

## **БИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ОСТЕОРЕПАРАЦИИ И МИНЕРАЛЬНОГО ОБМЕНА КОСТИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПАРОДОНТА**

Ж.А. РИЗАЕВ, М.К. ЮНУСХОДЖАЕВА

Ташкентский государственный стоматологический институт, Республика Узбекистан, г. Ташкент

## **ПАРОДОНТ КАСАЛЛИКЛАРИНИ ДАВОЛАШДА СУЯКЛАР ОСТЕОРЕПАРАЦИЯСИ ВА МИНЕРАЛЛАР АЛМАШИНУВИНИНГ БИОЛОГИК АСОСЛАРИ**

Ж.А. РИЗАЕВ, М.К. ЮНУСХОДЖАЕВА

Тошкент давлат стоматология институти, Ўзбекистон Республикаси, Тошкент ш.

## **THE BIOLOGICAL BASIS OSTEOREPARATIVE AND MINERAL METABOLISM BONE IN THE TREATMENT OF DISEASES OF THE PERIODONTIUM**

J.A. RIZAYEV, M.K. YUNUSKHODJAYEVA

Tashkent State Dental Institute, Republic of Uzbekistan, Tashkent

Заболевания пародонта в силу распространенности среди населения и являются одной из основных проблем современной стоматологии. В соответствии с этим вопросом ведется постоянный мониторинг средств, влияющих на процессы остеорепарации и остеогенеза [5, 6]. В настоящее время благодаря разработанным технологиям проведения местной и общей противовоспалительной терапии, методикам профессиональной и индивидуальной гигиены полости рта, материально-технической базе, обеспечивающей качественное проведение перечисленных выше мероприятий, удается добиться ремиссии, как правило, на всех стадиях заболевания [3].

На первый план в комплексном лечении выдвигается хирургический метод, как единственно способный обеспечить восстановление структурно-функционального комплекса тканей пародонта, необходимого для осуществления полноценного акта жевания [1, 2].

В XX века, наметился прогресс в лечении костной и тканевой деструкции пародонтальных тканей, связанный прежде всего, с началом широкого применения в клинической практике остеопластических материалов [7]. Базовыми требованиями к остеопластическим материалам являются биологическая совместимость, бактериальная и вирусная безопасность, отсутствие токсичности и аллергенности. Однако основное внимание исследователей приковано к созданию материалов с высокой остеогенной активностью, наличие которой, собственно, и определяет клиническую эффективность реконструктивных вмешательств. Включение в состав остеопластического материала компонентов межклеточного матрикса является одной из наиболее перспективных попыток повышения его биологической активности. Межклеточный матрикс костной ткани на 90% состоит из коллагена I типа, коллаген других типов занимает не более 5% от общей массы. Белковополисахаридными комплексами, основной структурной единицей которых являются гликозаминогликаны представленные 5% оставшегося вещества от общей массы. Коллаген, введенный в рану, ак-

тивирует синтез кислых гликозаминогликанов и фибрилlogenез. Исследования показали, что коллаген I типа необходим для дифференцирования остеобластов и минерализации остеоида [1].

Коллаген выполняет механическую и морфогенетическую функцию, а также обладает действием оказывать влияние на секреторную, миграционную функцию, способность к росту и дифференциации клеток. Молекулы коллагена отличаются количественным и качественным составом аминокислот, порядком их чередования в а-цепи. 90% органического вещества костной ткани составляет коллаген I типа, 5% - коллагена других типов-IV, V, XI, XIII. Синтез коллагена идет на рибосомах, где происходит сборка спиральных а-цепей. Затем три а-цепи соединяются в трех спиральную молекулу проколлагена которая выходит из клетки и агрегируют в фибриллы. Фибриллы собираются в волокна с характерной поперечной исчерченностью (64 нм). Эта схема сборки коллагена как раз и характерна для коллагена десны или коллагенов кости I типа. В настоящее время известно более 14 типов коллагена, которые синтезируются остеобластами и фибробластами в других видах соединительной ткани. Практической важной чертой коллагена костной ткани является его способность к минерализации. Остеон является обычной структурной единицей компактного вещества кортикальной кости. В развивающейся кости нижней челюсти, матрикс формирует трабекулы, которые покрываются остеоидными клетками, которые выстилают все полости в губчатой ткани. Минеральный обмен в костной ткани определяется изменениями в распределении электролитов в жидкостях организма. Этот процесс регулируется гомеостатическими механизмами, действие которых непрерывно содействует поддержанию нормального уровня ионов Ca<sup>++</sup> и фосфата P<sub>04</sub>- в крови. Этих регулирующих механизма три - витамин D и гормон (паратгормон), кальцитонин. На основе физико-химических данных было показано, что циркулирующая кровь насыщена ионами Ca и фосфата P<sub>04</sub>. Необходимо отметить, что трансапил-

лярный обмен и внеклеточное смешивание жидкостей в костной ткани осуществляется очень медленно. Минеральный компонент кости - это не чистый гидроксиапатит и содержит ряд микроэлементов - карбонат, цитрат, натрий, магний и следы фтора. При остеорепарации минерализация остеоида начинается в водноорганической среде, представляющей из себя непрерывную фазу. Максимальная степень минерализации костной ткани определяется количеством содержащегося в ней органического вещества - белка. В процессе минерализации из формирующейся ткани постепенно вытесняется вода. При этом затрудняется циркуляция, диффузия и обмен ионов. Молодая кость более васкуляризована и содержит больше воды, благодаря чему оказываются более возможными большая скорость обмена и большая скорость отложения минерального компонента. Вновь образующийся остеоон очень быстро минерализуется, и содержание в нем минерального вещества достигает 90% максимального содержания, при этом вытесняется гидратационная вода и тормозится проникновение ионов [3].

Известно, что репарация костной ткани проходит несколько стадий. В первой фазе происходит процессы замещения (заполнения костного дефекта кровяным сгустком). В рану поступают полиморфонуклеары - макрофаги, лимфоциты и клетки лейкоцитарного ряда. Эта первая стадия достигает своего завершения в течение 7-14 дней. Вторая фаза репарации начинается через 2-3 недели и характеризуется специфической реакцией со стороны остеобластов. В данную фазу происходит стимуляция клеток мезенхимального ряда - стволовых клеток. Начинают развиваться процессы формирования остеоидного матрикса. Увеличивается синтез коллагена, протеогликанов и специфических костных белков (сиалопротеины, остеоонектины, остеоонтин и т.д. На тканевом уровне этот процесс выражается в формировании межклеточного матрикса. Коллагеновые волокна начинают формировать грубо и тонковолокнистую структуру. Эту стадию, называют так же стадией формирования остеоида. Важным диагностическим признаком, начавшегося процесса минерализации является повышение уровня фермента- щелочной фосфатазы. Экспрессия щелочной фосфатазы в настоящее время рассматривается как самое характерное свойство клеток остеобластной линии и считается важным в процессе минерализации. Параллельный механизм минерализации органического матрикса кости связан с секрецией остеобластами особых матричных пузырьков, содержащих фосфат кальция и щелочную фосфатазу в высокой концентрации. Щелочная фосфатаза отщепляет от органических веществ ионы фосфата, которые участвуют в образовании кристаллов гидроксиапатита. Очаги ми-

нерализации, увеличиваясь в размерах и сливаясь друг с другом, превращают новообразованный остеоид в зрелый костный матрикс. Третья фаза остеорепарации включает стадию минерализации костного или коллагенового матрикса. По современным данным на этой стадии происходит осаждение солей фосфатов кальция из плазмы крови. Считают, что это молекулы  $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$  (трикальций фосфат) и  $\text{Ca}_4\text{P}_2\text{O}_{14}$  (тетрафосфат).

**Характеристика основных остеопластических материалов для пародонтологии.** По данным отечественных и зарубежных авторов развитие хирургических методов при заболеваниях, пародонта связано с устранением очагов воспаления, пародонтальных карманов и приостановлением прогрессирования деструкции костной ткани, что, в конечном итоге обеспечивает стабилизацию состояния поддерживающих тканей пародонта [2]. По своему происхождению все материалы для костной пластики можно разделить: искусственные, биологические, композиционные [3].

**Искусственные (синтетические) материалы.** К ним относятся синтетические материалы на основе (3-трикальций фосфата, гидроксиапатита (ГА), различные типы керамики, сульфат кальция и др. Эти материалы стали исследовать и использовать в практической соматологии с конца прошлого столетия, после установления факта соотношения Ca и P (1,67) в гидроксиапатите костной ткани, а более конкретно в трикальций фосфате, который в настоящее время признается многими исследователями тем веществом, с осаждения которого из плазмы крови инициализируется процесс оссификации. В пародонтологии эти соединения применяется для заполнения карманов и костных дефектов в виде биорезорбируемой керамики при этом отмечено уменьшение рецессии тканей после гингиво- остеопластических операций. Клинические результаты были оценены как положительные, воспалительных осложнений не отмечалось. При исследовании отмечена отчетливая интеграция ГА в структурах костного репарата с запаиванием его частиц во вновь образующуюся кость и постепенным замещением их костным веществом. Отсутствие воспалительной реакции на инородное тело при использовании кальция фосфатной керамики В настоящее время создан ряд материалов на основе гидроксиапатита (Гидроксиапол «Полистом», «Остим», «Остим-100»), которые хорошо зарекомендовали себя в клинике в первую очередь для использования в стоматологии при хирургическом лечении пародонтита. Материалом с коммерческим названием «Остим 100» является 30%-ная паста гидроксиапатита. Он представляет собой лекарственный препарат для стимуляции репаративных процессов костной ткани, являясь модификацией гид-

роксиапатита синтезированной ультрадисперсной и наиболее активной в биохимических процессах. Лечебные свойства «Остим 100» обеспечиваются за счет сверхмалых размеров частиц (0,05 микрона), которые на 2-3 порядка меньше, чем у наиболее близких по структуре аналогов, а также их сверхвысокой удельной поверхностью (100-150 м<sup>2</sup>/г), что в 30-50 и более раз превышает соответствующий показатель у известного образцов гидроксиапатита [4, 8].

Эти параметры дают следующие преимущества:

- наилучшую адаптацию к структуре костной ткани и высокую сорбционную активность по отношению к белкам за счет размеров и форм частиц;
- высокую скорость реакции на изменение биохимической среды, что гарантирует максимально оперативную утилизацию ионов Ca<sup>++</sup> и P<sup>++</sup> в процессе остеогенеза;
- имея высокую сорбционную активность, препарат инактивирует микробную флору в месте своей имплантации, образуя тем самым, препятствие развитию гнойно-воспалительным осложнений.

Препарат «Остим 100» показал высокую клиническую эффективность: при лечении заболеваний пародонта, при лечении фуркационных дефектов II класса на нижней челюсти при вертикальной и горизонтальной резорбции, для профилактики атрофии альвеолярного отростка при заполнении лунок удаленного зуба, при хирургическом лечении переломов челюстей, при заполнении различных послеоперационных полостных костных дефектов.

В пародонтологии широко используется «Гидроксиапол», который представляет собой порошок гидроксиапатита с размером частиц 1-10 мкм и гранул 0,25-1 мм. Зарубежными производителями также выпускается ряд материалов на основе трикальция фосфата-Synthograft, GA-Calcite (Calcitec Inc. USA), Durahatite (Cook Waite Inc. USA), Orthomatrix (Life Core USA).

**Биологические материалы.** Наиболее подходящим для имплантации и последующей биоинтеграции несомненно являются аллотрансплантаты (т.н. «золотой стандарт»), которые готовятся из собственной кости пациента и этим полностью исключаются основные иммунологические и большинство инфекционных осложнений [8, 9, 10].

Однако, такой материал должен использоваться непосредственно перед трансплантацией, в противном случае клиника должна иметь костный банк для хранения, что в реальности доступно только крупным специализированным учреждениям из-за очень высокой стоимости приготовления и консервации такого рода продукции. Кроме того, возможности получения значительных количеств аутоматериала весьма ограничены, а его

получение связано с проведением дополнительных травм и неудобств для пациента [9].

К биологическим материалам относят материалы, полученные из тканей различных животных (ксеноматериалы), человека (ауто и алломатериалы) и биологически активные молекулы. Эти препараты, как правило, получают путем обработки различных видов соединительной ткани: кожи, сухожилий, костей, хряща и твердой мозговой оболочки белковой и не белковой природы, обладающие свойствами факторов роста [11].

Разработка различных способов консервации аллотрансплантатов (замораживание, формализация, лиофилизация, декальцификация), расширило возможности применения костной ткани в хирургической стоматологии. Использовал для пластики костных карманов измельченную аллокость, замороженную при t = -25°C в сочетании с антибиотиками. Более успешным было применение для этой цели лиофилизированной костной муки. Применения аллотрансплантатов напрямую зависят от скорости забора материала и условий его хранения. Примерами могут служить аллотрансплантаты Allograft и Allogro, выпускаемые компанией Cera -Med (USA).

В связи с этим в практической хирургии пародонта получили распространение материалы из коллагена фирмы Collagen Corp.-Zidermi Zyplast, которые применяли для заполнения пародонтальных карманов. Наибольшее распространение получил раствор кожного коллагена фирмы Collagen Corp.(Palo-Alto USA)-Zyderm (G. Krekel). Этот материал получают из кожи телят путем кислотно-щелочной обработки полностью растворяется в слабых кислотах и применяется в виде геля, который после стерилизации вводят в полость или дефект. На основе этого типа коллагена были разработаны различные медицинские препараты-имплантаты, трансплантаты, покрытия для ран и хирургические нити для ушивания ран. В начале с целью восстановления костных дефектов коллаген был применен в виде геля как биоградирующий материал [4].

Полученные авторами гистологические данные позволили предположить, что препараты на основе коллагена способны стимулировать репарацию костной ткани. Несмотря на то, что коллаген является низко антигенным белком, с целью снижения его иммуногенности и повышения биосовместимости его приходится сшивать химическими агентами, такими как, например, глутаральдегидом [3].

В настоящее время в большинстве случаев коллаген используют в композиционных материалах и при изготовлении мембран для направленной костной регенерации. Перечисленные материалы этой группы в той или иной степени способны индуцировать остеогенез, то есть способству-

ют формированию новой костной ткани из клеток-предшественников в зоне имплантации [1, 3].

Деминерализованные аллотрансплантаты рекомендованы к широкому клиническому применению в качестве стимуляторов репаративного остеогенеза при лечении переломов длинных трубчатых костей конечностей и могут быть использованы для комплексного лечения больных с пародонтитом. Реально большим спросом пользуются материалы, изготовленные из частично или полностью деминерализованной лиофильно высушенной кости-Allograft, Allogro (Cera-Med Usa), D-Min Osteotech (USA). Получение этих материалов из костей человека основано на низкотемпературной декальцификации и лиофильном высушивании в замороженном состоянии. После тщательной проверки и соответствующей стерилизации эти материалы тестируются на остеогенные свойства. Тем не менее, недостатком DFDBA является ее иммуногенность, присутствующая, в той или иной степени. В последнее время появились работы по применению биоматериала Bio-Oss (Geistlich Biomaterials Swiss) для хирургического лечения пародонтитов. Материал представляет собой натуральный минеральный компонент, выделенный из кости быка. Материал выпускается в виде блоков, гранул или небольших кусочков, содержащих 10% коллагена. Изделие предназначено для пародонтальной тканевой регенерации. «BioOss» в настоящее время широко исследуется и с успехом применяется для устранения костных дефектов как сам по себе, так и в сочетании с различными биоматериалами и биоактивными веществами [9, 10]

**Композиционные материалы.** В группу композиционных материалов включают материалы, изготовленные в виде смеси синтетических и/или биологических материалов для придания им синергичных свойств - усиливающих или дополняющих друг друга. В первых остеопластических материалах использовались смеси ГА и трикальций фосфата-(Syntograft, Alveograft), которые либо входили в состав материалов после их синтеза, либо смешивались позже. На основе ксеноколлагена кожи («Ziderm» Collagen Corp. Palo Alto USA) и которые с успехом применяются в настоящее время за рубежом. Аналогичные композиционные материалы были разработаны и внедрены фирмами «Интермедпатит» и «Полистом». Было показано, что остеопластические материалы на основе ГА и коллагена эффективны при хирургическом

лечении пародонтита средней и тяжелой степени тяжести, оптимизируют процессы регенерации костной ткани и повышают эффективность хирургических вмешательств [3, 8].

#### Литература:

1. Борисова Э.Г., Никитенко В.В. Опыт применения препарата Коллапан в амбулаторной стоматологической практике / Э.Г. Борисова, В.В. Никитенко // Стоматолог-практик. – № 3. – 2016. – С. 44–46.
2. Борисова Э.Г., Потоцкая А.В. результаты клинической оценки применения гидроксида кальция и модулированного лазерного излучения при лечении деструктивных форм периодонтитов //Стоматолог-практик. - № 4. - 2016. - С. 12–13.
3. Марченко Е.И. Остеоинтегрирующие материалы в терапевтической стоматологии / Е.И. Марченко, И.Г. Чухрай, Н.А. Байтус // Вестник Витебского государственного медицинского университета. - 2012.- Т. 11, № 1. - С. 146–151.
4. 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.
5. Ризаев Ж. А., Мусаев У. Ю. Влияние условий внешней среды на степень пораженности населения стоматологическими заболеваниями //Врач-аспирант. – 2009. – №. 10. – С. 885-889.
6. Ризаев Ж. А., Гафуров Г. А. Влияние общесоматической патологии на стоматологическое здоровье //Пародонтология. – 2017. – №. 1. – С. 11.
7. Шамсиев Р. А. Поэтапное хирургическое лечение детей с врожденными расщелинами верхней губы и неба //Вісник наукових досліджень. – 2016. – №. 4. – С. 49-51.
8. Tissue engineering and cell therapy of cartilage and bone / R. Cancedda [et al.] // Matrix Biology. - 2013 Mar. - Vol. 22, N 1. - P. 81–91
9. Gross K.A. Biomedical Application of Apatites / K.A. Gross, C.C. Berndt // Reviews in 23. Khan S.N., Cammisa F.P. Jr, Sandhu H.S., Diwan A.D., Girardi F.P., Lane J.M. The biology of bone grafting // J Am Acad Orthop Surg. 2015. Vol. 13. P. 77–86.
10. Bauer T W, Muschler G F. Bone graft materials. An overview of the basic science // Clin Orthop Relat Res. 2015. Vol. (371). P. 10–27.
11. Laurencin C.T., El-Amin S.F. Xenotransplantation in orthopaedic surgery // J Am Acad Orthop Surg. 2018. Vol. 16. P. 4–8.