

## ОСТЕОИНТЕГРИРУЮЩИЕ МАТЕРИАЛЫ В ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ СТОМАТОЛОГИИ

МАРЧЕНКО Е.И., ЧУХРАЙ И.Г., БАЙТУС Н.А.

ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»

**Резюме.** Статья посвящена использованию остеоиндуктивных и остеокондуктивных препаратов в терапевтической стоматологии. Дана характеристика состава, свойств, способа получения и механизма действия остеопластических материалов. Перечислены возможности и перспективы использования конкретных остеорегенерирующих материалов при заболеваниях апикального и маргинального периодонта, а также при их сочетанной патологии.

**Ключевые слова:** периодонт, остеопластический материал, трикальцийфосфат, гидроксиапатит.

**Abstract.** This article is devoted to the use of osteoinductive and osteoconductive preparations in restorative dentistry. The characteristic of composition, properties, the technique of making and the mechanism of action of osteoplastic materials is given. Possibilities and prospects of the use of concrete osteoregenerating materials in the diseases of apical and marginal periodontium, as well as in their combinative pathology are also enumerated.

**В**оспалительно-деструктивные заболевания апикального и маргинального периодонта характеризуются высокой распространенностью и интенсивностью у населения Республики Беларусь. По результатам собственных исследований установлено, что на фоне высокой (94,5%) частоты встречаемости болезней пародонта у пациентов по обращаемости в возрасте от 18 до 89 лет распространенность деструктивных форм апикальных периодонтитов регистрируется в среднем более чем у половины обследованных. Кроме

того, каждый третий пациент, страдающий пародонтитом средней и тяжелой степени тяжести, имеет несколько зубов с деструктивными изменениями в области апикального периодонта. Сочетанная (пародонто-периодонтологическая) патология у таких больных характеризуется агрессивным течением как в области верхушки корня зуба, так и в пародонте. Активные инфекционно-воспалительные и деструктивные изменения в этих структурах приводят к быстрой потере зубов, нарушению функций жевания и речи, дисфункции других органов и систем. Отмечается сенсбилизация и инфицирование организма, нередко меняется психологический статус пациента [1-3, 6, 10-16, 19]. Данная категория боль-

**Адрес для корреспонденции:** 220123, г. Минск, ул. М.Богдановича, д.139а, кв.78. Тел. моб.: +375 (29) 502-77-59, e-mail: [marchenko\\_ei@mail.ru](mailto:marchenko_ei@mail.ru) – Марченко Е.И.

ных является наиболее сложной для проведения консервативной терапии. В то же время опыт лечения таких пациентов свидетельствует о недостаточной эффективности традиционных мероприятий, которые зачастую направлены только на нейтрализацию патогенной микрофлоры. С этой целью местно используются антисептические средства, в ряде случаев назначается общее лечение антибактериальными препаратами. Меньше внимания уделяется стимуляции репаративных процессов в костной ткани. На фоне угнетения факторов местной иммунной защиты восстановление утраченных тканей представляется особенно актуальным. Длительные клинические наблюдения за пациентами с эндодонтической патологией и пародонтитами указывают на необходимость применения остеорегенерирующих препаратов.

В связи с выше изложенным, научный и практический интерес представляют новые биологически активные остеопластические материалы, предназначенные для эндодонтического лечения. С этой целью возможно использование специальных форм уже известных препаратов данной фармакологической группы, применяемых в челюстно-лицевой хирургии.

Целью настоящего исследования является систематизация информации о составе и основных свойствах остеопластических препаратов и возможностях их клинического применения.

### **Состав и структура остеопластических материалов**

Остеопластические материалы, предназначенные для использования в терапевтической стоматологии, относятся к группе биоактивных средств, которые могут включаться в метаболические процессы костной ткани.

Биологическая активность - это способность синтетического материала активно взаимодействовать и образовывать с окружающими тканями непосредственную связь, проявляя остеокондуктивные и (или) остеоиндуктивные свойства. Остеокондуктивные препараты стимулируют остеобластическую актив-

ность окружающей кости с последующей резорбцией и замещением новообразованной костной тканью, являясь пассивным матриком для новой кости. Остеоиндуктивные материалы способны привлекать из окружающих не костных тканей мезенхимальные клетки и индуцировать их дифференцировку в остеобразующие (хондроциты, остеобласты), вызывают цементогенез и рост периодонтальной связки [17]. Возможно сочетание в одном препарате остеокондуктивных и остеоиндуктивных свойств.

Основным компонентом остеопластических материалов (ОПМ), используемых в терапевтической стоматологии, является синтетический ортофосфат кальция – гидроксипатит (ГА) В качестве дополнительных ингредиентов в состав препаратов вводят трикальцийфосфат (ТКФ), коллаген, факторы роста, а также антибактериальные и кортикостероидные препараты.

Гидроксипатит является главным неорганическим компонентом кости, эмали и дентина зубов человека. На его долю приходится от 50 до 60% от массы всей костной ткани. Структурно ГА представлен преимущественно кристаллами и, в меньшей степени, - коллоидными растворами (аморфным фосфатом кальция (АФК)). Кристаллы костного ГА полиморфны и могут иметь форму игл или пластин различной толщины (1,5-5 нм) ширины (20 нм) и длины (40-60 нм). Молодые кристаллы апатитов эмали имеют форму ленты толщиной 15 нм. Зрелые кристаллы представлены гексагонально-призматическими образованиями. Встречаются кристаллы в форме иглы, ланцета, балки, штанги. Объем кристаллов эмали в 200 раз превосходит таковой дентина. Каждый кристалл ГА покрыт гидратной оболочкой толщиной около 1 нм, которая препятствует адгезии веществ к поверхности кристалла и их проникновению внутрь. В телах эмалевых призм кристаллы расположены почти параллельно длинной оси. Угол наклона может колебаться от 5 до 40° и увеличивается по направлению к периферии призмы. В межпризменном пространстве этот угол приближается к 90°. В результате такого расположения кристаллов на продольном срезе призмы

приобретают перистый вид. Кристаллы кости ориентированы таким образом, что их продольная ось параллельна оси фибрилл [1, 9].

Химическая формула ГА кости представлена ниже:



Соотношение Ca/P в минеральной фазе костной ткани колеблется от 1,37 до 1,67 [16-18]. Кроме того, минеральный компонент кости содержит примеси ионов фтора, магния, натрия, CO<sub>3</sub> и др. Все перечисленные анионы и катионы имеют большое значение для физиологии костной ткани. Так, карбонат-ионы увеличивают степень резорбции кости с участием внеклеточных жидкостей организма. С возрастом содержание карбонат-иона в костном ГА увеличивается и может вызывать снижение механической прочности костей у пожилых людей.

### Способ получения фосфатов кальция и их свойства

В естественных условиях ГА образуется в результате процесса, протекающего в вакуолях остеобластов и остеоцитов, при участии фосфолипаз и фосфатаз. По мере роста кристаллов вакуоли отпочковываются в экстрацеллюлярное пространство, где из них выходит ГА. За счет адсорбции фосфатов кальция из окружающего лабильного слоя или непосредственно из тканевой жидкости ГА продолжает увеличиваться в размерах.

Аморфный фосфорнокислый кальций является продуктом деятельности остеобластов и остеоцитов. Предполагается, что существуют два механизма образования АФК. В первом случае происходит накопление данного вещества внутри клетки в виде гранул, которые затем секретируются в межклеточное пространство. Другой путь связан с переходом свободного или связанного с органическими компонентами кальция через мембрану в межклеточное пространство. АФК является источником ионов кальция для ГА. Между ними существует динамическое равновесие, зависящее от возраста, пола, содержания витамина D, микроэлементов, гормонов и дру-

гих факторов. При этом фосфорнокислый кальций является более растворимой и биологически активной субстанцией, чем ГА.

Основным органическим компонентом кости является коллаген I типа (25%), его содержание в органическом матриксе достигает 95%. Коллаген тесно взаимодействует с межклеточным веществом и кристаллическими молекулами гидроксиапатита, образуя сложную биомеханическую систему. Вместе с ГА коллаген определяет прочность, упругость, жесткость костной ткани, её устойчивость к нагрузкам и деформациям. Активные гидроксильные и карбоксильные группы коллагена служат первичными центрами кристаллизации и обеспечивают процесс отложения минеральных составляющих. Коллагеновые волокна синтезируются остеобластами, фибробластами, гладкомышечными клетками, эпителием.

В промышленных условиях фосфаты кальция в виде мелкокристаллического порошка чаще всего получают путем осаждения из водных растворов при pH > 6. Форма кристаллов может быть самой разнообразной: стержни, иголки, округлые частицы, тонкие пластины. Осажденный ГА кальция является наиболее перспективным биodeградируемым заменителем костной ткани и носителем лекарственных веществ. Однако существенным недостатком всех материалов на основе ГА является малая резорбируемость в физиологической среде с pH = 7,3. В частности, растворимость ГА кальция меньше растворимости других ортофосфатов кальция - монокальция фосфата, тетракальция фосфата, α- и β-трикальция фосфата. Поэтому для повышения биологической активности ГА комбинируют с активно растворимыми фосфатами кальция (например, ТКФ).

В эксперименте инкубация синтетического ГА с культурой костномозговых клеток, макрофагов и фибробластов приводит к дифференцировке этих клеток в зрелые остеобласты. Частицы ГА растворяются в межклеточной жидкости и высвобождают ионы кальция, которые являются пластическим материалом для костных клеток, а также регулируют начало транскрипции m-рнк и синтез белка. Рядом

исследователей установлена прямо пропорциональная зависимость активности синтетического ГА от величины удельной поверхности его частиц. Доказано, что применение мелкодисперсных (особенно нанокристаллических) форм синтетического ГА с увеличенной суммарной площадью поверхности его частиц более перспективно [8]. Химическая структура таких препаратов имеет некоторые особенности. В частности, решетка нанокристаллического ГА не сформирована, в ней присутствует система водородных связей, которая способна активизировать кристаллогидратную воду и ОН-группы. За счет этого облегчаются взаимодействия и обменные процессы ГА с тканями, быстрее происходит диффузия ионов кальция и фосфора в биологическую среду.

В эксперименте установлено, что уже через 7 суток после введения нанокристаллического гидроксиапатита в костные дефекты нормализуется тканевая гомеостаз. Достоверно увеличивается частота образования одиночных кровеносных сосудов в пристеночных областях дефектов. В 1,5-2,5 раза уменьшается уровень альтеративных изменений, степень выраженности некроза тканей. Через 14 суток интенсивная реваскуляризация отмечается в более чем 70% случаев [7].

Для повышения биоактивности ГА комбинируют с коллагеном I типа. Такие материалы получают в результате осаждения кристаллов ГА из растворов, имеющих состав межтканевой жидкости, на коллагеновые волокна. Расстояние между волокнами коллагена определяет размер растущих кристаллов апатита.

Несмотря на то, что композиты ГА–коллаген не имеют структурной организации костной ткани, по химическому составу они соответствуют реальной кости и являются источником минеральных и органических веществ для костных клеток. Однако, ни коллаген, ни ГА не обладают прямым остеиндуцирующим эффектом. Главными функциями коллагена в системах тканевой инженерии являются образование трехмерной объемной матрицы, доступной для заселения полипотентными клетками (ПК), способными к остеогенной дифференцировке, и удержание (ад-

гезия) этих клеток при посредстве неколлагеновых белков костной ткани (НБК), аффинных к коллагену и ПК.

Перспективным направлением является включение в композиции остеопластических материалов костных рострегулирующих факторов (КРФ), которые выделяют из костной ткани крупного рогатого скота. КРФ способны не только регулировать пролиферацию, дифференцировку остеогенных клеток, но и прочно связываться с минералом и коллагеном кости, привлекать полипотентные клетки в костный дефект.

В состав некоторых остеопластических материалов вводят антибактериальные препараты и глюкокортикоиды.

В эксперименте и клинике доказано отсутствие токсических и воспалительных реакций тканевых структур в области введения композиционных остеопластических материалов на основе ГА. Основная часть синтетического ГА резорбируется в течение 6–10 месяцев.

### **Остеопластические препараты на основе гидроксиапатита**

В Институте неорганической химии НАН Республики Беларусь синтезирован биоактивный нанокристаллический ГА на водной основе - «Гель гидроксиапатита». Размеры частиц ГА варьируют от 16 до 30 нм и имеют сферическую форму. Препарат содержит также около 18% трикальцийфосфата. Материал относится к фармакотерапевтической группе «препараты кальция» и предназначен для использования в хирургической стоматологии с целью введения в дефект костной ткани [7]. Возможно применение геля в клинике терапевтической стоматологии при лечении деструктивных форм периодонтитов (рационализаторское предложение №4 от 16.03. 2011 «Способ лечения апикального периодонта»).

НПО «Полистом» (РФ) предлагает остеопластический материал «Гидроксиапол» на основе гидроксиапатита и трикальцийфосфата. Препарат выпускается в виде порошка и гранул с размером частиц ГА от 0,005 до 40-60 мкм. «Гидроксиапол» показан для исполь-

зования в эндодонтии и хирургической стоматологии.

Также НПО «Полистом» (РФ) производит композитные остеопластические материалы, состоящие из ГА и коллагена I типа – препарат «КоллапАн». Материал представляет собой однородную композицию наночастиц ГА размером 20 нм и коллагена I типа с антимикробными средствами (линкомицином, метронидазолом и т.д.). «КоллапАн» выпускается в виде гранул, пластин, геля на водной основе и рекомендован для использования в хирургической стоматологии, может применяться в терапевтической стоматологии для лечения деструктивных форм периодонтитов [14].

Этим же производителем предложен «ТрАпекс – Гель», состоящий из наночастиц гидроксиапатита (размер частиц от 11 до 37 нм), трикальцийфосфата, оксида цинка с комбинацией антимикробных и противовоспалительных составляющих (метронидозола, линкомицина, дексаметозона). Форма выпуска – стерильная паста в шприце с иглой 2×1,0 мл (2×1,5 мл). Материал предназначен для временного пломбирования корневых каналов при лечении деструктивных форм хронического апикального периодонтита и зубов с несформировавшимися корнями [5].

Серия остеопластических материалов под общим названием «Индост», («Полистом», РФ) представляют собой варианты композиций гетерофазного фосфата кальция и коллагена I типа, модифицированных включением в их состав комплекса факторов роста. Препараты выпускаются с размером частиц 100 мкм и соотношением гидроксиапатит-трикальций фосфат как 7 к 3 или 5 к 5. Формы выпуска – гранулы, губка, пластины, гель на водной основе. Материалы «Индост» рекомендуются для использования в хирургической стоматологии, а также для лечения деструктивных форм периодонтитов консервативным методом [4].

Остеопластический препарат «Остим – 100» («Остим», РФ) содержит частицы гидроксиапатита размером 0,05 мкм с удельной поверхностью частиц 100–150 м<sup>2</sup>/г. Форма выпуска – 5%, 10%, 18%, 30% и 45% суспензия

на водной основе. Материал показан для использования в хирургической стоматологии и терапевтической – для пломбирования корневых каналов при лечении деструктивных форм хронического апикального периодонтита.

Гидроксиапатит используется и для консервативного лечения заболеваний маргинального периодонта в системе Vector (DURRDENTAL, Германия). Средний размер частиц ГА – менее 10 мкм. Препарат выпускается в виде суспензии на водной основе, предназначен для обработки периодонтальных карманов и полирования поверхности корня зуба.

### Заключение

Таким образом, препараты на основе гидроксиапатита являются перспективными материалами для лечения сочетанных заболеваний периодонта и пародонта, сопровождающихся деструкцией костной ткани. Их применение позволит повысить эффективность терапевтического воздействия при эндодонто-пародонтальных поражениях.

### Литература

1. Гистология: учебник. – 2-е изд. перераб. и доп. / под ред. Э.Г. Улумбекова, Ю.А. Чельшева. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2001. – 672 с.
2. Григорьянц, Л.А. Применение остеопластических материалов при хирургическом лечении больных с радикулярными кистами, прорастающими в верхнечелюстной синус и полость носа / Л.А. Григорьянц // Клиническая стоматология. – 1998. – № 3. – С. 36-38.
3. Данильченко, С.Н. Структура и свойства апатитов кальция с точки зрения биоминералогии и биоматериаловедения (обзор) / С.Н. Данильченко // Вестник СумДУ. Сер. Физика, математика, механика. – 2007. – №2. – С. 49.
4. Десятниченко, К.С. Тенденции в конструировании тканеинженерных систем для остеопластики / К.С. Десятниченко, С.Г. Курдюмов // Клеточная трансплантация и тканевая инженерия. – 2008. – Т. 3, № 1. – С. 62-68.
5. Дуров, В.М. Оценка эффективности лечения деструктивных периодонтитов остеопластическим материалом ТрАпекс – гель / В.М. Дуров, А.В. Дурова, К.С. Десятниченко // Стоматология. – 2011. – №1. – С.30-33.
6. Сравнительная характеристика стимуляторов репаративного остеогенеза в заболеваниях тканей пародонта / В.П. Зуев [и др.] // Стоматология. – 1996. –

- №5. – С.31-34.
7. Коваленко, А.Ю. Общая и местная реакция на имплантацию препарата «Гель Гидроксиапатита» при ложных суставах и длительно не срастающихся переломах трубчатых костей / А.Ю. Коваленко, О.П. Кезля // Медицина. – 2010. – №1. – С.91-94.
  8. Гель гидроксиапатита – новое средство для стимуляции остеогенеза: технология производства и опыт клинического применения в травматологии и стоматологии / В.К. Крутько [и др.] // Медицинские новости. – 2009. – №1. – С. 60-62.
  9. Луцкая, И.К. Гистология зуба / И.К. Луцкая // Совр. стоматология. – 2006. – №4. – С. 37-43.
  10. Модина, Т.Н. Концепция «интеллектуальности» или информативности имплантированных материалов в пародонтологической хирургии / Т.Н. Модина, М.В. Болбат, В.А. Михайлова // Клин.стоматология. – 2007. – № 1 (41). – С. 50-52.
  11. Модина, Т.Н. Тканевая инженерия в комплексном лечении пациентов с быстро прогрессирующим пародонтитом / Т.Н. Модина, М.В. Болбат, И.Р. Ганжа // Dentalmarket. – 2007. – № 2. – С. 23-26.
  12. Модина, Т.Н. Новые технологии в комплексном лечении пациентов с быстро прогрессирующим пародонтитом / Т.Н. Модина, С.С. Молькова, Н.А. Копылова // Пародонтология. – 2005. – № 1 (34). – С. 46-49.
  13. Современные технологии использования остеопластического материала в комплексе с обогащенной тромбоцитами плазмой для закрытия костных дефектов при деструктивных процессах в тканях пародонта / Т.Н. Модина [и др.] // Пародонтология. – 2004. – № 3 (32). – С. 50-53.
  14. Моисеенко, С.А. Практическое использование препарата «Коллапан» в эндодонтическом лечении периодонтита / С.А. Моисеенко, М.Е. Абрамова, Р.Ш. Асватуллин // Эндодонтия today. – 2010. – № 1 – С. 57-58.
  15. Регенерация костно-хрящевых повреждений в коленном суставе после пластики композитным материалом на основе гидроксиапатита и коллагена / Ю.Э. Питкевич [и др.] // Биоматериалы. – 2007. – № 8. – С. 3-7.
  16. Cancedda, R. Tissue engineering and cell therapy of cartilage and bone / R. Cancedda, B. Dozin, P. Giannoni, R. Quarto // Matrix Biology. – 2003. – P. 81-91.
  17. Gross, K.A. Biomedical Application of Apatites / K.A. Gross, C.C. Berndt // Phosphates: geochemical, geobiological and materials importance. Series: Reviews in mineralogy and geochemistry. – 2002 – Volume 48. – Mineralogical Society of America, Washington. – P. 631-672.
  18. Hench, L.L. Third-Generation Biomedical Materials / L.L. Hench, J.M. Polak // Science. – 2002. – P. 1014-1017.
  19. Hossain, M.Z. Biologic responses of autogenous bone and beta-tricalcium phosphate ceramics transplanted into bone defects to orthodontic forces / M.Z. Hossain, S. Kyomen, K. Tanne // J. Cleft. Palate Craniofac. – 1996. – № 33 (4). – P. 277-283.

Поступила 29.02.2012 г.  
Принята в печать 02.03.2012 г.