

МОЛЕКУЛЯРНО-КЛЕТОЧНЫЕ ПРОЦЕССЫ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ КОСТНОЙ ТКАНИ И ИМПЛАНТА

И.С. Рагинов, Л.Р. Валиуллин, В.И. Егоров, И.Р. Сафин, Р.Р. Зиннуров

ФГБУ «Федеральный центр токсикологической, радиационной и биологической безопасности», г. Казань

Ключевые слова: костная ткань, регенерация, имплант

При дефектах костей, переломах и реконструктивной хирургии требуется восстановление костной ткани. Клеточная инженерия предоставляет множество подходов для решения этой проблемы. В этом обзоре мы описываем молекулярно-клеточные процессы взаимодействия костной ткани и импланта.

Одно из ключевых понятий регенерации костной ткани — остеоиндукция — подразумевает создание условий, при которых прогениторные клетки дифференцируются в клетки костной ткани гетеротопически [1], последнее является принципиальным отличием от остеоиндукции, при которой остеогенные клетки мигрируют в ортотопически пересаженный материал из окружения [2]. Впервые это явление было описано в экспериментах с трансплантацией декальцинированного костного матрикса (ДКМ), который стимулирует остеогенез в мышцах [3]. Позже было показано, что сигнальными молекулами ДКМ, индуцирующими остеогенез, являются морфогенетические белки кости (МБК) [4, 5]. Под действием МБК начинается пролиферация и хемотаксис недифференцированных мезенхимных клеток, и далее начинается процесс непрямого эндохондрального остеогенеза: мезенхимные клетки дифференцируются в хондробласты, которые синтезируют хрящевой матрикс с последующим обызвествлением и формированием остеоида, заканчивающимся развитием кости [6]. Однако при добавлении фосфататов кальция под влиянием МБК может происходить и прямой внутримембранный остеогенез [7], что, вероятно, связано с механическими свойствами формируемого матрикса [8]. Стекланные цилиндры были первыми биоматериалами, у которых выявили остеоиндуктивные свойства [9]. В настоящее время показано, что остеоиндуктивными свойствами обладают следующие биоматериалы: металлокерамика [10], цемент [11], керамика из кораллов [12], полилактидные полимеры [13]. Из группы металлов только

титан, покрытый фосфатом кальция, обладает этим свойством [14]. Кальция фосфат стимулирует остеогенез не только как источник для синтеза гидроксиапатита, но и создает среду для дифференцировки остеогенных клеток [15] в результате химического растворения и деятельности остеокластов [12].

Предполагается, что ключевое значение для остеоиндуктивных свойств имеет не только химический состав импланта, но и такие физические параметры, как пористость, размеры образующих частиц, а также шероховатость поверхности [16].

Связь импланта и окружающей кости может происходить двумя способами: остеоинтеграция и фиброинтеграция. Остеоинтеграция предполагает прямую структурную связь импланта с костью, а при фиброинтеграции имплант окружен волокнистой соединительной тканью, и эта связь значительно слабее [17]. Стабильность соединения кости и импланта определяется биомеханическими свойствами кости. Компактное вещество кости предпочтительнее губчатого [18]. Плотный контакт не является столь важным, но увеличение зазора между костью и имплантом до 0,5 мм сопровождается снижением качества соединения [19]. С первых суток после введения импланта его инфильтрируют лейкоциты, макрофаги, остеобласты и остеокласты, а поверхность тонкой пленкой покрывают белки крови (фибронектин, фибриноген) [20], которые создают условия для прикрепления клеток, их пролиферации и дифференцировки [21]. Адсорбция белков и, как следствие, пролиферация клеток во многом зависят от структуры поверхности импланта. Так, альбумин лучше закрепляется на гладких поверхностях, а фибронектин — на шероховатых поверхностях, что сопровождается стимуляцией остеобластов и уменьшением активности остеокластов [22]. Волок-

Адрес для корреспонденции

Рагинов И.С.

E-mail: raginovi@mail.ru

на коллагена заполняют тонкий промежуток между костью и имплантом. Его заселяют мезенхимные стволовые клетки, которые дифференцируются в остеобласты [23]. В дальнейшем на поверхности импланта формируется минерализованный костный матрикс. На третий месяц образуется зрелая костная ткань на границе между имплантом и костью [24]. Из вышеперечисленного следует, что подготовка поверхности импланта является одним из направлений стимуляции интеграции в кость.

Для экспериментальных исследований важно отметить, что у мелких лабораторных животных (грызунов) остеоиндуктивные материалы (за исключением МБК) не проявляют своих свойств [25, 26], а у крупных животных остеогенез проходит в порах губчатых биоматериалов, а под влиянием МБК – на периферии трансплантата.

ЛИТЕРАТУРА

- Friedenstein A.Y. Induction of bone tissue by transitional epithelium. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 1968, v. 59, p. 21-37.
- Davies J.E., Hosseini M.M. Histodynamics of endosseous wound healing. In: *Bone Engineering* (Davies J.E., ed.), Em squared Inc., Toronto, Canada. 2000, p. 1-14.
- Urist M.R. Bone: Formation by autoinduction. *Science.* 1965, v. 150, p. 893-899.
- Urist M.R., Silverman B.F., Buring K. et al. The bone induction principle. *Clin. Orthop.* 1967, v. 53, p. 243-283.
- Urist M.R., Strates B.S. Bone morphogenetic protein. *J. Dent. Res.* 1971, v. 50, p. 1392-1406.
- Reddi A.H. Cell biology and biochemistry of endochondral bone development. *Coll. Relat. Res.* 1981, v. 1, p. 209-226.
- Liu Y., de Groot K., Hunziker E.B. BMP-2 liberated from biomimetic implant coatings induces and sustains direct ossification in an ectopic rat model. *Bone.* 2005, v. 36, p. 745-757.
- Kuboki Y., Saito T., Murata M. et al. Two distinctive BMP carriers induce zonal chondrogenesis and membranous ossification, respectively; Geometrical factors of matrices for cell-differentiation. *Connect Tissue Res.* 1995, v. 32, p. 219-226.
- Selye H., Lemire Y., Bajusz E. Induction of bone, cartilage and hemopoietic tissue by subcutaneously implanted tissue diaphragms. *Roux' Arch. Entwicklungsmech.* 1960, v. 151, p. 572-585.
- Ripamonti U. Osteoinduction in porous hydroxyapatite implanted in heterotopic sites of different animal models. *Biomaterials.* 1996, v. 17, p. 31-35.
- Habibovic P., Gbureck U., Doillon C.J. et al. Osteoconduction and osteoinduction of low-temperature 3D printed bioceramic implants. *Biomaterials.* 2008, v. 29, p. 944-953.
- Ripamonti U., Klar R.M., Renton L.F., Ferretti C. Synergistic induction of bone formation by Hop-1, HTGbeta3 and inhibition by zoledronate in macroporous coral-derived hydroxyapatites. *Biomaterials.* 2010, v. 31, p. 6400-6410.
- Barbieri D., Renard A.J., de Bruijn J.D., Yuan H. Heterotopic bone formation by nano-apatite containing poly (D, L-lactide) composites. *Eur. Cell. Mater.* 2010, v. 19, p. 252-261.
- Li J., Habibovic P., Yuan H. et al. Biological performance in goats of a porous titanium alloy/biphasic calcium phosphate composite. *Biomaterials.* 2007, v. 28, p. 4209-4218.
- LeGeros R.Z. Calcium phosphate-based osteoinductive materials. *Chem. Rev.* 2008, v. 108, p. 4742-4753.
- Yuan H., Fernandes H., Habibovic P. et al. Osteoinductive ceramics as a synthetic alternative to autologous bone grafting. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2010, v. 107, p. 13614-13619.
- Zarb G.A., Albrektsson T. Osseointegration: a requiem for the periodontal ligament? *Int. J. Periodont. Rest. Dent.* 1991, v. 11, p. 88-91.
- Nevins M., Langer B. The successful application of osseointegrated implants to the posterior jaw: a long-term retrospective study. *Int. J. Oral. Maxillofac. Implants.* 1993, v. 8, p. 423-428.
- Sandborn P.M., Cook S.D., Spiers W.P., Kesters M.A. Tissue response to porous-coated implants lacking initial bone apposition. *J. Arthroplasty.* 1989, v. 3, p. 337-346.
- Woo K.M., Seo J., Zhang R., Ma P.X. Suppression of apoptosis by enhanced protein adsorption on polymer/hydroxyapatite composite scaffolds. *Biomaterials.* 2007, v. 28, p. 2622-2630.
- Garcia A.J., Reyes C.D. Bio-adhesive surfaces to promote osteoblast differentiation and bone formation. *J. Dent. Res.* 2005, v. 5, p. 407-413.
- Lossdorfer S., Schwartz Z., Wang L. et al. Microrough implant surface topographies increase osteogenesis by reducing osteoclast formation and activity. *J. Biomed. Mater. Res. A.* 2004, v. 70, p. 361-369.
- Gorsky J.P. Is all bone the same? Distinctive distributions and properties of noncollagenous matrix proteins in lamellar vs woven bone imply the existence of different underlying osteogenic mechanisms. *Crit. Rev. Oral. Biol. Med.* 1998, v. 9, p. 201-223.
- Linder L., Obrant K., Boivin G. Osseointegration of metallic implants II. Transmission electron microscopy in the rabbit. *Acta Orthop. Scand.* 1989, v. 60, p. 135-139.
- Wozney J.M. The bone morphogenetic protein family: Multifunctional cellular regulators in the embryo and adult. *Eur. J. Oral. Sci.* 1998, v. 106, p. 160-166.
- Yuan H., van Blitterswijk C.A., de Groot K., de Bruijn J.D. Cross-species comparison of ectopic bone formation in biphasic calcium phosphate (BCP) and hydroxyapatite (HA) scaffolds. *Tissue Eng.* 2006, v. 12, p. 1607-1615.

Статья поступила 15.12.2014 г., принята к печати 26.12.2014 г.
Рекомендована к публикации В.А. Соколовским

MOLECULAR AND CELLULAR PROCESSES OF OSTEOAL TISSUE AND IMPLANT INTERACTION

Raginov I.S., Valiullin L.R., Egorov V.I., Safin I.R., Zinnurov R.R.

Federal Center of Toxicological, Radiation and Biological Safety, Kazan, Russia

Key words: osteal tissue, regeneration, implant

The need for bone repair is one of the major concerns in bone defects, fracture healing, and reconstructive surgery. There are many approaches to bone tissue engineering. In this review we describe molecular and cellular processes of osteal tissue and implant interaction.