

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНО-ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2012

УДК 615.272.2.03:616.71-018

А. Н. Гурин¹, Ю. А. Петрович², В. С. Комлев³, И. В. Фадеева³, С. М. Баринов³

ОКТАКАЛЬЦИЙ ФОСФАТ. МЕТАСТАБИЛЬНАЯ ФАЗА МИНЕРАЛИЗАЦИИ БИОЛОГИЧЕСКИХ АПАТИТОВ

¹Центральный научно-исследовательский институт стоматологии и челюстно-лицевой хирургии (119991, г. Москва, ул. Тимура Фрунзе, д. 16); ²Московский государственный медико-стоматологический университет (127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 21); ³Институт металлургии и материаловедения им. А. А. Байкова РАН (119991, г. Москва, Ленинский пр., д. 49)

Представлен обзор литературы и собственные исследования структуры, синтеза и гидролиза, участия в процессах минерализации костной ткани и твердых тканей зуба октакальций фосфата. Обсуждается возможность применения октакальций фосфата в качестве остеопластического материала для ускорения регенерации костных тканей.

Ключевые слова: октакальций фосфат, остеопластический материал, прекурсор, минерализация, фосфат кальция

OCTACALCIUM PHOSPHATE. THE METASTABLE PHASE OF MINERALIZATION OF ORGANIC APATITES

Gurin A.N., Petrovich Yu.A., Komlev V.S., Fadeeva I.V., Barinov S.M.

This report presents a review of the literature and original investigations of the authors concerning the structure, synthesis and hydrolysis of octacalcium phosphate as well as its participation in biomineralization of the bone and hard dental tissues. The possibilities of using this new synthetic bone scaffold as an osteoplastic material for the acceleration of bony tissue regeneration are discussed.

Key words: octacalcium phosphate, precursor, bone scaffold, biomineralization, calcium phosphate

Снижение сроков реабилитации больных после хирургических вмешательств является важной и всегда актуальной задачей. Основная цель разработок – достижение максимального соответствия свойств тканей, образующихся de novo.

Перспективна для этой цели пористая кальций-фосфатная керамика, поскольку минеральная составляющая костной ткани представлена в основном биологическим апатитом (БАП) $(Ca, Na, Mg)_{10}(PO_4)_6(OH, F, Cl)$. Больше внимания уделяется бифазной керамике в системе гидроксипатит-трикальцийфосфат (ГАП-ТКФ), карбонатсодержащего гидроксипатита (КГАП) и октакальциевого фосфата (ОКФ) [21]. Последнему в нашей стране [1] и за рубежом [55] уделяется много внимания. ОКФ является метастабильной фазой, прекурсором (предшественником) в формировании БАП. Данный обзор посвящен физико-химическим свойствам прекурсора ОКФ как необходимой метастабильной фазы в формировании БАП.

Структура октакальций фосфата

Стехиометрический состав ОКФ соответствует формуле $Ca_8(HPO_4)_2(PO_4)_6 \cdot 5H_2O$ с атомарным соотношением $Ca/P = 1,33$. Структура ОКФ имеет слои, схожие со слоями ГАП (слой А), разделенные гидратированными слоями (слой В), содержащими молекулы воды [12]. ОКФ является термодинамически метастабильной полиморфной модификацией ГАП [45]. Слои В содержат 2 типа групп $(HPO_4)^{2-}$, одна из которых соединена со слоем А, а другая расположена между слоями А в конфигурации $(CaHPO_4)Ca$ [54]. Это позволяет предположить вхождение в ОКФ других ионов путем ионно-обмена с группами $(HPO_4)^{2-}$.

Способность ОКФ обратно менять содержание ионов $(HPO_4)^{2-}$ в гидратированных слоях В приводит к изменению рН среды от щелочной до нейтральной [65]. Структура порошка ОКФ имеет вид плоских кристаллов типа “розеток”,

ориентированных по плоскостям {100} вдоль оси симметричной “а”-триклинной структуры, находящейся между плоскими кристаллами апатита (рис. 1).

Синтез ОКФ

ОКФ синтезируют в основном двумя способами – осаждением из водных растворов и гидролизом ортофосфатов брушита – $CaHPO_4 \cdot 2H_2O$ или $\alpha-Ca_3(PO_4)_2$ (α -ТКФ) [51, 70]. 100% пик содержания ОКФ наблюдается при $4,8^\circ$ по шкале 2θ (рис. 2).

При исследовании изотермического растворения в зависимости от рН показано, что ОКФ занимает промежуточное положение между ГАП, β -ТКФ, дикальций-фосфат-дигидратом (ДКФД) и дикальций фосфатом (ДКФ).

ОКФ – термически неустойчивое соединение, разлагающееся в условиях более низких температур, чем при спекании керамики. Потеря воды в ОКФ начинается при температуре $80^\circ C$, при $180^\circ C$ нарушаются связи между слоями в структуре ОКФ, а при $300^\circ C$ ОКФ трансформируется в пирофосфат [3].

Гидролиз ОКФ

БАП формируется через метастабильную фазу ОКФ [20, 32, 68]. Переход ОКФ \rightarrow ГАП в организме может происходить в результате непрерывного гидролиза in situ либо по механизму растворения ОКФ и осаждения ГАП из перенасыщенного раствора, причем превращение ОКФ в ГАП необратимо [61, 65]. Гидролиз сопровождается присоединением к молекуле ОКФ ионов кальция из раствора и переходом части фосфат-ионов в раствор [13]. При гидролизе нестехиометрического ОКФ с соотношением $Ca/P = 1,26$ образуется ГАП с соотношением $Ca/P = 1,49$ [47].

Проблема гидролиза ОКФ важна в связи с гипотезой биоминерализации, согласно которой образование стабильной в организме фазы – БАП включает стадию формирования промежуточной метастабильной фазы – ОКФ.

Инициаторы и ингибиторы формирования ОКФ

Поскольку костный матрикс содержит различные ионы, то вполне возможно их влияние на гидролиз ОКФ. В эксперименте in vitro при высоких концентрациях Mg^{2+} ($> 10^4$

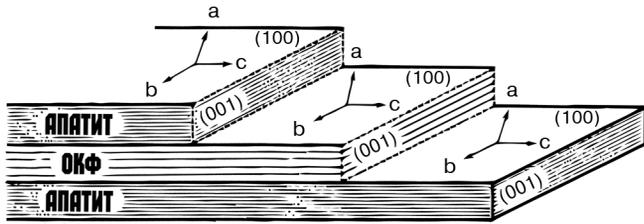


Рис. 1. Схематическая связь между кристаллами ОКФ и апатитом в структуре ОКФ/апатит; ОКФ и апатит ориентированы по плоскостям {100} [32].

мкМ) продуктом гидролиза брушита может быть не ОКФ и ГАП, а β -ТКФ [46]. Изучено влияние 5 и 10 мкМ ионов различных металлов на гидролиз брушита до ОКФ и ГАП в растворе ортофосфорной кислоты с добавлением нитрата металла. Сильное ингибирующее действие оказывали ионы Cu^{2+} , ионы Pb^{2+} усиливали гидролиз; ионы Mg^{2+} оказывали слабое ингибирующее действие, а ионы переходных металлов Sr^{3+} , Fe^{2+} , Fe^{3+} являлись соответственно ингибитором, слабым ингибитором и слабым активатором. Двухвалентные ионы железа и цинка полностью подавляли превращение брушита в ГАП. Механизм ингибирующего действия связывают с адсорбцией ионов, препятствующих минерализации.

Исследовали действие различных концентраций фтора на морфологию кристаллов ОКФ и переход ОКФ в БАП на модельной мембранной системе факторов роста кристаллов зубной эмали [32]. В отсутствие фтора образуются широкие ленточные кристаллы размером около 100 мкМ. При добавлении 0,1 мг/л F^- начинает проявляться структура преимущественно ОКФ. При концентрации 1 мг/л F^- , по данным фазового анализа, преобладающей фазой являлся апатит с небольшим количеством ОКФ. При концентрации фторид-ионов 2 мг/л преобладает формирование кристаллов БАП игольчатой формы длиной около 1 мкм. Как полагают авторы, фтор стимулирует переход ОКФ в ГАП.

ГАП не образуется *de novo* в ультрафильтрате сыворотки крови, что, по-видимому, связано с наличием в крови физиологических ингибиторов роста кристаллов ГАП [14]. Эти результаты дали толчок новым исследованиям, в которых рассматривалось влияние физиологических концентраций пирогосфата ($\text{P}_2\text{O}_7^{4-}$) на скорость роста кристаллов ФК на ОКФ и ГАП [22, 23], что подтверждает работа [14], когда сдерживание роста ГАП непосредственно ведет к формированию кристаллов ОКФ.

Некоторые неорганические ионы, такие как пирогосфат, ингибируют минерализацию. Предполагают их роль в регуляции этого процесса [25, 48]. Приведены доказательства того, что циркулирующий в плазме гликопротеин-1 клеточных мембран, продуцирующий пирогосфат, взаимодействует с тканеспецифичной щелочной фосфатазой, которая гидролизует пирогосфат и таким образом принимает участие в процессе регуляции биоминерализации [28].

Помимо крови слабой насыщенностью по ОКФ и пересыщенностью по ГАП характеризуется синовиальная жидкость [58], десневая жидкость [53, 67], человеческая слюна [26, 59], эмаль на ранней стадии амелогенеза у свиней [5], а также жидкость эпифизарного хряща у крыс [30].

Ионы магния подавляют рост кристаллов группы ФК [44, 70]. Образование ФК ускоряется, во-первых, степенью перенасыщения раствора, которая определяется концентрациями кальция и фосфата, а также значением pH раствора, и, во-вторых, концентрацией ионов фтора, являющихся специфическими индукторами минерализации [5, 73].

Механизм, лежащий в основе биоминерализации, должен быть исследован с учетом всего комплекса воздействующих факторов торможения и индукции.

У животных *in vivo* при повышенном содержании F^- или

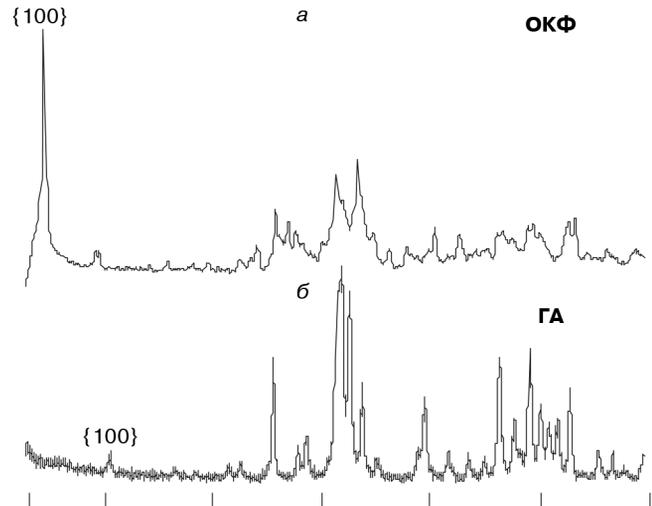


Рис. 2. Дифрактограмма ОКФ (а) и ГА (б). Характерной особенностью ОКФ, отличающей его от других, является пик $4,8^\circ$.

дефиците Mg^{2+} и в наблюдениях *in vitro* F^- ускорял, а Mg^{2+} замедлял гидролиз ОКФ в ГАП, что позволило предположить роль ОКФ как наиболее вероятного кислого прекурсора ФК при формировании эмали зуба. Высокие концентрации Mg^{2+} и CO_3 в межклеточной жидкости, окружающей формирующиеся кристаллы эмали в ходе амелогенеза у свиней влияли на рост кристаллов [6]. В частности, Mg^{2+} сильно замедляет рост кристаллов эмали, поскольку он конкурирует с Ca^{2+} за точки роста на поверхности кристаллов. Mg^{2+} , а также F^- и $(\text{CO}_3)^{2-}$ сдерживают продольный (вдоль оси «с») рост кристаллов ОКФ, зарождающихся на катионно-селективных мембранах [31]. В ходе формирования эмали ОКФ-подобные прекурсоры изначально растут в узкой зоне, примыкающей к амелобластам в виде маточных кристаллов, с последующим разрастанием апатитов на ОКФ в более глубоких удаленных от клеточного слоя областях [7]. При ранней стадии отложения зубного камня Mg^{2+} присутствует в областях, состоящих из витколита, иногда с примесью апатита и отсутствует в отложениях ОКФ [43].

Цинк, повсеместно распространенный катион, необходимый для правильного функционирования энзиматических путей, присутствует в относительно высоких концентрациях в кальцифицированных участках костного матрикса. Цинку, по-видимому, принадлежит важная роль, поскольку благодаря ему ОКФ становится первой кристаллической фазой в костной структуре. Если выдерживать ОКФ в синтетической хрящевой лимфе, то цинк замедляет его переход в ГАП. Возможно, стабилизирующий эффект цинка на ОКФ связан с заменой Ca^{2+} в решетке кристаллов ОКФ, расположенных на поверхности отложений матрикса. Эта замена стабилизирует решетку от образования *in situ* в более апатитоподобную структуру.

Влияние ОКФ на минерализацию

Молярное отношение кальция к фосфору используется как один из критериев определения конкретной химической формы ФК. Молярные отношения кальция к фосфору отражают стехиометрические композиции указанных ФК. Показано, что молярное отношение кальция к фосфору может колебаться от 1,15 до 1,5 [19, 72]. Чтобы объяснить отсутствие стехиометрии биоминералов, было высказано предположение, что ФК с меньшим молярным отношением кальция к фосфору, чем у ГАП, образуются раньше последнего и затем лишь трансформируются в ГАП. В качестве таких предполагаемых предшественников рассматриваются ДКФД, аморфный фосфат кальция и ОКФ [14, 20, 24, 48, 61]. ОКФ подобно ГАП и дифференцировать его с последним в составе кристалла затруднительно [48].

Известно, что везикулы внеклеточного матрикса представляют собой центры, в которых берут начало процессы кальцификации в костной ткани [4, 11]. Исследования с использованием метода дифракции рентгеновских лучей показали, что изолированные везикулы матрикса содержат аморфные компоненты, однако аморфный ФК обнаружен в них не был, он присутствует в аморфном компоненте фосфолипидных комплексов, содержащих неорганический кальций и кислые фосфаты [71]. Таким образом, вопросы существования предшественников биоминералов продолжают обсуждаться. В настоящее время ОКФ считается биологически важным предшественником по следующим причинам:

- центральный дефект, называемый центральной темной полосой, который с помощью электронной микроскопии можно наблюдать в центральной части кристаллов эмали, рассматривается как 1 или 2 структурные единицы исходно формирующихся кристаллов ОКФ [32, 49, 56, 61];

- амелогенин, представляющий собой белок матрикса зубной эмали, определяет морфологию кристалла путем адсорбции на поверхности ОКФ в процессе удлинения кристаллической структуры и придает ей в высокой степени упорядоченный вид [52]. На ранней стадии минерализации эмали человека (27 нед) в органическом матриксе можно наблюдать 2 белковые цепочки, на которых происходит осаждение минералов [2];

- по мере созревания кристаллов их размеры увеличиваются, в центре появляется светлая полоска, которая исчезает при полностью сформированном кристалле; возможно, первичная минерализация и представлена одним из прекурсоров фосфатов кальция [2];

- исследования кинетики показали, что ультрафильтрат сыворотки человека имеет состав, вполне допускающий трансформацию ОКФ в ГАП [24].

С возрастом содержание кальция увеличивается, а содержание фосфора уменьшается, что ведет к изменению их молярного соотношения. Кислый фосфат HPO_4^{2-} , рассматривается как индикатор кислых предшественников ГАП, и по мере минерализации его содержание уменьшается [14]. Это хорошо просматривается на эмбриональной эмали. На вестибулярной поверхности различают: развивающуюся эмаль, что соответствует краевой эмали; созревающую эмаль; среднюю и зрелую эмаль около режущего края [2].

В соответствии со структурой ОКФ, впервые предложенной М. Mathew и соавт. (1988), существуют две различающиеся кислородсодержащие группы: одна находится в пределах водного слоя, другая – на границе слоев апатита и воды [47]. Проведенный авторами анализ нестехиометрических, дефицитных по кальцию кристаллов ОКФ, содержащих 40% общего содержания фосфата в виде кислых фосфатов, показал, что кислые фосфаты, входящие в состав ОКФ, делятся на 3 категории: 1) стабильные фосфаты, составляющие приблизительно 50–60% от общего их содержания и, возможно, представляющие собой преимущественно кислородсодержащие ионы, расположенные на границе слоев апатита и воды; 2) обратимо изменяющиеся фосфаты, на 25–30% состоящие из кислых фосфатов, которые могут находиться либо в водном слое, либо на поверхности кристалла; 3) нестабильные (необратимо отщепляющиеся) фосфаты, на 15–20% состоящие из кислых фосфатов. Кислые фосфаты, относящиеся к категориям стабильных и обратимо изменяющихся фосфатов, составляют около 33% от общего содержания фосфора, что приближается к значению, ожидаемому, исходя из стехиометрии ОКФ. Результаты рентгеновского дифракционного анализа свидетельствуют о том, что большая часть обратимо изменяющихся кислых фосфатов содержится внутри кристаллов, поскольку уменьшение концентрации кислых фосфатов приводит к сжатию кристаллической решетки. Полученные данные указывают на возможность обратимых изменений внутренней структуры ОКФ непосредственно перед началом гидролиза, который сопровождается значительным снижением содержания кислых фосфатов.

Подобные возрастные изменения обычно наблюдаются в развивающихся биоминералах и могут включать в себя образование предшественников еще до непосредственного осаждения ГАП [7, 15, 20]. Также была проанализирована кристаллическая структура ОКФ, которая представляет собой чередование слоев апатита и водных прослоек [12]. Таким образом, переход ОКФ в ГАП может происходить следующим образом: 1) *in situ* путем гидролиза при участии слоев апатита; 2) *de novo* путем осаждения кристаллов апатита на кристаллах ОКФ, в результате чего ОКФ растворяется [14]. Отмечено, что переход ОКФ в ГАП является термодинамически выгодным процессом и, однажды начавшись, в дальнейшем протекает спонтанно и необратимо. Гидролиз сопровождается захватом кальция из окружающей среды и выбросом в раствор фосфат-ионов. Исследования, имитирующие процесс гидролиза *in vitro*, показали, что ионы HPO_4^{2-} могут мигрировать как внутрь, так и за пределы кристаллической решетки ОКФ в процессе образования ГАП [64].

Восстановление костной ткани при использовании ОКФ

Показана возможность заполнения костных дефектов материалами на основе ОКФ для остеорепаляции [9, 34, 36–40, 62, 63]. С помощью микрорентгеновской дифракции было показано, что имплантированный ОКФ трансформируется в апатит [62, 64]. При имплантации синтетического ОКФ в крупные дефекты костной ткани крыс регенерация кости начиналась как у краевой зоны дефекта, так и на части имплантата, удаленной от краевой зоны, что свидетельствовало о том, что ОКФ представляет собой центр, вокруг которого происходит инициация репаративного процесса [38]. Новообразованный костный матрикс вокруг имплантированного ОКФ содержит коллаген I типа [57], а также остеокальцин [39], каждый из которых является специфическим белком костной ткани [37, 69].

Рядом авторов было показано, что имплантированный ОКФ резорбируется многоядерными гигантскими клетками [35, 36]. При имплантации в костный мозг крыс ОКФ и ГАП окружались такими клетками. На имплантированном ОКФ цитоплазма многоядерных гигантских клеток в зоне контакта формировала ребристую область в виде «щеточной каемки», а также светлую зону, проявляя ультраструктурные характеристики, свойственные остеокластам, и выполняя их функцию, что способствовало активной резорбции материала. На имплантированном ГАП многоядерные гигантские клетки формировали светлую зону, при этом «щеточной каемки» в приграничной области не обнаруживалось. Поверхность имплантированного ГАП в зоне контакта с полинуклеарными клетками оставалась гладкой и резорбции не подвергалась.

Остеокласты трубчатых костей кроликов способны резорбировать синтетический карбонат-апатит, но не способны резорбировать синтетический ГАП [17, 18]. Поскольку содержание карбоната в апатите, трансформировавшемся из имплантированного ОКФ, не определялась, истинная природа апатита, формируемого из имплантированного ОКФ, не выяснена. Тем не менее с тех пор, как стало ясно, что введение в кристалл таких примесей, как карбонат-ион, происходит на стадии гидролиза ОКФ [16], выглядит вполне вероятным, что апатит, формирующийся на основе имплантированного ОКФ, представляет собой карбонат-апатит. Для оценки истинного состава кристалла необходим химический анализ имплантированного ОКФ. В эксперименте с созданием краниального костного дефекта у крыс оценивались процессы регенерации костной ткани, а также резорбции ОКФ, β -ТКФ и ГАП после имплантации через 6 мес [39]. Статистический анализ показал, что процент оставшегося в имплантированном материале ОКФ достоверно меньше, чем ГАП и подверженного биологической резорбции β -ТКФ. При этом объем новообразованной кости в дефекте, заполненном ОКФ, был достоверно больше, чем при имплантации ГАП или β -ТКФ [33, 42, 60].

Изучали реакцию костной ткани на дырчатые дефекты бедренной кости крыс диаметром 3 мм в области прок-

симального метафиза при заполнении их гранулами ОКФ, частичным гидролизатом ОКФ с низкой кристаллическостью ($Sa/P = 1,37$), полным гидролизатом ОКФ и керамическими гранулами β -ТКФ [50]. Все образцы были микропористыми. Неполный гидролизат ОКФ с низкой кристаллизацией активнее стимулирует образование новообразованной костной ткани по сравнению с полным гидролизатом ОКФ. Неполный гидролизат ОКФ подавляет активность остеокластов, окрашенных на кислую фосфатазу и катепсин-К, а также подавляет маркеры воспаления $IL-\beta_1$ и $TNF-\alpha$. Авторы отмечают, что ОКФ позволяет разрабатывать на его основе материалы, приближающиеся к аутокости. На краниальных дефектах черепа у крыс исследовали действие ОКФ и его гидролизата со сроками наблюдения 4 и 12 нед [65]. Процент прироста новообразованной костной ткани для ОКФ был статистически достоверно выражен через 12 нед по сравнению с его гидролизатом. Проведение рентгенофазового анализа имплантированного ОКФ в критический дефект крыс через 10 и 21 день показало, что характерный для обычного ОКФ пик отражения при $4,8^\circ$ (2θ), относящийся к плоскости $\{100\}$ постепенно уменьшается к 21-му дню, что указывает на конверсию ОКФ в апатит *in vivo*.

Изучали влияние на регенераторные процессы костной ткани крыс при имплантации ОКФ и композита ОКФ-коллаген с различной концентрацией ОКФ и коллагена [41]. Моделью служили критические дефекты черепа крыс диаметром 9 мм. Исследуемый материал прессовали в таблетки диаметром 9 мм и помещали в дефект со сроками наблюдения 4 и 12 нед. Радиографический анализ показал, что максимальная плотность костной ткани наблюдается на композите ОКФ-коллаген в соотношении 83/17. Это подтвердил морфометрический анализ гистологических срезов. Оценка клеточной адгезии на ОКФ и композите ОКФ-коллаген выявила, что чем меньше концентрация ОКФ, тем клеточная адгезия выше. Такая же зависимость наблюдается при изучении пролиферации стромальных клеток костного мозга мышей ST-2 на изучаемых дисках: при уменьшении концентрации ОКФ пролиферация клеток ST-2 возрастала. Авторы отмечают, что композит ОКФ-коллаген в соотношении 83/17 – оптимальный материал для восстановления костной ткани.

Пористый танталовый имплантат, покрытый биомиметическим ОКФ, индуцировал кость в мышце козы, тогда как кость не формировалась, когда имплантат был покрыт карбонатгидроксиапатитом [10]. Кость образовывалась внутри пор и никогда на необработанной поверхности имплантата. Аналогичные результаты получены на титановых имплантатах (Ti6Al4V), обработанных ОКФ [27].

ОКФ проявляет в биологическом микроокружении постоянную вторичную остеоиндуктивность, т. е. способность инициировать образование костной ткани *de novo*, например при подкожном имплантировании [65, 66]. Такое поведение ОКФ трудно объяснить. Однако в ранних исследованиях [62, 63] было установлено, что синтетический ОКФ, имплантированный в свод черепа крыс субпериостально и подкожно, показал образование новообразованной кости только в субпериостальной области черепа, тогда как при подкожной имплантации не привел к формированию новой кости. Этот результат говорит о том, что необходимы факторы, не связанные с имплантатом, но обязательные для формирования новой кости на биологическом апатите, которые присутствуют в субпериостальной области и отсутствуют в мягких тканях.

Тем не менее состав ОКФ не является решающим фактором для остеоиндуктивности. По-видимому, вторичная остеоиндуктивность различных материалов связана с их способностью концентрировать на своей поверхности морфогенетические белки из окружающей среды. Специфическая способность ОКФ адсорбировать белки, возможно зависит от наличия микропор между кристаллами, что влияет на адгезию остеокластов. Гидролиз ОКФ в ГАП может быть одним из факторов, стимулирующих дифференцировку мультипотентных

стволовых клеток в остеобласты. Этот переход ОКФ в ГАП в костном дефекте крысы подтверждался в рентгеновских микродифракционных исследованиях [66]. ОКФ выполняет не только роль источника Ca^{2+} и фосфора, но также функцию базиса, на котором формируется костная ткань. Со временем он резорбируется остеокластами или гигантскими многоядерными клетками, которые в контакте с ОКФ трансформируются и выполняют функцию остеокластов [36]. Скорость резорбции ОКФ значительно превышает резорбцию ГАП и ТКФ. После 6 нед имплантации в костный дефект крысы ОКФ практически полностью исчезал в отличие от ТКФ и, особенно, ГАП, а количество новообразованной костной ткани было максимально для ОКФ. На модели *in vitro* стромальных клетках костного мозга крысы показано, что ОКФ вызывает повышенную экспрессию остеогенных маркеров, тогда как у ГАП данный эффект не обнаружен [29]. ОКФ индуцирует дифференцировку стромальных клеток в остеобласты, участвующие в формировании костной ткани [65].

Авторы данного обзора создали технологию реакционно-связанных фосфатов кальция в системе ОКФ – α -ТКФ. Изготовлены экспериментальные образцы в виде гранул, содержащие основную фазу – аморфный апатит, α -ТКФ и ОКФ. Предполагаемое биологическое поведение данного материала можно представить следующей схемой: на первом этапе происходит активация остеогенеза через ОКФ и растворение аморфной фазы, приводящие к увеличению пористости для инфильтрации тканевой жидкости и клеточных элементов; далее происходит постепенное растворение кристаллической фазы α -ТКФ, согласующееся с процессами остеогенеза.

Таким образом, анализ данных литературы показал, что материалы на основе ОКФ являются вторичными остеоиндукторами. Это дает возможность создавать новые перспективные остеопластические материалы для замещения костных дефектов с уникальными свойствами.

Работа выполнена в рамках государственного контракта № 16.512.12.2011 «Создание кальцийфосфатных цементов для замещения дефектов костных тканей».

ЛИТЕРАТУРА

1. Баранов С. М., Комлев В. С. // *Материаловедение*. – 2009. – № 10. – С. 34–41.
2. Гурин Н. А. Изучение апатитов и белков эмали зуба в пре- и постнатальном онтогенезе человека: Дис. ... канд. мед. наук. – М., 1986.
3. Anada T., Kumagai T., Honda Y. et al. // *Bone Marrow Stromal Cells Tissue Eng. Pt A*. – 2008. – Vol. 14. – P. 965–978.
4. Anderson H. C. // *J. Cell Biol.* – 1969. – Vol. 41. – P. 59–72.
5. Aoba T., Moreno E. C. // *Calcif. Tissue Int.* – 1987. – Vol. 41. – P. 86–94.
6. Aoba T. // *Anat. Rec.* – 1996. – Vol. 245. – P. 208–218.
7. Aoba T., Komatsu H., Shimazu Y. et al. // *Connect. Tissue Res.* – 1998. – Vol. 38. – P. 129–137; *Discuss.*: P. 139–145.
8. Aoba T., Komatsu H., Shimazu Y. et al. // *Connect. Tissue Res.* – 1998. – Vol. 39. – P. 129–137.
9. Aval F. S., Arab M. R., Sobhani A. G. et al. // *J. Dent. Tehran Uni. Med. Sci.* – 2006. – Vol. 3, N 3. – P. 122–128.
10. Barrere F., Van Der Valk C. M., Dalmeijer R. A. J. et al. // *J. Biomed. Mater. Res. Pt A*. – 2003. – Vol. 64A, N 2. – P. 378–387.
11. Bernard G. W., Pease D. C. // *Am. J. Anat.* – 1969. – Vol. 125. – P. 271–290.
12. Brown W. E., Smith J. P., Lehr J. R. et al. // *Nature*. – 1962. – Vol. 196. – P. 1048–1055.
13. Brown W. E., Mathew M., Tung M. S. // *Progr. Cryst. Growth Char.* – 1981. – Vol. 4. – P. 59–87.
14. Brown W. E., Eidelman N., Tomazic B. // *Adv. Dent. Res.* – 1987. – Vol. 1. – P. 306–313.
15. Brown W. E., Chow L., Siew C. et al. // *Tooth Enamel IV / Eds R. Fearhead, S. Suga*. – Amsterdam, 1984. – P. 8–13.
16. Chickering N. S., Tung M. S., Brown W. E. // *Calcif. Tissue Int.* – 1980. – Vol. 32. – P. 55–62.

17. Doi Y., Iwanaga H., Shibutani T. et al. // J. Biomed. Mater. Res. – 1999. – Vol. 47. – P. 424–433.
18. Doi Y., Shibutani T., Moriwaki Y. et al. // J. Biomed. Mater. Res. – 1998. – Vol. 39. – P. 603–610.
19. Eanes E. D., Gillessen I. H., Posner A. S. // Nature. – 1965. – Vol. 208. – P. 365–367.
20. Eanes E. D. // Chemistry and Biology of Mineralized Tissues / Ed. W. T. Butler. – Birmingham, 1985. – P. 213–220.
21. Eidelman N., Brown W. E., Fowler B. O. // J. Dent. Res. – 1993. – Vol. 72. – P. 182.
22. Eidelman N., Brown W. E., Meyer J. L. // J. Crystal Growth. – 1991. – Vol. 108. – P. 385–393.
23. Eidelman N., Brown W. E., Meyer J. L. // J. Crystal Growth. – 1991. – Vol. 113. – P. 643–652.
24. Eidelman N., Chow L. C., Brown W. E. // Calcif. Tissue Int. – 1987. – Vol. 41. – P. 18–26.
25. Fleisch H., Russell R. G., Straumann F. // Nature. – 1966. – Vol. 212. – P. 901–903.
26. Gron P. // Arch. Oral Biol. – 1973. – Vol. 18. – P. 1365–1378.
27. Habibovic P., Van Der Valk C. M., Van Blitterswijk C. A. et al. // J. Mater. Sci. Mater. Med. – 2004. – Vol. 15. – P. 373–380.
28. Hessle L., Johnson K. A., Anderson H. C. // Proc. Natl Acad. Sci. USA. – 2002. – Vol. 99. – P. 9445–9449.
29. Honda Y., Anada T., Kamakura S. et al. // Tissue Eng. Pt A. – 2009. – Vol. 15. – P. 1965–1973.
30. Howell D. S., Pita J. C., Marquez J. F., Madruga J. E. // J. Clin. Invest. – 1968. – Vol. 47. – P. 1121–1132.
31. Iijima M., Moriwaki Y. // J. Crystal Growth. – 1991. – Vol. 112. – P. 571–579.
32. Iijima M., Tohda H., Suzuki H. et al. // Calcif. Tissue Int. – 1992. – Vol. 50. – P. 357–361.
33. Imaizumi H., Sakurai M., Kashimoto O. et al. // Calcif. Tissue Int. – 2006. – Vol. 78. – P. 45–54.
34. Kamakura S., Sasano Y., Suzuki O. // Excerpta Med. Int. Congr. Ser. – 2005. – Vol. 1284. – P. 290–295.
35. Kamakura S., Nakajo S., Suzuki O. et al. // J. Biomed. Mater. Res. – 2004. – Vol. 71A. – P. 299–307.
36. Kamakura S., Sasano Y., Homma-Ohki H. et al. // J. Electron. Microsc. (Tokyo). – 1997. – Vol. 46. – P. 397–403.
37. Kamakura S., Sasano Y., Homma H. et al. // J. Dent. Res. – 1999. – Vol. 78. – P. 1682–1687.
38. Kamakura S., Sasano Y., Homma H. // Oral Dis. – 2001. – Vol. 7. – P. 259–265.
39. Kamakura S., Sasano Y., Shimizu T. et al. // J. Biomed. Mater. Res. – 2002. – Vol. 59. – P. 29–34.
40. Kamakura S., Sasano Y., Nakajo S. et al. // J. Biomed. Mater. Res. – 2001. – Vol. 57. – P. 175–182.
41. Kawai T., Anada T., Honda Y. et al. // Tissue Eng. Pt A. – 2009. – Vol. 15, N 1. – P. 23–32.
42. Kikawa T., Kashimoto O., Imaizumi H. et al. // Acta Biomater. – 2009. – Vol. 5, N 5. – P. 1756–1766.
43. Kodaka T., Debari K., Sano T., Yamada M. // Scann. Microsc. – 1994. – Vol. 8. – P. 241–257.
44. Lowenstam H., Weiner S. On Biomineralization. – New York, 1989. – P. 144–167.
45. Lu X., Leng Y. // Biomaterials. – 2005. – Vol. 26, N 10. – P. 1097–1108.
46. Lundager Madsen H. E. // J. Crystal Growth. – 2008. – Vol. 310, N 10. – P. 2602–2612.
47. Mathew M., Takagi S. // J. Res. Natl Inst. Stand. Technol. – 2001. – Vol. 106, N 6. – P. 1035–1044.
48. Meyer J. L., Eanes E. D. // Calcif. Tissue Res. – 1978. – Vol. 25. – P. 209–216.
49. Miake Y., Shimoda S., Fukae M. et al. // Calcif. Tissue Int. – 1993. – Vol. 53. – P. 249–256.
50. Miyatake N., Kishimoto K. N., Anada T. et al. // Biomaterials. – 2009. – Vol. 30. – P. 1005–1014.
51. Monma H. // J. Mater. Sci. – 1980. – Vol. 15, N 10. – P. 2428–2434.
52. Moradian-Oldak J., Iijima M., Bouropoulos N. et al. // Connect. Tissue Res. – 2003. – Vol. 44, Suppl. 1. – P. 58–64.
53. Moreno E. C., Margolis H. C. // J. Dent. Res. – 1988. – Vol. 67. – P. 1181–1189.
54. Nakahira A., Aoki S., Sakamoto K. et al. // J. Mater. Sci. Mater. Med. – 2001. – Vol. 12, N 9. – P. 793–800.
55. Neigel J. M., Ruzicka P. O. // Ophthal. Plast. Reconstr. Surg. – 1996. – Vol. 12. – P. 108–120.
56. Nelson D. G., Barry J. C. // Anat. Rec. – 1989. – Vol. 224. – P. 265–276.
57. Sasano Y., Kamakura S., Nakamura M. et al. // Anat. Rec. – 1995. – Vol. 242. – P. 40–46.
58. Shellis R. P., Swann A., Dieppe P. A., Marshall M. // Br. J. Rheumatol. – 1993. – Vol. 32, Suppl. 2. – P. 44–49.
59. Suddick R. P., Hyde R. J., Feller R. P. // The Biologic Basis of Dental Caries. – New York, 1980. – P. 132.
60. Suzuki O. // Phosphorus Res. Bull. – 2009. – Vol. 23. – P. 31–34.
61. Suzuki O., Imaizumi H., Kamakura S. et al. // Curr. Med. Chem. – 2008. – Vol. 15, N 3. – P. 305–313.
62. Suzuki O., Nakamura M., Miyasaka Y. // Tohoku J. Exp. Med. – 1991. – Vol. 164. – P. 37–50.
63. Suzuki O., Nakamura M., Miyasaka Y. // Bone Miner. – 1993. – Vol. 20. – P. 151–166.
64. Suzuki O., Yagishita H., Yamazaki M., Aoba T. // Cells Mater. – 1995. – Vol. 5. – P. 45–54.
65. Suzuki O., Kamakura S., Katagiri T. et al. // Biomaterials. – 2006. – Vol. 17. – P. 2671–2678.
66. Suzuki O., Kamakura S., Katagiri T. // Biomed. Mater. Res. – 2006. – Vol. 77B, N 1. – P. 201–212.
67. Tatevossian A., Gould C. T. // Arch. Oral Biol. – 1976. – Vol. 21. – P. 319–323.
68. Taves D. R., Neuman W. F. // Arch. Biochem. Biophys. – 1964. – Vol. 108, N 3. – P. 390–397.
69. Termine J. D., Robey P. G. // Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism / Ed. M. Favus. – Philadelphia, 1996. – P. 24–28.
70. Tung M. S., Tomazic B., Brown W. E. // Arch. Oral Biol. – 1992. – Vol. 37. – P. 585–591.
71. Wuthier R. E. // Calcif. Tissue Res. – 1977. – Vol. 23. – P. 125–133.
72. Wuthier R. E., Rice G. S., Wallace J. E. B. J. et al. // Calcif. Tissue Int. – 1985. – Vol. 37. – P. 401–410.
73. Varughese K., Moreno E. C. // Calcif. Tissue Int. – 1981. – Vol. 33. – P. 431–439.

Поступила 23.12.11

Уважаемые читатели!
Приглашаем Вас посетить сайт
«Издательства "Медицина"» в Интернете
Наш адрес:
www.medlit.ru