

*І.А. ДОБРЖАНСЬКА, А.О. БЄЛОУСОВА*

## **ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ВИКОРИСТАННЯ БІОАКТИВНОГО КЕРАМІЧНОГО КОМПОЗИТУ „СИНТЕКІСТЬ” В МАСТОЇДОПЛАСТИЦІ**

*Ужгородський нац. ун-т,  
Ін-т отоларингології ім. проф. О.С. Коломійченка АМНУ*

Серед реконструктивно-відновлювальних хірургічних втручань мастоїдопластика займає важливе місце (А.Д. Гусаков, В.В. Березнюк, 1987; В.Д. Меланьїн, О.Г. Хоров, 1999; А.К. Моргачева, 2000; Black, 2001).

Великі післяопераційні мастоїдальні порожнини у хворих на хронічний гнійний середній отит нерідко є причиною рецидивування запального процесу.

В отохірургії для пластики таких порожнин використовуються м'які, кісткові, хрящові тканини та штучні матеріали.

М'якотканинні аутоотрансплантати з часом зменшуються в розмірі, що приводить до деякого збільшення трепанаційної порожнини. Нерідко спостерігається некроз трансплантату, утворення гематоми, розвиток міозиту, у пацієнтів виникає невралгія в місці травми.

Гомотрансплантати утримують в собі накопичені за період життя донорів важкі метали, радіоактивні ізотопи, можуть бути інфіковані латентною вірусною інфекцією, яка передається реципієнту. Нерідко їх застосування супроводжується імунологічною реакцією відторгнення трансплантату, результатом чого є післяопераційні ускладнення, частота розвитку яких складає від 12 до 50% (С.Н. Хечинашвили, 1983; П. Джуль, 1990; В.В. Проценко, 2000).

Аутоотрансплантація кісткової тканини для мастоїдопластики пов'язана з нанесенням хворому додаткової операційної травми та з обмеженим вибором джерела аутокістки.

В останній час все більшу увагу привертають протези із штучних матеріалів,

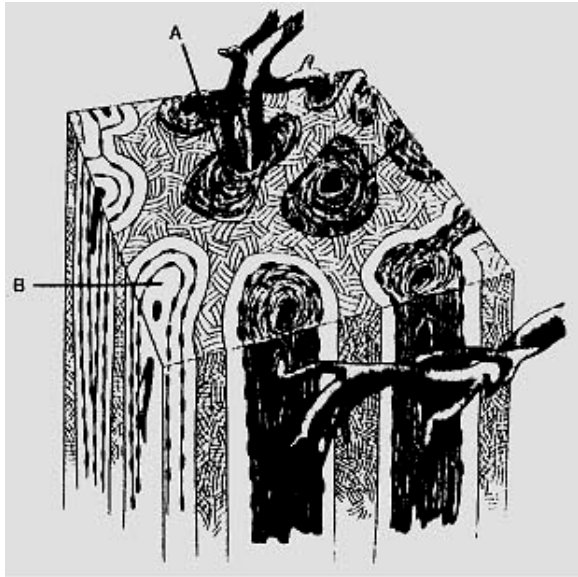
провідне місце серед яких займає біокераміка.

Біоактивна кераміка була створена як надійна і більш доступна альтернатива аутоотрансплантам. Її розробка почалась після виявлення подібності мінеральної речовини кістки до гідроксиапатиту.

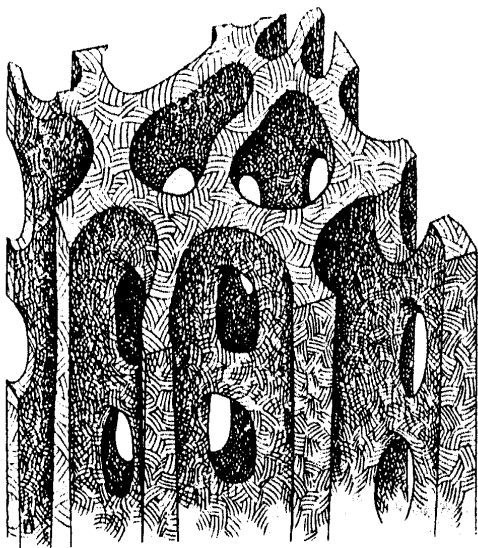
Нашу увагу привернув біоактивний керамічний композит „Синтекість”, дозволений для використання в клінічній практиці в Україні (свідоцтво про державну реєстрацію №3653/2005, видане 28.01.2005). Він являє собою композицію гідроксиапатиту (ГАП), фосфатів та сульфату кальцію, біоскла у різній пропорції, а також додаткових лігуючих домішок. Цей матеріал з успіхом використовується в ортопедії, стоматології, щелепно-лицевій хірургії, нейрохірургії (В.В. Проценко, 2000; А.С. Григор'ян и соавт., 1994; Gabriel Rosen, Dan Nachtigal, 1995; Moises et al., 2002). Отологічні вимоги до матеріалу для ідеальної заміни кістки є меншими, ніж в щелепно-лицевій хірургії, стоматології та ортопедії, оскільки не включають тривалих механічних навантажень.

До складу біоактивних керамічних матеріалів входить гідроксиапатит (ГАП) або близькі до нього речовини, які на межі імплантату з біосередовищем утворюють кристали ГАП.

Синтетичний ГАП –  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$  є повним хімічним і кристалохімічним аналогом мінеральної речовини кістки (мал. 1). Він відрізняється лише структурним фактором (мал. 2). Найбільш міцна кортикальна кістка складається з кристалів ГАП (70%), зв'язаних волокнами колагену (30%).



Мал.1. Схематична будова зрілої гаверсової системи: А – остеогенна тканина навколо судини; В – пластинка зрілої щільної кістки.



Мал. 2. Схематична будова гідроксиапатиту.

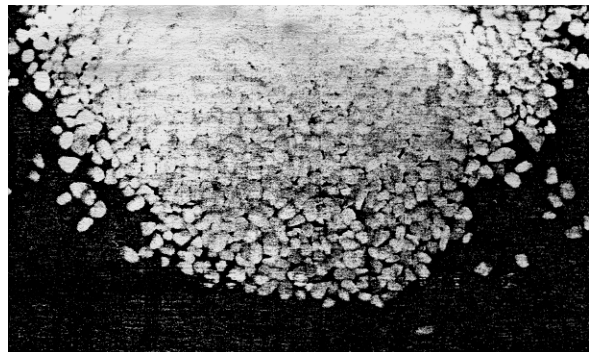
Хоча синтетичний ГАП не відтворює точної структури природних кристалів ГАП кістки, але він включається в процеси метаболізму живого організму і переробляється останнім з різною інтенсивністю в залежності від його структури, хімічного складу та питомої поверхні. В якості матеріалу біоактивної кераміки використовується також  $\beta$ -трикальційфосфат (ТКФ) –  $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$  або інші фосфати кальцію, які при взаємодії з внутрішнім середовищем організму перетворюються в ГАП.

Метою нашого дослідження стало визначення можливості застосування біоактивного керамічного композиту „Синтекість” в отології. Нас цікавила біосумісність та біоактивність керамічного матеріалу, його роль в утворенні нової кістки.

#### *Матеріал і методи дослідження*

Нами в експерименті на 24 здорових кролях віком від 1 до 1,5 років була проведена імплантація пористих (гранули, порошок) зразків композиту „Синтекість” в ділянку булли. Вивчалися фрагменти кісткової та хрящової тканини, які оточували керамічні імплантати.

У всіх тварин зроблена трепанація латеральної стінки вушної булли з утворенням “кісткового вікна” під дом’язовим введенням ксілазину (30 мг на 1 кг маси тіла). Після ретельного видалення слизової оболонки булла заповнювалася гранулами композиту „Синтекість” (мал. 3). В дослідженні використовувалися пористі зразки з розмірами пор 80-150, 150-350, 400-600 та 600-800 мкм.



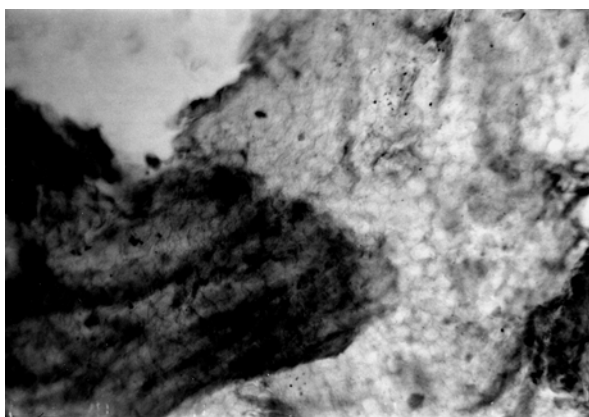
Мал. 3. Гранули біоактивного керамічного композиту „Синтекість”.

Булла є єдиною великою повітряною коміркою (аналог мастоїдального відростка вискової кістки), доступ до якої виконувався через постаурикулярний розріз. М’які тканини щільно зшивалися, над отвором накладався шов на шкіру. Післяопераційна рана загоювалась первинним натягом, не спостерігалось жодної запальної реакції ні через 1 міс, ні в наступні строки спостережень. Експериментальний матеріал досліджувався через 1, 3, 6, 9, 12 міс.

Булли видалялись одним блоком, готувались серійні гістологічні зрізи з попередньою декальцинацією. Гістологічні препарати забарвлювалися гематоксиліном та еозином, за Ван-Гізеном і Кульчицьким та здійснювалось мікроскопічне дослідження матеріалу. У процесі декальцинації імплантату – (кергап) гідроксиапатит розчинявся, залишаючи візуально порожні проміжки.

### **Результати досліджень**

При мікроскопічному вивченні зони імплантації керамічного матеріалу в ранні строки (1-3 міс) спостерігались великі фрагменти біокераміки, оточені остеогенною тканиною, яка чергувалась з новоутвореною пластинкою кісткової тканини (мал. 4).

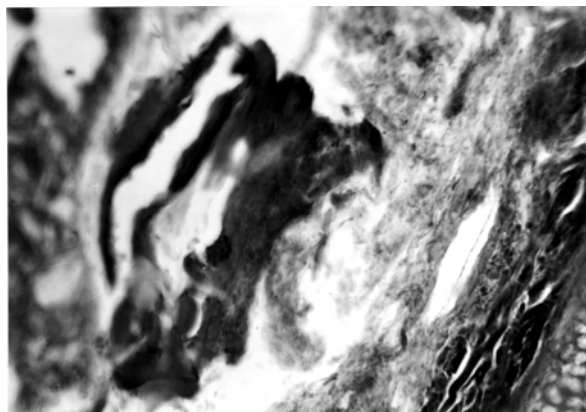


Мал. 4 Керамічний матеріал „Синтекість” з прилягаючими кістковими фрагментами у кролика через 3 міс після імплантації матеріалу. Забарвлення гематоксиліном та еозином,  $\times 50$ .

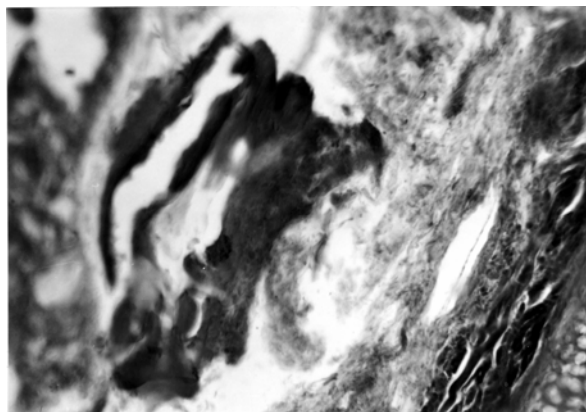
Кісткові трабекули з лініями склеювання формувались безпосередньо на поверхні кераміки, і через 6 міс в зоні імплантації виявлялись дрібні її фрагменти, зрощені з новоутвореними кістковими трабекулами (мал. 5). Через 3-12 міс, поряд з активним остеогенезом, в ділянці імплантованого керамічного матеріалу відмічалось значне зменшення його об'єму, що свідчить про активну біодеградацію композиту „Синтекість”.

У процесі експерименту підтверджено, що керамічний композит „Синтекість” не має місцевого токсичного впливу, щільно адгезує з кістковою тканиною, яка утворюється безпосередньо на керамічному ма-

теріалі, що вказує на його біосумісність. Досліджуваний матеріал стимулює процеси остеогенезу з появою нових остеїдних структур, що підтверджує його високу біоактивність (мал. 6). Дистрофічних змін кісткової тканини в зоні імплантації не спостерігалось.



Мал. 5. Кісткові трабекули новоутвореної кістки у кролика через 6 міс після імплантації матеріалу. Забарвлення гематоксиліном та еозином,  $\times 50$ .

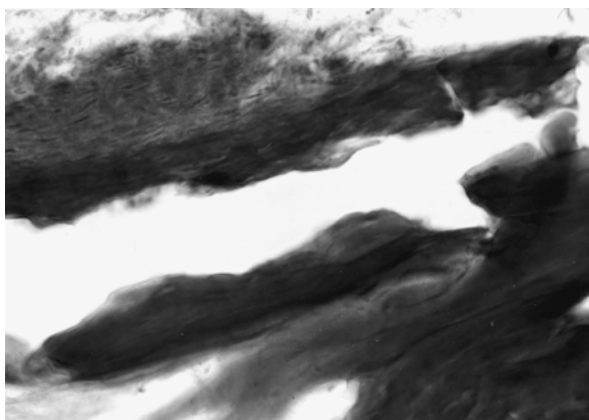


Мал. 6. Кісткові трабекули та остеїд новоутвореної кістки у кролика через 9 міс після імплантації матеріалу. Забарвлення гематоксиліном та еозином,  $\times 140$ .

При дослідженні гістологічних препаратів виявлено, що імплантати композиту „Синтекість” примикали до внутрішньої стінки булли вискової кістки. Вони були вкриті сполучною тканиною у тварин на протязі 1, 3, 6 міс експерименту. Не було помічено ознак розсмоктування імплантату,

формування оболонки навколо нього (інкапсулювання), запалення або реакції відторгнення.

У тварин в строки 1, 3, 6 та 9 міс в досліджуваних кісткових фрагментах проміжки пористого імплантату були повністю заповнені сполучною та кістковою тканиною кролика (мал. 7). Сполучна тканина з кровоносними судинами проростала в пори керамічного імплантату. Кров'яні судини проходили від однієї пори до іншої, деревоподібно розгалужуючись.



Мал. 7. Кісткові балки з лініями склеювання та прилягаючою сполучною тканиною у кролика через 9 міс після імплантації матеріалу. Забарвлення гематоксиліном та еозином,  $\times 140$ .

Відкладання кісткової тканини відбувалось з поверхні імплантата до його центральних відділів. В порах відкладання остеоїду спостерігалось навколо кровоносних судин, поступово заповнюючи всю порожнину.

#### **Обговорення результатів**

Аналіз отриманих даних експериментальних досліджень показує, що утворення кістки здійснювалось на різних етапах: 6-місячні та 9-місячні імплантати повністю зросталися з кісткою, тоді як у 3-місячних тварин відмічався активний остеосинтез з формуванням новоутворених кісткових балок. Активне відкладання кістки відбувалось одночасно в різних частинах імплантата. Процес починався поглинанням імплантата кров'яними судинами, які вільно переходили від однієї пори до іншої, використо-

вуючи проміжки в буллі для формування розгалуженої судинної сітки. Кожна пора містить по одній кровоносній судині, сполучна тканина концентрично розташована навколо центрального судинного каналу, в якому відкладається нова осеїдна структура, розміщена безпосередньо на стінках пор.

Біоактивність матеріалу полягає в тому, що в біологічному середовищі на його поверхні протягом певного часу утворюється біологічно активний шар з мікрочастин гідроксипатиту, які структурно та хімічно ідентичні мінеральному компоненту кістки і мають міцні біохімічні зв'язки з прилеглою кістковою тканиною.

На поверхні кераміки з'являється клітинний кістковий матрикс з диференційованих остеобластів, які продукують вузьку аморфну зону електронної щільності 3-5 мкм з підвищеним вмістом фосфат-іонів та кальцію, в результаті чого кістка примикає через тонкий поверхневий шар до поверхні імплантата (Tracy et al., 1984). Аналіз кристалічної структури на межі кістки із щільним ГАП показав повне відтворення його кристалами кістки з орієнтацією до кристалів апатиту на поверхні імплантата (Kokubo, 1990).

Біосумісність ГАП та ТКФ вивчалась на різних моделях тварин, включаючи приматів, собак, кролів та щурів. Результати були успішними: матеріал – нетоксичний, не викликав алергічних та запальних реакцій. В жодному випадку не вдалось знайти проміжний шар фіброзної тканини між імплантатом та кісткою (Tracy et al., 1984; Jarcho, 1981).

Таким чином, результати гістологічних досліджень при імплантації біоактивного композиту „Синтекість” в буллу кроликів свідчать про біосумісність керамічного матеріалу та високу ступінь його біоактивності. При імплантації цього біокомпозиту спостерігається вrostання кровоносних судин з появою остеоїду і поступовим формуванням щільної кісткової тканини з гаверсовими каналами.

Виходячи з представлених результатів, біокерамічний композит „Синтекість” можна вважати безпечним і життєздатним імплантатом для реконструктивних втручань на середньому вусі.

### **Висновки**

Біоактивний керамічний композит „Синтекість” є біосумісним та має високу ступінь біоактивності.

Керамічний композит „Синтекість” викликає активний остеосинтез з утворен-

ням нової кістки при імплантації в буллу соскоподібного відростка.

Керамічний композит „Синтекість” – це безпечний та життєздатний імплантат для реконструктивних втручань на середньому вусі.

1. Григорьян А.С., Иванов В.С. и др. Экспериментальное изучение воздействия интраоссальной подсадки гранулята керамики гидроксилапатита на процессы репаративного костеобразования (экспериментально-морфологическое исследование) // *Стоматология*. – 1994. – №3. – С. 7-10.
2. Гусаков А.Д., Березнюк В.В. Влияние антростаомидальной полости на звукопроводимость среднего уха в эксперименте // *Журн. ушных, носовых и горловых болезней*. – 1987. – №4. – С. 54-58.
3. Джуль П. Хірургічне лікування уражень звукопровідної системи вуха. – Тези доповідей III Конгресу СФУЛТ. – Київ-Львів. – 1990. – С. 43.
4. Дубок В.А., Ульянович Н.В. Синтез, свойства и применение остеотропных заменителей костной ткани на основе керамического гидроксиапатита // *Ортопедия, травматология, протезирование*. – 1998. – №3. – С. 26-33.
5. Меланьин В.Д., Хоров О.Г. Формирование полости среднего уха при первичной тимпанопластике // *Вестн. оториноларингологии*. – 1999. – №2. – С. 46-47.
6. Моргачева Г.К. Ефективність закритих варіантів тимпанопластики з облітерацією антростаомидальної порожнини у хворих на хронічний середній отит: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – К., 2000. – 12 с.
7. Проценко В.В. Хірургічне лікування хворих на пухлини кісток з використанням керамічних імплантатів на основі гідроксилапатиту та трикальційфосфату: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – К., 2000. – 22 с.
8. Хечинашвили С.Н. Новое в микрохирургии уха и гортани // *Журн. ушных, носовых и горловых болезней*. – 1983. – №6. – С. 59-65.
9. Anthony F. Jahn, Experimental Applications of Porous Hydroxylapatite in Middle Ear and Mastoid Reconstruction // *Laryngoscope*. – 1992. – Vol. 102. – P. 289-299.
10. Black B. Mastoidectomy Reconstruction: Problems and Solutions // *Cholesteatoma and Ear Surgery*. – 2001. – P. 813-828.
11. Jarcho M, Calcium phosphate ceramics as hard tissue prosthetics // *Clinical Orthopaedics and Related Research*. – 1981. – June. – P. 259-278.
12. Kokubo T. Surface chemistry of bioactive glass-ceramics // *J. Non-Cryst. Solids*. – 1990. – Vol. 120. – P. 138-151.
13. Moises A. Arriaga, Douglas A. Chen. Hydroxyapatite cement cranioplasty in translabyrinthine acoustic neuroma surgery // *Otolaryngology – Head and Neck Surgery*. – 2002. – P. 512.
14. Rosen G., Nachtigal D. The Use Hydroxyapatite for Obliteration of the Human Frontal Sinus // *Laryngoscope*. – 1995. – Vol. 105. – P. 553-555.
15. Tracy B.M., Cook S.D., Kay J. F. et al. Direct electron microscopy studies of the bone-HA interface // *J. Biomed. Mater. Res*. – 1984. – Vol. 18. – P. 719-726.

Надійшла до редакції 29.08.05.

© І.А. Добржанська, А.О. Белоусова, 2006

### **ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ БИОАКТИВНОГО КЕРАМИЧЕСКОГО КОМПОЗИТА «СИНТЕКОСТЬ» ПРИ МАСТОИДОПЛАСТИКЕ**

*Добржанская И.А., Белоусова А.А.  
(Ивано-Франковск, Киев)*

#### *Резюме*

Экспериментальное исследование по имплантации керамического композита „Синтекость” в буллу кроликов выявило его высокую биоактивность и биосовместимость. „Синтекость” вызывает активный остеосинтез с образованием новых костных структур, что позволяет рекомендовать ее при выполнении реконструктивных вмешательств на среднем ухе.

### **EXPERIMENTAL APPLICATION OF BIOACTIVE CERAMIC COMPOSITE „SYNTEBONE” AT MASTOIDOPLASTIC**

*Dobrzhanskaya I.A., Belousova A.A.  
(Ivano-Frankovsk, Kiev)*

#### *Summary*

The experimental study of implantation ceramic composite „Syntebone” into rabbit’s bulla showed its high biocompatibility. The „Syntebone” creates active osteosynthesis with new bone structure formulations which give us an opportunity to recommend it while carrying out reconstructive intervention into the middle ear.

