

МАТЕРИАЛЫ ДЛЯ ВОССТАНОВЛЕНИЯ ДЕФЕКТОВ КОСТНОЙ ТКАНИ

Шалина Евгения Петровна

студент, Московского политехнического университета, РФ, г. Москва

Аутологичная кость считается самым остеокондуктивным и остеоиндуктивным материалом для замены костей среди всех материалов используемых для имплантации в костные дефекты. Такие свойства аутологичной кости обусловлены наличием остеобластических клеток и факторов роста, таких как костные морфогенетические белки (BMP) и матричные материалы, такие как кристаллы коллагена и гидроксиапатита (HA). Однако, сложности получения аутологичной кости и необходимость проведения нескольких операций у пациентов побудило исследователей разработать синтетические биосовместимые материалы, которые могли бы использоваться в качестве альтернативы аутологичной кости для восстановления костных дефектов. Керамические материалы из фосфатов кальция, такие как спеченный гидроксиапатит (ГА) и β -трикальцийфосфат (β -ТСР), широко изучены и давно применяются в клинической практике. Спеченный ГА классифицируется как химически стабильный материал, он не подвергается растворению в дефектах костей в течение длительного периода времени, но обеспечивает лучшую биосовместимость с регенеративной тканью, в то время как β -ТСР является резорбируемым материалом из-за свойственной ему растворимости при физиологическом pH.

В последнее время свойство резорбции материалов *in vivo* привлекло внимание ученых и исследователей в области тканевой инженерии. Такие материалы биоразлагаются и могут быть заменены новой костью с течением времени через процесс ремоделирования кости. Материалы химически резорбируются при физиологических условиях, а оставшееся пространство, полученное в результате растворения материала, заменяется новообразованной костью. Это полезно для устранения дефектов кости; однако биологический ответ клеток на этот тип материала можно рассматривать как пассивный, хотя некоторые материалы, такие как β -ТКФ, не только растворяются путем простого химического растворения, но также резорбируются остеокластическими клетками.

Материалы на основе октакальцийфосфата (ОКФ) представляют биологический интерес, поскольку сами материалы оказывают положительное влияние на костеобразующие клетки. ОКФ предполагается как предшественник биологического апатита в кости, а также зубного дентина и эмали. Остеокондуктивность синтетического ОКФ была впервые описана путем имплантации в мышечную кальvariю. В последнее время исследования с использованием синтетического ОКФ усилились, для определения регенеративных свойств костей и установления подхода к его использованию в различных дефектах кости.

Кислые фосфаты кальция, такие как безводный дикальцийфосфат (DCPA) и ОКФ, классифицируются как растворимая керамика при нейтральном pH. α -ТСР и аморфный фосфат кальция (АСР) распознаются как высокорастворимые материалы при нейтральном pH, а также подвергаются биodeградации. Биodeградация *in vivo* обычно считается связанной с растворимостью фосфата кальция при физиологическом pH. β -ТКФ рассматривается в качестве биоразлагаемой керамики *in vivo*, хотя этот материал начинает растворяться в экспериментальном растворе с pH менее 6,0. Гистологические данные показали, что некоторые ФК могут быть резорбированы остеокластическими клетками, включая двухфазный фосфат кальция (BCP), который состоит из двух фаз ГА и β -ТКФ, а также карбонатсодержащие ГА (карбонатные ГА) и нано-ГА. ГА наиболее химически устойчив при физиологическом pH, однако его стабильность уменьшается по мере увеличения нестехиометрии, которая проявляется в дефиците катионов Са и присутствии примесей, таких как карбонат, в

структуре. Уменьшение размера кристаллов до уровня нанометра обычно увеличивает его растворимость и вызывает изменения в физико-химических свойствах, таких как кристалличность.

Структура октакальцийфосфат (ОКФ) складывается в альтернативном варианте с гидратированными слоями. Основываясь на этой структуре, ОКФ рассматривался в роли прекурсора образования биологического апатита в кости и зубе. Как показано в таблице 1, химическая формула ОКФ представляет собой $\text{Ca}_8\text{H}_2(\text{PO}_4)_6 \times 5\text{H}_2\text{O}$, которая имеет теоретическое молярное отношение Ca / P равное 1,33, но ОКФ демонстрирует большое количество вариаций в стехиометрии, молярные отношения Ca / P варьируются от 1,23 до 1,37. Различные формы ОКФ (с различным соотношением) демонстрируют различия в osteoconductivity, что может быть связано с физико-химическими изменениями, которые происходят при синтезе. Было высказано предположение, что нестехиометрическая структура ОКФ имеет избыток водорода, что приводит к нестехиометрической химической формуле $\text{Ca}_{16}\text{H}_4 + x(\text{PO}_4)_{12}(\text{OH})_x \cdot (10 \times x)\text{H}_2\text{O}$, которая напоминает структуру ГА даже больше чем стехиометрическая форма ОКФ. Условия приготовления могут иметь решающее значение для получения отличных по химическим и физическим свойствам ОКФ, поскольку кристаллы ОКФ имеют пластинчатую морфологию частиц с различными размерами в разных плоскостях.

Несколько исследований подтвердили, что ОКФ представляет собой osteoconductive материал, который улучшает регенерацию кости в областях, прилегающих к имплантированному ОКФ, при использовании его в качестве наполнителя костных дефектов различных животных. Одной из характеристик ОКФ при регенерации кости является то, что остеобласты, образовавшиеся на поверхности ОКФ имплантата, иницируют новое осаждение кости из структуры, состоящей из частиц ОКФ и неколлагеновых белков. Первоначальная костная матрица, образованная вокруг ОКФ, состоит из тонких волокон и небольших гранул размещенных внутри не коллагеновой матрицы на ультраструктурном уровне. Сформированная структура почти идентична компонентам костных узелков, и рассматривается место начала формирования кости по внутримышечному методу. Имплантация ОКФ в костную ткань может эмулировать начало формирования кости. Вслед за этим происходит дополнительное образование костной ткани, которое характеризуется образованием коллагена и сопровождается осаждением кристаллов апатита, - процесс минерализации кости.

Фазовая конверсия ОКФ *in vivo* и *in vitro* и отношение к взаимодействию тканевой жидкости. Жидкости организма насыщены относительно фазы ОКФ, такой вывод был сделан исходя из исследований растворимости фосфатов кальция и равновесия человеческой сыворотки. Исследования показали, что имплантированный ОКФ имеет тенденцию постепенно превращаться в ГА через определенное время в различных костных или же подкожных областях. Трансформация ОКФ в ГА сопровождается потреблением ионов кальция и выделением ионов неорганического фосфата (Pi) из кристаллов. механизм активации гидролиза ОКФ в ГА не было полностью охарактеризован, можно предположить, что физиологические жидкости включают небольшое количество ионов фторида, который является сильным ионным активатором гидролиза ОКФ и работает при очень низких концентрациях при физиологических условиях. Циркулирующие сывороточные белки, такие как $\alpha_2\text{HS}$ -гликопротеины, могут адсорбироваться на ОКФ *in vivo*. Улучшение гидролиза ОКФ, которое изучалось с использованием ОКФ и его гидролизатов в качестве адсорбентов, понижает адсорбционное свойство бычьего сывороточного альбумина. Недавние протеомические анализы подтвердили, что ОКФ может адсорбировать более ста видов белков сыворотки крысы. Были идентифицированы белки, участвующие в метаболизме костей, такие как аполипотроины, что указывает на возможное влияние адсорбированных на ОКФ белков на регенерацию костей *in vivo*.

Возможный механизм ОКФ-стимулированной регенерации кости: биологический отклик ОКФ как *in vitro*, так и *in vivo* можно сравнить с гидролизатом ОКФ, который можно получить гидролизом исходного ОКФ в горячей воде. Молярное отношение ОКФ-гидролизата Ca / P равно 1,46 в то время как для стехиометрического ГА оно равно 1,67, но в его структуре наблюдалась ГА-фаза. ОКФ гидролизат, а именно кальцийдефицитный ГА, сохраняет оригинальную пластинчатую морфологию ОКФ даже после гидролиза. ОКФ, при имплантации в дефект кальварии крысы, постепенно превращается в апатитоподобную фазу. ОКФ

улучшает регенерацию кости при имплантации его в дефект кальварии крысы значительно больше, чем гидролизат ОКФ. ОКФ имеет большую тенденцию к усилению дифференцировки остеобластов. Образование костей путем имплантации гранул ОКФ обычно сопровождается образованием костной матрицы с помощью остеобластов и параллельной биodeградацией ОКФ клетками, подобными остеокластам. Весьма вероятно, что остеобласты, которые прикреплены к поверхности гранулы ОКФ, могут стимулироваться каждым кристаллом ОКФ. Стромальные клетки костного мозга прикрепляются к кристаллам ОКФ и пролиферируют, а кристаллы ОКФ усиливают дифференциацию остеобластов. Образование остеокластов из соседних клеток-предшественников также индуцируется остеобластами благодаря вызванной ОКФ повышенной регуляции RANKL. Эти клеточные отклики прогрессируют при протекании трансформации ОКФ в ГА. Процесс трансформации стимулирует протекание физико-химических изменений вокруг кристаллов ОКФ, включая ионные обмены ионов Ca^{2+} и P_i , изменяя значения степени пересыщения, и адсорбцию сывороточного белка. Остеокондуктивность ОКФ контролируется стехиометрией (разнообразным химическим составом) и кристаллической микроструктурой. Нестехиометрический ОКФ с молярным отношением Ca / P 1,37, имеет значительно увеличенную остеокондуктивность но большие кристаллы ОКФ, которые растут в направлении длинной оси кристаллов, заметно подавляют ее.

Список литературы:

1. Perren SM. Physical and biological aspects of fracture healing with special reference to internal fixation. Clin Orthop Relat Res 1979; 138: 175-96.
2. Goodship AE, Kenwright J. The influence of induced micromovement upon the healing of experimental tibial fractures. J Bone Joint Surg Br 1985; 67: 650-5.