

СИНТЕТИЧЕСКИЕ БИОМАТЕРИАЛЫ В СТОМАТОЛОГИИ

В последнее десятилетие наблюдается повышение интереса к разработке новых методов синтеза гидроксиапатита кальция. На его основе создаются сложные композиционные биоматериалы, которые в стоматологии применяются в качестве пломбировочных материалов, в челюстно-лицевой хирургии, офтальмологии, нейрохирургии – в качестве имплантатов и биопокрывтий эндопротезов. Как свидетельствуют представленные данные, разработка и усовершенствование биоматериалов на основе фосфата кальция является одним из перспективных направлений развития биотехнологий.

Ключевые слова: биоматериалы, трикальцийфосфат, гидроксиапатит, фосфат кальция

Актуальность. В последние годы кальций-фосфатные материалы представляют большой исследовательский интерес благодаря своему химическому сходству с костной тканью и твердыми тканями зуба. Обладая отличной биосовместимостью и нетоксичностью химических компонентов, они являются привлекательными биомедицинскими материалами [1].

Фосфаты кальция относятся к группе биологически активных синтетических материалов. Наиболее часто используемыми являются гидроксиапатит и трикальцийфосфат кальция. Эти типы нашли широкое применение благодаря своей остеокондуктивности, кристаллографическому строению и химическому составу наиболее близкому костной ткани. Они классифицируются в соответствии со степенью рассасываемости, то есть степенью деградации *in vivo*. Гидроксиапатит был описан как нерассасывающийся, а трикальцийфосфат – как рассасывающийся [2].

Материалы фосфата кальция положительно взаимодействуют с живой тканью, оказывая влияние на дифференцировку остеобластов в зрелые клетки. Эти материалы также химически связаны с костной тканью вдоль границы раздела тканей, которая, как полагают, вызвана адсорбцией остеобластов на поверхности биоматериалов. Следовательно, существует биохимически опосредованный связывающий остеогенез [3].

Применение фосфатов кальция включает в себя восстановление дефектов пародонта, увеличение альвеолярной кости, синус-лифтинга, восстановление больших дефектов костей, вызванных опухолями. Фосфаты кальция также используются в качестве покрытий на имплантатах из титана и титанового сплава для сочетания биоактивности кальцияфосфатов и прочности металла [4].

Целью настоящего исследования является обзор использования материалов на основе фосфата кальция в стоматологии.

Гидроксиапатит

Гидроксиапатит является наиболее изученным фосфатом кальция и может быть использован как в основной массе, так и в качестве покрытия или цемента. Этот материал можно классифицировать в соответствии с его пористостью, фазой и методом обработки. Он обладает отличной биосовместимостью и способен стимулировать остеокондукцию и остеоинтеграцию. В результате превосходных благоприятных остеокондуктивных и биоактивных свойств он является наиболее предпочтительным биоматериалом как в стоматологии, так и в ортопедии [5].

Синтетический гидроксиапатит аналогичен по составу минеральному компоненту костной ткани и зубов, как показано в таблице 1 [6]. Это сходство делает его наиболее клинически используемым в качестве биоматериала для медицинских и стоматологических целей.

Таблица 1 - Химическое и структурное сравнение зубов, костей и гидроксиапатита (НА)

Состав, мас. %	Эмаль	Дентин	Кость	Гидроксиапатит
Кальций	36,5	35,1	34,8	39,6
Фосфор	17,1	16,9	15,2	18,5
Ca/P	1,63	1,61	1,71	1,67
Всего неорганических (%)	97	70	65	100
Общее количество органических (%)	1,5	20	25	-
Вода (%)	1,5	10	10	-

Гидроксиапатит успешно применяется в клинических исследованиях, в исследованиях на животных, в эндодонтической практике, включающее прямое и непрямое покрытие пульпы, в восстановлении перфораций, формировании апикального барьера и восстановлении периапикальных дефектов [7]. Lee et al. выявили, что с трикальцийфосфат-гидроксиапатитом минерализация репаративного дентина происходила быстрее и более плотно по сравнению с чистым гидроксидом кальция [8]. Кроме того, гидроксиапатит использовался в качестве наполнителя для усиления стоматологических цементов, покрытия ортопедических конструкций и дентальных имплантатов, восстановлении атрофированных гребней, пародонтальных карманов, периодонтальных дефектов и увеличения альвеолярного гребня для последующей имплантации [9].

Обладая благоприятными биоактивными и остеокондуктивными свойствами, приводящими к быстрому формированию костной ткани в организме и достаточной биологической адгезии, гидроксиапатит все же имеет низкую механическую прочность, что является препятствием для его применения в областях, испытывающих повышенную нагрузку [10].

Трикальцийфосфат.

Трикальцийфосфат существует во многих полиморфах (α , β , γ и супер- α). В качестве биоматериалов используются только две фазы полиморфов (α и β). Эти фазы были хорошо изучены. Однако, несмотря на обширные исследования с начала 1970-х годов, по-прежнему недостаточно сведений относительно этого материала. Предпочтительным является использование рассасывающегося трикальцийфосфатного материала, поскольку он в долгосрочной перспективе заменяется костной тканью [11]. Трикальцийфосфатные материалы в основном ведут себя как остеокондуктивные материалы, которые позволяют костной ткани расти на их поверхности, в порах и каналах. Фосфат кальция является биосовместимым материалом и индуцирует образование костной ткани. Он использовался в качестве средства для закрытия расщелин неба [12], апикального барьера [13], апексификации [14], восстановления вертикальных дефектов кости [15] и покрытия имплантатов [16]. Было также показано, что он поддерживает рост костей. Однако трудно спекается, демонстрируя слабую механическую прочность. Кроме того, скорость резорбции трикальцийфосфата протекает быстро и неконтролируемо. Непредсказуемая растворимость трикальцийфосфатного покрытия может привести к более раннему разрушению имплантата с покрытием [17].

Lim et al. [18] сообщили о первом применении трикальцийфосфатной керамики в периодонтальных дефектах у собак. Akhlaghi et al. [19] описывали случаи использования рассасывающейся формы трикальцийфосфатной керамики для стимулирования закрытия апикального отверстия. В корневом канале происходило образование минерализованной ткани, но было неполным. Jefferies et al. [20] использовали трикальцийфосфатную керамику для индуцирования закрытия широких апикальных отверстий в

депульпированных зубах, но обнаружили, что она не эффективнее гидроксида кальция. Vachoo et al. [21] исследовали формирование апикального барьера на 101 зубе. Они обнаружили, что нет никакой разницы в излечении между случаями, обработанными трикальцийфосфатом или гидроксидом кальция. Balasubramanian et al. [22] изучали комбинацию трикальцийфосфата, гидроксиапатита и фторида натрия в качестве костного имплантата. Они определили, что материал не токсичен, не мутагенен и не рассасывается, а также предлагали использовать эти материалы для заполнения корневых каналов.

Цементные системы для фосфата кальция.

Кальций фосфатный цемент представляет собой биоактивный цемент, который при увлажнении превращается в гидроксиапатит [23].

Кальций-фосфатный цемент был обнаружен Брауном и Чоу в 1980-х годах. Этот тип цемента может быть получен путем смешивания соли фосфата кальция с водой или с водным раствором с образованием пасты, которая реагирует при комнатной температуре или температуре тела, приводя к образованию осадка, содержащего один или несколько фосфатов кальция.

Материалы фосфата кальция были оценены как одни из потенциальных материалов для инженерии костной ткани. Преимуществом кальций-фосфатных цементов является то, что они могут быть непосредственно введены в костный дефект, будучи приготовленными непосредственно перед применением. Фосфат кальция также является биосовместимыми рассасывающимся; может быть синтезирован с макропористой структурой, имеющей микропоры, которая очень важна для инфильтрации и роста клеток.

Данные низкотемпературные апатиты привлекают большой исследовательский интерес благодаря их способности образовывать гидроксиапатит при температуре тела организма [24]. Данный факт является большим преимуществом, так как акриловые материалы, используемые в настоящее время для ортопедической стоматологии, требуют высокие температуры и образуют токсичные вещества. Другим преимуществом кальций-фосфатного цемента является то, что во время реакции затвердевания выделяется лишь небольшое количество тепла по сравнению с полиметилметакрилатными цементами. Объем кальциево-фосфатного цемента остается неизменным во время затвердевания. При смешивании с водой или водным раствором кальций-фосфатный цемент выпадает в осадок, образуя менее растворимый фосфат кальция. Во время осаждения кристаллы фосфата кальция увеличиваются в размерах и блокируются, что обеспечивает структурную жесткость цемента [24].

Таким образом, паста из кальций-фосфатного цемента может быть получена при смешивании с водой во время оперативных вмешательств и введена или сформирована на дефектном участке костной ткани. Самостоятельно затвердевая, кальций-фосфатный цемент превращается в гидроксиапатит, обеспечивая отличный контакт между костной тканью и трансплантатом [25].

Возможность кальций-фосфатного цемента формироваться и затвердевать на месте введения, а также его биосовместимость делают его желательной альтернативой для существующих ортопедических имплантатов, большинство из которых выпускаются в готовой твердой форме.

Более того, поскольку цементы из фосфата кальция изготавливаются при комнатной температуре или при температуре тела, они также могут использоваться в качестве средства доставки антибиотиков, противоопухолевых, противовоспалительных препаратов и факторов роста [26].

Однако имеющиеся в настоящее время системы фосфата кальция далеки от идеальных свойств из-за расхождений во времени схватывания, механических свойств и ответной реакции живых тканей на воздействие цементов [27].

В стоматологии они используются для уплотнения фуркаций, десенсibilизации поверхности корня и уплотнения апекса или заполнения корневого канала. По способности самоотвердевания, превосходной прочности на сжатие и биосовместимости фосфат кальция превосходит чистый гидроксид кальция [28].

Выводы.

Биоматериалы фосфата кальция обладают отличными биоактивными и остеокондуктивными свойствами, способствующими быстрому формированию кости в организме и сильной биологической фиксации костной ткани. Однако они также характеризуются низкой механической прочностью. Данный факт является препятствием для их применения в областях, несущих повышенную нагрузку. Повышение механических свойств материалов фосфата кальция расширит сферу их применения. Также необходимы дальнейшие исследования, направленные на изучение положительных и отрицательных свойств биоматериалов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Heimann R. B. Classic and advanced ceramics: from fundamentals to applications. – John Wiley & Sons, 2010.
- 2 Lemons J. E., Misch-Dietsh F., McCracken M. S. Biomaterials for dental implants // *Dental Implant Prosthetics*. – Elsevier Inc. - 2014. - №2. – P. 18-26.
- 3 Blum J. B., Heimann R. B. Ceramics, Electronic // *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*. – 2011. – P. 88-96.
- 4 Waterman J. In vitro assessment of the corrosion protection of biomimetic calcium phosphate coatings on magnesium. – 2012. – 129 p.
- 5 Yang J. Z. et al. Novel Layered Hydroxyapatite/Tri-Calcium Phosphate-Zirconia Scaffold Composite with High Bending Strength for Load-Bearing Bone Implant Application // *International Journal of Applied Ceramic Technology*. – 2014. – Т. 11, №1. – С. 22-30.
- 6 Dorozhkin S. V. Calcium orthophosphate-based bioceramics // *Materials*. – 2013. – Т. 6., №9. – С. 3840-3942.
- 7 Dutta S. R. et al. Ceramic and non-ceramic hydroxyapatite as a bone graft material: a brief review // *Irish Journal of Medical Science*. - 1971. – 2015. – Т. 184, №1. – С. 101-106.
- 8 Lee S. K. et al. Effect of calcium phosphate cements on growth and odontoblastic differentiation in human dental pulp cells // *Journal of endodontics*. – 2010. – Т. 36., №9. – С. 1537-1542.
- 9 Pripatnanont P. et al. Bone Regeneration Potential of Biphasic Nanocalcium Phosphate with High Hydroxyapatite/Tricalcium Phosphate Ratios in Rabbit Calvarial Defects // *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*. – 2016. – Т. 31., №2. – P. 96-101.
- 10 Mezahi F. Z. et al. Effect of ZrO₂, TiO₂, and Al₂O₃ additions on process and kinetics of bone-like apatite formation on sintered natural hydroxyapatite surfaces // *International Journal of Applied Ceramic Technology*. – 2012. – Т. 9, №3. – С. 529-540.
- 11 LeGeros R. Z., LeGeros J., Mijares D. Calcium phosphate-based materials containing zinc, magnesium, fluoride and carbonate. – 2015. – 284 p.
- 12 Araújo M. G., Liljenberg B., Lindhe J. β -tricalcium phosphate in the early phase of socket healing: an experimental study in the dog // *Clinical oral implants research*. – 2010. – Т. 21., №4. – С. 445-454.
- 13 Al-Sanabani J. S., Madfa A. A., Al-Sanabani F. A. Application of calcium phosphate materials in dentistry // *International journal of biomaterials*. – 2013. – Т. 2013. – P. 96-103.
- 14 Surmenev R. A., Surmeneva M. A., Ivanova A. A. Significance of calcium phosphate coatings for the enhancement of new bone osteogenesis – A review // *Acta biomaterialia*. – 2014. – Т. 10., №2. – С. 557-579.
- 15 Shin S. Y., Rios H. F., Giannobile, W. V., Oh, T. J. Periodontal regeneration: Current Therapies // *Stem Cell Biology and Tissue Engineering in Dental Sciences*. – 2015. – С. 459-469.
- 16 Goodman S. B., Yao Z., Keeney M., Yang, F. The future of biologic coatings for orthopaedic implants // *Biomaterials*. – 2013. – Т. 34., №13. – С. 3174-3183.
- 17 Tarafder S. Physicomechanical, In Vitro and In Vivo Performance of 3D Printed Doped Tricalcium Phosphate Scaffolds for Bone Tissue Engineering and Drug Delivery // *Washington State University*. - 2013. – P. 51-57.

- 18 Lim H. P. et al. The effect of rhBMP-2 and PRP delivery by biodegradable β -tricalcium phosphate scaffolds on new bone formation in a non-through rabbit cranial defect model // Journal of Materials Science: Materials in Medicine. – 2013. – Т. 24., №8. – С. 1895-1903.
- 19 Akhlaghi N., Khademi A. Outcomes of vital pulp therapy in permanent teeth with different medicaments based on review of the literature // Dental research journal. – 2015. – Т. 12., №5. – С. 406-411.
- 20 Jefferies S. R. Bioactive and biomimetic restorative materials: a comprehensive review. Part I // Journal of esthetic and restorative dentistry. – 2014. – Т. 26., №1. – С. 14-26.
- 21 Bachoo I. K., Seymour D., Brunton P. A biocompatible and bioactive replacement for dentine: is this a reality? The properties and uses of a novel calcium-based cement // British dental journal. – 2013. – Т. 214., №2. – С. 5-14.
- 22 Balasubramanian S., Gurumurthy B., Balasubramanian A. Biomedical applications of ceramic nanomaterials: a review // International journal of pharmaceutical sciences and research. – 2017. – Т. 8., №12. – С. 4950-4959.
- 23 Morejón-Alonso L. et al. Bioactive composite bone cement based on α -tricalcium phosphate/tricalcium silicate // Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials. – 2012. – Т. 100., №1. – С. 94-102.
- 24 Vásquez Niño A. F., Santos L. A. L. Preparation of an injectable macroporous α -TCP cement // Materials Research. – 2016. – Т. 19., №4. – С. 908-913.
- 25 Ambrosio L. et al. Injectable calcium-phosphate-based composites for skeletal bone treatments // Biomedical materials. – 2012. – Т. 7., №2. – С. 113-117.
- 26 Samavedi S., Whittington A. R., Goldstein A. S. Calcium phosphate ceramics in bone tissue engineering: a review of properties and their influence on cell behavior // Actabiomaterialia. – 2013. – Т. 9., №9. – С. 8037-8045.
- 27 Alghamdi H. S. et al. Osteogenicity of titanium implants coated with calcium phosphate or collagen type-I in osteoporotic rats // Biomaterials. – 2013. – Т. 34., №15. – С. 3747-3757.
- 28 Saxena P., Gupta S. K., Newaskar V. Biocompatibility of root-end filling materials: recent update // Restorative dentistry & endodontics. – 2013. – Т. 38., №3. – С. 119-127.

М.А. Курманалина, Р.М. Ураз

*Marat Ospanov атындағы Батыс Қазақстан мемлекеттік медицина университеті
Интернатура стоматологиясы және жоғарғы оқу орнынан кейінгі оқыту кафедрасы*

СТОМАТОЛОГИЯДАҒЫ СИНТЕТИКАЛЫҚ БИОМАТЕРИАЛДАР

Түйін: Соңғы онжылдықта кальций гидроксипатитін синтездеудің жаңа әдістерін дамуына қызығушылық туғызуда. Кальций гидроксипатитінің негізінде стоматологияда толтырғыш материалдар ретінде, бет-жақсүйек хирургиясында, офтальмологияда, нейрохирургияда имплантаттарменэндопротездің биожабындылары ретінде қолданыла алатын кешенді биоматериалдар құрастырылуда. Ұсынылған мәліметтерге сәйкес кальций фосфатына негізделген биоматериалдарды әзірлеу және жетілдіру биотехнологияны дамытудың келешегі зор бағыттарының бірі болып табылады.

Түйінді сөздері: биоматериалдарды, үшкальцийфосфат, гидроксипатит, кальций фосфаты.

M.A. Kurmanalina, R.M. Uraz

*Marat Ospanov West Kazakhstan State medical university
Department of Internship Stomatology and Postgraduate Education*

SYNTHETIC BIOMATERIALS IN DENTISTRY

Resume: In the last decade there has been an increase of interest in the development of new methods for the synthesis of calcium hydroxyapatite and the creation on its basis of complex composite biomaterials, preparations and bio-coatings that can be used as endoprotheses in traumatology and orthopedics, filling materials in dentistry, implants in maxillofacial surgery, ophthalmology, neurosurgery, rhinoplasty and other fields of medicine. As the presented study show, the development and improvement of biomaterials based on biphasic calcium phosphate is one of the promising directions of biotechnology development.

Keywords: biomaterials, tricalcium phosphate, hydroxyapatite, calcium phosphate