

## ЛИТЕРАТУРА

1. Боровский Е.В., Леонтьев В.К. Биология полости рта. М.: Медицина, 2001.
2. Шабалин В.К., Шатохина С.Н. Морфология биологических жидкостей человека. М.: Хризостом; 2001.
3. Шатохина С.Н., Разумова С.Н., Шабалин В.Н. Морфологическая картина ротовой жидкости – диагностические возможности. Стоматология. 2006; 6: 124–7.
4. Разумова С.Н., Уварова Д.С., Шабалин В.Н. Сравнительная оценка (общеклинического и стоматологического статуса долгожителей). Стоматология для всех. 2013; 4: 70–2.
5. Разумова С.Н., Королев А.В., Шатохина С.Н., Шабалин В.Н. Особенности клинико-лабораторных показателей дегидратированной ротовой жидкости у пациентов старшего возраста. Кремлевская медицина. Кремлевский вестник. 2010; 1: 18–20.

## REFERENCES

1. Borovskiy E.V., Leont'ev V.K. Biology of the oral cavity. M.: Meditsina; 2001 (in Russian).
2. Shabalin V.N., Shatokhina S.N. Morphology of human biological fluids. M.: Chryzostom; 2001 (in Russian).
3. Shatokhina S.N., Razumova S.N., Shabalin V.N. Morphological picture of the oral fluid diagnostic resources. Stomatologiya. 2006; 6: 124–7 (in Russian).
4. Razumova S.N., Uvarova D.S., Shabalin V.N. Comparative evaluation of clinical and dental status of long-livers. Stomatologiya dlya vseh. 2013; 4: 70–2 (in Russian).
5. Razumova S.N., Korolyov A.V., Shatokhina S.N., Shabalin V.N. Peculiarities of clinical and laboratory findings dehydrated oral fluid in patients older. The Kremlin medicine. Kremlyovskiy vestnik. 2010; 1: 18–20 (in Russian).

Поступила 23.01.14

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2014

УДК 615.46.03:616.716-089.844

Шайхалиев А.И., Краснов М.С., Карасенков Я.Н., Тер-Асатуров Г.П., Аразашвили Л.Д., Стецкий Г.М.

## ИСПОЛЬЗОВАНИЕ НОВЫХ БИОКОМПОЗИТНЫХ МАТЕРИАЛОВ НА ОСНОВЕ НЕКОЛЛАГЕНОВЫХ БЕЛКОВ, ВЛИЯЮЩИХ НА ОСТЕОРЕПАРАТИВНЫЙ ПРОЦЕСС В ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ХИРУРГИИ И ТРАВМАТОЛОГИИ. КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России; <sup>2</sup>ФГБУ «Институт биологии развития им. Н.К. Кольцова» РАН; <sup>3</sup>Московская городская поликлиника № 91; <sup>4</sup>Медицинская компания «Росдент», Москва

*Восстановление утраченной костной ткани является одной из важнейших проблем в реконструктивной хирургии различных опорно-двигательных систем организма, в частности – в области лицевого скелета. В последние годы больше внимания уделяется веществам, введенным в остеопластические композиции с целью усиления остеоиндуктивного сигнала для построения матричной костной ткани и ее минерализации. Наиболее перспективно в этом плане применение белков малого матрикса, которые обладают рядом уникальных молекулярных свойств. Использованное в эксперименте соединение является эндогенным и видонеспецифичным для человеческого организма, стимулирует процесс регенерации хрящевой и костной ткани.*

Ключевые слова: кость; биоминерализация; репарация; биоконкомпозитные материалы; тканевая инженерия.

Shaykhaliev A.I.<sup>1</sup>, Krasnov M.S.<sup>2</sup>, Karasenkov Ya.N.<sup>3</sup>, Yamskova V. P.<sup>2</sup>, Yamskov I. A.<sup>2</sup>, Arazashvili L.D.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>I.M.Sechenov first Moscow State Medical University of the Ministry of Healthcare, 119991, Moscow, Russian Federation; <sup>2</sup>Federal State Budgetary Institution «Russian Academy of Sciences Koltzov Institute of Developmental Biology», 119334, Moscow, Russian Federation; <sup>3</sup>Medical company "Rosdent", 117218, Moscow, Russian Federation.

*Restoration of the lost bone tissue is one of the major problems in reconstructive surgery of various musculoskeletal systems of the body, in particular - in the facial skeleton. In recent years, more attention is paid to the substances introduced into the osteoplastic composition for amplification of osteoinductive signal for constructing the bone matrix and its mineralization. The most promising in this respect, the use of small matrix proteins that possess a number of unique molecular properties. This compound used in the experiment is an endogenous and species-nonspecific to the human body, promotes the regeneration of cartilage and bone tissue.*

Keywords: bone; biomineralization; reparation; biocomposite materials; tissue engineering.

### Введение

Восстановление утраченной костной ткани является одной из важнейших проблем в реконструктивной хирургии различных опорно-двигательных систем организма, в частности в области лицевого черепа. Врожденные дефекты костной ткани или ее возрастная утрата, патологические состояния не могут быть устранены путем физиологической регенерации или простого хирургического вмешательства [1, 2]. В таких случаях, как правило, применяют различные композитные материалы, чтобы не только восполнить утраченный дефект, но и обеспечить полноценную функцию органа [3, 4]. Широкий круг используемых в медицине природных

(аллогенных и ксеногенных) и синтетических материалов (препараты на основе коллагена, гидроксиапатита (ГАП), хонсурид, хитозан, сплавы металлов, керамика, биоситаллы, полимеры и их композиты), а также собственных тканей – аутогенных не снимает актуальности проблемы, так как пока не найден материал, отвечающий всем необходимым требованиям, предъявляемым к материалам для регенерации дефектов костной ткани [5–7].

Остеопластические материалы должны обеспечивать относительную простоту проведения хирургического вмешательства, расширение возможностей моделирования, стабильность химической структуры, отсутствие инфекционных возбудителей и т. д. [8–10].

Кроме того, по современным представлениям «идеальный» костнозамещающий материал должен обладать следующими свойствами:

- остеогенностью (содержать клеточные источники для остеогенеза);
- остеоиндукцией (запускать остеогенез);
- остеокондукцией (служить матрицей для образования новой кости в ходе репаративного остеогенеза, обладать способностью направлять ее рост);
- остеопротекцией (заменять кость по механическим свойствам) [11–13].

### Актуальность

В последние годы все больше внимания уделяется веществам, введенным в остеопластические композиции с целью усиления построения костной ткани и ее минерализации. Наиболее перспективно в этом плане применение белков малого матрикса, которые обладают рядом уникальных молекулярных свойств. Описано использование данных белков – гликопротеинов в лекарственных целях. Адгезивные гликопротеины микроокружения клетки регулируют ряд основных ферментативных процессов, в том числе системы перекисидного окисления липидов. Биологический эффект гликопротеинов характеризуется отсутствием видовой специфичности, но наличием ярко выраженной тканевой специфичности. «Адгелон» – препарат, в основе которого лежит ранее неизвестный, выделенный из сыворотки крови быка гликопротеин [14], оказывающий действие на клетки и состояние соединительной ткани, функция которой чрезвычайно важна в процессах восстановления нарушенной гистоструктуры органа.

Судя по данным относительно аминокислотного состава, пептид, входящий в препарат «Адгелон», содержит большое количество диамино- и дикарбоновых кислот, остатки которых (свободные карбоксильные группы и аминогруппы) остаются свободными для комплексообразования. Эти свободные аминогруппы ( $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NH}_3^+$ ) и карбоксильные ( $\text{COOH}$ ,  $\text{COO}^-$ ) группы пептида также могут образовывать координационные связи с поверхностными ионами ГАП.

При этом связывание с ионами кальция достигается за счет боковых карбоксилат-анионов ( $\text{COO}^-$ ) и аминогрупп ( $-\text{NH}_2$ ), в то время как связывание с фосфат-ионами ГАП может обеспечиваться благодаря образованию ионных связей фосфат-ионов с частично протонированными ( $-\text{NH}_3^+$ ) аминогруппами пептида препарата «Адгелон» (рис. 1 на вклейке, слева).

Ионы кальция (находящиеся на поверхности гидроксиапатита) могут образовывать донорно-акцепторные связи с хитозаном за счет свободных гидроксильных (ОН) и аминогрупп ( $\text{NH}_2$ ) хитозана. Фосфат-ионы, находящиеся на поверхности ГАП, могут образовывать ионную связь с частично протонированными ( $-\text{NH}_3^+$ ) аминогруппами хитозана (см. рис. 1 на вклейке, справа). Таким образом может обеспечиваться хорошая адгезия ГАП как с хитозаном, так и с пептидом препарата «Адгелон».

Салициловая кислота (применяемая в качестве антисептического и противовоспалительного компонента) также может связываться с ГАП благодаря поверхностным ионам кальция ГАП, способным к координации с салицилат-анионами. Кроме того, хитозан, как указано выше, хорошо растворяется в органических кислотах (уксусной, лимонной, щавелевой, янтарной и др.) и поэтому будет хорошо растворяться в салициловой кислоте, образуя однородный твердый раствор вследствие образования ионных связей салицилатаниона с протонированными аминогруппами ( $-\text{NH}_3^+$ ) хитозана, а также образования водородных связей (см. рис. 1 на вклейке, верх). Аналогичным образом салициловая кислота будет связываться и с пептидом препарата «Адгелон» за счет образования ионных связей салицилатаниона с протонированными аминогруппами ( $-\text{NH}_3^+$ ) «Адгелона» и водородных связей.

Новый биокомпозитный препарат на основе регуля-

торов, полученных из сыворотки крупного рогатого скота, применен совместно с хитозан-альгинатным комплексом «Бол-хитал» для заполнения полостей, образующихся после удаления кист челюсти. Было показано, что репаративная регенерация кости при использовании данных белковых факторов происходит в более ранние сроки – в среднем от 3 до 5 мес [15]. Принимая во внимание описанные в литературе преимущества каждого из препаратов и химическую обособленность их взаимодействия, мы составили биокомпозитный препарат, состоящий из гранул ГАП и регуляторного гликопротеина в виде препарата «Адгелон» [16]. Из химической формулы ГАП и химической природы организуемых им связей следует, что остеointеграция обусловлена взаимодействием карбоксильных групп и аминогрупп.

Все материалы, входящие в состав предлагаемого композита, являются биосовместимыми и так или иначе содействуют регенерации тканей.

«Адгелон» оказывает действие на клетки и состояние соединительной ткани, функция которой чрезвычайно важна в процессах восстановления нарушенной гистоструктуры органа; данный низкомолекулярный белок, входящий в состав препарата, является идентичным человеческому.

Хитозан обладает бактериостатическим действием, противогрибковой и антивирусной активностью, способствует регенерации тканей и заживлению ран (в том числе ожоговых). Хитозановые материалы не вызывают аллергических реакций и не теряют своей прочности.

ГАП входит в состав зубов и костей в человеческом теле и является естественным строительным материалом, содействующим регенерации и быстрому срастанию костей.

Таким образом, указанное соединение является эндогенным и видонеспецифичным для человеческого организма, стимулирует процесс регенерации хрящевой и костной ткани.

Сочетание вышеуказанных компонентов полностью удовлетворяет потребности в остеокондуктивном и остеоиндуктивном свойстве материала. Материал получил название «Матрибон» (англ. «Matrixbone»).

### Пример клинического применения биокомпозитного материала «Матрибон»

Больная К., обратилась в стоматологический центр «Росдент» с жалобами на наличие припухлости в поднижнечелюстной области и нижних отделах щеки справа. При осмотре определяется незначительное вздутие кортикального слоя костной ткани в проекции зубов 4.4–4.8, асимметрия нижнего отдела лица за счет деформации кортикального слоя. На ортопантограмме (ОПТГ) видна деструкция костной ткани с четкими контурами с визуализацией дистопированного зуба 4.8 (рис. 2 на вклейке). Диагноз: фолликулярная киста нижней челюсти справа.

Под проводниковой и инфильтрационной анестезией проведена операция цистэктомии с удалением зуба 4.8. Следующим этапом образовавшаяся полость обработана раствором низкомолекулярных белков, в частности «Адгелона», заполнена новым биокомпозитным материалом «Матрибон» и закрыта биорезорбируемой мембраной (рис. 3 на вклейке).

В раннем послеоперационном периоде нагноений или формирования гематом не отмечалось, сохранился умеренный отек, рана заживала первичным натяжением.

Проводили контрольное рентгенологическое исследование через 1, 3, 6 мес. Через 1 мес после хирургического вмешательства при компьютерной томографии (КТ) определялась неоднородность, глыбчатость зоны заполнения дефекта новым биокомпозитным материалом «Матрибон». Рентгенологическая тень имела разную степень плотности (рис. 4 на вклейке). Через 3 мес в области операции рентгеновское изображение по плотности не отличалось от окружающей матричной костной ткани (рис. 5 на вклейке). К 6-му месяцу произошла полная перестройка биокомпозитного материала в матричную костную ткань (рис. 6 на вклейке). Учитывая

полученные данные КТ, было решено провести денатальную имплантацию (рис. 7 на вклейке) с одномоментным гистологическим исследованием (рис. 8 на вклейке), которое показало структурную идентичность вновь образованной костной ткани в зоне дефекта с материнской.

### Заключение

Таким образом, эффективность применения нового биокомпозитного материала открывает новые возможности при лечении включенных дефектов костей лицевого скелета благодаря его использованию в качестве универсального биопластического материала.

Композиционные материалы 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).

Композит «Матрибон», активизируя имеющиеся в организме белки экстрацеллюлярного матрикса, цитокины и предшественники остеобластов, способен обеспечивать ускоренный ангиогенез в зоне его введения и оссификацию в области дефекта. При этом каких-либо воспалительных реакций организма на внесенный материал не наблюдается, что указывает на его низкую антигенность и высокую степень биоинтеграции с тканями организма.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Берченко Г.А., Уразильдеев 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. Васильев А.Ю., Лежнев Д.А. *Лучевая диагностика поврежденной челюстно-лицевой области*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2010.
3. Тер-Асатуров Г.П., Лекишвили М.В. Экспериментальное изучение эффективности клинического применения перфооста при замещении дефектов и коррекции деформаций опорных тканей лица. *Стоматология*. 2009; 4: 17–22.
4. Иорданишвили А.К., Гололобов В.Г., Усиков Д.Н. Экспериментальная оценка эффективности применения «Коллапана», «Алломатрикс-импланта» и пористой алюмооксидной керамики для пластики костных дефектов. *Институт стоматологии*. 2006; 30: 104–5.
5. Плотников Н.А. *Костная пластика нижней челюсти*. М.: Медицина; 1979.
6. 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.
7. Большаков И.Н., Лазаренко В.И., Ильенков С.С. Безопасность применения изделий медицинского назначения «Бол-хит» и «Коллахит-бол» в офтальмологии. *Сибирское медицинское обозрение*. 2011; 68 (2): 42–5.
8. Ямсков И.А., Ямскова В.П. Фармакологические препараты на основе ранее неизвестных биорегуляторов – гликопротеинов

клеточного микроокружения *Российский химический журнал* (им. Д.И. Менделеева). 1998; 42 (3): 85–90.

### REFERENCES

1. Berchenko G.N., Kesan G.A., Urazilidzev R.Z. et al. Experimental-morphological study of the effects of certain used in traumatologic-orthopedic practice calcium-phosphate materials on activation of reparative osteogenesis. *Stomatologiya segodnya*. 2007; 62: 70 (in Russian).
2. Hitti R.A., Kerns D.G. Guided Bone Regeneration in the Oral Cavity: A Review. *The Open Pathology Journal*. 2011; 5: 33–45.
3. Vasiliev A.Yu., Lezhnev D.A. *Radiation damage diagnosis of maxillofacial area*. Moscow: GEOTAR-Media; 2010 (in Russian).
4. Garcia-Godoy F., Murray P.E. Status and potential commercial impact of Stem Cell-Based treatment on dental and craniofacial regeneration. *Stem Cells and Development*. 2006; 15 (6): 881–7.
5. Ter-Asaturov G.P., Lekishvili M.V. Experimental study of the efficacy and clinical application of Perfoost with the substitution of the defects and correction of deformations supporting tissues of the face. *Stomatologiya*. 2009; 4: 17–22 (in Russian).
6. Rah D.K. Art of replacing craniofacial bone defects. *Yonsei Medical journal*. 2000; 41 (6): 756–65.
7. Torroni A. Engineered bone grafts and bone flaps for maxillofacial defects: the state of the art. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2009; 67 (5): 1121–7.
8. Fukui N., Sato T., Kuboki Y., Aoki H. Bone tissue reaction of nano-hydroxyapatite/collagen composite at the early stage of implantation. *Biomed Eng Mater*. 2008; 18 (1): 25–33.
9. Gupta A., Leong D.T., Bai H.F. et al. Osteo-maturation of adipose-derived stem cells required the combined action of vitamin D3, beta-glycerophosphate. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2007; 362 (1): 17–24.
10. Hench L.L., Polak J.M. Third-generation biomedical materials. *Science*. 2002; 295: 1014–7.
11. Iordanishvili A.K., Gololobov V.G., Usikov D.N. Experimental estimation of efficiency of application of «Collapan», «Allometric-implant» and porous alumina ceramics for plasty of bone defects. *Institut stomatologii*. 2006; 30: 104–5 (in Russian).
12. Plotnikov N.A. *Bone grafting of the lower jaw*. Moscow: Meditsina; 1979 (in Russian).
13. Chim H., Gosain A.K. Biomaterials in craniofacial surgery: experimental studies and clinical application. *J. Craniofac. Surg*. 2009; 20 (1): 29–33.
14. Yamskova V.P., Reznikova M.M. Low-molecular polypeptide of blood serum of warm-blooded animals: the influence on the cell adhesion and proliferation. *Zhurnal obschey biologiy*. 1991; 52 (2): 181–91 (in Russian).
15. Bolshakov S.N., Lazarenko V.I., Ilyenkov S. Bezopasnosti application of medical products «Bol-hit» and «kollahit-bol» in ophthalmology. *Siberian medical review*. 2011; 68 (2): 42–5 (in Russian).
16. Yamskov I.A., Yamskova V.P. Pharmacological preparations on the basis of previously unknown bioregulators – glycoproteins cellular microenvironment. *Rossiyskiy khimicheskij zhurnal* (ZRHO them. D.I. Mendeleev). 1998; 42 (3): 85–90 (in Russian).

Поступила 05.02.14

Received 05.02.14