



УДК 616.314.76:66.063.5

## СТОМАТОЛОГИЧЕСКИЙ МАТЕРИАЛ НА ОСНОВЕ ГИДРОКСИАПАТИТА И АРГИНИНА ДЛЯ РЕМИНЕРАЛИЗАЦИИ ЗУБОВ И ЛЕЧЕНИЯ ГИПЕРЕСТЕЗИИ

**Б.В. ТРИФОНОВ, Е.А. КУЗЬМИНА  
А.А. КОПЫТОВ, М.А. ЛАЗЕБНАЯ  
Ю.Р. КОЛОБОВ, Г.В. ХРАМОВ  
Е.Г. КОЛОБОВА, Е.А. ГРЕБЦОВА**

*1) Белгородский государственный  
национальный исследовательский  
университет*

*e-mail: tryfonov@bsu.edu.ru*

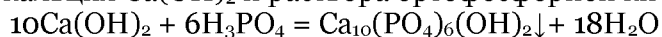
В соответствии с разрабатываемыми методиками диагностики усовершенствуются и материалы, применяемые в различных областях стоматологии. Уменьшение проницаемости эмали на этапе первичной деминерализации – один из актуальных вопросов современной стоматологии. Динамика исследования этиопатогенеза кариеса диктует необходимость создания композиции, обладающей, как минимум, двумя качествами: достаточной текучестью для выполнения микродефектов твёрдых тканей зубов, а также способностью предотвращать возникновение новых дефектов и восстанавливать ранее повреждённые ткани.

Ключевые слова: гидроксиапатит, аргинин, реминерализация, гиперчувствительность зубов.

Одним из важных направлений современного стоматологического материаловедения является разработка биоматериалов на основе фосфатов кальция и, прежде всего, с использованием гидроксиапатита (ГАП)  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ . Искусственные материалы на основе «чистого» ГАП признаны абсолютно биосовместимыми. В костной и зубной ткани ГАП присутствует в виде пластин длиной ~40-60 нм, шириной 20-30 нм и толщиной 1,5-5 нм, поэтому получение именно нанокристаллического гидроксиапатита позволяет увеличить его биохимическую активность и проникающую способность.

Существует ряд способов получения гидроксиапатита методом осаждения из растворов солей. Однако полученный подобным образом ГАП содержит примеси исходных компонентов, что может вызывать отрицательные реакции организма при использовании его в качестве биоматериала.

Наиболее предпочтительным является синтез данного вещества методом осаждения из водных растворов исходных ингредиентов – насыщенного раствора гидроксида кальция  $\text{Ca}(\text{OH})_2$  и раствора ортофосфорной кислоты  $\text{H}_3\text{PO}_4$  [1, 2, 3]:



По предложенному способу получается чистый гидроксиапатит без примесей исходных компонентов. Продуктом синтеза является 2–3%-ная гидродисперсия наноразмерного гидроксиапатита в виде кристаллов длиной около 100 нм и шириной 5-15 нм. Условия синтеза (концентрация исходных компонентов, скорость их смешивания, порядок прибавления и др.) определяют свойства конечного продукта. Доказано, что с увеличением скорости смешивания реагентов наблюдается уменьшение размера частиц и изменение габитуса кристаллов – от дискообразной до игловидной [4].

Исследуя изотропию составов, планируемых восстанавливать дефекты костных (твёрдых) тканей, было установлено, что в биологических средах из ряда кальциевых фосфатов (брушит, в-трикальцийфосфат, ГАП) гидроксиапатит в меньшей степени подвержен резорбции [5]. Именно с целью повышения резорбируемости и, следовательно, биоактивности необходимо добиваться наноразмерности кристаллов ГАП, что и обуславливает особую ценность применяемых технологий.

Имея целью сохранение и восстановление эмали зубов требуется создание эффективных средств предотвращающих или снижающих воздействие на нее повреждающих агентов. В кристаллической решетке биологических апатитов имеются вакантные места и дефекты (пункты отсутствия атомов или колонок атомов), так называемые дислокации. Присутствующая «отдельная» колонка атомов, без части кристаллической решетки, является причиной проникновения различных кислот в твёрдые ткани зуба вдоль оси кристалла со скоростью 500 ангстрем/сек. Для предупреждения колебания концентрации ионов необходимо создать условия, обуславливающие восстановление структуры эмали. Особую роль в этом выполняет ее органический матрикс, в состав которого входит кальций-связывающий белок, необходимый для нук-

леации и регулирования роста кристаллов. Ионы кальция и фосфора, встраиваясь в дислокации, удерживаются органическим матриксом, снижая возможность проникновения кислот в межкристаллическое пространство.

Во всех случаях проблема повышенной чувствительности зубов возникает при обнажении дентинных канальцев. Следовательно, больший терапевтический эффект будет у препарата глубже проникающего и полнее выполняющего просвет дентинных канальцев. Химическая промышленность предлагает лицам, страдающим гиперестезией, препараты различные по составу, однако динамический контроль в отдалённые сроки, как правило, демонстрирует их незначительную эффективность. Связано это с тем, что гиперестезия, наблюдаемая при различных заболеваниях твердых тканей зубов, лечатся однотипно и чаще всего втиранием паст в чувствительные участки зубов или покрытием этих участков фторсодержащим лаком. Между тем, правильно было бы планировать профилактические мероприятия и лечение гиперестезии, учитывая этиопатогенез заболевания, которое она сопровождает.

**Цель исследования.** Определить клиническую эффективность разработанной композиции на основе наноразмерного гидроксиапатита и аргинина, как препарата, создающего условия, предотвращающие возникновение дефектов твёрдых тканей зубов и лечения гиперестезии.

**Задача 1.** Разработать сбалансированный состав композиции.

**Материалы и методы.** 30 зубов, удалённых по ортодонтическим показаниям, распиливали поперечно, апикальное эмалево-дентинной границы. Перед нанесением водно-спиртовой композиции распил обрабатывали по методике, разработанной на кафедре стоматологии. Дентин с открытыми дентинными канальцами пропитывали композицией с различным содержанием ГАП от 0,1 до 5,5% (рис. 1–4). Степень выполнения просвета дентинных канальцев исследовали при помощи электронного микроскопа Quanta 2000.

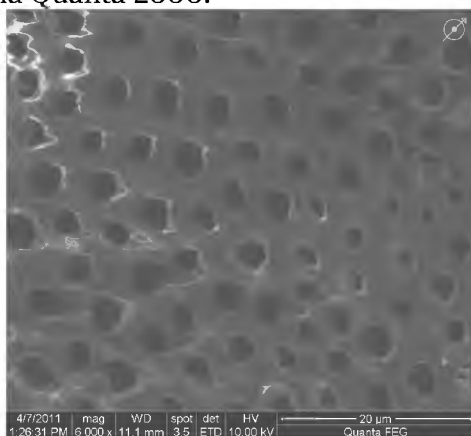


Рис. 1. Обработанный распил зуба до нанесения водно-спиртовой композиции. Открытые дентинные канальца

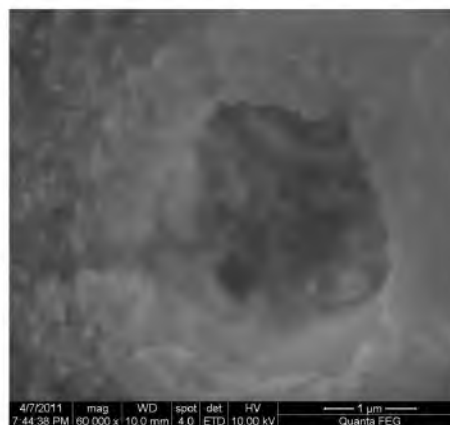


Рис. 2. На дентин нанесли водно-спиртовую композицию с содержанием ГАП менее 0,5%. Просвет дентинного канальца зияет

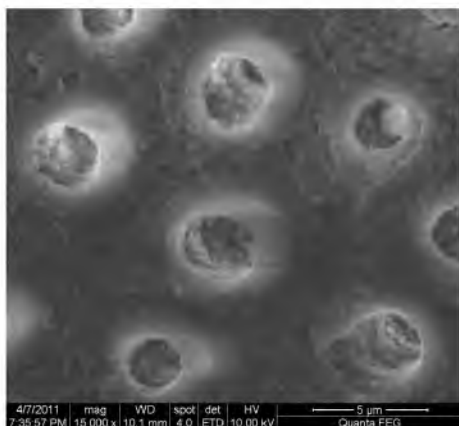


Рис. 3. На дентин нанесли водно-спиртовую композицию с содержанием ГАП 1,5%. Просветы дентинных канальцев частично выполнены

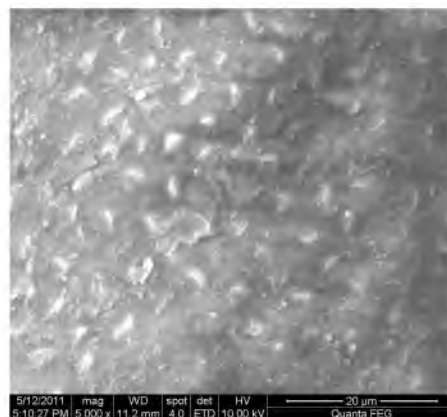


Рис. 3. На дентин нанесли водно-спиртовую композицию с содержанием ГАП 2,5%. Просветы дентинных канальцев закрыты с образованием защитного покрытия на поверхности распила



Дальнейшие исследования показали, что при нанесении на распил водно-спиртовой дисперсии (композиции), содержащей 3,5-5,5% ГАП, при закрытии дентинных канальцев защитное покрытие на поверхности распила не образовывалось. А увеличение доли одноатомных спиртов, в качестве добавок, посредством которых регулировалась текучесть (проникающую способность), не приносило ожидаемого эффекта.

Для определения интенсивности выделения ионов кальция и фосфора образцы композиции, упакованные в фильтровальную бумагу, помещали в дистиллированную воду при температуре 37°C. Динамику выделения ионов кальция исследовали методом потенциометрирования относительно селективного электрода универсального рН-метра. Выделение фосфора из образцов исследовали с помощью спектрофотометра UNICO-2100 методом фотометрирования окрашенных фосфор-молибденовых комплексов, полученных по методике определения фосфора в низких концентрациях. Растворы анализировались после экспозиции в течение 24, 48 и 72 часов, а также в отдалённые сроки через 1, 2, и 3 месяца. Интенсивное выделение кальция и фосфора из образцов в воду отмечалось в объёмах с образцами содержащих ГАП от 2,0% до 2,5%. В объёмах воды, содержащих образцы с концентрацией ГАП от 3,0% до 5,5%, не выявлено достоверного увеличения выделения ионов по сравнению с объёмами, в которые были помещены образцы композиции с содержанием ГАП от 2,0% до 2,5%.

#### **Задача 2. Клинические исследования.**

На следующем этапе в исследовании участвовало 60 добровольцев, не страдающих кариесом, предъявлявших жалобы на повышенную чувствительность зубов. Из добровольцев были сформированы три равные группы. Чувствительные зубы добровольцев первой группы обрабатывали исследуемой композицией, зубы добровольцев иных групп обрабатывали препаратами «D/Sense Crystal» и «VivaSens». Клиническую эффективность определяли путём измерения электровозбудимости дентина [6] на треть, десятое посещение и в отдалённые сроки – через шесть месяцев (табл.1).

Таблица 1

#### **Динамика изменения электровозбудимости дентина, измеренная в мкА, в зависимости от кратности нанесения составов, применяемых при лечении гиперестезии**

	3-е нанесение	7-10 нанесение	контроль через 6 месяцев
Композиция	5,5 – 6,0	-*	5,0 – 5,5
«D/Sense Crystal»	3,5 – 4,0	5,5 – 6,0	5,0 – 5,5
«VivaSens»	4,0 – 4,5	6,0 – 7,0	4,5 – 5,0

\* – 7-10 нанесения не потребовалось в связи с достижением искомого клинического результата после 3-го нанесения.

Длительность воздействия композиции определялась динамическим сравнением изменения индексов ИРГЗ и ИИГЗ после окончания лечения и в отдалённые сроки – через шесть месяцев (табл.2).

Таблица 2

#### **Динамика изменения показателей гиперестезии в зависимости от применяемых препаратов**

Препарат	Предложенный состав		«D/Sense Crystal».		«VivaSens».	
	Окончание лечения	Контроль через 6 месяцев	Окончание лечения	Контроль через 6 месяцев	Окончание лечения	Контроль через 6 месяцев
ИРГЗ, %	7,14 ± 1,3	14,28 ± 2,3	8,51 ± 1,5	15,72 ± 2,8	6,9 ± 1,2	17,13 ± 6,4
ИИГЗ, баллы	1	1	1	1	1	1,3

При изучении динамики электровозбудимости и индексов, характеризующих интенсивность и распространённость гиперестезии в процессе лечения пациентов с использованием разработанной композиции, было выявлено: стойкий клинический эффект, наблюдавшийся у всех пациентов после 5-6 нанесения композиции, не снижавшийся в отдалённые сроки по истечению 6 месяцев.

По динамике проявления клинического эффекта предлагаемая композиция не уступает ведущим зарубежным и отечественным образцам фторсодержащих зубных паст и гелей, наиболее часто применяемых для лечения гиперестезии в современной практике. Кроме того, изучая пролонгированность клинического эффекта в сопоставлении с данными, полученными в процессе исследования и изучения литературы, можно планировать успешную коммерциализацию разработанного продукта. К прочему, 68,3 % наблюдавшихся лиц отметили осветление тканей зубов и существенное улучшение блеска эмали, что косвенно свидетельствует об активном реминерализующем и оздоравливающем воздействии композиции на твердые ткани зубов.

При воздействии кислых агентов полости рта на твердые ткани зубов в кристаллах гидроксиапатита возникают электрохимические дефекты. Для защиты эмали и нанесенного слоя наноразмерного ГАП в предлагаемую композицию введен аргинин, являющийся основной аминокислотой. В слабощелочных и нейтральных растворах аргинин образует цвиттер-ион, определяющий высокую буферную емкость раствора (амфолит). Благодаря способности к выборочной ионизации аргинин противодействует изменению рН при добавлении кислоты или основания: в присутствии кислот принимает на себя протоны, удаляя последние из раствора, и противодействует повышению его кислотности; при добавлении оснований высвобождает ионы водорода в раствор, препятствуя возрастанию рН, и тем сохраняя его равновесие. Эти уникальные свойства аргинина проявляются при нанесении препарата, содержащего аргинин, на поверхность эмали и дентина (среда от сильнокислой до слабощелочной). Так, при попадании в дентинные канальца или микродефект аргинин образует комплексное соединение, оседающее в микродефекте и перекрывающее доступ раздражающих веществ, что сразу же после применения композиции освобождает пациента от болевых ощущений.

Составленная композиция, содержащая в качестве основных компонентов наноразмерный ГАП и аргинин, решает сразу несколько задач: закупоривает микродефект, изолирует и защищает рецепторы от воздействия химических и температурных раздражителей – возбудителей боли, нейтрализует вызывающие смещение электрохимического равновесия вещества, пролонгировано выделяет кальций и фосфор, реминерализирует и укрепляет твердые ткани зуба. Водно-спиртовая основа суспензии способствует быстрому проникновению препарата в гидрофильную систему твердых тканей, испарению растворителя и щадящему осушению дефекта, предотвращая дегидратацию тканей зубов, что бывает причиной повышения чувствительности зубов после применения лаков на безводной основе [7].

Белый цвет композиции предотвращает нежелательное окрашивание дентина. Благодаря сбалансированным реологическим свойствам суспензия легко наносится тонким слоем, как на открытые участки зуба, так и в глубокие полости, и при подсушивании формирует запечатывающие пробки, являясь превосходным «строительным материалом» для укрепления эмали и при образовании вторичного дентина.

Применение композиции не требует дополнительного обучения врача-стоматолога или его помощника она проста в применении и нет необходимости исполнения особых требований, т.е. предварительной подготовки. Поверхность зуба, предназначенного для обработки, чистят, сушат воздушной струей. С помощью браса наносят композицию и тщательно, без особых усилий, втирают в дефект, сушат воздушной струей. Для получения стойкого эффекта процедуру нанесения следует проводить курсами 1-2 раза в течение 3-4 дней 1-2 раза в год.

**Вывод.** При изучении терапевтических свойств разработанной наноразмерной композиции проявился синергетический эффект взаимодействия ГАП и аргинина, выразившийся в значительно более раннем снижении электровозбудимости дентина при длительно не увеличивающихся значениях индексов гиперчувствительности зубов.

### Литература

1. Влияние параметров синтеза на свойства наноструктурного гидроксилапатит/Е.А. Гребцова [и др.]// «Проведение научных исследований в области наносистем и материалов: мат. Всеросс. Конф. С элементами научной школы для молодежи. – Белгород: Изд-во БелГУ, 2009, с.22-23



2. Влияние параметров синтеза на свойства наноструктурного гидроксилапатит/ Е.А. Гребцова [и др.]//«Проведение научных исследований в области наносистем и материалов: мат. Всеросс. Конф. С элементами научной школы для молодежи. – Белгород: Изд-во БелГУ, 2009 с.22-23
3. Carlisle, E.M. Silicon: A possible factor in bone calcification [Text] // Science. – 1970.- vol 167. –р. 279-280
4. Патент 2342319 RU Способ формирования наноразмерного гидроксилапатита / Волковняк Н.Н., Иванов М.Б., Колобов Ю.Р. и др. – от 30.07.2008.
5. Баринов, С.М. Биокерамика на основе фосфатов кальция./С.М. Баринов, В.С. Комлев. – Москва, 2010 г.
6. Рубин, Л.Р. Электроодонтодиагностика: учебник./Л.Р. Рубин// М.: Медицина, 1976 – 135 с.
7. Заявка № 2011144060 на изобретение «Стоматологический состав для лечения гиперестезии зубов», Авторы: Трифонов Б.В., Кузьмина Е.А., Копытов А.А., Храмов Г.В., Колобова Е.Г. и др. Патентообладатель: НИУ БелГУ.

## **DENTAL MATERIALS BASED ON HYDROXYAPATITE AND REMINERALIZE TEETH FOR ARGININE AND TREATMENT OF HYPERESTHESIA**

**B.V. TRIFONOV, E.A. KUZMINA  
A.A. KOPYTOV, M.A. LAZEBNAYA  
Y.R. KOLOBOV, G.V. HBAVMOV  
E.G. KOLOBOVA, E.A. GBEFTSOVA**

*Belgorod National  
Research University*

*e-mail: tryfonov@bsu.edu.ru*

In accordance with the technique of diagnosis improved and materials used in various fields of dentistry. Decrease the permeability of enamel demineralization in primary – one of the most pressing issues in modern dentistry. Dynamics study the pathogenesis of dental caries requires a composition having at least two qualities: sufficient fluidity for microdefects hard tissues of teeth, as well as the ability to prevent the emergence of new defects and recover the previously damaged tissue.

Key words: hydroxyapatite, arginine, remineralization, hypersensitivity of teeth.