

## ПЕРСПЕКТИВИ ОДЕРЖАННЯ ТА ВИКОРИСТАННЯ НАНОЧАСТОК ГІДРОКСІПАТИТУ СТРОНЦІЮ ДЛЯ ПРОФІЛАКТИКИ І ЛІКУВАННЯ ПІДВИЩЕНОЇ СТЕРТОСТІ ЗУБІВ

*У роботі описано спосіб отримання наночастинок гідроксіпатиту стронцію для профілактики і лікування підвищеної стертості зубів з мінімальними розмірами первинних частинок із високим ступенем агрегації та проникнення наночастинок у кристалічну решітку емалі зубів, завдяки чому забезпечується підвищення щільності емалевого шару, ефективності лікування і профілактики підвищеної стертості зубів. На основі запропонованого способу розроблено протокол дослідження зразків зубів з підвищеною стертістю для оцінки проникнення і фіксації наночастинок на поверхні емалі зуба. Використання цього способу в стоматологічній практиці дозволить підвищити ефективність лікування і профілактики підвищеної стертості зубів за рахунок подальшого включення в комплекс лікувальних заходів у вигляді аплікацій, мазей і гелів.*

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** стертість, отримання наночастинок, наночастки на основі гідроксіпатиту стронцію.

ВСТУП. Незважаючи на достатню увагу вітчизняних і зарубіжних учених щодо профілактики і лікування підвищеної стертості зубів, зазначена проблема на сьогодні залишається актуальною. Актуальність проблеми зумовлена тим, що при підвищеній стертості зубів відбуваються зміни не тільки висоти коронкової частини зубів, а також у скронево-нижньощелепному суглобі, що призводить до змін міостатичних рефлексів, і, що важливо, зменшується висота центральної оклюзії та змінюються морфологія самих зубів, товщина емалевого шару і структура емалі.

Пошуки можливості відновлення структури емалі, яка втрачена за рахунок функції, профілактика її втрати або призупинення патологічного процесу на рівні його виявлення є найбільш перспективним і актуальним напрямком у стоматології.

Тканини зуба найбільш мінералізовані в організмі людини. Можливість відновлення структури, яка втрачена за рахунок функції, профілактика її втрати або призупинення патологічного процесу на рівні його виявлення – найбільш перспективний і актуальний напрямок у розробці стоматологічних матеріалів [3]. У більшості випадків вивчають можливість в експериментальних умовах біоміметичного росту кристалів на поверхні зубного дентину при різних способах його обробки [4].

© I. М. Ткаченко, О. О. Роговцов, 2012.

В останні два десятиліття в наукову лексику стрімко "ввірвався" ряд нових слів із префіксом "нано": наноструктура, нанотехнологія, наноматеріал, нанокластери, нанохімія, нанорозмірний матеріал, наноколоїди, нанореактор і т. ін. Зменшення частинок до нанометрових розмірів призводить до прояву в них так званих "квантових розмірних ефектів", коли розміри досліджуваних об'єктів порівнянні з довжиною дебройлевської хвилі електронів, фононів і екситонів. Нові можливості матеріалу зумовлені як особливостями окремих часток, так і колективними діями, які залежать від характеру взаємодії між ними. Головна характеристика наночастинок – структура та дисперсність, що залежать від методу їх отримання. Хоча методики отримання цих хімічних структур розроблено досить чітко, не вирішено питання про їх стабілізацію, фізичні особливості та структуру (стабільність, стан міжзеренних проміжків, безпосереднє вивчення структури).

Синтез наночастинок може відбуватися в декількох напрямках, таких, як: газозфазний, плазмохімічний, осадження з колоїдних розчинів, термічний розпад та відновлення, механосинтез, детонаційний синтез та електровибух. Однією з головних причин зміни фізичних і хімічних властивостей малих частинок у міру зменшення їх розмірів є збільшення відносної частки "поверхневих" атомів, що перебувають в інших умовах (координаційне число, симет-

рія локального оточення і под.), порівняно з атомами в середині об'ємної фази. З енергетичної точки зору, зменшення розмірів частки призводить до зростання ролі поверхневої енергії [8, 11]. На даний час унікальні фізичні властивості наночастинок, що виникають за рахунок поверхневих або квантово-розмірних ефектів, є об'єктом інтенсивних досліджень [3].

Усе вищевикладене є підставою для підвищеного інтересу до наночастинок, які можна застосовувати в стоматологічних цілях, зокрема для підвищення щільності емалі або покращення міцності для опору дії фізичного навантаження, яке виникає на жувальних чи апроксимальних поверхнях зубів.

Оцінюючи мікроелементи, які маємо можливість застосовувати в стоматологічній практиці, ми звернули свою увагу на такий елемент, як стронцій. Вважають, що він є активним агентом для підвищення щільності зубної емалі. Досить часто солі стронцію використовують як добавки в зубних пастах та ополіскувачі порожнини рота [7, 9, 10].

Г. Л. Альперович (1971) вивчав вплив стронцію на тверді тканини зуба і на кістки, а також зміну його концентрації у різних видів і встановив, що найменша концентрація стронцію спостерігається в кістках і зубах людей, а найбільша – овець, тобто жуйних тварин, які постійно отримують підвищене жувальне навантаження. При досліді на тваринах відмічено, що концентрація стронцію у вагітних щурів достовірно нижча, ніж у невагітних. Пероральне введення стронцію підвищує відкладення його в кістках. При карієсі та захворюваннях тканин пародонта кількість стронцію в зубах значно менша, ніж в інтактних зубах. Встановлено прямий зв'язок між віком, схильністю до каріозного процесу, підвищеною стертістю, обміном стронцію в зубах та проникністю стронцію в слинні залози. Найбільшу активність стронцію відмічають при утворенні кісткової тканини і достатній кількості білкової матриці [1].

Цю особливість стронцію використано в синтезі нових лікарських речовин на основі стронцію ранелату, який стимулює утворення кістки в культурі кісткової тканини, а також реплікацію попередників остеобластів і синтез колагену в культурі кісткових клітин. Також він зменшує резорбцію кісткової тканини шляхом пригнічення диференціювання остеобластів та резорбтивної активності. В експериментальних дослідженнях на лабораторних тваринах застосування стронцію ранелату призводило до збільшення маси трабекулярної частини кістки, числа трабекул і їх товщини, в результаті цього поліпшувалися механічні

властивості кістки. У кістковій тканині людини основна кількість стронцію ранелату абсорбувалася на поверхні кристалів гідроксіапатиту і лише незначною мірою заміняла кальцій в цих кристалах у новоствореній кістці. Стронцію ранелат не змінює характеристики кристалізації кісткової тканини. Комбіновані ефекти розподілу стронцію в кістковій тканині й посилення, за даними рентгенографії, абсорбція стронцію, порівняно з кальцієм, призводять до підвищення мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ), яку вимірюють шляхом двофотонної рентгенівської абсорбціометрії [2, 5].

З огляду на вищевикладене, наночастки, похідні стронцію і споріднені до іонів кальцію, на нашу думку, можуть абсорбуватися на поверхні апатиту або заміщувати даним аніоном фосфат чи гідроксид-іон у решті гідроксіапатиту, тобто вбудовуватися в самі призми.

Для доказу свого припущення, в експериментальних цілях, ми розробили декілька похідних солей стронцію, які мають різну структуру наночастинок, з метою подальшого інтегрування їх в емалевий шар для зміцнення і покращення щільності емалі.

**МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.** Прототипом щодо отримання наночастинок зі стронцієм стала робота Ю. Д. Третьякова (2007) про методику хімічного синтезу наночастинок з гідроксіапатитом кальцію [6]. Як стронцієвмісну сіль у нашій роботі було використано нітрат, хлорид і ацетат стронцію. Вибір даних аніонів можна пояснити досить значною розчинністю їх у воді. Нітратний аніон відносять до немодифікованих аніонів, оскільки він не має можливості вбудовуватися в структуру гідроксіапатиту і не схильний до гідролізу. Всупереч цьому, ацетатний іон гідролізується і зменшує кислотність середовища, пов'язує іони стронцію з утворенням іонного асоціату (іонні пари). Хлорид-іон вважають модифікуючим: він має можливість заміщувати гідроксигрупи в кристалах гідроксіапатиту з утворенням стронцієвого хлорапатиту.

Рентгенографічне дослідження отриманих зразків проводили на дифрактометрі ДРОН-7М при  $U=30kV$ ,  $I=20\text{ mA}$ ,  $\Delta 2=0,004$  град та  $\tau=3$  с.

На рисунку 1 наведено рентгенограму зразка гідроксіапатиту стронцію, отриманого з нітрату стронцію.

Залежно від методики одержання наночастинок та їх похідної форма також різнилася. Доцільно відмітити різницю в морфології кристалів стронцієвого гідроксіапатиту, отриманого з нітрату стронцію. Вважають, що нітратний іон є немодифікованим, слабоадсорбуючим на

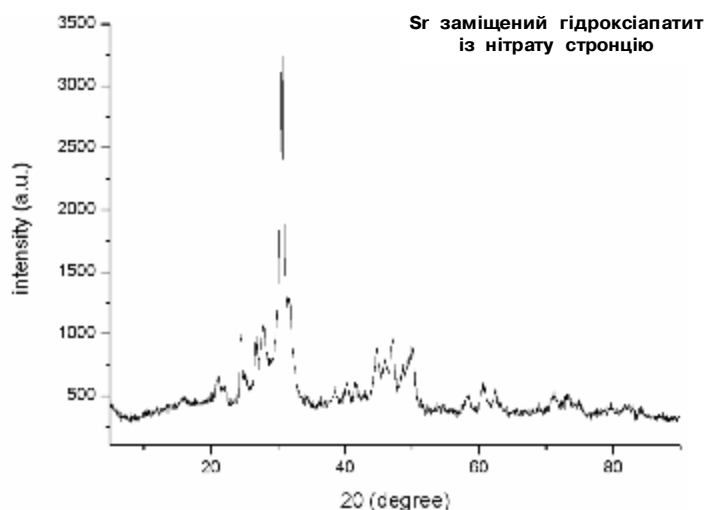


Рис. 1. Рентгенограма зразка гідроксіапатиту стронцію, отриманого з нітрату стронцію.

гранях кристалів гідроксіапатиту та не має схильності до вбудовування в кристалічну структуру апатиту. Так само, як у праці Ю. Д. Третьякова (2007), ми отримали наночастки, синтезовані з нітрату стронцію, у вигляді призм розміром від 30 нм та паличкоподібних наночасток розміром від 34 нм, одержаних методом осадження з хлориду стронцію (рис. 2–4).

Таким чином, методом осадження з водних розчинів солей стронцію було синтезовано порошки гідроксіапатиту стронцію з розміром первинних часток від 19,8 нм із високим ступенем агрегації.

Морфологія отриманих зразків змінюється залежно від природи похідних аніонів (хлорид, нітрат, ацетат): пластинки, голки та рівноосні частки, що можна пояснити різними видами взаємодії аніонів вихідних солей з гідроксіапатитом.

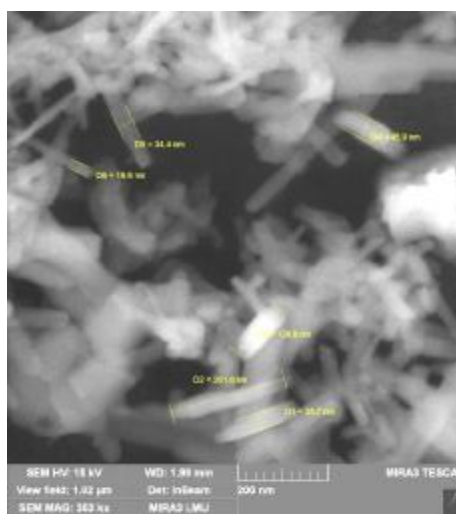


Рис. 3. Мікрофотографія наночасток кристалів стронцієвого гідроксіапатиту, отриманого методом осадження з нітрату стронцію.

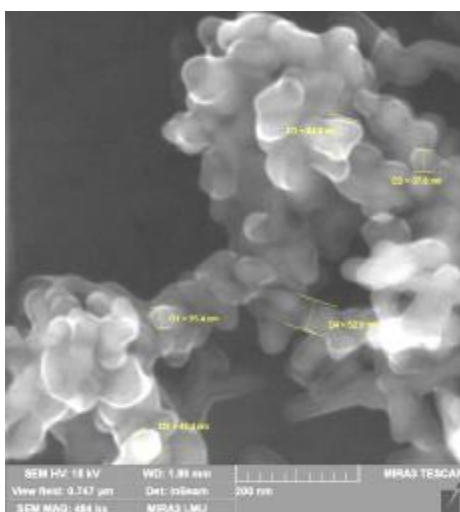


Рис. 2. Мікрофотографія наночасток кристалів стронцієвого гідроксіапатиту, отриманого методом осадження з хлориду стронцію.

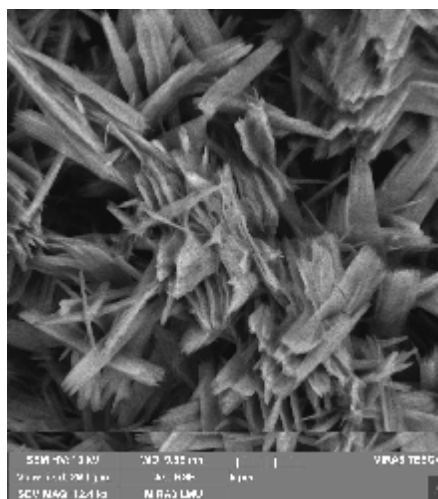


Рис. 4. Мікрофотографія наночасток кристалів стронцієвого гідроксіапатиту, отриманого з хлориду стронцію, осадженого оксіетиліденфосфоновою кислотою (ОЕДФ).

Виходячи зі спорідненості мікроелементів стронцію і кальцію та нанорозмірів отриманих в експерименті різновидів стронцієвого гідроксіапатиту, було розроблено протокол дослідження зразків зубів з підвищеною стертістю для оцінки проникнення і фіксації наночасток на поверхні емалі зуба.

Протокол експериментального дослідження:

1. Протравлювання поверхні емалі досліджуваних зубів 30 % ортофосфornoю кислотою з метою очищення поверхневого шару емалі (рис. 5).

2. Вибір точок для мікроаналізу і нанесення розроблених наночасток на поверхню емалі з робочим часом 5 хв (рис. 6).

3. Промивання та чищення дослідних зразків з подальшим хімічним мікроаналізом і вивченням морфології (рис. 7, 8).

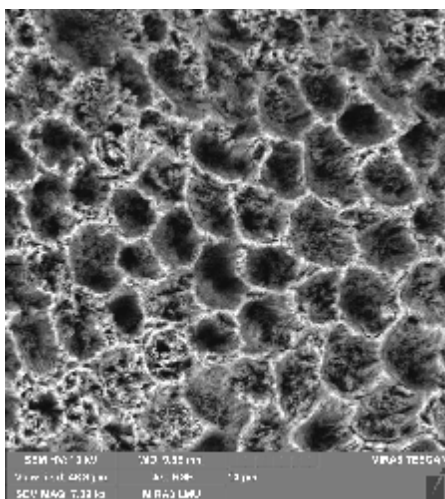


Рис. 5. Електронне зображення досліджуваної зони емалі (зразок № 7), збільшення  $\times 7390$ , масштабна мітка – 10 мкм.

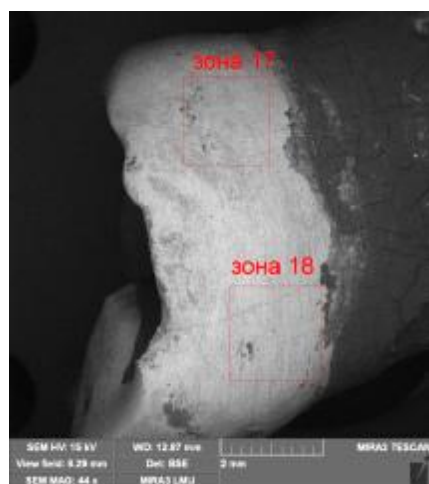


Рис. 6. Електронне зображення досліджуваної зони емалі (зразок № 12) з явищами підвищеної стертості після протравлювання з вибраними зонами мікроаналізу, збільшення  $\times 44$ , масштабна мітка – 2 мм.

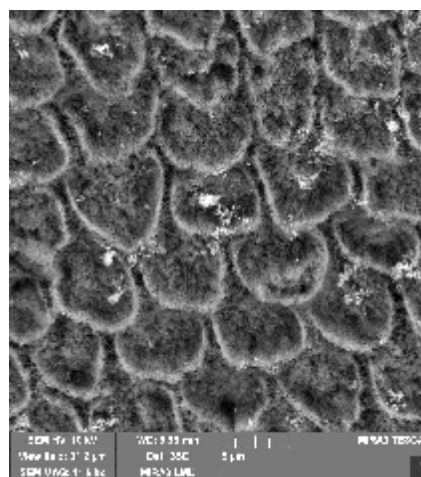


Рис. 7. Електронне зображення досліджуваної зони емалі (зразок № 16, зона 2) з явищами підвищеної стертості після протравлювання з фіксованими наночастками стронцієвого гідроксіапатиту, осадженого з азотистих солей, збільшення  $\times 1160$ , масштабна мітка – 5 мкм.

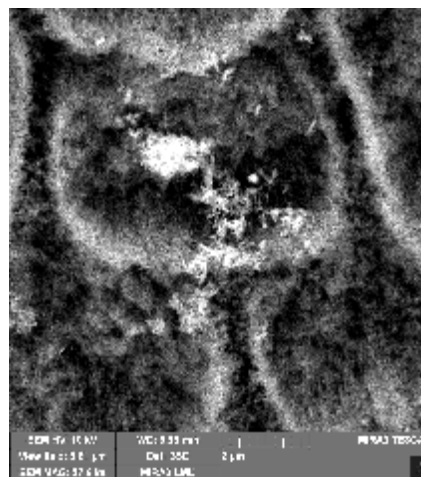


Рис. 8. Електронне зображення досліджуваної зони емалі (зразок № 16, зона 2) з явищами підвищеної стертості після протравлювання з фіксованими наночастками стронцієвого гідроксіапатиту, осадженого з азотистих солей, збільшення  $\times 3760$ , масштабна мітка – 2 мкм.

Після чищення та промивання досліджуваних зразків проводили подальше їх вивчення, оцінюючи мікроелементний склад на вибраних ділянках мікроаналізу та додатково досліджуючи мікроструктуру емалі з метою виявлення наночасток стронцієвого гідроксіапатиту на поверхні емалі.

У таблиці подано мікроелементний аналіз зразка зуба залежно від вибраних секторів дослідження з фіксованими наночастками стронцієвого гідроксіапатиту, осадженого з хлористого стронцію, з активацією ОЕДФ.

**РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ.** Таким чином, у результаті експериментального дослідження

Таблиця – Мікроелементний аналіз (зразок № 22, зона 13) з фіксованими наночастками стронцієвого гідроксіапатиту, осадженого з хлористого стронцію, з активацією ОЕДФ

Спектр	C	O	Na	P	Cl	Ca	Sr	Результат
Спектр 1	7,27	52,18	0,58	14,72	0,41	23,94	0,90	100,00
Спектр 2	6,70	41,97	0,50	18,37	0,55	30,62	1,30	100,00
Спектр 3	8,00	45,71	0,46	16,70	0,46	27,56	1,12	100,00
Спектр 4	8,26	47,47	0,57	16,18	0,45	25,91	1,16	100,00
Середнє	7,56	46,83	0,53	16,49	0,47	27,01	1,12	100,00
Станд. відхилення	0,71	4,24	0,06	1,51	0,06	2,82	0,16	

дження розроблено наноструктури стронцієвого гідроксіапатиту від похідних аніонів (хлорид, нітрат, ацетат), які при мікроскопічному дослідженні являли собою пластинки, голки та рівносні частки з розмірами від 19,4 до 35 нм, що підтверджувалось рентгеноструктурним, мікроелементним та мікроскопічним дослідженнями.

В експерименті, після протравлювання поверхні емалі та нанесення на неї різновидів стронцієвого апатиту, доведено проникнення наночасток всередину емалевих призм, що доведено і даними точкового мікроелементного аналізу. Подальшого вивчення потребують питання про методіку та лікарську форму нанесення наночасток, час взаємодії наночасток з емаллю для оптимальної взаємодії та

одержання рівномірного шару покриття, час, який дані структури зможуть перебувати на поверхні емалі, глибину проникнення в призми або механізм їх поєднання з кристалами емалевого гідроксіапатиту, найбільш вдалу стронцієву сіль, яка оптимально підходить для стоматологічного застосування.

**ВИСНОВОК.** Включення в структуру кальцієвого гідроксіапатиту, яким представлена емаль зуба, наночасток зі стронцієм дозволить підвищити щільність та міцність емалі як на етапах профілактики підвищеної стертості, так і на етапах лікувальних заходів, які в змозі, на нашу думку, збільшити резистентність емалі до підвищеного функціонального навантаження.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Альперович Г. Л. Стронций в зубах, костях, слюне в условиях физиологии и патологии : автореф. дис. на соискание учен. степени канд. мед. наук / Г. Л. Альперович. – Пермь, 1971. – 16 с.
2. Вербова А. Ф. Показатели фосфоро-кальциевого обмена и плотность костной ткани у работающих на производстве фосфора / <http://osteoporosis-rus.webzone.ru/pagenew3.htm>.
3. Гусев А. И. Наннокристаллические материалы / А. И. Гусев, А. А. Ремпель. – М. : ФИЗМАТЛИТ, 2000. – 224 с.
4. Николаенко С. А. Исследование биомиметического формирования апатита на поверхности дентина / С. А. Николаенко, У. Лобауэр, М. Ципперле // Стоматология. – 2007. – № 6. – С. 20–25.
5. Торопцова Н. В. Стронция ранелат в лечении остеопороза: доказательства эффективности / Н. В. Торопцова, Т. А. Короткова // Научно-практическая ревматология. – 2010. – № 1. – С. 19–24.
6. Третьяков Ю. Д. Влияние анионов NO<sub>3</sub><sup>-</sup>, CH<sub>3</sub>COO<sup>-</sup>, Cl<sup>-</sup> на морфологию кристаллов гидроксил-апатита кальция / Ю. Д. Третьяков, А. А. Степук, А. Г. Вересов // Доклады академии наук. – 2007. – **412**, № 2. – С. 211–215.
7. Clinical efficacy in reducing dentin hypersensitivity of a dentifrice containing 8,0% arginine, calcium carbonate, and 1450 ppm fluoride compared to a dentifrice containing 8% strontium acetate and 1040 ppm fluoride under consumer usage conditions before and after switch-over / T. Schiff, L. R. Mateo, E. Delgado [et al.] // J. Clin. Dent. – 2011. – **22**(4). – P. 128–138. PMID: 22403989 [PubMed - indexed for MEDLINE]
8. Gleiter H. Nanostruct. Mater / H. Gleiter – 1992. – **1**. – P. 1.
9. Liu H. Efficacy of a commercial dentifrice containing 2% strontium chloride and 5% potassium nitrate for dentin hypersensitivity: a 3-day clinical study in adults in China / H. Liu, D. Hu // Clin. Ther. – 2012. – **34**(3). – P. 614–622. Epub 2012 Mar 3. PMID:22385928 [PubMed – in process].
10. Parkinson C. R. A comparative in vitro study investigating the occlusion and mineralization properties of commercial toothpastes in a four-day dentin disc model / C. R. Parkinson, R. J. Willson // J. Clin. Dent. – 2011. – **22**(3). – P. 74–81. PMID:21905401 [PubMed – indexed for MEDLINE].
11. Siegel R. W. Nanostruct. Mater / R. W. Siegel. – 1993. – **3**. – № 1–6. – P. 1.

## ПЕРСПЕКТИВЫ ПОЛУЧЕНИЯ И ИСПОЛЬЗОВАНИЯ НАНОЧАСТИЦ ГИДРОКСИАПАТИТА СТРОНЦИЯ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ПОВЫШЕННОЙ СТИРАЕМОСТИ ЗУБОВ

### Резюме

В работе описан способ получения наночастиц гидроксиапатита стронция для профилактики и лечения повышенной стираемости зубов с минимальными размерами первичных частиц с высокой степенью агрегации и проникновения наночастиц в кристаллическую решетку эмали зубов, благодаря чему обеспечивается повышение плотности эмалевого слоя, эффективности лечения и профилактики повышенной стираемости зубов. На основе предложенного способа разработан протокол исследования образцов зубов с повышенной стираемостью для оценки проникновения и фиксации наночастиц на поверхности эмали зуба. Использование этого способа в стоматологической практике позволит повысить эффективность лечения и профилактики повышенной стираемости зубов за счет последующего включения в комплекс лечебных мероприятий в виде аппликаций, мазей и гелей.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: **стертость, получение наночастиц, наночастицы на основе гидроксиапатита стронция.**

I. M. Tkachenko, O. O. Rohovtsev<sup>1</sup>  
UKRAINIAN MEDICAL STOMATOLOGICAL ACADEMY, POLTAVA  
JSC "NANOMEDTECH"<sup>1</sup>, KYIV

## THE PROSPECTS OF OBTAINING AND USING STRONTIUM HYDROXYAPATITE NANOPARTICLES FOR THE PREVENTION AND TREATMENT OF HIGH ABRASION OF TEETH

### Summary

The paper describes a method for strontium hydroxyapatite nanoparticles for the prevention and treatment of high abrasion of teeth with minimum size of the primary particles with a high degree of aggregation and the penetration of nanoparticles into the crystal lattice of the tooth enamel, which is provided by increasing the density of the enamel layer the effectiveness of treatment and prevention of high abrasion of teeth. On the basis of the proposed method there was designed research protocol samples of teeth with increased abrasion to assess the penetration and fixation of nanoparticles on the surface of the tooth enamel. The use of the proposed method in a dental practice would improve the effectiveness of treatment and prevention of high abrasion of teeth due to inclusion in the complex treatment in the form of applications, ointments and gels.

KEY WORDS: **effacement, nanoparticles, nanoparticle based on hydroxyapatite strontium.**

Отримано 20.11.12

Адреса для листування: І. М. Ткаченко, Українська медична стоматологічна академія, вул. Шевченка, 23, Полтава, 36011, Україна.