

## СИНТЕТИЧЕСКИЕ МАТЕРИАЛЫ, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ В СТОМАТОЛОГИИ ДЛЯ ЗАМЕЩЕНИЯ ДЕФЕКТОВ КОСТНОЙ ТКАНИ

Иванов С. Ю.<sup>1</sup>, Мухаметшин Р. Ф.<sup>1</sup>, Мураев А. А.<sup>1</sup>, Бонарцев А. П.<sup>2</sup>, Рябова В. М.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия» Минздрава России, Нижний Новгород, Россия (603005, г. Нижний Новгород, Кафедра стоматологии ФПКВ, ул. Алексеевская, 1), e-mail: roma\_myxa@mail.ru

<sup>2</sup>Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова, Москва, Россия (119234, г. Москва, Кафедра биоинженерии биологического факультета, Ленинские горы, д. 1, стр. 73), e-mail: ant\_bonar@mail.ru

Приведен анализ отечественных и зарубежных источников специальной литературы, отражающих положительные и отрицательные свойства материалов, используемых в современной стоматологической практике для замещения дефектов костной ткани. Учитывая высокую востребованность в использовании костнозамещающих материалов в хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии, сделан акцент на значимость разработки нового синтетического материала для замещения дефектов костной ткани. Синтетические материалы на основе искусственного ГАП по ряду характеристик превосходят ГАП животного происхождения. Они исключают возможность переноса инфекционных заболеваний, позволяют регулировать скорость резорбции за счет особенностей синтеза, различных замещений фосфатных и гидроксильных групп в структуре апатита. Это характеризует синтетический ГАП как перспективный остеопластический материал для использования во всех областях костно-пластической хирургии.

Ключевые слова: синтетические материалы, дефекты костной ткани.

## SYNTHETIC MATERIALS USED IN DENTISTRY TO FILL BONE DEFECTS

Ivanov S. Y.<sup>1</sup>, Mukhametshin R. F.<sup>1</sup>, Muraev A. A.<sup>1</sup>, Bonartsev A. P.<sup>2</sup>, Rabova V. M.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>GBOU VPO "Nizhny Novgorod State Medical Academy," Health Ministry of Russia, Nizhny Novgorod, Russia (603005, Nizhny Novgorod, Faculty of Dentistry FPKV Street. Alekseevskaya, 1), e-mail: roma\_myxa@mail.ru

<sup>2</sup>Lomonosov Moscow State University, Russia (119991, Russian Federation, Moscow, Faculty of Biology, Department of Bioengineering, Leninskie Gory 1, bld. 73), e-mail:ant\_bonar@mail.ru.

An analysis of domestic and foreign sources of literature, reflecting the positive and negative characteristics of materials used in modern dental practice to fill bone defects, had done. The need for bone substitute materials has been increased due to teeth lost, trauma, tumor and esthetic bone surgery. Various types of bone grafts have been developed to repair craniofacial bone defects over many years. The importance of developing a new generation of synthetic material to replace bone defects is emphasised. Synthetic materials on the basis of artificial HAP surpass HAP of animal origin by a number of features. They exclude the possibility of carrying communicable diseases, enable to regulate the speed of resorption due to peculiar features of the synthesis, various phosphate and hydroxyl group replacements within the apatite structure. This characterizes synthetic HAP as a promising osteoplastic material to be used in all areas of bone reconstructive surgery.

Key words: synthetic material, the defects of bone.

В современной хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии активно используются различные материалы для замещения и восстановления костной ткани. По происхождению все остеопластические материалы делятся на 4 группы: аутогенные (донором является сам пациент), аллогенные (донором является другой человек), ксеногенные (донором является животное) и синтетические (на основе солей кальция).

Достигнутые успехи в разработке ксеногенных и синтетических биоматериалов, обладающих остеокондуктивными и остеоиндуктивными свойствами, позволяют уменьшить применение методов ауто- и аллотрансплантации, обладающих определенным рядом недостатков. Забор аутокости может сопровождаться осложнениями: повреждением сосудов

и нервов, образованием гематом, развитием инфекционно-воспалительного процесса. Кроме того, аутотрансплантаты часто резорбируются быстрее, чем происходит их интеграция и восстановление костного дефекта [22]. Костные аллоимплантаты, напротив, отличаются медленной остеоинтеграцией, при их использовании имеется риск передачи от донора к реципиенту различных заболеваний бактериальной или вирусной этиологии, возможностью развития реакции гистонесовместимости и хронического гранулематозного воспаления [1].

Основным недостатком синтетических материалов, в отличие от ауто-, алло- и некоторых ксеноматериалов, является отсутствие у них свойств остеоиндукции. Термином «остеоиндукция» некоторые авторы определяют способность остеопластического материала вызывать эктопическое (вне кости) формирование костной ткани *de novo*. Однако, по нашему мнению, к остеоиндукции костезамещающих материалов следует относить их способность стимулировать регенерацию костной ткани. Такая биологическая активность может быть обусловлена включением в состав костезамещающего материала сульфатированных гликозаминогликанов (Остеопласт-К), аминокислот (PerGen-15), факторов роста и морфогенов (InductOs® (UK), Osigraft® (UK)). Способность вызывать эктопический остеогенез характерна для ряда представителей семейства костных морфогенетических белков (от англ. bone morphogenic protein – BMP) и впервые была продемонстрирована M.R. Urist в 1965 г. [28]. Основное индуцирующее действие BMP включает влияние их на пролиферацию остеобластов, на дифференцировку мезенхимальных клеток предшественников в остеогенном направлении и на ангиогенез.

Развития новых медицинских технологий позволяет использовать достижения материаловедения, биохимии, молекулярной биологии и геной инженерии при создании новых комбинированных синтетических материалов для костной пластики. Модификация их объёмной структуры, приближающая их строение к костной ткани, включение в состав цитокинов: факторов роста и морфогенов, позволяет наделять синтетические материалы, кроме остеокондуктивных, остеоиндуктивными свойствами. Это также позволяет контролировать скорость биодеградации, приближая её к кинетике остеогенеза.

В настоящем обзоре предпринята попытка обобщить и проанализировать результаты исследований и разработок в области синтетических костезамещающих материалов.

Синтетические резорбируемые материалы были предназначены в качестве недорогой замены естественному гидроксиапатиту (ГАП) [27]. К синтетическим имплантационным материалам относят: различные виды кальций-фосфатной керамики: трикальцийфосфат (Vitlokkit, Ceramit), биостекло (PerioGlass, BioGran), гидроксиапатит (ГАП) и его композиции с коллагеном, сульфатированными гликозаминогликанами-кератан и хондроитин-сульфатом (Биоимплантат), а также с сульфатом (Haspet) и с фосфатом кальция [2; 4]. В настоящее

время на основе ГАП создано множество различных форм в виде пористых наноструктурированных кальций-фосфатных керамик, костных цементов, биогибридных и биокompозитных соединений.

Синтетические материалы на основе искусственного ГАП по ряду характеристик превосходят ГАП животного происхождения. Они исключают возможность переноса инфекционных заболеваний, позволяют регулировать скорость резорбции за счет особенностей синтеза, различных замещений фосфатных и гидроксильных групп в структуре апатита. Это характеризует синтетический ГАП как перспективный остеопластический материал для использования во всех областях костно-пластической хирургии.

Синтетические препараты различаются по степени диссоциации и рассасыванию, которые в большей степени связаны с количеством образуемой межклеточной жидкости и деятельности остеокластов. К материалам с низкой степенью диссоциации и резорбции можно отнести некоторые препараты синтетического гранулированного гидроксиапатита, биостекла и биоситалла [5].

Из резорбируемых, растворимых и имеющих высокую степень диссоциации, а, следовательно, и высокую степень метаболической активности, материалов можно назвать трикальций-фосфат и сульфат кальция [6].

Кальций-фосфатные материалы (трикальций-фосфат) относятся к биоактивным материалам, способствующим образованию на их поверхности новообразованной кости и формированию с последней прочных химических связей. Эти биоматериалы способствуют прикреплению, пролиферации, миграции и фенотипической экспрессии костных клеток, что приводит к аппозиционному росту кости на поверхности имплантата. Так же они способны адсорбировать протеины стимулирующие функцию остеокластов и остеобластов и ингибирующие функцию конкурирующих клеток, в частности фибробластов, ответственных за формирование соединительной ткани [18; 26; 12].

Несмотря на указанные положительные биологические свойства, недостатком большинства кальций-фосфатных материалов является слабая механическая прочность, медленная резорбция в тканях организма.

**Керамические материалы.** Синтетический ГАП используется в виде непористой (нерезорбируемой) и пористой (резорбируемой) керамики [10; 19; 24].

Непористая керамика (Osteograph/LD, PermaRidg, Calcitte, Interpore 200, Durapatite) в течение длительного времени в организме как бы «замуровывается костью». Непосредственно в области занятой материалом остеогенеза не происходит.

Пористая ГАП керамика (Osteograph/LD, РНА Interpore 200, Алгипор) является остеокондуктором, то есть проводником регенерата, который прорастает имплантат. Одной

из применяемой форм пористой керамики является ее гранулят. В основе биологических эффектов при имплантации гранулята высокотемпературной керамики (Osteograph/LD, OsteoGen, Гидроксиапол) в костные дефекты лежит прорастание соединительной ткани, и в ее составе остеогенных элементов, в межгранулярные пространства. Это послужило основанием для использования данного материала в качестве покрытия эндопротезов, конструкций для остеосинтеза, дентальных имплантатов. Наиболее интенсивно процесс протекает преимущественно у поверхности конгломератов частиц ГАП вблизи источников остеогенного роста (стенки костного дефекта).

**Наноразмерный ГАП.** В костной ткани ГАП присутствует в виде наноразмерных кристаллов, поэтому следующим этапом развития материалов на основе ФК и ГАП стало создание нанокристаллов. Нанокристаллы ФК обладают двумя важнейшими для физиологии костной ткани качествами: они находятся в динамическом равновесии с биологическим окружением в цикле ремоделирования (резорбции/минерализации) и проявляют высокий уровень механических свойств. Нанокристаллический ГАП (нано-ГАП) обладает повышенной способностью адсорбировать белки, необходимые для жизнедеятельности клеток, а также избирательностью по отношению к функциям клеток, образующих костную и фиброзную ткани [16]. В работе на модели гетеротопической имплантации нано-гидроксиапатита показано, что некоторые кальций-фосфатные материалы обладают остеоиндуктивными свойствами, которые в значительной степени определяются геометрической характеристикой материала [20; 21].

Проведенные ранее доклинические испытания показали, что наноструктурный ГА (нано-ГА), полученный при температурах до 60 °С, обладает существенно большей способностью стимулировать репаративный остеогенез по сравнению с поликристаллическим (высокотемпературным) аналогом [8; 3]. Нанокристаллы биологического ГА придают кости твердость и жесткость, в то время как волокна коллагена обеспечивают эластичность и высокую трещиностойкость, а также необходимую скорость резорбции и обновления костной ткани [29; 11].

**Комбинированные синтетические материалы.** Использование в клинической практике мелкодисперстных форм материала неудобно. Поэтому создаются комбинированные формы, состоящие из полимерной матрицы (на основе полилактида, полиоксибутирата, полигликолевой кислоты и их комбинаций) и нано-гидроксиапатита как наполнителя. Появление композитов из синтетического ГАП в форме порошков, гранул и гелей в сочетании с полисахаридами хитозаном, альгинатом [7], гиалуроновой кислотой, белком коллагеном, пептидами [14], эмбриональными стволовыми клетками [30], лекарственными и другими препаратами расширило возможности восстановления

патологически измененных минерализованных тканей [13; 15; 17].

Костные морфогенетические белки (BMP) являются истинными остеоиндукторами и способны вызывать образование эктопической костной ткани. Сочетание BMP с биоматериалами, которые могут доставлять белок, продемонстрировали максимальный терапевтический эффект BMP. Гидроксиапатит с его остеокондуктивными свойствами является наилучшим носителем для BMP. Как показали исследования Rohanizadeh, лучшим способом их сочетания, является включение BMP в состав гидроксиапатита [23].

Показано, что кальций-фосфатная паста ( $\alpha$ -BSM; ETEX, Cambridge, MA) в сочетании с rhBMP-2 ускоряет заживление костной ткани и приводит к восстановлению механических свойств, эквивалентных нормальной кости. В экспериментальной модели, на малоберцовой кости приматов, при остеотомии, применение пасты rhBMP-2/ $\alpha$ -BSM ускоряло заживление кости примерно на 40 % [25].

CAD/CAM технологии активно используются в стоматологии для изготовления вкладок, виниров, коронок и мостовидных коронок при восстановлении зубов. Для возмещения костных дефектов челюстей и лицевых костей сложной формы, компьютерное моделирование и изготовление имплантатов является перспективной технологией.

В экспериментальной работе на животных [9] продемонстрированы интересные результаты по восстановлению костных дефектов альвеолярного отростка ВЧ с использованием керамических имплантов, изготовленных методом объемной печати. Имплантаты имели равномерную микроархитектонику с величиной пор  $120\pm 20$  мкм и по форме полностью соответствовали сформированным дефектам. Остеоиндуктивные свойства были обусловлены введением в состав имплантата BMP-2. Полученные в работе данные показывают, что керамические материалы на основе ГАП, изготовленные методами объемного прототипирования в комбинации с морфогенетическими белками, имеют реальные возможности применения для костной тканевой инженерии, с основным преимуществом – полностью настраиваемой 3D-структурой и формой.

Таким образом, анализ доступной литературы позволяет сделать вывод, что разработка новых костнопластических материалов преследует 2 основные цели – оптимизация регенерации костной ткани и восстановление костных дефектов. Очевидно, что в перспективе для восстановления костных дефектов методами 3D прототипирования, будут создаваться индивидуальные искусственные керамические имплантаты на основе ГАП, содержащие комбинацию факторов роста и морфогенов, например, BMP и VEGF. Возможно, именно такой подход позволит эффективно осуществлять биоинженерию костной ткани в различных клинических ситуациях.

## Список литературы

1. Барченко Г. Н. Применение искусственных кальциево-фосфатных биоматериалов в травматологии и ортопедии // Сб. работ Всероссийской научно-практической конференции. – М., 2010. – С. 3-5.
2. Григорьян А. С. Динамика интеграции блоков пористого гранулята гидроксиапатита при надкостничной его имплантации в область тела челюсти (экспериментально-морфологическое исследование) // А. С. Григорьян, Т. К. Хамраев, С. А. Гаджиев // Материалы конференции, посвященной памяти проф. В. В. Паникаровского: сб. науч. труд. – М., 2002. – С. 48–53.
3. Крутько В. К. ЖОХ. – 2007. – 77. – № 3. – С. 366.
4. Островский А. С. Остеогенные материалы в современной пародонтологии и имплантологии // Dent-Inform. – 2001. – № 8. – С. 22–30.
5. Павлов С. А. Изучение маркеров остеогенеза регенератов костной ткани челюстей после имплантации остеопластических материалов: Дис. ... канд. мед. наук. – М., 2010.
6. Параскевич В. Л. Дентальная имплантология. Основы теории и практики. – Минск, 2002. – С. 85–159.
7. Петрович Ю. А. Перспективы применения в стоматологии полифункциональных биополимеров хитозана и альгината // Росс. стом. журн. – 2008. – № 2. – С. 66–73.
8. Цубер В. К. Хим. фарм. журнал. – 2006. – 40. – № 8. – С. 48.
9. Abarrategi A., Biological Properties of Solid Free Form Designed Ceramic Scaffolds with BMP-2: In Vitro and In Vivo Evaluation. PLoS ONE 7(3): e34117. doi:10.1371/journal.pone.0034117.
10. Antonov E. N. Atomic force microscopic study of the surface morphology of apatite films deposited by pulsed laser ablation / E. N. Antonov, V. N. Bagratashvili, V. K. Popov // Biomaterials. – 1997. – № 15. – P. 1043–1049.
11. Dorozhkin S. V. Calcium orthophosphates. J. Mater.Sci. – 2007; 42: 1061–1095.
12. Fratzl P, Gupta H. S., Paschalis E. P., Roschger P. Structure and mechanical quality of the collagen – mineral nano-composite in bone. J Mater Chem; – 2004, 14: 2115 – 2123 Kim I. Y. Chitosan and its derivatives for tissue engineering applications // Biotechnology Advances. – 2008. – Vol. 26. – P. 1–21.
13. Kroese-Deutman H.C. Influence of RGD-loaded titanium implants on bone formation in vivo // Tissue Engineering. – 2005. – Vol.11. – P. 1867–1875.
14. Kubler A. Growth and proliferation of human osteoblasts on different bone graft substitutes. An in vitro study // Implant Dent. – 2004. – Vol. 13. – P. 171–179.

15. Liu H., Webster T. J. Nanomedicine for implants: a review of studies and necessary experimental tools // *Biomaterials*. – 2007. – Jan 28 (2). P. 354–69.
16. Metcalfe A. D., Ferguson M. W. J. Bioengineering skin using mechanisms of regeneration and repair // *Biomaterials*. – 2007. – Vol. 28. – P. 5100–5113.
17. Meyer U, Joos U, Wiesmann H. P. Biological and biophysical principles in extracorporeal bone tissue engineering. Part III. // *Int J Oral Maxillofac Surg*. – 2004. – Oct.; 33(7):635-41.
18. Orly J. M., Gregory J. Manantean Hydroxyapatite implant for augmenting deficient alveolar ridges// *J. Biomed. Mater. Res*. – 1999. – № 12. – P. 1433–1440.
19. Qu S. X. Evaluation of the expression of collagen type I in porous calcium phosphate ceramics implanted in an extra-osseous site // *Biomaterials*. – 2004. – V. 25. – P. 659–667.
20. Ripamonti U. Bone morphogenetic proteins in craniofacial and periodontal tissue engineering: experimental studies in the non-human primate *Papio ursinus*// *Cytok. Growth Factor Rev*. – 2005. – V. 16. – P. 357–368.
21. Rogers G. F., Greene A. K. Autogenous bone graft: basic science and clinical implications // *J Craniofac Surg*. – 2012. – Jan;23(1). – P. 323.
22. Rohanizadeh R., Chung K. Hydroxyapatite as a carrier for bone morphogenetic protein. // *J Oral Implantol*. – 2011. Dec.
23. Salata L. A. Bone healing following the use of hydroxyapatite or ionomeric bone substitutes alone or combined with a guided bone regeneration technique: an animal study / L. A. Salata, G. T. Craig, I. M. Brook // *Int. J. OralMaxillofac Implants*. – 1998. – № 13. – P. 44–51.
24. Seeherman H. J. Recombinant human bone morphogenetic protein-2 delivered in an injectable calcium phosphate paste accelerates osteotomy-site healing in a nonhuman primate model// *J Bone Joint Surg* – 2004. – Am 86-A. – P. 1961–1972.
25. Thompson J. B // P. K. *Nature*. – 2001. – V. 414. – P. 773.
26. Thomson R. C. Hydroxyapatite fiber reinforced poly (a-hydroxy ester) foams for bone regeneration/ Thomson R. C., Yaszemski M. J., Powers J. M., Mikos A. G. // *Biomaterials*. – 1998. – Vol. 19. – P. 1935–1943.
27. Urist M. R. Bone: formation by autoinduction. // *Science*. – 1965. – 150. P. 893–899.
28. Weiner S., Wagner H. D// *Ann Rev Mater Sci*. – 1998. – V. 28. – P. 271.
29. Wobus A. M., Boheler K. R. Embryonic stem cells: Prospects for developmental biology and cell therapy // *Physiol. Rev*. – 2005. – Vol. 85. – P. 635–649.

#### **Рецензенты:**

Гажва Светлана Иосифовна, д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой стоматологии ФПКВ ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия», г. Нижний Новгород.

Казарина Лариса Николаевна, д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой пропедевтической стоматологии ФПКВ ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия», г. Нижний Новгород.