

## ОГЛЯДИ

А. М. Потапчук

### КАЛЬЦІЙ-ФОСФАТНІ КЕРАМІКИ - РІЗНОВИД СТОМАТОЛОГІЧНИХ МАТЕРІАЛІВ

Ужгородський державний університет

Розвиток стоматології на сучасному етапі відзначається чималими успіхами, які пов'язані з впровадженням в медичну науку і практику теоретично-експериментальних досягнень суміжних наук, зокрема, матеріалознавства. Відомо, яку важливу роль відіграла аутогенна кісткова трансплантація, проте на сьогодні на перше місце виходять нові матеріали, зокрема керамічні – на основі гідроксиапатиту (ГА) та трикальційфосфату (ТКФ).

Перше повідомлення про застосування біоактивної кераміки на основі ГА як стимулятора остеогенезу, з'явилося в 1920 році [13]. Дослідження цих матеріалів було започатковано у 60-х роках. В 1963 р. у роботі L. Smith [62] був представлений аналіз вивчення імплантатів з різних видів керамік як замінників кістки. Тепер ці розробки одержали новий якісний виток, що дало змогу розширити уявлення про вплив біоактивних керамік на оточуючі їх тканини, сформувавши можливі аспекти використання в медицині, в тому числі – і в стоматології.

Кальцій-фосфатні кераміки широко використовуються як кісткові субстанції, у зв'язку з тим, що вони мають близький до кістки елементний склад. Серед них найбільш розповсюджені кераміки з співвідношенням Са і Р від 1,5 до 1,67, що відповідає ТКФ і ГА.

З відомого арсеналу керамічних матеріалів (корундова кераміка, склокераміка, кальцій-фосфатні кераміки та ін.) [46] в стоматології випробовуються кальцій-фосфатні кераміки.

Аспекти їхнього використання різноманітні – при заміщенні дефектів зубних рядів, хірургічному лікуванні пародонтиту, закритті кісткових дефектів після цистектомії, як стимуляторів остеогенезу при травматичному ушкодженні нижньої щелепи, при реконструкції атрофованого альвеолярного гребня. В останньому випадку, використання імплантатів з ГА дає перевагу порівняно з кістковою пластикою, дозволяючи підтримувати висоту альвеолярного гребня протягом тривалого часу [1,5,7,10,21].

ГА в медицині і, в тому числі в стоматології, використовується у вигляді монолітних і пористих зразків, гранул різних розмірів, як покриття на металеві імплантати. Доведено, що властивості ГА залежать від умов синтезу, в першу чергу – температурного режиму. ГА, який було синтезовано при кімнатній температурі, характеризується високими сорбційними властивостями та резорбційністю. Високотемпературний керамічний матеріал – стійкий до факторів біологічного оточення.

Великий вплив на властивості керамічного матеріалу мають різні добавки – іони металів. ТКФ кераміки у чистому вигляді дотепер практично використовуються лише при експериментальних дослідженнях. Відомі одиничні клінічні розробки, де ТКФ застосовується як додаток до ГА кераміки.

Існуючі огляди літератури висвітлюють окремі аспекти використання керамічних матеріалів в стоматології [2,3,6]. Проте відсутня теоретична база, яка б дозволяла на основі розкриття біологічних ефектів дії біокерамік на кістку, обґрунтувати напрямки диференційованого клінічного застосування керамічних матеріалів у стоматології.

Мета огляду – аналіз даних з проблеми кісткової керамопластики і механізмів біологічної взаємодії керамічних імплантатів та кісткової тканини.

**Гідроксиапатит.** Перша проблема, з якою зустрічається дослідник і лікар, використовуючи ГА при наукових розробках чи лікуванні, це велика різноманітність матеріалів, які об'єднані під назвою "гідроксиапатит". Методами дифрактометрії і електронної мікроскопії показано, що ГА має різні фізико-хімічні характеристики фазових станів залежно від умов синтезу [2,14,35,41,43,44].

Так, при проведенні синтезу при кімнатній температурі, ГА характеризується низькою кристалічністю. Він має високі сорбційні властивості і легко резорбується у біологічних середовищах [8,45,56]. Застосовуючи такі форми ГА, хірург має можливість у короткі терміни досягти заживлення кісткових дефектів на ос-



нові стимуляції репаративних потенцій кісткової тканини. При цьому відбувається поступова біодеградація ГА і заміщення його новоутвореною кісткою. Цьому сприяє насичення середовища кальцієм і фосфором, які вивільнюються при резорбції ГА [55]. Особливо швидко іде процес перебудови імплантату з утворенням кісткової тканини при спільному використанні керамічних матеріалів і різноманітних біологічно активних речовин [52].

ГА у конденсаційно-кристалічній формі (низькотемпературна щільна кераміка) хімічно стабільний, практично нерозчинний у воді та має надзвичайно низьку розчинність у біологічних середовищах [12]. Щільність блоків такого виду ГА кераміки можна довести практично до максимального (теоретично розрахованого) значення щільності компактної кераміки – 3,16 г/см<sup>3</sup>, що дуже важливо при тривалих навантаженнях [65].

Матеріал з такими властивостями використовують для виготовлення ендопротезів при заміщенні чималих по довжині ушкоджень кісток, зубному протезуванні, досягаючи при цьому не тільки відновлення форми кісткового органу, а і його функціональної спроможності [32,36,51].

Порошкоподібний ГА, залежно від методики синтезу, може бути аморфним, полікристалічним і з низькою мірою кристалічності. Дрібнодисперсний ГА хімічно інертний і має низьку розчинність у воді, високу сорбційну активність [40]. Така форма ГА використовується останнім часом у вигляді наповнювача при виготовленні керамічних паст "Остім" [10].

Структурна організація кристалів кераміки впливає на процеси її перебудови у кістковій тканині. У зв'язку з цим для розуміння біологічної активності керамічного матеріалу необхідно знати його хімічний склад і кристалічну будову.

Рентгеноструктурний аналіз показує, що більшість комерційних препаратів ГА не є чистими речовинами. Так, "Остеоген" (розчинний ГА) являє собою суміш дрібнокристалічного апатиту з дікальційфосфатом. "Сферичний ГА" – є бета-ТКФ з невеликим вмістом ГА. Гідроксиапатитна біокераміка "Апокерам" є суміш ГА з бета-ТКФ [44].

ГА є структурним аналогом мінерального компонента кісткової тканини і має унікальну біологічну спорідненість при імплантації у кістку. Для нього характерна відсутність сполучної тканини, що звичайно формується навколо чужорідного тіла (металевого чи пластмасового імплантату). Процес остеогенезу

здійснюється безпосередньо на поверхні керамічного матеріалу і оцінюється авторами як остеотропна властивість біоактивного ГА [31,53,66].

В літературі надані тканинні, клітинні та субклітинні докази взаємодії кістки та ГА [20, 39]. Так, встановлено, що остеобласти в культурі тканини щільно прикріплюються до поверхні ГА за рахунок утворення фокальних контактів плазматичної мембрани [63]. При цьому вони зберігають біосинтетичну активність, виділяючи компоненти органічного матриксу – глікозаміноглікани, колаген, остеопонтін та інш. [67]. Утворення колагенових волокон спостерігається на поверхні ГА. Їх мінералізація проходить як за рахунок процесу преципітації кристалів ГА та іонного обміну, так і за рахунок везикул матриксу [24,51].

Засобами електронної мікроскопії був доведений прямий контакт між кристалами ГА кісткової тканини та кристалами ГА імплантату [19,22].

У літературі розглядаються 2 механізми утворення кісткової тканини в умовах імплантації ГА. Перший – заснований на спостереженнях, які підтверджують, що джерелом регенерації є камбіальні клітини ендоста, кісткового мозку та інш. В експериментах на тваринах [54,55] було показано, що кісткові клітини утворюють компоненти міжклітинного матриксу, включаючи мінеральний компонент (ГА) безпосередньо з матеріалу імплантату внаслідок хімічних реакцій, які відбуваються. Саме це і забезпечує біоактивним керамікам їхню властивість біодеградувати у кістковій тканині. Ця властивість дозволяє розглядати ГА як "депо кальцію" при ремоделюванні кісткової тканини [15,23,66].

Інший, альтернативний, механізм відновного утворення кісткової тканини навколо ГА керамік, припускає, що кристали гідроксиапатиту є "ловушками" біологічно активних речовин, зокрема, морфогенетичного білка, значення якого у стимуляції остеогенезу доведено [2,64]. В основу механізму кісткоутворення покладені спостереження авторів з кінетики формування остеоїда навколо фрагментів дентина і гранул ГА. Показано, що найбільш активний процес кісткоутворення спостерігався навколо фрагментів дентину, які мали в своєму складі морфогенетичний білок; дещо в меншій мірі – навколо ГА, які, по припущенню авторів, "притягують" морфологічні білки.

Відзначене явище було характерним як для ГА, який резорбується, так і для форм ГА, які не мають такої властивості, проте в різні



терміни спостереження. Було показано [4,60], що утворення кістки на кордоні ГА проходить більш інтенсивно поблизу джерел остеогенного росту (кістковий мозок, ендостальна частина кістки). При віддаленні від них (особливо з продовженням терміну), інтенсивність кісткової регенерації знижується. Тому, великі кісткові дефекти при заповненні їх гранулами кераміки заживають більш повільно, ніж при використанні імплантату у вигляді блока ГА, який може резорбуватися або при поєднанні гранул ГА із аутотрансплантатами губчастої кісткової тканини для реконструкції альвеолярного гребня, форми нижньої щелепи [38].

Необхідно вказати на важливість підбору величин гранул ГА, який використовується для імплантації. Так, показано, що при заповненні кісткових дефектів ГА з порами розмірами біля 100 мкм, площа новоутвореної кісткової тканини через 12 тижнів перевищувала удвічі таку ж в дефектах контрольних тварин [11,47].

Використовуючи подібний гранулят ГА при хірургічному лікуванні вогнищ деструкції і кісткових дефектів у альвеолярному гребні, встановлено їх швидке і повне заживлення. Треба відзначити, що при імплантації пористих гранул ГА спостерігається більш виражений процес кісткового утворення, ніж при використанні компактних гранул. У тому разі, якщо використовували гранули менші за 25 мкм, спостерігалось стимулювання кісткової резорбції за рахунок утилізації керамічних часточок активними макрофагами.

Раніше показано, що активність макрофагів підвищується при поглинанні часточок латекса [50]. При цьому активізується і резорбція кістки, яка в 15 разів перевищує резорбцію з участю неактивованих макрофагів. Таке явище було продемонстровано у культурі тканини при культивуванні макрофагів і часточок металу [58]. Механізм активації макрофагів необхідно враховувати при виборі гранулярних форм керамік для створення композитів.

У стоматології ГА використовується не тільки у вигляді гранул, порошка і блоків щільних керамік. В медичній практиці часто виникає необхідність у застосуванні пористих керамічних імплантатів. При наявності необхідної механічної міцності пориста структура містить певну кількість пор, що створює сприятливі умови для циркуляції інтерстиціальної рідини і проростання кісткової ткани-

більше [18,32]. При цьому, при збільшенні діаметру пор характеристики міцності керамік знижуються [69]. Компенсація падіння характеристик міцності може бути досягнута за рахунок насичення зразків пластиком, який розчиняється у інтерстиціальній рідині. Таким чином можна збільшити показники міцності в 2-3 рази.

Імплантати з пористої кераміки, яка резорбується, можуть слугувати як опорним каркасом, так і джерелом кальцію і фосфору при заміщенні кісткової тканини. Позитивною властивістю пористих керамік є те, що швидкість формування кісткової тканини навколо них значно вища, ніж поблизу монолітних [33]. При дослідженні процесу кісткоутворення в пористих кераміках з порами різної величини було показано, що інтенсивність кісткоутворення найбільш висока у порах діаметром 90-180 мкм [37]. Відхилення в сторону зменшення або збільшення величини пор приводило до різкого зниження процесу остеогенезу.

Найбільш інтенсивно процеси кісткоутворення проходили протягом першого місяця, після цього вони помітно знижувались [27]. R. Bucholz [16] показав, що при використанні пористих кальційфосфатних керамік має значення і напрямок розташування пор в імплантаті.

Одним з перспективних напрямків використання кальцій-фосфатних керамік є заміщення гідроксильних груп у молекулі ГА різними іонами, які надають ГА нові властивості. Так, є публікації про використання ГА з заміщенням іоном F гідроксильної групи. Застосування таких форм ГА пов'язане з добре відомим значенням F в профілактиці карієсу зубів [9].

Впровадження існуючих на сьогодні гідроксиапатитних керамік в стоматологію стримується недостатньо високими характеристиками їхньої міцності. Ведуться пошуки підвищення міцності шляхом введення в ГА (при заміщенні гідроксильної групи) – іонів магнію, стронцію, барію, заліза і хлору.

Проте, питання перебудови кісткової тканини в умовах вживання ГА при заміщенні в його молекулі окремих гідроксильних груп іонами металів потребує подальших розробок.

Незважаючи на чималу питому вагу позитивних результатів, наведених в експериментальних дослідженнях і клінічних випробуваннях ГА, в літературі є і незадовільні результати.

Так, при піднадкістковому введенні ГА для реконструкції гребня альвеолярного відростка, у віддалений період (1-3 роки) визначена резорбція і міграція імплантата [48,

кереміки відрізняються за величиною пор в межах 90-600 мкм) і яка може досягати 50% і



59], некротичні зміни тканин над ним, запалення, розбіжність швів, болісний синдром [34]. При цьому в останньому спостереженні мала місце адгезія кісткової тканини і керамічного матеріалу за рахунок заповнення пор кістковою тканиною.

**Трикальційфосфат.** Іншою різноманітністю кальцій-фосфатних керамік є ТКФ. Оптимальним складом ТКФ вважається співвідношення СаО і РО – 3:1 [42]. ТКФ такого складу характеризується більш високою кінетикою розсмоктування у порівнянні з ГА [17,49], який також має розсмоктувальні властивості. Проте, при оцінці інших співвідношень (2:1 і 4:1) показано, що зразки з них мало резорбуються [42].

Для ТКФ характерні практично всі вищезгадані для ГА властивості – висока біосумісність, остеотропність, резорбційність [59,68]. Додаткове введення різних хімічних елементів може істотно знизити ці властивості [30]. Характеристики міцності, як і у ГА, пов'язані з розміром пор, чи відсотком пористості і, в основному, недостатні, щоб витримувати великі механічні навантаження.

Вважається можливим вживання цього матеріалу для заповнення кісткових кіст, дефектів після вилучення пухлин, деструктивних порожнин довгих кісток і тіл хребців [29]. Проте пропозицій щодо використання у стоматології – не знайдено. Є лише невелика кількість експериментальних досліджень.

Eikenrauller J. [26] показав, що при імплантації дрібногранулярного ТКФ у дефект щелепи діаметром 4-5 мм, вже до 4-го тижня керамічний матеріал повністю біодеградує і зона дефекту заміщується новоутвореною кістковою тканиною.

Порівняльний аналіз перебудови ТКФ і аутокістки виявив, що місце імплантації кераміки в тілі хребця кролика заміщується кісткою швидше (через 6 тижнів), ніж у контролі, де використовували аутокістку. Через 6 тижнів у дефекті виявлялись лише вогнища кісткової та фіброзної тканин [29]. ТКФ може бути використаний як добавка до ГА в різних співвідношеннях.

**Біфазна кераміка на основі ТКФ та ГА.** До біфазних керамік відносяться матеріали, які включають ГА і бета-ТКФ в певних співвідношеннях. Перевагою цього виду матеріалу є поєднання властивостей міцності (за рахунок ГА) і можливість формування депо кальцію (за рахунок біодеградації ТКФ). Залежно від мети і завдань, дослідник має можливість створення біфазних керамік з заданими властивостями.

У літературі є дані щодо вивчення перебудови кісткової тканини в умовах використання макропористої біфазної кальцій-фосфатної кераміки – при співвідношенні ТКФ і ГА 35:65 [30]. Біодеградація керамічного матеріалу була більш виражена у 1-й місяць спостереження. Зі збільшенням терміну – відзначено уповільнення.

При збільшенні в складі керамічного матеріалу ТКФ, швидкість біодеградації збільшувалась до 47% від площі імплантату [61]. При необхідності швидкість біодеградації можна регулювати і вона може досягати 85% [25]. Поряд з процесом біодеградації, спостерігали формування в порах керамічного матеріалу пластинчастої кісткової тканини.

Біфазна кераміка має остеогені і остеотропні властивості: стимулює зростання і диференціювання клітинної бластемі.

Порівняльний аналіз перебудови біфазної кераміки і алотрансплантатів, показав, що формування кісткової тканини спостерігалось у більш ранній термін в умовах імплантації керамічного матеріалу [57,63].

**Висновок.** Застосування біоактивних керамік відкрило новий етап у імпланталогії, оскільки розширило можливості біосумісності матеріалу імплантата і кісткової тканини, а також сприяло розробці нових хірургічних засобів лікування кістково-деструктивних захворювань.

Особливі властивості цих матеріалів, зокрема, висока спорідненість з кістковою тканиною, визначили їхнє використання як стимуляторів процесів остеогенезу, джерел кальцію та фосфору при репаративній регенерації для заміщення дефектів кісток і суглобів.

Новим значним напрямком у стоматології є розробка композитних матеріалів та паст на основі гідроксиапатиту, які проявляють остеоіндуктивні властивості, стимулюють репаративний процес, інгібують запальний процес, а також сприяють більш щільному утриманню імплантату у кістці за рахунок високих остеointegraційних потенцій. Цей напрямок досліджень бачиться нам перспективним і потребує подальшого розвитку.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Балин В. Н., Черныш В. Ф., Ковалевский А. М., Иорданишвили А. К. // Стоматология. -1996. -N 5. -С. 45-49.
2. Безруков В. М., Григорьян А. С. // Стоматология -1996. - № 5. - С. 7-11.
3. Гончаров И. Ю., Базикян Э. А., Ушаков А. И. //Стоматология. - 1996. - N 5. - С 42-44.
4. Григорьян А. С., Байматов М. Б., Рудько В. П.



28. – S. 37-40.

55. Osborn J. F., Nevesely H. //Biomaterials. – Wiley, New-York, 1980. – P. 51-58.

56. Pauntard F. Q. // New Trends in Bioinorganio Chemistry.- London, 1978. – P. 261-354.

57. Passuti N., Dacuisi G., Rogez J.M., Martin S. et al. // Clin. Orthop. – 1989. – Vol. 248. – P. 169-176.

58. Rae T. //J. Bone Jt. Surg. - 1975. - Vol. 57-B. - P. 444-450.

59. Rencoy W., Hoogendoorn H., Visser V. et al. // Clin. Orthop. - 1985. - Vol. 197. -P.272-301.

60. Ricci J. L., Spivak J. M., Alexander H. et al. // Bull. Hosp. Jt. Dis. - 1989. -Vol. 49, -№ 2. - P. 178-191.

61. Shimazaki K. Mjoney V. J. // Orthop. Res. - 1985. - № 3. - P. 301-310.

62. Smith L. // Arch. Surg. – 1963. – Vol. 87. – P. 653-661.

63. Suominen E. A. , Aho A. J., Juhanoja J. H. //

Intern. Orthop. - 1995. - № 19. - P. 167-173.

64. Stevenson S., Cunningham N., Toth J. et al. //J Bone Jt. Surg. -1994. -Vol. 76-A. -P. 1676-1691.

65. Thomas K. A., Kay J. F., Cook S. D., Jarcho M. //J. Biomed. Mater. Res. - 1987-Vol. 21. - P. 1395,

66. Tracy B. M., Doremus R. H. //J. Biomed. Mater. Res. – 1984. - Vol. 18. - P. 719-726.

67. Uchida A., Nade S., Cartney E., Ching. W. // J. Orthop. Res. -1985. - № 3. - 65 p.

68. Winter M., Griss P., Grook K., et al. //Biomaterials. – 1981. - №2. – P. 153-165.

69. Witterberg R. H., Moeller J., Shea M., White A. A. et al. //Spine. – 1990. – Vol. 15, №10. – P. 150-156.

Поступила 15.01.97.