УДК 616.216.1

ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ПОЛИМЕРНОЙ МАТРИЦЫ НА ОСНОВЕ ХИТОЗАНА ДЛЯ ВОЗМЕЩЕНИЯ ДЕФЕКТА ВЕРХНЕЙ ЧЕЛЮСТИ. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

[1]Яременко А.И., [1]Суслов Д.Н., [1]Лысенко А.В., [2]Попрядухин П.В., [3]Юдин В.Е.

[1]ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова Минздравсоцразвития России», Санкт-Петербург, e-mail: lysenko.anna@mail.ru;
[2]Институт Высокомолекулярных соединений Российской академии наук, Санкт-Петербург, e-mail: pavel-pn@mail.ru;
[3]Санкт-Петербургский Политехнический Университет Петра Великого, Санкт-Петербург, e-mail: pavel-pn@mail.ru

По разным данным хронические синуситы одонтогенной этиологии встречаются в 40% случаев. В последнее время отмечается рост числа заболеваемости. Одной из основных причин хронического одонтогенного синусита (ХОС) является наличие ороантрального сообщения. С целью совершенствования методов лечения перфоративного ХОС (ПХОС) выполняется экспериментальное исследование. Нами использованы биосинтетические конструкции на основе натурального полисахарида хитозана для возмещения дефекта костной ткани челюсти при ПХОС. В эксперименте изучены свойства хитозана и возможности его использования в лечении ПХОС.

Ключевые слова: хронический одонтогенный синусит, перфоративный синусит, биосинтетические конструкции, хитозан, ороантральное сообщение

USE OF CHITOZAN MATRIX FOR REPLACEMENT OF MAXILLA BONE DEFECT

[1]Yaremenko A.I., [1]Suslov D.N., [1]Lysenko A.V., [2]Popriaduchin P.V., [3]Udin V.E.

[1]First Pavlove State Medical University of Saint-Petersburg, Saint-Petersburg, e-mail: lysenko.anna@mail.ru;
[2]Institute of Macromolecular Compounds Russian Academy of Sciences, Saint-Petersburg, e-mail: pavel-pn@mail.ru;
[3]Peter The Great Saint-Petersburg Polytechnic University, Saint-Petersburg, e-mail: pavel-pn@mail.ru

According to varies data 40% of chronic sinusitis cases are odontogenic. Recently there is a tendency to the increase of morbidity. One of the most common causes of chronic odontogenic sinusitis (COS) is oroantral fistula. To archive better results of treatment perforative COS (PCOS) we conduct experimental work. We use biosynthetic constructions for replacement of bone defect in case of PCOS. This construction is based on natural polysaccharide chitozan. We have started chitozan properties and experimental stage of PCOS- treatment.

Keywords: chronic odontogenic sinusitis, perforative sinusitis, biosynthetic constructions, chitozan, oroantral fistula

За последние 10 лет заболеваемость одонтогенными верхнечелюстными синуситами (ОВЧС) выросла в 3 раза, составляя от 2 до 50% всех больных хроническими гнойными риносинуситами, причем перфоративную форму выявляют в 41,2–77,2% случаев [1]. При наличии острого воспалительного процесса (периостита, остеомиелита, острого одонтогенного синусита) от устранения ОАС рекомендуется воздерживаться. Однако, при длительном существовании ороантрального сообщения (ОАС) происходят морфологические изменения в тканях синуса, которые ведут к формированию хронического воспаления [2]. Что в свою очередь создает проблемы при последующем проведении операции синуслифтинга и дентальной имплантации. Применяемые на сегодняшний день методы устранения ОАС имеют ряд существенных недостатков и нуждаются в дальнейшем совершенствовании. Не всегда есть возможность устранить ОАС с помощью местных тканей, а наличие гнойного воспаления делает невозможным использование костнопластических материалов сразу после удаления зуба. В связи с этим, необходим материал, который обладает, с одной стороны, местным антисептическим действием, а с другой – стимулирует процессы остеогенеза. Решение этой задачи возможно путем разработки биоинженерных препаратов на основе биосовместимых, биорезорбируемых полимеров. Такой материал, помещенный в живой организм, должен функционально полностью заменить утраченную ткань, не вызывая аутоиммунного отторжения и способствуя восстановлению поврежденных участков. Материал для таких препаратов должен обеспечить пролиферацию и дифференциацию на нем стволовых и соматических клеток реципиента, поэтому он

должен обладать биосовместимостью, отсутствием цитотоксичности, определенным уровнем пористости, прочностных и эластичных характеристик, необходимых для манипуляции с ними в жидких средах [3-5].

Одним из наиболее перспективных полимеров, обладающих комплексом необходимых свойств, является хитозан [6-8].

Хитозан является наиболее известным производным хитина, получаемым методом обработки хитина концентрированной щелочью при нагревании. Хитозан – полисахарид, макромолекулы которого состоят из β-(1-4)-D-глюкозаминовых и N-ацетил-D-глюкозаминовых звеньев. Хитозан получают деацетилированием хитина, именно в степени деацитилирования и состоит разница между этими двумя биополимерами. Обычно, коммерчески доступный хитозан имеет степень деацетилированния около 85 %, то есть обладает количеством аминогрупп достаточным для растворения в водных растворах кислот, таких как уксусная, муравьиная и молочная, в которых нерастворим хитин [8].

Хитозан обладает способностью к биорезорбции, антибактериальной, антивирусной и противогрибковой активностью [9, 10].

Хитозан является универсальным сорбентом, способным связывать большое количество веществ органической и неорганической природы, что и определяет широкие возможности его применения.

В организме расщепление хитозана происходит до N-ацетил-D-глюкозамина и D-глюкозамина, являющихся естественными компонентами межклеточного матрикса, синовиальной жидкости и хрящевой ткани.

Для устранения ОАС возможно использование трехмерных пористых материалов, из которых в результате пролиферации и дифференциации клеток мигрировавших в материал после имплантации, и последующей резорбции материала, образуется костная ткань, идентичные тканям реципиента.

Цель. Изучить возможность применения полимерных матриц на основе хитозана для устранения ОАС при перфоративном синусите.

Материалы и методы исследования

Экспериментальное исследование выполнено на базе центральной научно-исследовательской лаборатории Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова при участии сотрудников Института высокомолекулярных соединений Российский Академии Наук, Санкт-Петербургского политехнического университета Петра Великого и кафедры хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова.

Для получения хитозановых пористых образцов использовался хитозан производства фирмы Sigma-Aldrich Corporation, ММ = 200 кДа, степень деацетилирования 80 %, зольность 0.5 %.

Хитозан растворяли в 2 %-м водном растворе уксусной кислоты при постоянном перемешивании, не менее 120 минут, концентрация полимера в растворе составляла 4 мас. %. Полученные растворы фильтровали, затем обезвоздушивали в течение трех часов при давлении 0.1 атм. Из полученных блочных заготовок вырезались цилиндрические образцы диаметром 2 мм. и длинной 6 мм., с размерами пор от 10 до 300 мкм, затем образцы стерилизовались при температуре 130 °С в течение 30 мин.

На первом этапе экспериментального исследования выполнено препарирование скелета головы кролика. Обнаружена верхнечелюстная пазуха, отмечены ее основные ориентиры. На втором этапе в эксперименте in vivo выполнена диагностическая пункция верхнечелюстной пазухи кролика через ее переднюю стенку на середине расстояния между резцами и жевательными зубами, соответственно данным полученным в первом эксперименте. В пазуху введено 5 мл рентгеноконтрастного раствора «Омнипам». Выполнено рентгенологическое исследование верхнечелюстных пазух кролика в положении на спине и на боку. В третьем эксперименте под внутривенным наркозом произведен разрез по вершине альвеолярного гребня слева, кпереди от жевательных зубов, длиной 2 см с переходом в верхней свод преддверия. Отслоен и откинут слизисто-надкостничный лоскут. С помощью бор-машины сформирован канал в альвеолярном отростке верхней челюсти, диаметром 0,7 см. В канал введена хитозановая матрица. При введении матрица пропитывается кровью и увеличивается в размере, полностью заполняя собой костный дефект. Рана наглухо ушивается. В послеоперационном периоде проводилась системная антибактериальная терапия: «Гентамицин» в течение 3 дней. Уменьшения массы тела экспериментального животного и снижения активности отмечено не было. Кролик выведен из эксперимента на 48 день. Скелетирована и удалена верхняя челюсть с сохранением слизистой полость рта и зубов. Материал направлен на декальцинацию. В подчелюстной области слева (на стороне введения матрицы) обнаружен увеличенный до 2 см в диаметре лимфатический узел. Материал удален и направлен на гистологическое исследование.

Результаты исследования и их обсуждение

При гистологическом исследовании лимфатического узла на стороне введения матрицы нарушений архитектоники не выявлено. Капсула узла не утолщена, выявлена чёткая структура коркового и мозгового вещества.

Выводы

Пористая полимерная матрица на основе хитозана может быть использована для возмещения дефектов костной ткани верхней челюсти. Матрица биосовместима, не вызывает отторжения и способствует восстановлению утраченного костного фрагмента. Что в перспективе может улучшить

условия для проведения в этой области костно-пластических операций и операции дентальной имплантации. В дальнейшем планируется введение в состав матрицы антибиотика для изучения возможности ее применения для неотсроченного устранения ОАС на фоне текущего воспалительного процесса.

Работа выполнена при поддержке гранта РНФ № 14-33-00003.

Список литературы

1. Нестерова К.И. и др. Перфоративный одонтогенный верхнечелюстной синусит: предпосылки формирования и профилактика с помощью репаративного остеогенеза фактором роста //Российская оториноларингология. – 2014. – № 6. – С. 71.

2. Иванов Ю.В. Патогенетический подход к профилактике и лечению одонтогенных верхнечелюстных синуситов : дис. – С-Петербург. – 2009. – 18 с.

3. Биоматериалы, искусственные органы и инжиниринг тканей / Е.Дж. Миней, А.Р. Бокаччини, Л. Хенч, Д. Джонс // М.: Техносфера. – 2007. – С. 22–33.

4. Salgado A.J. Bone Tissue Engineering: State of the Art and Future Trends / A.J. Salgado, O.P. Coutinho, R.L. Reis // Macromolecular Bioscience. – 2004. – Vol. 4. – № 8. – P. 743–765.

5. Dornish M. Standards and guidelines for biopolymers in tissue-engineered medical products / M. Dornish, D. Kaplan, O. Skaugrud // Academy Sciences – 2001. – Vol. 944. – P. 388–397.

6. Нудьга Л.А. Хитин и хитозан. Получение, свойства и применение / Л.А. Нудьга. – М.: «Наука», 2002. – 368 с.

7. Venkatesan J. Chitosan Composites for Bone Tissue Engineering / J. Venkatesan, S.K. Kim // Marine Drugs. – 2010. – № 8. – P. 2252–2266.

8. Chitosan: A versatile biopolymer for orthopaedic tissue-engineering / A.Di Martinoa, M. Sittinger, M.V. Risbud // Biomaterials. – 2005. – Vol. 26. – № 30. – P. 5983–5990.

9. Khor E. Implantable applications of chitin and chitosan / E. Khor, L.Y. Lim // Biomaterials. – 2003. – Vol. 24. – № 13. – P. 2339–2349.

10. Rinaudo M. Influence of acetic acid concentration on the solubilization of chitosan / M. Rinaudo, G. Pavlov, J. Desbrieres // Polymer. – 1999. – Vol. 40. – № 25. – P. 7029–7032.

11. Nwe N. The Mechanical and Biological Properties of Chitosan Scaffolds for Tissue Regeneration Templates Are Significantly Enhanced by Chitosan from Gongronella butleri / N. Nwe, T. Furuike, H. Tamura // Materials. – 2009. – Vol. 2. – № 2. – P. 374–398.

12. Antibacterial activity of chitosans and chitosan oligomers with different molecular weights / H.K. No, N.Y. Park, S.H. Lee, S.P. Meyers // International Journal of Food Microbiology. – 2002. – Vol. 74. – P. 65–72.