



УДК 615.1:546.284'161-32:547.82

В. О. Гельмбольдт, В. Ю. Анисимов, О. В. Продан

## ГИДРОЛИЗ ГЕКСАФТОРОСИЛИКАТОВ АММОНИЯ, КАРБОКСИПИРИДИНИЯ И ДИПИРИДИНИЯ

Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина

УДК 615.1:546.284'161-32:547.82

В. О. Гельмбольдт, В. Ю. Анисимов, О. В. Продан

### ГИДРОЛИЗ ГЕКСАФТОРОСИЛИКАТОВ АММОНИЯ, КАРБОКСИПИРИДИНИЯ И ДИПИРИДИНИЯ

*Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина*

С использованием метода фотоколориметрии проведена сравнительная оценка гидролитической неустойчивости гексафторосиликатов аммония, 2-, 3-, 4-карбоксопиридиния, 2,2'-, 4,4'-дипиридиния в  $1 \cdot 10^{-4}$  М водных растворах солей. Процесс гидролиза, приводящего к растворимой форме диоксида кремния и фторид-ионам, контролировали по реакции образования окрашенного (желтого) кремнемолибденового комплекса; измерения осуществляли при длине волны 380 нм. Установлено, что степени гидролиза  $\alpha$  находятся в пределах 89,0–99,8 %, приближаясь в отдельных случаях к количественным значениям. Близость величин  $\alpha$  согласуется с результатами определения значений pH водных растворов солей, лежащих в узком интервале 2,95–3,15.

С учетом полученных результатов констатировано, что гексафторосиликаты с гетероциклическими «ониевыми» катионами по своей потенциальной эффективности в качестве кариеспротекторных агентов не уступают соли аммония, а проявление ими различных видов биологической активности может быть использовано для усиления кариеспротекторного действия.

**Ключевые слова:** «ониевые» гексафторосиликаты, гидролиз, диоксид кремния, кариеспротекторное действие.

UDC 615.1:546.284'161-32:547.82

V. O. Gelmboldt, V. Yu. Anisimov, O. V. Prodan

### HYDROLYSIS OF AMMONIUM, CARBOXYPYRIDINIUM AND DIPYRIDINIUM HEXAFLUOROSILICATES

*The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine*

**Background.** The present study investigated the hydrolytic instability of ammonium, 2-, 3-, 4-carboxypyridinium, 2,2'-, 4,4'-dipyridinium hexafluorosilicates in  $1 \cdot 10^{-4}$  M aqueous solutions of salts.

**Methods.** The soluble form of silica in the hydrolysis products of hexafluorosilicates were determined by the photocolometric method. The measurements were performed at a wavelength of 380 nm using a spectrophotometer KFK-3.

**Results.** The degree of hydrolysis  $\alpha$  is within 89.0–99.8%, approaching to quantitative values in some cases. The closeness of the values  $\alpha$  agrees with the determination of the pH of aqueous solutions of salts which were in a narrow range of 2.95–3.15. The high degree of conversion of  $\text{SiF}_6^{2-}$  ions in silica in dilute aqueous solutions involves the efficient release of fluoride ions, which, along with the formation of silica, provides the caries-preventive effect of the studied compounds.

**Conclusions.** Following the results of this study, caries-preventive agents based on hexafluorosilicates with heterocyclic onium cations are as effective as those based on ammonium salts and manifest various kinds of biological activity that enhance caries-preventive action.

**Key words:** onium hexafluorosilicates, hydrolysis, silica, caries-preventive action.

### Введение

В последние годы в числе потенциальных кариеспротекторных агентов, основными представителями которых являются неорганические фториды — фториды натрия, ка-

лия, дифторид олова, монофторфосфат натрия [1], активно изучается гексафторосиликат аммония  $(\text{NH}_4)_2\text{SiF}_6$  [2–6]. Последний рассматривается в качестве возможной альтернативы известному препарату  $[\text{Ag}(\text{NH}_3)_2]\text{F}$  (фторид диамин-

серебра) [7], который, обладая эффективным реминерализующим и бактерицидным действием, вызывает нежелательное потемнение обработанных твердых тканей зубов. Гексафторосиликат аммония лишен этого недостатка и, в свою оче-



редь, имеет определенные преимущества. В частности, согласно данным [3; 8], продукт гидролиза  $(\text{NH}_4)_2\text{SiF}_6$  — диоксид кремния — является своеобразным катализатором процесса осаждения фосфата кальция или фторапатита из слюны и аналогичных биологических жидкостей; диоксид кремния входит в состав формирующегося на поверхности дентина осадка [2; 3], обеспечивая пролонгированную окклюзию тубул дентина. Очевидно, что подобным действием должны обладать и другие гексафторосиликаты, например с гетероциклическими катионами, однако сведения о количественных характеристиках гидролиза этих «ониевых» солей ограничены значениями pH для их 0,001 М водных растворов [9].

**Цель** настоящей работы, продолжающей начатые ранее исследования физико-химических свойств и биологической активности гексафторосиликатов с гетероциклическими катионами [9; 10], — сравнительная оценка степени гидролиза гексафторосиликатов аммония, карбоксипиридиния и дипиридиния, сопровождаемого образованием диоксида кремния.

### Материалы и методы исследования

Методика синтеза гексафторосиликатов состава  $(\text{LH})_2\text{SiF}_6$  (L = 2-, 3-, 4-карбоксипиридин) и  $(\text{LH}_2)\text{SiF}_6$  (L = 2,2'-, 4,4'-дипиридил (Dipy)) приведена в [10]. В работе использовали коммерческий препарат гексафторосиликата аммония квалификации «ч.», рабочие  $1 \cdot 10^{-4}$  М водные растворы солей готовили в полиэтиленовой посуде.

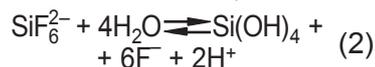
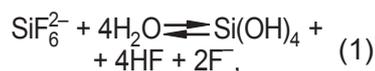
Определение содержания растворимой формы диоксида кремния (ортокремниевой кислоты, формально  $\text{SiO}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ) в продуктах гидролиза гексафторосиликатов проводили фотоколориметрическим методом [11], основанном на спо-

собности кремниевой кислоты образовывать с молибдат-ионами (реагент — молибдат аммония  $(\text{NH}_4)_2\text{MoO}_4$ ) в кислой среде комплексную кремнемолибденовую кислоту, окрашенную в желтый цвет. Измерения осуществляли при длине волны 380 нм с использованием спектрофотометра КФК-3.

ИК-спектры поглощения водных растворов гексафторосиликатов регистрировали на спектрофотометре Specord 75IR (образцы в виде жидких пленок, область 4000–400  $\text{см}^{-1}$ , стекла KRS-5).

### Результаты исследования и их обсуждение

Известно [12; 13], что гидролиз гексафторосиликат-аниона может быть описан общими схемами (1) или (2):



Отметим, что насыщенные водные растворы всех гексафторосиликатов дают положительный ИК-спектроскопический тест на наличие кремние-

вой кислоты: в спектрах регистрируется интенсивная полоса поглощения с размытым максимумом около 1100  $\text{см}^{-1}$ , относящаяся к валентным колебаниям связей Si–O [14].

Определяемыми формами кремниевой кислоты в методе [11] являются ее мономерная и низшие олигомерные (главным образом димерная) формы, что диктует необходимость проведения процедуры анализа при значениях pH 1–3 (область максимальной стабильности мономерной формы).

В табл. 1 приведены концентрации кремния, определенные в продуктах гидролиза гексафторосиликатов в форме кремниевой кислоты ( $C_{\text{Si, гидр}}$ ), рассчитанная общая концентрация кремния в растворах солей ( $C_{\text{Si, общ}}$ ) и соответствующие значения степени гидролиза ( $\alpha$ , %) при различном времени экспозиции. Степень гидролиза соединения [2,2'-DipyH<sub>2</sub>]SiF<sub>6</sub> определить не удалось: несмотря на ожидаемое развитие желтой окраски реакционного раствора после добавления  $(\text{NH}_4)_2\text{MoO}_4$ , его интенсивная опалесцен-

Таблица 1

Концентрации кремния в растворах и степень гидролиза «ониевых» гексафторосиликатов при различном времени экспозиции

Соединение	Время экспозиции, мин	$C_{\text{Si, гидр}}$ , мг/дм <sup>3</sup>	$C_{\text{Si, общ}}$ , мг/дм <sup>3</sup>	$\alpha$ , %
$(\text{NH}_4)_2\text{SiF}_6$	10	2,686	2,809	95,6
	30	2,690	—	95,8
	60	2,736	—	97,4
[4,4'-DipyH <sub>2</sub> ]SiF <sub>6</sub>	10	2,659	—	94,7
	30	2,619	—	93,2
	60	2,752	—	98,0
[2-HO(O)CC <sub>5</sub> H <sub>4</sub> NH] <sub>2</sub> SiF <sub>6</sub>	10	2,537	—	90,3
	30	2,504	—	89,1
	60	2,500	—	89,0
[3-HO(O)CC <sub>5</sub> H <sub>4</sub> NH] <sub>2</sub> SiF <sub>6</sub>	10	2,755	—	98,1
	30	2,697	—	96,0
	60	2,804	—	99,8
[4-HO(O)CC <sub>5</sub> H <sub>4</sub> NH] <sub>2</sub> SiF <sub>6</sub>	10	2,785	—	99,1
	30	2,716	—	96,7
	60	2,680	—	95,4



ция препятствовала проведению спектрофотометрических экспериментов.

Как следует из представленных выше данных, степень гидролиза всех изученных «ониевых» гексафторосиликатов стабильно высока, в отдельных случаях она практически достигает количественных значений. Наблюдаемая близость величин  $\alpha$  согласуется с результатами определения значений рН водных растворов соответствующих гексафторосиликатов [9], лежащих в сравнительно узком интервале 2,95–3,15. Высокая степень конверсии ионов  $\text{SiF}_6^{2-}$  в кремниевую кислоту (диоксид кремния) в разбавленных водных растворах предполагает, согласно схемам (1) и (2), эффективное высвобождение фторид-ионов, что, наряду с образованием диоксида кремния, обеспечивает кариеспротекторный эффект изученных соединений. Фиксируемые сравнительно небольшие изменения значений  $C_{\text{Si, гидр}}$  и  $\alpha$  с увеличением времени экспозиции связаны, по-видимому, с наложением эффектов образования поликремниевых кислот (уменьшение  $\alpha$ ) и развития процесса гидролиза (увеличение  $\alpha$ ).

### Выводы

Близость характеристик процесса гидролиза гексафторосиликатов аммония, карбоксипиридиния и дипиридиния — источника образования фторид-ионов и диоксида кремния в разбавленных водных растворах этих солей — позволяет заключить, что гексафторосиликаты с гетероциклическими «ониевыми» катионами по своей потенциальной эффективности в качестве кариеспротекторных агентов не уступают соли аммония. В то же время гетероциклические основания, являющиеся продуктами гидролиза катионов, проявляют различные виды биологической активности [9], что,

в свою очередь, может быть использовано для усиления кариеспротекторного действия соответствующих соединений.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Максимовская Л. Н. Лекарственные средства в стоматологии : справочник / Л. Н. Максимовская, П. И. Рощина. — М. : Медицина, 2000. — 240 с.
2. Ammonium hexafluorosilicate increased acid resistance of bovine enamel and dentine / A. Kawasaki, T. Suge, K. Ishikawa [et al.] // *J. Mat. Sci. Mat. Med.* — 2005. — Vol. 16. — P. 461–466.
3. Ammonium hexafluorosilicate elicits calcium phosphate precipitation and shows continuous dentin tubule occlusion / T. Suge, A. Kawasaki, K. Ishikawa, S. Ebisu // *Dent. Mater.* — 2008. — Vol. 24, N 2. — P. 192–198.
4. 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. — Vol. 24, N 3. — P. 148–152.
5. Antibacterial activity of ammonium hexafluorosilicate solution with antimicrobial agents for the prevention of dentin caries / S. Shibata, T. Suge, T. Kimura [et al.] // *Am. J. Dent.* — 2012. — Vol. 25, N 1. — P. 31–34.
6. Effects of ammonium hexafluorosilicate application on demineralization enamel and dentin of primary teeth / Y. Hosoya, E. Watanabe, K. Tadokoro [et al.] // *J. Oral Science.* — 2012. — Vol. 54, N 3. — P. 267–272.
7. Rosenblatt A. Silver diamine fluoride: a caries “silver-fluoride bullet” / A. Rosenblatt, T. C. M. Stamford, R. Niederman // *J. Dent. Res.* — 2009. — Vol. 88, N 2. — P. 116–125.
8. Induction and morphology of hydroxyapatite, precipitated from metastable simulated body fluids on sol-gel prepared silica / P. Li, K. Nakanishi, T. Kokubo, K. de Groot // *Biomaterials.* — 1993. — Vol. 14, N 13. — P. 963–968.
9. Гексафторосиликаты с гетероциклическими катионами: физико-химические свойства и фармакологическая активность / В. О. Гельмбольдт, В. Е. Кузьмин, В. Ю. Анисимов, О. В. Продан // *Одесский медицинский журнал.* — 2013. — № 1. — С. 6–10.
10. Гельмбольдт В. О. Розчинність у воді «онієвих» гексафторосиликатів з гетероциклическими катионами — потенційних антикарієсних і біоцидних препаратів / В. О. Гельмбольдт, Л. В. Короєва // *Одесский медицинский журнал.* — 2011. — № 6. — С. 11–13.
11. Мышляева Л. В. Аналитическая химия кремния / Л. В. Мышляева,

В. В. Краснощеков. — М. : Наука, 1972. — 212 с.

12. Reexamination of hexafluorosilicate hydrolysis by  $^{19}\text{F}$  NMR and pH measurement / W. F. Finney, E. Wilson, A. Callender [et al.] // *Environ. Sci. Technol.* — 2006. — Vol. 40, N 8. — P. 2572–2577.

13. Urbansky E. T. Fate of fluoro-silicate drinking water additives / E. T. Urbansky // *Chem. Rev.* — 2002. — Vol. 102, N 8. — P. 2837–2854.

14. Гордон А. Спутник химика / А. Гордон, Р. Форд. — М. : Мир, 1976. — 541 с.

### REFERENCES

1. Maksimovskaya L.N., Roshchina P.I. *Drugs in Dentistry: Manual.* Moscow, Meditsina, 2000. 240 p.
2. Kawasaki A., Suge T., Ishikawa K. et al. Ammonium hexafluorosilicate increased acid resistance of bovine enamel and dentine. *J. Mat. Sci. Mat. Med.* 2005; 16: 461–466.
3. Suge T., Kawasaki A., Ishikawa K., Matsuo T., Ebisu S. Ammonium hexafluorosilicate elicits calcium phosphate precipitation and shows continuous dentin tubule occlusion. *Dent. Mater.* 2008; 24(2): 192–198.
4. Shibata S., Suge T., Ishikawa K., Matsuo T. Occlusion of dentin tubules with antibacterial ammonium hexafluorosilicate solution for the prevention of dentin caries. *Am. J. Dent.* 2011; 24(3): 148–152.
5. Shibata S., Suge T., Kimura T., Ishikawa K., Matsuo T. Antibacterial activity of ammonium hexafluorosilicate solution with antimicrobial agents for the prevention of dentin caries. *Am. J. Dent.* 2012; 25(1): 31–34.
6. Hosoya Y., Watanabe E., Tadokoro K., Inoue T., Miyazaki M., Tay F.R. Effects of ammonium hexafluorosilicate application on demineralization enamel and dentin of primary teeth. *J. Oral Science* 2012; 54(3): 267–272.
7. Rosenblatt A., Stamford T.C.M., Niederman R. Silver diamine fluoride: a caries “silver-fluoride bullet”. *J. Dent. Res.* 2009; 88(2): 116–125.
8. Li P., Nakanishi K., Kokubo T., de Groot K. Induction and morphology of hydroxyapatite, precipitated from metastable simulated body fluids on sol-gel prepared silica. *Biomaterials.* 1993; 14(13): 963–968.
9. Gelmboldt V.O., Kuz'min V.Ye., Anisimov V.Yu., Prodan O.V. Hexafluorosilicates with heterocyclic cations: physicochemical properties and pharmacological activity. *Odes'kyi Medychny Zhurnal* 2013; 1: 6–10.
10. Gelmboldt V.O., Koroyeva L.V. Solubility in water of hexafluorosilicates with heterocyclic “onium” cations — po-



tential anticariogenic biocide drugs. *Odes'kyi Medychnyy Zhurnal* 2011; 6: 11-13.

11. Myshlyayeva L.V., Krasnoshekov V.V. Analytical chemistry of silicon. Moscow, Nauka, 1972. 212 p.

12. Finney W.F., Wilson E., Calender A., Morris M.D., Beck L.W. Re-examination of hexafluorosilicate hydrolysis by  $^{19}\text{F}$  NMR and pH measurement. *Environ. Sci. Technol.* 2006; 40(8): 2572-2577.

13. Urbansky E.T. Fate of fluorosilicate drinking water additives. *Chem. Rev.* 2002; 102(8): 2837-2854.

14. Gordon A.J., Ford R.A. The Chemist's Companion, Moscow, Mir, 1976. 541 p.

Поступила 19.12.2012

УДК 575.24/.25(477)

Н. М. Левкович<sup>1</sup>, Н. Г. Горovenko<sup>1, 2</sup>

## ЧАСТОТА РОЗПОВСЮДЖЕННЯ АЛЛЕЛЬНИХ ВАРІАНТІВ \*2 І \*3 ГЕНА CYP2C9 У НАСЕЛЕННЯ УКРАЇНИ

<sup>1</sup> ДУ «Інститут генетичної та регенеративної медицини НАМН України», Київ, Україна,

<sup>2</sup> Національна медична академія післядипломної освіти  
імені П. Л. Шупика, Київ, Україна

УДК 575.24/.25(477)

Н. Н. Левкович<sup>1</sup>, Н. Г. Горovenko<sup>1, 2</sup>

### ЧАСТОТА РАСПРОСТРАНЕНИЯ АЛЛЕЛЬНЫХ ВАРИАНТОВ \*2 И \*3 ГЕНА CYP2C9 У НАСЕЛЕНИЯ УКРАИНЫ

<sup>1</sup> ГУ «Институт генетической и регенеративной медицины НАМН Украины», Киев, Украина,

<sup>2</sup> Национальная медицинская академия последипломного образования имени П. Л. Шупика, Киев, Украина

На основе молекулярно-генетического обследования 918 человек определена распространенность аллельных вариантов \*2 (C430T) и \*3 (A1075C) гена CYP2C9 у жителей Украины. Доказано отсутствие различий в распределении аллельных вариантов \*2 и \*3 гена CYP2C9 среди жителей Украины у лиц разной половой принадлежности и в разных возрастных группах. Выявлено статистически достоверную разницу для генотипа \*2\*2 (T430T) гена CYP2C9 при сопоставлении теоретически ожидаемых частот генотипов по аллельному варианту \*2 гена CYP2C9 с фактически полученными. Проведена сравнительная оценка частоты исследуемых генотипов у жителей Украины и в других этнических группах.

**Ключевые слова:** ген, полиморфизм, CYP2C9, генотип, аллель.

UDC 575.24/.25(477)

N. M. Levkovich<sup>1</sup>, N. G. Gorovenko<sup>1, 2</sup>

### ALLELE FREQUENCY DISTRIBUTION OF CYP2C9 GENE IN UKRAINIAN POPULATION

<sup>1</sup> SI "Institute of Genetic and Regenerative Medicine NAMS of Ukraine", Kiev, Ukraine,

<sup>2</sup> P. L. Shupik National Medical Academy of Post-graduate Education, Kiev, Ukraine

**Introduction.** The frequency of functionally relevant alleles and polymorphisms of genes encoding xenobiotic metabolizing enzymes has wide ethnic variation. Pharmacogenetic studies of the frequency of genotypes and allelic variants \*2 (C430T) and \*3 (A1075C) of CYP2C9 gene were not conducted in Ukraine.

**Materials and methods.** Polymerase chain reaction and restriction fragment length polymorphism were used to determine the genotypes of CYP2C9 in 918 healthy men and women of Ukrainian origin.

**Results and discussion.** On the basis of the molecular-genetic examination it was defined the distribution of allelic variants \*2 (C430T) and \*3 (A1075C) of CYP2C9 gene in the population of Ukraine. There were no significant difference in the distribution of alleles \*2 and \*3 of CYP2C9 gene among the Ukrainians of varying gender and different age groups. There was detect a statistically significant difference for genotype \*2\*2 (T430T) of CYP2C9 gene in the comparison of the theoretically expected genotype frequencies with the receipt. It was conducted a comparative assessment of the CYP2C9 allele frequency in Ukrainian people and the other ethnic groups.

**Conclusion.** Assessment of the distribution of CYP2C9 alleles, important xenobiotic metabolizing enzymes among the Ukrainian population shows similarities to other Caucasians. Examination of the frequencies of this gene, suggest the feasibility of their research before prescribing pharmacotherapy.

**Key words:** gene, polymorphism, CYP2C9, genotype, allele.

На сучасному етапі бурхливого розвитку в медицині набуває новий напрям — фармакогеноміка, основним завданням якої є використання молекулярно-генетичного тестування

пацієнтів для розробки індивідуальних схем лікування та профілактики захворювань [1]. Ефект фармакологічного препарату залежить від його всмоктування, розподілу по тканинах

і клітинах, взаємодії з клітинними органелами, метаболізму та детоксикації. Усі фармакокінетичні перетворення здійснюються за участі білкових молекул, що можуть суттєво від-

