

## ЛИТЕРАТУРА

1. Митчелл Л. Основы ортодонтии: Пер. с англ. под ред. проф. Ю.М. Малыгина. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2010.
2. Селектор О.Н., Осинцев А.В., Косырева Т.Ф. Изучение зависимости величины ротационного момента от типоразмера ортодонтических дуги при тортоаномалии. *Российский стоматологический журнал*. 2013; 5: 11-3.
3. Беляев Н.М. Сопротивление материалов. 15-е изд. М.: Наука; 1976.
4. Феодосьев В.И. Сопротивление материалов: Учебник для вузов. 10-е изд. М.: Издательство МГТУ им. Н.Э. Баумана; 1999.

Поступила 25.04.14

## REFERENCES

1. Mitchell L. Fundamentals of Orthodontics. [Osnovy ortodontii]: Lane. from English under the editorship. Yu.M. Malygina. Moscow: GEOTAR-Media; 2010. (in Russian)
2. Selector O.N., Osintsev A.V., Kosyрева T.F. Study of the dependence of the rotational moment of the size of orthodontic arch at titanomachia. *Rossiyskiy stomatologicheskiy zhurnal*. 2013; 5: 11-3.
3. Belyaev N.M. Resistance of materials. [Soprotivleniye materialov]. 15ed. Moscow: Science; 1976. (in Russian)
4. Feodos'yev V.I. Resistance Materials: Textbook for Universities. [Soprotivleniye materialov: Uchebnik dlya vuzov]. 10th ed. Moscow: Izdatel'stvo MGTU im N.E. Baumana. 1999. (in Russian)

Received 25.04.14

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2014

УДК 615.46.015.2:615.276.4.03:616.71-018.4-003.9

Шайхалиев А.И.<sup>1</sup>, Стрещкий Г.М.<sup>1</sup>, Краснов М.С.<sup>2</sup>, Рыбакова Е.Ю.<sup>3</sup>, Тихонов В.Е.<sup>2</sup>, Аразашвили Л.Д.<sup>1</sup>, Геворков Г.Л.<sup>1</sup>, Ямскова В.П.<sup>3</sup>, Ямсков И.А.<sup>2</sup>

## ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МАТЕРИАЛОВ С БИОРЕГУЛЯТОРНЫМ ПЕПТИДНЫМ КОМПЛЕКСОМ, ВЛИЯЮЩИХ НА ОСТЕОРЕПАРАТИВНЫЙ ПРОЦЕСС (результаты предклинических испытаний)

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России, 119991, г. Москва; <sup>2</sup>ФГБУН «Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова» РАН, 119334, Москва; <sup>3</sup>ФГБУН «Институт биологии развития им. Н.К. Кольцова» РАН, Москва, Россия, 119334

*При устранении дефектов костной ткани важно стимулировать процесс регенерации. Целью исследования являлись изучение воздействия на регенерацию биологически активных эндогенных пептидов, ранее хорошо зарекомендовавших себя в России при восстановлении мягких тканей. На 14, 30, 90 и 300-е сутки сравнивали течение регенераторных процессов в искусственно вызванных костных дефектах (2×2 мм) бедренной кости в 4 группах крыс по 24 особи в каждой: в 1-й (контрольной) в костные дефекты ничего не вносили; во 2-й (контрольной) в дефекты вводили композицию из хитозанового геля (ХГ) и гидроксиапатита (ГАП); в 3-й в дефекты вводили композицию из ХГ (70–90 масс.%), содержащего комплекс пептидов и ГАП (10–30 масс.%) – новый биокомпозитный материал (НБМ)-1; в 4-й в дефекты вводили композицию из ХГ (90,0–99,9 масс.%) и комплекса пептидов без синтетического ГАП – НБМ-2. Обе композиции с комплексом пептидов способствуют стимуляции процессов костеобразования с восстановлением морфологически нормального костного матрикса. Отмечено восстановление морфологически характерной для данной особи костной ткани, формирование костного мозга, а также остеонов в более ранний срок, начиная с 30-х суток, более чем на 40% в отличие от контрольных групп, в которых в основном формировалась губчатая кость, плотная кость начинала формироваться только с 90-х суток.*

Ключевые слова: биологически активные пептиды; кость; биоминерализация; репарация; биокомпозитные материалы; тканевая инженерия.

Shaykhaliev A.I.<sup>1</sup>, Stretskiy G.M., Krasnov M.S.<sup>2</sup>, Rybakova E.Yu.<sup>3</sup>, Tikhonov V.E.<sup>2</sup>, Arazashvili L.D.<sup>1</sup>, Gevorkov G.L.<sup>1</sup>, Yamskova V.P.<sup>3</sup>, Yamskov I.A.<sup>2</sup>

## USE OF MATERIALS WITH BIOREGULATORY PEPTIDE COMPLEX, AFFECTING OSTEOREPARATION PROCESS (THE RESULTS OF PRECLINICAL TESTS)

<sup>1</sup>I.M. Sechenov First Moscow state medical university of the Ministry of Healthcare, 119991, Moscow, Russian Federation; A.N. Nesmeyanov Institute of organoelement compounds of Russian academy of sciences, 119334, Moscow, Russian Federation; <sup>3</sup>Federal state budgetary institution "Russian academy of sciences N.K. Koltzov Institute of developmental biology", 119334, Moscow, Russian Federation.

*At elimination of defects of bone tissue important to stimulate the regeneration process. The aim of the research was to study the impact on the regeneration of endogenous biologically active peptides, previously proven in Russia during recovery of soft tissue. Compared to 14, 30, 90 and 300 day for regenerative processes in artificially-induced bone defects (Hm) femur in 4 groups of male rats for a 24 pcs. in each: 1-I – control, bone defects which nothing was made; 2 – control, defects introduced the composition of chitosan gel (CHG) and hydroxy-Apatite (gap); 3-I – in defects introduced the composition of HCG (70–90 masses.%), containing a complex of peptides, and gap (10–30 masses.%) New biocomposite material-(Matrimon); 4-I – in defects introduced the composition of HCG (90,0–99,9 masses.%) and a complex of peptides without synthetic hydroxyapatite NBM-2(Matrimon-X). Both compositions with a complex of peptides increase the ability to stimulate bone formation with the restoration of morphologically normal bone matrix. Marked recovery morphological characteristic for a given individual bone formation and bone marrow, as well as astionov to the earlier period, starting from 30 days to 40% more, in contrast to the control group, where mainly formed spongy bone, dense bone have started to be formed with only 90 days.*

Key words: biologically active peptides; bone; biomineralization; reparation; biocomposite materials; tissue engineering.

Для корреспонденции: Шайхалиев Астемир Икрамович, e-mail: astemirsh@yandex.ru

For correspondence: Shaykhaliev Astemir Ikramovich, e-mail: astemirsh@yandex.ru

## Введение

Врожденные дефекты костной ткани или ее возрастная утрата – это патологические состояния, которые не могут быть устранены путем ее физиологической регенерации или простого хирургического вмешательства [1, 2]. Поэтому создание материалов, отвечающих всем необходимым требованиям, предъявляемым к материалам для эпиморфной регенерации дефектов костной ткани, остается актуальной проблемой современной хирургии [3, 4]. Особую актуальность эта проблема приобретает в челюстно-лицевой хирургии, где исключительно важно достижение косметического эффекта используемых композиций. Остеопластические материалы должны обеспечивать быстрое восстановление костной ткани в месте дефекта и обладать, кроме прочего, следующими свойствами: остеиндуктивностью (свойство трансплантата вызывать пролиферацию остеогенных клеток ткани пациента); биопластичностью (свойство трансплантата вступать во взаимодействие с тканью пациента и перестраиваться); механическими свойствами, обеспечивающими заполнение дефекта и прочность трансплантатов; остеокондукцией (способность материала играть роль пассивного матрикса для новой кости) [5–7].

В этом аспекте привлекает внимание ряд эндогенных биологически активных веществ, которые при введении в остеопластические композиции дополнительно активируют или могут активировать клеточные источники регенерации в костной ткани пациента. Среди таких веществ можно отметить пептидный биорегулятор, выделенный из сыворотки крови млекопитающих [8]. Биологически активным компонентом биорегулятора является комплекс небольших пептидов с молекулярной массой 1000–2000 Да, который оказывает влияние на адгезию, миграцию и пролиферацию клеток, обеспечивает поддержание жизнеспособности клеток в культуре и эпиморфную регенерацию ткани с восстановлением всех морфологических единиц [9–14]. Этот биорегулятор, выделенный из сыворотки крови, может активировать клеточные источники регенерации в ткани, запуская каскады реакций и механизмы регенерации ткани за счет внутренних резервов, вызывая отклик организма на повреждение, а не блокаду выделения эндогенных регуляторных молекул по принципу обратной связи, которая происходит при введении других биологически активных регуляторных молекул.

Ранее нами уже была показана эффективность пептидно-белкового комплекса (ПБК) в составе хитозанового геля (ХГ) при заживлении кожных ран и ожогов в эксперименте на животных *in vivo* [11, 12]. ПБК также способствовал регенерации конечностей амфибий в условиях *in vitro* и *in vivo* [15, 16].

В связи с этим представлялось актуальным исследовать действие на восстановление твердой костной ткани композиции из ХГ и ПБК, а также композиции из ХГ, содержащего ПБК и гидроксиапатит (ГАП). Композиция, содержащая ГАП, ХГ и ПБК, предположительно может оказаться наиболее действенной и предпочтительной для эффективного заполнения костного дефекта.

## Материал и методы

Были изучены течение регенераторных процессов в костных дефектах, характер взаимодействия композиции и регенерата в костной ране при использовании двух новых композиций, содержащих ХГ и ПБК.

Исследование было проведено на крысах Wistar массой 180–220 г, которые содержались в стандартных условиях вивария ФГБН «Институт биологии развития

им. Н.К. Кольцова» РАН. Всем животным под наркозом в один день проводили операцию по нанесению стандартного дефекта в дистальном эпифизе бедра (2×2 мм), разделив их на группы по 24 крысы в каждой. В 1-й группе (контрольной) в костные дефекты ничего не вносили; во 2-й (контрольной) в костные дефекты вводили композицию, состоящую из ХГ и ГАП; в 3-й группе в костные дефекты вводили композицию из ХГ, содержащего ПБК и ГАП (новый биокомпозитный материал (НБМ)2); в 4-й группе в костные дефекты вводили композицию из ХГ и ПБК (НБМ-1).

Все материалы, входящие в состав используемых композиций, являются биосовместимыми и так или иначе действуют на регенерацию тканей. ПБК влияет на активацию клеточных источников регенерации и состояние соединительной ткани, функция которой чрезвычайно важна в процессах восстановления нарушенной гистоструктуры кости.

Хитозан обладает бактериостатическим свойством, противогрибковой и антивирусной активностью, способствует регенерации тканей и заживлению ран. Хитозановые материалы не вызывают аллергические реакции и не теряют прочности. ГАП входит в состав зубов и костей и является естественным строительным материалом, содействующим регенерации и быстрому срастанию костей.

Таким образом, используемые композиции стимулируют процесс регенерации хрящевой и костной ткани. Сочетание вышеуказанных компонентов полностью удовлетворяет потребности в остеокондуктивном и остеоиндуктивном свойстве материала.

НБМ-1 представлял собой смесь синтетического ГАП (10–30 масс.%) (Гидроксиапол ГАП-99 г-0,5, производства ЗАО «НПО Полистом») и ХГ (70–90 масс.%), содержащего ПБК, который получали из сыворотки крови крупного рогатого скота по ранее разработанной методике [17].

НБМ-2 представлял собой ХГ (90,0–99,9 масс.%), содержащий ПБК.

Концентрация ПБК в обеих композициях составляла  $10^{-12}$  мг/мл. Для приготовления данного раствора проводили 10-кратное последовательное разбавление в воде исходного высокоочищенного препарата ПБК в концентрации 0,1 мг/мл.

Для приготовления ХГ растворяли 10 г хитозана в 1 л воды в присутствии 3 г салициловой кислоты при 50°C. Раствор стерилизовали при 120°C в течение 5 мин, охлаждали и фильтровали. В ХГ 1 л (71,3%) вводили 1 мл водного раствора ПБК в конечной концентрации  $10^{-12}$  мг/мл (0,1%) и длительно перемешивали (3 ч).

В случае приготовления композиции-1 полученный таким образом гель далее смешивали с синтетическим ГАП (размер гранул 0,5 мм) 0,4 г (28,6%). Композицию вносили в дефектную полость костной ткани, закрывали коллагеновой мембраной, зашивали надкостницу и мягкие ткани. Гелевую основу использовали для того, чтобы препарат пептидов имел дозированный выход в области дефекта костной ткани.

Для предотвращения выпадения материала композиции область дефекта закрывали стерильной тонкой коллагеновой мембраной.

Сроки выведения животных из опытов – 14, 30, 90, 300-е сутки. В каждом сроке изучали гистологические срезы 6 крыс из группы. Животных выводили из эксперимента путем декапитации после эфирного наркоза, иссекали поврежденную конечность, включая большой вертел. Забранный материал фиксировали в 4% растворе формалина, затем проводили вырезку сегмента бедра, содержащего зону повреждения, с захватом окружающих здоровых тканей на расстоянии 2–3 мм от раны. Фрагменты костной ткани декальцинировали в растворе этилендиамина тетрауксусной кислоты и подвергали стандартной гистологической обработке с заливкой в парафин и окраской парафиновых срезов гематоксилином и эозином. При получении гистологических срезов блоки ориентировали таким образом, чтобы нож проходил параллельно направлению канала раны (поперечные срезы кости).

**Результаты доклинических испытаний**

На 14-е сутки во всех четырех группах экспериментальных животных наблюдали образование обширных участков соединительной ткани, сохранение сетчатой структуры, расстояния между гаверсовыми каналами были незначительными. При этом в контроле (1-я группа) и в 3-й группе в этот срок наблюдали обширные участки костно-мозговой ткани, а во 2-й группе были видны обширные участки окруженных соединительной тканью частиц ГАП. В 4-й группе расстояния между гаверсовыми каналами несколько увеличивались, вокруг частиц ГАП в соединительной ткани наблюдали выраженную клеточную реакцию, представленную лимфомакрофагальными элементами (рис. 1 на вклейке).

На 30-е сутки во всех группах наблюдали также сохранение обширных участков, представленных соединительной тканью и сетчатой структурой. В 1-й группе расстояния между гаверсовыми каналами оставались незначительными, костный дефект на значительных участках был заполнен клеточно-волоконистой соединительной тканью (ретикулофиброзная костная ткань), формировалась губчатая кость. Во 2-й и 3-й

группах можно было отметить увеличение расстояния между гаверсовыми каналами. Во 2-й группе наблюдали формирование незрелой костной ткани, в 3-й и 4-й группах – обширные участки костно-мозговой ткани. Кроме того, в 4-й группе участки, представленные соединительной тканью, были резко уменьшены, а расстояния между гаверсовыми каналами увеличены (рис. 2 на вклейке).

На 90-е сутки во всех группах наблюдали также сохранение обширных участков, представленных соединительной тканью и сетчатой структурой, прослеживались обширные участки костно-мозговой ткани. Во 2-й группе уменьшалось количество ГАП, включенного в соединительную ткань. В 3-й и в 4-й группах отмечалось явное увеличение плотности костной ткани, существенное сужение гаверсовых каналов в 4-й группе (рис. 3 на вклейке).

На 300-е сутки во всех группах наблюдали обширные участки костно-мозговой ткани. В 1-й и 2-й группах плотность костной ткани несколько повышена по сравнению с предыдущим сроком. Во 2-й группе ГАП резорбировался и практически не визуализировался. В

**Восстановительные процессы в костной ткани в разных экспериментальных группах**

Срок, сут	Признаки	Группа			
		1-я	2-я	3-я	4-я
		контрольная	контрольная	опытная	опытная
		в дефект ничего не вносили	внесение в дефект ХГ и ГАП	внесение в дефект ХГ, содержащего ПБК и ГАП	внесение в дефект ХГ с ПБК
14-е	Остеоинтеграции	-	-	+	-
	Репаративного остеогенеза	-	-	+	+
	Остеоиндуктивности	-	-	+	+
	Биопластичности	-	-	+	+
	Механических свойств, обеспечивающих заполнение дефекта и прочность трансплантатов	-	-	+	-
	Остеокондукции	-	+	+	-
30-е	Остеоинтеграции	-	+	+	+
	Репаративного остеогенеза	-	-	+	+
	Остеоиндуктивности	-	-	+	+
	Биопластичности	-	-	+	+
	Механических свойств, обеспечивающих заполнение дефекта и прочность трансплантатов	-	-	+	-
	Остеокондукции	-	+	+	-
90-е	Остеоинтеграции	-	+	++	++
	Репаративного остеогенеза	+	+	++	++
	Остеоиндуктивности	-	-	++	++
	Биопластичности	-	+	++	++
	Механических свойств, обеспечивающих заполнение дефекта и прочность трансплантатов	+	+	++	++
	Остеокондукции	-	+	++	+
300-е	Остеоинтеграции	-	+	++	++
	Репаративного остеогенеза	+	+	++	++
	Остеоиндуктивности	-	-	++	++
	Биопластичности	-	+	++	++
	Механических свойств, обеспечивающих заполнение дефекта и прочность трансплантатов	+	+	++	++
	Остеокондукции	-	+	++	++

3-й и особенно 4-й группе следует отметить сужение гаверсовых каналов за счет существенного увеличения плотности костной ткани (рис. 4 на вклейке).

Из полученных данных можно заключить, что уже на 14-е сутки эксперимента наблюдались признаки различной степени выраженности костеобразовательной активности. В сроки от 30-х до 90-х суток происходило замещение костных дефектов новообразованной костной тканью. При этом отмечена способность к остеointegrации, которая особенно ярко проявлялась в поздние сроки в опытных 3-й и 4-й группах, когда наблюдалось замуровывание фрагментов подсаженного материала в новообразованное костное вещество. Особо следует указать на довольно раннее появление признаков репаративного остеогенеза, что свидетельствует о достаточно высокой остеопотентности композиций, содержащих ПБК. При незначительном содержании ГАП восстановление происходило за счет новообразующихся костных элементов, легко замещающих хитозановую основу композиции. Результаты, касающиеся остеиндуктивности, биопластичности, механических свойств, обеспечивающих заполнение дефекта и прочность трансплантатов и остеокондукции, обобщены в таблице.

### Обсуждение

Новые композитные материалы, изученные на животных и в ограниченном клиническом исследовании, имеют ряд существенных преимуществ перед другими аллопластическими материалами (способность резорбироваться и утилизироваться организмом, стимулировать репаративные процессы в самой поврежденной ткани за счет активации клеточного резервного отдела). Опыты на животных проведены пока на бедренных костях, в дальнейшем планируется выполнить тщательные исследования на костях челюстей. В данной работе проведена только морфологическая оценка результатов, в перспективе предполагается предпринять исследование процессов репарации с помощью методов иммуногистохимии и биохимии. Интересно было бы отметить и сравнить уровень и экспрессию выделяемых цитокинов и факторов роста в процессе репарации в контрольных и опытных группах. В зарубежных исследованиях проводят изучение цитокинов и ростовых факторов, а также их сигнальных путей в ранозаживлении кости [18]. При этом указывается, что данные сигнальные пути могут задействовать и ангиогенез и опухолеобразование, поэтому ростовые факторы в регенеративной медицине нужно использовать с осторожностью и тщательной проверкой. В настоящем исследовании было показано, что процессы восстановления костной ткани под действием изучаемых композиций происходят без каких-либо побочных реакций и приводят к восстановлению морфологически нормальной кости.

### Заключение

Проведенное исследование свидетельствует о существенной роли ПБК в процессах остеиндукции и остеокондукции, т. е. в процессе ранозаживления кости. При применении НБМ-1 и НБМ-2 отмечена активная репарация кости с восстановлением морфологически нормального костного матрикса, проявляющаяся восстановлением плотной костной ткани, формированием костного мозга, восстановлением остеонив в более ранние сроки (начиная с 30-х суток) более чем на 40% в отличие от контрольных групп, в которых в основном формировалась губчатая кость, плотная кость начинала формироваться не ранее чем с 90-х суток.

Применение представленных композиций рекомен-

дуется для лечения различных переломов костей опорно-двигательной системы и в челюстно-лицевой хирургии: материал-1 для заполнения крупных дефектов костной ткани, материал-2 для восполнения дефектов мягких тканей, а также хрящевой и костной ткани.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Берченко Г.Н., Кесян Г.А., Уразгильдеев Р.З. и др. Сравнительное экспериментально-морфологическое исследование влияния некоторых используемых в травматолого-ортопедической практике кальций-фосфатных материалов на активизацию репаративного остеогенеза. *Стоматология сегодня*. 2007; 62: 70.
2. Hitti R.A., Kerns D.G. Guided bone regeneration in the oral cavity: A review. *Open Pathol. J.* 2011; 5: 33–45.
3. Васильев А.Ю., Лежнев Д.А. *Лучевая диагностика поврежденной челюстно-лицевой области*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2010.
4. Garcia-Godoy F., Murray P.E. Status and potential commercial impact of Stem Cell-Based treatment on dental and craniofacial regeneration. *Stem Cells Dev.* 2006; 15(6): 881–7.
5. Иорданишвили А.К., Гололобов В.Г., Усиков Д.Н. Экспериментальная оценка эффективности применения “Коллапана”, “Алломаатрикс-импланта” и пористой алюмооксидной керамики для пластики костных дефектов. *Институт стоматологии*. 2006; 30: 104–5.
6. Плотников Н.А. *Костная пластика нижней челюсти*. М.: Медицина; 1979.
7. Chim H., Gosain A.K. Biomaterials in craniofacial surgery: experimental studies and clinical application. *J. Craniofac. Surg.* 2009; 20 (1): 29–33.
8. Ямскова В.П., Резникова М.М. Низкомолекулярный полипептид сыворотки крови теплокровных: влияние на клеточную адгезию и пролиферацию. *Журнал общей биологии*. 1991; 52 (2): 181–91.
9. Гундорова Р.А., Хорошилова-Маслова И.П., Ченцова Е.В. и др. Применение адгелона в лечении проникающих ранений роговицы в эксперименте. *Вестник офтальмологии*. 1997; 113 (2): 12–5.
10. Константиновский А.А., Краснов М.С., Ямскова В.П. и др. Исследование ранозаживляющего действия биорегуляторов, выделенных из тканей глаза и сыворотки крови быка, на модели экспериментальной травмы роговицы у кроликов *in vivo*. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2011; 2: 177–82.
11. Краснов М.С., Рыбакова Е.Ю., Тихонов В.Е. и др. Противоожоговое действие композиции, содержащей хитозановый гель и биорегулятор сыворотки крови. *Клеточные технологии в биологии и медицине*. 2012; 2: 79–83.
12. Стречкий Г.М., Краснов М.С., Рыбакова Е.Ю. и др. Исследование влияния композиции на основе хитозанового геля и биорегулятора сыворотки крови на заживление гнойных ран у мышей. *Клеточные технологии в биологии и медицины*. 2011; 4: 211–4.
13. Yamskova V.P., Krasnov M.S., Rybakova E.Yu., Vecherkin V.V., Borisenko A.V., Yamskov I.A. Analysis of regulatory proteins from bovine blood serum that display biological activity at ultra low doses. 2: Tissue localization and role in wound healing. In: Varfolomeev S.D., Burlakova E.B., Popov A.A., Zaikov G.E., eds. *Biochemical Physics Frontal Research*. Hauppauge NY: Nova Science Publishers Inc; 2007: 71–8.
14. Ямскова В.П., Краснов М.С., Ямсков И.А. *Новые экспериментальные и теоретические аспекты в биорегуляции. Механизм действия мембранотропных гомеостатических тканеспецифических биорегуляторов*. Saarbrücken: LambertAcademicPublishing; 2012.
15. Краснов М.С., Рыбакова Е.Ю., Агильон Д. и др. Исследование действия биорегуляторов, выделенных из сыворотки крови и ткани кости млекопитающих, на регенерацию конечностей амфибий *in vivo* и *in vitro*. В кн.: *Слабые и сверхслабые поля и излучения в биологии и медицине: Тезисы V международного конгресса (Санкт-Петербург, 29 июня – 3 июля 2009 г.)*. СПб.; 2009: 110.
16. Рыбакова Е.Ю., Краснов М.С., Ямскова В.П. и др. Изучение влияния регуляторного белка, выделенного из сыворотки крови быка, на состояние регенератов хвостов тритонов *P1. Waltil* при роллерном культивировании *in vitro*. В кн.: *Тезисы стендовых докладов молодых ученых на XV Школе “Актуальные проблемы биологии развития”*. Звенигород; 2008: 86–8.
17. Ямсков И.А., Виноградов А.А., Даниленко А.Н. и др. Низкомолекулярный гликопротеин из сыворотки крови крупного рогатого скота: структура и свойства. *Прикладная биохимия и микробиология*. 2001; 37 (1): 36–42.

18. Xiaolan Du, Yangli Xie, Xian C.J., Lin Chen. Role of FGFs/FGFRs in skeletal development and bone regeneration. *J. Cell. Physiol.* 2012; 227(12): 3731-43.

Поступила 08.04.14

## REFERENCES

- Berchenko G.N., Kesyan G.A., Urazgil' deev R.Z. et al. A comparative experimental and morphological study of the effects of certain used in trauma and orthopedic practice calcium phosphate materials to activation of reparative osteogenesis. *Stomatologiya segodnya.* 2007; 62: 70. (in Russian)
- Hitti R.A., Kerns D.G. Guided bone regeneration in the oral cavity: A review. *Open Pathol. J.* 2011; 5: 33-45.
- Vasil'ev A.Yu., Lezhnev D.A. Radial Diagnostics of Injuries of Maxillofacial Area. [Lučevaya diagnostika povrezhdeniy chelyustno-litsevoy oblasti]. Moscow: GEOTAR-Media; 2010. (in Russian)
- Garcia-Godoy F., Murray P.E. Status and potential commercial impact of Stem Cell-Based treatment on dental and craniofacial regeneration. *Stem Cells Dev.* 2006; 15(6): 881-7.
- Iordanishvili A.K., Gololobov V.G., Usikov D.N. Experimental evaluation of the efficiency of application "Kollapan", "Allomatriks-implant" and porous alumina ceramics for bone defects plastics. *Institut stomatologii.* 2006; 30: 104-5. (in Russian)
- Plotnikov H.A. Osteoplasty of the Mandible. [Kostnaya plastika nizhney chelyusti]. Moscow: Meditsina; 1979. (in Russian)
- Chim H., Gosain A.K. Biomaterials in craniofacial surgery: experimental studies and clinical application. *J. Craniofac. Surg.* 2009; 20(1): 29-33.
- Yamskova V.P., Reznikova M.M. Low molecular weight polypeptide of blood serum of warm-blooded: effects on cell adhesion and proliferation. *Zhurnal obshchey biologii.* 1991; 52 (2): 181-91. (in Russian)
- Gundorova R.A., Khoroshilova-Maslova I.P., Chentsova E.V. et al. Application of Adgelon in the treatment of penetrating wounds of the cornea in the experiment. *Vestnik oftal'mologii.* 1997; 113 (2): 12-5.
- Konstantinovskiy A.A., Krasnov M.S., Yamskova V.P. et al. Study healing action of Bioregulators isolated from eye tissue and serum bovine on the model of experimental corneal injury in rabbits in vivo. *Bulletin' eksperimental'noy biologii i meditsiny.* 2012; 2: 177-82. (in Russian)
- Krasnov M.S., Rybakova E.Yu., Tikhonov V.E. et al. Effect of burn of the composition containing chitosan gel and serum bioregulator. *Kletochnye tekhnologii v biologii i meditsine.* 2012; 2: 79-83. (in Russian)
- Streckiy G.M., Krasnov M.S., Rybakova E.Yu. et al. Study of the influence of the composition based on chitosan gel and bioregulator serum on the healing of purulent wounds in mice. *Kletochnye tekhnologii v biologii i meditsine.* 2011; 4: 211-4. (in Russian)
- Yamskova V.P., Krasnov M.S., Rybakova E.Yu., Večerkin V.V., Borisenko A.V., Yamskov I.A. Analysis of regulatory proteins from bovine blood serum that display biological activity at ultra low doses. 2: Tissue localization and role in wound healing. In: Varfolomeev S.D., Burlakova E.B., Popov A.A., Zaikov G.E., eds. *Biochemical Physics Frontal Research.* Hauppauge NY: Nova Science Publishers Inc; 2007: 71-8.
- Yamskova V.P., Krasnov M.S., Yamskov I.A. New Experimental and Theoretical Aspects in Bioregulation. The mechanism of Action of Tissue-specific Homeostatic Membranotropic Bioregulators. Saarbrücken: Lambert Academic Publishing; 2012.
- Krasnov M.S., Rybakova E.Yu., Agil'on D. et al. Investigation of the effect of bioregulators isolated from blood serum, and bone tissue of mammals to regeneration of amphibians limbs in vivo and in vitro. In: *Weak and Super-weak Fields and Radiation in Biology and Medicine: Abstracts of the V International Congress (Saint Petersburg, 29.06 – 3.07.2009).* St Petersburg; 2009: 110. (in Russian)
- Rybakova E.Yu., Krasnov M.S., Yamskova V.P. et al. Study of the influence of the regulatory protein extracted from bovine serum to the state of regenerators of tailings of tritons Pl. Waltl under roller cultivation in vitro. In: *Abstracts of Poster Presentations of Young Scientists at the XV School "Actual Problems of Developmental Biology".* Zvenigorod; 2008: 86-8. (in Russian)
- Yamskov I.A., Vinogradov A.A., Danilenko A.N. et al. Low molecular weight glycoprotein from serum of cattle: structure and properties. *Prikladnaya biokhimiya i microbiologiya.* 2001; 37 (1): 36-42. (in Russian)
- Xiaolan Du, Yangli Xie, Xian C.J., Lin Chen. Role of FGFs/FGFRs in skeletal development and bone regeneration. *J. Cell. Physiol.* 2012; 227 (12): 3731-43.

Received 08.04.14

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2014

УДК 616.314-089.28-07:616.311.2-008.8-074:543.42.062

*Лебеденко И.Ю., Киткина Т.Б., Дубова Л.В., Вавилова Т.П.*

## ЭЛЕМЕНТНЫЙ СОСТАВ ДЕСНЕВОЙ ЖИДКОСТИ ПРИ ПОЛЬЗОВАНИИ НЕСЪЕМНЫМИ ЗУБНЫМИ ПРОТЕЗАМИ ИЗ БЛАГОРОДНЫХ СПЛАВОВ МЕТАЛЛОВ В ОТДАЛЕННЫЕ СРОКИ

“Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова”, 127206, Москва, ул. Вучетича, д. 9А

*Клиническое обследование пародонта у 59 пациентов, пользующихся несъемными металлокерамическими конструкциями из сплавов Супер КМ, Супернал и КХ Дент, через 5 лет после протезирования выявило у 49,2% пациентов первые признаки воспалительно-деструктивных процессов в тканях пародонта в области опорных зубов, которые в 32,2% случаев были связаны с соматической патологией – сахарным диабетом, атеросклерозом, заболеваниями желудочно-кишечного тракта и в 17% случаев с патологией твердых тканей зуба и околокорневого пространства. В элюате десневой жидкости опорных зубов металлокерамических протезов из сплавов Супер КМ, Супернал и КХ Дент методом лазерной масс-спектрометрии не определены ионы металлов, входящих в состав этих сплавов, что убедительно доказывает их биоинертность в полости рта.*

Ключевые слова: благородные и неблагородные сплавы металлов; десневая жидкость; масс-спектрометрия; элементный состав.

Для корреспонденции: Киткина Татьяна Борисовна, tkitkina@mail.ru  
For correspondence: Kitkina Tat'yana Borisovna, e-mail: tkitkina@mail.ru

К ст. *Парунова* и соавт.

Рис. 1. Образцы сплавов для испытаний.



К ст. *Селектор* и соавт.

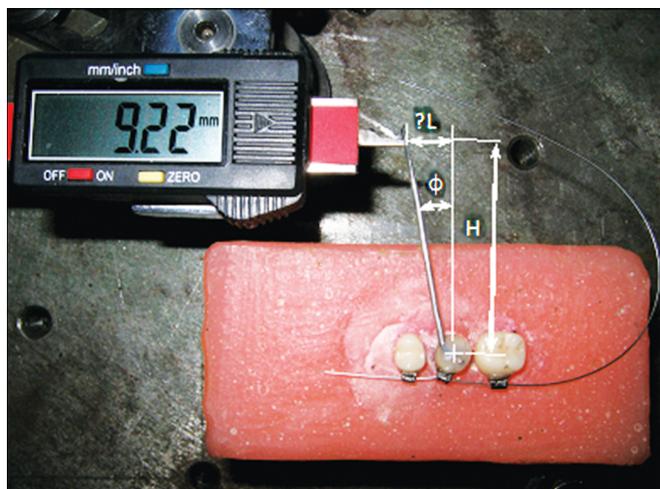


Рис. 1. Пояснения к формуле вычисления угла поворота  $\phi$  ротируемого зуба.



Рис. 2. Устройство для видеорегистрации процесса восстановления ротируемого зуба и контроля температуры.

К ст. *Шайхалиева* и соавт.

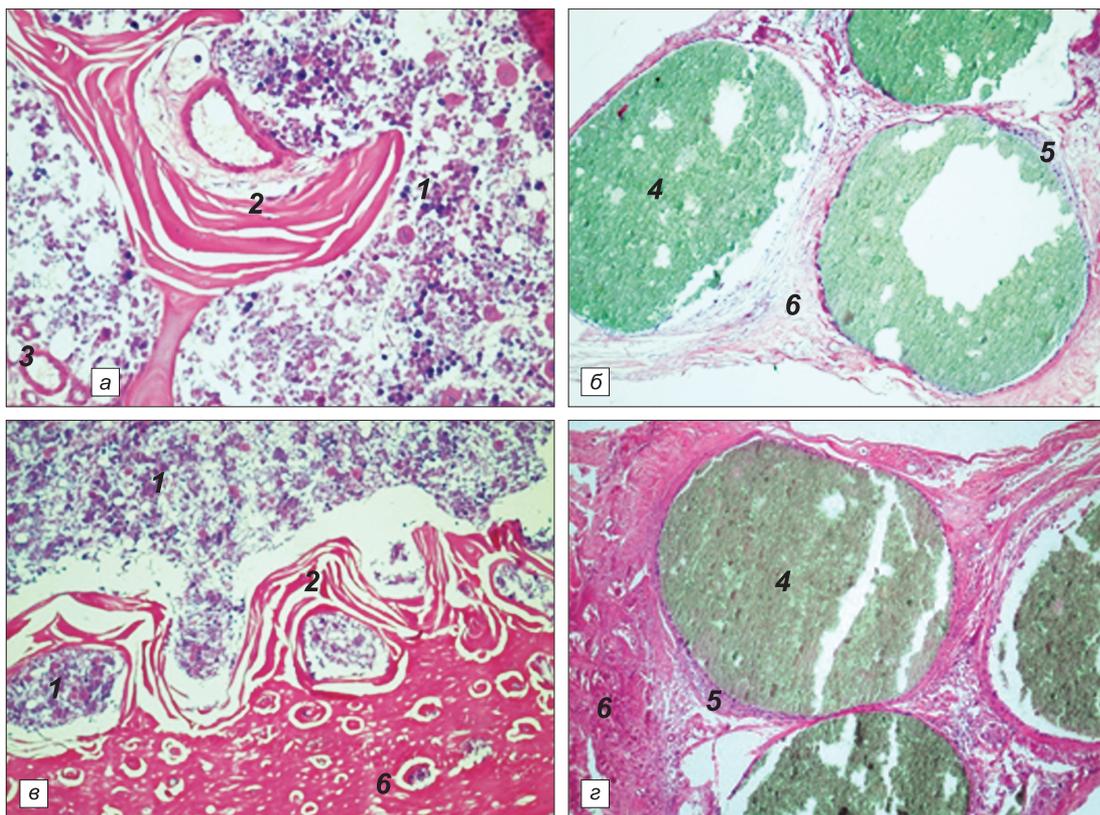


Рис. 1. Состояние дефектов бедренных костей у крыс на 14-е сутки после нанесения травмы.

Здесь и на рис. 2-4: *а* – в костные дефекты ничего не вносили (1-я контрольная группа); *б* – в костные дефекты вводили композицию, состоящую из ХГ и ГАП (2-я группа); *в* – в костные дефекты вводили композицию, состоящую из ХГ (90,0–99,9 масс.%) и сывороточного биорегулятора (3-я группа); *г* – в костные дефекты вводили композицию, состоящую из ГАП (10–30 масс.%), ХГ (70–90 масс.%) и биорегулятора, выделенного из сыворотки крови крупного рогатого скота (4-я группа). Окраска гематоксилином и эозином. Ув.: ок. 10, об. 20. 1 – костный мозг; 2 – пластинчатая костная ткань; 3 – сосуд; 4 – гранулы ГАП; 5 – фиброзная капсула; 6 – формирование плотной костной ткани.

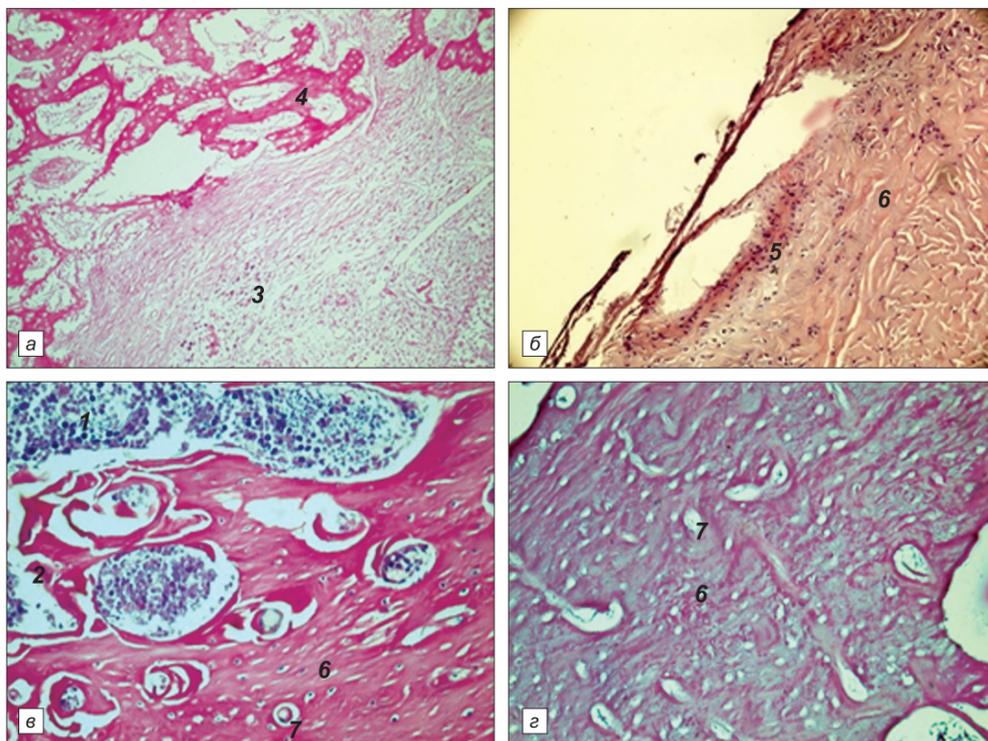


Рис. 2. Заживление костных дефектов крыс на 30-е сутки после нанесения травмы.  
1 – костный мозг; 2 – пластинчатая костная ткань; 3 – ретикулофиброзная костная ткань; 4 – губчатая костная ткань; 5 – незрелая костная ткань; 6 – формирование плотной костной ткани; 7 – гаверсовы каналы.

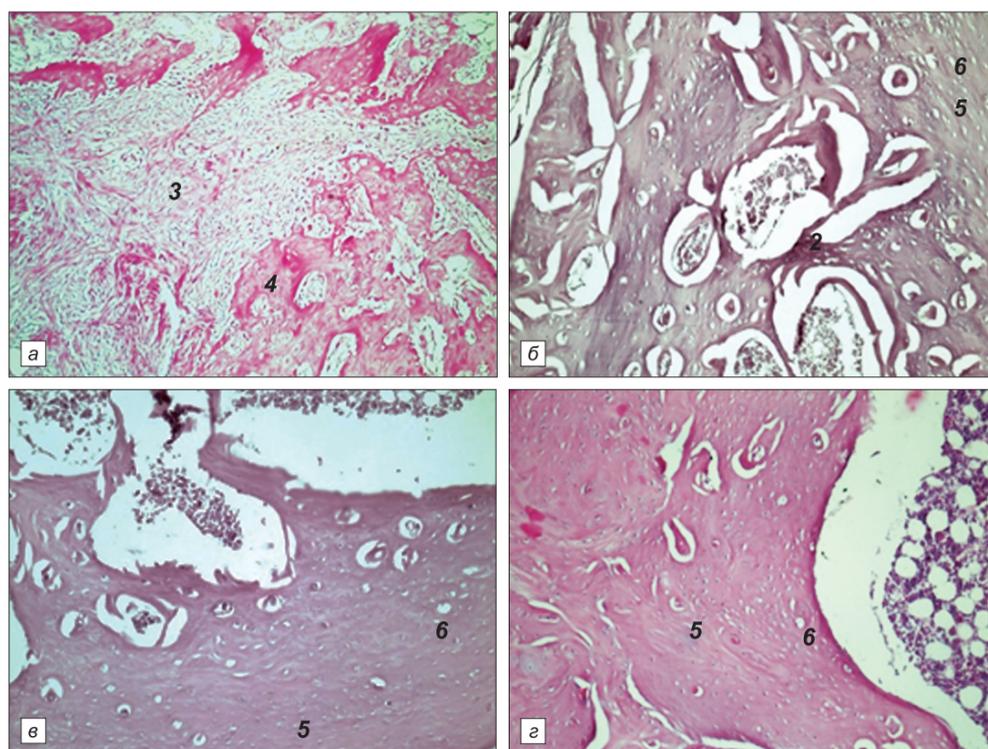


Рис. 3. Заживление костных дефектов крыс на 90-е сутки после нанесения травмы.  
1 – костный мозг; 2 – пластинчатая костная ткань; 3 – ретикулофиброзная костная ткань; 4 – губчатая костная ткань; 5 – плотная костная ткань; 6 – гаверсовы каналы.

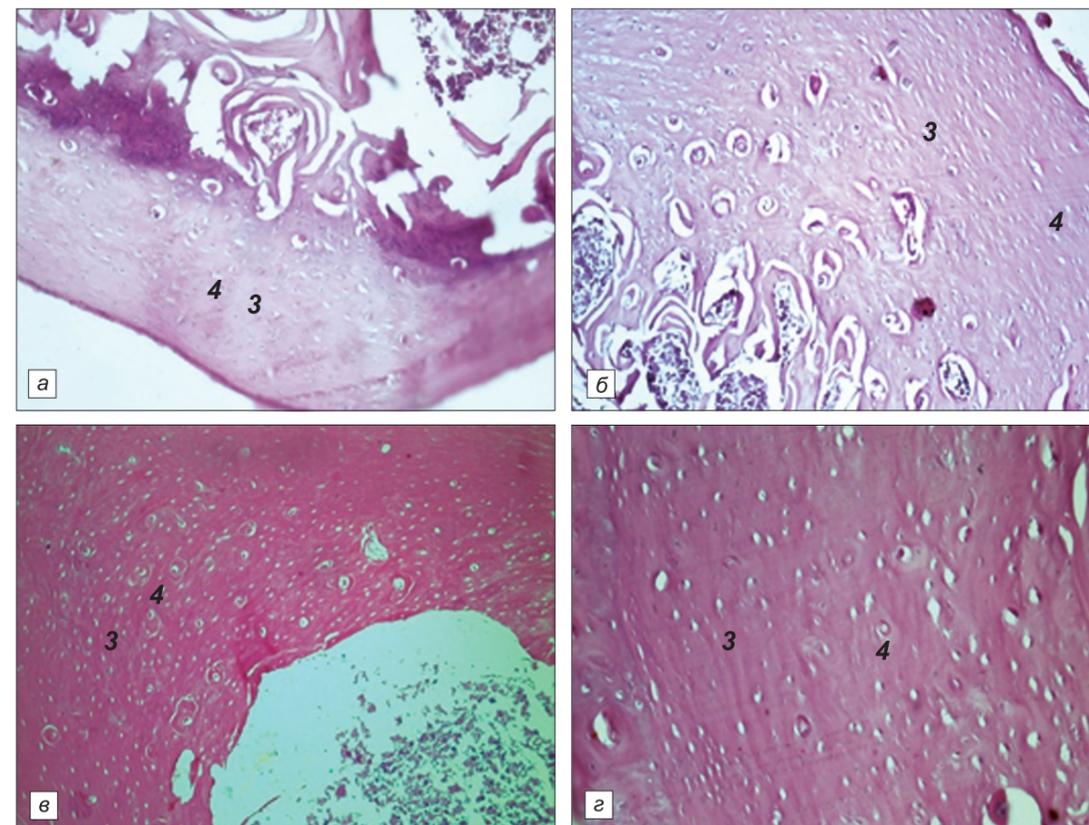
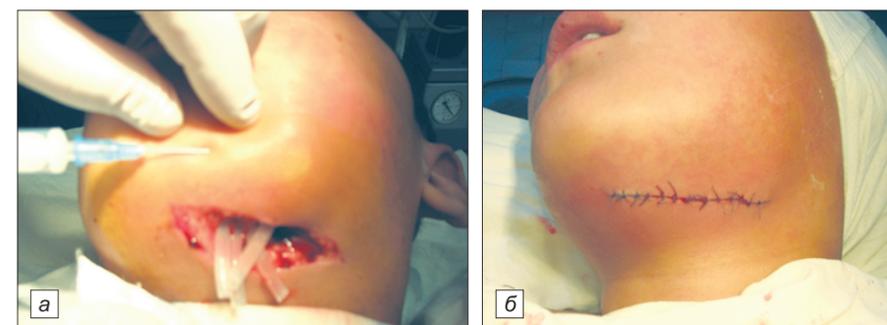


Рис. 4. Заживление костных дефектов крыс на 300-е сутки после нанесения травмы.  
1 – костный мозг; 2 – пластинчатая костная ткань; 3 – плотная костная ткань; 4 – гаверсовы каналы.



Ребенок А., 9 лет. Диагноз: острый одонтогенный остеомиелит нижней челюсти, осложненный подчелюстной флегмоной, крыловидно-поднижнечелюстной областей слева.  
а – дренирование флегмоны, остеоперфорация нижней челюсти и лимфотропное введение цефамандола;  
б – на 6-е сутки после операции на гранулирующую рану наложены вторичные швы.