

В. В. Лепский, В. Ю. Анисимов<sup>1</sup>, О. В. Продан<sup>1</sup>, А. П. Левицкий

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ОЦЕНКА ТОКСИЧНОСТИ «ОНИЕВЫХ» ГЕКСАФТОРОСИЛИКАТОВ

ГУ «Институт стоматологии НАМН Украины», Одесса, Украина,

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

УДК 612.084:546.161

В. В. Лепский, В. Ю. Анисимов<sup>1</sup>, О. В. Продан<sup>1</sup>, А. П. Левицкий

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ОЦЕНКА ТОКСИЧНОСТИ «ОНИЕВЫХ» ГЕКСАФТОРОСИЛИКАТОВ

ГУ «Институт стоматологии НАМН Украины», Одесса, Украина,

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

Показано по уровню эритроцитов, аланинаминотрансферазы, содержанию белка, малонового диальдегида, активности лизоцима, эластазы, щелочной фосфатазы в сыворотке крови крыс, находившихся на кариезогенном рационе, практически полное отсутствие токсических эффектов гексафторосиликатов в избранной дозировке (1,36 мг фтора/кг в день) и при аппликационном способе введения. Учитывая более высокую кариезпрофилактическую активность фторосиликатов, превосходящую аналогичную активность фтористого натрия на 35–36 %, можно полагать, что эти препараты займут достойное место в арсенале средств для профилактики кариеса зубов.

**Ключевые слова:** гексафторосиликаты, токсичность, крысы, сыворотка крови.

UDC 612.084:546.161

V. V. Lepskiy, V. Yu. Anisimov<sup>1</sup>, O. V. Prodan<sup>1</sup>, A. P. Levitskiy

EXPERIMENTAL EVALUATION OF "ONIUM" HEXAFLUOROSILICATES TOXICITY

State Establishment "The Institute of Stomatology of the National Academy of Medical Science of Ukraine", Odessa, Ukraine,

<sup>1</sup> The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

Preparations containing fluorine are widely used to prevent main stomatological diseases. In recent years there have been developed new fluorosilicate prophylaxis for dental caries, including biologically active "onium" cations possessing different types of antibacterial activity.

**The aim** of this study was an experimental study in rats on a background of non-toxicity of cariogenic diet designed for use in the practice of dentistry oral gels.

**Materials and methods.** In the experiment there were used fluoride preparations belonging to the mucous-adhesive gels. It was used 56 Wistar white rats. Evaluated 35 days: gain of mass, maintenance in blood the level of red blood cells, protein, lysozyme activity, elastase, alanine transaminase, alkaline phosphatase, and malondialdehyde level.

**Conclusions.** It was revealed almost complete absence of toxic effects in the chosen dosage fluorosilicate (1.36 mg fluorine/kg per day) and the applicator mode of administration. Taking into account the higher caries preventive activity of hexafluorosilicates, superior to similar activity of sodium fluoride by 35–36%, it can be assumed that these drugs will take a worthy place in the arsenal of measures for the prevention of dental caries.

**Key words:** hexafluorosilicates, toxicity, rat, blood serum.

Препараты, содержащие фтор, широко используются для профилактики основных стоматологических заболеваний [1]. В последние годы были предложены и интенсивно изучаются новые фторсодержащие препараты на основе гексафторосиликата аммония и гексафторосиликатов аминокислот, обеспечивающие снижение гиперчувствительности зубов, пролонгированную окклюзию тубул дентина, кислотоустойчивость эмали и дентина, повышающие кристалличность зубной эмали и сохраняющие естественный цвет зубов [2–4].

**Целью** данной работы было экспериментальное ис-

следование на крысах нетоксичности разработанных оральных гелей с гексафторосиликатами, катионы которых проявляют биологическую активность, для использования в практической стоматологии.

### Материалы и методы исследования

В эксперименте использовались фторпрепараты, входящие в состав мукозoadгезивных гелей (МАГ), содержащих, кроме фторпрепарата, 4 % экстракт мяты на 50° спирте (10 %), бензоат натрия (2 %), карбоксиметилцеллюлозу (4 %), дистиллированную воду. В ораль-

ный гель входили следующие фторпрепараты: фторид натрия NaF, гексафторосиликат аммония  $(\text{NH}_4)_2\text{SiF}_6$ , гексафторосиликат хлоргексидина  $(\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{Cl}_2\text{N}_{10})\text{SiF}_6$ , гексафторосиликат полигексаметиленгуанидиния  $(\text{C}_{21}\text{H}_{45}\text{N}_9)(\text{SiF}_6)_{1,5}$ , гексафторосиликат цетилпиридиния  $(\text{C}_{21}\text{H}_{38}\text{N})_2\text{SiF}_6$ , гексафторосиликат пиридоксина  $(\text{C}_8\text{H}_{12}\text{NO}_3)_2\text{SiF}_6$ .

Для исследования безвредности фторсодержащих гелей использовали 56 белых крыс линии Вистар обоих полов, в возрасте 1,5 мес. и средней живой массы  $(150 \pm 10)$  г. При этом у 49 крыс был кариезогенный рацион Стефана (КГР),



а 7 интактных животных, получавших стандартный рацион вивария, служили контролем. Как показатели безвредности рассматривали: прирост живой массы за 35 дней опыта, содержание эритроцитов в крови, уровень белка в сыворотке крови (метод Лоури [5]), активность лизоцима (бактериолитический метод [6]), содержание показателя перекисного окисления липидов — малонового диальдегида (МДА) [7], активность протеолитического фермента эластазы — маркера воспаления [7], активность «печеночного» маркера — фермента аланинтрансаминазы (АЛТ) [8], активность щелочной фосфатазы (ЩФ) — маркера холестаза [9].

Крысы опытных групп получали ежедневные аппликации мукозаадгезивных гелей по 0,3 мл, которые наносили на зубы и десна ежедневно за 30 мин до еды в течение 35 дней. По истечении этого срока крыс умерщвляли под тиопенталовым наркозом (20 мг/кг) путем тотального кровопускания из сердца.

### Результаты исследования и их обсуждение

В табл. 1 представлены результаты влияния оральных гелей, содержащих фторпрепараты, на прирост живой массы животных за 35 дней, из которых видно, что КГР увеличивает прирост в 1,5 раза. Большинство фторпрепаратов прирост достоверно снижают, однако он все равно остается выше, чем у крыс, получавших стандартный рацион. Исключение составляет группа крыс, получавших аппликации геля, содержащего гексафторосиликат цетилпиридиния (группа 7). Такой неожиданный эффект, возможно, обусловлен присутствием катиона цетилпиридиния, обладающего антимикробными и детергентными свойствами. Тем не менее, для уточнения механизма увеличения прирос-

та живой массы под влиянием соединения цетилпиридиния необходимы дополнительные исследования.

В табл. 1 также представлены результаты содержания эритроцитов в крови крыс, получавших аппликации гексафторосиликатов. Почти во всех

случаях гексафторосиликаты не оказывают существенного влияния на уровень эритроцитов в крови, за исключением крыс 6-й и 7-й групп, у которых аппликации вызвали достоверное его увеличение.

В табл. 2 представлены результаты содержания общего

Таблица 1

### Влияние гексафторосиликатов на прирост живой массы и уровень эритроцитов в крови крыс, находившихся на кариезогенном рационе

Группа	Прирост массы за 35 дней, г	Эритроциты, 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 <sub>1</sub> >0,05	4,39±0,08 p>0,05; p <sub>1</sub> >0,05
4. КГР + (NH <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> SiF <sub>6</sub>	53,6±5,1 p>0,05; p <sub>1</sub> <0,05	3,96±0,12 p>0,05; p <sub>1</sub> <0,05
5. КГР + (C <sub>22</sub> H <sub>32</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>10</sub> )SiF <sub>6</sub>	52,2±5,5 p>0,05; p <sub>1</sub> <0,05	4,42±0,36 p>0,05; p <sub>1</sub> >0,05
6. КГР + (C <sub>21</sub> H <sub>45</sub> N <sub>9</sub> )(SiF <sub>6</sub> ) <sub>1,5</sub>	55,7±6,0 p>0,05; p <sub>1</sub> >0,05	5,24±0,05 p<0,01; p <sub>1</sub> <0,01
7. КГР + (C <sub>21</sub> H <sub>38</sub> N) <sub>2</sub> SiF <sub>6</sub>	112,9±10,8 p<0,03; p <sub>1</sub> <0,05	5,14±0,18 p<0,05; p <sub>1</sub> <0,05
8. КГР + (C <sub>8</sub> H <sub>12</sub> NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> SiF <sub>6</sub>	61,1±6,4 p>0,05; p <sub>1</sub> >0,05	4,58±0,51 p>0,05; p <sub>1</sub> >0,05

Примечание. В табл. 1–4: p — показатель достоверности отличий от группы 1; p<sub>1</sub> — показатель достоверности отличий от группы 2.

Таблица 2

### Влияние гексафторосиликатов на содержание белка и активность лизоцима в сыворотке крови крыс, находившихся на кариезогенном рационе

Группа	Белок, мг/мл	Лизоцим, ед/кг
1. Норма	42,5±1,3	134,9±11,3
2. КГР	40,5±1,5 p>0,05	109,0±7,8 p>0,05
3. КГР + NaF	39,7±2,0 p>0,05; p <sub>1</sub> >0,05	112,6±9,8 p>0,05; p <sub>1</sub> >0,05
4. КГР + (NH <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> SiF <sub>6</sub>	39,7±2,5 p>0,05; p <sub>1</sub> >0,05	127,3±11,7 p>0,05; p <sub>1</sub> <0,05
5. КГР + (C <sub>22</sub> H <sub>32</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>10</sub> )SiF <sub>6</sub>	39,1±3,1 p>0,05; p <sub>1</sub> >0,05	121,6±12,3 p>0,05; p <sub>1</sub> >0,05
6. КГР + (C <sub>21</sub> H <sub>45</sub> N <sub>9</sub> )(SiF <sub>6</sub> ) <sub>1,5</sub>	41,4±1,9 p>0,05; p <sub>1</sub> >0,05	122,3±12,8 p>0,05; p <sub>1</sub> >0,05
7. КГР + (C <sub>21</sub> H <sub>38</sub> N) <sub>2</sub> SiF <sub>6</sub>	41,5±0,9 p>0,05; p <sub>1</sub> >0,05	115,0±9,2 p>0,05; p <sub>1</sub> >0,05
8. КГР + (C <sub>8</sub> H <sub>12</sub> NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> SiF <sub>6</sub>	38,3±1,8 p>0,05; p <sub>1</sub> >0,05	109,4±12,1 p>0,05; p <sub>1</sub> >0,05



**Влияние гексафторосиликатов на уровень маркеров воспаления в сыворотке крови крыс, находившихся на кариесогенном рационе**

Группа	МДА, ммоль/л	Эластаза, 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 <sub>1</sub> >0,05	178,9±12,9 p>0,05; p <sub>1</sub> >0,05
4. КГР + (NH <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> SiF <sub>6</sub>	0,27±0,02 p<0,01; p <sub>1</sub> >0,05	156,9±9,6 p>0,05; p <sub>1</sub> <0,05
5. КГР + (C <sub>22</sub> H <sub>32</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>10</sub> )SiF <sub>6</sub>	0,22±0,01 p>0,05; p <sub>1</sub> >0,05	174,8±13,3 p>0,05; p <sub>1</sub> >0,05
6. КГР + (C <sub>21</sub> H <sub>45</sub> N <sub>9</sub> )(SiF <sub>6</sub> ) <sub>1,5</sub>	0,23±0,03 p>0,05; p <sub>1</sub> >0,05	158,1±12,5 p>0,05; p <sub>1</sub> <0,05
7. КГР + (C <sub>21</sub> H <sub>38</sub> N) <sub>2</sub> SiF <sub>6</sub>	0,23±0,08 p>0,05; p <sub>1</sub> >0,05	193,5±13,1 p<0,05; p <sub>1</sub> >0,05
8. КГР + (C <sub>8</sub> H <sub>12</sub> NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> SiF <sub>6</sub>	0,21±0,01 p>0,05; p <sub>1</sub> >0,05	163,1±17,1 p>0,05; p <sub>1</sub> <0,05

Таблица 4

**Влияние гексафторосиликатов на уровень аланинтрансферазы и щелочной фосфатазы в сыворотке крови крыс, находившихся на кариесогенном рационе**

Группа	АЛТ, мк-кат/л	ЩФ, 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>0,05; p <sub>1</sub> <0,01	5,53±0,70 p>0,05; p <sub>1</sub> <0,05
4. КГР + (NH <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> SiF <sub>6</sub>	0,44±0,04 p>0,05; p <sub>1</sub> <0,05	5,31±0,42 p>0,05; p <sub>1</sub> <0,05
5. КГР + (C <sub>22</sub> H <sub>32</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>10</sub> )SiF <sub>6</sub>	0,48±0,04 p>0,05; p <sub>1</sub> >0,05	11,62±2,15 p<0,05; p <sub>1</sub> <0,01
6. КГР + (C <sub>21</sub> H <sub>45</sub> N <sub>9</sub> )(SiF <sub>6</sub> ) <sub>1,5</sub>	0,53±0,07 p>0,05; p <sub>1</sub> >0,05	6,06±1,03 p>0,05; p <sub>1</sub> <0,05
7. КГР + (C <sub>21</sub> H <sub>38</sub> N) <sub>2</sub> SiF <sub>6</sub>	0,50±0,04 p>0,05; p <sub>1</sub> >0,05	6,63±0,69 p>0,05; p <sub>1</sub> <0,05
8. КГР + (C <sub>8</sub> H <sub>12</sub> NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> SiF <sub>6</sub>	0,55±0,09 p>0,05; p <sub>1</sub> >0,05	6,84±1,49 p>0,05; p <sub>1</sub> <0,05

белка и активности лизоцима в сыворотке крови крыс. Как видно, оба показателя не отличаются достоверно от показателей контроля, что может свидетельствовать о безвредности использованных нами фторпрепаратов в указанной дозировке и при аппликационном способе применения.

В табл. 3 представлены результаты определения в сыворотке крови крыс уровня биохимических маркеров воспаления — содержание МДА и активность эластазы. Из этих данных видно, что КГР вызывает достоверное увеличение уровня обоих показателей, что, в свою очередь, может указывать на способность высокосахарозной диеты вызывать системное воспаление, в патогенезе которого решающую роль играет дисбиоз [10]. Аппликации гелей, содержащих фторпрепараты, оказывают защитный эффект, достоверно снижая в большинстве случаев активность эластазы.

В табл. 4 представлены результаты определения «печеночного» маркера (АЛТ), повышение уровня которого свидетельствует о возможном развитии воспалительно-дистрофических процессов в гепатобилиарной системе. У крыс, получавших фторпрепараты, активность АЛТ снижается.

Что же касается активности ЩФ, то ее уровень в сыворотке крови крыс почти не изменяется, за исключением животных 5-й группы, у которых он увеличивается вдвое, возможно, за счет эффекта хлоргексидина.

### Выводы

Проведенные исследования показали практически полное отсутствие токсических эффектов гексафторосиликатов в избранной дозировке (1,36 мг фтора/кг в день) и при аппликационном способе введения.

Учитывая более высокую кариеспрофилактическую ак-

тивность гексафторосиликатов, превосходящую аналогичную активность фторида натрия на 35–36 %, можно полагать, что эти препараты займут достойное место в арсенале средств для профилактики кариеса зубов.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Применение фторидов в стоматологии (медицинские и организационные аспекты) / Л. Ю. Лошакова,

В. М. Ивойлов, Г. Ф. Киселев [и др.]. — Кемерово : КемГМА, 2007. — 179 с.

2. Ammonium hexafluorosilicate elicits calcium phosphate precipitation and shows continuous dentin tubule occlusion / T. Suge, A. Kawasaki, K. Ishikawa [et al.] // Dent. Mater. — 2008. — Vol. 24, N 2. — P. 192–198.

3. Antibacterial activity of ammonium hexafluorosilicate solution with antimicrobial agents for the prevention of dentine caries / S. Shibata, T. Suge, T. Kimura [et al.] // Am. J. Dent. — 2012. — Vol. 25, N 1. — P. 31–34.



4. Барсилян Н. А. Обтурирующее влияние гексафторосиликатов некоторых аминокислот на дентинные каналцы (экспериментальное исследование) : автореф. дис. на соискание учен. степени канд. мед. наук : 14.00.12 «Стоматология» / Н. А. Барсилян. – Ереван, 2013. – 22 с.

5. Protein measurement with Folin phenol reagent / O. H. Lowry, N. J. Rosebrough, A. L. Farr [et al.] // Biol. Chem. – 1951. – Vol. 193. – P. 265–275.

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

7. Биохимические маркеры воспаления тканей ротовой полости : метод. рекомендации / А. П. Левицкий, О. В. Деньга, О. А. Макаренко [и др.]. – Одесса, 2010. – 16 с.

8. Горячковский А. М. Клиническая биохимия в лабораторной диагностике / А. М. Горячковский. – 3-е изд. – Одесса : Экология, 2005. – 616 с.

9. Экспериментальные методы исследования стимуляторов остеогенеза : метод. рекомендации / А. П. Левицкий, О. А. Макаренко, О. В. Деньга [и др.]. – К. : ГФЦ, 2005. – 50 с.

10. 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.

## REFERENCES

1. Loshakova L.Yu., Ivoylov V.M., Kiselev G.F., Chernov S.V., Pytkov A. I., Kuprina I.V., Troitskaya T.S. *Primenenie ftoridov v stomatologii (meditsinskie i organizatsionnye aspekty)* [The use of fluorides in dentistry (medical and organizational aspects)]. Kemerovo, KemGMA, 2007. 179 p.

2. Suge T., Kawasaki A., Ishikawa K., Matsuo T., Ebisu S. Ammonium hexafluorosilicate elicits calcium phosphate precipitation and shows continuous dentin tubule occlusion. *Dental materials* 2008; 24 (2): 192-198.

3. Shibata S., Suge T., Kimura T., Ishikawa K., Matsuo T. Antibacterial activity of ammonium hexafluorosilicate solution with antimicrobial agents for the prevention of dentine caries. *American journal of dentistry* 2012; 25 (1): 31-34.

4. Barsikyan N.A. *Obturiruyushcheye vliyaniye geksafторосиликатов nekотorykh aminokislot na dentinnye kanal'tsy (eksperimental'noye issledovaniye)* [Hexafluorosilicate occlusive effect of some amino acids on the dentinal tubules (experimental study)]. Abstract of dissertation for candidate of medical sciences. Erevan, 2013. 22 p.

5. Lowry O.H., Rosebrough N.J., Farr A.L., Randall R.J. Protein measurement with Folin phenol reagent. *The Journal of biological chemistry*. 1951; 193: 265-275.

6. Levitskiy A. P. *Lizotsim vmesto antibiotikov* [Lysozyme instead of antibiotics]. Odessa, KP OGT; 2005. 74 p.

7. Levits'kiy A.P., Den'ga O.V., Makarenko O.A., Demyanenko S.A., Ros-sakhanova L.N., Knava O.E. *Biokhimi-cheskie markery vospaleniya tkaney rotovoy polosti* [Biochemical markers of inflammation of the tissues of the oral cavity]. Odessa, KP "Odes'ka mis'ka drukarnya", 2010. 16 p.

8. Goryachkovskiy A.M. *Klinicheskaya biokhimiya v laboratornoy diagnostike* [Clinical chemistry in laboratory diagnosis]. Odessa, Ekologiya, 2005. 616 p.

9. Levitskiy A.P., Makarenko O.A., Den'ga O.V. *Ekspериментальnye metody issledovaniya stimulyatorov osteogeneza* [Experimental methods for the study of osteogenesis stimulators]. Kiev, GFC; 2005. 50 p.

10. Levitskiy A.P., Makarenko O.A., Selivanskaya I.A. *Fermentativnyy metod opredeleniya disbioza polosti rta dlya skринinga pro- i prebiotikov: metodicheskie rekomendatsii* [Enzymatic methods for determination of oral dysbiosis for screening pro- and prebiotics: method guidelines]. Kiev, GFC, 2007, 26 p.

Поступила 21.04.2015

Рецензент д-р мед. наук,  
проф. Я. В. Рожковский

УДК 615.451.3+615.032

М. І. Федоровська

## ХАРАКТЕРИСТИКА ЛОСЬЙОНІВ ЯК ЛІКАРСЬКОЇ ФОРМИ

Івано-Франківський національний медичний університет, Івано-Франківськ, Україна

УДК 615.451.3+615.032

М. И. Федоровская

### ХАРАКТЕРИСТИКА ЛОСЬОНОВ КАК ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ

Ивано-Франковский национальный медицинский университет, Ивано-Франковск, Украина

Лосьоны — перспективная лекарственная форма (ЛФ), которая широко используется в дерматологии и косметологии. Ныне не существует единой трактовки лосьонов как ЛФ, поэтому в статье представлены данные Государственной Украинской, Европейской, Британской и Японской Фармакопей и других нормативных документов относительно определения и характеристики лекарственных и косметических лосьонов. Дополнительно в материалах изображена классификация ЛФ по различным классификационным характеристикам. Описаны особенности состава вспомогательных, активнoдействующих и лекарственных веществ косметических и лекарственных лосьонов, предназначенных для профилактики и терапии дерматологических заболеваний.

**Ключевые слова:** лосьоны, лекарственная форма, лекарственные косметические средства.

UDC 615.451.3+615.032

M. I. Fedorovska

### CHARACTERISTICS OF LOTIONS AS DOSAGE FORM

Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine

Lotions are the most spread liquid cosmetics, which perform a variety of cosmetic functions — cleansing, moisturizing, bleaching, regenerating etc. In medicine lotions found themselves as promising drugs that exhibit anti-inflammatory, astringent, regenerating, anti-microbial, anti-seborrhean etc.

