

УДК 616.71-089.844:615.477](048.8)

## Використання біогенних та біоінертних матеріалів у кістково-пластичній хірургії (огляд літератури)

**О. В. Кореньков**

Медичний інститут Сумського державного університету. Україна

**Ключові слова:** кісткова пластика, імплантат, остеогенез

Незважаючи на значні досягнення ксено- і гомопластики (авто-, ало- і брeфоматеріалів) як одних із провідних напрямків кістково-пластичної хірургії, у використовуваних трансплантатах залишаються серйозні недоліки. Так, ксеногенний матеріал (кістка тварини) має виражену антигенну активність, процес перебудови відбувається значно повільніше порівняно з іншими пластичними імплантатами. Крім цього, у випадку використання кісткової тканини тваринного походження існує ризик зараження вірусними інфекціями (хвороба Якоба – Крейтцфельдта тощо) [14, 22]. Застосування кісткових автотрансплантатів (власна кістка хворого) суттєво обмежене у практичній медицині через нанесення додаткової травми, неможливість їх використання у разі великих кісткових дефектів, збільшення тривалості операції, можливість виникнення ускладнень (переломи у донорському місці, ушкодження нервів, косметичні дефекти, пролабування органів у кісткові дефекти), неможливість заготовки і збереження автогенного пластичного матеріалу [10].

До проблем алопластики відносять консервування тканин, а також те, що алоімплантат (кістка трупа іншої людини) має низькі остеогенні якості, антигенні властивості, він менш стійкий до інфекції і сам може бути джерелом різноманітних вірусних захворювань, зокрема СНІДу. Алоімплантат має тривалий термін інтеграції і перебудови у кісткову ложи, а імунологічна несумісність може призводити до часткового розсмоктування алоімплантату і, як наслідок, до переломів і фрагментації [10, 20, 26]. Брeфоімплантати (кістка плода) також широко не використовують через обмежену можливість їх виготовлення (за морально-етичними і релігійними аспектами у багатьох країнах пересадка тканин плода заборонена), низькі біомеханічні властивості, неефективність під час лікування дефектів великих

розмірів, відсутність синхронізації процесів резорбції матеріалу і формування кісткової мозолі [15, 63].

Усе зазначене обумовлює необхідність пошуку нових безпечних, доступних і легких в експлуатації штучних матеріалів, які повинні мати велику амортизаційну здатність, високу витривалість (під час навантаження), антимікробну дію і резистентність до інфекції, пористу структуру та інертність до біологічних тканин і не викликати запальних, алергічних і токсичних реакцій. Одним із важливих шляхів у цьому напрямкові є вивчення можливостей використання штучно створених біогенних та біоінертних матеріалів [17].

*Мета роботи:* проаналізувати літературні джерела щодо можливостей використання біогенних, біоінертних матеріалів та інших складових тканинно-інженерних конструкцій у кістково-пластичній хірургії, визначити варіанти їх впливу на регенерацію кісткової тканини.

Більшість біогенних і біоінертних матеріалів для використання у кістково-пластичній хірургії можна поділити на такі основні типи [5, 7–9, 11, 18, 21–24, 52, 56, 60, 67]:

I. Біогенні матеріали (за джерелами отримання є похідними природних біологічних субстратів):

- 1) Біогенні матеріали, які здатні до біодеградації (біоактивні, вступають в обмін з кістковою тканиною і заміщуються нею):
  - а) білки: колагенові мембрани, пористий колаген, колагеновий гель («Коллост», «Zyplast», «Zy-derm», «Resoplast», «Fibrel»), алогенний («Dermalogen») і автогенний колаген («Autologen»);
  - б) полісахариди природного походження: глікозаміноглікани («Хонсурид»), хітозан, альгінати (морські водорості);
  - в) демінералізований кістковий матрикс («ААА-кость», «Grafton» (з гліцеролом), «Osteofil»)

- (з колагеном), «DynaGraft» (з карбоксиметилцелюлозою) тощо);
- г) пористий гідроксилапатит («Osteograft/LD», «Alveograft», «Periograft», «Algipore», «PNA Interpore 200»), пористий трикальційфосфат («ChronOs™») — кераміки, які здатні до резорбції і проростають кістковою тканиною.
  - 2) Біогенні матеріали, які не здатні до біодеградації: непористий гідроксилапатит («Cook-Waite Inc (Durapatite)», «PermaRidg», «Osteograft/D», «Calcitek Inc (Calcite)»).
  - 3) Композити на основі зазначених матеріалів: гідроксилапатит + колаген («Biosite», «Collagraft», «Avitene», «Коллаост», «Гапкол», «КоллапАн», МП «Композит»), гідроксилапатит + P-15 (поліпептид — 15, «PerGen P-15»), гідроксилапатит + трикальційфосфат («Frios», «Algipore»), гідроксилапатит + трикальційфосфат + колаген («Гідроксиапол», «Коллапол»), гідроксилапатит + колаген + сульфатовані глікозаміноглікани («Биоматрикс», «Остеоматрикс», «Биоимплант»), трикальційфосфат + глікозаміноглікани («Trio-sit», «Biosel», «Cross Bone») колаген + сульфатовані глікозаміноглікани («Алломатрикс», «Остеопласт»), гіалуронова кислота + демінералізований кістковий матрикс («DBX») та ін.

II. Біоінертні матеріали (демонструють прямий контакт поверхні імплантату і кістки, не мають токсичної дії та не викликають запальної реакції):

- 1) метали: титан («Ендопор» («INNOVA»)), цирконій, золото;
- 2) сплави: нікелід титану (TiNi), іржостійка сталь;
- 3) керамічні матеріали:  $AL_2O_3$ -кераміка («Tubingen», «BioCeram», «Bioloх», «Bionit<sup>R</sup>», «Frialit-1», «Алюмаг-1»), біоскло («Біоситал», «БАК-1000», «Ceravital», «BioGlass», «BioGran» — поверхнево-активні кераміки).

За класифікацією президента Європейської асоціації тканинних банків R. Von Versen, наведені біогенні та біоінертні матеріали також розподіляються за варіантом впливу на репаративний остеогенез (остеоіндуктивний, остеостимулювальний, остеоіндуктивний). Наприклад, демінералізований кістковий матрикс, P-15 (+гідроксилапатит) мають остеоіндуктивні, остеостимулювальні властивості. Остеоіндукція відбувається через фенотипове перетворення неспецифічних малодиференційованих клітин у кісткові під впливом специфічних субстанцій (ектопічний остеогенез), а остеостимуляція визнається через доведення стимулювального впливу різних чинників на проліферативну активність клітин остеогенної тканини (наприклад, за інтенсивністю інкорпорації клітинами міченого

попередника ДНК —  $^3H$ -тимідину і концентрації лужної фосфатази — специфічного маркера остеогенної диференціації клітин). Пористий гідроксилапатит має остеоіндуктивні властивості, тобто виконує роль провідника (кондуктора) для проростання кровоносних судин і проникнення різних клітин із кісткового ложа. Пористий гідроксилапатит разом з іншими органічними речовинами або клітинами поєднує у собі як остеоіндуктивні, так і остеоіндуктивні властивості [22, 34, 59].

Починаючи з 70-х років минулого століття і дотепер як внутрішньокісткові імпланти використовують  $AL_2O_3$ -кераміка (корундова) [2, 12]. До її складу входить  $AL_2O_3$  (99,5% і більше) +  $SiO_2$ ,  $Na_2O$  і оксиди інших металів (стандарт ASTM:F603-78).  $AL_2O_3$ -кераміка відрізняється високою твердістю (9 балів за шкалою Мооса), складністю обробки, корозійною стійкістю, може мати моно- і полікристалічну, щільну і пористу структуру. Кераміки з добре організованою пористою структурою проявляють остеоіндуктивну дію на остеогенез, а від'ємний потенціал на поверхні імплантату ( $O_2^-$ ) забезпечує зв'язування білків міжклітинного матриксу, що, у свою чергу, сприяє остеоінтеграції (динамічне кісткове, фіброзно-кісткове з'єднання імплантату, який несе функціональне навантаження з кісткою). Іншими властивостями корундової кераміки є абсолютна біоінертність, нетоксичність і особлива ефективність у випадку стабілізуючих операцій на хребті (спондилодез), ендопротезування кульшових суглобів (головок стегнової кістки), контурної пластики обличчя [2, 13, 22, 56]. Незважаючи на хорошу інтеграцію, біосумісність і механічні характеристики,  $AL_2O_3$ -кераміка поступається кальційфосфатній за першим, а титану за другим і третім показниками [22, 40].

Титан на сьогодні є одним із найперспективніших матеріалів для заповнення кісткових дефектів. Це абсолютно біоінертний (не викликає запальної, алергічної, мутагенної і канцерогенної реакції в організмі), немагнітний, легкий (вага титану у два рази менша за вагу сталі, хоча навантаження вони витримують однакові), відносно недорогий, доступний метал з оптимальними механічними показниками (пружні характеристики наближаються до живої кістки, а межа плинності у 2,5 рази вища за залізо, тому титан краще тисне опір зношенню) [25]. Дуже важливою властивістю титану є здатність самовільно або після обробки (лужна, кислотна, термічна) створювати на своїй поверхні оксидну плівку ( $TiO_2$ ), яка, по-перше, забезпечує йому високу корозійну стійкість (навіть у агресивних середовищах — азотній кислоті, лугах, розчинах органічних

кислот, «царській горілці»), а по-друге, разом із шорсткою і мікропористою поверхнею є основою для життєдіяльності (адгезія, проліферація, диференціація) остеогенних клітин і утворення кістки як на поверхні, так і у порожнині пор імплантату, забезпечуючи таким чином феномен остеоінтеграції, вірогідність якої дорівнює майже 100 % (за умов щільного контакту кістки з металевою поверхнею і стабільної фіксації), а також остеокондуктивний, остеостимулювальний і навіть остеоіндуктивний вплив на остеогенез [23, 31, 42, 46, 60]. У свою чергу, сплави з нікеліду титану (TiNi) мають ефект пам'яті форми, який оснований на перебудові кристалічної решітки матеріалу при температурі меншій за 10 °C. За цих умов можна змінювати його форму, а під час введення імплантату в організм (температура 35–37 °C) проявляється ефект термомеханічної пам'яті сплаву і він набуває первинної форми, сприяючи фіксації імплантату в кістковому ложі [29]. Крім цього, імплантований нікелід титану під час деформації кісткової тканини також здатний деформуватися, забезпечуючи гармонічне функціонування з кісткою відповідно до закономірностей її еластичної поведінки. Тому у разі заміщення дефекту кістки пористим імплантатом з наделастичного нікеліду титану система «кістка–імплантат» після проростання у пори кісткової речовини також зберігає властивості наделастичності [30]. Наведені фізико-хімічні властивості зробили титан майже універсальним і незамінним біоінертним матеріалом у медицині [18].

Серед біогенних кістково-пластичних матеріалів на особливу увагу заслуговує алогенна демінералізована кісткова тканина [21]. Демінералізований кістковий матрикс, який має пористу структуру і високу здатність до резорбції, був запропонований N. Seen у 1889 році для заміщення кісткових порожнин у хворих на остеомієліт. У процесі консервації демінералізованого кісткового трансплантата є можливість насичувати його розчинами антибіотиків, що робить матеріал стійким до інфекції і придатним до пластики у змінених запальним процесом тканинах. Кісткова тканина після демінералізації стає еластичною, легко гнеться і ріжеться. Цією тканиною можна щільно заповнити дефект і домогтися максимального контакту між кістковим ложем реципієнта та імплантованим матеріалом, а це, у свою чергу, є однією з важливих умов ефективності кісткової пластики [5, 7]. M. R. Urist випадково виявив, що після обробки фрагментів компактною кісткою 0,6 N розчином соляної кислоти та імплантації їх у м'язові кишені експериментальних тварин (кроликів і щурів) відбувається утворення нової кісткової тканини.

На думку автора, місцеві регулятори остеогенезу, такі як кісткові морфогенетичні білки і кісткові фактори росту, що знаходяться у демінералізованій алокістці, здатні чинити взаємодоповнювальну регулювальну дію на проліферацію і диференціацію клітинних елементів [70]. Ефект ектопічного остеогенезу стає вірогідним тільки тоді, коли демінералізація досягає 63 % і більше, а якщо вона наближається до повної, то остеоіндуктивний ефект не реалізується, тобто ефект впливу на проліферативну активність клітин-попередників кісткової тканини здійснюється лише за наявності гідроксилапатиту [35]. Відкриття M. R. Urist ознаменувало нову епоху у розвитку алоостеопластики, а такий вид обробки (демінералізація) кісткової тканини став найпоширенішим у світовій клінічній практиці. Але демінералізований алоімплантат має певні недоліки, наприклад низьку біомеханічну міцність і високу ціну [22].

Найвідомішим природним матеріалом у кістково-пластичній хірургії є колаген, який складає основу кісткового матриксу. Колагенові препарати в організмі мають такі властивості [52]: здатність до повного розсмоктування під впливом колагеназ, які продукують нейтрофіли, фібробласти, макрофаги без утворення побічних продуктів; гемостатичну дію, яка обумовлена агрегацією на поверхні колагену тромбоцитів; сприяння васкуляризації тканин і підвищення проліферації фібробластів, можливість використання як носіїв фармакологічних препаратів і біологічно активних речовин. Поліпептид (P-15), що складається з 15 амінокислотних залишків і є складовою частиною колагену I типу, у поєднанні з гідроксилапатитом («PerGen P-15») має остеоіндуктивні властивості.

На сьогодні вчені вважають, що одним із перспективних біополімерів майбутнього є хітозан [66]. Інтерес до нього викликають унікальні корисні фізіологічні та екологічні властивості, а саме: природне походження; доступність джерел отримання (панцери крабів, креветок, криля, омарів, скелет павукоподібних, комах); продукти руйнування хітозану абсолютно нешкідливі (токсичні властивості проявляються тільки тоді, коли його кількість перевищує 18 г на 1 кг маси щура на добу); біосумісність (не викликає алергічних реакцій і відторгнення); здатність до біодеструкції; бактеріостатичність (сповільнює ріст і розмноження бактерій, пригнічує ріст плісені); гарна адгезія (здатність поглинати холестериновий комплекс низької щільності); імуностимулювальна активність (препарати, які створені на його основі, підвищують захисну здатність організму, мають протипухлинну дію); можливість утворювати полімолекулярні комплекси з іншими

біополімерами, що, у свою чергу, дозволяє створювати композитні матеріали на їх основі [1, 3, 6, 19, 32, 65].

У першій половині ХХ століття до хітину і його похідних мали відношення три Нобелівських лауреати [28]: Герман Еміль Фішер (німецький хімік-органік), який синтезував глікозамін у 1903 р.; Пауль Каррер (швейцарський хімік), який провів деградацію хітину за допомогою хітинази у 1929 р. і Уолтер Норман Хоурс (англійський хімік), який установив абсолютну конфігурацію глюкозаміну у 1939 р. Справа в тому, що хітозан ( $C_6H_{11}NO_4$ )<sub>n</sub> є лінійним амінополісахаридом, нерозгалужені ланцюги якого побудовані з В-1,4-зв'язаних залишків глюкозаміну і невеликої кількості N-ацетил-D-глюкозамінових (хітинових) ланцюгів. Така структура хітозану дуже близька до глікозаміногліканів (основним компонентом яких є гіалуронова кислота, лінійний ланцюг якої складається з N-ацетил-D-глюкозаміну і D-глюкуронової кислоти). В організмі хітозан під дією хітинолітичних ферментів (лізоцим і хітинази) розчиняється з утворенням низькомолекулярних глікозаміногліканів (переважно гіалуронової кислоти), які впливають на процеси регенерації. Глікозаміноглікани як природні полісахариди широко представлені у міжклітинній речовині кістки, а зроблені на їх основі препарати мають такі біологічні ефекти [22, 67]: антинабряковий (через високу сорбційну активність вони забирають воду з тканин); пригнічення активності ферментів, які беруть участь у руйнуванні міжклітинного матриксу (колагенази, протеїнази, лізосомальних гідролаз, гіалуронідази, еластази гранулоцитів); часткового блокування дії вільних кисневих радикалів, які утворюються за умов запалення; пригнічення хемотаксису макрофагів, через що знижується реакція організму на введення алогенного чи ксеногенного матеріалу, що, у свою чергу, полегшує його інкорпорацію; активування ангіогенезу. Високий вміст глікозаміногліканів пригнічує розмноження клітин і одночасно дозволяє за принципом зворотного зв'язку «розвантажити» остеобласти, сконцентруватися їм на біосинтезі колагену і тим самим домогтися прискорення росту кісткової тканини, а за умов низьких концентрацій глікозаміногліканів, навпаки, стимулюється проліферативна активність клітин, але без показників обміну речовин.

Препарати, які містять і активний інгредієнт хітозан, і його похідні, на сьогодні використовують у лікуванні переломів кісток, остеохондрозу і ревматоїдного артрити. Це пояснюється тим, що хітозан стимулює ангіогенез, покращує мікроциркуляцію тканин, знімає спазм судин, особливо дрібних

капілярів, пригнічує фіброгенез, сприяє активації макрофагів, є основою для нормальної тканинної архітектури, стимулює фізіологічні регенеративні процеси. Хітозан також використовують як носій фармакологічних препаратів для створення систем спрямованої їх доставки безпосередньо у ділянку патологічного вогнища. З метою надання матеріалові остеокондуктивного ефекту виготовляють імплантати з пористою структурою і комбінують з гідроксилатапатитом (кальцій-фосфатною керамікою) [3].

Гідроксилатапатит є основою неорганічного матриксу кісток, унаслідок чого кальцій-фосфатні кераміки мають майже ідеальну біологічну сумісність з кістковою тканиною, чого не можна сказати про інші синтетичні матеріали. Нині інтерес до гідроксилатапатиту обумовлений і тим, що він сприяє процесу мінералізації, не викликає імунну відповідь на чужорідне тіло, а у випадку взаємодії з біологічними тканинами здатний до поступової резорбції та заміщення звичайною кістковою тканиною (макропориста кераміка). Крім цього, синтетичний гідроксилатапатит, який отримують в умовах високотемпературної обробки (понад 1100 °С) сполук індивідуальних кристалів, має високі механічні показники, що наближаються у твердої гідроксилатапатитної кераміки до коркового шару кістки, а у пористої — до її губчастої речовини [16, 22, 49].

Для заміщення кісткових дефектів пріоритетною є пориста кальцій-фосфатна кераміка, оскільки її зразки виконують роль остеокондуктора, тобто провідника регенерату, який проростає в імплантат зсередини (розмір пор від 400 до 500 мікрон) [51]. Під час використання щільної кераміки кісткоутворення відбувається тільки по периметру імплантата, при цьому формуються міцні хімічні зв'язки («bone bonding»), а безпосередньо у ділянці, де знаходиться імплантат, остеогенез не відбувається. До того ж, кісткоутворювальний процес перебігає якісніше, коли для заповнення кісткових дефектів використовують гідроксилатапатит, джерелом якого є морські корали («Interpore 200»), оскільки такий імплантат має більш високоорганізовану пористу структуру, ніж кальцій-фосфатна кераміка синтетичного походження, у якої неупорядковане розташування і низька структурованість пор [27].

Додавання до кальцій-фосфатної кераміки (фосфат, діфосфат кальцію, трикальційфосфат, апатит, фторапатит, гідроксилатапатит, даліт, вітлокіт) силікатів (натрієві або кальцієві солі кремнієвої кислоти — анортит, воластоніт, фторфлогопіт) дозволило створити поверхнево-активні кераміки (біоситали, біоскло), які є перспективними матеріалами для заміщення фрагментів кісткової тканини. Кожен з на-



ведених компонентів надає біоситалу специфічних властивостей, а варіація співвідношення аморфної і кристалічної фаз дозволяє отримувати біоситали із заданими характеристиками (хімічна стійкість, біосумісність, нетоксичність, пористість, висока механічна міцність, низька собівартість, площа поверхні, фізичний розмір частинок і кристалів, контрольована поверхнева розчинність). Таким чином, спрямоване регулювання різного фазового складу біоситалів дає можливість контролювати їх важливі властивості — ступінь біоактивності і швидкість біодеградації [8]. Період біодеградації залежно від складу біоситалу може коливатися від 6 міс до декількох років, тоді імплантат заміщується кістковим регенератом, утворюючи кістково-біоситаловий комплекс (остеоінтеграція), а вивільненні при цьому фізіологічно значущі макро- і мікроелементи (Ca, P, Mg, Zn, Si) є безпосередніми регуляторами початку транскрипції мРНК і синтезу білка. Крім цього, біоситали — основа для прикріплення, проліферації на своїй поверхні остеогенних клітинних елементів і функціонування остеобластів [11, 24].

Дуже важливим є питання чи притаманні остеоіндуктивні властивості кальцій-фосфатній кераміці? А. С. Григорян і співавт. [34] вважають, що остеоіндуктивний ефект кальцій-фосфатних керамік відбувається через їх здатність сорбувати на своїй поверхні білки, які індують остеогенез. Н. Ohgishi і співавт. [59] показали на експериментальних тваринах, що після введення у м'які тканини гідроксилапатиту з культурою стовбурових клітин відбувається диференціювання цих клітин у остеобласти, які продукують кістку, але цей процес без гідроксилапатиту не траплявся, що доводить його остеоіндуктивні властивості. Про це також свідчить описаний феномен втрати демінералізованим кістковим матриксом своєї остеоіндуктивної активності за повної відсутності гідроксилапатиту [35]. Нанофазні технології нині дають можливість синтезувати нанофазний гідроксилапатит з ультрависокою дисперсністю (комерційний препарат «ОСТИМ») з площею частин 150–200 м<sup>2</sup>/г та розмірами кристалів 0,015–0,1 мкм, що відповідає природному гідроксилапатиту кісткової тканини, а також «NanoBone», гранули (у силіконовому гелі) якого мають щільність 0,4–0,7 г/см<sup>3</sup> і пористість 60–80 %. Дефектність таких кристалів (з ультрамікропорами) підвищує їх біохімічну активність, а під час інкубації з остеогенними клітинами склепіння черепа новонароджених тварин спостерігали виражене дозозалежне збільшення інкорпорації міченого попередника ДНК <sup>3</sup>H-тимідину клітинами, що свідчить про стимуляцію їх проліферації [58].

Незважаючи на зазначене, існують й інші думки з цього питання. Так, R. T. McDavid і співавт. [43] показали, що утворення нової кістки під час підшкірної імплантації пористої кальцій-фосфатної кераміки відбувається тільки за наявності клітин кісткового мозку. При цьому остеоіндуктивні процеси, які були викликані композицією гідроксил-апатит/кістковий мозок, проходили менш інтенсивно, ніж у випадку використання кісткового мозку у чистому вигляді. Інші дослідники свідчать, що частинки гідроксилапатиту, поміщені у м'які тканини, не викликають кісткоутворення, а це, у свою чергу, означає, що самостійно гідроксилапатит і кальцій-фосфатні кераміки не володіють остеоіндуктивною активністю і можуть використовуватися тільки як біотолерантний матеріал для заміщення кісткових дефектів та з'єднань кісткових відламків [48].

Таким чином, для того, щоб остеоіндуктивні матеріали (гідроксилапатит, кальцій-фосфатні кераміки) проявляли свої остеоіндуктивні властивості, їх необхідно використовувати спільно зі стовбуровими клітинами з остеогенною потенцією та біологічно активними неколагеновими білками (трансформічним фактором росту, ТФР; кістковими морфогенетичними білками, КМБ; фактором росту фібробластів, ФРФ; тромбоцитарним фактором росту, ТцФР; інсуліноподібним фактором росту, ІФР), які здатні перетворювати недиференційовані мезенхімальні клітини у зрілі клітини кісткової тканини [47, 53, 55, 57, 64]. У 1971 році M. R. Urist ввів термін «остеоіндукція» — здатність викликати ектопічний остеогенез, тобто утворювати кістку в м'яких тканинах [69]. Він довів, що такий ефект мають кісткові морфогенетичні білки. На сьогодні із відомих 15 типів КМБ найбільшу увагу приділяють створенню препаратів 2-ої (рекомбінантний КМБ-2 людини) і 7-ої (рекомбінантний остеопротегерин 1, ОП-1) фракцій, які відіграють важливу роль у забезпеченні феномену остеоіндукції [41, 44]. Одним із прикладів таких препаратів є ОП-1 (OP-1, Stryker), який створений з бичачого колагену I типу і з рекомбінантним КМБ-2 людини [27]. Комбіновані препарати КМБ-2 і ОП-1 мають у 5–10 разів вищу остеоіндуктивну властивість щодо одного рекомбінантного КМБ-2 людини [72]. M. R. Urist також уперше успішно використав багату на тромбоцити плазму (БаТП «rich platelet autoplasm»), що прискорило репаративну регенерацію у кістковому дефекті у 2–2,5 раза. Пояснення цьому — дія тромбоцитарного фактора росту (ТцФР), трансформувального фактора росту (ТФР), фактора росту ендотелію судин (ФРЕС), епідермального фактора росту (ЕФР) (з *a*-гранул тромбоцитів) на рецептори клітинних мембран стромальних

стовбурових клітин, що спричинила їх проліферацію і тим самим стимулювала остеогенез [4].

Стовбурові клітини — це клоногенні клітини, здатні до самооновлення і диференціювання в інші типи клітин [33]. Завдяки здатності до клонального росту з утворенням колоній фібробластоподібних клітин вони отримали назву колонієутворювальних одиниць фібробластів (КОЕ-Ф). Сьогодні їх ще називають «мезенхімальні стовбурові клітини» (МСК), або «мультипотентні мезенхімальні стромальні клітини» (ММСК). Перспективними матеріалами з точки зору виділення ММСК для клінічного використання під час регенерації кісткової тканини є кістковий мозок, жирова тканина і тканина посліду [36, 50, 54, 68]. Повноцінний терапевтичний ефект ММСК можуть реалізовувати в адгезованому стані на поверхні носія, а тип обраного носія має суттєвий вплив на активність цих клітин. Для того, щоб підвищити життєздатність ММСК, проводять допоміжну стимуляцію ангіогенезу в імплантаті та у ділянці біля нього, оскільки будь-які клітини, що знаходяться на відстані 200–500 мкм від закінчення судин мікроциркуляторного русла, відчувають недостатність поживних речовин, кисню і потім гинуть. Тому використовують фактори росту судин у поєднанні з іншими цитокінами (наприклад ФРЕС + ФРФ). Альтернативою є метод префабрикації, який базується на розміщенні імплантату в добре васкуляризованій тканині для формування в ньому власної судинної сітки, яка на етапі основної імплантації з'єднується з кровоносним руслом реципієнта.

Останнім часом все більшу увагу звертають на модель артеріовенозної петлі (arteriovenous loop), яка складається з артеріальної та венозної судин, штучно анастомозованих за допомогою мікрохірургічної техніки. Артеріовенозна петля, яка знаходиться у внутрішній частині імплантату, є джерелом кісткової васкуляризації, з якого починається нова капілярна сітка з середини, що в поєднанні з процесом ангіогенезу по периферії забезпечує адекватне кровопостачання всієї площі імплантату, підвищуючи кількість стовбурових та інших клітин, здатних вижити у матриці [37, 38, 45].

Таким чином, на сьогодні одним із основних напрямків у регенеративній медицині є відновлення цілісності тканин або органів за допомогою так званих біоштучних (тканинно-інженерних) конструкцій та органів (biomaterial-based tissue regeneration), які містять компоненти: здатні формувати функціональний позаклітинний матрикс клітини (оптимальною концентрацією є 100 000 клітин на 10 мм<sup>3</sup> матриці), носій (матрикс) для трансплантації клітин та біоактивні молекули (цитокіни, фактори

росту), які чинять біостимулювальний вплив на клітини ушкоджених тканин [61].

Наразі виконано небагато операцій із трансплантації в ділянку ушкодження тканинно-інженерних еквівалентів кісткової тканини у людей, але вони вражають своїми позитивними результатами. Так, S. Lendeckel зі співавт. [39] під час лікування великого дефекту кісток мозкового відділу черепа (сформований унаслідок травми і розвинутого остеомієліту) використовували мультипотентні мезенхімальні стовбурові клітини кісткового мозку і стромально-судинну фракцію підшкірної жирової тканини, які за допомогою фібринового клею, отриманого з плазми крові пацієнта, наносили на комерційно доступний носій Palacos<sup>R</sup> (кістковий цемент). Проведене через 3 міс комп'ютерно-томографічне дослідження показало повне відновлення втраченої ділянки кісткової тканини черепа [39].

Німецький біолог Р. Н. Warnke і клініцисти, взявши за основу пористий титановий каркас у формі нижньої щелепи, наповнили його гранулами фосфату кальцію і стромальними клітинами кісткового мозку пацієнта, у якого була повністю видалена нижня щелепа внаслідок операції з приводу пухлини. Модельований *in vitro* імплантат пересадили пацієнту підшкірно у міжлопаткову ділянку (для формування власного судинного русла), через тиждень імплантат видалили і перенесли в ділянку нижньої щелепи. Через 6 міс після пересадки клініцисти повідомили про можливість самостійного споживання пацієнтом їжі і відновлення усіх функцій мовного апарата [71]. Брати Vacanti з групою американських і японських дослідників-клініцистів для відновлення структури і функції людської фаланги використали як матрикс полігліколат, якому надали форму середньої фаланги пальця людини. Від 8-місячних бичків отримали окістя, яке нарізали тонкими смугами і обкутували форму з полігліколату, а потім культивували впродовж одного тижня. Одночасно з хряща ліктьового суглоба бичків виділили хондробласти та культивували їх також впродовж одного тижня. Після цього на торцеву поверхню біоматриксу (полігліколат і окістя) нанесли хондробласти. Всю конструкцію культивували ще 2 тижні *in vitro*. Отриману модель фаланги пальця помістили під шкіру спini безтимусних щурів (із імунодефіцитом) для васкуляризації на термін до 20 тижнів. Особливістю такого експерименту стало об'єднання в одному імплантаті як кісткової, так і хрящової тканин, які за результатами гістологічного дослідження сформувалися за 20 тижнів. Необхідно зазначити, що подібний експеримент до цього часу не змогли повторити інші дослідницькі групи [62].





24. Прохорова О. В. Клинико-экспериментальное обоснование применения композиций на основе биоситалла в комплексном лечении заболеваний пародонта: автореф. дис. на соискание ученой степени канд. мед. наук: спец. 14.00.21 «Стоматология» / О. В. Прохорова. — СПб., 2000. — 20 с.
25. Рувинская Г. Р. Влияние низкоинтенсивного лазерного излучения инфракрасного диапазона на репаративную регенерацию костной ткани в пористой структуре титанового имплантата: дис... канд. мед. наук: 14.00.21 / Гузель Ренадовна Рувинская. — Казань, 2002. — 140 с.
26. Рыбаков П. А. Костная пластика с использованием лиофилизированного губчатого аллотрансплантата. Результаты лечения с применением имплантатов системы «Конмет» и «Semados» / П. А. Рыбаков, С. В. Минеев // Российский вестник дентальной имплантологии. — 2007. — № 3/4. — С. 48–54.
27. Севастьянова В. И. Биосовместимые материалы: учебное пособие / В. И. Севастьянова, М. П. Кирпичникова. — М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2011. — 544 с.
28. Скрябин К. Г. Хитин и хитозан: получение, свойства и применение / К. Г. Скрябин, Г. А. Вихорева, В. П. Ворламова. — М.: Наука, 2002. — 368 с.
29. Сухарев М. Ф. Основы дентальной имплантологии / М. Ф. Сухарев, С. Б. Улитовский, А. И. Яременко. — СПб.: Человек. — 2012. — 256 с.
30. Хоанг Т. А. Применение конструкций из пористого никелида титана при лечении переломов нижней стенки глазницы: дис... канд. мед. наук: 14.01.14 / Хоанг Туан Ань. — М., 2010. — 108 с.
31. Хоббек Джон А. Руководство по дентальной имплантологии / Хоббек Джон А., Уотсон Роджер М., Сизн Ллойд Дж. Дж.; пер. с англ. под общей ред. проф. М. З. Миргазизова. — М.: МЕДпресс-информ, 2010. — 224 с.
32. Чирков С. Н. Противовирусная активность хитозана / С. Н. Чирков // Прикладная биохимия и микробиология. — 2002. — Т. 38, № 1. — С. 5–13.
33. Шумаков В. И. Трансплантология. Руководство для врачей. Издание второе исправленное и дополненное / В. И. Шумаков. — М.: Медицинское информационное агентство, 2006. — 960 с.
34. Экспериментально-клиническая оценка остеопластических материалов, применяемых в челюстно-лицевой хирургии и дентальной имплантологии, и их влияние на репаративный остеогенез / А. С. Григорьян, А. А. Кулаков, А. И. Воложин и др. // Российский вестник дентальной имплантологии. — 2003. — № 1. — С. 38–44.
35. Этитейн Ю. В. Методика оценки остеоиндуктивных свойств деминерализованного трансплантата до пересадки / Ю. В. Этитейн, В. Т. Подорожная, И. А. Кириллова: сб. науч. трудов симпозиума по проблемам тканевых банков с международным участием «Биоимплантология на пороге XXI века». — М., 2001. — С. 31–32.
36. Alhadlaq A. Mesenchymal stem cells: isolation and therapeutics / A. Alhadlaq, J. J. Mao // Stem Cells Dev. — 2004. — Vol. 13. — P. 436–448.
37. An arteriovenous loop in a protected space generates a permanent, highly vascular, tissue-engineered construct / Z. Lokmic, F. Stillaert, W. Morrison et al. // FASEB J. — 2007. — Vol. 21 (2). — P. 511–522.
38. Arkudas A. Axial prevascularization of porous matrices by an arteriovenous loop promotes survival and differentiation of transplanted autologous osteoblasts / A. Arkudas, J. Beier, K. Heidner // Tissue Eng. — 2007. — Vol. 13, №7. — P. 1549–1560.
39. Autologous stem cells (adipose) and fibrin glue used to treat widespread traumatic calvarial defects: case report / S. Lendeckel, A. Jodicke, P. Christophis et al. // J. Craniomaxillofac Surg. — 2004. — Vol. 32. — P. 370–373.
40. Biolotte W. G. Biomaterials: Principlea and Applications / W. G. Biolotte. — Boca Raton (Florida, USA): S. R. C. Press L. L. C. — 2003. — P.21–53.
41. Carboxymethylcellulosestabilized collagenous rhOP-1 device—a novel carrier biomaterial for the repair of mandibular continuity defects / H. Wang, I. N. Springer, H. Schildberg et al. // J. Biomed. Mater. Res. — 2004. — Vol. 68-A. — P. 219–226.
42. Determining optimal surface roughness of TiO<sub>2</sub> blasted titanium implant material for attachment, proliferation and differentiation of cells derived from human mandibular alveolar bone / K. Mustafa, J. Wroblewski, B. S. Lopez et al. // Clinical Oral Implants Research. — 2009. — Vol. 12. — P. 515–525.
43. Effect of autogenous marrow and calcitonin on reaction to a ceramic / R. T. McDavid, M. E. Boone, A. H. Kafrawy et al. // J. Dent. Res. — 1979. — Vol. 58. — P. 1478–1482.
44. Effect of rhBMP-2 on guided bone regeneration in humans / R. E. Jung, R. Glauzer, P. Scharer [et al.] // Clin. Oral Impl. Res. — 2003. — Vol. 14. — P. 556–568.
45. Engineering of vascularized transplantable bone tissues: induction of axial vascularization in an osteoconductive matrix using an arteriovenous loop / U. Kneser, E. Polykandriotis, J. Ohnolz et al. // Tissue Eng. — 2006. — Vol. 12. — P. 1721–1731.
46. Enhanced mineralized tissue adhesion to titanium over polystyrene assessed by the nano-scratch test / F. Butz, H. Aita, K. Takeuchi et al. // J. Biomed Mater Res A. — 2005. — Vol. 74. — P. 164–170.
47. Enhancement of periodontal tissue regeneration by transplantation of bone marrow mesenchymal stem cells / H. Kawaguchi, A. Hirachi, N. Hasegawa et al. // J. Periodontol. — 2004. — Vol. 75, № 9. — P. 1281–1287.
48. Froum S. Human intraosseous healing responses to the placement of tricalcium phosphate ceramic implants / S. Froum, S. S. Stahl // J. Periodontol. — 1987. — Vol. 58, № 2. — P. 103–109.
49. Hahn J. Клиническое, радиографическое, гистологическое и гистоморфометрическое сравнение PerGen P-15 в гранулах и PerGen P-15 геля в лунках удаленных зубов у одного пациента. Клинический случай / J. Hahn, M. Roher, A. Tofe // Международный журнал Чикагского центра современной стоматологии. — 2003. — № 1. — С. 39–41.
50. Isolation and characterization of mesenchymal progenitor cells from chorionic villi of human placenta / K. Igura, X. Zngang, K. Takahashi et al. // Cytotherapy. — 2004. — Vol. 6. — P. 543–553.
51. Lakes R. S. Composite biomaterials / R. S. Lakes // Biomaterial: Principles and Applications // Eds. J. B. Park, J. O. S. Bronzino. — Boca Raton (Florida, USA): S. R. C. Pres L. L. C. — 2003. — P. 79–93.
52. Li S. T. Biomaterials: Principles and Applications / S. T. Li // Eds. J. B. Park, J. O. S. Bronzino. — Boca Raton (Florida, USA): S. R. C. Press L. L. C. — 2003. — P. 115–139.
53. Lieberman J. R. The role of growth factors in the repair of bone. Biology and clinical applications. / J. R. Lieberman, A. Daluiski, T. A. Einhorn // J. Bone Joint Surg. — 2002. — Vol. 84-A, № 6. — P. 1032–1044.
54. Mao J. J. Stem-cell-driven regeneration of synovial joints / J. J. Mao // Biol Cell. — 2005. — Vol. 97. — P. 289–301.
55. Martin T. J. Osteoclast derived activity in the coupling of bone formation to resorption / T. J. Martin, N. A. Sims // Trends Mol. Med. — 2005. — Vol. 11, № 2. — P. 76–81.
56. Martynenko V. V. 25 years of an employment of corundum implants in the surgery of the spinal column and joints / V. V. Martynenko // Ceramics. — 2002. — Vol. 69. — P. 79–85.
57. Mechanisms of muscle stem cell expansion with cytokines / B. M. Deasy, Z. Qu-Peterson, J. S. Greenberger et al. // Stem Cells. — 2002. — Vol. 20. — P. 50–60.
58. Nanostructuring of biomaterials — a pathway to bone grafting substitute / Th. Gerber, G. Holzuter, W. Gotz et al. // Europ. J. Trauma. — 2006. — № 2. — P. 132–140.



59. Ohgishi H. Heterotopic osteogenesis in porous ceramics induced by marrow cells / H. Ohgishi, V. M. Goldberg, A. Y. Caplan // *J. Orthop. Res.* — 1976. — Vol. 7. — P. 568–578.
60. Osteoinductive porous titanium implants: Effect of sodium removal by dilute HCl treatment / M. Takemodo, S. Fujibayashi, M. Neo [et al.] // *Biomaterials.* — 2006. — Vol. 27, № 13. — P. 2682–2691.
61. Principles of regenerative medicine. — Academic Press is an imprint of Elsevier / [A. Atala, R. Lanza, J. Thompson, R. Nerem] — First edition. — 2008. — 1473 p.
62. Replacement of an avulsed phalanx with tissue-engineered bone / C. A. Vacanti, L. J. Bonassar, M. P. Vacanti et al. // *N. Engl. J. Med.* — 2001. — Vol. 344. — P. 1511–1514.
63. Rose Felicity R. A. J. Bone tissue engineering: hope vs hype / R. A. J. Rose Felicity, O. C. Oreffo Richard // *Biochemical and Biophysical Research Communication.* — 2002. — Vol. 292. — P. 1–7.
64. Sciadini M. F. Evaluation of recombinant human bone morphogenetic protein-2 as a bone-graft substitute in a canine segmental defect model / M. F. Sciadini, K. D. Johnson // *J. Orthop. Res.* — 2000. — Vol. 18. — P. 289–302.
65. Swelling behavior of chitosan/poly (acryl acid) / T. N. Thi, N. Naruhito, T. Akio et al. // *J. Applied Polymer Sci.* — 2004. — Vol. 92, № 5. — P. 2930–2940.
66. Tharanathan R. N. Chitin — the undisputed biomolecule of great potential / R. N. Tharanathan, F. S. Kittur // *Critical Rev. Food Sci. Nutrition.* — 2003. — Vol. 43. — P. 61–87.
67. The effect of hyaluronan on bone and soft tissue and immune response in wound healing / P. E. Engstrom, X. Q. Shi, G. Troinje et al. // *J. Periodontol.* — 2001. — Vol. 72., № 7. — P. 525–530.
68. The efficacy of mesenchymal stem cells to regenerate and repair dental structures / S. Shi, P. Bartold, M. Miura et al. // *Orthod. Craniofac. Res.* — 2005. — Vol. 8. — P. 191–199.
69. Urist M. R. Bone morphogenetic protein / M. R. Urist, B. S. Strates // *J. Dental Res.* — 1971. — Vol. 50, № 6. — P. 1392–1406.
70. Urist M. R. Radioimmunoassay of bone morphogenetic protein in serum: a tissue-specific parameter of bone metabolism / M. R. Urist, R. T. Hudak // *Proc. Sos. Roy. Exp. Biol. Med.* — 1984. — Vol. 176. — P. 472–475.
71. Warnke P. H. Growth and transplantation of a custom vascularised bone graft in a man / P. H. Warnke, I. N. Springer, J. Wiltfang // *Lancet.* — 2004. — Vol. 364 (9436). — P. 766–770.
72. Yoon S. T. Osteoinductive molecules in orthopaedics: basic science and preclinical studies / S. T. Yoon, S. D. Boden // *Clin. Orthop.* — 2002. — Vol. 395. — P. 33–43.

Стаття надійшла до редакції 15.05.2012