

МОРФОЛОГІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ НАПРАВЛЕНОЇ РЕГЕНЕРАЦІЇ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ З ВИКОРИСТАННЯМ КСЕНОГЕННОГО ОСТЕОПЛАСТИЧНОГО МАТЕРІАЛУ «CERABONE»

Проф. О. В. Любченко, В. М. Черненко*

Харківська медична академія післядипломної освіти,
*Сумський державний університет

Проведено експериментально-морфологічне дослідження направленої регенерації кісткової тканини з використанням ксеногенного остеопластичного матеріалу «Cerabone». Роботу виконано на 60 статевозрілих щурах лінії Вістар із поетапним виведенням їх з експерименту методом декапітації під ефірним наркозом на 30, 60, 90 добу. Для морфологічного дослідження проводили резекцію центральної частини діафіза стегнової кістки, включаючи ділянку дефекту з регенератором. Кожен досліджуваний препарат піддавали оглядовій мікроскопії — оцінювали загальний характер будови кістки, наявність або відсутність змін у зоні розташування імплантата, остеопластичного матеріалу й у прилеглих ділянках кістки. Результати дослідження засвідчили позитивну динаміку процесу остеоінтеграції з відсутністю запальних та алергологічних реакцій, але з доволі невисокими темпами відновлення кісткових структур.

Ключові слова: безпосередня імплантація, негайне навантаження, остеоінтеграція, остеопластичний ксеногенний матеріал, остеоіндукція.

МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ НАПРАВЛЕННОЙ РЕГЕНЕРАЦИИ КОСТНОЙ ТКАНИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ КСЕНОГЕННОГО ОСТЕОПЛАСТИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА «CERABONE»

Проф. А. В. Любченко, В. Н. Черненко*

Проведено експериментально-морфологічне дослідження направленої регенерації кісткової тканини з використанням ксеногенного остеопластичного матеріалу «Cerabone». Робота виконана на 60 половозрілих щурах лінії Вістар з поетапним виведенням їх з експерименту методом декапітації під ефірним наркозом на 30, 60, 90 днів. Для морфологічного дослідження проводили резекцію центральної частини діафіза бедренної кістки, включаючи ділянку дефекту з регенератором. Кожен досліджуваний препарат піддавали оглядовій мікроскопії — оцінювали загальний характер будови кістки, наявність або відсутність змін у зоні розташування імплантата, остеопластичного матеріалу й у прилеглих ділянках кістки. Результати дослідження показали позитивну динаміку процесу остеоінтеграції з відсутністю запальних та алергічних реакцій, але з доволі невисокими темпами відновлення кісткових структур.

Ключевые слова: непосредственная имплантация, немедленная нагрузка, остеоинтеграция, остеопластический ксеногенный материал, остеоиндукция.

MORPHOLOGICAL STUDY OF DIRECTED BONE TISSUE REGENERATION USING XENOGENEIC OSTEOPLASTIC MATERIAL «CERABONE»

O. V. Lyubchenko, V. M. Chernenko*

An experimental-morphological study of directed bone tissue regeneration using xenogenic osteoplastic material «Cerabone» was carried out. The experimental and morphological part of the work was performed on 60 mature rats of the Wistar line. For morphological examination were carried out the resection of the central part of the diaphysis of the femur, including the defect region with the regenerator, with the followed microscopy. Every investigated sample was subjected to overview microscopy, which evaluated the general character of the bone structure, the presence or absence of changes in the location of the implant, osteoplastic material and adjacent bone areas. The results of the morphological study showed a positive dynamics of the process of osseointegration with the absence of inflammatory and allergic reactions, but with a relatively low rate of bone recovery.

Keywords: direct immediate implantation, immediate immediate load, osteointegration, xenogeneic osteoplastic material, osteoinduction.

Скорочення термінів лікування пацієнтів методом одноетапної імплантації з негайним навантаженням не є новиною як у наукових колах, так і серед хірургів-імплантологів. Частота застосування цієї методики пропорційна появи на ринку стоматології удосконалених у технологічному розумінні імплантатів та медичного інструментарію для їх постановки. Достатні анатомічні умови з оптимальним запасом кісткової тканини альвеолярного відростка та тіла щелеп як у горизонтальному, так і вертикальному напрямленні дають прогнозованіший результат ефективного лікування. Але навіть наявність досить оптимальних анатомічних умов та відсутність протипоказань до імплантації не виключають появи нових проблемних клінічних ситуацій, які потребують додаткових досліджень.

Із появою методики безпосередньої імплантації з негайним навантаженням стало можливим скорочення терміну лікування, необхідного для загоювання лунки екстрагованого зуба з повною регенерацією кісткової тканини.

Проблемною зоною під час використання цієї методики є пришийкова ділянка. У клінічній практиці збіжність форми лунки з формою імплантата трапляється нечасто. Часткове розв'язання цього питання з безумовно кращими клінічними показниками із застосуванням остеопластичних матеріалів не завжди дає бажаний клінічний результат остеointegraції. Естетичний оптимум ортопедичної конструкції в таких випадках не задовольняє потреби пацієнтів. Як явище остеointegraції, так і поведінка самих остеопластичних матеріалів недостатньо вивчені. Прогнозованіший результат (практично в 100 % випадків) дає використання аутогенного трансплантата з притаманними йому властивостями (остеогенні, остеoіндуктивні, остеокондуктивні). Застосування його не завжди можливе через небажання пацієнта піддаватися додатковим хірургічним втручанням, що спричиняє появу додаткового стресу. Для хірурга-стоматолога зайве

гаювання часу з необхідністю точного розрахунку забору матеріалу також не є привабливим чинником. Достатня кількість матеріалу та наявність остеoіндуктивної властивості ксеногенних матеріалів на різних етапах остеointegraції сприяло широкому їх використанню в імплантології.

Одним із відомих представників ксеногенних матеріалів і досить широко застосовуваним у хірургічній стоматології та імплантології є Cerabone. За твердженням фірми-виробника, перевагою його перед іншими матеріалами є тривимірна пориста структура, яка сприяє швидкому проникненню сироватки крові та білків, тривалий час становлячи резервуар для протеїнів і факторів росту, чим зумовлена його опосередкована остеoіндуктивна дія на етапі гемостазу [1].

Результати дослідження *in vitro* засвідчили наявність у його складі до 1 мг морфогенетичного протеїна кістки-2 на 1 г матеріалу, що також зумовлює остеoіндуктивну дію [3].

Клінічні дослідження університету м. Падуді визначили взаємодію цього матеріалу зі стовбуровими клітинами [2]. Результатом такої взаємодії є підтримка диференціації стовбурових клітин, прикріплених до остеобластів, що формують матрицю кісткової тканини.

Здатність до доброї васкуляризації підтверджено проведеними експериментами на мишах в університеті м. Франкфурта. Підшкірно імплантований матеріал мав включення добре васкуляризованою грануляційною тканиною без ознак інкапсуляції та запальних реакцій [4].

Наявність повної резорбції та заміщення матеріалу після резекції верхівки коренів доведено в дослідженнях на тваринах в університеті м. Тель-Авіва. Матеріал клінічно випробуваний у стоматологічній практиці з позитивними результатами під час проведення операцій синус-ліфтингу, одноетапної безпосередньої імплантації, горизонтальної аугментації, презервації лунки [5].

Зазначено безпечність його застосування завдяки відсутності будь-яких органічних

сполук. Запатентована технологія виробництва ґрунтується на технології впливу високих температур на матеріал із подальшою спеціальною обробкою її поверхні.

Дослідження остеоінтеграції із застосуванням ксеногенного остеопластичного матеріалу «Cerabone», можливо, поліпшать результати методики безпосередньої імплантації з негайним навантаженням, що підвищить рівень її широкого використання, значно скоротивши терміни лікування від постановки імплантата до встановлення ортопедичної конструкції.

Мета роботи — моделювання в експерименті направленої регенерації кісткової тканини з використанням ксеногенного остеопластичного матеріалу Cerabone фірми «Ботіс плюс» (Німеччина) з подальшим морфологічним вивченням його впливу на перебіг остеорепації.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Експериментально-морфологічна частина роботи виконана на 60 статевозрілих щурах лінії Вістар. Тварин було розподілено на дві експериментальні групи. У 1 групі (30 щурів) використовували остеопластичний матеріал «Cerabone», а 2 (30 щурів) — група контролю.

Дослідження проводили відповідно до принципів Європейської конвенції про захист хребетних тварин (Страсбург, 1986) і Загальних принципів експериментів на тваринах, схвалених I Національним конгресом із біоетики (Київ, 2001).

Тварин виводили з експерименту методом декапітації під ефірним наркозом на 30, 60 і 90 добу. Для морфологічного дослідження проводили резекцію центральної частини діяфіза стегнової кістки, включаючи ділянку дефекту з регенератором і титановим гвинтом (ВТ 1–00).

Для гістологічного дослідження матеріал фіксували в 10 % розчині нейтрального формаліну, декальцинація відбувалася сумішшю 10 % розчину нейтрального формаліну і 5 % водного розчину трихлороцтової кислоти протягом 4 днів. Після завершення спиртової

проводки матеріал піддавали парафіновій проводці. Депарафіновані зрізи товщиною 5–6 мкм фарбували гематоксином та еозинном. Нейтральні мукополісахариди (глікопротеїди) визначали за допомогою періодат-Шифф реакції за Мак-Манусом. Гістохімічну реакцію за Мак-Манусом супроводжували ферментативним контролем.

Оглядові препарати, забарвлені гематоксином та еозинном, використовували для загальної оцінки стану досліджуваних тканин. Фарбування препаратів фукселемом на еластичні волокна за Вейгертом із дофарбовуванням пікрофусином за методом Ван Гізон використовували для виявлення і диференціювання сполучнотканинних і кісткових структур. ШИК-фарбування за Мак-Манусом–Хочкисом (контроль з амілазою) використовували для виявлення нейтральних мукополісахаридів.

Кожен досліджуваний випадок піддавали оглядовій мікроскопії, під час якої оцінювали загальний характер будови кістки, а також наявність або відсутність змін, їх характер у зоні розташування імплантата й остеопластичного матеріалу, а також у прилеглих ділянках кістки.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Морфологічне вивчення ефективності остеопластичного матеріалу «Cerabone» 1 групи до 30 діб експерименту демонструвало наявність по периферії штучно створеного кісткового дефекту грануляційної тканини з численними судинами капілярного типу. Кісткова складова регенерату визначалася, хоча в цьому випадку була розвинена слабо, лише на невеликих ділянках по периметру дефекту в складі волокнистоклітинної тканини траплялися тонкі кісткові трабекули.

У 2 групі на 30 добу зберігалися запально-некротичні зміни в кістковій тканині. Ознаки остеорепації були відсутні.

У 1 групі на 60 добу експерименту під час використання остеопластичного матеріалу по периметру кісткового дефекту переважав волокнистоклітинний компонент. У регенераті

визначалися нечисленні тонкі остеοїдні трабекули. Кістковий матрикс у кістковому регенераті неоднорідний, кісткові пластини не мають паралельної орієнтації.

Кісткові лакуни з зануреними в них остеобластами й остеοцитами нечисленні. Сформовані гаверсові канали неупорядковані, невеликих розмірів і різної форми. У частині спостережень по периметру дефекту регенерат мав ознаки хондрοїдного диференціювання.

У 2 групі на 60 добу експерименту визначалася слабка репаративна активність, що полягала в малій кількості новоутворених трабекул або повній їх відсутності. По периметру кісткового дефекту був сформований невеликий за обсягом регенерат із клітинноволокнистої сполучної тканини.

На 90 добу у 1 групі після імплантації титанового імплантата й остеопластичного матеріалу «Cerabone» виявилось, що по периметру кісткового дефекту визначалася переважно грубоволокниста тканина з рідкісними переривчастими ділянками новоутвореної кісткової тканини.

У кістковій тканині за сформованих лакун із зануреними в них остеобластами й остеοцитами остеонні системи й гаверсові канали в багатьох ділянках не були сформовані або мали неупорядкований характер.

Наявність ознак незрілості кісткового регенерату: нерівномірна тинкторіальна щільність основної речовини, відсутність остеонних систем і гаверсових каналів.

У тварин із 2 групи на 90 добу репаративні процеси були виражені слабо. Регенеруюча тканина становить невеликий за обсягом волокнистоклітинний компонент і дрібні фіброзні та кісткові трабекули, а також ділянки хондрοїдного диференціювання.

ВИСНОВКИ

Результати морфологічного дослідження довели, що в разі заповнення кісткового дефекту в зоні імплантації остеопластичним матеріалом «Cerabone» фірми «Ботіс плюс» (Німеччина) у всіх строках експерименту були відсутні запальні зміни, відторгнення або алергічні реакції у відповідь на імплантацію.

Отримані морфологічні дані свідчать про те, що процес регенерації кісткової тканини з використанням остеомодифікатора «Cerabone» посилювався порівняно з 2 групою. Темпи відновлення кісткових структур і якісні характеристики новоутвореної кістки в разі використання матеріалу «Cerabone» були активнішими і з оптимальнішими морфологічними характеристиками, але до закінчення експерименту мав незавершений характер.

У 2 групі остеοнеοгенез був слабким із наявністю запальних змін, мав також незавершений характер.

Прогнозованість результатів якісної остеοінтеграції з використанням цього остеопластичного матеріалу в разі застосування методики безпосередньої імплантації з негайним навантаженням є сумнівною у зв'язку з невисокими темпами відновлення кісткових структур порівняно із 2 групою.

Цей ксеногенний остеопластичний матеріал має остеοкондуктивні й остеοіндуктивні властивості, неімуногенний і добре переноситься тканинами; матеріал біосумісний і біοінтеграційний з кістковою тканиною, а високий показник пористості матеріалу забезпечує проростання кісткової тканини, що є можливим перспективним методом для впровадження в практичній стоматології.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Касай А. Mucoderm — материал для трехмерной регенерации тканей / А. Касай // Новое в стоматологии. — 2012. — № 5. — С. 97–103.
2. In vitro culture of mesenchymal cells onto nanocrystalline hydroxyapatite coated Ti13Nb13Zr alloy / A. Bigi, N. Nicoli-Aldini, B. Bracci [et al.] // J. Biomed. Mater. Res. — 2007. — № 82 (1). — P. 213–221.
3. Laub M. Aspects of BMP-2 binding to receptors and collagen: Influence of cell senescence on receptor binding and absence of high-affinity stoichiometric binding to collagen / M. Laub, M. Chatzinikolaidou, H. P. Jennissen // Materials Science & Engineering Technology. — 2007. — P. 1019–1026.
4. Nanocrystalline hydroxyapatite bone substitute leads to sufficient bone tissue formation already after 3 months: histological and histomorphometrical analysis 3 and 6 months following human sinus cavity augmentation / S. Ghanaati, M. Barbeck, I. Willershausen [et al.] // Clin. Implant Dent. Relat. Res. — 2013. — № 15. — P. 883–892.
5. Sinus floor elevation using a sintered natural bone mineral. A histologic case report study / D. Rothamel, F. Schwarz, R. Smeets [et al.] // Deutscher Ärzte-Verlag Zahnärztl Impl. — 2011. — P. 60–70.

**КАЛЕНДАРНИЙ ПЛАН ХМАПО ПЛАТНИХ ЦИКЛІВ
СПЕЦІАЛІЗАЦІЇ Й УДОСКОНАЛЕННЯ ЛІКАРІВ НА 2018 РІК**

**КАФЕДРА СІМЕЙНОЇ МЕДИЦИНИ, НАРОДНОЇ ТА НЕТРАДИЦІЙНОЇ МЕДИЦИНИ,
САНОЛОГІЇ***Зав. кафедри проф. Шкляр С. П.**тел. 725-26-99, 093-553-26-72*

Народна та нетрадиційна медицина (лікарі лікувального профілю)	22.01–29.06
Народна та нетрадиційна медицина (для лікарів, які підтверджують звання лікар-спеціаліст)	27.08–26.09
Санологія (для лікарів лікувального, педіатричного, медико-профілактичного профілю)	27.09–27.12

КАФЕДРА ТЕРАПІЇ*Зав. кафедри проф. Березняков І. Г.**тел. 725-09-47; 725-09-40*

Терапія (для лікарів, які атестуються на II, I, вищу категорії)	29.05–27.06
Терапія (для лікарів, які атестуються на II, I, вищу категорії)	03.09–02.10
Терапія (для лікарів, які атестуються на II, I, вищу категорії)	21.11–20.12

КАФЕДРА ТЕРАПІЇ, РЕВМАТОЛОГІЇ ТА КЛІНІЧНОЇ ФАРМАКОЛОГІЇ*Зав. кафедри проф. Опарін О. А.**тел. 706-46-17; 725-06-20*

Внутрішні хвороби. Випуск 2016 р.	01.02–29.06
Внутрішні хвороби. Випуск 2018 р.	03.09–31.12