

**ХАБИЛОВ Б.Н ., МАХКАМОВА Ф. Т.,
АКБАРОВ А. Н., РАХМАНОВ А. Х.**

**ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ
ОСТЕОПЛАСТИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА
Oss.uz ДЛЯ ВОССТАНОВЛЕНИЯ
ПОЛОСТНЫХ ДЕФЕКТОВ ЧЕЛЮСТНЫХ
КОСТЕЙ
(Монография)**

Ташкент- 2024

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН
ТАШКЕНТСКИЙ ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

«УТВЕРЖДАЮ»



Председатель научно-технического
совета Министерства здравоохранения

Ш.К. Атаджанов

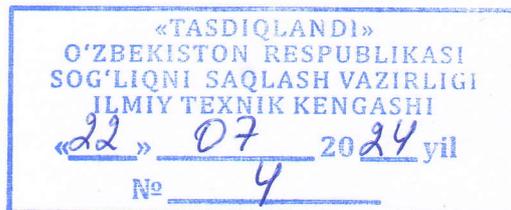
07

2024 г.

ХАБИЛОВ БЕХЗОД НИГМОН УГЛИ, МАХКАМОВА ФЕРУЗА
ТОШТЕМИРОВНА, АКБАРОВ АВЗАЛ НИГМАТУЛЛАЕВИЧ,
РАХМАНОВ АЛИШЕР ХУДАЙБЕРДИЕВИЧ

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ
ОСТЕОПЛАСТИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА Oss.uz ДЛЯ
ВОССТАНОВЛЕНИЯ ПОЛОСТНЫХ ДЕФЕКТОВ ЧЕЛЮСТНЫХ
КОСТЕЙ

(Монография)



Ташкент 2024

УДК: 611.716; 615.033.1; 615.036.8; 615.099.092

КБК: 54.11 (0)

Хабилов Б.Н., Махкамова Ф.Т., Акбаров А.Н., Рахманов А.Х
Экспериментальные исследования остеопластического материала Oss.uz
для восстановления полостных дефектов челюстных костей/ монография
/ Ташкент:

В монографии изложены результаты экспериментального исследования отечественного остеопластического материала. Приведены результаты изучения острой и хронической токсичности изучаемого материала. Выявлены ЛД₅₀.

Монография предназначена в качестве учебного пособия для соискателей в области стоматологии и биохимии и студентов стоматологических вузов.

Рецензенты:

Амонов Ш.Э.,
доктор медицинских наук, профессор
Зиядуллаева Н.С.,
доктор медицинских наук, доцент

ISBN 978 9910 7726 2 7

© Изд-во « Mutafakkir », 2024.

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР СОВРЕМЕННЫХ ПРОБЛЕМ	
ОСТЕОПЛАСТИКИ.....	8
1.1. Ремоделирование костной ткани.....	8
1.2. Общие сведения о биоматериалах.....	12
1.3. Матрикс для инженерии костной ткани.....	28
1.4 Способы определения плотности костной ткани.....	37
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	42
2.1. Методы проектирования и доклинического исследования разрабатываемого остеозамещающего материала.....	42
2.2. Оценка медико-биологической безопасности отечественного Oss.uz.....	43
2.3. Критерии медико-биологической безопасности отечественного зубного имплантата с биоактивным покрытием	45
2.4. Токсикологические методы исследования.....	45
ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ ОЦЕНКИ МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКОЙ	
БЕЗОПАСНОСТИ ОТЕЧЕСТВЕННОГО БИОАКТИВНОГО	
НАПЫЛЕНИЯ.....	47
3.1. Гематологические показатели изучения хронической токсичности отечественного пастообразного композита.....	47
3.2. Результаты денситометрических (рентгенологических) исследований.....	48
3.3. Результаты гистоморфологических исследований.....	51
ГЛАВА 4 РЕЗУЛЬТАТЫ БИОХИМИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ	
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ... ..	70
ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ....	94
ВЫВОДЫ.....	97
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ.....	98

ВВЕДЕНИЕ

Важной проблемой современной челюстно-лицевой стоматологии является поиск наиболее эффективных путей улучшения регенерации костной ткани после хирургических операций данной области. Торможение механизмов остеосинтеза челюстей и уменьшение объема костной ткани, вследствие проведенных реконструкционных операций, имплантации зубных имплантатов, после парадонтологической терапии, костной пластики челюстно-лицевой области, создают сложности как для практикующих врачей-стоматологов, так и затрудняет процессы реабилитации больных. [7 ,66]

В настоящее время существуют некоторые виды препаратов, полученные из натуральной костной ткани крупного рогатого скота, или искусственно синтезированные. Однако, из источников известно, что больший успех практического применения имеют именно синтетически созданные остеопластические материалы, это связывают с трудностью контроля качества ксеногенных материалов. Наравне с этим, клиническая эффективность применения синтетических остеопластических материалов неоднозначна, в некоторых случаях сопровождаются различными осложнениями, связанными с возникновением иммунного организма. [24]

Восстановлением и замещением поврежденной костной ткани занимается тканевая инженерия, которая входила в число главных междисциплинарных областей. Важной народнохозяйственной задачей по внедрению отечественного поверхностно-активного биоматериала для заполнения дефектов челюстных костей и сокращения сроков регенерации костной ткани после реконструктивных операций на протяжении последних 4 лет совместно работают ученые Туринского политехнического университета в г.Ташкенте (ТТПУ), Ташкентского стоматологического института (ТГСИ) и ТТПУ является

разработчиком состава и технологии получения биоактивного стекла (патент РУз № IAP 03947).

Клиническая эффективность гранул биостекла, в состав которого входят оксиды кальция, фосфора, магния, кремния и натрия, подтверждена клиническими испытаниями на базе ТГСИ и ведущих клиник Узбекистана при лечении дефектов периодонта, цистэктомии и, увеличении гребня альвеолярного отростка и т.д. В тоже время клинические испытания показали необходимость разработки материала пастообразной консистенции на основе гранул биостекла для оптимизации процесса его введения в места костных дефектов. До настоящего времени в Узбекистане научные разработки по созданию пастообразного композиционного материала для замещения дефектов челюстей и восстановления резорбированной кости не проводились.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, утвержденных Указом Президента Республики Узбекистан «О Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан» № УП-4947 от 7 февраля 2017 года, Постановлениями Президента Республики Узбекистан «О мерах по дальнейшему углублению реформирования системы здравоохранения» за № ПП-1652 от 28 ноября 2011 года и № ПП-3071 от 20 июня 2017 года «О мерах по дальнейшему развитию специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан на 2017-2021 годы», а также в других нормативно-правовых документах, принятых в данной сфере.

Биологически активное стекло представляет собой известный биологически активный и биосовместимый материал. Разные модификации биологически активных стекол разработаны с целью остеозамещения, так как обладают способностью связываться с костью даже химически. После недавних открытий уникальных свойств биологически активного стекла были изготовлены

материалы, значительно более интересные для различных вариантов применения в стоматологии. Некоторые виды биологически активного стекла выпускаются под торговыми названиями BonAlive®, NovaBone® и Biogran®. Биологически активные стекла используют для челюстно-лицевого заполнения полости кости в различных формах, например, таких как блоки, гранулы, порошки, пластины и др.

Основное преимущество использования биологически активного стекла в качестве заменителя кости состоит в том, что можно избежать изъятия костных трансплантантов из вторичного участка. В пределах некоторого диапазона составов биологически активное стекло стимулирует рост кости и демонстрирует свойства ингибирования роста бактерий. В настоящее время отсутствует достоверная степень изученности влияния костнопластических биоматериалов на механизмы ремодулирования костной ткани, в особенности в области послеоперационных дефектов челюстных костей. Существует проблема выбора биорезорбируемого материала, с целью эффективного замещения подобных изъянов челюстных костей. В ряде случаев рекомендуется смешивать порошок биостекла со свежей кровью пациента перед введением аллопластического материала в область дефекта. Перечисленные нерешенные вопросы современной хирургической стоматологии обусловили выбор темы нашего исследования, направленной на совершенствование методики восстановления полостных дефектов челюстно лицевых костей путем экспериментального обоснования применения пастообразного остеопластического материала на основе БАС.

Анализ современных литературных источников, подтверждает повышение качества диагностических и лечебных мероприятий направленных на помощь больным с адентией. Однако поиск и разработка наиболее эффективных, обладающих финансовой

доступностью биорезорбируемых костнопластических материалов отечественного производства с целью применения для улучшения результатов лечения и профилактики развития атрофии челюстей является актуальным.

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ ОСТЕОИНТЕГРАЦИИ КОМПОЗИТАМИ ДЛЯ ВОССТАНОВЛЕНИЯ ПОЛОСТНЫХ ДЕФЕКТОВ ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВЫХ КОСТЕЙ

1.1 Ремоделирование костной ткани.

В современной стоматологии продолжают поиски решения проблем связанных с качественными способами лечения и реабилитации пациентов с приобретёнными дефектами челюстно-лицевой области. Объем и область оперативного вмешательства оказывает влияние на последующее ортопедическое лечение и дальнейший реабилитационный период

Хирургическая операции по поводу реконструкции челюстно-лицевой области связана с возникновением постоперационных дефектов и деформаций, ведущих к функциональным нарушениям зубочелюстной системы и к эстетическому нарушению внешнего вида. [6,1,59]

Основная задача ортопедической реабилитации данного контингента пациентов – восстановить и нормализовать функциональное состояние зубочелюстной системы.

Основными способами ортопедического замещения дефектов является применения резекционных, формирующих и замещающих зубочелюстных конструкций. Хорошая фиксация таких протезов особенно важна Для эффективного восстановления особо значимых функций, таких как дыхание, жевание, глотание, речеобразование, необходима качественная фиксация подобных конструкций в ротовой полости. [32,19,66,40]

Костная ткань челюстей обладает целым комплексом функций, обеспечивающих нормальную деятельность всей зубочелюстной системы. Благодаря своему анатомо-топографическому строению костная ткань челюстей способна выдерживать высокую жевательную нагрузку и способствовать ее равномерному распределению по челюстно-лицевому скелету. [60,66,10]

Костная ткань состоит из костного матрикса и формирующих клеток (остеобластов, остеокластов, остеоцитов) внутри него. Поверхность кости выстлана остеогенными клетками [81,85,4]

Клетки остеобласты имеют цилиндрическую форму, они способствуют регенеративным процессам и росту костной ткани. Их подразделяют на остеобласты активной и неактивной формы. Активные остеобласты вырабатывают органический матрикс, и способствуют его минерализации, затем эти же клетки видоизменяются в остеоциты. Неактивные остеобласты связываясь с остеоцитами, пропускают через себя биомолекулы, которые преобразуют механические импульсы в биохимические. [6,141,87,101]

Костные клетки остеоциты имеют плоскую форму и одно ядро, они заключены в толще костного минерализованного матрикса, на расстоянии 0,1 -0,3 мм от капилляров, которые обеспечивают питательную функция для этих клеток. [98]

Клетки остеоциты посредством мембранных отростков, соединяются друг с другом и с неактивными остеобластами, так они транспортируют минеральные вещества, обеспечивают единство минерализованного матрикса и регулируют ионы кальция в крови. [94,109]

Клетки остеокласты имеют наибольший размер среди клеток организма, они участвуют в процессах резорбции и ремоделирования костного матрикса. Их местоположение - лакуны Хаушипа (ниши резорбции). [115,108,96]

Поверхность кости выстилают мезенхимальные остеогенные клетки, они также составляют основу костного мозга. Местом их скопления является мезенхимальный слой надкостницы, поверхность перителения сосудов расположенных в толще кости. В активную фазу данные клетки переходят в течение 3-5 дней и могут трансформироваться в остеоциты, хондроциты или фибробласты. [85,141,9,75]

Матрикс костной ткани состоит из органического и неорганического компонентов. Органическая часть, в свою очередь, состоит из коллагена, углеводов, неколлагеновых белковых структур и жиров, а неорганическая часть матрикса состоит из гидроксиапатита и ионов металлов (калий, натрий, магний, железо. [82,136,167]

Макроскопически кость состоит из двух слоев - компактного и губчатого. Компактный слой, в свою очередь, состоит из слоистых остеонов, которые разделяются между собой, так называемыми, линиями цементирования, представляющих из себя скопление разрушенных остеонов. [102]

Губчатый слой кости состоит из трабекул – костных пластинок - расположенных слоями и трофически снабжающихся некоторыми сосудами. Толща губчатого слоя заполнена рыхлой соединительной тканью, кровеносными сосудами обеспечивающих гемопоз . [94]

Строение костной ткани челюстей имеет ряд особенностей: остеоны компактного слоя кости короткие и расположены когерентно поверхности кости, остеоны расположенные по косой линии соединяются с дуговыми остеонами межкорневых трабекул, тем самым образуя систему контрофорсов челюстей. Особенность нижней челюсти состоит в том, что в переднем отделе лишь незначительный слой губчатого вещества, и большая ее часть состоит из плотной компактной кости. [55,58,144]

По мере жизнедеятельности организма человека, костная ткань, на клеточном уровне, претерпевает некоторые взаимосвязанные процессы – это резорбция кости или разрушение ее и образование новой. Данные механизмы составляют основу процесса ремоделирования костной ткани. [120]

Ремоделирование кости способствует ее постоянному преобразованию, что обеспечивает ее взаимосвязь с изменениями внешней и внутренней среды, способствует восстановительным процессам, вследствие возникновения травм, а также, позволяет

приспособиться к изменяющимся нагрузкам и регулирует минеральную плотность костной ткани. [Ошибка! Источник ссылки не найден.,Ошибка! Источник ссылки не найден.]

Принцип ремоделирования состоит в, координированных со временем, течении процессов местной резорбции и формирования костной ткани, блоками малой величины, с помощью базисной мультиклеточной единицы. Функция данной структуры заключается в обеспечении и поддержании скелетного баланса. [113]

Временное координирование процессов ремоделирования обеспечивается совместным влиянием всех клеток, вследствие выработки сигнализирующих факторов факторов роста и других цитокинов. [91]

Функционирование базисных многоклеточных единиц (БМЕ, Basic Multicellular Unit (BMU)) или костных ремоделирующих единиц (Bone Remodeling Unit (BRU)) – обобщенные процессы ремоделирования компактного и губчатого вещества кости. БМЕ образуются в месте перестройки костной ткани и являются функционально связанными клетками, иначе называемыми "преобразующими блоками" или "обособленными ремоделирующими пакетами".[5,67,116]

В организме взрослого человека активны около 100 000-10000 000 БМЕ и каждый год происходит их обновление. Чем активнее костные клетки и чем больше их количество, тем быстрее происходит ремоделирование костной ткани. [44,133Ошибка! Источник ссылки не найден.]

Этапы ремоделирования костной ткани, под воздействием тех или иных клеток, имеют собственную последовательность – это фазы активации, резорбции, реверсии, формирования (остеогенеза). Такими клетками являются - остеокласты и остеобласты, остециты и покровные клетки - они обеспечивают минеральный обмен костной ткани, тем самым происходит питание кости и сохраняется кальциевый гомеостаз. [64]

Первоначально активируются покровные клетки, тем самым запуская процесс ремоделирования костной ткани, посредством специфических цитокинов. Затем разрушается защитный слой костного матрикса и к его открытой поверхности перемещаются предшественники остеокластов (многоядерные фагоциты), объединяясь в многоядерный комплекс - зрелый остеокласт, который, в свою очередь, и запускает резорбцию костного матрикса, катализируемого ферментами карбоангидразы и TRACP 5b с образованием резорбционных лакун. Макрофаги тормозят угусание функционирования органической матрицы межклеточного вещества кости и готовят поверхность к присоединению остеобластов (реверсия). [126,33]

Фаза реверсии начинается с заполнения лакун межклеточного вещества костного матрикса образовавшимися предшественниками, превращающимися в остеобласты, иначе называемыми "клетками-строителями". Синтезируются костные протеины, формируется органический матрикс кости, а далее процесс минерализации, коррелируя с новоявленными условиями статической и динамической нагрузки на костную ткань, завершает цикл ремоделирования. [35,62]

Ряд таких превращений и реакций происходит около одного раза каждые 2-3 года во всех остеонах, как в губчатом, так и в компактном веществе кости. Продолжительность цикла составляет примерно 100 и 200 дней, соответственно. [Ошибка! Источник ссылки не найден.,Ошибка! Источник ссылки не найден.]

В молодом возрасте, в здоровом организме до 35-40 лет посредством ремоделирования костная масса сохраняется практически неизменно. А после, потеря костной массы у мужчин, с каждым годом, равна 0,5-2%/год, а у женщин - 2-3%/год, и ускоряется в течение 5-10 лет после менопаузы. [Ошибка! Источник ссылки не найден.,Ошибка! Источник ссылки не найден.,Ошибка! Источник ссылки не найден.]

1.2. Общие сведения о биоматериалах

Важной проблемой современной челюстно-лицевой стоматологии является поиск наиболее эффективных путей улучшения регенерации костной ткани после хирургических операций данной области. Торможение механизмов остеосинтеза челюстей и уменьшение объема костной ткани, вследствие проведенных реконструкционных операций, имплантации зубных имплантатов, после парадонтологической терапии, костной пластики челюстно-лицевой области, создают сложности как для практикующих врачей-стоматологов, так и затрудняет процессы реабилитации больных. [40,79]

В настоящее время существуют некоторые виды препаратов, полученные из натуральной костной ткани крупного рогатого скота, или искусственно синтезированные. Однако, из источников известно, что больший успех практического применения имеют именно синтетически созданные остеопластические материалы, это связывают с трудностью контроля качества ксеногенных материалов. Наравне с этим, клиническая эффективность применения синтетических остеопластических материалов неоднозначна, в некоторых случаях сопровождаются различными осложнениями, связанными с возникновением иммунного организма. [74,80,84]

В 2020 году рыночная стоимость костных трансплантатов оценивалась примерно в 2,65 миллиарда долларов США и, по прогнозам к 2028 году вырастет в цене примерно до 3,36 миллиарда долларов США. Аутокость до сих пор является, так называемым «золотым стандартом» при восстановлении костных дефектов челюстей. Она неиммуногенна, содержит необходимые компоненты для достижения остеоиндукции и остеокондукции, но, в то же время, требует вторичного хирургического вмешательства в месте забора ткани, что связано с высокими рисками постхирургического

осложнения, такими как кровотечение, вторичное воспаление, инфицирование, болезненность, а также высокие финансовые затраты. [81]

В челюстно-лицевой хирургии аутотрансплантаты играют второстепенную роль, так как аллотрансплантаты используются в большей степени, ввиду связанными с этим отношением затрат и получаемых от их использования выгод. Аллотрансплантаты составляют более 50% рынка от числа всех костных трансплантатов. Это эффективные и безопасные костные трансплантаты, обладающие остеокондуктивными свойствами. Однако их обработка и стерилизация приводят к потере данных свойств. [105]

Для исключения ранее описанных проблем при использовании костных трансплантатов, были разработаны биоактивные костные материалы. Они состоят из носителя и остеогенного или остеоиндуктивного компонента (клеток, белков или генетических структур). Одним из наиболее популярных биоактивных материалов является костный трансплантат Infuse. Представляет собой коллагеновую губку, смоченную раствором BMP-2. Этот материал высокоэффективен при процессах регенерации костей у пациентов отделения травматологии. Однако данный материал имеет ряд недостатков: требует дополнительных армирующих конструкций для восстановления обширных костных дефектов, а используемая супрафизиологическая концентрация BMP-2 может вызывать неблагоприятные реакции. [132]

Костный цемент был одним из первых синтетических материалов, изобретенных для замещения больших по объему костных дефектов. Его механические свойства позволяют восстанавливать протяженные костные дефекты, а способность к отверждению делает его удобным в использовании. Однако малая скорость его резорбции и твердая структура ограничивают прораствание в толще сосудов и проникновение клеток, снижая скорость формирования кости. [5,6]

Таким образом, костные трансплантаты в реконструктивной стоматологии, травматологии и ортопедии должны сочетать в себе несколько свойств, это - остеоиндукция и остеосинтез, биосовместимость и способность к резорбции. Кроме того, важна способность их к сохранению заданной формы при замещении сложных костных дефектов. К сожалению, на отечественном рынке материал отвечающий заданным требованиям отсутствует и в этой связи требуется разработка костного биоматериала с описанными свойствами, который бы в перспективе стал основоположным для костнопластических материалов нового поколения. [31,107]

По мере жизнедеятельности организма происходит постоянное повторение цикла обновления костной ткани, эти процессы также тесно взаимосвязаны с различными изменениями, как внешними так внутренними, которые влияют на перестройку всех элементов костной ткани, и даже, изменение ее внешней формы. [57,59,73]

Основные клетки участвующие в росте костной ткани - остеокласты, остеобласты, остециты. Материалы замещения костных тканей способствуют ее регенерации и росту благодаря следующим механизмам:

- остеогенез – содержащиеся в материале составляющие образуют костную ткань;
- остеоиндукция – элементы заместительного костного являются пассивным матриксом для образования новой кости;
- остеоиндукция [119,126]

Однако отличие костной ткани относительно других частей опорного скелета в том, что по мере уменьшения действующей силы функциональной нагрузки зубочелюстной системы, в ней самой увеличивается действие резорбтивного процесса. (Коротких Н.Г.2004). Это может быть связано не только с заболеваниями пародонта зубочелюстной системы, но и с некоторыми соматическими патологическими состояниями – заболеваниями

органов эндокринной системы, воспалительные процессы желудочно-кишечного тракта, заболевания выделительной системы, опухоли – это все носит характер физиологической репарации. В таких условиях также начинают преобладать процессы резорбции, что может привести к полной деструкции костной ткани и, даже, потере большого количества зубов [39]

Существуют данные о том, что лизосомальные явления ротовой жидкости, проникая в лунку удаленного зуба тормозят ее заживление, что, в свою очередь, может приводить к образованию еще большего дефекта альвеолярного отростка [70]

Остеопластические материалы воздействуют на кость согласно механизмам остеокондукции и остеоиндукции. По такому принципу их также классифицируют. М. Urist, А. Reddi, сумели доказать, что процент успешности регенеративных процессов костной ткани зависит от содержащихся в ней биологически активных молекул. Авторы впервые предложили классифицировать заместительные остеоматериалы относительно механизма их воздействия на регенерацию и образование новой костной ткани: остеобластический, остеокондуктивный, остеоиндуктивный, стимулированный (остеостимуляция). [59]

С помощью некоторых механизмов воздействия на костную ткань, возможно усилить ее регенеративную функцию:

- использование кровяного сгустка;
- использование костных биоматериалов;
- использование количества тромбоцитов;
- использование биологических мембранных структур;
- использование клеток костного мозга, остеоцитов, остеобластов, мезенхимальных клеток;
- физический метод воздействия на кость;
- сочетание нескольких механизмов.

Введение в рану костной ткани после хирургических вмешательств кровяной взвеси способствует репаративному

остеогенезу. Процедура требует наблюдения за процессом заживления костного дефекта и проведении профилактических мероприятий для исключения возникновения осложнений воспалительного генеза. Кровяной сгусток содержит большое количество различного рода цитокинов: интерлейкин-1, IL-1 и фактор некроза опухолей α , TNF- α , и, различные факторы роста: EGF = эпидермальный фактор роста, PDGF = тромбоцитарный фактор роста, а также TGF- α и - β = трансформирующий фактор роста α и β . Факторы роста имеют строение полипептидов, они посредством определенных механизмов влияют на клетки, которые способствуют затягиванию костной раны, так они воздействуют на усиление перемещения к месту дефекта клеток, которые отвечают за регенерацию.

В 90-х годах, в США, разработали специальный тромбоцитарный гель которым проводили герметизацию ран при операциях на сердечную мышцу. [62,15]

Аутогенный тромбоцитарный гель изготавливают из БотП, в котором процент содержания тромбоцитов в 3-5 раз превышает таковой в крови. А посредством присоединения к БотП тромбина и кальция возможно запустить ряд механизмов способствующих образованию фибрина из фибриногена. Мезенхимальные клетки, содержащиеся в естественно образованном фибриновом сгустке, участвуют в процессах регенерации раны, посредством содержащихся в ней большого числа белков-остеоиндукторов, мезенхимальные клетки, в области дефекта, преобразуются в остеобласты, а потом в остециты, это действует на ускорение процессов остеогенеза. [17]

Использование биологических мембранных структур в целях возникновения направленной тканевой регенерации позволяет активировать выборочный остеогенез в границах определенного дефекта, что в свою очередь, также способствует регенерации периодонтальных структур.

Дефект костной ткани ограничивают биомембранным материалом, в толще которого прорастают клетки кости, а селективность клеточную обеспечивают поры, определенной величины [34,58]

Посредством методов физиотерапии также можно ускорить процессы регенерации костной ткани челюстей при возникновении воспалительных процессов, таких как патология связочного аппарата зубов, воспаление лунок удаленных зубов, переломы костей, остеомиелиты челюстей. Направленная физиотерапия обеспечивает улучшение трофической функции тканей, их иммунного ответа, повышает резервные силы и активизирует компенсаторные механизмы. Данные процессы можно запустить используя низкоинтенсивное импульсное лазерное излучение, а также, магнитно-лазерное излучение. [61,72]

В городе г. Кёльне в 2004 году проф. Zoller исследовал влияние Diode soft-laser (Helbo-Medizin-Technik, Austria) на PepGen P-15. Он нашел перспективным механизм стимуляции остеогенеза посредством использования переменного магнитного поля. [71,31]

Остеокондуктивными свойствами обладают аутотрансплантаты, аллоимплантат деминерализованной лиофилизированной кости (АДЛК); аллоимплантат лиофилизированной кости (АЛК). Они обеспечивают заживление и закрытие дефекта костей и служат формообразованию: пористый гидроксиапатит, непористый гидроксиапатит, биологически активное стекло. [19]

Ксеноматериалы (трансплантаты животного происхождения), ауто- и алломатериалы (человеческого организма) имеют свойства факторов роста. Получают их из соединительной тканых образований.

Биоматериалы способные заместить ткани челюстно-лицевой области, делятся на:

1. Аутогенные материалы, - являются хорошей структурой используемой для замещения дефектов челюстно-лицевой области,

так как обладают индифферентными иммунологическими свойствами. В качестве аутогенных трансплантатов могут использоваться такие костные структуры, как гребни подвздошной кости, бугор верхней челюсти, кость ретромолярной области НЧ. Но существуют отрицательные стороны использования данного материала в качестве замещения дефектов ЧЛЮ. К ним относят ограниченный срок проведения трансплантации после получения данного биоматериала, а длительное хранение и консервирование его, из-за высокой стоимости такого мероприятия, может позволить себе только крупное специализированное учреждение. Также не всегда существуют необходимые условия и требования для получения аутогенных материалов, имеет место быть высокая травматичность, неудобство для пациента. Хотя данный метод и обладает хорошей способностью к регенерации костной ткани, развитие процессов резорбции последней возрастает выше 30%, что вызывает трудности получения и последующей реабилитации пациентов. [39,142,115,85]

Аутогенный трансплантат по своим свойствам превосходит как аллотрансплантат, так и синтетический костный трансплантат при восстановлении больших структурных костных дефектов, в основном посредством содержания мультипотентных мезенхимальных стволовых клеток в надкостнице. [42,118,145]

Недавние исследования предоставили дополнительные доказательства того, что активация, экспансия и дифференцировка донорских периостальных клеток-предшественников необходимы для инициации остеогенеза и ангиогенеза при заживлении донорского костного трансплантата. [117]

Формирование периостальной мозоли из донорских клеток обеспечивает эффективную репарацию и ремоделирование трансплантата в зависимости от хозяина на более поздних стадиях заживления. [72]

Удаление надкостницы из костного аутотрансплантата заметно ухудшает заживление, тогда как приживление мультипотентных мезенхимальных стволовых клеток на костном аллотрансплантате улучшает заживление и приживление трансплантата. Эти исследования дают обоснование для изготовления биомиметического заменителя надкостницы, который может соответствовать кости любого размера и формы для улучшения заживления и восстановления аллотрансплантата. Успех такого подхода будет зависеть от дальнейшего понимания молекулярных сигналов, которые контролируют воспаление, рекрутирование клеток, а также дифференцировку и размножение мезенхимальных стволовых клеток на ранней стадии процесса восстановления. [77]

Высокая эффективность данного механизма также будет зависеть от междисциплинарного сотрудничества между биологами, учеными-материаловедами и биоинженерами для решения вопросов выбора и модификации материала, биологических и биомеханических параметров для функциональной оценки заживления костного аллотрансплантата. [81]

Понимания молекулярных сигналов, которые контролируют воспаление, рекрутирование клеток, а также дифференцировку и размножение мезенхимальных стволовых клеток на ранней стадии процесса восстановления способствует выбору механизма трансплантации. [66,29,118]

С учетом качества реконструкции, иммунологического отторжения, а также патологической аутокость является лучшим вариантом костной пластики. Тем не менее, осложнения ограничивают его клиническое применение. Авторы Myeroff, C. et al. Выделили большие и малые осложнения. Незначительные осложнения были определены как те, которые не требовали лечения или требовали минимального лечения, и, не приводили к длительной инвалидности, в то время как серьезные осложнения представляли собой те, которые требовали повторной операции, повторной

госпитализации или длительного пребывания в больнице или приводили к длительной инвалидности. Замещение аутогенной кости является основным направлением инженерии костной ткани. [90]

Помимо всего донор при заборе биоматериала для замещения собственного дефекта костной ткани челюстно – лицевой области получает травмирование тканей и органов в месте проведения операции, поэтому количество этапов строго ограничено. Локализацией будущего трансплантата донора служат: гребни подвздошной кости, ребра, малой берцовой кости; симфиз, ретромолярная область и ветви НЧ; бугры ВЧ. [73,143]

Высокий процент приживления аутогенного трансплантата, по сравнению с другими видами трансплантатов, достигается благодаря содержанию в нем живых остеобластов и отсутствию антигенных белков. Плюсом ко всему является наличие свойств остеиндукции и остеокондукции (Десятниченко К.С. с соавт., 2000). Минусом, в свою очередь является большая вероятность травматизации и развития осложнений воспалительного характера при проведении операции при получении трансплантата у донора. [86,66,108]

Важное значение имеет тот факт, что АДЛК наиболее индуктивен, по сравнению собственно полученным внутриротовым материалом, менее индуктивен, по сравнению с трансплантатом, полученным из подвздошной кости. Однако, по некоторым данным биоматериал полученный из гребня подвздошной кости имеет риск возникновения резорбции, в особенности при трансплантации последнего в непосредственной близости от корней зубов и осложняет условия для его использования. [103]

Приживление аутоотрасплаттата происходит в несколько этапов, это – в первую неделю сразу после подсадки трансплантата происходит адаптационных механизм клеток кости, периоста, костного мозга, а также прорастание сосудистой сетки. В следующей фазе происходит стимуляция клеток костного дефекта,

эти клетки постепенно преобразуются в остеобласты и, тем самым, создают в толще новой объединенной структуры костную матрицу. Эти механизмы и служат основой образования новой кости [150,133] В последующие этапы костеобразования активируются реакции резорбция костной ткани и параллельное образование новой кости, тем самым костный трансплантат вживляется в образованное костное ложе на месте дефекта[29,72]

Аутооттрансплантаты возможно получить путем избирательного расслоения губчатого или кортикального базиса кости, возможна комбинация этих структур. От этого выбора также зависит скорость последующей реваскуляризации объединенной при трансплантации структуры. (Коротких Н.Г. С соавт., 2007). В аутооттрансплантатах, состоящих из губчатого вещества скорость реваскуляризации быстрее, а в аутооттрансплантатах, полученных из кортикального вещества кости, эти процессы текут медленнее. А еще, реакции резорбции в ближайшие сроки после трансплантации преобладают над процессами новой костной ткани. [25,26]

2. Аллогенные материалы (АЛК и АДЛК).

Как известно, не имеется достоверной разницы эффективности при использовании первого или второго типа аллотрансплантатов. Однако, полноценное 100% восстановление образованных дефектов костей челюстно-лицевой области данными биоматериалами не всегда удается. Существуют риски занесения инфекции в организм реципиента вместе с трансплантацией аллогенного биоматериала. [28]

Процедура забора аллогенного материала у человеческого индивидуума происходит после его смерти. Подобный метод получения используется в странах некоторых СНГ и Европы и т.д. [79]. Полученные трансплантаты подвергаются процедурам лиофилизации, деминерализации, аутолиза или антигенно-экстраактивации. [36]

В хирургической стоматологии при операциях внедрения дентальных имплантатов лиофилизированная и деминерализованная кость используется в виде специально подготовленных блоков или фрагментов кортикальных пластин, порошка [88].

В процессе обработки полученного от донора костного аллотрансплантата страдает степень остеоиндукционных свойств последнего [1]. Так, например, применение окиси этилена в качестве препарата поддержания стерильности трансплантата костной ткани при обработке, заметно уменьшает ее остеоиндуктивные свойства [40].

Реакции костной регенерации дефектов челюстей происходят наравне с резорбтивными процессами, это неразделимые механизмы являются основополагающими в образовании каркаса новой костной ткани. Механизм интеграции трансплантата в подготовленное костное ложе зависит от механизма обработки аллотрансплантата, его структурного типа и степени декальцинации. Например, лиофилизированная кость легче обрабатывать, использовать при формировании при внедрении в костное ложе, но, параллельно с этим, при использовании лиофилизированной кости повышается риск инфицирования последней. Если все же, осложнение в виде инфицирования произошло, то происходит нагноение и отторжение трансплантата [139].

Г.Н. Берченко (2008) указывает на то, что использование замороженной лиофилизированной аллокости создает риски возникновения осложнений и замедляет процессы ревазуляризации трансплантата. Возможно возникновение иммунного ответа организма реципиента, который запускает механизмы резорбции как самого трансплантата, так и костного ложа. [121]

Хорошие показатели снижения вероятности иммунного ответа при трансплантации имеет кость, прошедшая консервацию в формалине.

ВИЧ – инфицированный человек, также не подойдет для донорства аллотрансплантата, так как вирус инактивирует ВИЧ процессы остеогенеза выделенного участка костной ткани. [83]

Поэтому важное значение имеют придерживание строгих стандартов обследования доноров, у которых будут получены аллотрансплантаты костной ткани. В хирургической стоматологии при операциях внедрения дентальных имплантатов лиофилизированная и деминерализованная кость используется в виде специально подготовленных блоков или фрагментов кортикальных пластин, порошка [82].

Чаще всего используются алломатериалы - «DFDBA», «Dyna-Graft», «DBM» и «BMP-5» [82,135].

В современной практике существует опыт применения брeфокости — костной ткани эмбрионов человека, 5—7-месяцев, однако данный метод малоизучен [131].

3. Ксеноимплантаты - биоматериалы, полученные от организма другого вида. Данные материалы отличаются хорошей эффективностью использования как в чистом виде, так и с примесью определенных веществ, например, коллагена. Благодаря развитию генной инженерии, ученым удалось выделить материалы содержащие в своем составе естественные клетки костного мозга, стромальные остеогенные клетки-предшественники, которые были выращены в специально созданных культурах костного мозга. [156]

В большинстве случаев зарекомендовали себя ксенотрансплантаты из бычьей кости. Они подвергаются спец. Обработке, называемой депротеинизацией. Данная методика обработки ксенотрансплантата бычьей кости позволяет исключить антигенные, токсические и канцерогенные свойства, которые могут вызваны воздействием на организм реципиента чужеродного белка. Обработка преобразует ксенокость в минеральную взвесь, которые при внесении в костное ложе реципиента способны поглощаться и рассасываться, однако они не подвержены остеоиндукции.

Параллельно с этим они имеют остеокондуктивные свойства, активирующие костное разрастание. Регенерация костной ткани происходит именно со стороны костного ложа, а сама ксенокость резорбируется и замещается проращенной новой костью. [31]

Существуют исследования направленные на изучение стволовых клеток жировой ткани и стволовых клеток пульпы зуба в качестве источника для инженерии костной ткани.

Исследование Ю Чжу и др. было направлено на оценку потенциала регенерации кости криоконсервированных стволовых клеток жировой ткани и стволовых клеток пульпы зуба в сочетании с ксенотрансплантатами бычьего происхождения с 10% свиного коллагена. [76,74]

In vitro полученные исследования показали, что, хотя стволовые клетки пульпы зуба обладают более высокими пролиферативными способностями, стволовые клетки жировой ткани демонстрируют большее отложение минералов и более высокую экспрессию генов, связанных с остеогенией, что указывает на лучший потенциал остеогенной дифференцировки стволовых клеток жировой ткани. [Ошибка! Источник ссылки не найден.,128]

После применения криоконсервированных стволовых клеток жировой ткани и стволовых клеток пульпы зуба в модели дефекта свода черепа критического размера оба вида криоконсервированных мезенхимальных стволовых клеток значительно улучшили объемную плотность кости и площадь новой кости через 2, 4 и 8 недель, соответственно. [73,7]

Кроме того, комбинированное лечение стволовыми клетками жировой ткани и ксенотрансплантатами бычьего происхождения было более эффективным в улучшении процессов восстановления кости по сравнению с комбинированным лечением стволовыми клетками пульпы зуба во все периоды наблюдения. [26,126]

Авторы также оценили последовательный ранний процесс заживления кости как гистологически, так и рентгенологически,

подтвердив высокую согласованность между этими двумя методами.

Коллаген - белок активно участвующий в механической, защитной и пластической функциях костной ткани [87]. Использование материала богатого коллагеном позволяет повысить лечение пациентов при операциях внедрения дентальных имплантатов. Также улучшает показатели использования коллагена его свойства совместимости со многими фармпрепаратами сосудистого, противовоспалительного и стимулирующего действия [51].

Также положительными сторонами использования коллагеновых материалов являются способность к резорбции тканях костного ложа и к активации механизма регенерации.

На российском рынке выделили материалы прошедшие клинические испытания: "Остеопласт-К", "Остеопласт-Т" и "Остеопласт-М", содержащие сульфатированные гликозаминогликаны. [49,45]

Также хорошо зарекомендовали себя биоматериалы ксеноимплантаты зарубежных фирм изготовителей - «Bio-Oss» и «Osteo-Graf». Состав этих материалов комбинированный, содержит в себе апатит карбоната, бычий кальций. [142]

В лабораториях «Cera-med» из коллагенового белка кости было выделено ряд из 15 аминокислот, определенное сочетание и последовательность которых наиболее эффективно активирует прародительские клетки – остециты. Так был получен препарат «Per-Gen P-15», содержащий в матрице структуру ГАП, успешно прошедший клинические испытания и использующийся в настоящее время в парадонтологии и имплантологии.

Также существуют исследования, подтверждающие эффективность применения морские кораллы в качестве биоматериала при операциях дентальной имплантации, они имеют

поры большей величины, по сравнению с морскими водорослями, хитозаном, у которого размеры пор меньше. [140,158]

Аналогом кораллового ксенокостного материала является «Interpore- 200» («Interpore Inc.»).

4. Синтетические не рассасывающиеся (Остеограф/D, ПермаРидж, Интерпор).

Для улучшения биологических свойств материалов для инженерии костной ткани комбинирование стволовых клеток является актуальной темой. Доказана способность стволовых клеток, полученных из жировой ткани человека (HASC), к остеогенной дифференцировке.

В дополнение к способности к дифференцировке адипогенных, остеогенных, миогенных и хондрогенных клеток, как у костных мезенхимальных стволовых клеток (BMSC), HASC также обладают многими преимуществами. Во-первых, HASC легко получить без дополнительных инвазивных операций, что означает меньшую боль и частоту осложнений. Во-вторых, HASC показал более высокую жизнеспособность и скорость пролиферации. В-третьих, этическое разрешение для медицинских целей получить легко. Эти характеристики делают HASC хорошей перспективой для применения в инженерии костной ткани. [88]

Таким образом, в сочетании с HASC можно устранить недостаток остеогенной индукции костного трансплантата из минерализованного коллагенового каркаса. Однако влияние материала на жизнеспособность клеток и дифференцировку HASC до сих пор неизвестно. Чтобы исследовать способность индуцировать образование кости и наиболее подходящую концентрацию минерализованного коллагена для HDSCs, культивируемых *in vitro*, клетки выделяли из жировой ткани человека и культивировали на материале минерализованного коллагена, чтобы получить доступ к жизнеспособности клеток, наиболее оптимальным клеткам. -соотношение состава материала,

остеогенный потенциал дифференцировки и задействованные механизмы.

1.3. Матрицы для инженерии костной ткани

Большой рывок в реконструктивной стоматологии осуществился благодаря выведению биорезорбируемого материала.

Восстановление больших костных дефектов, вызванных различными факторами, такими как травма, ортопедические операции, резекция опухоли и инфекция, по-прежнему представляет собой серьезную проблему в лечении таких пациентов.

В таких случаях большую эффективность показал метод генной инженерии костной ткани. Однако, до сих пор, не существует удовлетворяющих всем требованиям, эффективных биоматериалов для использования в инженерии костной ткани. Таким образом, поиск подходящего вида биоматериалов необходим для решения данной проблемы.

Полилактид-*co*-гликолид (PLGA), поликапролактон (PCL) и полимолочная кислота (PLA) являются наиболее распространенными в практике полимерными биоматериалами для изготовления каркасов при инженерии костной ткани. Среди этих полимерных биоматериалов PLGA обладает характеристиками биоразлагаемости и биосовместимости. [99]

Данное соединение не имеет побочных свойств при применении его совмещая с медицинскими или биологическими материалами. Продукты его распада, молочная кислота и гликолевая кислота, являются продуктами метаболизма и могут выводиться естественными выделительной системой организма. [17]

На сегодняшний день около 20 инъекционных препаратов на основе PLGA одобрены «Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США». Поэтому в настоящее время PLGA является результатом выборки в качестве

основного исходного биоматериала для изготовления композитных каркасов. [14,26]

Как известно, медь обладает эффективными антибактериальными свойствами против различных бактерий, в том числе *золотистого стафилококка* и *кишечной палочки*, наиболее распространенных возбудителей костных инфекций. Также нержавеющая сталь, в сплавах с медью, обладает сильной антибактериальной активностью и биосовместимостью и может быть использована как потенциальный биоматериал для профилактики инфицирования при проведении операции дентальной имплантации. [25,48,63]

Основываясь на антибактериальной и костеобразующей активности меди, имплантаты с медным покрытием также выступали в качестве объекта исследования при лечении инфекций, связанных с операцией имплантации. Также известно, что ионы цинка обеспечивают антибактериальный и остеокондуктивный эффекты. Например, *in vitro* мезопористые гидроксиапатитовые микросферы/коллагеновые (Zn-MHM/Coll) каркасы, связанные с цинком (Zn), усиливали остеогенную дифференцировку мезенхимальных стволовых клеток, полученных из костного мозга крыс, и ускоряли формирование и заживление кости по сравнению с чистыми каркасами Coll. Благодаря добавлению наночастиц цинка и меди в каркасы из хитозана/наногидроксиапатита они получали антибактериальные и остеопролиферативные свойства, а Zn-содержащие каркасы из боросиликатного биоактивного стекла (BG-Zn) способствовали остеогенезу стволовых клеток, полученных из костного мозга человека. По сравнению с каркасами из чистого BG, каркасы из BG-Zn стимулировали регенерацию костной ткани при имплантации в дефекты свода черепа у крыс.

Опытным путем было отмечено, что цеолитимидазолатные каркасы на основе цинка (ZIF-8) обладают значительно выраженным антибактериальным эффектом в модели инфицированной

раны. Сюй и др. выяснили, что углеродные наносферы, полученные из ZIF-8, содержащие цинкоцентрированные порфириноподобные структуры (PMSC), обладают хорошими антибактериальными свойствами и способствуют заживлению раны костного дефекта. Это антибактериальное свойство объясняется наличием цинковых участков ZIF-8. Таким образом, комбинация ионов меди и наночастиц ZIF-8 была выбрана для модификации свойств биоматериалов PLGA. [85]

Каркасы играют важную роль в инженерии костной ткани. В современном техническом оснащении стоматологических клиник появилась технология трехмерной (3D) печати, которая обеспечивает высокую воспроизводимость необходимых структур и удобство пользования в стоматологической практике. Данная методика позволяет точно и быстро изготовить трехмерные взаимосвязанные пористые каркасы с использованием автоматизированного проектирования и производства. Имеются данные о многочисленных 3D-печатных каркасах, которые применялись в медицине, например, 3D-печатные каркасы из фиброина шелка или гидроксипропилметилцеллюлозы для ускорения процессов регенерации кожного эпителия трахеи, гидроксиапатитовые каркасы для восстановления костных дефектов и каркасы из поликапролактона, напечатанные на 3D-принтере, для проведения тотальной реконструкции уха. [66]

Благодаря превосходной биосовместимости и антикоррозионным свойствам титан (Ti) (и его сплавы) являются важными искусственными биоматериалами-заменителями в ортопедической стоматологии. Однако при практическом исследовании данного материала клинического применения были обнаружены недостатки, такие как слабая способность к остеогенной индукции и более высокий модуль Юнга. [13,29]

В результате краткосрочное и долгосрочное послеоперационное наблюдение выявило несколько осложнений. На протяжении

десятилетий ученые прилагали усилия, чтобы компенсировать эти недостатки. Были исследованы различные методы модификации, включая изменение содержания сплава, преобразование структуры поверхности, преобразование трехмерной (3D) структуры, покрытие и технологии биоактивации поверхности. Эффект взаимодействия костной клетки с поверхностью и имитация естественной трехмерной структуры кости являются двумя основными механизмами этих усовершенствованных методов.

В последние годы был достигнут значительный прогресс в методах материаловедения, включая тщательное исследование титановых сплавов различного состава, технологии точного контроля рисунка поверхности, технологии построения управляемой трехмерной структуры, совершенствования технологий нанесения покрытий и новых концепций функционализации поверхности. Эти факторы облегчают возможность дальнейших исследований в области инженерии костной ткани. Хотя основной механизм до сих пор полностью не изучен, эти исследования все же имеют некоторое значение для клинической практики. Поэтому для направления дальнейших исследований полезно обобщить эти исследования в соответствии с используемым основным методом. [2,6,21]

В качестве альтернативы использование биоактивных материалов показало хороший результат в восстановлении костной ткани и ее реконструкции. Трехмерные (3D) каркасные биоматериалы, содержащие биоактивные компоненты, такие как клетки и факторы роста, играют важную роль в инженерии костной ткани, поскольку они могут локально высвободить активные компоненты, создавать биомиметическую структурную среду, индуцировать образование внеклеточного матрикса (ЕСМ), стимулировать адгезию и рост клеток, а также физиологический процесс восстановления.

Наногидроксиапатит (нГА) является основным компонентом твердых тканей и характеризуется хорошей биосовместимостью, остеопроводимостью и биоактивностью. Несколько предыдущих исследований нГА подтвердили его большую удельную площадь, хорошую стабильность, биосовместимость и отличную костную проводимость, что делает его хорошим каркасным материалом для тканевой инженерии. Однако его низкая скорость всасывания может препятствовать его резорбции *in vivo* и задерживать процесс формирования новой костной ткани. Кроме того, присущая ему твердость, хрупкость и отсутствие гибкости также ограничивают его клиническое применение. Коллаген, как природный полимерный материал, полученный из живых организмов, обладает хорошей биосовместимостью и характеристиками резорбции. [24,65]

Коллагеновые каркасы можно использовать в качестве носителей для клеток и факторов роста, не влияя на их биологическую активность, чтобы способствовать восстановлению тканей. Волокнистая структура, образованная гидрогелями на основе коллагена, демонстрирует хорошие биохимические свойства и быструю активацию клеточных ответов благодаря своей естественной структуре, подобной внеклеточному матриксу. Однако коллаген имеет низкую механическую прочность и подвержен быстрой абсорбции. Таким образом, комбинация наногидроксиапатита и коллагена в качестве каркасных матричных материалов может полностью обеспечить костную проводимость и остеоиндукцию, а также оптимизировать физические и химические свойства каркасных материалов.

Из источников известно, что коллаген и гидроксиапатит могут индуцировать остеогенез дифференцировки мезенхимальных стволовых клеток костного мозга. Мингминг Оу и др. выявили лучшее соотношение этих соединений, nHA/COL с массовым соотношением 7:3 продемонстрировал наилучшие результаты остеогенеза среди всех других.

Биоактивные молекулы являются ключевыми элементами каркасных материалов, поскольку они могут усиливать функцию биоматериалов и способствовать агрегации и дифференцировке остеобластов в инженерии костной ткани. Однако применение многих изучаемых в настоящее время остеогенных активных молекул ограничено из-за их высокой стоимости производства и потенциальных побочных эффектов. Напротив, некоторые природные вещества привлекают все большее внимание из-за их высокой доступности, низких производственных затрат и отличной биологической активности. [49]

Нарингин (NG) представляет собой дигидрофлавоноид и в основном содержится в кожуре и мякоти *Citrus grandis* (Л.) Осбек. Это также основной активный ингредиент корневища китайской медицины. [18]

Остеогенная индукция, антиабсорбция и антиадипогенные свойства NG делают его желательным биоматериалом для инженерии костной ткани. В нескольких исследованиях было показано, что НГ может способствовать пролиферации и дифференцировке остеогенеза СККМ. Дальнейшие исследования показали, что NG может способствовать остеогенной дифференцировке СККМ человека за счет активации микроРНК-20а, подавления PPAR γ и активации сигнала ERK, а также за счет активации *Foxc2*. экспрессия через сигнальный путь ИИИ и активация сигнального пути Notch Вонг и др. создали модель дефекта черепа кролика и продемонстрировали влияние НГ в сочетании с КОЛ на стимулирование образования новой кости. [40]

Разнообразие биологических материалов, содержащих нарингин, в том числе волокна из смеси электропрядения PLGA/PLLA/PDLLA, загруженные NG, электрораспыленный гибрид микросферы/SAIB, нагруженный нарингином, инкрустированный нарингином каркас из шелкового фиброина/гидроксиапатита, и пористый желатиновый композит,

содержащий нарингин были изучены для изучения остеогенных свойств нарингина в близко имитированном внеклеточном матриксе. NG показал большие перспективы для использования в качестве каркасного материала для стимулирования дифференцировки стволовых клеток в сторону проостеогенного фенотипа и других заболеваний костей. [42]

Идеальный каркасный материал для инженерии костной ткани должен иметь хорошую механическую прочность и обеспечивать поддержку новой ткани. РВК Вонг и др. продемонстрировали положительную роль коллагена нарингина в восстановлении костных дефектов размером 5 мм × 10 мм *in vivo*.

Шелк, производимый членистоногими, представляет собой полимер белковой природы, который десятилетиями использовался в текстильной промышленности и для изготовления медицинских нитей. [25]

Его естественная форма включает центральную белковую нить, образованную белком, известным как фиброин шелка, и липкую оболочку, образованную другим белком, известным как серицин. Высоко повторяющаяся последовательность белков шелка обеспечивает значительную гомогенность их вторичных структур, что отражает их важность в качестве структурной поддержки. [33]

Фиброин шелка тутового шелкопряда *Bombyx mori* представляет собой фибриллярный белок, состоящий из трех субъединиц: фиброина тяжелой цепи, фиброина легкой цепи, которые находятся в молярном соотношении 6:6:1. В целом он образует комплекс около 2,3 МДа. Шелковый фиброин может быть структурирован в различных конформациях, все они формируются посредством физических и химических поперечных связей. [36]

Тяжелая цепь фиброина шелка состоит из антипараллельных β -слоев, нити которых проходят параллельно оси волокна. Длинные участки фиброина шелка состоят из микрокристаллических

массивов (-Gly-Ser-Gly-Ala-Gly-Ala) прерываемых областями, содержащими более объемные остатки, такие как Val, Leu, Ile, Asn, Pro и Tyr. Кристаллические повторяющиеся мотивы делают его нерастворимым в воде. N- и C-концевые остатки тяжелой цепи не повторяются и имеют разное число зарядов. N-конец содержит несколько остатков Asp, которые могут помочь в сборке белка в ответ на изменения pH, в то время как C-конец обогащен Arg. [10,39]

Легкая цепь фиброина шелка образует дисульфидный мостик с тяжелой цепью, предотвращая ее удержание в эндоплазматическом ретикулуме. Легкая цепь имеет неповторяющуюся последовательность с разнообразным аминокислотным составом. По сравнению с тяжелой цепью она более гидрофильна, слегка эластична и практически не имеет кристалличности. [48]

Существует вариабельность состава фиброина шелка у немовых тутовых шелкопрядов (Saturniidae). У некоторых, таких как *Antheraea mylitta* и *A. assama*, фиброин шелка образован только тяжелой цепью. Эта тяжелая цепь обладает кристаллическим ядром β -слоя, состоящим из полиаланиновых повторов, чередующихся с мотивами, богатыми Arg или Gly, которые образуют менее упорядоченные антипараллельные β -слои, β -повороты и частичные α -спирали. Аналогичная структура обнаружена в фиброине шелка других членистоногих, включая фиброин шелка паука (спидроин). Спидроин в основном состоит из центральной повторяющейся области, обогащенной Gly, Ala и Se. Доступность природного спидроина ограничена из-за проблемы с выращиванием пауков, и исследования проводились в основном с рекомбинантным спидроином. [37]

Общие свойства биосовместимости, экологической и механической стабильности делают все фиброины шелка пригодными для применения в тканевой инженерии. Шелковый фиброин также обладает другими полезными свойствами, такими

как проницаемость для кислорода и питательных веществ, медленная расщепляемость и низкая иммуногенность. [18]

Он также допускает электрическую проводимость, о чем свидетельствует его хорошо воспроизводимый переход в более высокую степень окисления при воздействии приложенного магнитного поля, действующий как ловушка для носителей. Кроме того, фиброин шелка использовался в гибких электронных устройствах, таких как сборщики энергии, датчики, фильтры, биомемристоры и приводы. [29]

Шелковый фиброин может образовывать каркасы тканевой инженерии с высокой воспроизводимостью архитектуры, т.е. пены, пленки, маты, ткани, губчатые структуры, гидрогели и частицы. Как и любой другой материал, фиброин шелка может выиграть от улучшения или приобретения свойств за счет смеси с другими веществами, включая клеточную адгезию, биостабильность, иммуномодуляцию, антимикробную активность и суперпарамагнетизм. [52]

Одной из стратегий, которая все чаще используется для матриц из фиброина шелка в целях тканевой инженерии, является включение неорганических оксидов или солей, добавленных в виде наночастиц, взаимопроникающих сетей, покрытий и т. д. [63]

Некоторые из этих взаимодействий считаются нанокомпозитами: многофазные структуры, состоящие из органические молекулы, тесно связанные с неорганическими молекулами, где одна или несколько фаз имеют по крайней мере один размер порядка 100 нм или меньше. [114]

Преимущество нанокомпозитов заключается в том, что они улучшают свойства, которые могут сделать их более полезными в качестве каркасов для тканевой инженерии, включая прочность и жесткость; в некоторых случаях становятся армированными биоматериалами. [56,99]

Способ взаимодействия органической и неорганической фаз имеет важное значение для механических характеристик и биологических свойств, таких как биосовместимость, модуляция реакции хозяина и регенерация тканей .

Фазы могут слабо взаимодействовать через силы Ван-дер-Ваальса , электростатическое притяжение или водородные связи. Также могут быть сильные взаимодействия, такие как ковалентные или ионно-ковалентные связи.

Шелковые фиброиновые каркасы были в центре внимания некоторых авторов. Некоторые из них сосредоточены на регенерации костей и хрящей и создании композитов, в том числе смеси с металлическими наночастицами.

Все больше и больше остеокондуктивных каркасов с хорошей биоразлагаемостью и механическими свойствами разрабатываются для восстановления костного дефекта. [66]

В последние годы все больше и больше методов исследований посвящено повышению биоактивности биоразлагаемых материалов при регенерации костной ткани. Тем не менее, эти биоматериалы не обладают достаточной прочностью или хорошим модулем упругости и не могут использоваться в качестве несущих конструкций. [67]

1.4 Способы определения плотности костной ткани

Существует несколько методов измерения и анализа полученных результатов плотности костной ткани. Так, данные количественного показателя неорганических соединений (например, Са) в кости, можно получить с помощью низкоинтенсивного рентгеновского излучения, компьютерной томографии (КТ) и радиоизотопного сканирования. Полученные данные позволят рассчитать плотность костной ткани и создадут возможность для оценки ее прочности. [118]

С возрастом объем костной ткани в каждом организме снижается – это процесс остеопении. Кость утоньшается, увеличивается поры. Причина в том, что по мере увеличения возраста катаболические процессы превосходят анаболические, неорганические соединения вымываются из кости. А из-за этого, снижается прочность костей и повышается риск трещин и переломов, развивается остеопороз. Скорость и степень развития остеопороза зависит от начальной плотности кости. [94]

Остеопорозом в большей степени страдают женщины старше 50 лет. Своевременная диагностика плотности костной ткани и назначение необходимых поддерживающих препаратов позволяет предупредить переломы костей скелета. Также укреплению костной ткани способствует профилактический курс приема препаратов кальция занятия спортивной гимнастикой и ходьба. Помимо препаратов, содержащих в своем составе кальций, таких, как Миакальцик, Фомасакс или Актонел, приостановить развитие остеопороза у женщин климактерического возраста позволяет заместительная гормонотерапия. [2]

Еще один метод определения плотности костной ткани - двухэнергетическая рентгеновская денситометрия (абсорбциометрия). Данный метод является наиболее точным. Двумя рентгеновскими лучами различной интенсивности оценивается плотность кости позвоночника и бедра. Чем ниже плотность кости, тем в большей степени через нее проходит рентгеновский луч. Совокупность полученных результатов поглощения двух рентгеновских лучей костью и окружающими мягкими тканями, а также, их анализ, позволяют с наибольшей точностью определить величину снижения плотности костной ткани. Благодаря двухэнергетической денситометрии возможно отметить потерю костной массы от 2% в год. Данная процедура относительно быстро, а дозы радиационного облучения минимальны. [41]

Метод костной периферической денситометрии. Техническая основа получения показателей плотности костной ткани схожи с принципом двухэнергетической денситометрии. Плотность кости с помощью этого метода возможно измерить в области запястья или пятки, но в зонах с наибольшей вероятностью переломов - в бедре и позвоночнике провести данную процедуру нельзя. Периферические денситометры — это портативные устройства, что создает удобство для использования врачом в стационаре при скрининговых исследованиях контроля и лечения остеопороза, а дозы радиационного облучения при выборе этого метода также минимальны. Однако информативность данного метода ниже. [112]

Двухфотонная абсорбциометрии. Основными элементами исследования плотности костной ткани этим методом, являются радиоактивные изотопы. Зона измерения - бедренная кость и позвоночник, интенсивность дозы излучения – низкая, продолжительность получения результатов – высокая.

Метод количественной компьютерной томографии применяется реже в силу высокого риска получения большой дозы облучения. Основные элементы этого метода - рентгеновские лучи, которые позволяют получить объемное изображение структуры костной ткани. [17]

Суть действия метода ультразвуковой костной денситометрии заключается в измерении скорости распространения и рассеивания ультразвуковой волны по поверхности исследуемой кости. Это позволяет получить данные об ее эластичности, плотности и жесткости. Однако, информативность данного метода ниже, по сравнению с рентгеновскими.

Измерение плотности кости методом ультразвуковой денситометрии осуществляется посредством ультразвуковых лучей и позволяет определить объем костной убыли при остеопорозе начальной стадии. Устройство портативное, показатель скорости регистрируется при помощи специального датчика, данные с

которого поступают в компьютер, где обрабатываются системой. Обработанные данные компьютер выводит на монитор. Большинство таких приборов предназначены для оценки ткани пяточной кости у женщин в период менопаузы, так как именно эта часть скелета подвержена метаболическим процессам в наибольшей степени. Плотность кости в области шейки бедра и в пятке у женщин практически совпадают. Этот способ обследования чаще всего применяется при наличии противопоказаний к рентгенологическим методам. Такое исследование разрешено к неоднократному применению у беременных женщин и кормящих матерей.

Простота и оперативность проведения исследования – длительность одного исследования не превышает 15 минут. Обладает доступностью и относительно небольшой стоимостью, по сравнению с другими методами исследования (МРТ, КТ). [118]

Необходимым методом диагностики при стоматологическом лечении с использованием дентальных имплантатов, является рентгенография. Исследование позволяет получить данные о:

- величине и плотности, структуре альвеолярных отростков
- расположение нижнечелюстного канала относительно высоты альвеолярного отростка нижней челюсти;
- толщине губчатого слоя челюстей;
- высоте и толщине альвеолярного отростка верхней челюсти относительно границам верхнечелюстной пазухи;
- состоянии пародонта сохранившихся зубов;
- состоянии ВНЧС

Благодаря симбиозу компьютерного анализа и рентгеновского исследования, в настоящее время стало возможным получить наиболее информативные результаты в изучении тех или иных областях. [125]

Большую популярность имеет конуснолучевая компьютерная томография (КЛКТ), обладающая рядом преимуществ:

- точная оценка состояния и плотности челюстных костей

- трехмерное воссоздание формы поверхности челюстных костей

- точное определение локализации нижнечелюстного канала и верхнечелюстной пазухи;

- объективное изображение ВНЧС

- отсутствие наложения и проекционных искажений.

Программные обеспечения, обрабатывающие данные КЛКТ, позволяют провести диагностику и планирование предстоящих оперативных вмешательств, благодаря трехмерному воссозданию исследуемых объектов челюстно-лицевой области. А устройства трехмерного принтинга позволяют создавать трехмерные реконструкции изображения на плоскости и стереолитографические модели из пластика, которые являются точной копией челюстных структур пациента. С использованием таких методов диагностики представляется возможность с высокой точностью определить интенсивность убыли ткани челюстных костей, что, в свою очередь, способствует повышению эффективности проводимой операции дентальной имплантации, а также прогнозирования результата хирургического вмешательства и дальнейшего ортопедического восстановления зубочелюстной системы [82].

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.

2.1. Методы проектирования и доклинического исследования разрабатываемого остеозамещающего материала.

Исследовательские испытания были проведены на кафедре ортопедической стоматологии Ташкентском Государственном стоматологическом институте и на кафедре естественных наук и математики Туринского политехнического университета в г. Ташкенте с 2018 по 2020 год.

В исследовании были использованы методы для оценки медицинской безопасности испытуемого биоматериала – экспериментальный, токсикологический. Для контроля проведенных хирургических вмешательств были применены методы рентгенологической и денситометрической диагностики. Также был применен статистической обработки данных.

Изобретение относится к области стоматологии, а именно к медицинскому материаловедению.

Разработка состава биологически активного композита для восстановления полостных дефектов челюстно-лицевых костей на основе биологически активного стекла, которое обеспечивало бы максимально полную интеграцию в восстанавливаемый дефект с минимальными побочными эффектами, наряду с дешевизной и доступностью.

Сущность изобретения: Состав биологически активного композита для восстановления полостных дефектов челюстно-лицевых костей включает биологически активное стекло (БС) и носитель - глицерин. При этом БС имеет следующий состав, вес%: SiO₂ 40,08 – 46,06, MgO 8,75 – 8,96, CaO 28,66-30,44, P₂O₅ 6,22-7,19, CaF₂ 5,65 -5,79, Na₂O 4,49-4,59 и B₂O₃ 0-5,16. Соотношение БС и глицерина равно, мас.%: БС - 70-75, Глицерин - 25-30.

Для изготовления биоактивного стекла с номинальным составом, указанным в Таблице 1, используют порошки диоксида кремния технической чистотой (99,5%), карбоната кальция с

чистотой 99.5% и химически чистые реактивы $4\text{MgCO}_3 \cdot \text{Mg}(\text{OH})_2 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, Na_2CO_3 , CaF_2 , и $\text{NH}_4\text{H}_2\text{PO}_4$. [82]

Таблице 1. Состав биологически активного стекла, мас. %

Стекло	SiO_2	MgO	CaO	P_2O_5	CaF_2	Na_2O
БС	46.06	8.83	28.66	6.22	5.70	4.53

2.2. Оценка медико-биологической безопасности отечественного Oss.uz

Экспериментальные и клинические исследования оценки результатов применения отечественного биоактивного пастообразного костнопластического материала проведены на базе МНИЛ ТМА.

Соблюдались все прописанные требования при проведении экспериментального исследования на подопытных животных, согласно ТПК 125-2008 (02040).

Нами были отобраны 72 кролика породы шиншилла обоего пола с массой тела 4200-4300 г., содержащиеся в условиях вивария на стандартном рационе с учетом положений международной конвенции о «Правилах работ с экспериментальными животными» (European Communities Council Directives of 24 November 1986, 86/609/ЕЕС) и в соответствии с требованиями ISO 10993-11-2011 «Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 2 - Требования к обращению с животными». Экспериментальные животные были разделены на 3 группы по 24 особей в каждой:

1. Интактная группа: 24 кролика с здоровой костью;
2. Основная группа: 24 кролика с введенным отечественным ПОК.
3. Контрольная группа: 24 кролика с моделированным дефектом кости.

Животным внутривенно в ушную вену вводили свежеприготовленный раствор этаминала натрия в дозе 40 мг/кг, затем после наступления глубокого сна местно подкожно вводили 0,5% раствор новокаина. После удаления шерсти на месте будущей операции и асептической обработки кожи спиртовым раствором йода, были произведены разрезы кожи размером 4-5 см с последующим разрезом мышечных слоев.

Путем отслаивания кожно-мышечного лоскута, был получен доступ к головке бедренной кости. Остеопластическая операция по имплантации зубного имплантата произведена сверлом диаметром 1 мм с частотой вращения 1000 об/мин. с ирригацией физиологическим раствором. Затем было произведено последовательное сверление сверлом диаметром 1,5 с частотой вращения 800 об/мин. с ирригацией физиологическим раствором.

Вращающим движением специальным ключом устанавливали имплантаты. После их установки при наложении швов была использована стандартная послойная техника (4-0 викрил для внутренних слоев; 4-0 нейлон для кожи).

Каждый час первых суток фиксировались показатели общего состояния экспериментальных животных, затем в течение 90 дней – 1 раз в сутки.

Велось наблюдение за общим состоянием животных для исключения интоксикационных признаков. Фиксировались показатели общего состояния животных, убыль корма и воды, производили взвешивание каждые 3 дня. Наблюдали за физической активностью, реактивностью, дыхательными движениями, изменением шерстяного покрова, состоянием слизистых оболочек.

В сроки через 15 суток и 1,2,3 месяцев после внедрения имплантата выполнялась рентгенография их локализации.

Кроликов исключали из опыта по 6 особей в сроки 15 суток, 1,3,6 месяцев после имплантации, посредством ингаляционного наркоза с литической дозой «Изофурана» до остановки жизненных

показателей. [62] В целях изучения гистологии тканей отбирались желудок, почка, печень, селезенка, сердце, костный блок с имплантатом. Также было проведено биохимическое исследование крови.

2.3. Критерии медико-биологической безопасности отечественного зубного имплантата с биоактивным покрытием

Вопрос наличия или отсутствия токсического воздействия на организм человека испытываемого имплантата с покрытием из биоактивного слоя был изучен на базе Межвузовской научно-исследовательской лаборатории ТМА, согласно ГОСТ ISO 10993-11 «Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 11. Исследования общетоксического действия», ГОСТ ISO 10993-12 «Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 12. Приготовление проб и контрольные образцы».

Были изучены специфическая аллергенная и цитотоксическая активность, биохимические показатели сыворотки крови и гематологические показатели периферической крови, морфологическая картина тканей внутренних органов и костей.

2.4. Токсикологические методы исследования

Материалом для исследования острой токсичности служили вытяжки из образцов отечественного биоактивного композита, согласно «ГОСТ ИСО 10993 – 12». Образцы экстрагировали 0,9% физиологическим раствором хлорида натрия (ООО «Tash Farm A.1», серия: 551011, с.г.: 10-2014) из расчета в соотношении вес/объем 0,2 г : 1 мл. Экстракция проводилась в термостате при температуре 37°C в течение 72 часов.

При осмотре были исключены запах, осадок в вытяжках из титановых пластин с биоактивным напылением.

Объектом исследования служили 12 белых беспородных мышах обоего пола по 6 животных на каждый образец. Вытяжки были введены однократно внутривбрюшинно по 1 мл. Наблюдали каждый час в день введения, 3 раза в день на 2-3 сутки и один раз в день последующие 14 дней опыта, учитывая общее состояние, шерстяной покров, цвет слизистых, дыхательные движения, работу сердца, физическую активность и время прекращения показателей жизнедеятельности мышей.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ОЦЕНКИ МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКОЙ БЕЗОПАСНОСТИ ОТЕЧЕСТВЕННОГО БИОАКТИВНОГО НАПЫЛЕНИЯ

3.1. Гематологические показатели изучения хронической токсичности отечественного пастообразного композита

У экспериментальных животных были изучены показатели биохимического анализа крови. Оценивали токсичность материала и наблюдали за процессом его приживления. Изменение в той или иной степени форменных элементов крови указывает на возникновение воспалительного процесса или реакции организма испытуемых животных на чужеродный объект.

В лабораторных условиях были произведены подсчеты количественных и качественных показателей форменных элементов крови испытуемых. В этих целях были получены взвеси таких компонентов крови, как эритроцины, лейкоциты, тромбоциты, базофилы, эозинофилы. Также нами учитывались показатели гематокрита и тромбокриты и тромбоцитарный индекс.

Данные полученные у испытуемых основных групп и в группе контроля имели схожие значения показателей. Количественный показатель среднего числа лейкоцитов был повышен во всех группах исследования на 15 сутки.

При оценке полученных данных было выявлено, что количественные и качественные показатели форменных элементов крови у экспериментальных животных, имеют схожие числовые значения с теми же показателями у опытных животных контрольной группы. Из этого следует, что показатели полученные при изучении кровяной взвеси у группы животных после введения остеопластического материала практически достоверно не имеют отличий от полученных показателей у группы животных, которым испытуемый материал не вводили. Статистически достоверной разницы при сравнении групп котроля и основных групп

исследования, а также последних, между собой, не выявлено. ($P > 0,05$)

Только один показатель претерпевал небольшие изменения, этим показателем является показатель абсолютного числа тромбоцитов. Нами было отмечено, что на сроке наблюдения - через 2 месяца после операции по внедрению имплантата проявилось некоторое уменьшение количественного показателя тромбоцитов на 86,3. По нашему мнению, подобные изменения возникли вследствие процессов перестройки структур красного костного мозга, во время ремодулирования костной ткани. Подобное заключение подтвердилось последующим повышением абсолютного количественного показателя тромбоцитов по истечении 3х месяцев после проведения операции имплантации. Это значение было приближено к значениям полученным на предыдущем сроке наблюдения, что свидетельствует о созревании костной ткани.

Из полученных результатов, следует заключить об отсутствии токсического воздействия на организм применения остеопластического материала ПОМ при имплантации последнего в берцовую кость экспериментальных животных на всех сроках опытов.

3.2. Результаты денситометрических (рентгенологических) исследований.

Для изучения остеоинтегарции отечественного остеопластического материала проведены морфологические исследования на следующие экспериментальных животных: 72 кроликах породы Шиншилла обоего пола. Основным группам исследования была проведена операция по искусственно созданному костному дефекту берцовой кости и заполнению его отечесвенным остеозамещающим композитным материалом. В зависимости от использованного материала были сформированы группы:

1 группа (интактная) - 6 кролика, с здоровой костью.

2 группа (контрольная) - 18 кроликов, которым костный дефект заполняли отечественным остеопластическим композитным материалом.

3 группа (основная) – 18 кроликов, которым костный дефект ничем не заполняли.

При изучении полученных результатов, используя метод денситометрии, было установлено наличие мелкопетлистой костной ткани в месте внедрения ПОМ на сроках наблюдения 2-3-й месяц.

Показатели минеральной плотности новой костной ткани в группах сравнения были ниже по сравнению с показателями группы контроля, полученными в те же самые сроки наблюдения (согласно Кулакову А.А. (2004) через 3 месяца проводились сравнения значений полученных при исследовании собственной кости.

Рентген-диагностика процессов остеоинтеграции была проведена в сроки от 15 суток, 1, 2 до 3 месяцев после внедрения отечественного остеопластического композитного материала.

По истечении 1 месяца, после операции имплантации, был отмечен рост новой молодой кости, визуалью на рентгенограмме - по контуру витков имплантата. Признаки воспаления отсутствовали.

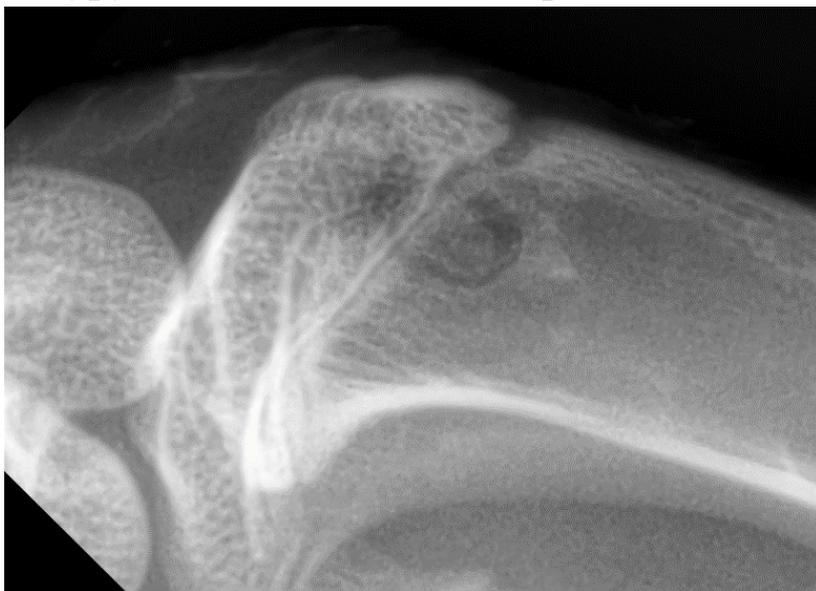


Рис. 3.3. Через 1 месяц после введения отечественного остеопластического композитного материала

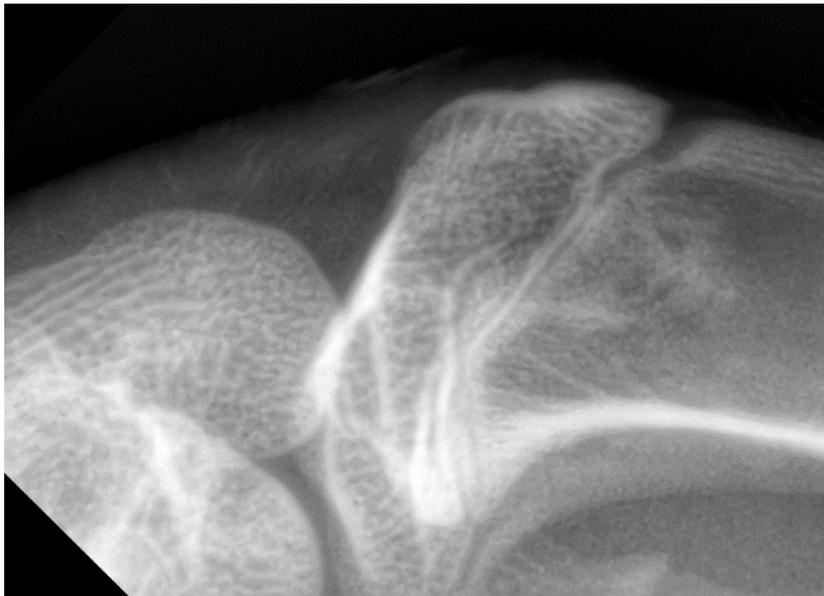


Рис. 3.4 Через 3 месяца после введения отечественного остеопластического композитного материала.

Посредством сравнительной оценки результатов денситометрической и рентген-диагностики, удалось отследить корреляцию показателей повышения плотности костной ткани вокруг ПОМ и сроков наблюдения. Активация процессов ремодуляции костной ткани, остеогенеза новой кости в области установленных имплантатов отражается в среднем значении прироста плотности костной ткани согласно рентген-изображению и в меньшем значении убыли кости.

Динамическое улучшение показателей процесса остеоинтеграции внедренного имплантата в кости обеспечивается к 1 месяцу опытов. Плотность новообразованной кости в области границы ПОМ – кость приблизительно равна исходным значениям через 2 месяца после операции имплантации (рис.3.4).

Через 2-3 месяца вокруг имплантатов костная ткань вплотную подходит к кости. Вокруг композитного материала отмечается интенсивный процесс обызвествления новообразованной костной ткани

Анализ рентгенологических (денситметрических) исследований кости показал, что в периодах исследования - от 1 до 3 месяцев качественный показатель плотности кости в месте внедрения

отечественного остеопластического композитного материала также претерпевает улучшение.

Использование отечественного остеопластического композитного материала показало свою эффективность применения, что подтвердило улучшение показателей на границе новообразованная кость - композитный материал, в динамике. В целях получения более точных результатов исследования и дальнейшей улучшенной реабилитации больных с применением отечественного остеопластического композитного материала при дентальной имплантации, рекомендуется использовать метод рентгеновизиографического исследование с компьютерным анализом рентгеновских изображений.

Также наблюдается улучшение процессов остеоинтеграции при операции дентальной имплантации с использованием ПОВ, что подтверждается подтверждаются данными рентгенограмм.

Динамическое рентгенологическое и денситометрическое исследование процесса остеоинтеграции проводилось в сроки от 15 суток, 1, 2 до 3 месяцев после использования ПОМ.

Анализ рентгенологических (денситометрических) исследований кости показал, что в периодах исследования - от 1 до 3 месяцев качественная характеристика костной ткани вокруг ПОМ также претерпевает улучшение.

По данным рентгенограмм и результатам денситометрического исследования выяснилось, что новая костная ткань, имеет однородную структуру, и только местами имеет трабекулярный характер структурной организации.

3.3. Результаты гистоморфологических исследований

На сроках исследования через 1, 2 и 3 месяца после внедрения имплантатов, была проведена резекция бедренной кости и ее головки для гистологического исследования областей прилегания трансплантата.

В первой опытной группе трём животным в участок искусственного дефекта ввели шприцем биологически активный композит пастообразной формы, на основе биологически активного стекла. Второй контрольной группе, трём животным в трубчатой кости создали искусственный дефект и без применения никаких пластических материалов зашили поверхность раны. Животные наблюдались в течении 1-го, 2-х и 3-х месяцев в динамике и производился забой обеих групп кроликов, с последующим морфологическим исследованием костной ткани в участке дефекта, макроскопически и микроскопически.

Для гистологического исследования кусочки костной ткани вырезали размером 1.0 x 1.0 см. и помещали в 4% нейтральный раствор формалина, затем проводили декальцинацию в 15% азотной кислоте, после чего, фиксировали в спиртах. После определенной фиксации из данных материалов готовили парафиновые блоки. Готовые срезы окрашивали гематоксилином и эозином, смотрели под бинокулярным световым микроскопом LEITZ BIOMED.

При морфологическом исследовании экспериментальной опытной группы с применением биологически активного композита пастообразной формы в участке дефекта в первом месяце, под малым увеличением объектива в центральном участке композитный биоматериал частично срастающийся с костной балочкой, вокруг губчатая костная ткань (рис. 1). После двух месяцев интенсивность сращения биоматериала с костной тканью был более высоким, чем в предыдущем случае и вокруг компактной костной ткани отмечалось созревание остеогенной волокнистой ткани (рис. 2).

Через три месяца выявили нарастание интенсивности уплотнения материала, сливающийся с неизменной костной тканью, примитивные костные балки среди элементов желтого костного мозга (рис. 3).

Патологического разрежения и признаков резорбции в этом участке костной пластинки не отмечалось.

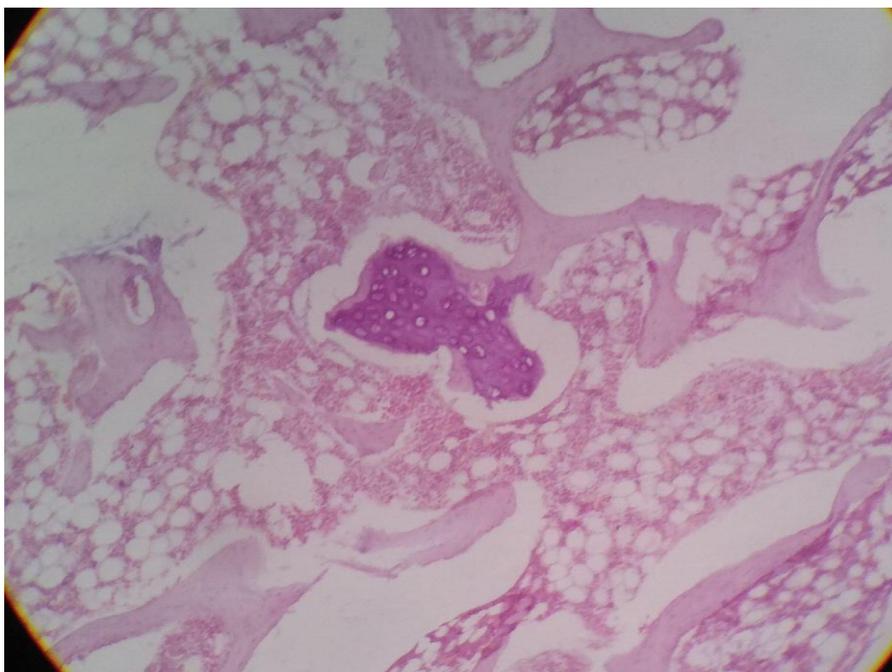


Рис 3,5. Экспериментальная опытная группа 1-й месяц после эксперимента Под малым увеличением объектива в центральном участке искусственный биоматериал частично срастающийся с костной балочкой Окраска: гематоксилин и эозин. Ув. Об. 4.0.

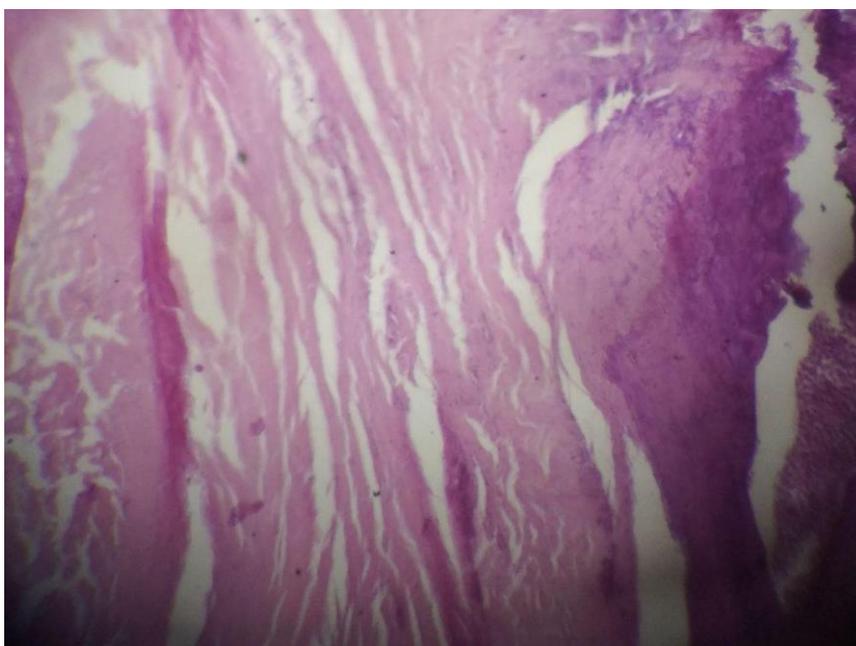


Рис 3,6. Экспериментальная опытная группа 2-й месяц после эксперимента. Компактная костная пластинка справа и незрелая клеточно-волоконистая ткань. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. Об. X 4,0

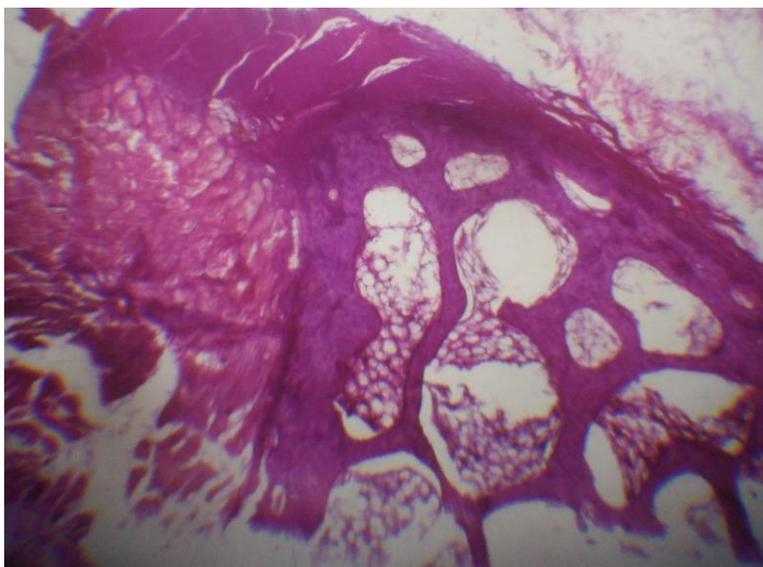


Рис. 3.7 Экспериментальная опытная 1 группа на 3-й месяц. Участок слабого обызвествления и нарастание интенсивности уплотнения материала сливающийся с костной тканью – участок слева, примитивные костные балочки среди элементов желтого костного мозга. Окраска: гематоксилин и эозин. Ув. Об. 10.0.

Морфологическая картина контрольной группы, после воспроизведения экспериментального дефекта без применения пластического материала, через один месяц характеризовалось слабым остеогенезом, наличием рыхлой волокнистой ткани в участке дефекта, неполным заполнением полости и разрежением, резорбцией костной ткани (рис 4). Через два месяца с момента создания дефекта в костной ткани вокруг компактной пластинки отмечалось разрастание незрелой клеточно-волокнистой остеогенной ткани с очагами гомогенизации, что свидетельствует о более замедленном процессе регенерации (рис 5). В последнем третьем случае эксперимента через три месяца мы наблюдали незначительное нарастание рыхлой, остеогенной волокнистой ткани и неравномерную интенсивность замещения участка костного дефекта (рис 6).

Результаты морфологических исследований костной ткани экспериментальных животных опытной группы сравнивали с результатами контрольной группы.

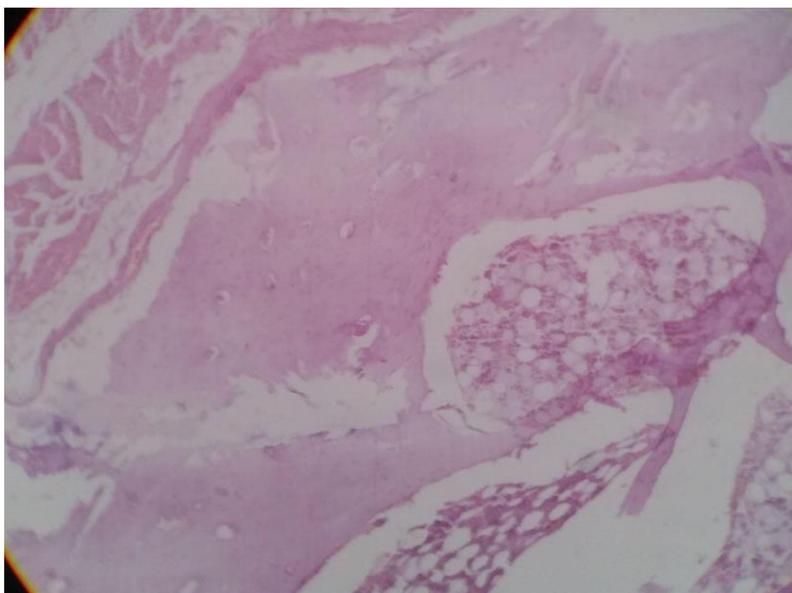


Рис 3,8. Экспериментальная контрольная группа. Фрагменты компактной слабообызвествленной костной пластинки и рыхлой остеогенной волокнистой ткани, неравномерной интенсивностью уплотнения. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. Об. X 10,0

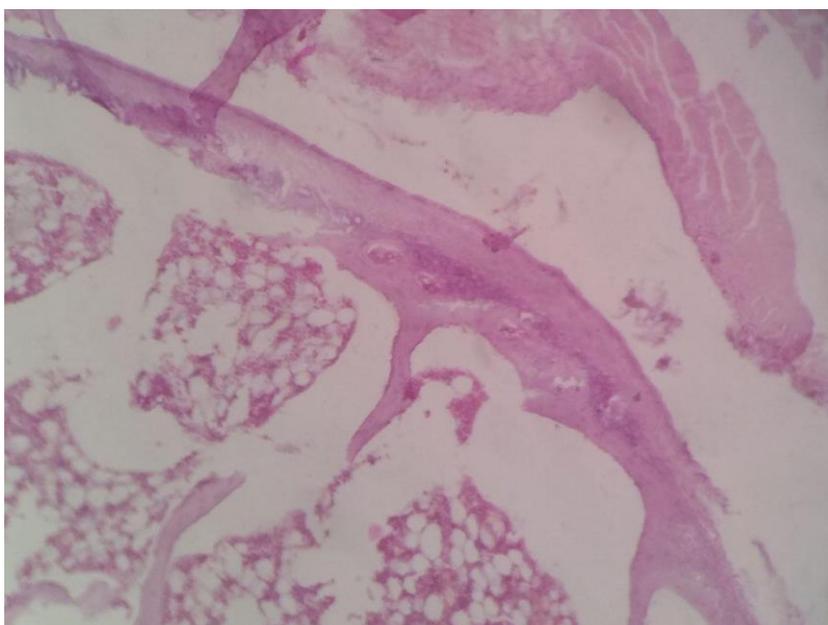


Рис 3.9. Экспериментальная 1 контрольная группа, 1-й месяц после эксперимента. Костные трабекулы с резорбцией в участках дефекта костной пластинки с низкой интенсивностью остеогенеза. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. Об. X4,0.

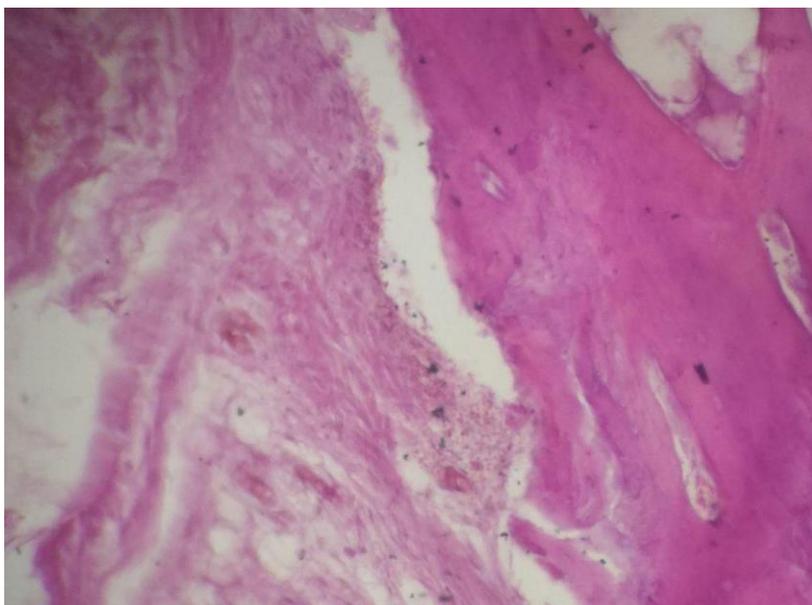


Рис 3.10. Экспериментальная опытная контрольная группа 2-й месяц после эксперимента. Компактная костная пластинка справа и незрелая клеточно-волокнистая остеогенная ткань слева. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. Об. X 10,0

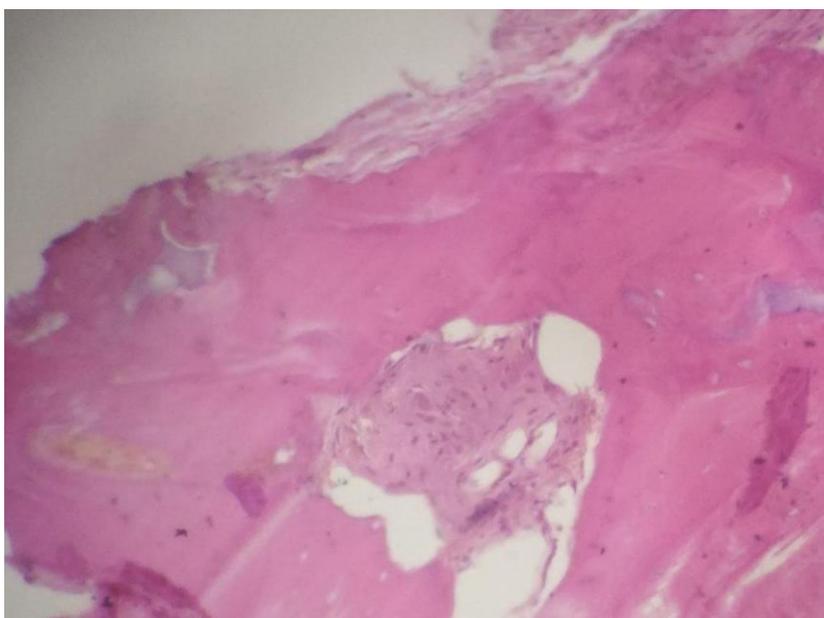


Рис 3.11 Экспериментальная контрольная группа, 3-й месяц после эксперимента. Участок дефекта костной пластинки в центре с созревающей остеогенной тканью и гомогенизацией волокнистой структуры. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. Об. X 4,0

Таким образом, сравнительный анализ морфологических исследований костной ткани экспериментальных животных опытной и контрольной групп показал, что процесс регенерации участка дефекта с применением биологически активного композита пастообразной формы на основе биологически активного стекла, протекает наиболее интенсивно и в более короткие сроки от одного до трёх месяцев, тогда как в контрольной группе интенсивность замещения костного дефекта без применения пластического материала с самостоятельным процессом регенерации протекает наиболее слабо и занимает от трёх до шести месяцев. При макроскопическом осмотре в опытной группе дефект замещается костной тканью в течении трёх месяцев. Вышеуказанные показатели, возможно, связаны с высоким качеством, эффективной регенераторной способностью пластического материала и биосовместимостью .

С целью обоснования медико-биологической безопасности отечественного биоактивного напыления на дентальных имплантатах проведены морфологическими исследованиями внутренних органов экспериментальных животных. Установлено, что внешний вид, размеры и макроскопическая структура внутренних органов визуально не отличались от контрольных. При расчете относительных масс внутренних органов экспериментальных животных по сравнению с контролем не выявлены статистически значимые различия.

Микроскопическое исследование внутренних органов опытных животных выявило идентичную гистоморфологическую картину.

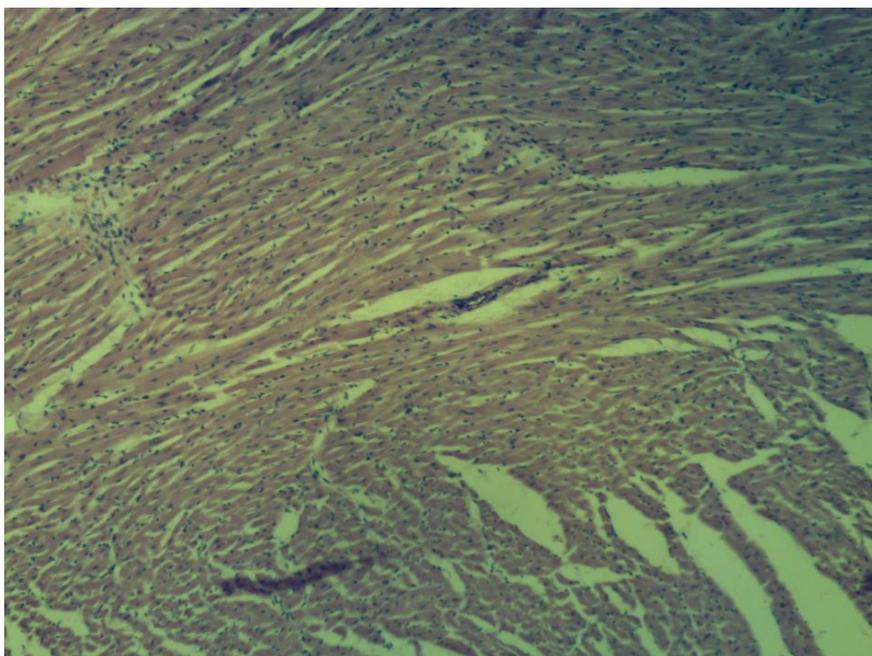


Рис 3.12. Ткань сердца. Норма. Ув. 100х. Окраска гематоксилин-эозин.

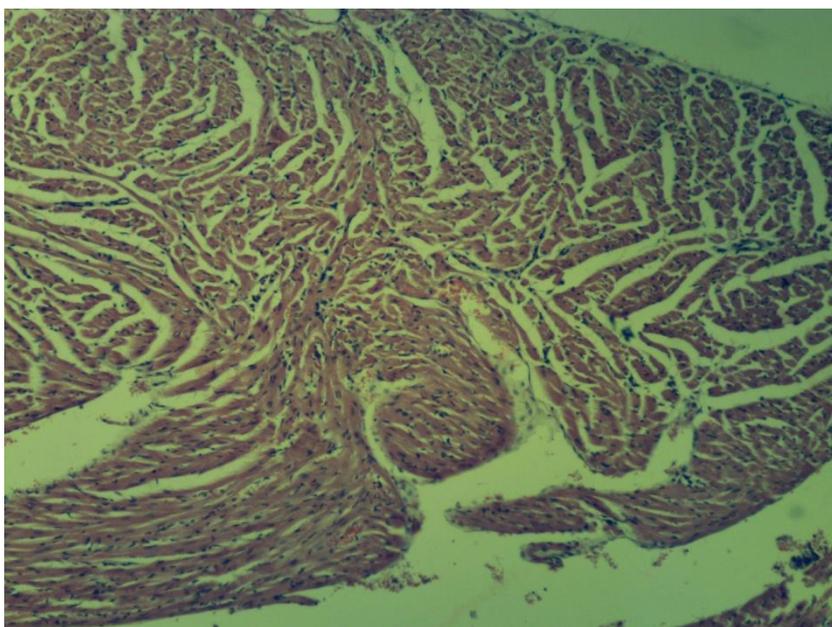


Рис 3.13. Ткань сердца. Норма. Ув. 100х. Окраска гематоксилин-эозин.

1. Головной мозг - мягкая мозговая оболочка плотно прилегала к веществу мозга, отмечалась дистония сосудов, просветы их часто заполнены эритроцитами. Нервные клетки коры больших полушарий равномерно окрашены, нейроны несколько увеличены в объеме, цитоплазма мелкосетчатая. Ядра округлой формы,

гиперхромны, с четко выраженным интенсивно окрашенным ядрышком. Кровеносные сосуды вещества мозга неравномерно расширены. Заполненные эритроцитами сосуды чередовались с опустошенными сосудами. Во всех случаях цитоархитектоника коры больших полушариев хорошо определяется, клетки расположены соответственно слоям коры больших полушарий. Нейронные клетки коры и подкорковой области мозга, клетки Пуркинье мозжечка, глиальные клетки также хорошо определялись и были четко структурированными. Не отмечалось патологического изменения состояния клеток глиоцитов, их величина, сосудистое сплетение, капиллярная сеть оболочек и вещества мозга не отличались от нормальных. Не отмечено каких-либо нарушений гематоэнцефалического барьера.

2. Мягкая мозговая оболочка плотно прилегала к веществу мозга, отмечалась дистония сосудов, просветы их часто заполнены эритроцитами. Нервные клетки коры больших полушарий равномерно окрашены, нейроны несколько увеличены в объеме, цитопlasма мелкосетчатая. Ядра округлой формы, гиперхромны, с четко выраженным интенсивно окрашенным ядрышком. Кровеносные сосуды вещества мозга неравномерно расширены. Заполненные эритроцитами сосуды чередовались с опустошенными сосудами.

Во всех случаях цитоархитектоника коры больших полушариев хорошо определяется, клетки расположены соответственно слоям коры больших полушарий. Нейронные клетки коры и подкорковой области мозга, клетки Пуркинье мозжечка, глиальные клетки также хорошо определялись и были четко структурированными. Не отмечалось патологического изменения состояния клеток глиоцитов, их величина, сосудистое сплетение, капиллярная сеть оболочек и вещества мозга не отличались от нормальных. Не отмечено каких-либо нарушений гематоэнцефалического барьера.

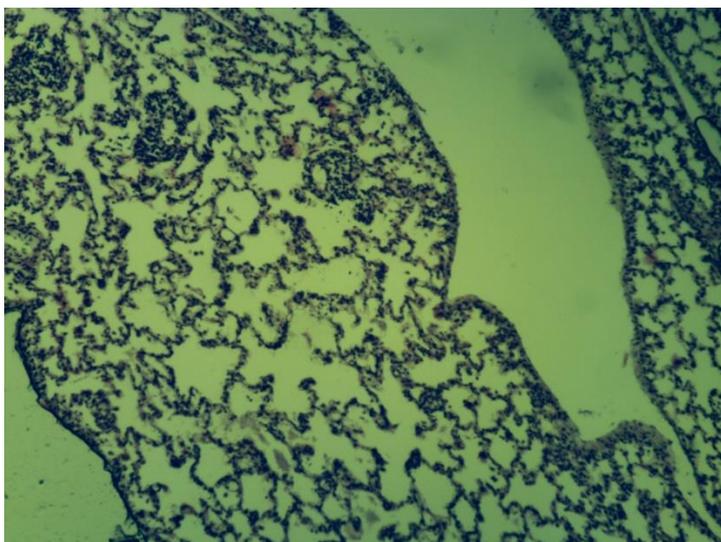


Рис 3.14 Ткань легких. Норма. Ув. 100х. Окраска гематоксилин-эозин.

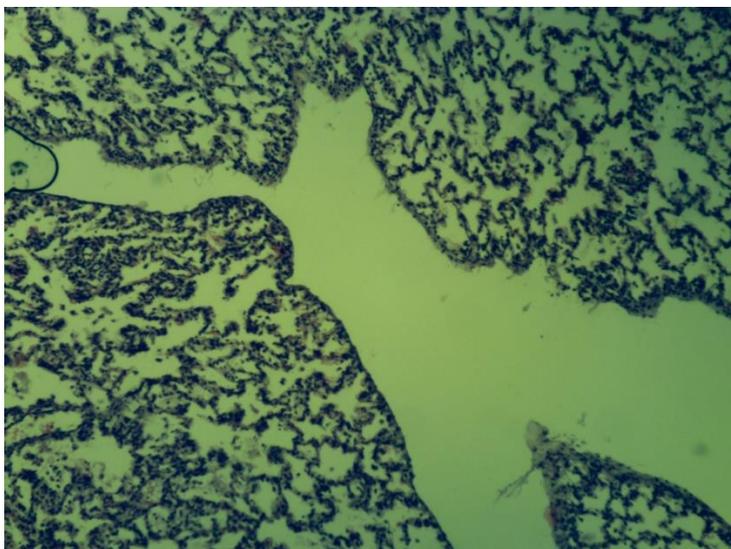


Рис 3.15. Ткань легких. Норма. Ув. 100х. Окраска гематоксилин-эозин.

1. Легкие. В легочной ткани экспериментальных животных не было отмечено явных признаков патологии или дистрофии. Сосуды легких полны крови, альвеолы в свободном расположении, разделительные перегородки без изменений. Структура респираторной области не имеет изменений патологического характера, как и архитектоника сосудов и воздухоносных путей. Эпителиоциты слизистой бронхов и альвеол имеют нормальную структуру, цвет. Их межальвеолярная соединительная ткань также

не имеет каких либо значимых признаков патологических изменений.

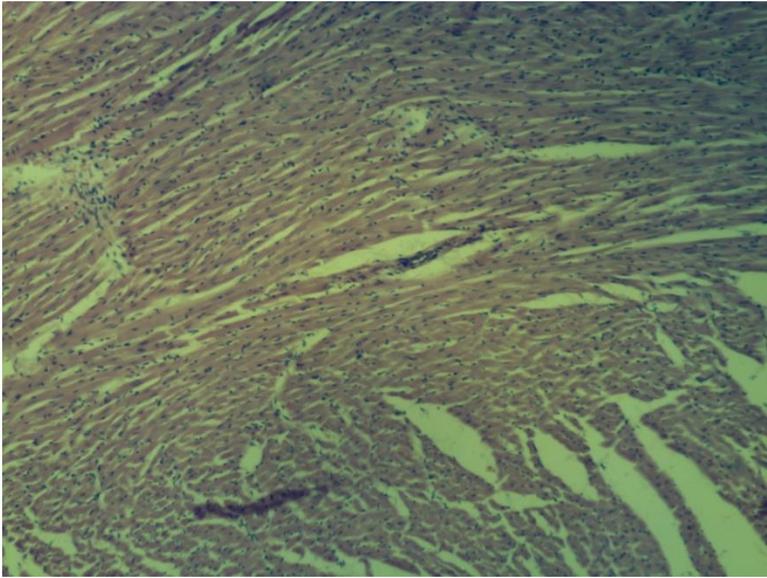


Рис 3.16. Ткань сердца. Норма. Ув. 100х. Окраска гематоксилин-эозин.

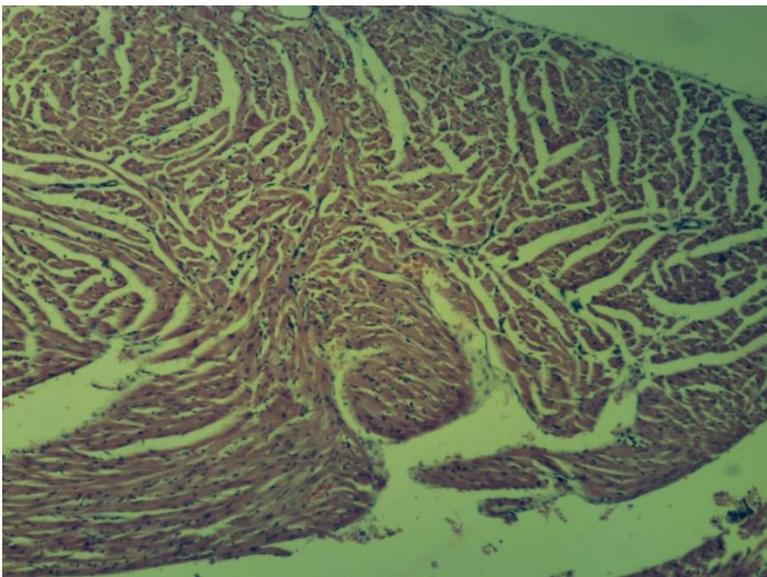


Рис 3.17. Ткань сердца. Норма. Ув. 100х. Окраска гематоксилин-эозин.

1.Сердце. Патоморфологических изменений в миокарде не выявлено. Мышечные клетки ориентированы. На большом увеличении число капилляров, окружающих мышечные волокна, соответствуют интактным. Волокна равномерно окрашены, сохраняют поперечную исчерченность. Эндокард и перикард не

изменены. Саркоплазма мышечных волокон мелкозернистая. Ядра часто овально-эллипсоидной формы, гипо- и гиперхромны, с хорошо выраженными хроматиновыми включениями.

1.Печень. Патоморфологических изменений в ткани печени не обнаружено. Глисоновая капсула печени без каких либо отклонений от нормы - тонкая. Паренхима печени состоит из радиально ориентированных от центральных вен печеночных клеток. Клетки печени нормального строения и формы, с 1 и 2 округлыми ядрами. Синусоидные капилляры без изменений. Пространство Диссе хорошо просматриваемо с Купферовскими клетками, нормального строения. Сосудистая ткань без изменений. Центральные вены и печеночные капилляры умеренно расширены и кровенаполнены. Эндотелиальные клетки с хорошо окрашенными ядрами, местами сдвинуты в просвет. Структура печени в норме, гепатоциты с четкими границами, вокруг центральной вены и по периферии печеночных долек располагаются двуядерные клетки. Желчные протоки не изменены.

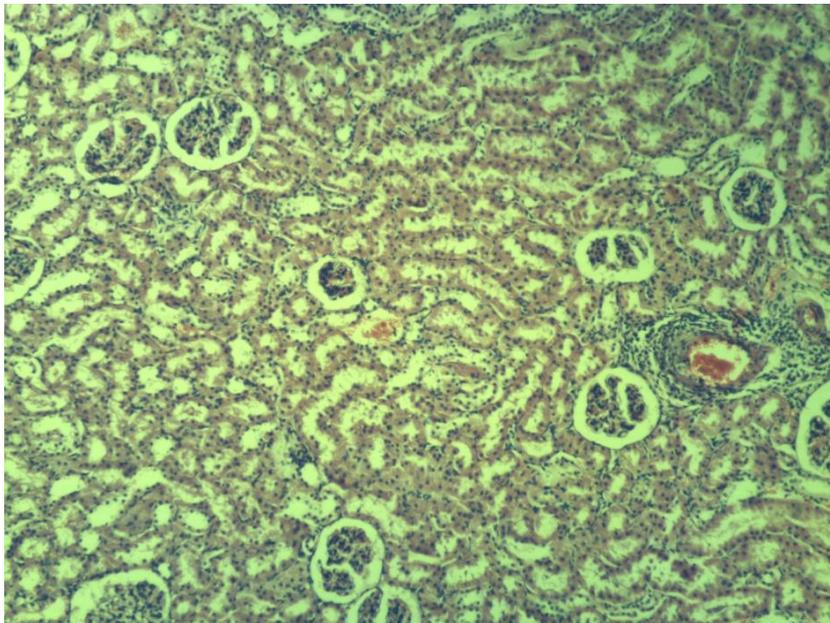


Рис 3.19. Ткань почки. Норма. Ув. 100х. Окраска гематоксилин-эозин.

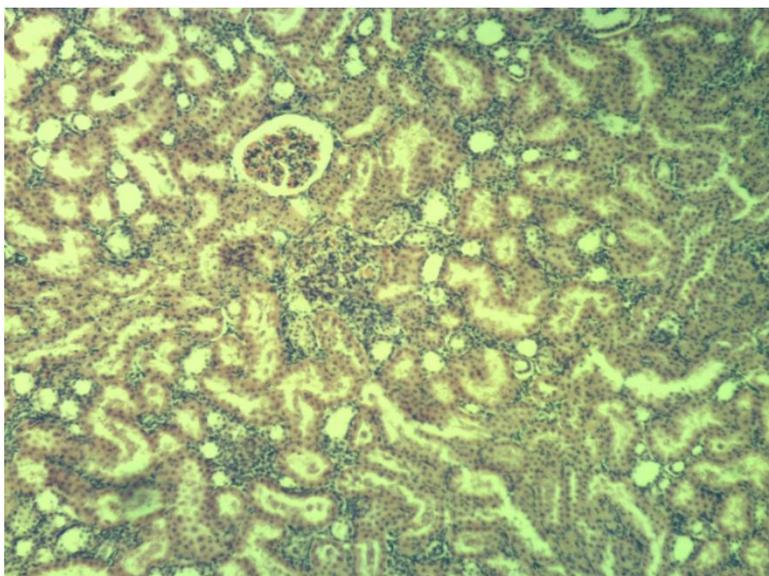


Рис 3.20 Ткань почки. Норма. Ув. 100х. Окраска гематоксилин-эозин.

1.Почки. Структура почек не нарушена. Морфологический анализ почек свидетельствует о том, что исследуемая ткань оставалась интактной, без каких-либо отклонений от нормы. Выялены отдельнорасположенные клубочки, в которых прослеживается утолщение базальных мембран. Сосуды умеренно наполнены кровью. Прослеживается расширение полости капсулы клубочка. Эпителий прямых канальцев и остальные клетки нефронов - без особенностей. Соотношение числа «темных» и «светлых» клеток в норме. В просветах канальцев не распознаются белковые преципитаты. Соединительная ткань коркового и мозгового слоев - без изменений.

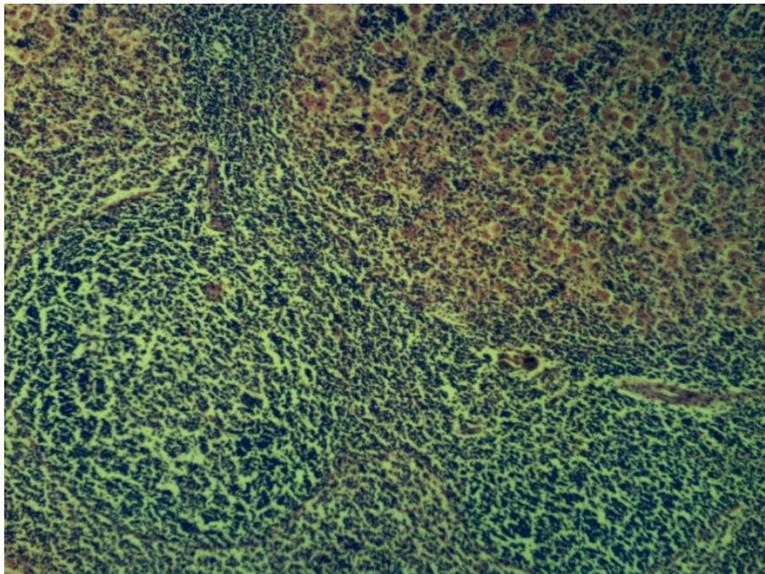


Рис 3.21. Ткань селезенки. Норма. Ув. 100х. Окраска гематоксилин-эозин.

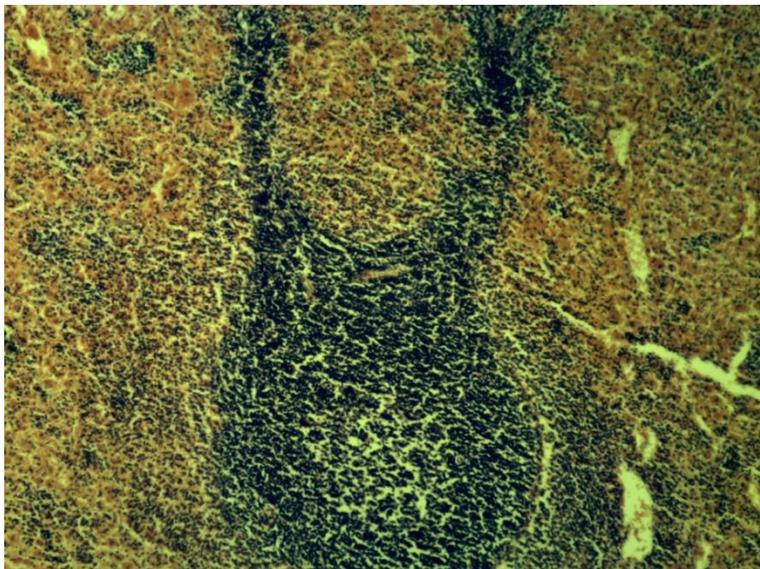


Рис 3.22. Ткань селезенки. Норма. Ув. 100х. Окраска гематоксилин-эозин.

1.Селезенка. Капсула – без изменений. У экспериментальных кроликов рассматривается четкое отделение между собой красного и белого вещества пульпы. Увеличена плазма в Мальпигиевых, и количество малодифференцированных клеткок, среди них - большие и средние лимфоциты. В реактивном центре расположены клетки плазмы в фазе активного митоза. Красная пульпа имеет бльшее количество эритроцитов, а также клетки с гемосидерином. Рассматривается четкое отделение между собой красного и белого вещества пульпы. Центральная артерия прозрачная наполовину, эндотелиальные клетки увеличены.

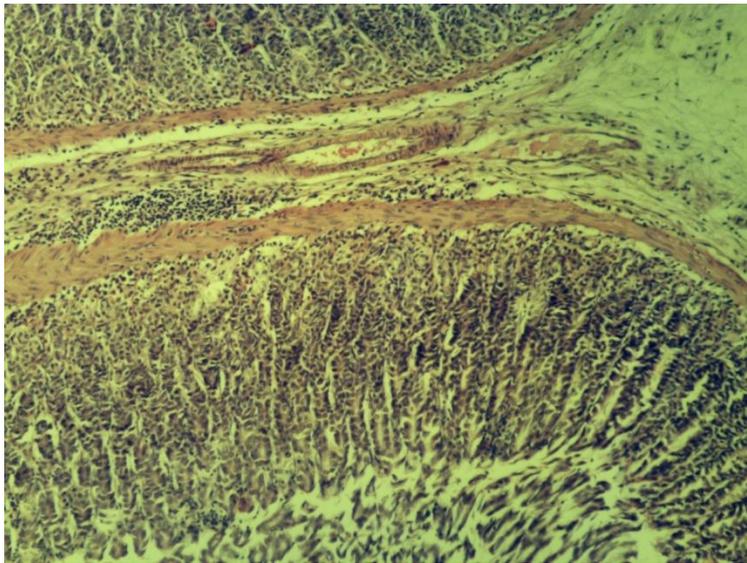


Рис 3.23Ткань кардиальной части желудка. Норма. Ув. 100х. Окраска гематоксилин-эозин.

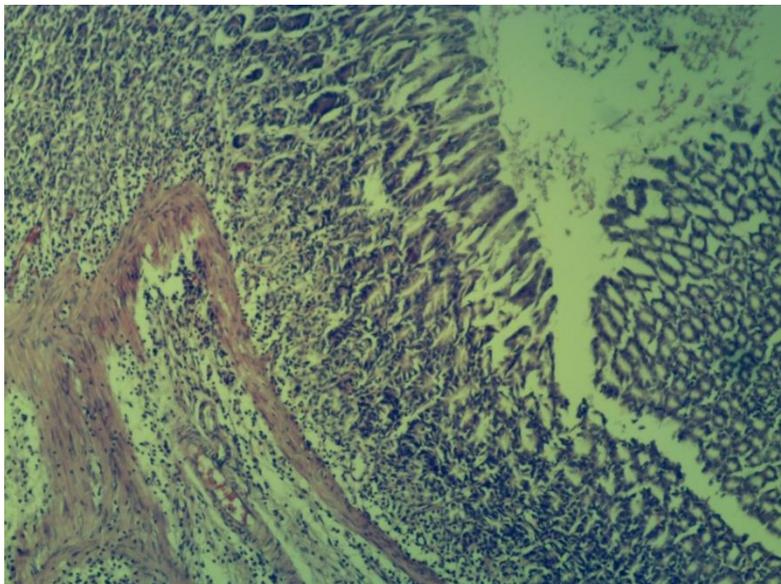


Рис 3.24. Ткань желудка. Норма. Ув. 100х. Окраска гематоксилин-эозин.

1. Желудок. Морфологический анализ желудка не выявил патологических изменений. На препаратах фундального отдела гистологическое строение фундальных желез не имеет патологических изменений. Железы располагаются продольно, их разделяют тонкие трабекулы из соединительной ткани. Высокоцилиндрические клетки образуют покровный эпителий в толще которого расположена слизь. Соотношение специализированных

главных клеток в норме. Пилорические не имеют изменений. Эпителиальные клетки с овальными ядрами, расположены в ряд. Сосуды наполнены. В области дна и малой кривизны железы короткие, расположены близко друг к другу, протоки их расширены. Главные и обкладочные клетки с гиперхромными ядрами. Подслизистый, мышечный и серозный слои отечны, встречаются очаговые инфильтраты, состоящие преимущественно из лимфоцитов с примесью плазматических клеток.

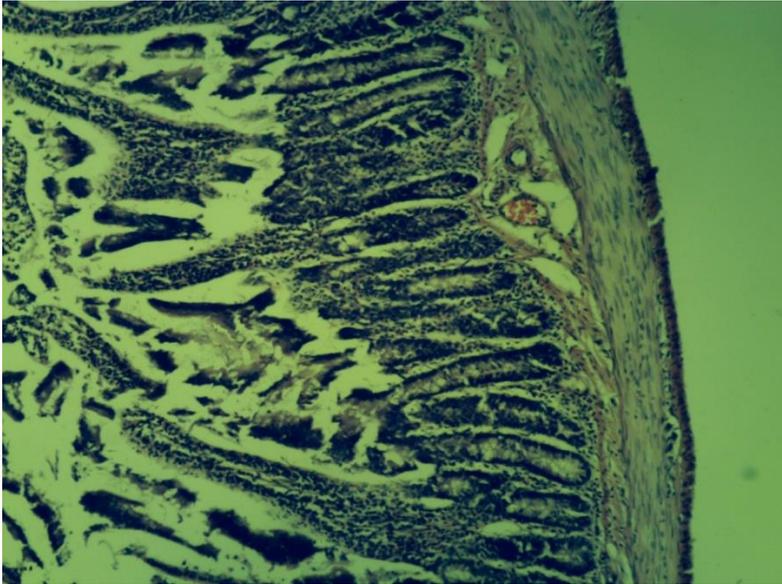


Рис 3.25 Ткань 12-перстной кишки. Норма. Ув. 100х. Окраска гематоксилин-эозин.

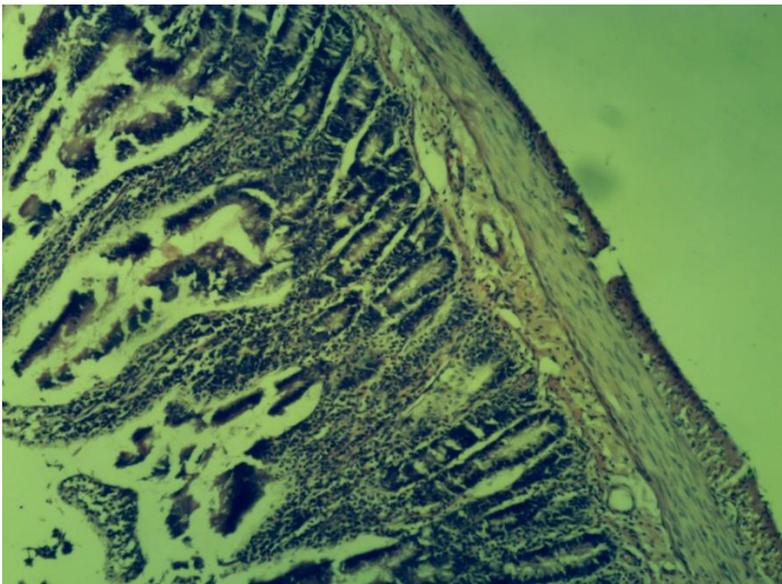
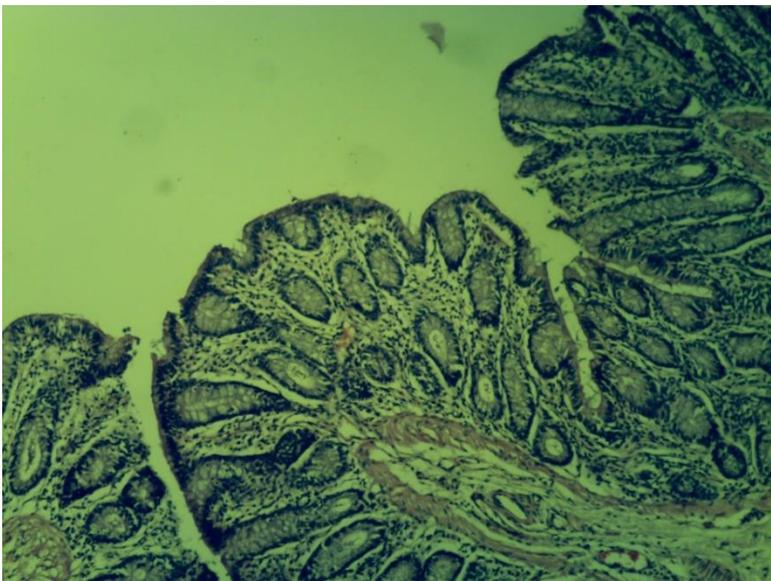


Рис 3.26. Ткань 12-перстной кишки. Норма. Ув. 100х. Окраска гематоксилин-эозин.

1. 12-перстная кишка и дистальные отделы тонкого кишечника. В двенадцатиперстной кишке слизистая гистологически без изменений: ворсинки высокие, крипты в достаточном количестве. Дуоденальные железы, расположены в подслизистом слое по группам, по краям расположена соединительная ткань. Эпителий концевых отделов и выводных протоков желез кубический. Полость желез расширена.



№1. Ткань тонкого кишечника. Норма. Ув. 100х. Окраска гематоксилин-эозин.

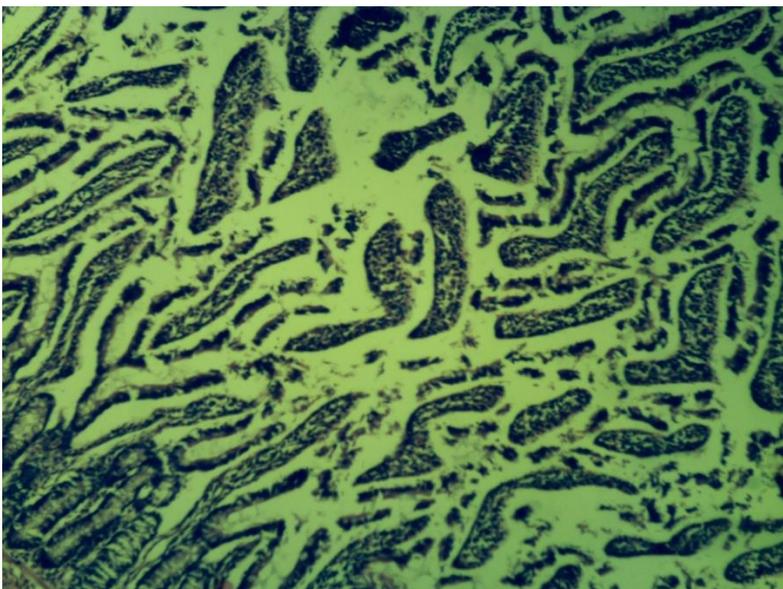


Рис 3.26. Ткань тонкого кишечника. Норма. Ув. 100х. Окраска гематоксилин-эозин.

1. Слизистая оболочка **тонкой кишки** разнообразной толщины на протяжении всего периметра, на всем протяжении плотно прилегает к подслизистой. Строма ворсинок умеренно инфильтрирована круглоклеточными элементами. Клетки эпителия в форме цилиндра, собраны в одиночный ряд на базальной мембране. Отчетливо просматривается их щеточная каемка. Ядра, обычной величины и формы, богаты хроматином.

2. Наблюдается разряжение ткани. Покровный эпителий **тонкой кишки** часто десквамирован, а сохранившийся округлен, увеличен в объеме. Слизистые и подслизистые слои отечны, в промежуточной ткани очаговые, диффузные лимфоидно-гистиоцитарные инфильтраты. Кровеносные сосуды заполнены кровью, отмечались периваскулярные отеки. Формируется жировая паренхима.

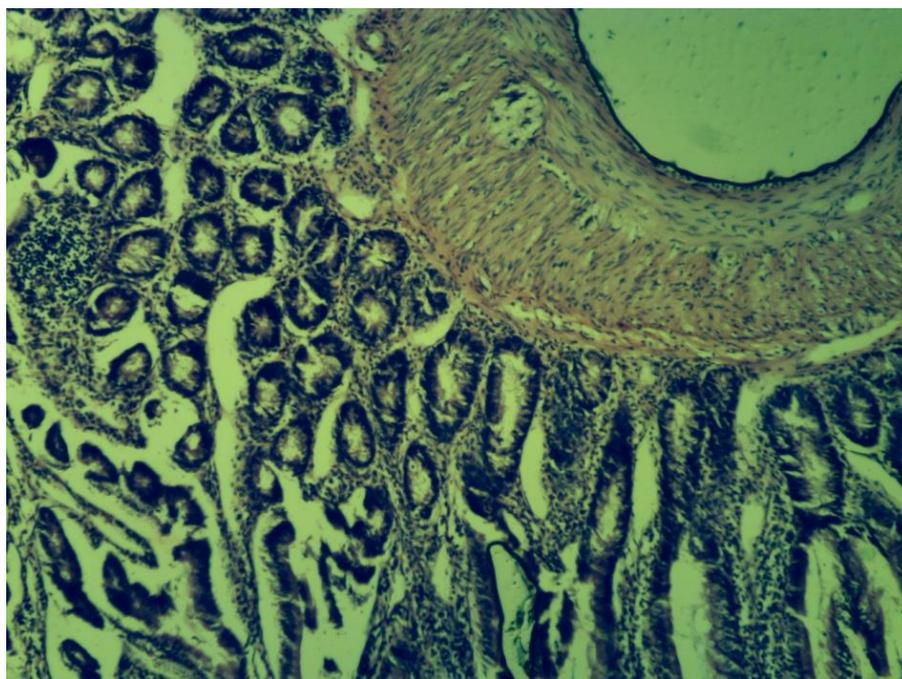


Рис 3.27. Ткань толстого кишечника. Норма. Ув. 100х. Окраска гематоксилин-эозин.

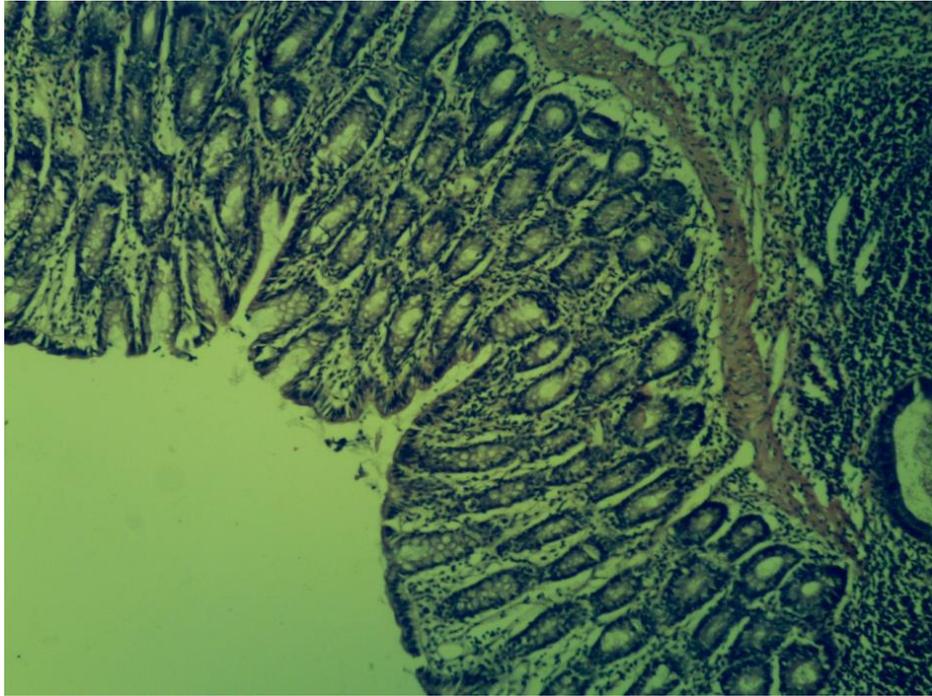


Рис 3.28. Ткань толстого кишечника. Норма. Ув. 100х. Окраска гематоксилин-эозин.

1. Покровный эпителий **толстой кишки** часто десквамирован, а сохранившийся округлен, увеличен в объеме. Слизистые и подслизистые слои отечны, в промежуточной ткани очаговые, диффузные лимфоидно-гистиоцитарные инфильтраты. Кровеносные сосуды заполнены кровью, отмечались периваскулярные отеки.

2. Слизистая оболочка **толстой кишки** без каких-либо патологических особенностей.

ГЛАВА 4 РЕЗУЛЬТАТЫ БИОХИМИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ.

1. Результаты биохимического анализа крови экспериментальных беспородных крыс группы сравнения

В Табл. 3.4.1 представлены биохимические показатели беспородных крыс (Абрашова Т.В./ Справочник Физиологические, биохимические и биометрические показатели нормы экспериментальных животных, Санкт-Петербург, 2013

Табл. 3.4.1 – Биохимические показатели беспородных крыс

Таблица 36 - Биохимические показатели беспородных крыс (M±m)

Показатель	Ед. измерения	N	Самцы	N	Самки
Аланинаминотрансфераза	Е/л	286	70±1	142	56±1
Аспаратаминотрансфераза	Е/л	262	58±3	87	40±2
Лактатдегидрогеназа	Е/л	111	435±102	98	476±54
Креатинкиназа	Е/л	88	191±29	85	115±36
Билирубин общий	мг/дл	216	1,7±0,10	114	3,2±0,09
Щелочная фосфатаза	Е/л	227	332±10	118	327±20
Креатинин	мг/дл	259	0,49±0,01	129	0,47±0,01
Мочевина	ммоль/л	292	7,1±0,10	134	8,3±0,14
Общий белок	г/л	298	69±0,6	160	69±0,7
Альбумин	г/л	287	29±0,4	163	30±0,4
Глобулины	г/л	287	41±0,5	165	39±0,6
Альбумин - глобулиновый коэффициент	-	287	0,63±0,01	163	0,62±0,01
Холестерин общий	ммоль/л	313	1,8±0,03	152	1,9±0,04
Холестерин липопротеинов высокой плотности	ммоль/л	110	0,74±0,02	115	0,84±0,06
Холестерин липопротеинов низкой плотности	ммоль/л	103	0,52±0,04	115	0,69±0,12
Триглицериды	ммоль/л	255	0,94±0,02	111	0,89±0,03
Общие липиды	г/л	255	1,5±0,04	111	1,5±0,04
Глюкоза	ммоль/л	249	4,4±0,3	214	4,2±0,4
Калий	ммоль/л	80	1,9±0,2	85	1,9±0,3
Натрий	ммоль/л	78	134±2	73	134±6
Кальций	ммоль/л	78	2,6±0,1	73	2,6±0,2

В Табл. 3.4.1 3.4.2 представлены результаты биохимического исследования изучения хронической токсичности отечественного остеопластического материала у беспородных крыс.

Табл. 3.4.1 - Результаты биохимического исследования изучения хронической токсичности отечественного остеопластического материала у беспородных крыс

	A ЛТ	АС Т	AL Р	γ G Т	Tbi l	D bil	InD Bil	Ch ol	Gl u	TP	AL B	UR EA	creati nine
Интакт ные	68, 48	107 ,50	320 ,33	2, 50	20, 73	7, 57	13, 17	60, 32	5, 19	89, 45	46, 32	2,6 4	78,83
±	7,1 8	10, 68	32, 56	0, 56	1,4 1	0, 55	1,1 1	4,2 1	0, 38	5,4 0	4,1 0	0,3 1	4,78
60 мг/кг	67, 48	99, 33	313 ,87	2, 17	23, 42	8, 50	15, 42	64, 60	5, 79	90, 72	47, 12	2,5 9	79,00
±	6,2 6	9,0 0	25, 02	0, 58	1,5 4	0, 43	0,8 1	3,6 3	0, 35	6,4 3	4,5 1	0,2 6	4,80
600 мг/кг	71, 45	92, 83	321 ,22	3, 17	19, 68	6, 87	12, 32	60, 68	5, 09	85, 60	38, 57	3,3 1	90,50
±	4,1 4	10, 54	31, 86	0, 54	1,5 6	0, 82	1,1 6	3,9 4	0, 40	5,6 5	3,4 2	0,2 7	3,74
1200 мг/кг	66, 32	99, 33	395 ,15	2, 83	19, 52	6, 32	13, 20	58, 00	6, 09	90, 85	46, 42	3,0 4	92,17
±	3,9 9	9,0 8	28, 47	0, 60	1,6 3	0, 87	0,8 5	4,1 2	0, 52	6,4 3	4,1 6	0,2 9	3,18

Активность АЛТ в сыворотке крови является наиболее часто используемым показателем гепатотоксического действия материала. Повышение активности АЛТ может наблюдаться при индукции ферментов у крыс и собак [**Ошибка! Источник ссылки не найден.**].

На Рис. представлено изменение АЛТ сыворотки крови при изучения хронической токсичности отечественного остеопластического материала у беспородных крыс при различных концентрациях данного материала (60 мг/кг; 600 мг/кг; 1200 мг/кг). Как видно из Рис. значение АЛТ увеличивается незначительно (4,3%) при содержании остеопластического материала – 600 мг/кг. При двух других концентрациях значения АЛТ не изменяется, то есть АЛТ не показывает наличие гепатотоксичности. В клинических

испытаниях на людях является приемлемой и рекомендуемой практикой интерпретировать повышение уровня АЛТ более чем в 3 раза выше верхней границы нормы (ВГН) как показатель тяжелой травмы без любых других доказательств.

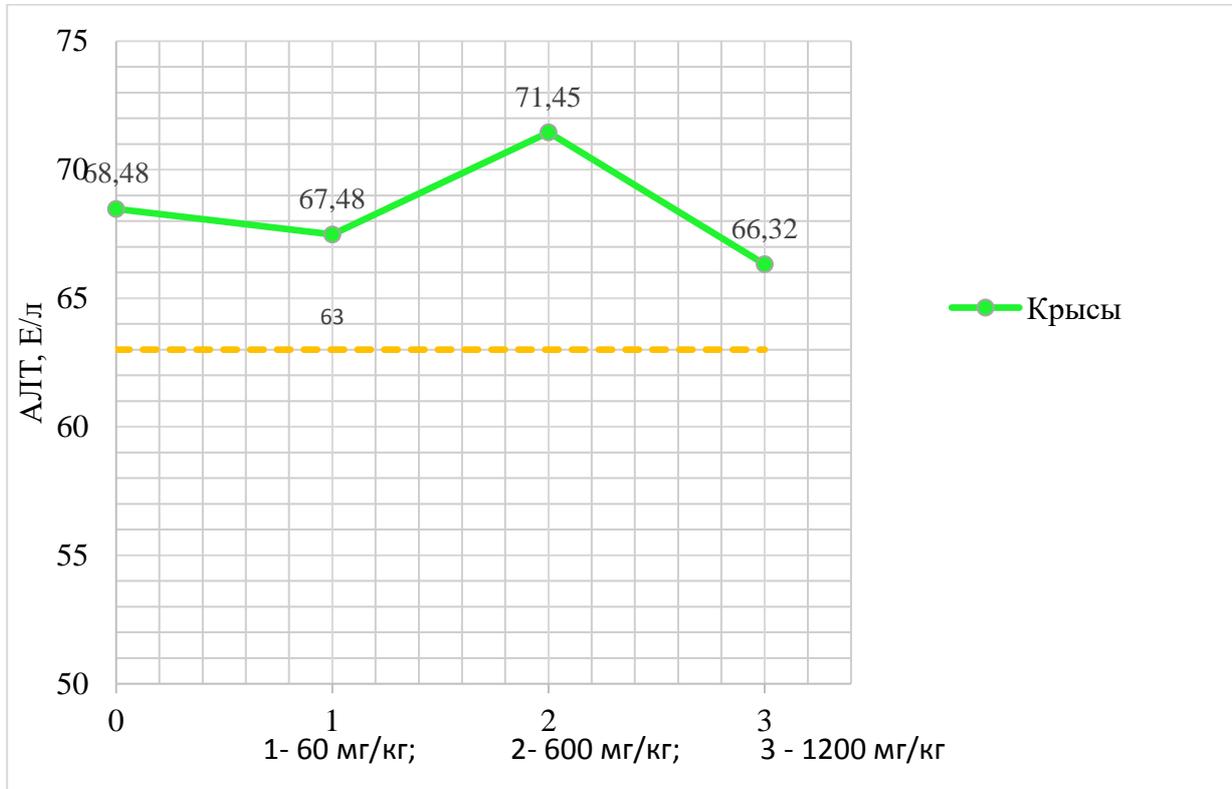


Рис. 3.4.1 - Результаты изменения АЛТ при изучении хронической различной концентрации токсичности отечественного остеопластического материала у беспородных крыс

В настоящем систематическом исследовании оценивалась активность аспаратаминотрансферазы (АСТ) в сыворотке крови. На Рис. представлено изменение АСТ сыворотки крови при изучении хронической токсичности различной концентрации отечественного остеопластического материала у беспородных крыс. Из Рис. следует, что значение АСТ у интактных крыс выходило за границы референтного интервала (44-68 Ед/л) и составляло 107,5 Ед./л. По сравнению со значением АСТ у интактных крыс в группе крыс, содержащих в тканях различную концентрацию отечественного остеопластического материала, значение АСТ не увеличивается, а незначительно снижается (~10%).

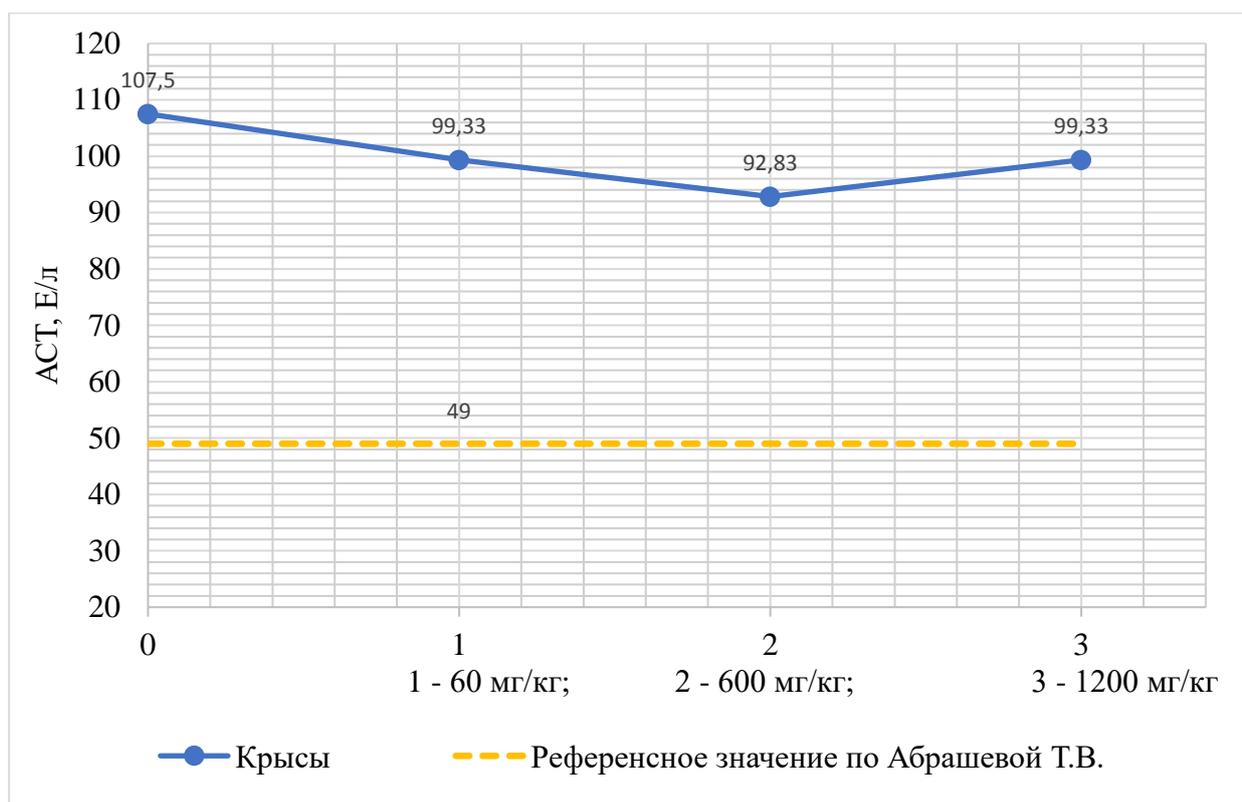


Рис. 3.4.2 - Результаты изменения АСТ при изучении хронической токсичности различной концентрации отечественного остеопластического материала у беспородных крыс

Далее были рассмотрены изменения таких показателей биохимии крови, как щелочной фосфатазы (ALP) и γ -глутамилтрансферазы (GGT), которая изменяется при холестатическом повреждении, (последняя также чувствительна к индукции лекарственными препаратами) и общего белка (TP).

На Рис. 3.4 3.4.3 представлено изменение щелочной фосфатазы (ALP) сыворотки крови при изучении хронической токсичности различной концентрации отечественного остеопластического материала у беспородных крыс.

Активность сывороточной щелочной фосфатазы (ALP) является хорошо известным маркером клинической химии повреждения гепатобилиарной системы у людей и животных. В исследованиях токсичности химических веществ, включая пестициды, повышенные

уровни ALP в сыворотке также использовались в качестве индикатора повреждения гепатобилиарной функции у грызунов и собак

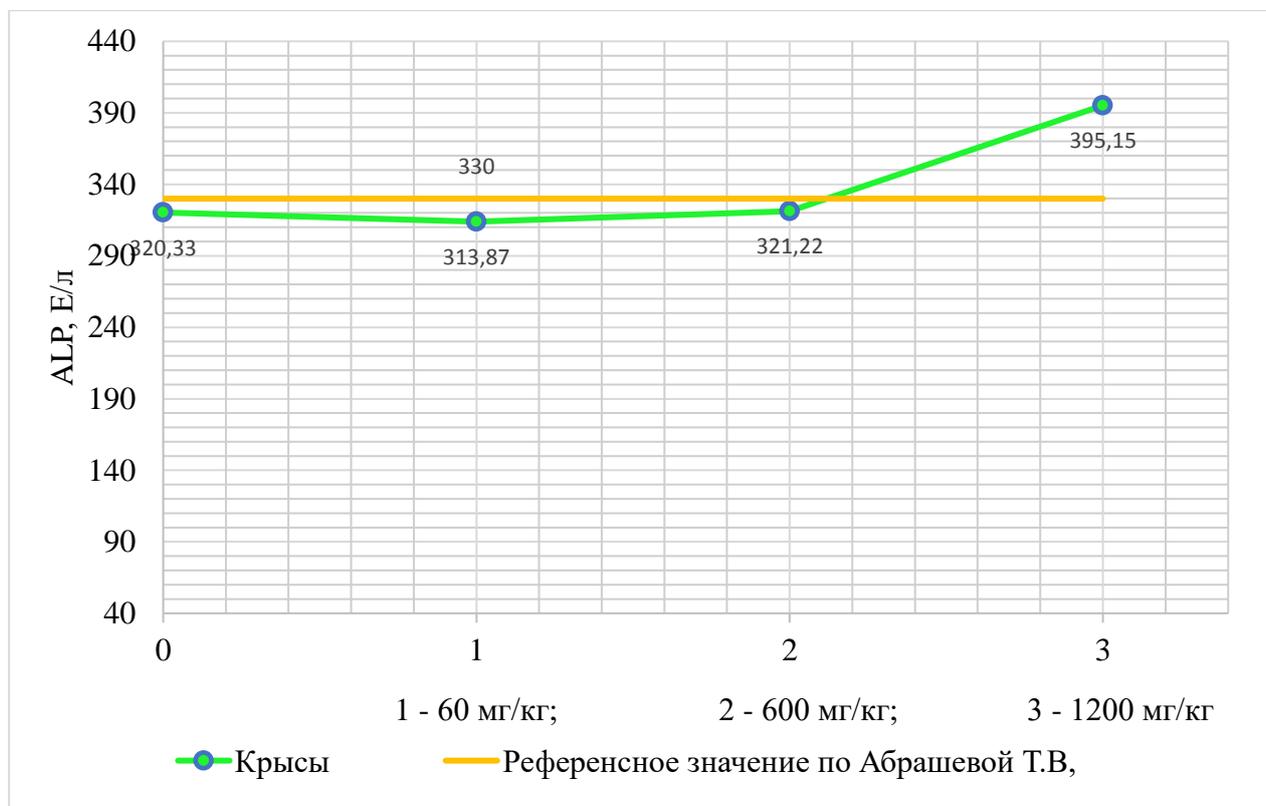


Рис. 3.4.3 - Результаты изменения ALP при изучении хронической токсичности различной концентрации отечественного остеопластического материала у беспородных крыс

Из Рис. 3.4 3.4.3 следует, что происходит небольшое увеличение ALP в сыворотке крови при содержании остеопластического материала в организме крыс в концентрации 1200 мг/кг. Увеличение составляет 23%. Оно не считается существенным.

На Рис. 3.4.4 представлено изменение Гамма-глутамилтрансферазы (γ GT) сыворотки крови при изучении хронической токсичности различной концентрации отечественного остеопластического материала у беспородных крыс. Из Рис. 3.4.4 следует, что данный показатель, практически, не меняется, остается ниже референсного

значения для крыс. Патологии, при которых наблюдается повышение уровня ГГТ в крови: обструктивные поражения печени, интоксикации нет.

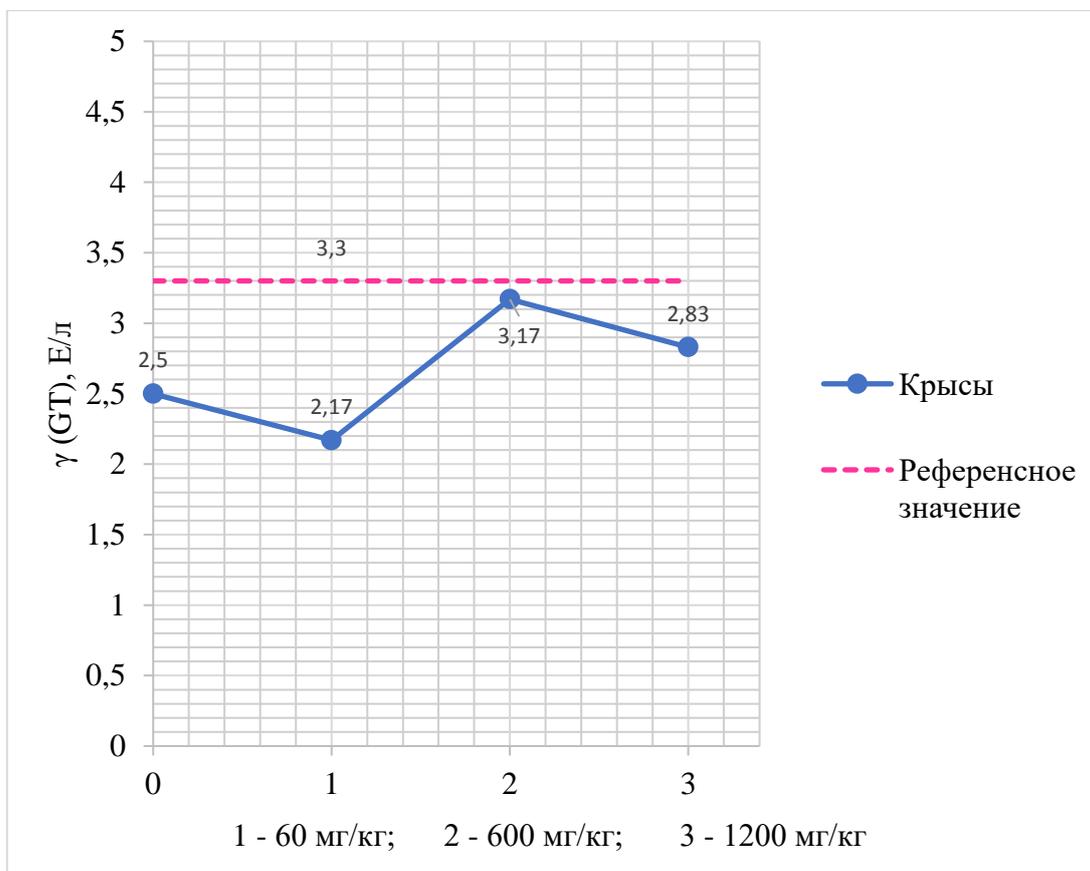


Рис. 3.4.4 - Изменение Гамма-глутамилтрансферазы (γ GT) сыворотки крови при изучении хронической токсичности различной концентрации отечественного остеопластического материала у беспородных крыс

На Рис. 3.4.6 3.4.5 представлено изменение общего и прямого билирубина сыворотки крови при изучении хронической токсичности различной концентрации отечественного остеопластического материала у беспородных крыс. Билирубин общий – это сумма промежуточных продуктов метаболизма гемоглобина, содержащихся в сыворотке крови: непрямого и прямого билирубина. Референсные значения общего билирубина, указанные в работе Абрашовой [26] крыс, 17 мг/л, прямого билирубина - 7,8 мг/л. Из Рис. 3.4.1 3.4.5 следует, что

представленные значения общего и прямого билирубина укладываются в референтный интервал, общий и прямой билирубин во время эксперименте, практически, не изменяется.

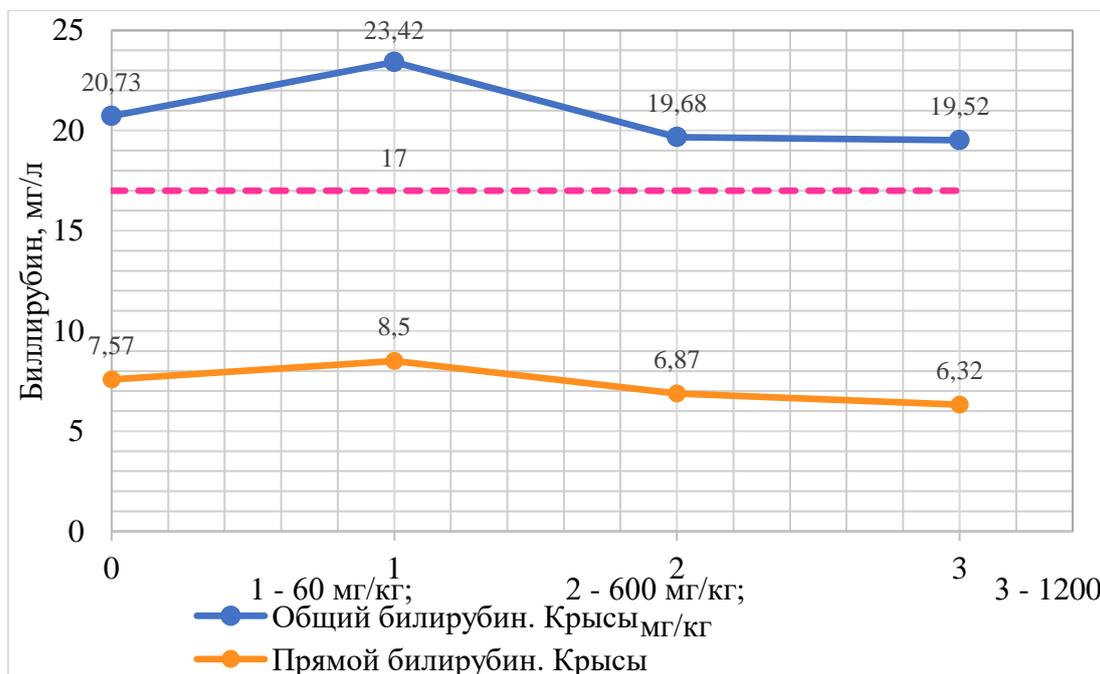


Рис. 3.4.1 - Изменение общего и прямого билирубина сыворотки крови при изучении хронической токсичности различной концентрации отечественного остеопластического материала у беспородных крыс

На Рис. 3.4.6 представлено изменение общего холестерина сыворотки крови при изучении хронической токсичности различной концентрации отечественного остеопластического материала у беспородных крыс. Все клетки млекопитающих нуждаются в холестерине, с самой высокой концентрацией в плазматической мембране и самой низкой в мембране эндоплазматического ретикулума (ЭР). Количество свободного холестерина поддерживается в относительно узком диапазоне, что делает гомеостаз клеточного холестерина необходимым для нормальной функции клеток. Основываясь на первых данных, полученных во многих лабораториях, обратный транспорт холестерина стали описывать как процесс, посредством которого ЛПВП действует как специфический акцептор холестерина, который переносит

избыточные запасы холестерина в периферических тканях в плазму, а затем доставляет его в печень, где он может непосредственно выводиться с желчью или метаболизироваться в желчные кислоты/соли перед выведением.

В данном исследовании при изучении хронической токсичности различной концентрации отечественного остеопластического материала у беспородных крыс уровень холестерина в плазме крови, практически, не меняется.

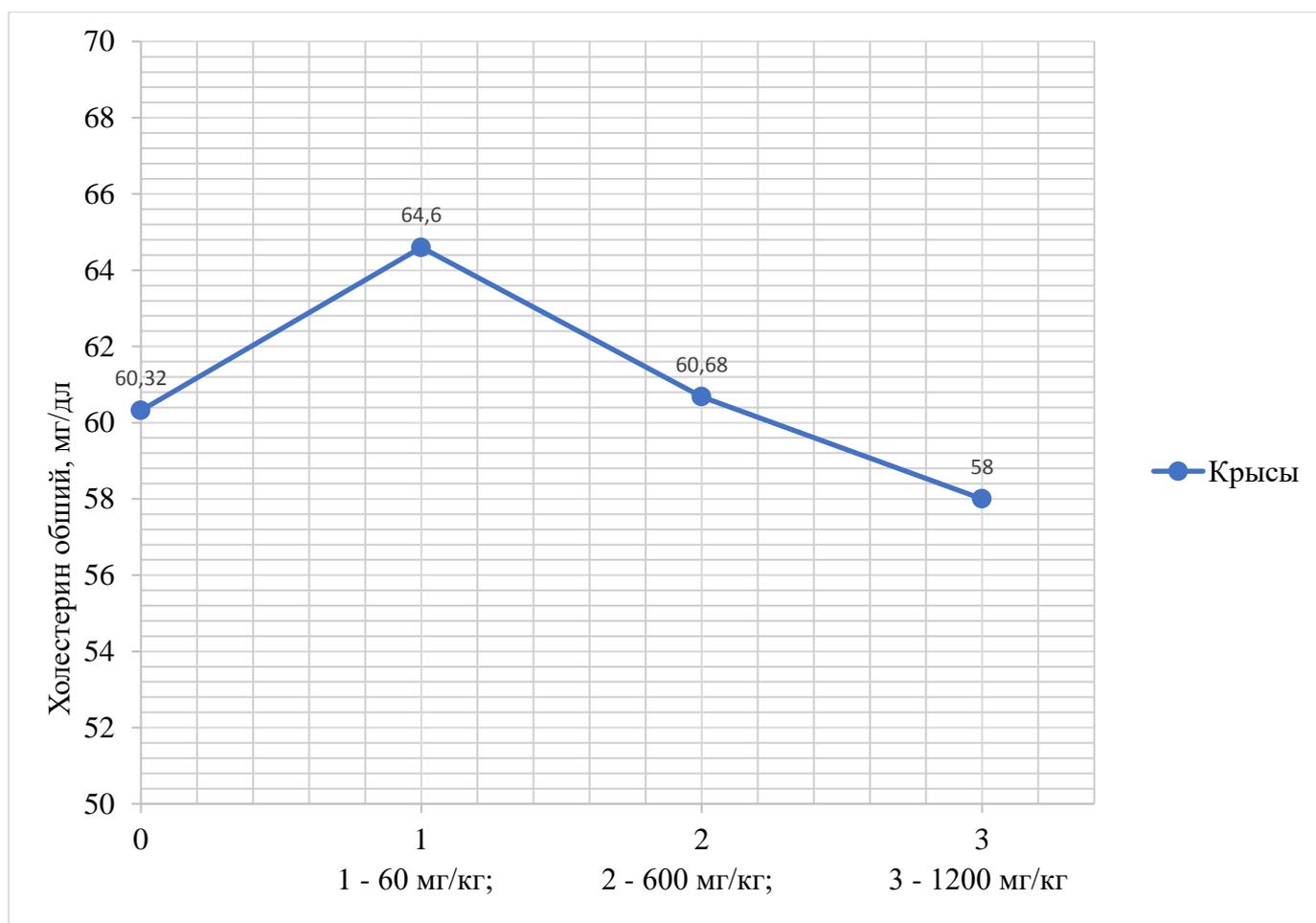


Рис. 3.4.6 - Изменение общего холестерина сыворотки крови при изучении хронической токсичности различной концентрации отечественного остеопластического материала у беспородных крыс

2. Результаты биохимического анализа крови экспериментальных кроликов

Забор крови для исследования проводили в одно и то же время, натошак. Аналитические измерения проводили с соблюдением стандартизованных методик на апробированных заводских реагентах с обязательным проведением контроля качества на автоматизированных приборах, что позволило минимизировать ошибки и нивелировать влияние человеческого фактора.

Для исследования использовали венозную кровь, которую отбирали из вены в чистую пластмассовую пробирку. Для получения сыворотки кровь центрифугировали 15 мин при 3000 об/мин. Для приготовления плазмы, предварительно в пробирку добавлялся антикоагулянт (гепарин натриевая соль, цинтрат натрия или 2% раствор EDTA). Полученная сыворотка (или плазма) переносилась во вторичные пробирки, которые затем загружали в анализатор.

Оценивали следующие показатели:

Концентрация АЛТ, АСТ, ALP, γ GT, Tbil, Dbil, InDBil, Chol, Glu, TP, ALB, UREA, creatinine, Ca, Mg и P в крови исследуемых животных, в известной мере, отражает протекающие в челюстных костях процессы физиологической и, особенно, репаративной резорбции и регенерации. Таким образом, анализ динамики этих показателей в крови на разных сроках исследования может косвенно свидетельствовать об этапах и интенсивности регенерации костной ткани в области дефекта после хирургического вмешательства.

Кролики породы Шиншила были разделены на 3 гр:

1. Группа контроля- искусственно созданный полостной дефект не заполняли остеопластическим материалом.
2. Основная группа- искусственно созданный полостной дефект заполняли отечественным остеопластическим материалом

3. Контрольная группа- искусственно созданный полостной дефект заполняли остеопластическим материалом (порошком биостекла)

В Табл. приведены биохимические показатели кроликов породы Шиншила (Абрашова Т.В./ Справочник Физиологические, биохимические и биометрические показатели нормы экспериментальных животных, Санкт-Петербург, 2013)

Табл. 3.4.3 - Биохимические показатели кроликов породы Шиншила

Таблица 41 - Биохимические показатели кроликов породы Советская шиншилла (M±m)

Показатель	Ед. измерения	N	Самцы	N	Самки
Аланинаминотрансфераза	Е/л	35	49±7	26	56±3
Аспартатаминотрансфераза	Е/л	35	30±5	29	19±1
Лактатдегидрогеназа	Е/л	35	234±21	29	211±20
Билирубин общий	мг/дл	29	1,1±0,13	29	0,2±0,02
Щелочная фосфатаза	Е/л	35	45±4	29	50±3
Креатинин	мг/дл	35	1,1±0,05	29	1,4±0,03
Мочевина	ммоль/л	35	10±0,5	29	8±0,2
Общий белок	г/л	35	63±1	29	62±1
Альбумин	г/л	35	41±1	29	42±1
Глобулины	г/л	35	23±1	29	20±1
Альбумин - глобулиновый коэффициент	-	35	1,9±0,1	29	2,2±0,1
Холестерин общий	ммоль/л	29	2,6±0,1	23	3,0±0,1
Триглицериды	ммоль/л	32	1,1±0,05	26	1,2±0,05
Общие липиды	г/л	35	3,4±0,3	38	4,0±0,4
Глюкоза	ммоль/л	36	3,2±0,4	38	3,4±0,4
Калий	ммоль/л	31	5,1±0,2	30	5,0±0,4
Натрий	ммоль/л	32	135±2	30	131±4

У кроликов породы Советская шиншилла снижена активность щелочной фосфатазы, повышен уровень мочевины.

В Табл. 3.4.4 представлены результаты биохимического анализа крови экспериментальных кроликов контрольной группы.

Табл. 3.4.4 - Результаты биохимического анализа крови экспериментальных кроликов контрольной группы

	АЛТ	АСТ	АЛР	γGT	Tbil	Dbil	InDBil	Chol	Glu	TP	ALB	UREA	creatini	Ca	Mg	P
Интак тные	64 ,8	67 ,3	83 ,7	5, 8	8, 9	3, 7	5, 3 7	88 ,8	5, 5	80 ,2	39 ,4 8	14 9,8 3	78 ,8	13 ,0	4, 1	2, 9
±	2, 56	3, 39	4, 56	0, 5 0	0, 3 4	0, 2 0	0, 2 4	6, 37	0, 3 1	4, 67	3, 41	4,4 0	4, 78	0, 73	0, 3 6	0, 3 9
Контр оль 1 м	57 ,8 0	61 ,8 3	88 ,3 2	5, 5 0	7, 4 5	2, 7 3	4, 7 2	87 ,9 2	4, 6 1	79 ,9 8	40 ,8 3	14 9,7 3	79 ,0 0	10 ,4 7	3, 3 7	1, 2 9
±	3, 12	2, 86	4, 02	1, 1 2	0, 2 0	0, 2 4	0, 1 4	6, 14	0, 4 0	3, 98	2, 18	3,0 9	4, 80	0, 50	0, 3 3	0, 2 8
Контр оль 2 м	60 ,6 8	57 ,8 3	82 ,5 2	6, 1 7	6, 0 5	2, 4 8	3, 7 3	86 ,6 8	4, 4 7	83 ,5 3	47 ,8 0	14 7,5 3	78 ,0 0	10 ,7 1	1, 7 2	4, 4 8
±	4, 70	3, 32	3, 16	0, 9 5	1, 5 6	0, 3 4	0, 2 7	6, 03	0, 5 1	5, 00	3, 42	3,0 3	4, 54	0, 54	0, 1 6	0, 2 8
Контр оль 3 м	64 ,7 7	65 ,3 3	81 ,2 8	5, 6 7	7, 6 8	3, 2 2	4, 4 7	87 ,1 8	5, 0 5	81 ,5 5	41 ,8 8	15 2,8 0	90 ,5 0	10 ,7 3	1, 3 8	3, 4 5
±	3, 29	2, 74	3, 42	0, 9 2	0, 4 7	0, 2 8	0, 2 2	5, 72	0, 4 2	4, 02	2, 25	2,9 6	3, 74	0, 40	0, 1 5	0, 1 8

В табл. 3.4. Табл. 3.4.2 представлены результаты биохимического анализа крови экспериментальных кроликов основной группы.

Табл. 3.4.2 - Результаты биохимического анализа крови экспериментальных кроликов основной группы

	АЛТ	АСТ	АЛР	γGT	Tbil	Dbil	InDBil	Chol	Glu	TP	ALB	UREA	creatinine	Ca	Mg	P
Интакты	64,8	67,3	83,7	5,8	8,9	3,7	5,37	88,8	5,5	80,2	39,48	149,83	78,8	13,0	4,1	2,9
±	2,56	3,39	4,56	0,50	0,34	0,20	0,24	6,37	0,31	4,67	3,41	4,40	4,78	0,73	0,36	0,39
Основная гр 1 м	56,40	67,50	73,47	6,00	7,82	3,15	4,67	79,13	4,45	81,52	50,92	150,42	72,80	9,46	5,73	1,29
±	3,02	6,46	4,05	0,58	0,45	0,31	0,21	4,40	0,23	3,77	2,09	3,32	4,54	0,29	0,18	0,46
Основная гр 2 м	60,68	86,50	76,23	6,17	5,82	2,28	3,53	87,07	4,52	83,05	49,62	153,30	70,00	11,31	4,58	2,17
±	4,70	5,81	3,16	0,65	0,56	0,28	0,40	4,68	0,32	3,56	3,42	2,07	5,35	0,28	0,53	0,32
Основная гр 3 м	56,00	71,00	88,05	5,33	5,22	2,15	3,07	83,80	5,71	81,12	43,77	157,68	72,00	11,88	3,28	4,64
±	3,42	4,42	4,02	0,49	0,39	0,22	0,25	6,46	0,23	4,80	2,25	3,50	2,31	0,28	0,35	0,30

В

Табл. 3.4 3 3.4.6 представлены результаты биохимического анализа крови экспериментальных кроликов основной группы.

Табл. 3.4 3 - Результаты биохимического анализа крови экспериментальных кроликов группы сравнения

	АЛТ	АСТ	АЛР	γGT	Tbil	Dbil	InDBil	Chol	Glu	TP	ALB	UREA	creatinine	Ca	Mg	P
Интактные	64,8	67,3	83,7	5,8	8,9	3,7	5,37	88,8	5,5	80,2	39,48	149,83	78,8	13,0	4,1	2,9
±	2,56	3,39	4,56	0,50	0,34	0,20	0,24	6,37	0,31	4,67	3,41	4,40	4,78	0,73	0,36	0,39
Гр сравнения 1 м	57,4	69,50	72,5	6,10	7,82	3,35	4,87	78,13	4,3	82,12	49,82	151,42	73,45	9,51	5,45	1,11
±	3,31	5,52	3,55	1,55	0,32	0,31	0,35	4,65	0,15	3,26	2,15	3,42	4,36	0,65	0,56	0,68
Гр сравнения 2 м	61,58	78,50	78,21	6,23	5,21	2,2	3,95	86,57	4,62	83,55	47,62	155,60	71,10	11,31	4,58	2,17
±	4,70	5,81	3,16	0,65	0,56	0,28	0,40	4,68	0,32	3,56	3,42	2,07	5,35	0,28	0,53	0,32
Гр сравнения 3 м	56,00	71,00	88,05	5,33	5,22	2,5	3,07	83,80	5,71	81,12	43,77	157,68	73,00	12,18	3,68	4,42
±	4,12	4,27	4,11	0,36	0,19	0,18	0,32	6,51	0,38	4,56	2,27	3,42	2,46	0,39	0,25	0,15

В настоящем систематическом исследовании оценивалась активность аланинаминотрансферазы (АЛТ) в сыворотке. Аланинаминотрансфераза и аспартатаминотрансфераза являются важными ферментами, обнаруженными в сыворотке и различных тканях организма. Аланинаминотрансфераза представляет собой фермент, катализирующий превращение аланина и α-кетоглутарата в пируват и глутамат. Аспартатаминотрансферазы определяют

обратимый обмен аминокруппы между глутаматом и аспартатом. Уровни этих ферментов можно использовать в качестве прогностического инструмента для диагностики повреждений печени и других тканей организма. Аланинаминотрансфераза присутствует в плазме и в клетках. Повышение активности этих ферментов у животных в плазме связано с гепатоцеллюлярными нарушениями. Острые заболевания печени, вызывающие повреждение мембран или некроз клеток, приводят к заметному увеличению активности плазмы. Поврежденные гепатоциты пропускают свой АЛТ во внеклеточное пространство и, в конечном счете, в плазму, так что активность и/или количество АЛТ у животных с поврежденными гепатоцитами будут повышены по сравнению с животными с нормальными гепатоцитами [4,94].

Мало что известно о мышечной роли АЛТ, но параллельное увеличение и последующее восстановление высвобождения АЛТ в кровотоки в ответ на мышечное повреждение, судороги и воспаление могут отражать некоторые основные механизмы [59]. Отмечается повышение уровня АЛТ и АСТ в сыворотке крови при повреждении тканей или органов тела.

На Рис. 3.4.2 представлено изменение АЛТ сыворотки крови в трех группах кроликов-шиншилл через 1, 2, 3 мес.

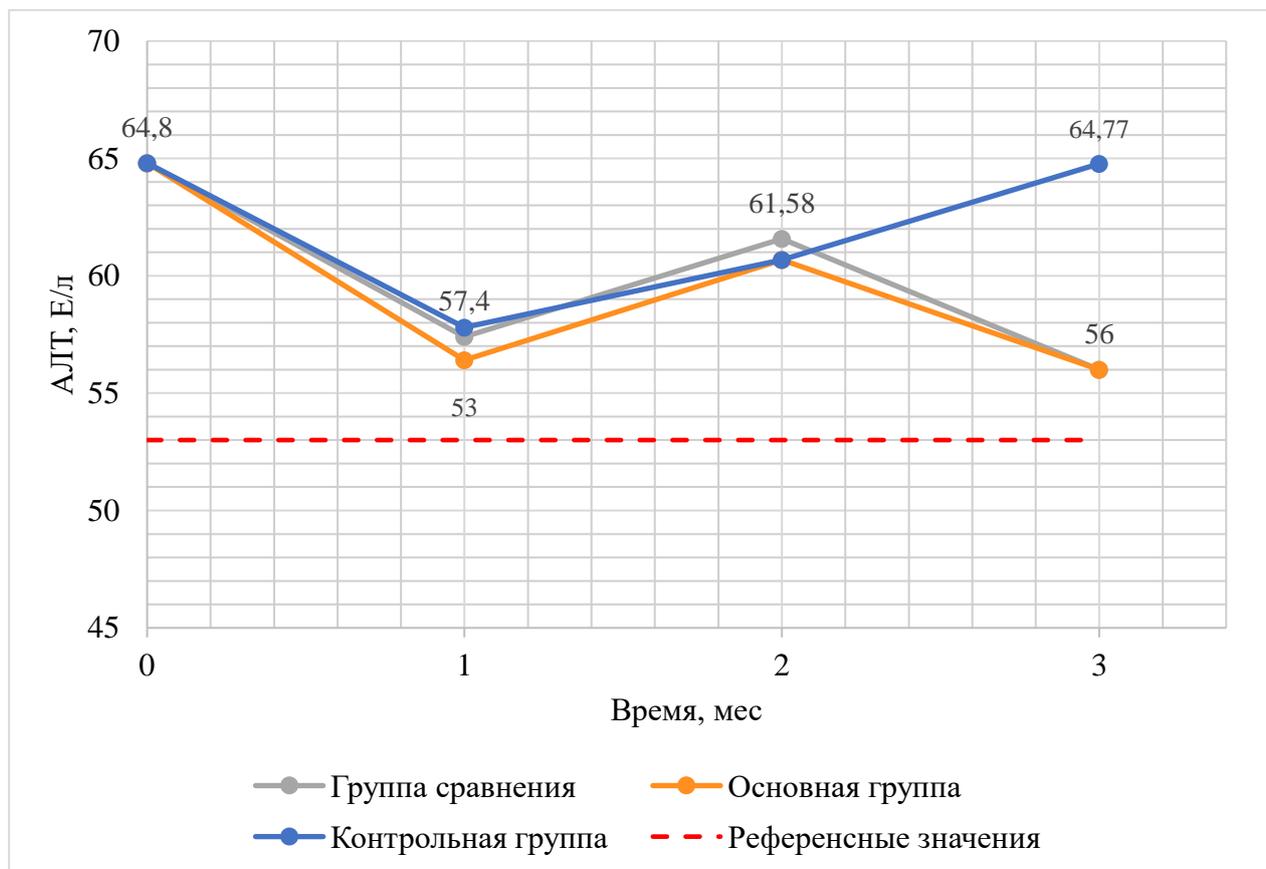


Рис. 3.4.2 – Изменение АЛТ сыворотки крови в трех группах кроликов-шиншилл через 1, 2, 3 мес.

Из Рис. 3.4.2 следует, что изменение АЛТ незначительно. По сравнению с первоначальным интактным значением АЛТ через 1 мес. значения АЛТ уменьшаются с 65 Е/л менее, чем на 10% до 56-57 Е/л. Повышение АЛТ до 3 раз считается небольшим. Умеренно повышенным считается АЛТ, увеличенный в 3-19 раз против нормы. Если АЛТ повышен более чем в 20 раз, такое повышение считается значительным. Таким образом, повреждение и и воспаление тканей, а также гепатотоксическое действие лекарств по изменению АЛТ не прослеживается. За референсный интервал 21-78 Ед/л изменения АЛТ не выходят (

Табл. 3.4.7).

Табл. 3.4.7 Референсные интервалы биохимических показателей крови.

Референсные интервалы биохимических показателей крови кроликов

Показатель	Самцы		Самки	
	Способ расчета	РИ	Способ расчета	РИ
Креатинин, мкмоль/л	$X_{cp} \pm 1,96SD$ (X_{cp})	70,4-130,4 (100,4)	$X_{cp} \pm 1,96SD$ (X_{cp})	69,7-155,8 (112,8)*
Мочевина, ммоль/л	$X_{cp} \pm 1,96SD$ (X_{cp})	2,93-8,28 (5,60)	$X_{cp} \pm 1,96SD$ (X_{cp})	3,37-8,91 (6,14)*
АСТ, Ед/л	2,5-97,5 pr (50 pr)	14-40 (25)	2,5-97,5 pr (50 pr)	13-37 (24)
АЛТ, Ед/л	2,5-97,5 pr (50 pr)	20-80 (44)	2,5-97,5 pr (50 pr)	22-77 (45)
ЩФ, Ед/л	2,5-97,5 pr (50 pr)	36-224 (116)	2,5-97,5 pr (50 pr)	34-262 (118)
ХС, ммоль/л	2,5-97,5 pr (50 pr)	0,28-1,91 (0,85)	2,5-97,5 pr (50 pr)	0,53-2,33 (1,27)*
ТГ, ммоль/л	2,5-97,5 pr (50 pr)	0,29-1,48 (0,67)	2,5-97,5 pr (50 pr)	0,25-1,20 (0,64)
Общий белок, г/л	$X_{cp} \pm 1,96SD$ (X_{cp})	44-67 (55)	$X_{cp} \pm 1,96SD$ (X_{cp})	45-68 (57)*

В настоящем систематическом исследовании оценивалась активность аспартатаминотрансферазы (АСТ) в сыворотке. На Рис. 3.4.3 представлено изменение АСТ сыворотки крови в трех группах кроликов-шиншилл через 1, 2, 3 мес.

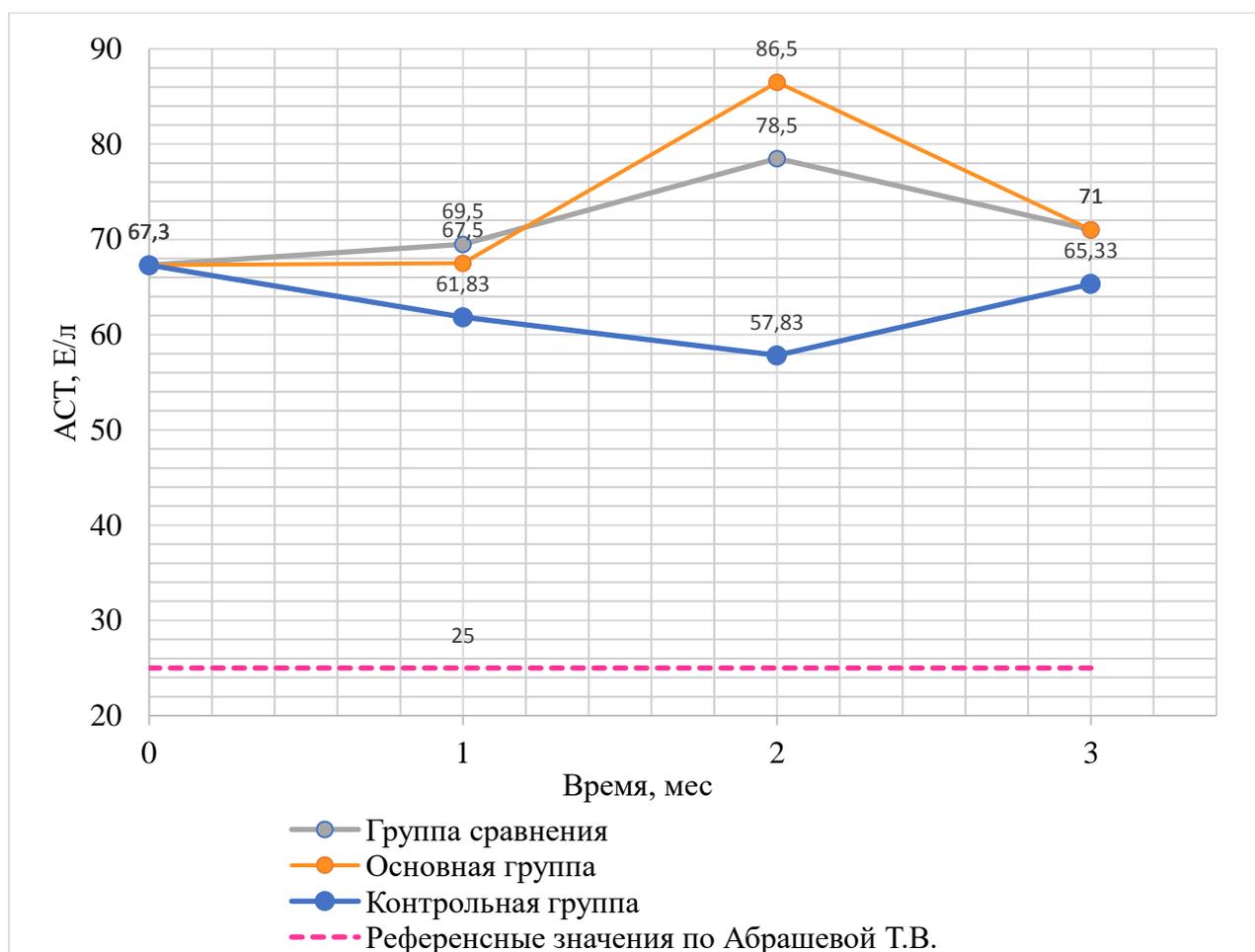


Рис. 3.4.3 - Изменение АСТ сыворотки крови в трех группах кроликов-шиншилл через 1, 2, 3 мес.

Хорошо известно, что АСТ обнаруживается не только в печени, но и в миокарде, и в скелетных мышцах, и, кроме того, в почках, поджелудочной железе и легких [8]. Следовательно, дисфункции, затрагивающие эти ткани, могут быть причиной повышения уровня АСТ в крови. Повышенный уровень АСТ и АЛТ до 300 ед/л считается неспецифическим.

Из Рис. 3.4.3 3.4.8 следует, что значение АСТ у интактных кроликов-шиншилл выходило за границы референсного интервала (14-40 Ед/л) (Табл.) и составляло 67,3 Ед./л. По сравнению со значением АСТ у интактных кроликов-шиншилл в группе сравнения и основной группе происходит увеличение АСТ на 28,5% до 86,5 Ед./л. через 2 мес. наблюдений. Такое увеличение считается незначительным. В

работе Rasool et al. [84] наблюдали повышение АСТ на 149% в сыворотке крыс линии Вистар при воздействии на организм наночастиц Co. АСТ увеличивался в сыворотке и одновременно увеличивался в тканях, таких как печень и почки, из-за повышенной проницаемости плазматической мембраны. Это свидетельствует, по мнению авторов, об усилении синтеза АСТ, как адаптивном механизме из-за химического стресса.

В нашем случае увеличение составило 28,5%, оно является незначительным. В контрольной группе через 2 мес. наблюдений происходит снижение АСТ примерно на 10%.

Далее были рассмотрены изменения таких показателей биохимии крови, как креатинкиназы (СК), лактатдегидрогеназы (LDH), щелочной фосфатазы (ALP) и γ -глутамилтрансферазы (GGT) при холестатическом повреждении (последняя также чувствительна к индукции лекарственными препаратами) и общего белка (TP).

На

Рис. 3.4. 4 представлено изменение щелочной фосфатазы (ALP) сыворотки крови в трех группах кроликов-шиншилл через 1, 2, 3 мес.

Активность сывороточной щелочной фосфатазы (ALP) является хорошо известным маркером клинической химии повреждения гепатобилиарной системы у людей и животных. В исследованиях токсичности химических веществ, включая пестициды, повышенные уровни ALP в сыворотке также использовались в качестве индикатора повреждения гепатобилиарной функции у грызунов и собак. Это увеличение использовалось в качестве индикатора холестаза у собак [74]. В нашем исследовании значения ALP в контрольной группе и группе сравнения лежат в пределах средних референсных значений, указанных для кроликов [70,84]. Изменения в контрольной группе через 1 мес. исследований составляет около +5% (

Рис. 3.4. 4).

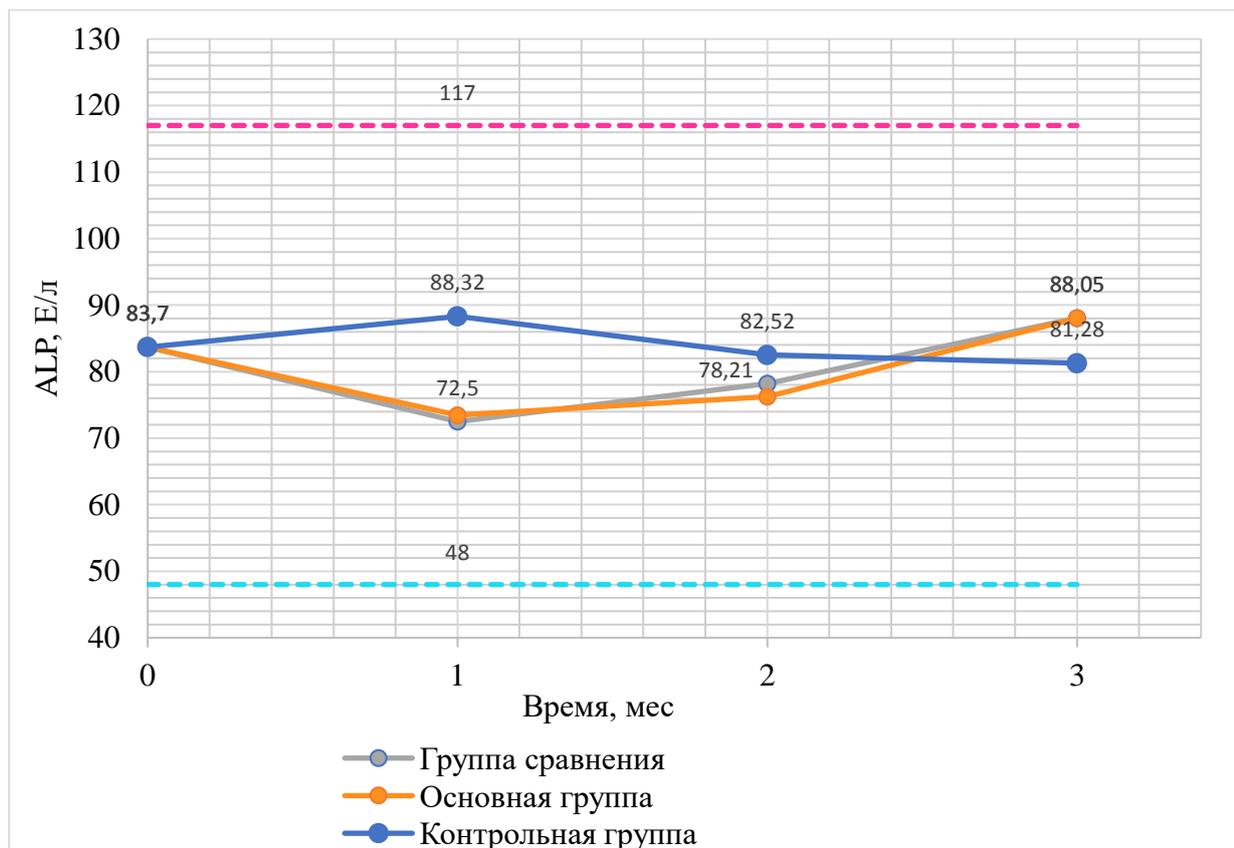


Рис. 3.4. 4 - Изменение щелочной фосфатазы (ALP) сыворотки крови в трех группах кроликов-шиншилл через 1, 2, 3 мес.

На Рис. 3.4.5 представлено изменение Гамма-глутамилтрансферазы (γ GT) сыворотки крови в трех группах кроликов-шиншилл через 1, 2, 3 мес. Из

Рис. 3.4. 4 следует, что данный показатель, практически, не меняется, остается около начального значения равного 5,8 Е/л. Патологии, при которых наблюдается повышение уровня ГГТ в крови: обструктивные поражения печени, состояние после пересадки почки, интоксикации нет.

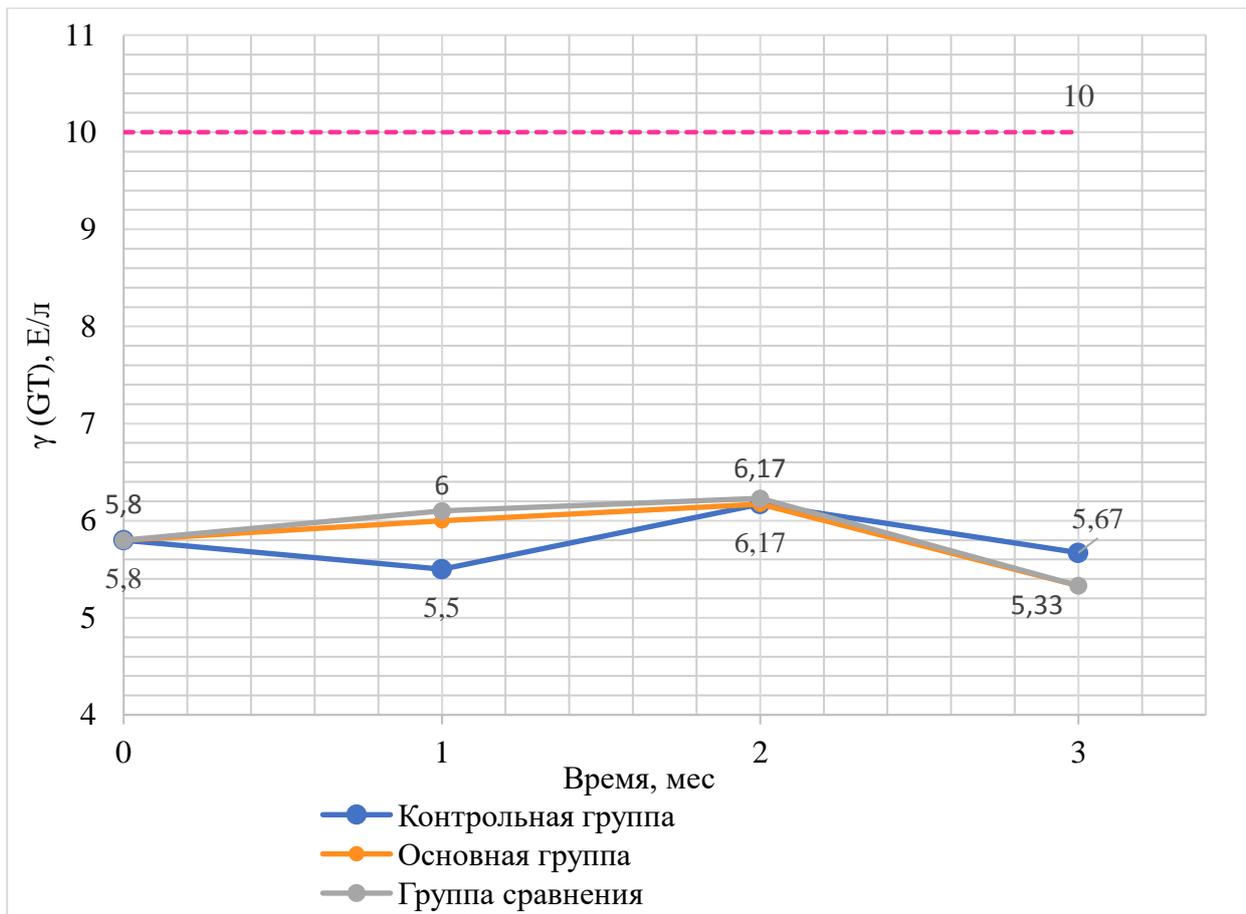


Рис. 3.4.5 - Изменение Гамма-глутамилтрансферазы (γ GT) сыворотки крови в трех группах кроликов-шиншилл через 1, 2, 3 мес.

На Рис. 3.4.6 представлено изменение общего и прямого билирубина сыворотки крови в трех группах кроликов-шиншилл через 1, 2, 3 мес. Билирубин общий – это сумма промежуточных продуктов метаболизма гемоглобина, содержащихся в сыворотке крови: непрямого и прямого билирубина. Референсные значения общего билирубина, указанные в работе Абрашовой для кроликов, 11 мг/л, прямого билирубина - 5,7 мг/л и непрямого билирубина 6,2 мг/л. Из Рис. 3.4.6 следует, что представленные значения общего и прямого билирубина укладываются в референтный интервал, общий и прямой билирубин во время эксперимента немного понижается.

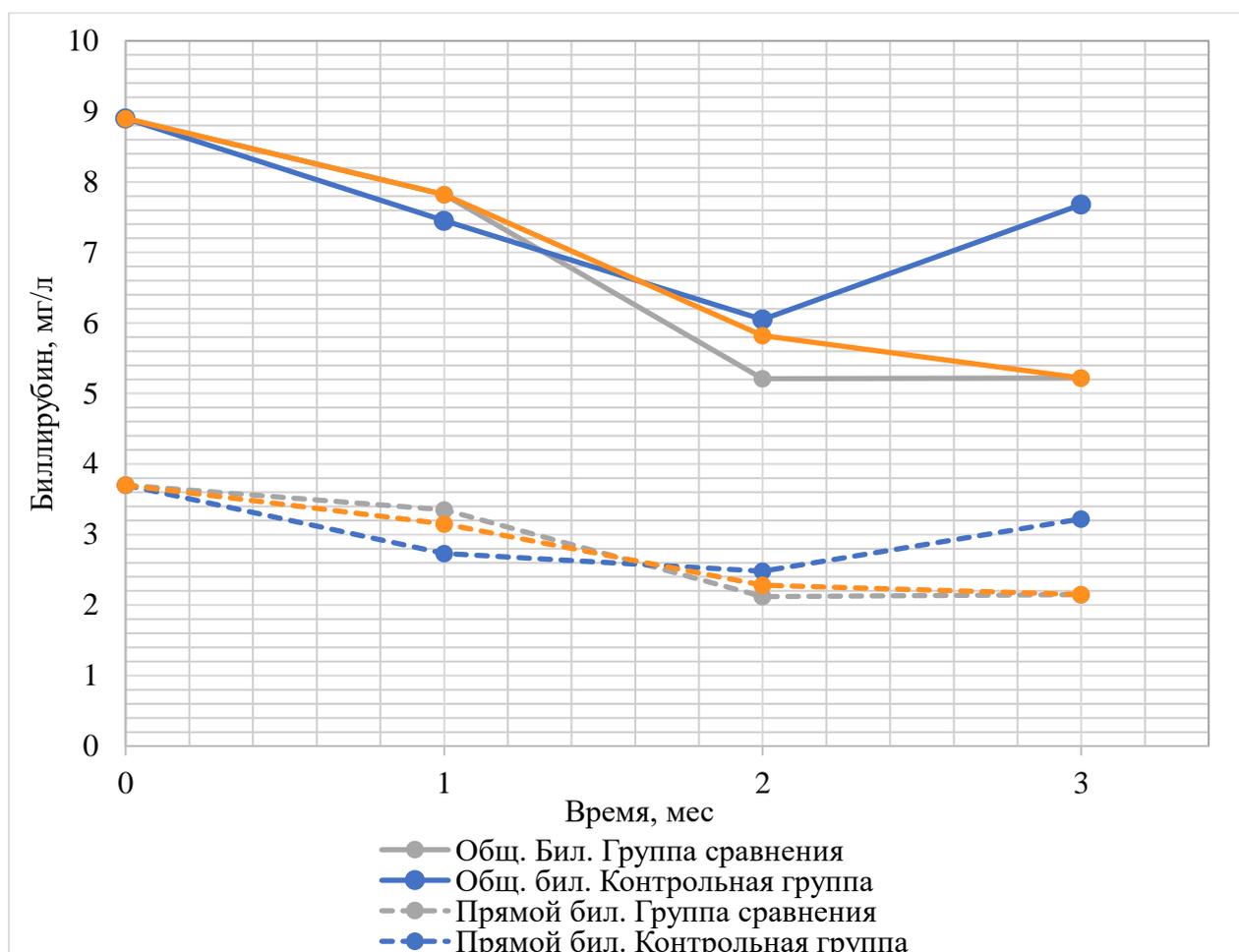


Рис. 3.4.6 - Изменение общего и прямого билирубина сыворотки крови в трех группах кроликов-шиншилл через 1, 2, 3 мес.

На Рис. 3.4.7 представлено изменение общего холестерина сыворотки крови в трех группах кроликов-шиншилл через 1, 2, 3 мес. Для пересчета общего холестерина в разные единицы измерения следует воспользоваться формулой: $\text{ХС (мг/дл)} = \text{ХС (ммоль/л)} \times 88,5$ или $\text{ХС (ммоль/л)} = \text{ХС (мг/дл)} \times 0,0113$.

Сообщалось, что изменение концентрации липидов в сыворотке крови, особенно концентрации холестерина, происходит при инфицировании вирусами, что частицы ЛПВП и холестерин тесно связаны с вирусной инфекцией. Кроме того, показано, что мембранный холестерин является важным компонентом для проникновения в клетки-хозяева патогенных вирусов [33].

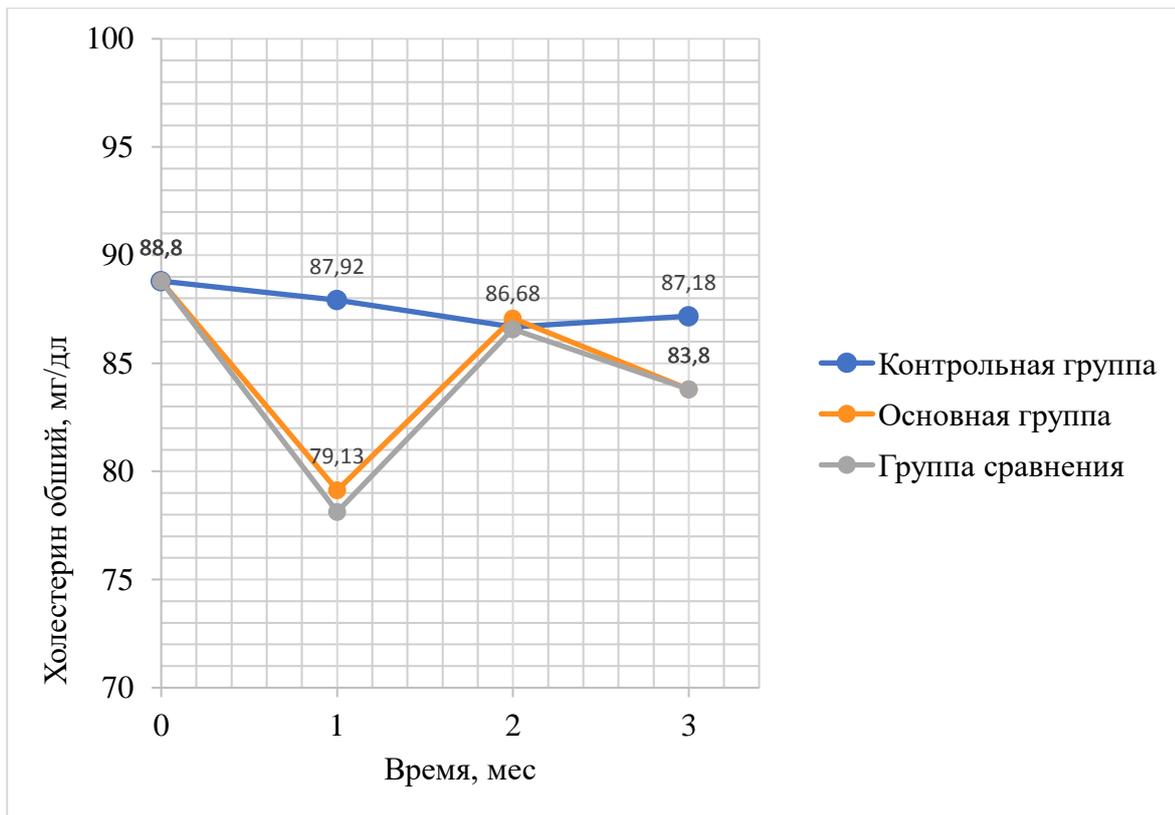


Рис. 3.4.7 - Изменение общего холестерина сыворотки крови в трех группах кроликов-шиншилл через 1, 2, 3 мес.

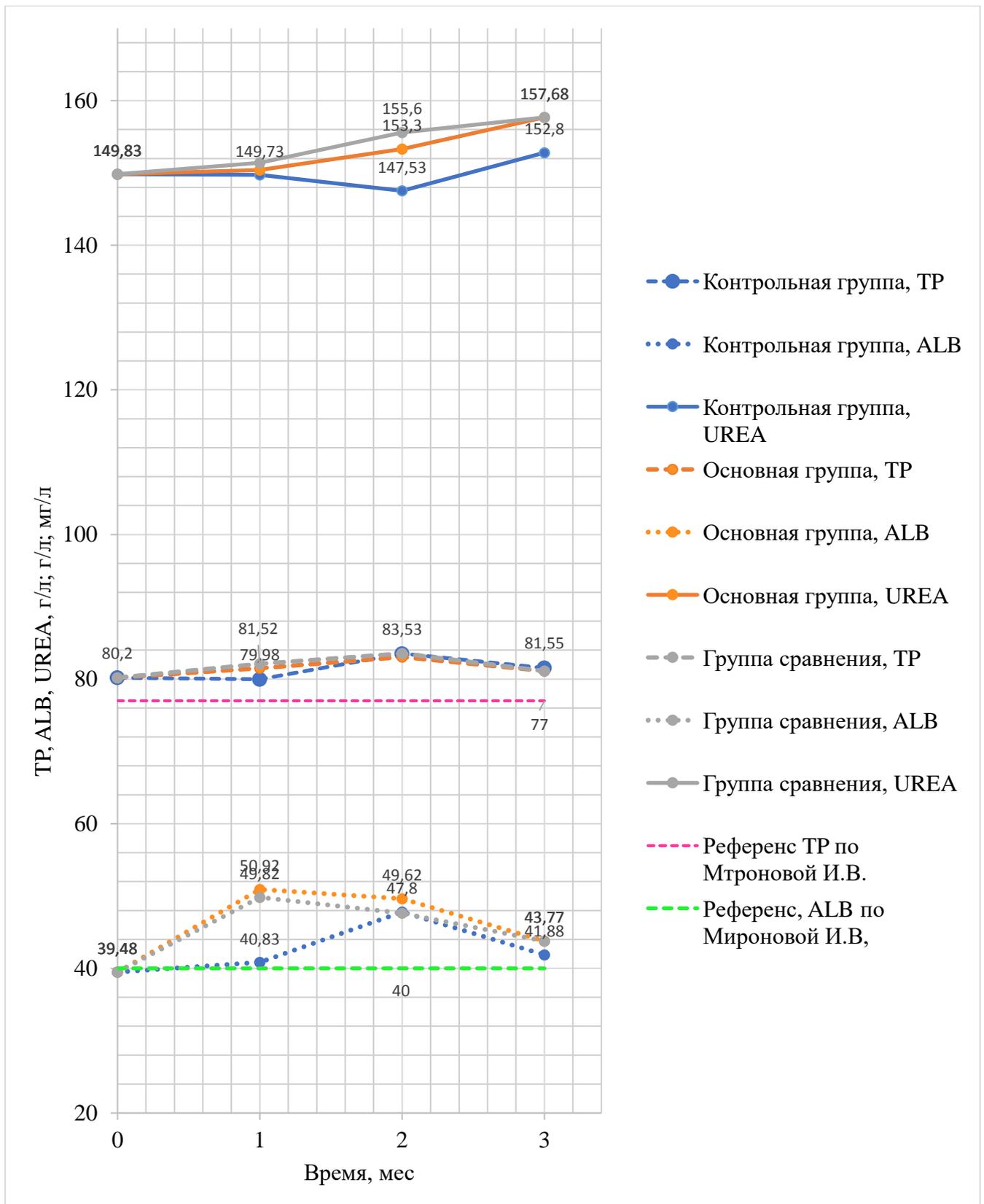


Рис. 3.4.8 - Изменение TP, ALB, UREA сыворотки крови в трех группах кроликов-шиншилл через 1, 2, 3 мес.

Мочевина мг/дл x 0,166 = ммоль/л

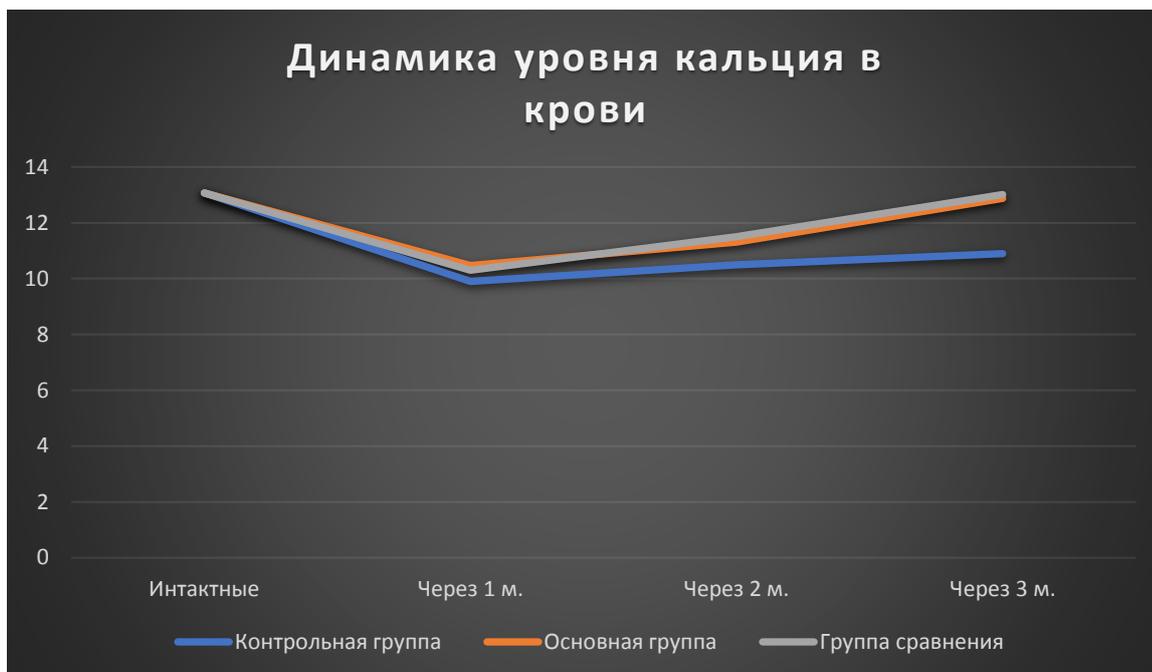


Рис 3.4.14 Динамика уровня кальция в крови экспериментальных животных (кролики породы Шиншилла)

Таким образом, согласно классификации веществ по степени токсичности данные материалы можно отнести к практически нетоксическим веществам (по результатам ведения суспензии веществ крысам и кроликам)

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Сравнительный анализ морфологических исследований костной ткани экспериментальных животных опытной и контрольной групп показал, что процесс регенерации участка дефекта с применением биологически активного композита пастообразной формы на основе биологически активного стекла, протекает наиболее интенсивно и в более короткие сроки от одного до трёх месяцев, тогда как в контрольной группе интенсивность замещения костного дефекта без применения пластического материала с самостоятельным процессом регенерации протекает наиболее слабо и занимает от трёх до шести месяцев. При макроскопическом осмотре в опытной группе дефект замещается костной тканью в течении трёх месяцев. Вышеуказанные показатели, возможно, связаны с высоким качеством, эффективной регенераторной способностью пластического материала и биосовместимостью.

Данные, полученные при изучении остеоинтегративных процессов и реакций ремодуляции костной ткани челюстей при внедрении в полость дефекта последней биологически активного пастообразного композита, посредством применения рентгенологического и денситометрического методов исследования, подтверждают положительный результат способности к резорбции отечественного костнопластического материала и замещения его новообразованной костной тканью. На основании проявления следующих признаков: плотный контакт имплантированного пастообразного костнопластического композита с костной тканью, отсутствие проявлений воспалительных изменений, отсутствие признаков разрежения костной ткани или полос просвета (по данным рентгеновских изображений) между имплантатом и костью. Биоактивный композит выступает в роли остеоиндуктивного каркаса и способствует регенерации костной ткани в максимально кратчайшие сроки.

Таким образом, результаты исследований позволяют сделать заключение полученный состав биологически активного композита для восстановления полостных дефектов челюстно-лицевых костей, обладающий всеми требуемыми качествами и медико-биологической безопасности для здоровья населения.

Мы изучили действие остеопластических материалов «Oss Uz» и «Q-Oss» на репаративный остеогенез в костной ткани челюстей человека. Для достижения поставленной цели нами были изучены следующие показатели: количество общего белка, активность лактатдегидрогеназы и щелочной фосфатазы, фактора некроза опухоли-а позволяющих оценить процессы ремоделирования костной ткани в более длительные сроки.

Исследование крови человека показало, активность ЩФ и содержание некоторых водорастворимых белков выше у женщин, чем у мужчин.

На сроках наблюдения через 3 месяца после внедрения в костную ткань материала «Q-Oss» в группе у мужчин, обнаружилось повышение количественного показателя водорастворимых белков в 1,48 раз, а показателя активности щелочной фосфатазы – в 2,33 раза. Данные коррелировали с количественным содержанием ФНО-а ($p < 0,05$)

В группе с женщинами также прослеживалось увеличение водорастворимых белков, в местах локализации дефекта кости, который был заполнен остеопластическим материалом «Q-Oss», что символизирует об активации восстановительных процессов кости, но резорбтивных процессах остеопластического материала, независимо от половой принадлежности.

Показатели белков и пептидов крови пациентов-мужчин с внедренным в области дефекта материалом «Q-Oss», через 6 месяцев повысились значительно - в 2 раза, также подобная тенденция прослеживалась в значениях показателей водорастворимых белков и щелочной фосфатазы. Количество ФНО-а было без досоверных

различий. В крови женщин количественный показатель белков, пептидов и активности ЩФ схоже с теми семью показателями в группе мужчин, чего нельзя сказать о показателе ЛДГ, который в женской группе имел тенденцию к росту. Благодаря данному исследованию выявлено, что через полгода в месте заполнения дефекта биоматериалом «Q-Oss» регенеративные механизмы возрастают, а резорбтивные снижаются.

Завершением исследования стал анализ причин возникновения осложнений в ходе применения испытуемого биоматериала. Во избежание их возникновения была выработана тактика действий и мероприятий, направленная на решение вероятных проблем. Мы рекомендуем не производить снятие швов раньше чем через 2 недели, во избежание выхода материала из зоны дефекта. Водить материал необходимо под давлением, заполнять полость дефекта плотно по всей поверхности стенок. Смачивание раны кровью пациента поможет избежать образования соединительнотканной прослойки на границе кость/имплантат. При правильной и рекомендуемой нами технике введения материала в полость дефекта воспалительных реакций возможно избежать.

Проведенное нами исследование позволило заключить, что отечественный костный материал «Oss Uz» эффективен и безопасен для использования его в хирургической стоматологии при проведении костнопластических операций челюстно-лицевой области, операций резекции радикулярных кист и хронических грануляционных образований.

Материал обладает высокоэффективными положительными свойствами и качествами в сравнении с ранее применявшимися ауто-, алло-, ксеноматериалами и синтетическими материалами.

ВЫВОДЫ

1. Впервые разработана состав отечественного пастообразного остеозамещающего композита, который состоит из: биологически активного композита включающий биологически активное стекло (БС) и носитель, при следующем соотношении компонентов, мас. %:
БС 70-75, Носитель 25-30.

2. Результаты исследований гематологических показателей подтверждают отсутствие токсического воздействия остеопластического материала на организм экспериментальных животных на всех сроках опытов. Биохимические и гематологические показатели крови, а также содержание макроэлементов в сыворотке крови во все сроки наблюдения у экспериментальных животных в пределах нормы.

3. На основании результатов морфологических исследований костной ткани экспериментальных животных, процесс регенерации участка дефекта с применением биологически активного композита пастообразной формы на основе биологически активного стекла, протекает наиболее интенсивно и в более короткие сроки в сравнении

5. По степени токсичности отечественный биоактивная остеопластический композит относится к V классу (практически нетоксичное вещество).

6. В эксперименте на лабораторных животных установлено безопасность и эффективность разработанного отечественного биоактивного остеопластического композита для замещение костных дефектов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Akemi Yasukawa, Kazuhiko Kandori, Hidekazu Tanaka, Keiko Gotoh Preparation and structure of carbonated calcium hydroxyapatite substituted with heavy rare earth ions // *Materials Research Bulletin*. - 2012. - V.47,1.5. - P. 1257-1263.
2. Artzi Z., Dayan D., Alpern Y., Nemcovsky C.E. Vertical ridge augmentation using xenogenic material supported by a configured titanium mesh: Clinicohistopathologic and histochemical study. // *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2003; 18: 40-46.
3. Arweiler N.B., Ausschill T.M., Donos N., Sculean A. Antibacterial effect of an enamel matrix protein derivative on in vivo dental biofilm vitality. // *Clin Oral Invest*. 2002; 6: 205 - 209.
4. В.В. Смирнов, Бакунова Н. В., Баринов С. М., Гольдберг М. А., Куцев С. В., Шворнева Л. И. Влияние времени старения порошков CaCO_3 на спекание и свойства керамики // *Неорганические материалы*. - 2012. - Т.48, № 5. - С.631-636.
5. Baralet J. E., Knowles J.C., Best S., Bonfield W.// *J. Mater. Sci.: Med*. - 2002. -V.13.-P 629-633.
6. Barinov S.M., Bibikov V.Yu., Durisin J., Fadeeva I.V., Ferro D., Komlev V.S., Medvecky L., Cesaro S. N., Rau J.V. Sintering of porous carbonated apatite bioceramics // *Powder Met. Progr*. - 2004. - V. 4, N 2. - P. 95-103.
7. Barinov S., Komlev V. Calcium Phosphate Based Bio ceramics for Bone Tissue Engineering. / *Zuerich: Trans Tech Publications Inc*. - 2008. - 170 p.
8. Barralet, J., Knowles, J. C., Best, S. M. and Bonfield, W., Thermal decomposition of synthesised carbonate hydroxyapatite. // *J. Mater. Sci.: Mater. Med*. -2002. - V.13 -P.529-533.
9. Bell R.B., Kindsfater C.S. The use of biodegradable plates and screws to stabilize facial fractures. // *J Oral Maxillofac Surg* 64(1):31-39. 2006.

10. Bernache-Assollant D., Ababou A., Champion E., Heughebaert M. Sintering of calcium phosphate hydroxyapatite $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ I. Calcination and particle growth // J. Europ. Ceram. Soc. - 2003. - V.23, № 2. - P.229-241.
11. Black J. Biological performance of materials: fundamentals of biocompatibility / CRC Press Taylor and Francis Group. - 2006. - P. 497.
12. Camelo M., Nevins M.L., Schenk R.K., Lynch S.E., Nevins M. Periodontal regeneration in human Class II furcations using purified recombinant human platelet-derived growth factor (rhPDGF-BB) with bone allograft. // In J Periodont Rest Dent. 2003; 23: 213 - 225.
13. Capelli Matteo. Autogenous bone graft from the mandibular ramus: a technique for bone Augmentation. // J Perio & implant quarterly. 2005, № 2. pp. 66-73
14. Cedola A., Mastrogiacomo M., Burghammer M., Cancedda R., Rustichelli F., Komlev V., Lagomarsino S. X-ray microdiffraction for engineered bone study: scaffold resorption analysis // Acta Cryst. - 2006. - A.62. - P. 40-43.
15. Chiroff R.T., White E.W., Weber J.N., Roy D.M. Tissue ingrowth of Replamineform implants // J. Biomed. Mater. Res. - 1975. - V.9. - P.29-45.
16. Combes C., Bareille R., Rey C. Calcium carbonate-calcium phosphate mixed cement compositions for bone reconstruction // Journal of Biomedical Materials Research Part A. - 2006. - V.79A, 1.2. - P.318-328.
17. Daculsi G, Laboux O, Malard O, Weiss P. Current state of the art of biphasic calcium phosphate bioceramics // J. Mater. Sc.: Mater. Med. - 2003. - V.14. - P. 195-200.
18. Damien E., Revell P.A. Coralline hydroxyapatite bone graft substitute: a review of experimental studies and biomedical applications // J. Applied Biomaterials and Biomechanics. - 2004. - V.2. - P.65-73.
19. Duailibi M.T. et al. Bioengineered teeth from cultured rat tooth bud cells. // J. Dent. Res. 2004; Vol. 83, № 7, p. 523-528.

20. Elena Landi, Anna Tampier, Monica Mattioli-Belmonte, Giancarlo Celotti, Monica Sandri, Antonio Gigante, Paola Fava, Biomimetic Mg- and Mg,C03- substituted hydroxy apatites: synthesis characterization and in vitro behavior // Graziella Biagini Journal of the European Ceramic Society. - 2006. - V.26. - P.2593-2601.

21. Elliot J.C. Calcium phosphate biominerals. Phosphates: geochemical, geobiological and materials importance.// Kohn M.J., Rakovan J., Hughes L.M. editors. -2002. - V.48. - P.427-455.

22. Esther W.H. Bodde, Joop G.C. Wolke, Rick S.Z. Kowalski, John A. Jansen Bone regeneration of porous P-tricalcium phosphate (Conduit™ TCP) and of biphasic calcium phosphate ceramic (Biosel®) in trabecular defects in sheep //Journal of Biomedical Materials Research Part A. - 2007. - V.82A, 1.3. - P.711-722.

23. Fugazzotto P.A. GBR using bovine bone matrix and restorable and nonrestorable membranes. Part 1: Histologic results. // Int J Periodontics Restorative Dent. 2003; 23: 361 - 369.

24. Global Biomaterial Market (2009-2014) By: marketsandmarkets.com Publishing Date: September 2009 Report Code: BT 1026

25. Iavorsky L., Macurova Z. Prejavny osteoporozny na kostiach tvaroveho sketu // Progresdent. 2004; № 1, s. 16 - 19.

26. J.L. Wray, A. Farringtdo Precipitation of Calcite and Aragonite // Journal of the American chemical society. - 1996. - V.2.

27. Jaffin Robert A., Kumar Alcshay, Berman Charles L. Immediate loading of dental implants in the completely edentulous maxilla: a clinical report. // J Perio & implant quarterly. 2005, № 2. pp. 74 - 84.

28. Jansen JA, ter Brugge P, van der Waal E, Vredenberg A, Wolke J. Osteocapacities of calcium phosphate ceramics. In: Ellingsen JE, Lyngstadaas SP (eds). Bioimplant Interface. // Boca Raton, FL: CRC. 2003; 305 - 322.

29. Jepsen S., Terheyden H. Bone morphogenetic proteins in periodontal regeneration. In: Vukicevic S and Sampath KT (eds). Bone Morphogenetic Proteins. // Basel: Birkhäyser Verlag. 2002; 183 - 192.
30. Johansson C., Wennerberg A., Holmen A., Ellingsen J.E. Enhanced fixation of bone to fluoride-modified implants. In: Transactions of the Sixth World Biomaterials Congress. // Sydney: Society for Biomaterials. 2002; 601.
31. John P. Fisher, Antonios G. Mikos, Joseph D. Bronzino Tissue Engineering / Taylor&Francis - 2006. - 594p.
32. Krylova E.A., Ivanov A.A., Krylov S.E., Plashchina I.G., et. al. Hydroxyapatite-Alginate structure as living cells supporting system. // J Minerva Biotechnologica. 2005; Vol. 12, pp. 75 - 81.
33. Kwon S-H., Jun Y-K., Hong S-H., Kim H-E. Syntesis and dissolution of p- TCP and HA/p-TCP composite powders // J. Eur. Ceramic Society. - 2003. - V.23. -P.1039-1045.
34. LeGeros, R.Z. Lin, S.; Rohanizadeh, R.; Mijares, D.; LeGeros, J.P. Biphasic calcium phosphate bioceramics: preparation, properties and applications. // J. Mater. Sci. Mater. Med. - 2003. - V.14. - P.201-209.
35. Lima L.A., Fuchs-Wehrle A.M., Lang N.P., et. al. Surface characteristics of implants influence their bone integration after simultaneous placement of implant and GBR membrane. // Clin Oral Implants Res. 2003; 14: 669 - 679.
36. Matteo Chiapasco, Consolo Ugo, Bianchi Alberto, Ronchi Paolo. Alveolar distraction osteogenesis for the correction of vertically deficient edentulous ridges: a multicenter prospective study on humans. // J Perio & implant quarterly. 2005, № 1. pp. 60 - 70.
37. Needleman I., Tucker R., Giedrys-Leeper E., Worthington H. A systematic review of guided tissue regeneration for periodontal intrabony defects. // J Periodont Res. 2002; 37:380-388.
38. Nevins M.L., Carmelo M., Nevins M.L., Schenk R.K., Lynch S.E. Periodontal regeneration in humans using recombinant human

platelet-derived growth factor-BB (rhPDGF-BB) and allogeneic bone. // *J Periodontol.* 2003; 74: 1282 - 1292.

39. Nozawa Takeshi, Sugiyama Takahiko, Yamaguchi Satoshi, Ramos Tristan, Komatsu Shigeki, Enomoto Hiroaki, Ito Koichi. Buccal and coronal bone augmentation using forced eruption and buccal root torque: a case report. // *J Perio & implant quarterly.* 2005, № 1. pp. 76 - 83.

40. Pini Prato Giovan Paolo, Cairo Francesco, Tinti Carlo, Cortellini Pierpaolo, Muzzi Leonardo, Mancini Evelyn Andrea. Prevention of alveolar ridge deformities and reconstruction of lost anatomy: a review of surgical approaches. // *J Perio & implant quarterly.* 2005, № 3. pp. 64-73.

41. Romero I.B., Olay S., Rodrigues M.P. Liickenschluss im Oberkiefer. // *Teamwork.* 2005; 3 (8): s. 88 - 98.

42. Ross. G. Phosphates: geochemical, geobiological and materials importance. / Edited by Kohn M.J., Rakovan J., Hughes L.M. *Geoscience Canada.* - 2004. - V. 31, N.1.-P.47-48.

43. S. M. Barinov, J. V. Rau, S. Nunziante Cesaro, J. Durisin, I. V. Fadeeva, D. Ferro, L. Medvecky, G. Trionfetti Carbonate release from carbonated hydroxyapatite in the wide temperature range // *J Mater Sci: Mater Med.* - 2006. - V.17. - P.597-604.

44. Scheyer E.T., Velasquez-Plata D., Brunsvold M.A., Lasho D.J., Mellonig J.T. A clinical comparison of a bovine-derived xenograft used alone and in combination with enamel matrix derivative for the treatment of periodontal osseous defects in humans. // *J Periodontol.* 2002; 73: 423 - 432.

45. Schou S., Holmstrup P., Jorgensen T., Stoltze K., et al. Autogenous bone graft and ePTFE membrane in the treatment of peri-implantitis. I. Clinical and radiographic observations in cynomolgus monkeys. // *Clin Oral Implants Res.* 2003h; 14: 391 -403.

46. Sculean A., Berakdar M., Chiantella G.C., Donos N., Arweiler N.B., Brex M. Healing of intrabony defects following treatment with a

bovine derived xenograft and collagen membrane. A controlled clinical study. // J Clin Periodontol. 2003d; 30: 73 -80.

47. Sculean A., Chiantella G.C., Miliauskaite A., Brex M., Arweiler N.B. Four-year results following treatment of intrabony periodontal defects with an enamel matrix protein derivative. A report of 46 cases. // Int J Periodont Rest Dent. 2003c; 23: 345 -351.

48. Sculean A., Windisch P., Keglevich T., Fabi B., Lundgren E., Lyngstadaas P.S. Presence of an enamel matrix protein derivative on human teeth following periodontal surgery. // Clin Oral Invest. 2002a; 6: 183 - 187.

49. Sculean A., Windisch P., Keglevich T., Gera I. Histologic evaluation of human intrabony defects following nonsurgical periodontal therapy with and without application of an enamel matrix protein derivative. // J Periodontol. 2003b; 74: 153- 160.

50. Sculean Anton, Jepsen Soren. Biomaterials for the reconstructive treatment of periodontal intrabony defects. Part I. Bone grafts and bone substitutes. // J Perio & implant quarterly. 2005, № 1. pp. 21 - 32.

51. Sculean Anton, Jepsen Soren. Biomaterials for the reconstructive treatment of periodontal intrabony defects. Part 2. Guided tissue regeneration, biological agents and combination therapies. // J Perio & implant quarterly. 2005, №2. pp. 9-21.

52. Slavropoulos A., Karring E.S., Kostopoulos L., Karring T. Deproteinized bovine bone and gentamicin as an adjunct to GTR in the treatment of intrabony defects: a randomized controlled clinical study. // J Clin Periodontol. 2003; 30: 486 -495.

53. Spector M. Biomaterials-based tissue engineering and regenerative medicine solutions to musculoskeletal problems // Swiss Med WKLY. - 2006. - V.136. -P.293-301.

54. Stavrapoulos A., Karring E.S., Kosfopoulos L., Karring T. Deproteinized bovine bone and gentamycin as an adjunct to GTR in the

treatment of intrabony defects: a randomised controlled clinical study. // J Periodontol. 2003; 30: 486.

55. Strieker A., Voss P.J., Gutwald R., Schramm A., Schmelzeisen R. Maxillary sinus floor augmentation with autogenous bone grafts to enable placement of SLA surfaced implants: Preliminary results after 15-40 months. // Clin Oral Implants Res. 2003; 14: 207 - 212.

56. Sundfeld M, Persson J., Swanpalmer J., et al. Does sodium fluoride in bone cement affect implant fixation Part II: Evaluation of the effect of sodium fluoride additions to acrylic bone cement and the fixation of titanium implants in ovariectomized rabbits // J. Mater. Sci. Mater. Med. - 2002. - V.13, №11.- P.1045-1050.

57. Sundfeld M., Widmark M., Wennerberg A., et al. Does sodium fluoride in bone cement affect implant fixation? Part I: Bone tissue response, implant fixation and histology in nine rabbits // J. Mater. Sci. Mater. Med. - 2002. V.13, №11. - P. 1037-1043.

58. Synthesis and thermal stability of potassium substituted hydroxyapatites and hydroxyapatite/b-tricalciumphosphate mixtures S. Kannan, J.M.G. Ventura, J.M.F. Ferreira // Ceramics International. - 2007. - V.33. - P. 1489-1494.

59. Tinti C., Parma-Benfenati S. Clinical classification of bone defects concerning the placement of dental implants. // Int J Periodontics Restorative Dent. 2003; 23: 147- 155.

60. Tonetti M.S., Lang N.P., Cortellini P., Suvan J.E., Adriaens P., Dubravec D., et. al. Enamel matrix proteins in the regenerative therapy of deep intrabony defects. A multicentre randomized controlled clinical trial. // J Clin Periodontol. 2002; 29: 317 - 325.

61. Toomas Tamm, Merike Peld Computational study of cation substitutions in apatites // Journal of Solid State Chemistiy. - 2006. - V.179. - P.1581-1587.

62. Torn Tonegawa, Toshiyuki Ikoma, Tomohiko Yoshioka, Nobutaka Hanagata, Junzo Tanaka Crystal structure refinement of A-type

carbonate apatite by X- ray powder diffraction // J Mater Sci. - 2010. - V.45. - P.2419-2426.

63. Velasquez-Plata D., Scheyer E.T., Mellonig J.T. Clinical comparison of an enamel matrix derivative used alone or in combination with a bovine-derived xenograft for the treatment of periodontal osseous defects in humans. // J Periodontol. 2002; 73: 433 - 44.

64. Wachtel H., Schenk G., Bohm S., Weng D., Zuhr O., Htirzeler M.B. Microsurgical access flap and enamel matrix derivative for the treatment of periodontal intrabony defects: a controlled clinical study. // J Clin Periodontol. 2003; 30:496-504.

65. Wagenberg B., Froum S.I. A retrospective study of 1,925 consecutively placed immediate implants from 1988 to 2004. // Int. J. Oral Maxillofac Implants. 2006; Vol. 21, p. 71-78.

66. Wang H.L., Al-Shammari K. HVC ridge deficiency classification: A therapeutically oriented classification. // Int J Periodontics Restorative Dent. 2002; 22: 335-343.

67. Wang Horn-Lay, Mish Carl, Neiva Rodrigo F. «Sandwich» bone augmentation technique: rationale and report of pilot cases. // J Perio & implant quarterly. 2005, № 2. pp. 85 - 96.

68. Wenz B. Knochenersatzmaterialien sind unterschiedlich effektiv bei parodontalen Defecten. // I. Dent Implantol. 2004; 8 (5), s. 414 - 418.

69. Wenz B., Koch I. Viel Raum den einwachsenden Knochen. // DZM- Spezial. 2004; №4, s. 4- 10.

70. Young C.S. et. al. Tissue engineering of complex tooth structures on biodegradable polymer scaffolds. // I. Dent. Res. 2004; Vol. 81, № 10, p. 695 - 700.

71. Z. Opre, J.-D. Grunwaldt, M. Maciejewski, D. Ferri, T. Mallat, A. Baiker Promoted Ru-hydroxyapatite: designed structure for the fast and highly selective oxidation of alcohols with oxygen // Journal of Catalysis. - 2005 - V. 230,1.2.-P. 406-419.

72. Ziccardi Vinsent B., Betts Norman J. Complications of maxillary sinus augmentation. // J Perio & implant quarterly. 2005, № 1. pp. 93 - 102.

73. Артюшкевич А.С., А.А. Кочубинская. Клиническое применение новой лекарственной формы «Гель гидроксиапатита» в хирургическом лечении заболеваний тканей периодонта. // Стomat. журн. 2006; Т. 7, №3, С. 195- 196.

74. Артюшкевич А.С., Герасимчук А.Н., Ковальчук И.И. Воспалительные заболевания и травмы челюстно-лицевой области. //

75. Аснина С.А. и соавт. Применение биокомпозиционного препарата «Остеоматрикс» в практике хирургической стоматологии. // Сборник «Клинические и фундаментальные аспекты клеточных и тканевых биотехнологий». Самара. 2004; С. 63 - 65.

76. Аснина С.А. Хирургическое лечение радикулярных кист челюстей с использованием биокомпозиционного материала «Остеоматрикс». // Институт стоматологии. 2004; № 2, С. 43 - 44.

77. Аснина С.А., Агапов В.С., Савченко З.И. Использование биокомпозиционного материала Остеоматрикс для профилактики осложнений при удалении ретинированных третьих моляров. // Институт стоматологии. 2004; № 1, С. 46-48.

78. Ашман А. Вживление имплантатов в челюстные отростки после заполнения костного гребня синтетическим костным трансплантатом BIOPLANT-HTR. // Клиническая стоматология. 2002; № 2. С. 34 - 40.

79. Бакунов В.С., Беляков А.В., Лукин Е.С., Шаяхметов У.Ш. Оксидная керамика и огнеупоры. Спекание и ползучесть: учеб. пособие. / М.: РХТУ им. Д.И. Менделеева. - 2007. - 584 с.

80. Васильев А.В., Котова-Лапоминская Н.В. Оценка влияния остеозамещающего материала «Биосит СР-«Элкор» на состояние местного иммунитета. // Актуальные вопросы челюстно-лицевой хирургии стоматологии. Сборник научных трудов конференции,

посвященной 75- летию со дня основания кафедры челюстно-лицевой хирургии и стоматологии. СПб. 2004; С. 26 -27.

81. Володина Д.Н. Опыт применения остеопластического материала на основе костного недеминерализованного коллагена насыщенного сульфатированными гликозаминогликанами в клинике при замещении дефектов челюстных костей.- Сб. трудов, посвященный 30 юбилейной итоговой конференции молодых ученых МГМСУ. Москва. 2008; С. 61 — 63.

82. Володина Д.Н., Панин А.М., Володина Д.Н., проф. Панин А.М. Морфологические исследования биосовместимости остеопластических материалов на основе костного недеминерализованного костного коллагена насыщенных сульфатированными гликозаминогликанами для костной пластике. // Сб.трудов 5-ого Всероссийского стоматологического форума «Дентал Ревю». Москва. 2008; С. 160- 161.

83. Воложин А.И., Бондаренко М.О., Фионова А.В., Ожелевская С.А. Применение иммуномодулятора Полиоксидония совместно с неколлагеновыми белками кости для ускорения регенерации челюсти при иммунодефицитном состоянии в эксперименте. // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2007. № 1: С 27 - 28.

84. Воложин А.И., Барер Г.М., Григорьян А.С. и др. Экспериментальное исследование регенераторных процессов в дефектах челюстной кости при использовании остеопластического материала Гапкол с гиалуроновой кислотой и хондроитинсульфатом. // Росс. Стомат. Журнал. 2005; № 5: С. 48.

85. Воложин А.И., Григорьян А.С., Десятниченко К.С., Ожелевская С.А., Докторов А.А., Курдюмов С.Г., Фионова Э.В., Турин А.Н., Карakov К.Г. Применение не коллагеновых белков кости в составе остеопластического материала «Гапкол», модифицированного вакуумной обработкой, для оптимизации

регенерации челюсти в эксперименте. // Стоматология. 2008; Т. 87, №3, С. 4-8.

86. Воложин А.И., Ильин В.К., Максимовский Ю.М. и др. Разработка и применение пародонтальной повязки из коллагена и суспензии клеток *Lactobacillus casei* 37 в комплексном лечении воспалительных заболеваний пародонта. // Стоматология. 2004; 83: 6: С. 6 - 11.

87. Воложин А.И., Мальгинова И.С., Лебедев В.Г., Фионова Э.В., Воложин Г.А., Чепель А.А, Оценка биосовместимости остеопластических материалов с использованием длительных культур костного мозга. // Российский стоматологический журнал 2005, №3, С 17-19.

88. Г.Н. Берченко Биокomпозиционный наноструктурированный препарат коллапан в инжиниринге костной ткани / Сб. работ V научно- практического семинара Искусственные материалы в травматологии и ортопедии. - Москва, 2009. - С.7 - 13.

89. Гарматько А.И., Светлов С.М. Опыт применения кальций-фосфатной керамики «Кафам» в челюстно-лицевой керамики. // Организация, профилактика и новые технологии в стоматологии: материалы V съезда стоматологов Беларуси. Брест, 2004; С. 239 - 240.

90. Гекманн С.М. Краткий обзор материалов 14 ежегодной конференции Европейской Ассоциации Остеоинтеграции (ЕАО), сентябрь 2005, Мюнхен. // Новое в стоматологии. 2006; № 1 (133): С. 73 - 76.

91. Гишинская Л.Г., Занин Ю.Н. Факторы стабилизации парамагнитных радикалов $CO_2^{\cdot-}$ и $CO_3^{\cdot-}$ в природных карбонатапатитах // Ж. Структур. Химии. - 1998. - Т.39, №5. - С.821-842.

92. Григорьян А.С., Кулаков А.А., Воложин А.И., Лосев Ф.Ф., Хамраев Т.К. Экспериментально-клиническая оценка остеопластических материалов, применяемых в челюстно-лицевой

хирургии и дентальной имплантологии и их влияние на репаративный остеогенез. // Росс. Вестн. Дент. Имплант. 2003; Т 1:№ 1: С. 38-46.

93. Григорьян А.С., Набиев Ф.Х., Алавердов В.П. Динамика заживления костных дефектов при имплантации резорбируемых полимерных материалов. // Росс. Стомат. Журнал. 2005; № 3: С. 6 - 9.

94. Григорьян А.С., Топоркова А.К. Опыт исследования процессов интеграции имплантационных материалов в костной ткани. // Всероссийское совещание «Биокерамика в медицине». 2006. М. С. 88 - 89.

95. Григорьян А.С., Хамраев Т.К., Гаджиев С.А., Амхадова М.А. Динамика интеграции блоков пористого гранулята гидроксиапатита при поднадкостничной его имплантации в область тела челюсти (экспериментально-морфологическое исследование). // Материалы конференции, посвященной памяти профессора В.В. Паникаровского. М. 2002; С. 48-53.

96. Григорьян А.С. и соавт. Экспериментальное обоснование возможности использования углеродной синтетической пены в челюстно-лицевой хирургии. // Стоматология для всех. 2002; №3, С. 24 - 27.

97. Григорьян А.С., Воложин А.И., Краснов А.П., Бирюкбаев Т.Т., Холодов С.В., Чергешов Ю.И. Эволюция тканевых структур нижней челюсти при имплантации пластин из полиметилметакрилата и его композитов с гидроксиапатитом. // Стоматология. 2003; № 2: С. 10-15.

98. Григорьян А.С., Грудянов А.И., Ерохин А.И. Эффективность культуры фибробластов человека М-22 как фактора тканевой инженерии при пластике костных дефектов нижней челюсти. // Стоматология. 2002; № 5: С. 19-26.

99. Григорьянц Л.А., Турин А.Н., Комлев В.С., Фадеева И.В., Хабазе З.С. Влияние керамических гранул

карбонатгидроксиапатита на заживление костных дефектов после удаления радикулярных кист челюстей. // Материалы X Ежегодного научного форума «Стоматология 2008» и научно- практическая конференция «Современные технологии в стоматологии». М. 2008; С. 133 - 136.

100. Григорьянц Л.А., Турин А.Н., Федотов А.Ю., Сергеева Н.С., Свиридова И.К., Кирсанова В.А., Ахмедова С.А. Токсикологическая оценка хитозановых матриц, модифицированных различными кислотами. // Материалы X Ежегодного научного форума «Стоматология 2008» и научно-практическая конференция «Современные технологии в стоматологии». М. 2008; С. 137- 138.

101. Григорьянц Л.А., Бадалян В.А., Десятниченко К.С., Курдюмов С.Г. Композиционные кальцийфосфатные материалы в пародонтологии. // Пародонтология. 2002; № 3 (24), С. 18 - 23.

102. Григорьянц Л.А., Григорьян А.С., Гурин А.Н., Десятниченко К.С. Сравнительное изучение остеопластического эффекта двух материалов на основе фосфатов кальция. // Материалы IX Ежегодного научного форума «Стоматология 2007», посвященного 45-летию ЦНИИС. М. 2007; С. 244 - 246.

103. Григорьянц Л.А., Гурин А.Н., Комлев В.С., Фадеева И.В. Предварительные результаты инструментального и клинического исследования «Bio-Oss» и керамических гранул карбонатгидроксиапатита. // Материалы конференции «Стоматология славянских государств». Белгород. 2008; С. 26-30.

104. Грудянов А.И., Ерохин А.И. Хирургические методы лечения заболеваний пародонта. // М.: ООО «Мед.информ.агенство». 2006; 128 с.

105. Гунько И.И., Шибeko В.А., Берлов Г.А., Гунько Т.И. Влияние ультрафонофореза трилона Б. на костную ткань альвеолярного отростка в эксперименте. // Российский стоматолог. 2006; № 2. С. 6 - 8.

106. Дерябин Е.И., Максимова Н.В. Современные технологии оптимизации остеогенеза для восстановления послеоперационных костных дефектов.- Технологии XXI века в стоматологии и челюстно-лицевой хирургии: материалы научно-практической конференции стоматологов и челюстно-лицевых хирургов центрального федерального округа Российской Федерации с международным участием.- Тверь, 2008. - С. 56-58.

107. Десятниченко К.С., Истранов Л.П., Курдюмов С.Г. и др. Остеопластические материалы 2-го поколения на основе фосфатов кальция. // Современные проблемы имплантологии. Саратов, 2004; С. 32 - 34.

108. Жарков А.В., Воложин А.И., Краснов А.П. Резорбируемый композит на основе полилактида и гидроксиапатита для костной пластики. // Стоматология для всех. 2005; № 1, С. 16-17.

109. И.И. Новиков, К.М. Розин, Кристаллография и дефекты кристаллической решетки: Учебник для вузов. - 1990 - Металлургия - 336с.

110. Иванов С.Ю., Ларионов Е.В., Панин А.М., Кравец В.М., Анисимов С.И., Володина Д.Н. Разработка биоматериалов для остеопластики на основе коллагена костной ткани // Институт стоматологии. Москва. 2005. № 4. С. 108-111.

111. Иванов С.Ю., Панасюк А.Ф., Панин А.М., Ларионов Е.В., Саващук Д.А. Опыт применения биокомпозиционных остеопластических материалов. // Нижегородский медицинский журнал. 2003; С. 244 - 250.

112. Карасенков Я.Н. Применение комплексного препарата Коллапан-гель в лечении открытых переломов нижней челюсти в пределах зубного ряда. // Новое в стоматологии. 2004; № 2, С. 53 - 56.

113. Карбридж Д. Фосфор: Основы химии, биохимии, технологии. / М.: Мир. - 1982.- 127 с.

114. Кислых Ф.И., Перепелицын В.Н., Перепелицын В.И., Аношкин Н., Баландина И., Перепелицын В.Н. Челюстно-лицевая хирургия: клиничко- анатомич.основы. // изд. Феникс. 2007; С. 160.

115. Клемин В.А., Борисенко А.В., Ищенко П.В. Морфо-функциональная и клиническая оценка зубов с дефектами твердых тканей. // М.: Медпрессинформ. 2004; 112 с.

116. Комлев В.С., Фадеева И.В., Гурин А.Н., Ковалева Е.С., Смирнов В.В., Гурин Н.А., Баринов С.М. Влияние содержания карбонат-групп в карбонатгидроксиапатитовой керамике на ее поведение *in vivo*. // Неорганические материалы. 2009; Т. 45, № 3, С. 1 - 6.

117. Котова-Лапоминская Н.В. Применение остеозамещающего материала «Биосит» в комплексном лечении заболеваний пародонта. // 1 Международный Конгресс «Функциональная и эстетическая реабилитация в стоматологии». СПб. 2002; С. 89.

118. Кочубинская А.А. Экспериментальное изучение специфического действия гелиевой лекарственной формы нанокристаллического гидроксиапатита. // Организация, профилактика и новые технологии в стоматологии: материалы V съезда стоматологов Беларуси. Брест. 2004; С. 386-387.

119. Кубарев О.Л., Комлев В.С., Майтц М., Баринов С.М. Биоактивная композиционная керамика в системе гидроксиапатит - трикальций фосфат // Доклады академии наук. - 2007. - Т. 413, №3. - С. 360-363.

120. Кулаков А.А., Григорьян А.С., Филонов М.Р., Штанский Д.В., Топоркова А.К. Влияние различных по химическому составу покрытий интраоссальных титановых имплантатов на их интеграцию в кость. // Росс. Вестн. Дент. Имплант. 2007; Т 5: № 2: С. 132 - 138.

121. Кулаков А.А., Рабухина Н.А., Аржануев А.П. и др. Диагностическая значимость методик рентгенологического

исследования при дентальной имплантации. // Стоматология. 2006; т. 85, № 1, С. 34 - 40.

122. Лазарев А.И., Рыжова И.П., Милова Е.В., Бочарова И.Г. Способ профилактики постэкстракционной атрофии костной ткани челюстей. // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. 2005. Т. 4, № 4: С. 440-443.

123. Мажаренко Т.Г. Клинико-экспериментальное обоснование выбора остеопластических средств при оперативном лечении одонтогенных кист челюстей. // Автореф. дисс. канд. мед. наук. М.: ГОУ ВПО «Ставропольская ГМА Росздрава». 2007; 24 с.

124. Мажаренко Т.Г., Григорьянц Л.А., Сирак С.В., Федурченко А.В. Использование современных остеопластических материалов для пластики костных дефектов челюстей // Монография. М., 2006 - 115 с. с илл. (В соавт. с Л.А. Григорьянцем, С.В. Сирак, А.В. Федурченко).

125. Максимова, Н.В. Сравнительная оценка клинических проявлений в раннем послеоперационном периоде после гранулемэктомии с использованием остеотропных материалов. // Современная стоматология: проблемы и решения: материалы XIV межрегиональной научно-практической конференции, посвященной 100-летию стоматологии г. Ижевска и 80-летию почетного академика ИГМА доцента Аркадия Иосифовича Пантюхина. Ижевск, 2007; С. 143 - 147.

126. Мальгинов Н.Н., Фионова Э.В., Ожелевская С.А., Чепель А.А. Клеточные технологии в оценке биосовместимости остеопластических материалов. // Материалы третьей международной конференции «Болезни цивилизации в аспекте учения В.И.Вернадского. Москва, 10-12 октября 2005 года. М. 2005; С. 238 - 240.

127. Манак Т.Н., Мельников И.А., Пинчук Т.В. Оценка развития одонтобластов моляров крыс на поздних стадиях

эмбриогенеза с использованием морфо-метрического метода исследования. // Мед. Журнал. 2006; №2 (16), С. 59-61.

128. Модина Т.Н., Болбат М.В., Ганжа И.Р., Заславская И.С. Комплекс лечебных мероприятий при лечении деструктивных процессов на пародонте. // Стоматология для всех. 2005; № 4, С. 38 - 39.

129. Модина Т.Н., Заславский Р.С., Бронштейн Д.А., Заславская И.С. Сравнительная оценка результатов применения аутокости и β -трикальцийфосфата при проведении синус-лифтинга. // Стоматология для всех. 2005; №4, С. 32 - 34.

130. Н., Дружинина Р.А., Фионова Э.В., Гурин А.Н., Караков К.Г. Оптимизация регенерации челюсти с помощью неколлагеновых белков кости в составе материала «Гапкол» в эксперименте. // Материалы IX Ежегодного научного форума «Стоматология 2007», посвященного 45-летию ЦНИИС. М. 2007; С. 291 -292.

131. Никольский В.Ю. Современное представление об остеоинтеграции дентальных имплантатов: микродвижения и неминерализованный контактный слой. // Стоматология. 2005; № 5: С. 74 - 76.

132. Ожелевская С.А. Применение неколлагеновых белков кости в составе материала гапкол, модифицированного вакуумной обработкой, для оптимизации регенерации челюсти в эксперименте. // Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М.: ГОУ ВПО «Московский ГМСУ Росздрава» и ГОУ ВПО «Ставропольская ГМА». 2007; 25 с.

133. Ожелевская С.А. Применение неколлагеновых белков кости и хондроитинсульфата для усиления остеопластических свойств остеопластического материала Гапкол. // Актуальные проблемы стоматологии Материалы всероссийской научно-практической конференции, посвященной 105-летию со дня рождения профессора Е.Е.Платонова. М. 2006; С 123- 125.

134. Панасюк А.Ф. Биоматериалы для тканевой инженерии и хирургической стоматологии. // Клиническая стоматология. 2004; № 1,

135. Панасюк А.Ф., Иванов С.Ю., Лекишвили М.В., Ларионов Е.В, Саващук Д.А., Васильев М.Г. Новые биокомпозиционные материалы — «Биоматрикс» и «Алломатрикс-Имплант» для замещения костных дефектов.// Симпозиум по проблемам тканевых банков с международным участием. Биоимплантология на пороге XXI века. - 2001. - С.96-97.

136. Панин А.М. Биокомпозиционные остеопластические материалы. Применение и перспективы развития. // Сборник статей. Стоматология XXI века. Н. Новгород. 2003; С. 146 - 148.

137. Петрович Ю.А., Григорьянц Л.А., Гурин А.Н., Гурин Н.А. Хитозан: структура и свойства. Использование в медицине. // Стоматология. 2008; Т. 87., №4, С. 72-78.

138. Петрович Ю.А., Гурин А.Н., Гурин Н.А., Киченко С.М. Перспективы применения в стоматологии полифункциональных биополимеров хитозана и альгината. // Российский стоматологический журнал. 2008; № 2, С. 67-73.

139. Петрович Ю.А., Гурин А.Н., Комлев В.С., Гурин Н.А., Фадеева И.В., Киченко С.М. Использование карбонатов в тканевой инженерии кости. // Российский стоматологический журнал. 2008; № 5. С. 65 — 69.

140. Подорванова С.В. Клинико-рентгенологическое обоснование выбора оптимальных конструкций и локализации внутрикостных зубных имплантатов. // Автореф. дис... канд. мед. наук. М. 2003; 25 с.

141. Полубаяринов Д.Н., Попильский Р.Я Практикум по технологии керамики и огнеупоров. / М.: Изд-во литературы по строительству, 1972. -345с.

142. Робустова Т.Г. Имплантация зубов. Хирургические аспекты: Рук. для врачей. // М.: Медицина. 2003; С. 560.

143. Руководство по остеопорозу / Под ред. Л.И. Беневоленской. - М.: Бином. Лаборатория знаний. - 2003. - 524с.

144. Сарычев В.В. Экспериментальное изучение остеопластических свойств новых гелиевых композиций на основе гиалуроновой кислоты для замещения костных дефектов. // Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М. 2005; 25 с.

145. Севастьянов В.И., Егорова В.А., Немец Н.В. и др. Медико-биологические свойства биодеградируемого материала ЭласгоПОБТМ. // Вестник трансплант. и искусств, органов 2004; 2: 47 - 52.

146. Сергеева Н.С., Решетов И.В., Баринов С.М., Свиридова И.К., Кирсанова В.А., Комлев В.С., Фадеева И.В., Ахмедова С.А., Филюшин М.М., Сергеева В.С. Использование пористой наноструктурированной биокерамики в качестве матриц для клеточных культур с целью замещения костных дефектов при опухолевых заболеваниях головы и шеи // Сибирский онкологический журнал. - 2006. - № S1. - С. 118-119.

147. Смирнов В.В., Баринов С.М., Фомин А.С. и др. Низкотемпературная карбонаткальцевая керамика // Перспективные материалы. - 2009. - № 2. - С.1-4.

148. Турин А.Н., Федотов А.Ю. Влияние пористой структуры керамических гранул карбонатгидроксиапатита на формирование костного матрикса. // Вестник Российской Академии Медицинских Наук. Приложение: Материалы V конференции молодых ученых России с международным участием «Фундаментальные науки и прогресс Иклинической медицины». 2008; №6, С. 121.

149. Фадеева И. В., Бакунова Н. В., Комлев В. С., Медвецкий Л., Фомин А. С., Гурин А. Н., Баринов С. М. Цинк- и серебросо держащие гидроксиапатиты: синтез и свойства // Доклады академии наук. — 2012. — Т.442, №6. - С.780-783.

150. Фадеева И.В., Григорьянц Л.А., Гурин А.Н., Комлев В.С., Смирнов В.В., Ковалева Е.С. Пористые керамические гранулы

карбонат гидроксиапатита как остеопластический материал для замещения костных дефектов. // Материалы IX Ежегодного научного форума «Стоматология 2007», посвященного 45-летию ЦНИИС. М. 2007; С. 361 - 362.

151. Фадеева И.В., Гурин А.Н., Смирнов В.В., Федотов А.Ю., Гурин Н.А., Баринов С.М., Комлев В.С. Керамические гранулы карбонатгидроксиапатита, модифицированные хитозаном, — перспективный остеопластический материал для замещения костных дефектов. // Материалы IX международной конференции «Современные перспективы в исследовании хитина и хитозана». Ставрополь. 2008; С. 191-194.

152. Фатхудинов Т.Х., Гольштейн Д.В., Кулаков А.А., Григорьян А.С., и др. Стимуляция репаративного остеогенеза при ксенотрансплантации пренатальных мезенхимальных стволовых клеток и хондробластов человека. // Клеточные технологии в биологии и медицине. 2005; № 2 С. 75 - 83.

153. Фионова Э. В., Десятниченко К. С., Докторов А. А., Воложин А. И. Репаративные процессы в нижней челюсти кроликов при использовании остеопластического материала ИНДОСТ пластины с мезенхимальными стромальными клетками. // Cathedra. 2008; Т. 7, №. 1: С. 16 - 20.

154. Фионова Э.В. Анализ репаративных процессов в нижней челюсти при использовании модифицированных остеопластических материалов серии гапкол с мезенхимальными стромальными клетками в эксперименте. // Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М.: ГОУ ВПО «Московский ГМСУ Росздрава» и ГОУ ВПО «Ставропольская ГМА». 2008; 25 с.

155. Цховребов А.Ч, Сирак С.В. Использование композиционных биорезорбируемых материалов в амбулаторной хирургической стоматологии. // Материалы XI научно-практической конференции «Актуальные проблемы стоматологии». Прогресс., Ставрополь. 2007; С. 53 - 55.

156. Цховребов А.Ч. Использование препаратов нового поколения на основе пористой гидроксиапатитной керамики и трикальцийфосфата для направленной регенерации костной ткани. // Материалы IV Открытой межрегиональной научно-практической конференции молодых ученых и студентов «Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины», посвященной 60-летию отделения челюстно-лицевой хирургии. СтГМА, Ставрополь. 2007; С. 15 - 16.

157. Цховребов А.Ч. Клинико-экспериментальное использование остеопластического препарата «коллост» при удалении ретенированных дистопированных нижних третьих моляров. // Автореф. дисс. ... канд. мед.

158. Шаргородский А. Г. Травмы мягких тканей и костей лица. Руководство для врачей. // ГЭОТАР., Медиа. 2004; 384 с.

159. Шарпарь В.Д., Литвинов С.Д., Ахметьянов Р.Ф., Боев Н.А. Особенности костно-пластических операций у детей с применением синтетического аналога костной ткани. // Первый съезд травматологов- ортопедов Уральского федерального округа. Материалы «Высокие технологии в травматологии и ортопедии: организация, диагностика, лечение, реабилитация, образование». Екатеринбург. 2005; С. 331.

160. Ярыгин В.Н., Синельщикова В. В., Волков И., Васильева В. Биология. // Изд. «Высшая школа». 2004; 334 с.

**ХАБИЛОВ Б. ., МАХКАМОВА Ф. Т.,
АКБАРОВ А. Н., РАХМАНОВ А. Х.**

**ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ
ОСТЕОПЛАСТИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА Oss.uz ДЛЯ
ВОССТАНОВЛЕНИЯ ПОЛОСТНЫХ ДЕФЕКТОВ ЧЕЛЮСТНЫХ
КОСТЕЙ**

Формат 60x84 1/16. Ризография. Гарнитура «Times New Roman».

Усл.-печ. л. 7,5. Тираж 100. Заказ № 57.

Цена договорная.

Отпечатано в типографии «Фундаментальная библиотека Академии
наук РУз»

100170, г. Ташкент, ул. Зиёлилар, 13.

Издательство « Mutafakkir ».

ISBN 978-9910-7728-2-7



9 789910 772827