продовження додатку А

Таблиця А.10

Координати неводневих атомів ($\times 10^4$) і еквівалентні теплові поправки U_{eq} ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) в структурі **IV**

Атом	x	y	z	U_{eq}
Si(1)	0	0	0	29(1)
F(1)	1216(2)	1201(1)	-27(1)	38(1)
F(2)	1983(2)	-739(1)	35(1)	46(1)
F(3)	-26(1)	41(1)	1323(1)	44(1)
N(1)	-13(2)	2120(2)	2152(2)	46(1)
C(1)	630(3)	2525(2)	3055(2)	45(1)
C(2)	698(3)	3661(2)	3213(1)	38(1)
C(3)	107(2)	4383(2)	2429(1)	30(1)
C(4)	-542(2)	3924(2)	1508(1)	38(1)
C(5)	-601(3)	2786(2)	1395(2)	45(1)

Таблиця А.11

Координати атомів водню ($\times 10^4$) і еквівалентні теплові поправки U_{eq} ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) в структурі **IV**

Атом	x	y	z	U_{eq}
H(1)	-60(30)	1350(30)	2030(20)	80(8)
H(2)	1029	2035	3572	54
H(3)	1134	3948	3839	46
H(4)	-934	4389	971	45
H(5)	-1056	2474	783	54

Продовження додатку А

Таблиця А.12

Основні довжини зв'язків d (Å) і валентні кути ω (град.) в структурі **IV**

Зв'язок	d	Зв'язок	d
Si(1)–F(1)	1.6749(11)	C(1)–C(2)	1.367(3)
Si(1)–F(2)	1.6750(12)	C(2)–C(3)	1.393(3)
Si(1)–F(3)	1.7054(10)	C(3)–C(4)	1.387(2)
N(1)–C(5)	1.326(3)	C(3)–C(3)#2	1.479(4)
N(1)–C(1)	1.341(3)	C(4)–C(5)	1.362(3)
N(1)–H(1)	0.93(3)		
Кут	ω	Кут	ω
F(1)–Si(1)–F(1)#1	180.00(4)	F(2)#1–Si(1)–F(3)#1	89.86(5)
F(1)–Si(1)–F(2)	90.25(6)	F(3)–Si(1)–F(3)#1	180.00(9)
F(1)#1–Si(1)–F(2)	89.75(6)	C(5)–N(1)–C(1)	122.22(18)
F(1)–Si(1)–F(2)#1	89.75(6)	C(5)–N(1)–H(1)	117.1(17)
F(1)#1–Si(1)–F(2)#1	90.25(6)	C(1)–N(1)–H(1)	120.7(17)
F(2)–Si(1)–F(2)#1	180.00(7)	N(1)–C(1)–C(2)	119.77(18)
F(1)–Si(1)–F(3)	90.15(4)	C(1)–C(2)–C(3)	119.42(17)
F(1)#1–Si(1)–F(3)	89.85(4)	C(4)–C(3)–C(2)	118.64(18)
F(2)–Si(1)–F(3)	89.86(5)	C(4)–C(3)–C(3)#2	119.81(17)
F(2)#1–Si(1)–F(3)	90.14(5)	C(2)–C(3)–C(3)#2	121.52(16)
F(1)–Si(1)–F(3)#1	89.85(4)	C(5)–C(4)–C(3)	119.59(18)
F(1)#1–Si(1)–F(3)#1	90.15(4)	N(1)–C(5)–C(4)	120.33(17)
F(2)–Si(1)–F(3)#1	90.14(5)		

Операції симетрії для генерування еквівалентних атомів:

#1 -x,-y,-z #2 x,-y+1,-z+1/2

Продовження додатку А

Таблиця А.13

Координати неводневих атомів ($\times 10^4$) і еквівалентні теплові поправки U_{eq} ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) в структурі **Va**

Атом	x	y	z	U_{eq}
Si(1)	0	5000	5000	29(1)
F(1)	-1283(1)	5757(3)	3683(2)	49(1)
F(2)	164(1)	5293(3)	3941(2)	51(1)
F(3)	-375(1)	2547(3)	4446(2)	62(1)
N(1)	969(2)	795(4)	4403(2)	31(1)
C(1)	591(2)	254(4)	3134(2)	28(1)
C(2)	1310(2)	-338(4)	3106(3)	32(1)
C(3)	2402(2)	-365(4)	4364(3)	35(1)
C(4)	2754(2)	143(4)	5641(3)	35(1)
C(5)	2017(2)	732(4)	5636(3)	36(1)

Таблиця А.14

Координати атомів водню ($\times 10^4$) і еквівалентні теплові поправки U_{eq} ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) в структурі **Va**

Атом	x	y	z	U_{eq}
H(1N)	500(30)	1410(50)	4410(30)	54(10)
H(2)	1064	-719	2245	38
H(3)	2897	-722	4351	42
H(4)	3485	85	6499	42
H(5)	2248	1088	6491	43

Продовження додатку А

Таблиця А.15

Основні довжини зв'язків d (Å) і валентні кути ω (град.) в структурі **Va**

Зв'язок	d	Зв'язок	d
Si(1)–F(1)	1.6699(18)	C(1)–C(2)	1.374(4)
Si(1)–F(2)	1.6639(16)	C(1)–C(1) #	1.474(5)
Si(1)–F(3)	1.7054(19)	C(2)–C(3)	1.381(4)
N(1)–C(5)	1.334(3)	C(3)–C(4)	1.380(4)
N(1)–C(1)	1.355(3)	C(4)–C(5)	1.370(4)
N(1)–H(1N)	0.93(3)		
Кут	ω	Кут	ω
F(2)#1–Si(1)–F(2)	180.000(1)	F(1)#1–Si(1)–F(3)	89.17(10)
F(2)#1–Si(1)–F(1)	89.16(8)	F(3)#1–Si(1)–F(3)	180.0
F(2)–Si(1)–F(1)	90.84(8)	C(5)–N(1)–C(1)	122.3(3)
F(2)#1–Si(1)–F(1)#1	90.84(8)	C(5)–N(1)–H(1N)	118(2)
F(2)–Si(1)–F(1)#1	89.16(8)	C(1)–N(1)–H(1N)	119(2)
F(1)–Si(1)–F(1)#1	180.000(1)	N(1)–C(1)–C(2)	119.1(3)
F(2)#1–Si(1)–F(3)#1	89.61(10)	N(1)–C(1)–C(1)#2	117.0(3)
F(2)–Si(1)–F(3)#1	90.39(10)	C(2)–C(1)–C(1)#2	123.9(3)
F(1)–Si(1)–F(3)#1	89.17(10)	C(1)–C(2)–C(3)	119.6(3)
F(1)#1–Si(1)–F(3)#1	90.83(10)	C(4)–C(3)–C(2)	119.6(3)
F(2)#1–Si(1)–F(3)	90.39(10)	C(5)–C(4)–C(3)	119.4(3)
F(2)–Si(1)–F(3)	89.61(10)	N(1)–C(5)–C(4)	119.9(3)
F(1)–Si(1)–F(3)	90.83(10)		

Операції симетрії для генерування еквівалентних атомів:

#1 -x,-y+1,-z+1 #2 -x,y,-z+1/2

Додаток Б і Додаток В (оригінали актів впровадження і патенти) будуть вкладені в екземпляр дисертації для ВАКу.