

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНО-ТЕОРЕТИЧНИЙ РОЗДІЛ

УДК 616.314.17-008.1-031.81-085:616-003.93

**О. С. Лисенко, А. П. Левицький, д. біол. н.,
А. В. Борисенко, д. мед. н.**

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця
Державна установа «Інститут стоматології
Національної академії медичних наук України»

ОСТЕОСТИМУЛЮЮЧА АКТИВНІСТЬ ОСТЕОТРОПНИХ КОМПОЗИЦІЙ НА ОСНОВІ НАНОСТРУКТУРОВАНОЇ БІОКЕРАМІКИ

Моделювання кісткового дефекту нижньої щелепи щурів збільшує в зоні ураження активність фосфатаз і протеаз та знижує вміст кальцію. Вітчизняна остеопластична біокераміка «Синтекіст» в композиції з препаратом «Алфлутон» підвищує репаративну та мінералізуючу здатність кісткової тканини, не поступаючись в цьому відомому ксеногенному матеріалу «Bio-Oss». Запропоновані остеотропні композиції можуть бути рекомендовані для пластики кісткових дефектів в різних клінічних ситуаціях.

Ключові слова: кістка, мінералізація, остеопластичні матеріали, стимулятори остеогенезу.

А. С. Лысенко, А. П. Левицкий, А. В. Борисенко

Национальный медицинский университет
им. А. А. Богомольца

Государственное учреждение «Институт стоматологии
Национальной академии медицинских наук Украины»

ОСТЕОСТИМУЛИРУЮЩАЯ АКТИВНОСТЬ ОСТЕОТРОПНЫХ КОМПОЗИЦИЙ НА ОСНОВЕ НАНОСТРУКТУРИРОВАННОЙ БИОКЕРАМИКИ

При моделировании костного дефекта нижней челюсти крыс в зоне поражения увеличивается активность фосфатаз и протеаз, а также снижается содержание кальция. Отечественная остеопластическая биокерамика «Синтекост» в сочетании с препаратом «Алфлутон» повышает репаративную и минерализующую способность костной ткани, не уступая в этом известному ксеногенному материалу «Bio-Oss». Предложенные остеотропные композиции могут быть рекомендованы для пластики костных дефектов в разных клинических ситуациях.

Ключевые слова: кость, минерализация, остеопластические материалы, стимуляторы остеогенеза.

O. S. Lysenko, A. P. Levitsky, A. V. Borysenko

Kyiv National Medical University named after Bogomolets
State Establishment "The Institute of Stomatology
of the National academy of medical science of Ukraine"

THE OSTEOSTIMULATING ACTIVITY OF OSTEOTROPIC COMPOSITIONS ON THE BASIS OF NANOSTRUCTURED BIOCERAMICS

ABSTRACT

Osteoplastic materials of the different origin are more and more frequently used at the reparation of osseous defects in some fields of medicine, especially, in maxillo-facial surgery, periodontology and dental implantology. The domestic bioactive ce-

ramic composite "Synthekist" (BCC), used at osseous plasty, is not an exclusion. The aim of the given work was the study of the osteostimulating activity of BCC and its modification in the composition with the preparation "Alflutop" in vivo. Sweden osteoplastic material "Bio-Oss" (Geistlich Biomaterials) was chosen for the comparison.

The experiments were held with white rats of Vistar line. The defect of osseous tissue was restored under thiopental narcosis (20mg/kg). The compositions, prepared ex tempore in sterile surgical crucible, were introduced into osseous defect with plugger.

The activity of alkaline phosphatase (ALP), acid phosphatase (AP), general proteolytic activity (GPA), content of soluble proteins by Lowry method, as well as contents of calcium and phosphorus were determined in homogenates of osseous tissue.

Activity of ALP in osseous tissue exceeds activity of AP significantly. At the restoration of osseous defect in 10 days the activity of ALP really grows and activity of AP displays the tendency to increase. On the 30th day of the investigation the activity of phosphatases reduces. The application of osteoplastic materials raises considerably the activity of ALP; this fact speaks of the stimulation of osteoblasts. On the 30th day the activity of ALP in rats, osseous defect of which was filled with "Bio-Oss", decreases twice as little, while in the groups, where the suggested compositions were used, the activity of ALP remained high and even really exceeded the level of the activity of ALP in lower jaw of rats, in which "Bio-Oss" was applied. According to the ratio of the activities of ALP and AP the mineralizing index of osseous tissue was calculated. The offered compositions with BCC and the preparation "Alflutop" are not worse than the material "Bio-Oss", and in 30 days the osteotropic composition, containing ions of silver and copper, even really exceeds the corresponding index for the material of comparison.

The content of the soluble proteins of bone changes a little at the restoration of the defect. The content of calcium in osseous tissue at defect area really reduces and alters a little under the influence of osteoplastic materials. The same concerns the content of phosphorus. At the restoration of osseous defect the coefficient Ca/Prot., which returns to the norm under the influence of "Bio-Oss" only on the 30th day, really lowers, while the offered by the authors compositions normalize this index on the 10th day already, and on the 30th day under the influence of BCC alloyed + the preparation "Alflutop" even exceeds the norm.

The restoration of the osseous defect increases GPA considerably and displays the tendency to the growth of elastase activity (only within the first term). The osteoplastic materials reduce GPA significantly, but have little influence on the increased level of elastase. That is why the ratio GPA/elastase, heightened during the restoration of osseous defect, really decrease under the influence of osteoplastic materials.

The held investigations have shown the ability of osteoplastic preparations to stimulate the processes of osteogenesis, influencing, mainly, the mineralizing function, about which the growth of the index ALP/AP and the ratio $C_{Ca/Prot.}$ speak. The suggested compositions on the basis of the domestic BCC in the composition with the preparation "Alflutop" are not worse than the much more expensive osteoplastic preparation "Bio-Oss". The findings give the definite substantiations for the recommendation of the domestic osteoplastic bioceramic composite, including the one saturated with ions of silver and copper, the effect of which is strengthened by the preparation "Alflutop", for the application in medical practice.

Key words: bone, mineralization, bone grafts, bone growth stimulators.

Все активніше застосовуються остеопластичні матеріали різного походження при репарації кісткових дефектів в окремих галузях медицини та, зокрема, таких стоматологічних розділах як щелепно-лицева хірургія, пародонтологія та дентальна імплантологія. Ці матеріали відновлюють архітектоніку втраченої кісткової тканини, що забезпечує її скорішу морфофункціональну реабілітацію, здебільшого в ситуаціях, так званих, «критичних» дефектів – повна репарація яких неможлива лише за рахунок власних сил організму.

Останніми роками в медичну практику впроваджуються, так звані, smart-синтетичні остеопластичні матеріали, у виробництві яких використовуються новітні матеріалознавчі здобутки. Так, вважається, що «інтелектуальність» цих матеріалів досягається шляхом спрямованої модифікації, у результаті чого значно поліпшуються їх фізико-хімічні властивості: біоактивність, біосумісність та біодеградаційні показники [1, 2]. Основними регулюючими механізмами є введення в структуру імплантаційних матеріалів певних хімічних сполук як синтетичного, так і природного походження (високомолекулярних полімерів). Більш технологічно виправданим стало насичення матеріалів іонами різних елементів. Так, за рахунок хімічної конкуренції іонів карбонатних та силікатних сполук з Ca^{2+} та PO_4^{3-} групами у складі того ж гідроксиапатиту, є можливість отримати під час синтезу матеріали, біологічні властивості яких значно розширені [3]. Також ефективним є і доповнення кальцій-фосфатних керамік різними склокристалічними фазами (ситали). Не останньою характеристикою є просторова структура та розмір часточок імплантаційних матеріалів, їх пористість. Особливу увагу приділяють здатності матеріалів спрямовано транспортувати різні лікарські засоби. Одночасно і структурування цих матеріалів на нанорівні значно збільшує їх поверхневу площу, що сприяє підвищенню пористості та абсорбції біологічно активних речовин. Регуляція остеоіндуктивних та остеокондуктивних властивостей синтетичних матеріалів, додавання елементів, які покращують їх біоактивні властивості дозволяють створити навіть конкуренцію золотому стандарту трансплантології – аутокістці [4]. Цікавим залишається питання щодо насичення цих матеріалів іонами срібла та міді. Визначено, що ці іони в незначних концентраціях у складі біокерамік надають їм антимікробних, остеостимулюючих, ангіогенезних та імуномодулюючих властивостей [5-7].

Не є виключенням і вітчизняний біоактивний керамічний композит «Синтекість», що використовується під час кісткової пластики (ТОВ «Промтехрезерв», Україна; свідоцтво про державну реєстрацію № 3653/2005). Біокомпозит «Синтекість» (БКС) представляє собою суміш або окремі елементи синтетичних керамічних фаз, що широко використовуються в медичній практиці: гідроксиапатит, β -трикальційфосфат та біоситали. Під час синтезу БКС регулюються його механізми резорбції шляхом змін у складі компонентів, а відповідне насичення вибраними матеріалами значно розширює біостимулюючі та антибактеріальні ефекти [8-11].

В медичній літературі широко презентуються властивості сульфатованих глікозаміногліканів (сГАГ). Введення останніх у структуру остеопластичних матеріалів значно підвищує їх остеоіндуктивні властивості. Зокрема, на ринку медичних засобів вже представлені матеріали для пластики кісток та біомембрани насичені сГАГ, ефективність клінічного застосування яких доведена [12-14].

ТОВ «Промтехрезерв» (м. Київ) запропонувало модифікацію біоактивного керамічного композиту для відновлення кісткової тканини «Синтекість» [15], шляхом насичення його іонами срібла та міді.

Вибрані нами зразки наноструктурованого БКС представляють собою мікропористі гранули (пористість в межах 40 %) розміром від 0,3 до 0,7 мм, які складаються з рівномірно розподілених частин (розміром у 30-50 нм) гідроксиапатиту (15 %), β -трикальційфосфату (15 %) та фаз біоситалів (70 %). Гранули біокераміки насичені іонами срібла та міді у відношенні 2:1 в кількості 1 та 0,5 ат. % відповідно (БКС_{лег}) або вільні від них (БКС). Матеріал розфасований по пакетах, стерилізований, готовий до використання.

Для стимуляції остеогенезу ми вибрали лікарський препарат «Алфлутоп», який містить глікозаміноглікани та сульфатовані полісахариди, і який вже знайшов своє застосування в стоматології [16].

Препарат «Алфлутоп» (Biotehnos S.A., Румунія; свідоцтво про державну реєстрацію № UA/6889/01/01) випускається в ампулах у вигляді розчину для ін'єкцій. В кожній ампулі знаходиться стандартизований знежирений біологічно активний екстракт з чотирьох видів дрібних морських риб – кільки чорноморської, мерлана, пузанка та анчоуса чорноморського. Екстракт містить значну кількість корисних для обмінних процесів речовин – глікозаміноглікани (гіалуронова кислота, хондроїтинсульфат, дерматансульфат, кератансульфат), амінокислоти та протеоглікани, сполуки групи гліцерофосфоліпідів, а також мінеральні компоненти, такі, як солі натрію, калію, кальцію, магнію, заліза, міді та цинку.

Механізм дії препарату «Алфлутоп» полягає в тому, що він попереджує руйнування нормальної сполучної тканини, стимулює процеси регенерації сполучної, кісткової та хрящової тканин, забезпечуючи ще й знеболуючий ефект: знижує проникність капілярів, зменшує набряк, гальмує утворення медіаторів запалення, включаючи деякі прозапальні цитокіни. Протизапальна дія та відновлення тканин ґрунтується на пригніченні діяльності бактеріальної гіалуронідази та інших ферментів, що приймають участь в руйнуванні міжклітинного матриксу. Також він стимулює процеси обміну речовин в тканинах, перешкоджає розвитку обмінних порушень, забезпечуючи позитивну дію на трофіку тканин, збільшує їх можливості притягувати воду. Нормалізує біосинтез гіалуронової кислоти та колагену. Протеоглікани, які входять до складу препарату, мають ефект заміщення, достовірно підвищуючи однорідність кісткової тканини.

Мета даної роботи. Вивчення остеостимулюючої активності вітчизняного синтетичного керамічного біокомпозиту та його модифікації у складі з препа-

ратом «Алфлутоп» *in vivo*. Для порівняння було обрано широко розповсюджений швейцарський остеопластичний матеріал «Bio-Oss» (Geistlich Biomaterials) [17].

Матеріали і методи дослідження. Досліди було проведено на 72 білих щурах лінії Вістар (саміці, 12 місяців, середня жива маса 330 ± 15 г), яких було поділено на 5 груп:

Таблиця 1

Показники активності фосфатаз в гомогенатах кісткової тканини (в усіх групах n=8)

№п/п	Групи	Термін, дні	ЛФ, мк-кат/кг	КФ, мк-кат/кг
1	Норма		25,4±2,6	1,97±0,24
2	Дефект кістки без лікування	10	42,4±3,2 p<0,001	2,36±0,10 p>0,05
3	Дефект кістки + Bio-Oss	10	93,0±9,8 p<0,001 p ₁ <0,001	2,88±0,21 p<0,05 p ₁ <0,05
4	Дефект кістки + БКС + Алфлутоп	10	74,3±4,7 p<0,001 p ₁ <0,001	3,25±0,42 p<0,05 p ₁ <0,05
5	Дефект кістки + БКС _{лег} + Алфлутоп	10	73,3±8,2 p<0,001 p ₁ <0,001 гр.3 p ₂ >0,05 гр.4 p ₂ >0,05	2,98±0,49 p<0,05 p ₁ >0,05 гр.3 p ₂ >0,3 гр.4 p ₂ >0,5
2a	Дефект кістки без лікування	30	21,6±2,5 p>0,05	1,27±0,13 p<0,05
3a	Дефект кістки + Bio-Oss	30	44,8±4,4 p<0,01 p ₁ <0,01	1,70±0,22 p>0,3 p ₁ >0,05
4a	Дефект кістки + БКС + Алфлутоп	30	75,1±9,8 p<0,001 p ₁ <0,001 p ₂ <0,05	2,54±0,49 p>0,3 p ₁ <0,05 p ₂ >0,05
5a	Дефект кістки + БКС _{лег} + Алфлутоп	30	60,3±7,2 p<0,001 p ₁ <0,001 p ₂ >0,05	1,91±0,10 p>0,3 p ₁ <0,01 p ₂ >0,3

Примітка: p – вірогідність відмінностей порівняно з нормою; p₁ – вірогідність відмінностей порівняно з групами № 2 та 2a; p₂ – вірогідність відмінностей порівняно з групами № 3 та 3a.

1-а група – норма (інтактні щури), 8 голів;

2-а – з експериментальним дефектом альвеолярної кістки нижньої щелепи, без лікування, 16 щурів;

3-я – з дефектом кістки, який заповнили 25 мг суспензії (400 мг матеріалу «Bio-Oss» + 0,5 мл 0,9 %-ного NaCl), 16 щурів;

4-а – з дефектом кістки, який заповнювали 25 мг суспензії БКС (400 мг БКС + 0,5 мл препарату «Алфлутоп», композиція № 1), 16 щурів;

5-а – з дефектом кістки, який заповнювали 25 мг суспензії БКС легованого іонами срібла та міді (400 мг БКС_{лег} + 0,5 мл препарату «Алфлутоп», композиція № 2), 16 щурів.

Дефект кісткової тканини відтворювали під тіопенталовим наркозом (20 мг/кг) після оголення операційного поля і його обробки 3 %-ним розчином йоду. Розріз довжиною 1,5-2,5 см через шкіру, підшкірну клітковину, фасції робили на відстані 0,5 см від краю нижньої щелепи. Тіло і кутовий відросток нижньої щелепи звільняли від окістя. За допомогою диспенсера в найбільш товстому місці нижньої щелепи приблизно в зоні переходу альвеолярної частини в тіло кістки робили дефект круглим і зворотньококус-

ним бором діаметром 4 мм, промиваючи струменем охолоджуючої рідини. Після чого відтворений дефект просушували сухим тампоном. Щурам 3-ої групи в дефект кістки за допомогою штопфера вносили суспензію «Bio-Oss», щурам 4-ої групи в кістковий дефект вносили суспензію БКС нелегованого з препаратом «Алфлутоп» (композиція № 1), а щурам 5-ої групи – БКС легований іонами срібла та міді з тим же препаратом (композиція № 2). Композиції готували *ex tempore* в стерильному хірургічному тигелі.

Після введення препаратів клапоть окістя вкладали на місце, а на шкіру накладали шви шовним матеріалом Вікріл.

Евтаназію 8 щурів з груп 2-5 здійснювали на 10-й день досліду (тіопенталовий наркоз 20 мг/кг). Інших 8 щурів з кожної групи піддавали евтаназії на 30-й день. Евтаназію здійснювали шляхом тотального кровопускання, виділяли кісткову тканину в зоні дефекту нижньої щелепи та зберігали при температурі – 30 °С.

Маніпуляції на тваринах виконували відповідно до правил Європейської конвенції захисту хребетних тварин, що використовуються в експериментальній і інших наукових цілях (European Convention,

Strasbourg, 1986) та Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження».

В гомогенатах кісткової тканини (75 мг/мл 0,1 М цитратного буфера рН 6,1) визначали активність лужної фосфатази (ЛФ), кислій фосфатази (КФ) [18], загальну протеолітичну активність (ЗПА) за гідролізом казеїну при рН 7,6 [19], а також вміст розчинних білків за методом Лоурі [18]. Вміст кальцію і фосфору визначали в гомогенатах кісткової тканини, які готували на 0,1 н розчину НСІ з розрахунку 50 мг/мл [18].

Статистичний аналіз отриманих даних проводили у прикладних комп'ютерних програмах StatSoft Statistica 10 та Microsoft Office Excel 2010 за допомогою варіаційного та дисперсного аналізів. Значення достовірності показників (p) < 0,05 вважали статистично значущими.

Результати та їх обговорення. В табл. 1 представлено результати визначення активності фосфатаз в зоні кісткового дефекту нижньощелепної кістки щурів. З цих даних слідує, що, як і очікувалось, активність лужної фосфатази в кістковій тканині значно перевищує активність кислій. При відтворенні кісткового дефекту через 10 днів достовірно зростає активність ЛФ і проявляє тенденцію до зростання актив-

ність КФ. На 30-й день дослідження активність фосфатаз знижується, причому КФ – достовірно.

Застосування остеопластичних матеріалів значно збільшує активність ЛФ, що свідчить про стимуляцію остеобластів [20], причому суттєвої різниці між матеріалами БКС і «Bio-Oss» не виявлено при дослідженні в перший термін (10 днів). На 30-й день активність ЛФ у щурів, дефект кістки яких заповнений «Bio-Oss», знижується в 2 рази, тоді як в групах, в яких використані запропоновані нами композиції, активність ЛФ залишалась високою і навіть достовірно перевищувала рівень активності ЛФ в нижній щелепі щурів, яким застосовувався «Bio-Oss».

За співвідношенням активностей ЛФ і КФ нами було розраховано мінералізуючий індекс (МІ) кісткової тканини [20], результати визначення якого представлено на рис. 1. Ці дані вказують, що запропоновані нами композиції з БКС і препаратом «Алфлутоп» не поступаються матеріалу «Bio-Oss», а через 30 днів остеотропна композиція № 2, що містить іони срібла та міді, навіть достовірно перевищує відповідний показник для матеріалу порівняння.

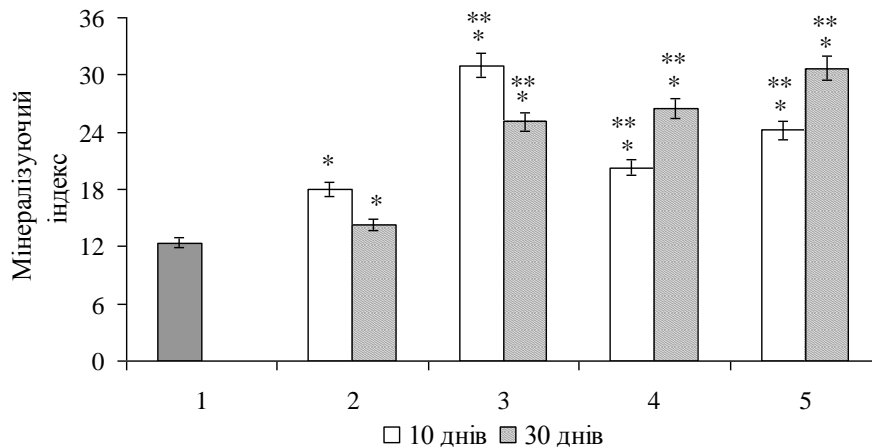


Рис. 1. Вплив остеотропних матеріалів на мінералізуючий індекс кісткової тканини в ділянці дефекту (1 – норма, 2 – дефект кістки (ДК), 3 – ДК+Bio-Oss, 4 – ДК+ композиція № 1, 5 – ДК+ композиція № 2)

*– $p < 0,05$ в порівнянні з групою № 1; **– $p < 0,05$ в порівнянні з групою № 2

В табл. 2 представлено результати визначення вмісту розчинного білка, кальцію і фосфору в кістковій тканині нижньої щелепи щурів. З наведених даних видно, що вміст розчинних білків кістки мало зміню-

ється при відтворенні дефекту, хоча тенденція до збільшення спостерігається в перший термін (10 днів), і остеопластичні матеріали нормалізують цей показник.

Таблиця 2

Показники вмісту білка, кальцію і фосфору в гомогенатах кісткової тканини (в усіх групах n=8)

№№ п/п	Групи	Термін, дні	Розчинний білок, г/кг	Кальцій, моль/кг	Фосфор, моль/кг
1	2	3	4	5	6
1	Норма		16,8±0,9	2,39±0,12	1,30±0,05
2	Дефект кістки без лікування	10	19,3±1,3 $p > 0,05$	2,01±0,10 $p < 0,05$	1,21±0,11 $p > 0,3$
3	Дефект кістки + Bio-Oss	10	18,6±1,9 $p > 0,3$ $p_1 > 0,5$	2,08±0,06 $p < 0,05$ $p_1 > 0,3$	1,23±0,02 $p > 0,05$ $p_1 > 0,5$

1	2	3	4	5	6
4	Дефект кістки + БКС + Алфлутоп	10	16,1±0,7 p>0,3 p ₁ <0,05 p ₂ >0,05	2,08±0,15 p>0,05 p ₁ >0,3 p ₂ =1,0	1,30±0,11 p=1,0 p ₁ >0,5 p ₂ >0,3
5	Дефект кістки + БКС _{лег} + Алфлутоп	10	16,5±1,6 p>0,5 p ₁ >0,05 p ₂ >0,3	2,14±0,05 p<0,05 p ₁ >0,1 p ₂ >0,3	1,24±0,07 p>0,3 p ₁ >0,5 p ₂ >0,8
2a	Дефект кістки без лікування	30	17,9±1,2 p>0,3	2,24±0,02 p>0,05	1,27±0,06 p>0,5
3a	Дефект кістки + Bio-Oss	30	15,4±1,1 p>0,3 p ₁ >0,05	2,19±0,06 p>0,05 p ₁ >0,3	1,21±0,08 p>0,3 p ₁ >0,4
4a	Дефект кістки + БКС + Алфлутоп	30	15,1±1,5 p>0,3 p ₁ >0,05 p ₂ >0,5	2,12±0,07 p<0,05 p ₁ >0,05 p ₂ >0,3	1,36±0,07 p>0,3 p ₁ >0,3 p ₂ >0,05
5a	Дефект кістки + БКС _{лег} + Алфлутоп	30	14,6±1,9 p>0,2 p ₁ >0,05 p ₂ >0,54	2,27±0,07 p>0,3 p ₁ >0,3 p ₂ >0,3	1,26±0,08 p>0,5 p ₁ >0,8 p ₂ >0,4

Примітка: p – вірогідність відмінностей порівняно з нормою; p₁ – вірогідність відмінностей порівняно з групами № 2 та 2a; p₂ – вірогідність відмінностей порівняно з групами № 3 та 3a

Навпаки, вміст кальцію в кістковій тканині в зоні дефекту достовірно знижується і мало змінюється під впливом остеопластичних матеріалів. Це стосується і вмісту фосфору. Однак, якщо розрахувати співвідношення вмісту кальцію і концентрації розчинних білків за формулою:

$$\frac{Ca}{Біл} = \frac{C_{Ca} \times 40}{C_{біл}}$$

де C_{Ca} – вміст кальцію в моль/кг, а $C_{біл}$ – вміст білку в г/кг, то можна отримати результати, які представлено на рис. 2. З цих даних видно, що при відтворенні кісткового дефекту достовірно знижується коефіцієнт Ca/Біл., який повертається до норми під дією «Bio-Oss» лише на 30-й день, тоді як запропановані нами композиції нормалізують цей показник вже на 10-й день, а на 30-й день під впливом БКС легований + препарат «Алфлутоп» навіть перевищують норму.

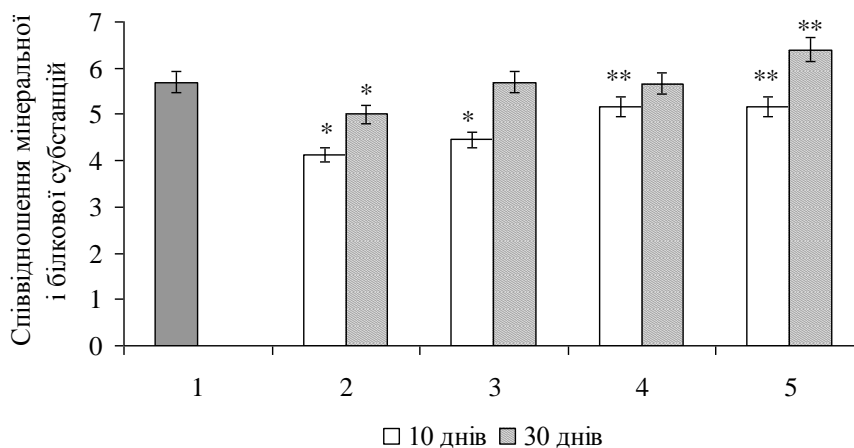


Рис. 2. Вплив остеотропних матеріалів на співвідношення мінеральної і білкової субстанцій кісткової тканини в ділянці дефекту (1, 2, 3, 4 і 5 – див. рис. 1).

* – p<0,05 в порівнянні з групою № 1; ** – p<0,05 в порівнянні з групою № 2.

В таблиці 3 представлено результати визначення активності протеолітичних ферментів в кістковій тканині. Один з цих показників, ЗПА, відображає активність ряду протеаз, деякі з яких мають відношення до

утворення колагену з його попередника [20]. Другий фермент, еластаза, має лейкоцитарне походження і визначає рівень процесу деградації колагену [20].

Таблиця 3

**Показники активності протеаз та еластази в гомогенатах кісткової тканини
(в усіх групах n=8)**

№№ п/п	Групи	Термін, дні	ЗПА, нкат/кг	Еластаза, мк-кат/кг	ЗПА/ Еластаза
1	Норма		26,8±2,8	5,1±0,5	5,25±0,51
2	Дефект кістки без лікування	10	46,6±4,7 p<0,001	6,6±0,9 p>0,05	7,06±0,84 p<0,05
3	Дефект кістки + Bio-Oss	10	31,7±4,1 p>0,03 p ₁ <0,05	6,4±0,6 p>0,05 p ₁ >0,7	5,00±0,57 p>0,5 p ₁ <0,05
4	Дефект кістки + БКС + Алф-лутоп	10	36,9±2,9 p<0,05 p ₁ >0,05 p ₂ >0,05	6,8±0,3 p<0,05 p ₁ >0,7 p ₂ >0,3	5,40±0,53 p>0,5 p ₁ >0,05 p ₂ >0,3
5	Дефект кістки + БКС _{лег} + Алф-лутоп	10	35,3±3,1 p>0,05 p ₁ <0,05 p ₂ >0,3	6,8±0,6 p<0,05 p ₁ >0,7 p ₂ >0,3	5,19±0,48 p>0,6 p ₁ <0,05 p ₂ >0,4
2a	Дефект кістки без лікування	30	36,1±3,1 p<0,05	5,1±0,5 p=1,0	7,08±0,64 p<0,05
3a	Дефект кістки + Bio-Oss	30	28,7±2,4 p>0,3 p ₁ >0,05	5,2±0,4 p>0,9 p ₁ >0,9	5,52±0,51 p>0,3 p ₁ >0,05
4a	Дефект кістки + БКС + Алф-лутоп	30	30,7±2,7 p>0,3 p ₁ >0,3 p ₂ >0,4	5,9±0,4 p>0,2 p ₁ >0,2 p ₂ >0,2	5,20±0,53 p>0,7 p ₁ <0,05 p ₂ >0,5
5a	Дефект кістки + БКС _{лег} + Алф-лутоп	30	29,9±2,1 p>0,3 p ₁ >0,05 p ₂ >0,5	5,5±0,5 p>0,4 p ₁ >0,4 p ₂ >0,5	5,44±0,57 p>0,5 p ₁ >0,05 p ₂ >0,6

Примітка : p – вірогідність відмінностей порівняно з нормою; p₁ – вірогідність відмінностей порівняно з групами № 2 та 2a; p₂ – вірогідність відмінностей порівняно з групами № 3 та 3a.

Як видно з представлених в таблиці 3 даних, відтворення кісткового дефекту суттєво збільшує ЗПА і проявляє тенденцію до збільшення активності еластази, однак, лише в перший термін.

Остеопластичні матеріали значно знижують ЗПА (в більшості випадків, практично до норми), однак мало впливають на підвищений рівень еластази. Тому співвідношення ЗПА/еластаза, підвищене за відтворення кісткового дефекту, достовірно знижується при дії остеопластичних матеріалів, причому суттєвої різниці між «Bio-Oss» і запропонованими нами композиціями немає.

Таким чином, проведені нами дослідження показали здатність остеопластичних засобів стимулювати процеси остеогенезу, впливаючи, головним чином, на мінералізуючу функцію, про що свідчить збільшення показника ЛФ/КФ та співвідношення С_{Са/Біл}. Важливо підкреслити, що запропоновані нами композиції на основі вітчизняного БКС в сполученні з препаратом «Алфлутоп» ні в чому не поступаються значно дорожчому остеопластичному матеріалу «Bio-Oss».

Отримані нами дані дають певні підстави для рекомендації щодо використання у медичній практиці вітчизняного остеопластичного біокерамічного композиту, в тому числі насиченого іонами срібла та міді,

дію яких підсилено препаратом «Алфлутоп».

Список літератури

1. **Модина Т. Н.** Концепция «интеллектуальности» или информативности имплантируемых материалов в пародонтальной хирургии / Т. Н. Модина, М. В. Волгат, В. А. Михайлова // Клиническая стоматология. – 2007. – № 1 (41). – С. 50-52.
2. **Song J. A** chemical and engineering approach towards “smart” synthetic bone grafts / J. Song // J. Musculoskelet. Neuronal Interact. – 2007. – Vol. 7 (4). – P. 325.
3. **Shepherd J. H.** Substituted hydroxyapatites for bone repair / J.H. Shepherd, D.V. Shepherd, S.M. Best // J. Mater. Sci.: Mater. Med. – 2012. – Oct.; Vol. 23 (10). – P. 2335–47.
4. **Yuan H.** Osteoinductive ceramics as a synthetic alternative to autologous bone grafting / H. Yuan, H. Fernandes, P. Habibovic [et al.] // PNAS. – 2010. – Aug. 3; Vol. 107 (31). – P. 13614–19.
5. **Balagna C.** Biocompatibility and antibacterial effect of silver doped 3D-glass-ceramic scaffolds for bone grafting / C. Balagna, C. Vitale-Brovarone, M. Miola [et al.] // J. Biomater. Appl. – 2011. – Feb; 25 (6). – P. 595-617.
6. **Newby P. J.** Ag-doped 45S5 Bioglass-based bone scaffolds by molten salt ion exchange: processing and characterization / P.J. Newby, R. El-Gendy, J. Kirkham [et al.] // J. Mater. Sci.: Mater. Med. – 2011. – Mar; 22 (3). – P. 557-69.
7. **Chengtie W.** Copper-containing mesoporous bioactive glass scaffolds with multifunctional properties of angiogenesis capacity, osteostimulation and antibacterial activity / W. Chengtie, Z. Yinghong, X. Mengchi [et al.] // Biomaterials. – 2013. – Vol. 34 (2). – P. 422–433.
8. **Активация** репаративного остеогенеза с помощью биоактивных резорбируемых материалов – кальций-фосфатной биокерамики и комплексного препарата коллапан / Г. Н. Берченко, З. И.

Уразильдаев, Г. А. Кесян [и др.] // Ортопедия, травматология и протезирование. – 2000. – № 2. – С. 96.

9. **Кострюков Д. А.** Сравнительное клиническое исследование эффективности использования биокompatционных материалов в комплексном лечении заболеваний пародонта / Д. А. Кострюков, Ф. М. Махова // Рос. стомат. журн. – 2007. – № 6. – С. 25-27.

10. **Мудрая В. Н.** Применение костнопластических материалов в современной стоматологии / В. Н. Мудрая, И. Г. Степаненко, А. С. Шаповалов // Укр. журн. клін. та лабор. медицини. – 2010. – т. 5, № 1. – С. 52-57.

11. **Пути восстановления морфофункциональных свойств костной ткани с использованием новых композитных материалов / А. И. Шайхалиев, Г. П. Тер-Асатуров, А. Д. Родионов [и др.] // Клинический журнал. Вестник Мед. Стomat. ин-та. – 2012. – № 1 (20). – С. 56-62.**

12. **Потемкина Н. М.** Применение «Хондролопа» в комплексном лечении заболеваний тканей пародонта / Н. М. Потемкина, Л. П. Собачкина, Е. В. Тимошкина // Докл. научно-практ. конф. «Актуальные вопросы пародонтологии», Хабаровск, 28 окт. 2005 // Здравоохр. Дал. Вост. – 2006. – № 1. – С. 62.

13. **Опыт использования остеопластического материала «Остеопласт-К» при хирургических вмешательствах на пародонте / Л. А. Дмитриева, З. Э. Ревазова, Т. А. Катиева [и др.] // Стоматология. – 2007. – т. 86, № 6. – С. 53-55.**

14. **Морфологические исследования биосовместимости материалов для замещения костных дефектов челюстных костей на основе костного коллагена, насыщенного сульфатированными глюкозаминогликанами / Д. Н. Володина, А. М. Панин, Е. В. Ларионов [и др.] // Стоматология. – 2008. – т. 87, № 3. – С. 9-12.**

15. **Біоактивний керамічний композит для відновлення кісткової тканини «Синтектіс» / ТУ У 33.1-31280163-001:2005. Виробник: ТОВ «Промтехрезерв» (м. Київ) // Свідцтво про державну реєстрацію № 3653/2005.**

16. **Паламарчук С. І.** Остеостимулююча композиція для регенерації альвеолярної кістки в експерименті / С. І. Паламарчук, А. В. Борисенко // Вісник стоматології. – 2012. – № 2 (79). – С. 10-15.

17. **Грудянов А. И.** Применение препаратов фирмы «Geistlich» (Bio-Oss, Bio-Gide) / А.И. Грудянов, Л.И. Ерохин, С.Ф. Бякова // Новое в стоматологии. – 2001. – № 8. – С. 72-77.

18. **Экспериментальные методы исследования стимуляторов остеогенеза: метод. рекомендации / А. П. Левицкий, О. А. Макаренко, О. В. Деньга [и др.]. – К.: ГФЦ, 2005. – 50 с.**

19. **Биохимические маркеры воспаления тканей ротовой полости: метод. рекомендации / А. П. Левицкий, О. В. Деньга, О. А. Макаренко [и др.]. – Одесса: КП ОГТ, 2010. – 16 с.**

20. **Ферментативный метод оценки stanu кісткової тканини / А. П. Левицкий, О. А. Макаренко, І. В. Ходаков [та ін.] // Одеський мед. журн. – 2006. – № 3. – С. 17-21.**

materials – calcium-phosphate bioceramics and the complex preparation collapan. *Ortopediya, travmatologiya i protezirovaniye*. 2000; 2: 96.

9. **Kostryukov D.A., Makhova F.M.** The comparative clinical study of the effectiveness of the application of biocompositional materials at the complex treatment of periodontal diseases. *Ros. stomst. журн.* 2007; 6: 25-27.

10. **Mudraya V.N., Stepanenko I.G., Shapovalov A.S.** The use of osteoplastic materials in modern dentistry. *Ukr. журн. клін. та лабор. медицини*. 2010; 5 (1): 52-57.

11. **Shaykhaliev A.I., Ter-Asaturov G.P., Rodionov A.D. [i dr.].** The ways of restoration of morphofunctional characteristics of osseous tissue with new composite materials. *Klinicheskiy журнал. Vestnik med. stomat. in-ta*. 2012; 1(20): 56-62.

12. **Potemkina N.M., Sobachkina L.P., Timoshkina E.V.** The application of «Chondrolop» at the complex treatment of periodontal tissues diseases. *Zdravookhr. Dal. Vost.* 2006; 1: 62.

13. **Dmitrieva L.A., Revazova Z.E., Katieva T.A. [i dr.].** The experience of the use of osteoplastic material «Osteoplast-K» at surgical invasions to periodontium. *Stomatologiya*. 2007; 86 (6): 53-55.

14. **Volodina D.N., Panin A.M., Lariyonov E.V. [i dr.].** The morphological studies of biocompatibility of materials for the replacement of osseous defects of maxillary bones on the basis of osseous collagen, saturated with sulphated glycosaminoglycans. *Stomatologiya*. 2008; 87(3): 9-12.

15. **The bioactive ceramic composite for the restoration of osseous tissue «Synthekist».** TU U 33.1-31280163-001:2005.

16. **Palamarchuk S.I., Borisenko A.V.** The osteostimulating composition for the regeneration of alveolar bone at the experiment *Visnyk stomatologiyi*. 2012; 2(79): 10-15.

17. **Grudyanov A.I., Erokhin L.I., Byakova S.F.** The use of the preparations of the company «Geistlich» (Bio-Oss, Bio-Gide). *Novoye v stomatologii*. 2001; 8: 72-77.

18. **Levitskiy A. P., Makarenko O. A., Denga O. V. [i dr.].** *Eksperimentalnye metody issledovaniya stimulyatorov osteogeneza: metodicheskie rekomendatsii* [The experimental methods of the study of osteogenesis stimulators]. Kiev, GFK, 2005:50.

19. **Levitskiy A. P., Denga O. V., Makarenko O. A. [i dr.].** *Biokhimicheskie markery vospaleniya tkaney rotovoy polosti: metodicheskie rekomendatsii* [Biochemical markers of inflammation of oral cavity tissue: method guidelines]. Odessa, KP OGT, 2010:16.

20. **Levitskiy A. P., Makarenko O. A., Khodakov I. V. [ta in.].** The enzymatic method of the estimation of the state of osseous tissue. *Odeskiy medychnyy zhurnal*. 2006; 3:17-21.

Надійшла 14.01.14

REFERENCES

1. **Modina T.N., Volbat M.V., Mikhaylova V.A.** The conception of «intellectuality» or informative value of implanted materials in periodontal surgery. *Klinicheskaya stomatologiya*. 2007; 1 (41): 50-52.

2. **Song J.** A chemical and engineering approach towards «smart» synthetic bone grafts. *J. Musculoskelet. Neuronal Interact.* 2007; 7 (4): 325.

3. **Shepherd J.H., Shepherd D.V., Best S.M.** Substituted hydroxyapatites for bone repair. *J. Mater. Sci.: Mater. Med.* 2012; 23 (10): 2335-2347.

4. **Yuan H., Fernandes H., Habibovic P. [et al.].** Osteoinductive ceramics as a synthetic alternative to autologous bone grafting. *PNAS*. 2010; 107 (31): 13614-13619.

5. **Balagna C., Vitale-Brovarone C, Miola M. [et al.].** Biocompatibility and antibacterial effect of silver doped 3D-glass-ceramic scaffolds for bone grafting. *J. Biomater. Appl.* 2011; 25 (6): 595-617.

6. **Newby P.J., El-Gendy R., Kirkham J. [et al.].** Ag-doped 45S5 Bioglass-based bone scaffolds by molten salt ion exchange: processing and characterization. *J. Mater. Sci.: Mater. Med.* 2011; 22 (3): 557-569.

7. **Chengtie W., Yinghong Z., Mengchi X. [et al.].** Copper-containing mesoporous bioactive glass scaffolds with multifunctional properties of angiogenesis capacity, osteostimulation and antibacterial activity. *Biomaterials*. 2013; 34 (2): 422-433.

8. **Berchenko G.N., Urazgildaev Z.I., Kesyan G.A. [i dr.].** The activation of reparative osteogenesis with bioactive resorbable ma-

УДК 517.112+612.8+615.462.03

Н. Л. Хлыстун

Харьковский национальный медицинский университет

ЛЕЧЕБНОЕ ДЕЙСТВИЕ КВЕРЦЕТИНА И ГИАЛУРОНОВОЙ КИСЛОТЫ ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ НА ДЕСНУ ЛИПОПОЛИСАХАРИДА

Аппликация на десну крыс геля с липополисахаридом вызывает развитие в ней воспаления, дисбиоза, снижение содержания гиалуроновой кислоты, активности лизоцима и каталазы. Аппликации после этого гелей с кверцетином, гиалуроновой кислотой или их сочетание снижает степень патологических изменений, причем более эффективно сочетание двух препаратов.

Ключевые слова: десна, липополисахарид, воспаление, дисбиоз, кверцетин, гиалуроновая кислота.