

## Огляди

УДК 616.716.8-018-072-089.843

А. М. Потапчук, д-р мед. наук,  
І. Я. Ломницький, д-р мед. наук,  
К. М. Косенко, д-р мед. наук, О. М. Сенніков

Ужгородський національний університет,  
Інститут стоматології АМН України

### КОНЦЕПТУАЛЬНА МОДЕЛЬ ВЗАЄМОЗВ'ЯЗКУ МІЖ КІСТКОВОЮ ТКАНИНОЮ ТА БІОАКТИВНОЮ КЕРАМІКОЮ

Незважаючи на те, що в останні роки в імплантології та щелепно-лицевій хірургії посідають певне місце кальцій-фосфатні кераміки, на сьогодні не повністю з'ясована природа процесів кісткового загоєння імплантатів з біокерамічним покриттям, і недостатньо обґрунтований механізм біологічних ефектів, які забезпечують лікувальну дію цих керамік, не визначений механізм формування кісткової тканини навколо гідроксиапатитної кераміки та процеси їх взаємної остеоінтеграції.

Аналіз та узагальнення результатів огляду літератури та проведених нами експериментальних досліджень з вивчення морфологічних особливостей перебудови кількості тканини при пластиці дефектів композиціями на основі гідроксиапатиту (ГА) з різними зв'язуючими субстанціями, та титанових імплантатів з градієнтним біокерамічним покриттям [1-4] дозволили нам концептуально пояснити механізм взаємозв'язку між кістковою тканиною та ГА, про остеоіндуктивні властивості ГА та місце і роль біодеградації в цьому процесі.

Як відомо, *in vitro* ГА розчиняється у кислому середовищі з локальним підвищенням у мікрооточенні іонів  $Ca^{2+}$  та  $HPO_4^{2-}$ . При детальній імплантації на початковому етапі (з першої доби), у зоні імплантації відмічається запальна реакція, з якою пов'язано зниження рН оточуючого ГА середовища. У цей час, як показують наші дослідження, у зоні дефекту виявляються клітини лімфоїдного ряду, сегментоядерні нейтрофільні лейкоцити, чисельні клітини моноцитарно-макрофагального ряду. Вони починають активно поглинати детрит загинувших клітин. Поряд з такими клітинами поблизу ГА відмічали і велику щільність клітин фібробластичного ряду та остеобластичного характеру.

Електронномікроскопічний аналіз структурної організації цих клітин свідчить про їхню високу біосинтетичну активність – у цитоплазмі виявляли добре розвинуту систему ендоплазматичної сітки, комплекс Гольджі, численні мітохондрії. Активний перебіг метаболічних процесів у оточуючих імплантат клітинах також сприяв зниженню рН позаклітинного середовища. У кислому мікрооточенні *in vivo*, як і *in vitro* відбувається хімічне розчинення ГА кераміки і вихід у оточуюче середовище іонів кальцію, фосфатів та гідроксильних груп. Дослідженнями [5] встановлено, що при імплантації склад і структура ГА міняються, а процес розчинення кераміки у біологічному середовищі – динамічний, нестійкий. На поверхні ГА постійно відбуваються зворотні процеси преципітації іонів, що призводить до утворення відмінних від вихідного складу сполуки з'єднань – аморфний кальцій-фосфат, кальцій-дефіцитний апатит та формування багатого на кальцій та фосфор шару, котрий (як показують дослідження [6]) є дуже активним. Є дані про те, що у біологічному середовищі, на поверхні кристалічних структур існує електронний подвійний шар, який з'єднує воду, утворюється поляризований

моношар [7]. Він суттєво впливає на функцію мембран клітин, що оточують цей матеріал [8].

Тобто при дентальній імплантації вже у ранньому післяопераційному періоді, завдяки активному перебігу фізико-хімічних реакцій у поверхневому шарі ГА, створюються сприятливі умови для взаємодії клітин з керамічним матеріалом. Моно- і полінуклеарні фагоцити, стромальні клітини фібробластичного та остеобластичного типів, ретикулярні клітини та клітини кісткового мозку, які знаходяться у мікрооточенні ГА, виявляють високу адгезію до поляризованого водного моношару, приєднуючись до його поверхні. Клітини сприймають ГА як кісткову матрицю, і диференціація остеогенних попередників відбувається поблизу та безпосередньо на поверхні ГА, про що свідчить наявність вже на 3-ю добу після імплантації численних пре- та остеобластів у безпосередній близькості до ГА. Наявність поблизу ГА значної щільності глікозаміногліканів, протеогліканів, колагенових фібрил вказує на високу біосинтетичну активність остеогенних клітин. Очевидно, що дані клітини секретують і інші компоненти позаклітинного матриксу – неколагенові білки, які є позиційними регуляторами: остеопонтин, остеонектин, остеокальцин, фібриноген. Вони можуть адсорбуватися на сформованому при хімічному розчиненні ГА карбонатному шарі і проникати глибоко у пори керамічного матеріалу [9]. Саме ці молекули і створюють на поверхні ГА кераміки електроннощільний шар, до якого приєднуються клітини та колагенові фібрили.

Як встановлено нашими дослідженнями, численні остеоласти розташовуються безпосередньо на керамічному матеріалі. Прикріплюючись до поверхні керамічного матеріалу остеоласти можуть за рахунок фокальних контактів плазматичних мембран, що мають рецептори, які взаємодіють з усталеною пептидною послідовністю білків, що можуть бути адсорбовані на поверхні імплантата. Колагенові фібрили також розташовувалися у безпосередній близькості до ГА. Їх приєднання до керамічного матеріалу могло відбуватися за рахунок з'єднання з остеопонтином, адсорбованим поверхневим шаром ГА. Зв'язок остеопонтину з колагеновими фібрилами добре відомий [7].

У подальшому колагенові фібрили покриваються кристалами ГА, які з'являються в оточуючому середовищі як за рахунок хімічних процесів – преципітації та іонного обміну (як показали наші сумісні дослідження [5]), так і за рахунок процесів мінералізації, що може бути обумовлено матриксними міхурцями. Мембрани матриксних міхурців створюють замкнене середовище для кумуляції іонів кальцію та фосфатів, які спочатку перетворюються на аморфні фосфати кальцію, а потім на апатити. На роль вказаних компонентів у мінералізації кісткового матриксу вказують Buckwalter J.A. et al. (1995) [8], Osborn J.F. (1980) [10].

Ми спостерігали наявність поблизу ГА кераміки численних остеокластів та макрофагів, з якими пов'язуємо інший процес – біодеградацію. Вже на 3-ю добу поблизу поверхні ГА виявлялися остеокласти, численні вирости, цитоплазми яких були спрямовані до ГА.

Через мембрану остеокластів секретується декілька типів продуктів, котрі можуть приводити до деструкції матеріалів: іони водню – продукт діяльності вугільної ангідраза; різні лізосомальні та нелізосомальні ферменти, кисневі вільні радикали, які зумовлюють закислення середовища у відокремленому остеокластами просторі.

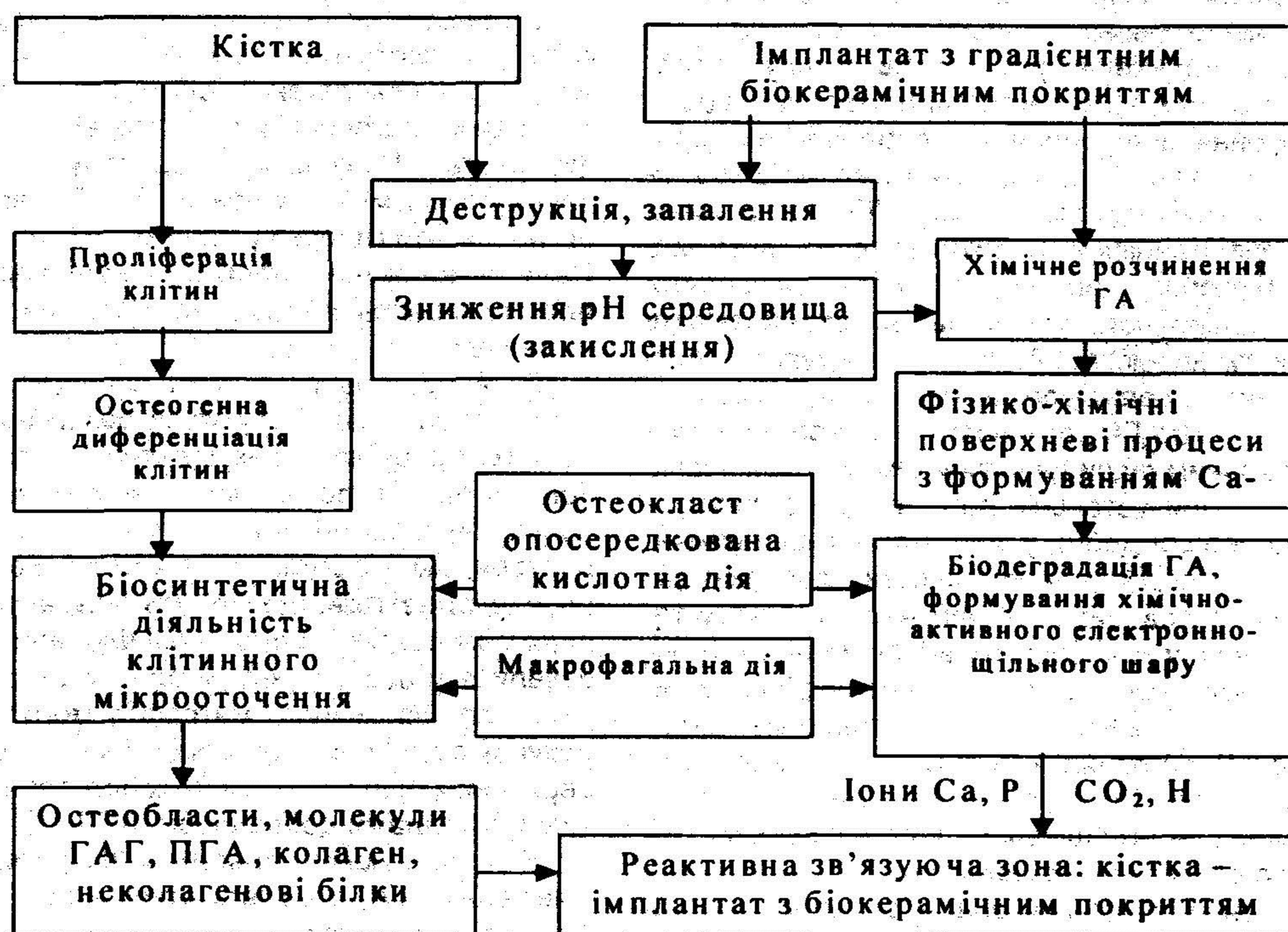
Відмічені нами у цитоплазмі остеокластів численні вакуолі з кристалами, електроннощільним та пухким матеріалом є, на нашу думку, відображенням різних етапів розщеплення мінералів імплантата. Вивільнений в результаті реакції кальцій переноситься у цитоплазмі остеокластів за системою мітохондрії-периферичні вакуолі і виводиться у міжклітинне середовище, звідки він може поступати до кровоносного русла або у зони мінералізації кісткового матриксу. Згідно з сучасними уявленнями [8, 9], кальцій в іонізованому стані є безпосереднім регулятором початку транскрипції мРНК та синтезу білка.

У біодеградації ГА брали участь і інші клітини. Протягом проведеного дослідження поверхня ГА змінювалася, і по периметру імплантатів виявлялися численні малі й великі заглибини з розташованими в них макрофагами. У цитоплазмі таких клітин виявлялися частинки кераміки.

Фагоцитоз керамічних частинок розміром 5-6 мкм міг здійснюватися також нейтрофільними лейкоцитами та ендотеліальними клітинами.

Таким чином, на основі проведеного дослідження можна стверджувати, що біоактивність ГА зумовлюється як фізико-хімічними поверхневими реакціями з утворенням поляризованого електроннощільного Ca-P шару, так і клітинно-опосередкованими процесами, в результаті чого електроннощільний шар збагачується макромолекулами, які синтезують клітини: глікозаміногліканами, протеогліканами, колагеновими та неколагеновими білками (позиційними регуляторами: остеопонтин, остеоонектин, остеокальцин, фібриноген). Перебіг цих процесів і зумовлює утворення не просто контакту між керамікою та кістковою тканиною, яка формується, а їхню взаємодію – обмін іонами, що має місце при хімічних реакціях.

Концептуальна модель формування "зв'язуючої реактивної зони" на межі кістка – імплантат з градієнтним біокерамічним покриттям



Завдяки такому біодинамічному процесу остеогенна диференціація клітин, їх функціонування, утворення остеоїда, який з часом мінералізується, спостерігається безпосередньо на поверхні біокерамічного матеріалу, без будь-якого прошарку сполучної тканини.

Своє уявлення про взаємозв'язок ГА та новоутвореною кістковою тканиною, що ґрунтується на одержаних результатах та даних літератури, ми виклали у концептуальній схемі-моделі формування контактної – зв'язуючої зони "кістка – гідроксиапатит", яка подана нижче. Зв'язуюча реактивна зона між керамікою та кістковою тканиною була характерна тільки для градієнтного та двошарового покриття, тобто для тих покриттів, які мали у своєму складі біоактивну кераміку – гідроксиапатит.

Список літератури

1. Малишкіна С. В., Поталчук А. М. Цитологічні особливості мікрооточення гідроксиапатитної кераміки при імплантації у кістку //Шпитальна хірургія. – 2000. – №3. – С.27-31.
2. Поталчук А. М. Експериментальна оцінка остеоіндуктив-

них властивостей біокерамічного покриття на титанових імплантатах //Новини стоматології. – 1997. – №4. – С.59-62.

3. Поталчук А. М. Вплив біогенної пасти на основі гідроксиапатиту на перебудову кісткової тканини в лунці видаленого зуба //Науковий вісник Ужгородського університету. Серія „Медицина”. – 1998. – Вип.5. – С.52-54.

4. Potapchuk A. Effect of hydroxyapatite – based biogenic paste on reconstruction of osseous tissue in socket of extracted tooth // School of Fundamental Medicine Journal. – 1998. – Vol.4, N 2. – P.22-23.

5. Малышкіна С. В., Дедух Н. В., Грунтовский Г. Х. Кладченко Л. О., Поталчук А. М. и др. Морфологические особенности перестройки костной ткани при пластике дефекта гидроксиапатитной керамикой //Ортопедия, травматология и протезирование. – 1998. – №2. – С.110-114.

6. Келер С., Бергер Г., Штайнборн Г. Керамический фосфат кальция Mediceram-R, рассасывающийся биоактивный заместитель кости для лечения одонтогенных кист.- Acta Chirurg. Plast. – 1986. – V.28, №1. – P.122-125.

7. Аврунин А. С., Корнилов Н. В., Суханов А. В. Позиционные регуляторы костной ткани – основа ауторегуляторного механизма развития и воспроизведения остеопороза //Морфология. 1998. – №4. – С.7-11.

8. Buckwalter J. A., Glimcher M. J., Cooper R. R. Bone biology (Part 1. Structure, blood supply, cells, matrix and mineralization) // J. Bone Joint Surg. - 1995. - Vol. 77-A. - № 8. - P. 1256-1275.

9. Garsia A., Ducheyne P., Boettiger D. Effect of surface reaction stage on fibronectin-mediated adhesion of osteoblast-like cells to bioactive glass // J. Biomed. Mater. Res. - 1998. - V. 40, № 1. - P. 48-56.

10. Филипенко В. А., Кладченко Л. А., Тимченко И. Б. Роль материалов и биомплантационных покрытий в развитии проблемы эндопротезирования // Ортопед., травматол. и протезиров. - 1988. - № 3. - С. 47-53.

11. Potapchuk A. M., Sharkany J., Gorzov I., Sichka M. Comparative characteristics Of the process of osteointegration of implants with bioactive coatings // International multidisciplinary conference. - Baia Mare. - 1997. - P. 141-144.

12. Potapchuk A. M. Peculiarities in bone tissue reconstruction near surface of implants with different ceramic coatings // 12<sup>th</sup> Congress of the prosthetic society and 3rd Congress of the Society of dental implantology of the Hungarian dental association. - Szeged (Hungary). - 1997. - P. 55.

13. Потопчук А. М. Остеорепація дефектів щелеп в умовах імплантації гідроксилапатитної кераміки „КЕРГАП” // Вісник стоматології. - 1998. - № 2. - С. 19-21.

14. Osborn J. F. Hydroxylapatit keramik - ein osteotropen Werkstoff fur den knochenersatz // Fortschritte Kiefer und Gesichts - Chirurgie. Thieme, Stuttgart. - 1980. - Bd. 28. - S. 37-40.

15. Потопчук А. М. Біоактивні градієнтні керамічні покриття для ендооссальних імплантів // Ортопедія, травматологія і протезування. - 1998. - № 3. - С. 34-38.

16. Sharkany J. P., Potapchuk A. M., Horzov I. P. Osteotropic gradient ceramic coatings on the metallic implants // 12<sup>th</sup> Congress of the prosthetic society and 3rd Congress of the Society of dental implantology of the Hungarian dental association. - Szeged (Hungary). - 1997. - P. 67.

Надійшла 10.04.01.

Адреса для листування: 88000, м. Ужгород, УНУ, вул. Соборна, 39/110.