

BILJANA M. KALIČANIN¹
ZORICA R. AJDUKOVIĆ¹
MILENA KOSTIĆ²
STEVO J. NAJMAN¹
VOJIN P. SAVIĆ¹
NENAD L. IGNJATOVIĆ³

¹ Medicinski fakultet, Niš

² Klinika za stomatologiju, Niš

³ Institut tehničkih nauka SANU,
Beograd

NAUČNI RAD

616.716+616-003.93:66.017:577.1+
+546.185

ULOGA SINTETIČKIH BIOMATERIJALA U PROCESU REGENERACIJE RESORBOVANE ALVEOLARNE KOSTI*

Gubitak koštanog tkiva, usled resorpcije viličnih kostiju, ima značajno mesto u stomatologiji. U cilju rešavanja problema deficita koštanog tkiva nastalih resorpcijom alveolarne kosti pristupilo se primeni sintetičkih materijala na bazi CP/PLGA (kalcijum-fosfat/polilaktid-co-glikolid) kompozita. Istraživanja su rađena na pacovima kod kojih je arteficialno izazvana resorpcija viličnih kostiju. Rezultati su pokazali da se najbolji efekat regeneracije alveolarne kosti postižu implantacijom nanokompozita. Efekat nanokompozita praćen je određivanjem sadržaja kalcijuma i fosfata, kao osnova kristalne rešetke hidroksiapatita. Dobijeni rezultati pokazuju da sintetički CP/PLGA nanokompozit olakšava rehabilitaciju oslabljene alveolarne kosti, pa zahvaljujući svom osteokonduktivnom efektu može u budućnosti biti materijal izbora u zameni koštanog tkiva.

Najčešće oboljenje koštanog sistema, posle artritisa, je osteoporoza. Odlikuje se smanjenjem koštane mase po jedinici zapremine normalne kosti, što smanjuje čvrstinu koštanog tkiva, povećava fragilnost kosti i sklonost za nastanak fraktura [1]. Struktura kosti kod osteoporoze ista je kao kod normalne kosti (što je razlikuje od ostalih oboljenja kostiju), ali postoji gubitak organskog matriksa i mineralnih supstanci kostiju, naročito kalcijuma i fosfata. Gubitak koštanog tkiva, usled osteoporoze, zauzima značajno mesto u oblasti stomatologije [2]. Deficit koštanog tkiva u oblasti stomatologije tj. oralne implantologije i protetike povlači za sobom nemogućnost adekvatnog stomatološkog zbrinjavanja. Sniženje sardžaja kalcijuma, u koštanom tkivu, može nastati i kao posledica interakcije kalcijuma sa teškim metalima [9]. Teški metali, zajedno sa pesticidima, spadaju u najveće zagađivače životne sredine, pri čemu je kontaminacija metalima možda opasnija zbog nemogućnosti njihove biorazgradnje i zbog kumulativnog toksičnog dejstva nekih od njih. Izvori kontaminacije metalima su brojni, a najznačajniji su produkti sagorevanja u hemijskoj industriji i metalurgiji, industrijske otpadne vode i deponije otpadnog materijala, agrohemijski preparati i izduvni gasovi motornih vozila. Čovek je, dakle, izložen štetnom dejstvu teških metala direktno preko zagađenog vazduha i pijaće vode, a indirektno preko zemljišta, podzemnih voda i zatrovanih kopnenih i vodenih biljaka i životinja koje se koriste u prehrambenoj, ali i u farmaceutskoj i kozmetičkoj industriji. Osobina teških metala (olova, kadmijuma, bakra, cinka) je da zamenjuju kalcijum u kristalima

hidroksiapatita mineralnih tkiva i kalcifikuju ih drugačije od zdravog tkiva. Prirodno, veoma izražen afinitet olova ka mineralnim tkivima (kosti, zubi) gde se vremenom akumulira, potvrđen je u radovima brojnih autora [9–12]. Olovo u kostima doprinosi razvoju osteoporoze, smanjenju koštane mase, promeni strukturne celovitosti kostiju i povećava resorpciju kostiju kod starijih osoba [9,10]. Zadržavanje i mobilnost olova u koštanom tkivu menja mnoge funkcije koštanih ćelija, remeti metabolizam kalcijuma tj. paratiroidalnog hormona, kalcitonina, vitamina D i drugih hormona koji utiču na metabolizam kalcijuma [13], konkuriše kalcijumu za gastrointestinalnu apsorpciju [14], pa samim tim i smanjuje njegovu apsorpciju [15]. Karakteristika olova je da iz kostiju može da prelazi u krv i obrnuto [16,17]. Tako su istraživanja Gulson-a [18] pokazala da se olovo iz kostiju porodično putem krvi prenosi u skelet fetusa, i da se dalja mobilnost olova nastavlja tokom laktacije. Kadmijum je visoko toksičan metal koji, kao i olovo ima osobinu da zamenjuje kalcijum u kalcifikovanim tkivima dovodeći do oštećenja kostiju (osteomalacije), a i do oštećenja bubrega, anemije, hipertenzije [19–21]. Ispitivanja Murphy-a i saradnika [22] pokazala su da kadmijum ometa biološke funkcije Ca²⁺ jona. Tako deficit kalcijuma u hrani povećava rizik od neurotoksičnih akcija kadmijuma, što rezultuje povećanu kumulaciju ovog metala u mozgu.

Sintetički biomaterijali, koji po svojim osobinama liče na prirodnu kost, u novije vreme imaju sve češću primenu u procesu regeneracije koštanog tkiva. Najčešću primenu imaju materijali na bazi minerala hidroksiapatita i polimera. Hidroksiapatit se koristi zbog hemijske sličnosti mineralnom delu koštanog tkiva, u čijoj je osnovi kalcijum hidroksiapatit [Ca₃(PO₄)₂]₃Ca(OH)₂ [1], a polimeri zbog poboljšanja elastičnosti materijala i distribucije bioaktivnih molekula [3–5].

U ovom radu je za nadoknadu resorbovane alveolarne kosti, korišćen sintetički hidroksiapatit/poli-

*Rad saopšten na skupu "Peti seminar mladih istraživača", Beograd, decembar 25–26. 2006.

Adresa autora: B Kaličanin, Medicinski fakultet, 18000 Niš, Bulevar dr Zorana Đinđića 81

E-mail: bkalicanin@yahoo.com

Rad primljen: Decembar 25, 2007.

Rad prihvaćen: Januar 30, 2007.

laktid-co-glikolid (CP/PLGA) nanokompozit, koji pripada grupi biomaterijala koji oplakšava stvaranje nove kosti i koji zahvaljujući svom osteokonduktivnom efektu može uspešno zameniti koštano tkivo [6-8].

CILJ ISTRAŽIVANJA

Cilj istraživanja bio je da se određivanjem sadržaja kalcijuma i fosfata, u delu alveolarne kosti i zubima, prati uloga CP/PLGA kompozita u nadoknadi koštanog tkiva kod eksperimentalnih životinja (pacova) sa *veštački* oštećenom alveolarnom kosti. Paralelno je praćen i uticaj kadmijuma i olova, koji su dodati CP/PLGA kompozitu, na sadržaj kalcijuma i fosfata u alveolarnoj kosti i zubima, s obzirom na gore pomenutu činjenicu da imaju osobinu da zbog hemijske sličnosti njihovih jona menjaju Ca^{2+} jone u kristalnoj rešetki hidroksiapatita.

EKSPERIMENTALNI DEO

Kalcijum-fosfat (CP) gel dobijen je taloženjem iz alkalnog rastvora kalcijum-nitrata i amonijum-fosfata, na temperaturi od 100 °C [23]. Poli-DL-laktid-co-glikolid (DLPLG) (50:50) (Sigma Chemical Company, USA) korišćen je kao polimerna komponenta. Veličina čestica kompozitnog biomaterijala CP/DLPLG je od 40 do 50 nm [24]. Materijal je, pre upotrebe, sterilisan γ -zracima.

Istraživanje je radeno na belim pacovima singelnog soja Sprague Dolly, ženskog pola, starosti 6-8 nedelja. Životinje su gajene u laboratorijskim uslovima i pri normalnom režimu ishrane, prosečne težine 200 g. Životinje su podeljene u dve grupe:

1. Eksperimentalna grupa (A) (12 životinja)
2. Kontrolna grupa (B) (6 životinja)

Eksperimentalnoj grupi životinja je u predelu između medijalne linije i foramena mentale (predeo najjačeg opterećenja mandibule pacova) leve strane mandibule napravljen defekt prečnika 1,4 mm i dubine 1,6 mm uz pomoć sterilnog fisurnog čeličnog bore-ra. U tako napravljeni defekt implantiran je biokompozit CP/PLGA (kalcijum-fosfat/polilaktid-co-glikolid), sintetisan na Institutu tehničkih nauka SANU, Beograd, po specifikaciji proizvođača. Uzorci su upakovani u originalnu polimernu ambalažu (od po 0,5 g) i sterilisani γ -zracima.

Životinje eksperimentalne grupe (A) podeljene su u tri podgrupe:

- A1 – u napravljeni defekt alveolarne kosti implantiran je CP/PLGA u obliku paste, dobijene davanjem fiziološkog rastvora prahu kompozita;
- A2 – u napravljeni defekt alveolarne kosti implantiran je CP/PLGA kompozit pomešan sa razblaženim rastvorom olova i kadmijuma, pri čemu je dodato ukupno po 5 μ g Pb i Cd po g telesne težine pacova;

- A3 – u napravljeni defekt alveolarne kosti implantiran je CP/PLGA kompozit pomešan sa koncentrovanijim rastvorom olova i kadmijuma, pri čemu je dodato ukupno po 50 μ g Pb i Cd po g telesne težine pacova.

Kontrolna grupa (B) bila je čista kontrola, bez terapije, na normalnom dnevno-noćnom ritmu i režimu ishrane. Životinje kontrolne grupe žrtvovane su kada i životinje eksperimentalne grupe, nakon šest i dvanaest nedelja od implantacije. Uziman je koštani uzorak donje vilice, na potezu od medijalne linije do foramena mentale (predeo gde je napravljen artificialni defekt i urađena implantacija), kao i prednji zubi donje vilice.

Zubi i delovi vilične kosti, obe grupe (A i B), su posle pranja i sušenja usitnjavani, mereni i pojedinačno tretirani sa 5 mL 69 % HNO_3 i 7 mL 37 % HCl . Smeše su postepeno zagrevane do temperature od 130 °C, koja je održavana za vreme mineralizacije (2 sata). Nakon hlađenja, rastvorima je dodavano tri puta po 15 mL dejonizovane vode, koji su zatim uparavani do zapremine od 1-2 mL. Rastvori u kojima je bilo taloga filtrirani su kroz filter papir Whatman No 541, a filtrati su rastvarani u 250 mL dejonizovane vode. U ovako pripremljenim rastvorima određivan je totalan (ukupan) sadržaj kalcijuma i fosfata. Kalcijum je određivan kompleksometrijskom titracijom sa standardnim rastvorom EDTA koncentracije 0,01 mol/L, pri pH \approx 11, uz indikator mureksid.

Sadržaj fosfata određivan je spektrofotometrijski pomoću amonijum-molibdata, na aparatu HAK DR-2500.

REZULTATI I DISKUSIJA

Rezultati određivanja totalnog sadržaja kalcijuma u uzorcima zuba i alveolarnih kosti kontrolnih (B) i eksperimentalnih životinja (A), nakon šest i dvanaest nedelja od implantacije nano kompozita CP/PLGA, prikazani su u tabelama 1 i 2. Pored sadržaja tj. mase kalcijuma po gramu uzorka, u tabelama su procentualno izražene promene (smanjenje ili povećanje) u masi kalcijuma, kao posledica implantacije čistog kompozita i kompozita sa dodatkom Cd i Pb.

Na osnovu rezultata prikazanih u tabelama 1 i 2, može se reći da implantirani čist kompozit dovodilo do povećanja mase kalcijuma, kako u samoj alveolarnoj kosti, tako i u zubima. Svakako, efekat povećanja mase kalcijuma, a time i regeneracije koštanog tkiva izraženiji je nakon dužeg vremena tj. nakon 12 nedelja. Tako se posle 6 nedelja masa kalcijuma u zubu povećala za oko 2,1%, a u samoj alveolarnoj kosti za oko 6,3%, dok se nakon 12 nedelja masa kalcijuma povećala za oko 5,5 odnosno 10,6% u zubu i u alveolarnoj kosti.

Isti efekat postignut je i u masi fosfata kod zuba i alveolarne kosti (tabela 3).

Tabela 1. Sadržaj kalcijuma u alveolarnoj kosti i zubima pacova 6 nedelja nakon implantacije CP/PLGA kompozita
Table 1. The content of calcium in the alveolar bone and teeth of rats 6 weeks after implantation of the CP/PLGA composite

| Vrsta uzorka | Kontrolna grupa (B) m_{Ca} (mg)* | Eksperimentalna grupa (A) | | | | | |
|-----------------|---------------------------------------|---------------------------|----------------------------|---------------------|-----------------------------|---------------------|-----------------------------|
| | | A1 m_{Ca} (mg) | Pm _{Ca} ** (%) | A2 m_{Ca} (mg) | Sm _{Ca} *** (%) | A3 m_{Ca} (mg) | Sm _{Ca} *** (%) |
| Alveolarna kost | 160,70 | 170,82 | 6,29 | 156,40 | 2,67 | 152,46 | 5,13 |
| Zub | 200,95 | 205,17 | 2,10 | 187,85 | 6,52 | 176,44 | 12,20 |

* m_{Ca} (mg) – masa Ca u mg/g uzorka

** Pm_{Ca} – povećanje mase Ca (B–A1)

***Sm_{Ca} – smanjenje mase Ca (B–A2; B–A3)

Tabela 2. Sadržaj kalcijuma u alveolarnoj kosti i zubima pacova 12 nedelja nakon implantacije CP/PLGA kompozita
Table 2. The content of calcium in the alveolar bone and teeth of rats 12 weeks after implantation of the CP/PLGA composite

| Vrsta uzorka | Kontrolna grupa (B) m_{Ca} (mg)* | Eksperimentalna grupa (A) | | | | | |
|-----------------|---------------------------------------|---------------------------|----------------------------|---------------------|-----------------------------|---------------------|-----------------------------|
| | | A1 m_{Ca} (mg) | Pm _{Ca} ** (%) | A2 m_{Ca} (mg) | Sm _{Ca} *** (%) | A3 m_{Ca} (mg) | Sm _{Ca} *** (%) |
| Alveolarna kost | 157,60 | 174,40 | 10,66 | 147,50 | 6,41 | 140,60 | 10,79 |
| Zub | 207,40 | 218,80 | 5,50 | 185,20 | 10,70 | 167,70 | 19,14 |

* m_{Ca} (mg) – masa Ca u mg/g uzorka

**Pm_{Ca} – povećanje mase Ca (B–A1)

***Sm_{Ca} – smanjenje mase Ca (B–A2; B–A3)

Međutim, analiza uzoraka podgrupe A2 i A3, kod kojih je implantiranom materijalu dodat rastvor olova i kadmijuma, ukazuju da se efekat nadoknade koštanog tkiva tj. regeneracije kostiju znatno umanjuje. Naime, razblaženi rastvor olova i kadmijuma dovodi do smanjenja mase kalcijuma kod zuba za oko 6,5 i 10,7%, a kod alveolarne kosti za oko 2,7 i 6,4% za 6 i 12 nedelja, respektivno.

Masa kalcijuma u uzorcima zuba i alveolarne kosti eksperimentalnih životinja iz podgrupe A3 (kompozit sa koncentrovanim rastvorom olova i kadmijuma) za period od 6 nedelja smanjila se za oko 12,2% (zub) i oko 5,1% (alv. kost). Za period od 12 nedelja, proces zamene Ca²⁺ jona hemijski sličnim Pb²⁺ i Cd²⁺ jonima je znatno izraženiji, što se vidi na osnovu mase kalcijuma. Masa kalcijuma u zubu kontrolne grupe iznosila je 207,40 mg, a u podgrupi A3 167,70 mg (smanjena za oko 19,2%), dok je u alveolarnoj kosti sa 157,60 mg smanjena na 141,60 mg (10,8%).

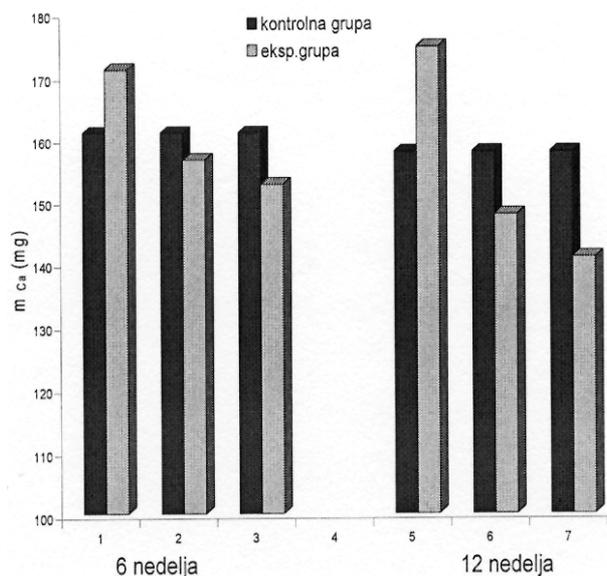
Promene u masi kalcijuma, alveolarne kosti i zuba, kao posledica implantacije čistog i kompozita sa dodatim Pb i Cd u zavisnosti od vremena izlaganja, prikazane su i na histogramima, slika 1 i 2 odakle se ovi uticaji mogu najbolje uočiti.

Na slici 1 vidi se povećanje mase kalcijuma u alveolarnoj kosti pacova kod kojih je implantiran čist kompozit, bez dodatka Pb i Cd, u odnosu na kontrolnu grupu. Povećanje mase kalcijuma je, svakako, izraženije nakon dužeg vremena, tj. nakon 12 nedelja. Takođe, jasno je izraženo i smanjenje u masi kalcijuma, kod pacova tretiranih kompozitom sa dodatim Pb i Cd, u odnosu na kontrolnu grupu i ono je izraže-

nije u slučaju primene koncentrovanijeg rastvora ovih toksičnih teških metala, i tokom dužeg tretmana (12 nedelja).

Isti efekat može se uočiti i na slici 2, s tom razlikom što su razlike u masi kalcijuma (povećanje i smanjenje) u zubima pacova, u odnosu na kontrolnu grupu, manje nego kod alveolarne kosti (slika 1). Ovo je i očekivano, s obzirom na to da je nanokompozit implantiran u alveolarnu kost, gde se očekuje najbolji efekat.

Rezultati ovih ispitivanja su pokazali da olovo i kadmijum zamenjuju jone kalcijuma u prirodnom kalcifikovanom tkivu (zubi i kosti), a time sprečavaju nadoknadu mineralnog matriksa kostiju implantiranim sintetičkim biomaterijalima na bazi hidroksiapatita. Poređenjem rezultata, dobijenih nakon 6 i 12 meseci od implantiranja materijala sa dodatim rastvorom olova i kadmijuma iste koncentracije, primećuje se značajna razlika u masi kalcijuma. Veća razlika u masi kalcijuma, između kontrolne i eksperimentalne grupe nakon 12 nedelja, posledica je kumulativnog dejstva olova i kadmijuma. Naime, ovi metali imaju izraženu sklonost da se deponuju u kalcifikovanim tkivima, gde im se sadržaj vremenom povećava, na račun sniženja sadržaja kalcijuma. Pored toga, osobina olova i kadmijuma kao visoko toksičnih metala je i njihova velika pokretljivost pod uticajem hrane, vode i telesnih tečnosti [25]. Tako se štetno dejstvo ovih metala može očekivati i na drugim tkivima i organima prema kojima imaju afiniteta (bubrezi, jetra, mozak, pluća) do kojih su preneti oralnom i telesnim tečnostima.



Slika 1. Grafički prikaz promene mase kalcijuma u alveolarnoj kosti pacova sa implantiranim CP/PLGA kompozitom, u zavisnosti od vremena izlaganja

Figure 1. Graphic illustration of the mass defect of calcium in the alveolar bone of rats with added CP/PLGA composite, as a function of the build-up time

Tabela 3. Sadržaj fosfata u alveolarnoj kosti i zubima pacova 6 i 12 nedelja nakon implantacije CP/PLGA kompozita

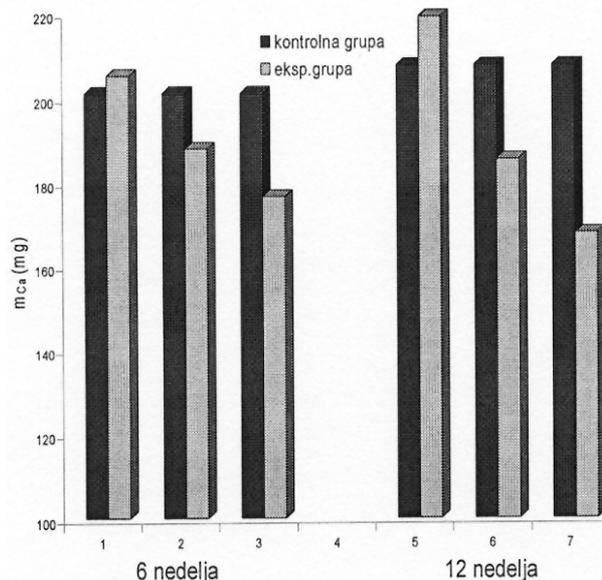
Table 3. The content of phosphates in the alveolar bone and teeth of rats 6 and 12 weeks after implantation of the CP/PLGA composite

| | 6 nedelja | | 12 nedelja | |
|----------------------------|------------------------|-----------|------------------------|-----------|
| | Alveolar-na kost (mg)* | Zub (mg)* | Alveolar-na kost (mg)* | Zub (mg)* |
| Kontrolna grupa (B) | 145,20 | 225,00 | 140,70 | 220,30 |
| Eksperimentalna grupa (A1) | 149,00 | 228,00 | 154,70 | 238,10 |

*(mg) – masa PO_4^{3-} u mg/g uzorka

Sve ovo ukazuje na neophodnosti ispitivanja visoko čistih materijala koji se implantiraju u ljudski organizam na sadržaj toksičnih teških metala, zato što i niski sadržaji vremenom mogu dovesti do veoma teških oboljenja sa letalnim ishodom. Pored materijala, neophodna je i kontrola metalnih ortodontskih alata i pribora, koji se koriste u toku pripreme i unošenja implantata u živo tkivo, jer mogu biti izvor teških metala koji štetno deluju na organizam i umanjuju dejstvo implantata u rekonstrukciji oštećenog koštanog tkiva.

S obzirom na to da olovo i kadmijum, dodati implantiranom kompozitu, nisu značajno uticali na sadržaj fosfata, to je u tabeli 3 dat samo njihov sadržaj u kontrolnoj grupi (B) i podgrupi A1.



Slika 2. Grafički prikaz promene mase kalcijuma u zubima pacova sa implantiranim CP/PLGA kompozitom, u zavisnosti od vremena izlaganja 1, 5 – B-A1; 2, 6 – B-A2; 3, 6 – B-A3

Figure 2. Graphic illustration of the mass defect of calcium in the teeth of rats with added CP/PLGA composite, as a function of the build-up time

ZAKLJUČAK

Na osnovu analiziranih rezultata može se istaći sledeće:

– implantiranjem CP/PLGA nano-kompozita u oštećenu alveolarnu kost eksperimentalnih životinja, dolazi do povećanja mase kalcijuma i fosfata u samoj oštećenoj alveolarnoj kosti i u zubima, a time i do nadoknade i regeneracije defekta kosti;

– rastvor olova i kadmijuma, dodat CP/PLGA kompozitu, dovodi do smanjenja mase kalcijuma u zubima i viličnoj kosti, jer Pb^{2+} i Cd^{2+} joni imaju osobinu da zbog hemijske sličnosti sa Ca^{2+} jonima, zamenjuju iste u kristalnoj rešetki hidroksiapatita kalcifikovanih tkiva.

ZAHVALNICA

Ovaj rad je raden u okviru Projekta broj 145072, koji finansira Ministarstvo nauke i zaštite životne sredine.

LITERATURA

- [1] Z. Li, K. Kong and W. Qi, Osteoclast and its Roles in Calcium Metabolism and Bone Development and Remodeling, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **343** (2006) 345–350.
- [2] T. Fujita, Osteoporosis: Past, Present And Future, *Osteoporosis Int.* **7** (1997) 2–19.
- [3] R.Z. LeGeros, Properties of Osteoconductive Biomaterials: Calcium Phosphates, *Clinical Orthopaedics and Related Research* **395** (2002) 81–98.
- [4] P.N. De Aza, Z.B. Lukulinska, C. Santos, F. Guitian, S. De Aza, Mechanism of Bone-like Formation on a

- Bioactive Implant in Vivo, *Biomaterials* **24** (2003) 1437–1445.
- [5] T. Furukawa, Y. Matsusue, Y. Nakagawa, Y. Shikunami, M. Okuno, T. Nakamura, Bone Bonding Ability of a New Biodegradable Composite for Internal Fixation of Bone Fractures, *Clinical Orthopaedics and Related Research* **379** (2000) 247–258.
- [6] W. Heidemann, S. Jeschkeit, K. Ruffieux, J.H. Fischer, M. Wagner, G. Krüger, E. Wintermantel, K.L. Gerlach, Degradation of Poly(D,L)lactide Implants with or Without Addition of Calciumphosphates in Vivo, *Biomaterials* **22** (2001) 2371–2381.
- [7] T. Yasunaga, Y. Matsusue, T. Furukawa, Y. Shikunami, M. Okuno, T.J. Nakamura, Bonding Behavior of Ultrahigh Strength Unsintered Hydroxyapatite Particles/poly(L-lactide) Composites to Surface of Tibial Cortex in Rabbits, *Biomed. Mater. Res.* **47** (1999) 412–419.
- [8] N. Ignjatović, M. Plavšić, M. Miljković, Lj. Živković, D. Uskoković, Microstructural characteristic of Calciumhydroxyapatite/poly-L-lactide based composites, *J. Microscopy* **196** (1999) 243–248.
- [9] Toxicological profile for lead, U.S. Department of health and human services. Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Atlanta, Georgia, 1999.
- [10] R.A. Goyer, E. Bingham, B. Cohrssen, C.H. Powell, *Patty's Toxicology*, 2001.
- [11] E.K. Vig, H. Hu, Lead Toxicity in Older Adults, *J. Am. Geriatrics. Soc.* **48** (2000) 1501–1506.
- [12] I. Iavicoli, G. Carelli, N. Castellino, G. Schlemmer, The Determination of Low Lead Levels in the Bone of Lead Depleted Mice by Graphite Furnace Atomic Absorption Spectrometry, *Fresenius' J. Anal. Chem.* **370** (2001) 1100–1104.
- [13] J.G. Pounds, G.J. Long, J.F. Rosen, Cellular and Molecular Toxicity of Lead in Bone, *Environ. Health Perspect.* **91** (1991) 17–32.
- [14] C.S. Fullmer, Intestinal Interactions of Lead and calcium, *Neurotoxicology* **13** (1992) 799–808.
- [15] R.A. Goyer, Environmental Risk Factors for Osteoporosis, *Environ. Health Perspect.* **102** (1994) 390–394.
- [16] M. Shannon, H. Lindy, C. Anast, J. Graef, Recurrent Lead Poisoning in a Child with Immobilization Osteoporosis, *Vet. Hum. Toxicol.* **30** (1988) 586–588.
- [17] H. Chuang, J. Schwartz, T. Gonzales-Cossio, M.C. Lugo, E. Palazuelos, A. Aro, H. Hu, M. Hernandez-Avila, Interrelations of lead levels in bone, venous blood, and umbilical cord blood with exogenous lead exposure through maternal plasma lead in peripartum women, *Environ. Health. Perspect.* **109** (2001) 527–532.
- [18] B.L. Gulson, Contribution of Tissue Lead to Blood Lead in Adult Female Subjects Based on Stable Lead Isotope Methods, *J. Lab. Clin. Med.* **125** (1995) 703–712.
- [19] M.M. Brzoska, J. Moniuszko-Jakoniuk, Calcium Deficiency as on the Risk factors for Osteoporosis, *Post. Hig. Med. Dosw.* **51** (1997) 55–74.
- [20] B. Florianczyk, Toxic and Cancerogenic Properties of Cadmium, *Nowiny Lekarskie* **64** (1995) 737–745.
- [21] A.A. Moshtaghi, M. Taghikhani, M. Sandughchin, Cadmium Interactio with Iron Metabolism, in vitro and in vivo studies, *J. IAS* **7** (1994) 1–5.
- [22] V.A. Murphy, E.C. Embrey, J.M. Rosenberg, Q.R. Smith, S.I. Rapoport, Calcium Deficiency Enhances Cadmium Accumulation in the Central System, *Brain Res.* **557** (1991) 280–284.
- [23] N. Ignjatović, P. Ninkov, Z. Ajduković, V. Konstantinović, D. Uskoković, Biphasic Calcium Phosphate/Poly-(DL-Lactide-co-Glycolide) Biocomposite as Filler and Blocks for Reparation of Bone Tissue, *Mater. Sci. Forum* **494** (2005) 519–524.
- [24] N. Ignjatović, P. Ninkov, Z. Ajduković, D. Vasiljević-Radović, D. Uskoković, Biphasic Calcium Phosphate/Poly-DL-Lactide-Co-Glycolide Composite Biomaterial As Bone Substitute, *J. Euro. Ceram. Soc.* **16** (2007) 1589–1594.
- [25] R. Nikolić, B.M. Kaličanin, G. Nikolić, The Determination of Soluble Lead and Soluble cadmium in Dental Prosthetic Materials and Teeth by Potentiometric Stripping Analysis, *J. Serb. Chem. Soc.* **69** (2004) 575–580.

SUMMARY

THE ROLE OF SYNTHETIC BIOMATERIALS IN RESORPTIVE ALVEOLAR BONE REGENERATION

(Scientific paper)

Biljana M. Kaličanin¹, Zorica R. Ajduković¹, Milena Kostić², Stevo J. Najman¹, Vojin P. Savić¹, Nenad L. Ignjatović³

¹Faculty of Medicine, Niš, Bulevar dr Zorana Đinđića 81, ²Clinic for Stomatology, Niš

³Institute of Technical Sciences of SASA, Beograd

The alveolar bone tissue resorption defect has a significant role in dentistry. Because of the bone tissue deficit developed by alveolar resorption, the use of synthetic material CP/PLGA (calcium-phosphate/poly(lactide-co-glycolide) composite was introduced. Investigations were performed on rats with artificially produced resorption of the mandibular bone. The results show that the best effect on alveolar bone were attained by using nano-composite implants. The effect of the nanocomposite was ascertained by determining the calcium and phosphate content, as a basis of the hydroxyapatite structure. The results show that synthetic CP/PLGA nanocomposite alleviate the rehabilitation of weakened alveolar bone. Due to its osteoconductive effect, CP/PLGA can be the material of choice for bone substitution in the future.

Key words: CP/PLGA • Alveolar bone • Calcium • Phosphate • Lead • Cadmium •

Ključne reči: CP/PLGA • Alveolarna kost • Kalcijum • Fosfat • Olovo • Kadmijum •