

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი

ხელნაწერის უფლებით

დავით მამამთავრიშვილი

ბიოპოლიმერული მასალების გამოყენება, ალვეოლარული მორჩის
დეფექტების აღსადგენად მისი შემდგომი პროტეზირებისათვის

14.00.21 – სტომატოლოგია

მედიცინის მეცნიერებათა კანდიდატის სამეცნიერო
ხარისხის მოსაპოვებლად წარმოდგენილი დისერტაციის

ა ვ ტ ო რ ე ფ ე რ ა ტ ი

თბილისი

2006

ნაშრომი შესრულებულია საქართველოს სახელმწიფო სამედიცინო აკადემიის ება-სახის ქირურგიის და სტომატოლოგიის კათედრაზე.

სამეცნიერო ხელმძღვანელები: **გიორგი მენაბდე,**
მედიცინის მეცნიერებათა დოქტორი,
პროფესორი.

რამაზ ჩიხლაძე,
მედიცინის მეცნიერებათა დოქტორი,
პროფესორი.

ოფიციალური ოპონენტები: **ზურაბ გვენეტაძე,**
მედიცინის მეცნიერებათა დოქტორი,
პროფესორი. (14.00.21)

რეზო კაპანაძე,
მედიცინის მეცნიერებათა დოქტორი,
პროფესორი. (14.00.15)

დისერტაციის დაცვა შესდგება 2006 წლის _____ სთ-ზე
თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტში, სადისერტაციო საბჭოს
სხდომაზე (0177, თბილისი, ვაჟა-ფშაველას გამზირი №33).

დისერტაციის გაცნობა შეიძლება საქართველოს სახელმწიფო სამედიცინო
უნივერსიტეტის ბიბლიოთეკაში (0160, თბილისი, ვაჟა-ფშაველას გამზირი №33)

ავტორეფერატი დაიგზავნა 2006 წლის _____

სადისერტაციო საბჭოს სწავლული
მდივანი, მედიცინის მეცნიერებათა
დოქტორი, პროფესორი-

მიიკერიელი

Тбилисский Государственный медицинский университет

На правах рукописи

Мамамтавршвили Давид Ираклиевич

Применение биополимерных материалов при восстановлении костных дефектов альвеолярного гребня для последующего протезирования

14. 00. 21 – Стоматология

А В Т О Р Е Ф Е Р А Т

**диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

**Тбилиси
2006**

Работа выполнена на кафедре челюстно-лицевой хирургии и стоматологии Грузинской государственной медицинской академии

Научные руководители:

Георгий Менабде

доктор медицинских наук, профессор

Рамаз Чихладзе

доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты

Зураб Гвенетадзе

доктор медицинских наук, профессор (14.00.21)

Р.Капанадзе

доктор медицинских наук, профессор (14.00.15)

Защита диссертации состоится ----- 2006 в ----- часов
на Заседании диссертационного Совета № ----- Тбилисского Государственного
медицинского университета (0172, Тбилиси, пр. Важа Пшавела 29)

Автореферат разослан -----2006 г.

Ученый секретарь Диссертационного Совета
доктор медицинских наук
профессор

М.Ивериели

ნაშრომის ზოგადი დახასიათება

თემის აქტუალობა კბილის ექსტრაქციის შემდგომ ალვეოლარული მორჩის შენარჩუნება არის საკმაოდ აქტუალური მედიკო-სოციალური პრობლემა (Arthur O. et all., 1993). ამასთან დაკავშირებით საჭიროა მონიხოს ავადმყოფთა მკურნალობის ეფექტური საშუალება კბილის ექსტრაქციიდან მუდმივი ორთოპედიული კონსტრუქციის დაყენებამდე და იმ მეთოდების შემუშავება რომელიც ხელს უწყობს ძვლოვანი ქსოვილის ატროფიის შემცირებას.

როგორც ცნობილია კბილის ექსტრაქციას ყოველთვის თან ახლავს ალვეოლარული მორჩის atrofia. სტატისტიკურად გამოვლენილია, რომ 2-დან 3 წლის განმავლობაში ძვლის დანაკარგი 40-დან 60 %-მდეა, ხოლო შემდგომ წლებში ეს პროცესი პროგრესირებს 0,25-დან 0,5 %-მდე სისწრაფით წელიწადში სიკვდილამდე. ატროფიის ეს ფენომენი უნივითარდება ყველა ინდივიდუმს კბილის ექსტრაქციის შემდგომ. ამ პროცესის თავიდან აცილება შესაძლებელია მხოლოდ მომენტალური, ექსტრაქციის შემდგომ, ალვეოლის შევსებით სპეციალური ნივთიერებით. ამ ამრს სტომატოლოგიაში ძირითადად ეძახიან ალვეოლარული მორჩის შენარჩუნების თერაპიას (Ашман А., 2001).

ალვოლარული მორჩის დაღაბლება თავის მხრივ იწვევს არამარტო ესთეტიკურ, არამედ ორთოპედიულ პრობლემებსაც. შეუძლებელი ხდება ინპლანტანტის გაკეთება ძვლის სისქის სიმცირის გამო. ყბის ძვლის დაზიანება პათოლოგიური პროცესით. (მაგალითად: გრანულომით, კისტით, გრავით, პაროდონტის პროგრესული დაავადებით), ღვას მხოლოდ მეორე ადგილზე კბილის ექსტრაქციის შემდეგ, ეფექტური ინპლანტაციის დამაბრკოლებელ ფაქტორებს შორის (Ashman A., 2000).

გემოთმოყვანილ მონაცემებზე დაყრდნობით, გასაგებია მეცნიერების სწრაფვა შექმნან ძვლის შემცველი ნივთიერება, რომელიც არ გამოიწვევს დაავადებების აღმოცენებას ან გადატანას, იქნება ჰიდროფილური, ექნება უარყოფითი ზელაპირული ძაბვა, მიკროფორული სტრუქტურით, მარტივი, იაფი, წვეტიანი კუთხეების გარეშე, თავის შემადგენლობაში ანტიბაქტერიული ნივთიერების შემცველი, რომელიც ხელს შეუწყობს ექსტრაგირებული ღრუს გაწმენდას პათოლოგიური მიკროფლორისაგან.

შრომის მიზანი

ისეთი ბიორეგორებადი მასალის შემუშავება, რომელსაც ექნება როგორც ოსტეოინდუქციური, ასევე ოსტეოინტეგრაციული თვისება და გამოიყენება ალვოლარული მორჩის სიმაღლის შესანარჩუნებლად. ამასთან ერთად, პრეპარატის შემადგენლობაში

უნდა შედიოდეს ანტიბაქტერიული ნივთიერება, რომელიც არ იქნება ალერგიული და არ გამოიწვევს მიკრობების რემისტენციის, გაზრდას.

გამოკვლევის ამოცანები

1. ექსტრაქციამდე პირის ღრუს მიკრობული ფლორის განსაზღვრა.
2. ძვლის იმპლანტატის, “ოსტეოფაგის” შექმნა – მისი შემადგენლობის განსაზღვრა / დასაბუთება და ფორმის შემუშავება
3. “ოსტეოფაგის” ადგილობრივი და ორგანიზმზე ზოგადი ტოქსიური მოქმედების ექპერიმენტული შესწავლა.
4. ძვლის იმპლანტატის “ოსტეოფაგის” პირობებში, ძვლის რეპარაციული რეგენერაციის თავისებურებების განსაზღვრა ექპერიმენტში.
5. “ოსტეოფაგის” კლინიკური გამოყენება და მიღებული შედეგების ანალიზი.

ნაშრომის სამეცნიერო სიახლე

პირველად შექმნილი იქნა ბიოკომპოზიციური ნივთიერება შემდეგი შემადგენლობით ჰიდროქსიაპატიტი, ქულაგინი, მეთილურაცილი და კომბინირებული ბაქტერიოფაგი, რომელსაც ახასიათებს ოსტეონდუქციური თვისებები. დამტკიცებულია, რომ კომპოზიტ ოსტეოფაგის ინგრედიენტები არ მოქმედებენ ფაგის აქტიურობაზე. პირველად სტომატოლოგიურ პრაქტიკაში ძვლის რეგენერაციის მასტიმულირებელი ბიოკომპოზიტის შემადგენლობაში შეყვანილია ბაქტერიოფაგი, კომბინაციაში ანტიფუნგალურ პრეპარატთან.

ნაშრომის პრაქტიკული ღირებულება

1. დადგენილია, რომ ექსტრაქციის შემდგომ ალვეოლარულ ღრუში პრევალირებს სტაფილოკოკური და სოკოვანი ინფექცია.
2. შემუშავებულია ალვეოლუმი დეფექტების რეპარაციისათვის ახალი კომპოზიციური მასალა შემადგენლობით: ჰიდროქსიაპატიტი, ქულაგინი, მეთილურაცილი და კომბინირებული ბაქტერიოფაგი, რომელიც ექსტრაგირებულ ღრუში შეგანისას ხელს უშლის რბილი ქსოვილების ინტერპოზიციას ძვლის ფრაგმენტებს შორის, ამით ის ხელს უწყობს ალვეოლარულ მორჩის შენარჩუნებას.

3. ჩვენს მიერ შექმნილი “ოსტეოფაგი” ხელს უწყობს ძვლოვანი ქსოვილის რეგენერაცია ლეფექტის არეში და ქმნის **basis** იმპლანტანტის ჩასაყენებლად.
4. კოლაგენი და პროპოლისი 24 საათიან ექსპოზიციით ბაქტერიოფაგთან დაახლოებით 60% მდე თრგუნავს მის ბიოლოგიურ აქტივობას. ამიტომაც ამ პრეპარატების გამოყენება ფაგთან ერთად მიზანშეწონილი არ არის.
5. კომპოზიტ “ოსტეოფაგ”-ს პრაქტიკულად არ აქვს უკუზენება. მისი გამოყენება შესაძლებელია იმ პაციენტებში რომლებსაც ალერგია აქვთ ანტიბიოტიკებზე და მათი ბაქტერიული ფლორა ანტიბიოტიკო-რემისტენგურია.
6. osteoplastiuri პრეპარატი “ოსტეოფაგი” ინახება მაცივარში (4 °C) და იხმარება ერთი წლის განმავლობაში დამზადების შემდგომ.

საჯარო დაცვაზე გამოსატანი ძირითადი დებულებები

1. ალვეოლუჯი ღრუს და ღრძილის ირგვლივ მიდამოების ბაქტერიოლოგიური გამოკვლევის შედეგები, ექსტრაქციაზე და მის შემდეგ.
2. ძვლის შემცველი ნივთიერება “ოსტეოფაგის” შექმნის ტექნოლოგიის შედეგები და ფაგი “მიკოლიზის” აქტივობის შესწავლა მისი ექსპოზიციის შემდგომ კომპოზიტის სხვადასხვა ინგრიდიენტებთან.

3. “ოსტეოფაგი“-ს ოსტეონდუქციური თვისებების შესწავლა ექსპერიმენტულ ცხოველებში.
4. ბიოკომპოზიტ “ოსტეოფაგი“-ს კლინიკური აპრობაციის შედეგები.

ნაშრომის აპრობაცია სადისერტაციო ნაშრომი აპრობირებულია საქართველოს სახელმწიფო სამედიცინო აკადემიის სტომატოლოგიისა და ყბა-სახის ქირურგიის კათედრის გაფართოებულ სხდომაზე (ოქმი №4 2005წლის 18 ნოემბერი)

პუბლიკაციები სადისერტაციო ნაშრომის ირგვლივ გამოქვეყნებულია სამი ნაშრომი.

ნაშრომის მოცულობა და სტრუქტურა.

დისერტაცია შედგება: შესავალის, ლიტერატურული მიმოხილვის, მასალა და კვლევის მეთოდებისაგან, მიღებული შედეგების განხილვის და დასკვნებისაგან.

ნაშრომი გადმოცემულია კომპიუტერზე ნაბეჭდ 127 გვერდზე. ნაშრომი ილუსტრირებულია 21 სურათით და 9 ცხრილით. გამოყენებული ლიტერატურის ნუსხა შეიცავს 142 დასახელების წყაროს.

კვლევის მასალა და მეთოდები

იმისათვის, რომ გაგვერკვია თუ რა მიკრობული ფლორა პრევალირებს საექსტრაქციო კბილის არეში საჭიროდ ჩავთვაღეთ ჩაგვეტარებინა კვლევა 30 პაციენტზე. მათ ექსტრაქციამდე კბილთაშორის სივრციდან უტარდებოდათ naxis აღება და gamokvleva თუ რა ფლორა იყო უფრო გამოხატული. ვიკვლევდით როგორც აერობულ, ასევე ანაერობულ ფლორას. მიკრობიოლოგიური კვლევები ტარდებოდა სტანდარტული მეთოდების გამოყენებით. მასალის ძათესვა ხდებოდა სელექციურ საკვებ ნიადაგზე, ხოლო ინკუბაცია – 37⁰ გემპერატურის პირობებში 24-48 საათის განმავლობაში. კულტურების იდენტიფიცირების შემდეგ – ვაწარმოებდით მიკრობების მგრძობელობა – რეზისტენტობის შესწავლას ანტიბიოტიკებისა და ბაქტერიოფაგების მიმართ. ბაქტერიოლოგიური კულტურების მგრძობელობას ვსაზღვრავდით 52 ანტიმიკრობული პრეპარატის მიმართ, ხოლო ფაგების – სტაფილო, სტეპტოკოკური, პიო და კოლი ბაქტერიოფაგების მიმართ.

პრეპარატის კომპონენტების შესარჩევად და თანაფარდობის განსასაზღვრავად საჭირო გახდა კვლევის ჩატარება ბიოფარმაციის ცენტრის ბაზაზე, პროფ. ვ. ერიაშვილის ხელმძღვანელობით ჩატარებულმა კვლევამ დაადგინა ჩვენ ნივთიერებაში შემავალი კომპონენტების თანაფარდობა. აგრეთვე ჩვენს მიერ შექმნილი იქნა ოთხი ტიპის კომპოზიტი: ჰიდროქსი-აპატიტი + მეთილურაცილი + ქელაგინი + ბაქტერიოფაგი, ჰიდროქსი-აპატიტი +

მეთილურაცილი + კოლაგენი + ბაქტერიოფაგი, ჰიდროქსილაპატიტი + ლინდგელი + ქელაგინი + ბაქტერიოფაგი, კვერცხის ნაჭკუჭი + ლინდგელი + ქელაგინი + ბაქტერიოფაგი. ამ პრეპარატების შემდგომი კვლევა ჩატარდა გ.ელიაშვილს სახ. ბაქტერიოფაგის, მიკრობიოლოგიის და ვირუსოლოგიის ინსტიტუტის ფაგების მორფოლოგიისა და ბიოლოგიის ლაბორატორიაში, სადაც მოხდა მისი საბოლოო წარმოება.

ჩატარდა 100 კვლევა. კვლევის დროს გამოყენებულ იქნა მიკრობიოლოგიურ კვლევის კლასიკური მეთოდები, აგრეთვე კონცენტრაციის, ტიტრაციის და შრობის მეთოდები. ყბა-სახის ქირურგიაში გამოსაყენებელი ახალი კომპოზიციის შემადგენლობის, შემუშავების ცდების ჩატარების მიზნით ჩვენს მიერ ანტიბიოტიკის ალტერნატიულ საშუალებად შემოთავაზებულ იქნა ახალი კომბინირებული ბაქტერიოფაგი – მიკოლიზი (პოლივალენტური პიოფაგი+ანტიფუნგალური პრეპარატი). საუკეთესო შემადგენლობის შემუშავების ცდები მიმდინარეობდა თანმიმდევრულად სხვადასხვა კომბინაციების შერჩევის გზით. ჩვენს მიერ შემოწმებულ იქნა ოთხი ახალი კომპოზიციის კომბინაცია კოლაგენი + ჰიდროქსილაპატიტი + მეთილურაცილი + ბაქტერიოფაგი. ქელაგინი + ჰიდროქსილაპატიტი + მეთილურაცილი + ბაქტერიოფაგი. ქელაგინი + კვერცხის ნაჭკუჭი + ლინდგელი + ბაქტერიოფაგი. ქელაგინი + კვერცხის ნაჭკუჭი +

მეთილურაცილი + ბაქტერიოფაგი საცლელ ნაერთებს ემატებოდათ როგორც თხიერი, ასევე მშრალი ფაგური პრეპარატი. ფაგური პრეპარატის აქტივობის განსაზღვრა ორივე შემთხვევაში ტარდებოდა ღინამიკაში: 1. 24. 48. 122 სთ ფაგის კონტროლთა პარალელურად.

ძვალში შეყვანილი ინპლანტანტის – „ოსტეოფაგის“ ადგილობრივი და ორგანიზმზე ზოგადი ტოქსიური მოქმედების ექსპერიმენტული შესწავლა ჩატარდა თეთრ ვირთაგვაზე. ცხოველები დაიყო ექსპერიმენტულ და საკონტროლო ჯგუფებად (სამ-სამი ცხოველი თვითოეულ ჯგუფში). გაუტკივარების პირობებში ბარძაყის ძვალზე ბორმანქანის მეშვეობით ხდებოდა ლეფექტის ფორმირება, რომელიც ექსპერიმენტულ ჯგუფში შეესებულებოდა იყო ოსტეოფაგის გრანულებით, ხოლო საკონტროლო ჯგუფის ცხოველებში ძვლის ლეფექტზე დამატებითი ჩარევა არ ჩატარებულა და ჭრილობა ყრუდ დაიხურა.

„ოსტეოფაგის“ ადგილობრივი გამადიმიანებელი მოქმედებისა და ალერგენობის შესწავლა მოხდა პათომორფოლოგიურ ლაბორატორიაში. ექსპერიმენტი ჩატარებულ იქნა 10 ვირთაგვაზე. მათ ყოველდღე პირის ღრუში, ღრძილებზე უკეთებოდათ ოსტეოფაგის შეზღვევა. ექსპერიმენტი გრძელდებოდა 28 დღის განმავლობაში.

პრეპარატ „ოსტეოფაგის“ რეგენერაციის მასტიმილირებელი თვისებების გამოსავლენად ჩატარებული იქნა ექსპერიმენტი

მამრობითი სქესის 30 ბრლასრულ თეთრ ვირთაგვებზე. აქედან 20 წარმოადგენდა ძირითად ჯგუფს, 10 – საკონტროლოს.

ეთერთ ნარკოზის შემდეგ, საოპერაციო ველი იპარსებოდა, შემდეგ ბარძაყის ძელის არეში კეთდებოდა ორი სანტიმეტრის სიგრძის განაკვეთი. შემდეგ ხდებოდა კუნთოვანი ქსოვილის განცალკევება ძელისაგან. ბორის დახმარებით ხდებოდა 0,8 მმ – 0,2 მმ ზომის ლეფექტის წარმოქმნა. 20 შემთხვევაში ხდებოდა ჩვენი ნივთიერების შეყვანა ლეფექტში. ჭრილობა იკერებოდა ყრუდ. საკონტროლო ცხოველებში გაკეთებული ლეფექტი არ ივსებოდა კომპოზიტით და ჭრილობა იკერებოდა ყრუდ. ოპერაციის შემდგომ ხდებოდა დაკვირვება ვირთაგვების ქცევაზე, კანის ჭრილობის მდგომარეობაზე. ვირთაგვების გამოყვანა ექსპერიმენტიდან ხდებოდა 10-20-30-60 დღის შემდეგ. ნაოპერაციები ძვალი იკვეთებოდა და წარმოებდა მისი ჰისტომორფოლოგიური გამოკვლევა. პრეპარატები იღებებოდა ვან-გიზონის, ჰემატოქსილინ-ეოზინის მეთოდებით. ყურადღება ექცეოდა რეპარაციული რეგენერაციის პროცესს, როგორც ძირითად ასევე საკონტროლო ჯგუფში. ვაკვირდებოდით გარეგანი და შინაგანი ძელის კორძების მოძებს და ძელის კორძის ელემენტების დიფერენციაციას.

კლინიკაში ოსტეოფაგი გამოყენებული იყო 30 ავადმყოფზე, ხოლო საკონტროლო ჯგუფში 15 ავადმყოფზე. შედარებისთვის გამოყენებული იყო საკმაოდ გავრცელებული რუსული წარმოების პრეპარატი „კოლაპანი“. კვლევა ჩატარდა, ბრმა მეთოდის

მეშვეობით. კვლევა ტარდებოდა ყბის პანორამული რენტგენოგრაფიის მეშვეობით. დაკვირვება ტარდებოდა ღინამიკაში კბილის ექსტრაქციის შემდგომ კომპოზიტის მოთავსებიდან 1-30-90-120 დღის შემდეგ. მკურნალობის ეფექტურობა ფასდებოდა კლინიკური, ბიომეტრიული და რენტგენოლოგიური მონაცემებით. თანამედროვე აპარატის მეშვეობით ხდებოდა ძვლის სიმკვრივის ცვლილებების გამოძვა.

მასალა დამუშავებულ იქნა კომპიუტერული პროგრამით SPSS ვერსიით და კომპიუტერული სტატისტიკის სპეციალურად შემუშავებული მეთოდით (სტიუდენტის მეთოდის საფუძველზე).

მიღებული მონაცემები და მათი განხილვა

ბაქტეოროლოგიური კვლევის შედეგად აღმოჩნდა, რომ ყველაზე ხშირი მიკროორგანიზმები ექსტრაქციის შემდგომ იყო ეპიდერმალური სტაფილოკოკი, 10 შემთხვევა. მომდევნო ადგილი დაიკავა სოკომ, კანდიდა-ალბიკანსმა, 6 შემთხვევა. იშვიათ შემთხვევაში გამოიყოფოდა *S.saprothiticus*, *M.catarralis*, *E.coli*, *Ps.aeruginosa*. პირის ღრუში მიკრობული ფლორის გამოკვლევის შედეგად დადგინდა, რომ ანაერობული ფლორა არცერთ შემთხვევაში გამოვლენილი არ იყო.

მონოკულტურა იზოლირებული იყო 10 შემთხვევაში და ძირითადად წარმოდგენილი – St.epidermidis-ით, დანარჩენ 10 შემთხვევაში იდენტიფიცირებულია შერეული ინფექციები, რომელიც, ძირითადად, წარმოდგენილია კოკებისა და საფუარა სოკოების ასოციაციებით.

ჩვენი კვლევის შედეგად დადგინდა, რომ S.epidermidis 60% იყო მგრძობიარე პიოფაგის მიმართ. ხოლო ციპროფლოქსაცინის პენიცილინ G-ს ამპიოქსის მიმართ იყო 40-45%, ვინაიდან ჩვენი კვლევის შედეგად აღმოჩნდა, რომ ძირითადი მიკროორგანიზმები წარმოადგენდა სტაფილოკოკური და კანდიდოზური ინფექციებით და მათ მიმართ მაღალი აქტივობით გამოირჩეოდა ბაქტერიოფაგები, საჭიროდ ჩავთვალეთ კომპოზიციის შემადგენლობაში ანტიბაქტერიულ საშუალებად შეგვეყვანა არა ანტიბიოტიკი, რომელმაც შესაძლებელია მოგვეცეს ალერგიული რეაქციები და ხშირი რემიდენტულობა, არამედ სპეციალურად შექმნილი ბაქტერიოფაგი.

ჩატარებული შესაბამისი კვლევით დადგინდა, რომ “ოსტეოფაგის” კომპონენტების იდეალური თანაფარდობაა

შემადგენლობა: (გრ/100გ-ში)

ჰიდროქსიაპატიტი – 40,0

მეთილურაცილი – 13,4

პოლივალენტური ბიოფაგი, მიკოლიზი – 40,0

ჟელატინი – 6,6

მორფოლოგიური და ბაქტერიოლოგიური კვლევის შედეგები შემდეგნაირია. ჩვენს მიერ შემოწმებული ოთხი სხვადასხვანაირი შემადგენლობის ნარევიდან, რომლებშიც ფაგის აქტივობის შემოწმების შედეგად აქტივობის სრული დაქვეითების გამო სამი ვარიანტი მთლიანად იქნა დაწუნებული. ამრიგად დადგინდა, რომ კომპოზიტის საუკეთესო შემადგენლობა არის $\text{ჟელატინი} + \text{მეთილურაცლი} + \text{ჰიდროქსიპაპატიტი} + \text{ბაქტერიოფაგი}$.

დაკვირვების ქვეშ მყოფი ცხოველების ევთანაზიის შემდეგ, ჩატარდა მათი პათოლოგოანატომიური გამოკვლევა. ნაოპერაცივე ძვალსა და შინაგან ორგანოებს ჩაუტარდა მაკრო- და მიკრომორფოლოგიური გამოკვლევა. პათოჰისტოლოგიური გამოკვლევისთვის პარაფინის ანათლები შეღებილი იყო ჰემატოქსილინითა და ეოზინით და პიკროფუქსინით ვან-გიზონის მეთოდით.

ჩატარებული გამოკვლევის შედეგებმა გვიჩვენა, რომ ექსპერიმენტული ჯგუფის ცხოველებში დაზიანებული ძვლის რეპარაციული რეგენერაციის პროცესი, განსხვავდება იმისაგან, რასაც ადგილი აქვს საკონტროლო ჯგუფში. ხსენებული თავისებურებანი მდგომარეობს შემდეგში:

1. გარეგანი ძვლოვანი კორძი საკონტროლო ჯგუფში უფრო დიდ ზომებს აღწევს, სამაგიეროდ შინაგანი კორძი უფრო კარგად არის განვითარებული ექსპერიმენტულ ჯგუფში;
2. ძვლის კორძის ელემენტების დიფერენციაცია უფრო სწრაფი ტემპით მიმდინარეობს ექსპერიმენტული ჯგუფის ცხოველებში;

3. ძვლის დევექტის ადგილას ფირფიტოვანი ძვლოვანი ქსოვილის ფორმირება უფრო ადრე ხდება ექსპერიმენტული ჯგუფის ცხოველებში;

4. ძვლის დევექტის ადგილას წარმოქმნილი ახალი ძვლოვანი ქსოვილის აკომოდაცია უფრო ადრე სრულდება ექსპერიმენტული ჯგუფის ცხოველებში და ექსპერიმენტის ბოლო ვადაზე ძვლის რემოდელირება პრაქტიკულად დასრულებულია, მაშინ როდესაც საკონტროლო ჯგუფში ხსენებული პროცესი კვლავ აქტიურად მიმდინარეობს.

ამრიგად ძვლის იმპლანტანტი, “ოსტეოფაგი“, ექსპერიმენტულ პირობებში ხელს უწყობს ძვლის რეპარაციული რეგენერაციის პროცესის სრულყოფილად წარმართვას და ამასთანავე, განაპირობებს რეგენერაციისა და ძვლის რემოდელირების ადრე დასრულებას:

- აწესრიგებს რეგენერაციის პროცესს, რაც უპირველეს ყოვლისა გამოიხატება რეპარაციის პროლიფერაციის ფაზის დახვეწა-გაუმჯობესებაში;

- აუმჯობესებს / აჩქარებს ახლადწარმოქმნილი ძვლოვანი ქსოვილის აკომოდაციის პროცესს.

ოსტეოფაგის კლინიკური აპრობაციის წინ ჩავატარეთ პრეპარატის ადგილობრივი და ზოგადი ტოქსიურობის, ალერგიულობაზე გამოკვლევა.

საექსპერიმენტო და საკონტროლო ჯგუფის ცხოველების თავის ტვინის, გულის, ფილტვების, თირკმლების, ღვიძლის, კუჭისა და ნაწლავების მორფოლოგიურ თავისებურებათა შედარების შედეგად, მათ შორის არსებითი განსხვავება არ გამოვლენილა – ყველა გამოკვლეული ორგანოს პარენქიმისა და სტრომის შენება ერთმანეთის ანალოგიურია და პათომორფოლოგიური ცვლილებები, გამოყენებული მიკრომორფოლოგიური კვლევის მეთოდებით, არ დარეგისტრირებულა.

დადგინდა, რომ ძვლის იმპლანტანტი – “ოსტეოფაგი“ იმპლანტაციიდან 2 თვის შემდეგ, ადგილობრივად, ძვლოვან ქსოვილში

პერიოსტიუმსა და მიმდებარე რბილ ქსოვილებში არ იწვევს პათოლოგიური პროცესების განვითარებას, რაზეც მეტყველებს პათომორფოლოგიური ცვლილებების არარსებობა:

ძვალის იმპლანტანტი - “ოსტეოფაგი“, იმპლანტაციიდან 2 თვის შემდეგ, ცხოველის თავის ტვინში, გულში, ფილტვებში, თირკმელებში, ღვიძლში, კუჭსა და ნაწლავებში არ იწვევს პათოლოგიური პროცესების განვითარებას, რაზეც მეტყველებს პათომორფოლოგიური ცვლილებების არარსებობა.

ძვალის იმპლანტანტ - “ოსტეოფაგის“ ადგილობრივი და ორგანიზმზე ზოგადი (თავის ტვინზე, გულზე, ფილტვებზე, თირკმელებზე, ღვიძლზე, კუჭსა და ნაწლავებზე) ტოქსიური მოქმედება ექსპერიმენტში არ გამოვლინდა.

ჩვენი კვლევის ამოცანა იყო ბიორეზორბირებადი მასალა „ოსტეოფაგის“ გამოყენება ექსტრაგირებული კბილის ადგილას დარჩენილი დეფექტის სამკურნალოდ. ასევე საინტერესო იყო ბიოკომპოზიტიური ნივთიერების მოქმედება ძვლოვან დეფექტზე და ოსტეორეპარაციაზე. აგრეთვე ჩვენი მიზანი იყო ექსტრაქციის შემდგომ ალვეოლური ძვლის მომზადება შემდგომი იმპლანტაციისათვის ან პროტეზირებისთვის.

30 შემთხვევაში პაციენტს დეფექტში უთავსდებოდათ „ოსტეოფაგი“, ხოლო 15 პაციენტს პრეპარატი „კოლაჰანი“. აქედან 26 იყო ქალი, 19 კაცი.

ალვეოლაში პრეპარატის მოთავსებიდან მე-5 დღეს კლინიკურად ლორწოვანი გარსი ექსტრაგირებული კბილის ადგილას ფერით არ განსხვავდებოდა ირგვლივმდებარე

ქსოვილებისაგან. ნაკერებს შორის პრეპარატის გამოყოფა შემჩნეული არ იქნა. რენდგენოლოგიური კვლევა ტარდებოდა სტომატოლოგიურ კლინიკა „დენტექსი-95“, ორთოპანტომოგრაფია კეთდებოდა ექსტრაქციაშიდუ, ექსტრაქციის შემდეგ 1-3-6 თვის შემდეგ. თანამედროვე გერმანული წარმოების (Trofy-2000) აპარატის მეშვეობით ხდებოდა ძვლის დეფექტის აღგილას ძვლის სიმკვრივის გაზომვა.

ექსტრაქციიდან ერთი თვის შემდეგ ორთოპანტომოგრაფიაზე ჩანდა ოსტეოილური ქსოვილის მსუბუქი ჩრდილი. თვითონ ძვალს ჰქონდა ღრუბლისებრი შენება. სამი თვის შემდეგ ძვლის ღრუს არ ჰქონდა მკაფიო შენება. შეინიშნებოდა გარკვეული უბნების ნაწილობრივი რეზორბცია. ექვსი თვის შემდეგ ძვლის ღრუ მთლიანად იქნა შევსებული სრულფასოვანი ძვლით და პრაქტიკულად არ განსხვავდებოდა ირგვლივმდებარე ქსოვილებისაგან.

ჩატარებულმა კვლევებმა ცხადყო ექსტრაგირებულ ღრუში პრეპარატ „კოლაპანი“-ის შეყვანისას ერთ შემთხვევაში საჭირო გახდა მისი ამოღება ჭრილობის დაჩირქების გამო. ორთოპანტომოგრაფიული კვლევისას ძვლის სიმკვრივის გაზომვისას „ოსტეოფაგის“ მაჩვენებლები აღემატებოდა „კოლაპანისას“.

ჩატარებულმა კვლევებმა ცხადყო, რომ „ოსტეოფაგი“ ახორციელებს ინფიცირების პრევენციას, რაც გამოწვეულია პრეპარატში კომბინირებული ბაქტერიოფაგების არსებობით.

ამრიგად პრეპარატ „ოსტეოფაგის“ გამოყენებით შესაძლებელია ალვეოლარული მორჩის აგროფიის შეჩერება და ძვლის რეგენერაციის სტიმულაცია – მოწესრიგება.

დასკვნები:

1. საექსტრაქციო კბილის ირგვლივ მყოფ ქსოვილებში ვლინდება სტაფილოკოკები, სტრეპტოკოკები და სოკოები, რომელთა 62-63% მგრძნობიარეა მიკოლიზის მიმართ;
2. კოლაგენი, პროპოლისი და კვერცხის ნაჭუჭი, როგორც ცალ-ცალკე, ისე სხვადასხვა კომბინაციაში, თრგუნავენ მიკოლიზის ბიოლოგიურ აქტივობას, რაც გამოიხატებოდა ფაგის აქტივობის მკვეთრი დაქვეითებით;
3. ბიოკომპოზიციური მასალა „ოსტეოფაგის“ შემადგენლობაში შედის: ჰიდროქსიაპატიტი (40.0) + მეთილურაცხილი (13.4) + ქელატინი (6.6) + მიკოლიზი (40.0) იგი წარმოადგენს გრანულარულ ფხვნილს, რაც მოსახერხებელს ხდის მის გამოყენებას ძვლოვანი დეფექტის შესავსებად.

4. ბიოკომპოზიციური მასალის – ოსტეოფაგის შემადგენლობაში შემაგალი ნივთიერებები ჰიდროქსიაპატიტი (40,0), მეთილ-ურაცილი (13.4) და უელატინი (6.6) არ თრგუნავენ მიკოლიზის შემადგენელი ბაქტერიოფაგისა და ანტიფუნგალის ბიოლოგიურ აქტივობას;
5. ბიოკომპოზიციური მასალა – „ოსტეოფაგი“ ექსპერიმენტში არ იწვევს არც მწვავე და არც ქრონიკულ ადგილობრივ გამაღიზიანებელ მოქმედებას ძვალსა და მიმდებარე რბილ ქსოვილებში. ამასთანავე, ოსტეოფაგის ძვალში იმპლანტაციის შედეგად შინაგან ორგანოებში არ ვითარდება დაზიანება.
6. ბიოკომპოზიციური მასალა – „ოსტეოფაგი“ ხასიათდება ოსტეოინტეგრაციული და ოსტეოინდუქციური თვისებებით; იგი აწესრიგებს რეპარაციული რეგენერაციის პროცესს რაც უპირველეს ყოვლისა გამოიხატება პროლიფერაციის ფაზის დახვეწა – გაუმჯობესებაში. ამასთანავე, ის აჩქარებს ახლადწარმოქმნილი ძვლის კორძის აკომოდაციის პროცესს.
7. ბიოკომპოზიციური მასალა – „ოსტეოფაგის“ კლინიკურმა გამოცდამ პრაქტიკაში დაადასტურა

მისი ეფექტურობა ალვეოლური მორჩის ატროფიის პრევენციისა და ძვლოვანი ქსოვილის რეპარაციის სტიმულირებისათვის. ამასთანავე, ვინაიდან იგი ანალოგიურ უცხოურ პრეპარატებზე სულ ცოტა ორჯერ უფრო იაფია და მისი წარმოება შესაძლებელია საქართველოში, მიზანშეწონილია ოსტეოფაგის ჩვენში ფართო გამოყენება სტომატოლოგიურ პრაქტიკაში.

პრაქტიკული რეკომენდაციები

1. იმ შემთხვევაში თუ პაციენტი აპირებს იმპლანტაციას ან პროტეზირებას მას შეიძლება შეეთავაზოს უშუალოდ ექსტრაქციის შემდეგ „ოსტეოფაგის“ შეტანა კბილბუდეში. ამით შესაძლებელი ხდება შემაერთებელი ქსოვილის ჩაზრდის შეჩერება ძვლოვან დეფექტში, ალვეოლური მორჩის სიმაღლის შენარჩუნება და ძვლის რეგენერაციის სტიმულირება.
2. კომპოზიტ „ოსტეოფაგს“ პრაქტიკულად არა აქვს უკუჩვენება. მისი გამოყენება შესაძლებელია იმ პაციენტებში, რომლებსაც ალერგია აქვთ ანტიბიოტიკებზე,

ხოლო მათი ბაქტერიული ფლორა ანტიბიოტიკორეზისტენტულია და აქვთ დისბაქტერიოზი.

3. კოლაგენი და პროპოლისი 24 საათიან ექსპოზიციით ბაქტერიოფაგთან დაახლოებით 60%-მდე თრგუნავს მის ბიოლოგიურ აქტივობას. ამიტომაც ამ პრეპარატის გამოყენება ფაგთან ერთად მიზანშეწონილი არ არის.

4. ძვლის იმპლანტანტი, “ოსტეოფაგი”, ექსპერიმენტულ პირობებში ხელს უწყობს ძვლის რეპარაციული რეგენერაციის პროცესის სრულყოფილად წარმართვას და ამასთანავე, განაპირობებს რეგენერაციისა და ძვლის რემოდელირების ადრე დასრულებას:

- აწესრიგებს რეგენერაციის პროცესს, რაც უპირველეს ყოვლისა გამოიხატება რეპარაციის პროლიფერაციის ფაზის დახვეწა-გაუმჯობესებაში;
- აუმჯობესებს / აჩქარებს ახლადწარმოქმნილი ძვლოვანი ქსოვილის აკომოდაციის პროცესს.

5. ოსტეოპლასტიური კომპოზიტი „ოსტეოფაგი“, რომელიც ფლობს ოსტეინდუქციურ თვისებას, ექსტრაქციის შემდეგ ალვეოლარულ მორჩის დეფექტში შეყვანისას, ხელს უწყობს ოსტეორეპარაციას და ყბის ძვლის დენსიტომეტრულ მაჩვენებლებს, კოლაგენის ხმარებასთან შედარებით, ზრდის 20-26%-ით.

6. არაალერგიული, ბაქტერიოციდული და ანტიმიკოზური თვისებების მქონე ოსტეოპლასტიური მასალა „ოსტეოფაგი“, ძვლოვანი ქსოვილის რეპარაციული რეგენერაციის პროცესის დაჩქარება-მოწერიგების მიზნით, შეიძლება გამოყენებული იყოს სტომატოლოგიურ და ორთოპედიულ პრაქტიკაში ძვლოვანი დეფექტების მკურნალობის დროს.

დისერტაციის თემაზე გამოქვეყნებულ შრომათა სია:

1. Применения синтетических алотрансплантантов в стоматологии – საქართველოს მეცნიერებათა აკადემიის მაცნე, ბიოლოგიური სერია A, 2004 წ. № 5, გვ.647-654. ავტორები: დ.მამამთავრიშვილი; გ.მენაბდე.

2. ძვლის აღმდგენი ნივთიერების შემადგენლობის შერჩევის თავისებურებანი – საქართველოს მეცნიერებათა აკადემიის მაცნე, ბიოლოგიური სერია A, 2005 წ. № 5, ტ.31, გვ.681-686. ავტორები: დ.მამამთავრიშვილი; გ.მენაბდე; ა.მეიფარიანი; ი.ჭყონია; დ.ჟღენტაძე.

3. კბილის ექსტრაქციის შემდგომი ალვეოლარული ღრუს მიკრობული ფლორა – საქართველოს სამედიცინო მოამბე, 2004 წ. № 1, იანვარი-მარტი, გვ.81-84. ავტორები: დ.მამამთავრიშვილი; გ.მენაბდე; კ.აფრიღონიძე.

Актуальность проблемы

Оптимальное сохранение объема тканей альвеолярного отростка после операции удаления зуба является весьма актуальной медико-социальной проблемой (Arthur O. et all.,1993), в связи с чем по-прежнему необходим поиск способов повышения эффективности лечения больных в период от удаления зуба до изготовления постоянной ортопедической конструкции, а также разработка методов, способствующих снижению атрофии костной ткани (Абалмасов Н.Г. ,Шамшурина В.Р.,1993).

Известно, что экстракция зуба всегда влечет за собой уменьшение оставшегося челюстного отростка. Статистически выявлено, что эта атрофия за короткий промежуток времени от 2 до 3 лет ведет к потерям кости от 40 до 60% и прогрессирует со скоростью от 0,25 до 0,5% в год до самой смерти. Этот феномен атрофии развивается у каждого индивидуума при удалении зуба. Предотвратить данный процесс возможно только благодаря моментальному после операции заполнению альвеолы специальным материалом в виде так называемой терапии сохранения челюстного гребня.

(Ашман А.,2001).

В ходе заживления раны врастание соединительной ткани в альвеолу препятствует остеогенезу и ведет уже через 1 месяц после экстракции зуба к уменьшению челюстного гребня вследствие резорбции 1/3 щечной пластины. Это, в свою очередь, влечет за собой не только эстетические, но и значительные ортопедические проблемы , уменьшая необходимый для имплантации объем и толщину

челюстной кости. Лишь на втором месте стоит разрушенная патологическим процессом челюстная кость (например, гранулемой, кистой, травмой, прогрессирующем заболеванием пародонта) и считается препятствием для эффективной имплантации (Ashman A, 2000).

Как правило, к удалению зуба приводят осложненные формы кариеса травмы, заболевание пародонта и т.п., что вызывает значительную убыль костной ткани в области хирургического вмешательства. Участки альвеолярного отростка челюстей, подвергающиеся значительной атрофии затрудняют лечение с использованием съемных протезов, ухудшают эстетические показатели при протезировании несъемными конструкциями и являются относительным противопоказанием при использовании имплантатов из-за дефицита расстояния до важных анатомических образований челюстей.

Часто после удаления зуба мы сталкиваемся с рядом осложнений и в первую очередь – с инфицированием раневой поверхности и обострением патологических процессов в тканях пародонта. Достаточно часто встречаются усиление резорбции костной ткани, перемещение зубов, непрогнозируемое формирование рельефа альвеолярных участков челюстей, снижение высоты нижнего отдела лица (Н.Г.Коротких с сотр.,2004 г.).

Исходя из приведенных данных становится понятным стремление ученых создать остезамещающий материал, не допускающий перенос заболеваний, гидрофильный, с отрицательным поверхностным напряжением, микропористой структурой, простой, недорогой, без острых краев и содержащий в своем составе антибактериальные вещества, способствующие очищению экстракционной лунки от патогенной микрофлоры.

Все большую популярность завоевывает лечение моментальными имплантатами непосредственно после экстракции. Не считая возможных эстетических, функциональных и психологических потребностей, основное предназначение заключено в сохранении альвеолярного гребня. Благодаря вживлению моментального имплантата (с трансплантатом) предотвращается естественная атрофия челюстной кости, так как кость сохраняет свою задачу – укрепление «корневой формы зуба» для жевательной функции.

Это достигается прежде, чем разовьется атрофия кости после экстракции. На деле именно заполнение экстрагированной альвеолы определенным материалом (с или без имплантата) предотвращает развитие атрофии челюстной кости. Этот метод в стоматологии называется «сохранением челюстного гребня». Важно, что эта концепция выполняет свою цель независимо от того, вводится ли после операции в полость кости один только синтетический трансплантационный материал или в сочетании с имплантатом (Ашман А.,2001, Т.Г.Робустова.,2004).

Считается (Н.Г.Коротких с сотр.,2004), что непосредственный протез, являясь надежным защитным фактором, дает возможность снизить риск воспалительных осложнений и сохранить кровяной сгусток в лунке удаленного зуба. Кроме того, эластичная подкладка протеза представляет собой достаточное депо для лекарственных препаратов, наносимых на базис непосредственного протеза (кератопластика).

В настоящее время предложен и используется широкий спектр остеозамещающих материалов. Однако в основном все они имеют определенные недостатки. Как известно, ксенотрансплантаты необходимо централизованно заготавливать, они нуждаются в специализированной доставке, специальных условиях хранения (Борисов Г.А.,1990) и при этом имеют очень низкую механическую устойчивочть, им трудно придать определенную форму. При этом, консервированный хрящ очень медленно рассасывается, затрудняя остеобразование и сохранение этого материала сопряжено с трудностями (А.С.Панкратов, И.С.Копецкий ,2000; Мишина Н.В.,2002). Работа с брeфотрансплантатами и эмбриотрансплантатами осложняется трудностями получения материала, необходимостью специализированных хранилищ, что ограничивает их использование в амбулаторных условиях.

Цель исследования

разработка и исследование биорезорбируемого остеопластического материала с остеоиндуктивными свойствами для сохранения высоты альвеолярного гребня. Вместе с тем в состав композита должен входить антибактериальный препарат, который не будет аллергичным и не вызовет резистентности при длительном применении.

Задачи исследования

1. Исследовать микробную флору околодесневых областей зуба, подлежащего экстракции с целью установления наиболее часто встречающихся типов бактериальной инфекции.
2. Создание имплантата, определение его состава, обоснование и выработка формы
3. Экспериментальное изучение местного и общего токсического воздействия имплантата на организм
4. Установить в условиях эксперимента особенности и способности к репарационной регенерации «Остеофага»
5. Изучить клиническую эффективность препарата «Остеофаг» и провести анализ полученных результатов.

Научная новизна

Впервые создан биокomпозиционный материал с остеиндукционными свойствами в составе гидроксиапатит, желатин, метилурацил и новый комбинированный бактериофаг – «Миколиз», который обладает остеиндуктивными свойствами.

* Доказано, что указанные ингредиенты композита «Остеофаг» не влияют на активность бактериофага.

* Впервые в стоматологической практике в состав биокomпозита, стимулирующего регенерацию костной ткани, введен бактериофаг в комбинации с антифугальным препаратом.

Практическая значимость работы

* Установлено, что в микрофлоре альвеолярной полости после экстракции зуба превалирует стафилококковая и грибковая инфекция.

* Разработан новый композиционный материал для репарации альвеолярных дефектов в составе: гидроксиапатит, желатин, метилурацил, бактериофаг, который

после внесения в альвеолярную полость сразу же после экстракции зуба препятствует врастанию соединительной ткани в альвеолу, способствуя сохранению челюстного гребня.

*Созданный нами «Остеофаг» способствует росту костной ткани в области альвеолярного дефекта и создает основу для последующей установки различного рода имплантатов.

*Коллаген и прополис после 24-часовой экспозиции с бактериофагом на 60% снижают его биологическую активность и поэтому нецелесообразно использование этих препаратов совместно с фагом «Миколиз».

* Применение композита «Остеофаг» практически не имеет противопоказаний и может использоваться также у пациентов с аллергией на антибиотики.

*Остеозамещающий препарат «Остеофаг» при хранении в условиях холодильника (4 градуса по Цельсию) может использоваться в течение года после изготовления.

На публичное обсуждение вынесено

*Результаты бактериологического исследования околодесневых областей и альвеолярных полостей до и после экстракции зуба.

*Результаты технологии создания остеозамещающего препарата «Остеофаг» и изучения степени активности фага «Миколиз» после экспозиции его с различными ингредиентами композита.

*Результаты изучения остеиндукционных свойств «ОСТЕОФАГА» в эксперименте на животных.

*Результаты клинической апробации биокомпозита «ОСТЕОФАГ».

Апробация работы

Работа прошла апробацию на заседании кафедры стоматологии и челюстно-лицевой хирургии Медицинской академии (протокол № 4 2005-10-06)

Публикация полученных результатов

по теме диссертации опубликовано 3 научных трудов.

Объем и структура диссертации

диссертация изложена на грузинском языке, собрана на компьютере и содержит 127 печатных страниц. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, материала и методов исследования, результатов собственных исследований, обсуждения, выводов, списка использованной литературы (142 наименований). Текст диссертации иллюстрирован 21 рисунками и 9 таблицами.

Материал и методы исследования

Работа выполнена на кафедре микробиологии и вирусологии Грузинской государственной медицинской академии, в грузинско-швейцарской диагностической фирме «Цито», на клинической базе Тбилисского медицинского стоматологического института, в патологоанатомической лаборатории Национального медицинского центра им. О.Гудушаури.

Для того, чтобы установить какая микробная флора превалирует в области тканей, подлежащего удалению зуба, мы провели исследование 30 пациентов. У них сразу после экстракции зуба брали посев из мягких тканей на определение бактериальной флоры. Исследования проводились на кафедре микробиологии и вирусологии Грузинской государственной медицинской академии под руководством профессора К.Апридонидзе., а также в грузинско-швейцарской диагностической фирме «Цито». Исследовалась как аэробная, так и анаэробная флора. Микробиологические исследования проводились с использованием стандартных методик. Посев материала производился на селективные питательные среды, инкубация выдерживалась в течении 24-48 часов при температуре 37 о С. После идентификации высеянной культуры исследовали чувствительность и резистентность микробов к антибиотикам и бактериофагам. Чувствительность бактериальной культуры определяли к 52 антимикробным препаратам и к 4 видам бактериофагов – стафило-, стрептококковым,

пио- и коллифагам, впоследствии и к «Миколизу», поливалентному бактериофагу с антифугальным действием.

Для выбора компонентов и пропорций препаратов, входящих в состав созданного нами композита появилась необходимость проведения специальных исследований на базе Центра биофармацевтических исследований. Проведенные исследования установили оптимальные соотношения компонентов в созданном нами композите. В начале исследования нами было создано 4 вида остеоиндукционных имплантатов; гидроксиапатит + метилурацил + желатин + бактериофаг; гидроксиапатит + метилурацил + коллаген + бактериофаг; гидроксиапатит + прополис + желатин + бактериофаг; яичная скорлупа + прополис + желатин + бактериофаг. Эти 4 композита были переданы для последующего исследования в лабораторию морфологии и биологии фагов НИИ бактериофагов, микробиологии и вирусологии им. Г.Элиава, где завершился последний этап создания композита.

В работе проведено 100 исследований биологической активности фага после смешивания его с различными компонентами композита и определение целесообразности применения жидкой или сухой формы бактериофагов. В работе были использованы классические методы микробиологического обследования, а также методы концентрации, титрации и высушивания. После ряда исследований в состав нового композита, предназначенного для применения в челюстно-лицевой хирургии был введен новый комбинированный бактериофаг, обладающий широким спектром антимикробного действия. Препарат под названием «Миколиз» содержит поливалентный пиофаг и антифугальный препарат – низорал в определенных концентрациях.

Известно, что за счет нарушения микроциркуляции в области патологического очага костной ткани оптимальная терапевтическая концентрация антибиотиков там нередко так и не создается, что обуславливает определенную резистентность воспалительных процессов, локализующихся в кости, к медикаментозной терапии. В связи с этим для оптимизации проводимых лечебных мероприятий необходима разработка путей направленного антимикробного воздействия.

Поэтому, в состав композита, способствующего сохранению альвеолярного гребня после экстракции зуба был введен антибактериальный препарат,

отвечающий следующим условиям: гипоаллергичность, способность подавлять наиболее часто встречающую в стоматологии бактериальную инфекцию, обладать определенными иммуностимулирующими свойствами, не вызывать дисбактериоз и развитие грибковой инфекции.

Наблюдения по выявлению наилучшей комбинации лекарственных препаратов в составе созданного нами композита проводились последовательно путем подбора различных комбинаций. В опытные образцы добавлялись фаговые препараты в определенных концентрациях как в жидком, так и в высушенном виде. В обоих случаях проводилось исследование активности фага в динамике через 1, 24, 48 и 122 часа параллельно с контролем.

В результате проведенной работы создан композиционный материал, который был назван «Остеофагом».

Вторым этапом нашей работы явилось установление безопасности применения нашего композита. В эксперименте на белых крысах изучено местное и общее токсическое действие на организм препарата «Остеофаг», который вводился в дефект кости. Под эфирным наркозом с помощью бормашины происходило формирование дефекта бедренной кости животного длиной 2 см, который в опытной группе заполнялся гранулами «Остеофага». а в контрольной группе оставался открытым, после чего рана зашивалась наглухо. Обследовано 6 крыс, по 3 в каждой группе. В патоморфологической лаборатории Национального медицинского Центра им. О.Гудушаури исследовались головной мозг, сердце, легкие, печень, почки, желудок и ткани кишечника.

Аллергенность и местнораздражающее действие препарата изучалось также в патоморфологической лаборатории Центра. Эксперимент проведен на 10 белых крысах, которым ежедневно в десневые ткани и полость рта втирался порошок «Остеофага». Через 28 дней крысы выводились из эксперимента и обследовались их внутренние органы

Для выявления остеоиндукционных свойств «Остеофага» проведен эксперимент на 30 половозрелых белых крысах мужского пола. 20 из них включены в основную группу, 10 – в контрольную.

Под эфирным наркозом выбривалось операционное поле, затем в области бедренной кости скальпелем делался разрез длиной в 2 см. Инструментально отделялась мышечная ткань от кости и с помощью бора производился дефект кости длиной 0,6-0,8 мм. В 20 случаях дефект заполнялся гранулами «Остеофага», после чего кожная рана зашивалась наглухо. В контрольной группе животных образовавшийся костный дефект оставался открытым и композит в него не вводился. Рана также зашивалась наглухо. После операции происходило наблюдение за поведением животного и состоянием кожной раны. Выведение животного из эксперимента осуществлялось на 10-20-30 60дни после опыта. Оперированная кость выпиливалась и передавалась на патоморфологическое исследование. Препараты окрашивались гематоксилин-эозином и по методу Ван-Гизона. Особое внимание уделялось состоянию процессов репарационной регенерации, как в основной, так и в контрольной группах. Осуществлялось наблюдение над размерами наружной и внутренней костной мозоли, а также для дифференциации элементов костной ткани.

В клинке остеоиндукционный материал «Остеофаг» применен у 30 пациентов, контрольную группу составили 15 человек. По возрасту и полу больные распределялись следующим образом: мужчин в возрасте 20-40 лет было 19, женщин – 17, в возрасте 40-60 лет мужчин 7, а женщин – 2. Основная и контрольная группа по возрасту практически не отличалась. В контрольной группе больных вместо «Остеофага» использовался довольно распространенный на стоматологическом рынке имплантат российского происхождения под названием «Коллапан»

Исследование проведено простым слепым методом. До и в определенные сроки после введения имплантатов пациентам проводилась панорамная рентгенография нижней челюсти. Наблюдение проводилось в динамике после помещения композитов в альвеолярную лунку экстрагированного зуба на 1-30-90 и 120 дни. Сравнительная статистическая эффективность лечения оценивалась по данным биометрического и рентгенологического обследования. Кроме того, проводилось исследование изменения плотности образовавшейся костной ткани на аппарате TROPI-2000 (Germany). Фиксировалось общее состояние пациентов, температурная реакция, состояние швов на десне, данные общего анализа крови в динамике.

Данные исследования обработаны с помощью компьютерной программы (версия SPSS) и специально созданным компьютерным статистическим методом (на основе метода Стьюдента для малых выборок).

Полученные результаты и их обсуждение

Данные бактериологического исследования выявили, что наиболее часто высеваемом микроорганизмом в месте экстракции зуба был эпидермальный стафилококк (10 случаев). На последующих местах были грибковая инфекция (6 случаев), изредко высевались *S.saprothiticus*, *M.cataralis*, *E.coli*, *Ps.aeruginosa*. Характерно, что в наших исследованиях анаэробная флора обнаружена не была, хотя по литературным данным её присутствие в полости рта упоминается часто.

Бактериальная флора в виде моноинфекций присутствовала в 10 случаях (33%) и, в основном была представлена эпидермальным стафилококком, в таком же проценте (10 случаев) идентифицирована смешанная флора, которая чаще всего была представлена ассоциациями кокков и дрожжевых грибов.

Установлено, что высеваемый *S.epidermidis* в 60 случаях был чувствителен к пиофагу, тогда как к антибиотикам – ципрофлоксацину, пенициллину G и ампиоксу был чувствителен только в 40-45% случаев.

Вследствие того, что в результате наших исследований выявилось, что микробная флора в постэкстракционных тканях, в основном, представлена стафилококковой и грибковой инфекцией, которая отличается высокой чувствительностью к бактериофагам, мы сочли необходимым в состав композита включить не антибиотик, который может вызвать аллергическую реакцию, дисбактериоз или резистентность у пациента, а специально созданный для этих целей бактериофаг (поливалентный пиофаг с антифунгальным действием).

В центре биофармацевтических исследований в начале исследования были созданы 4 вида лечебных композитов: это соединение методом смешивания гидроксиапатита, коллагена, метилурацила и бактериофага; гидроксиапатита, прополиса, желатины и бактериофага;

гидроксиапатита, желатины, метилурацила и бактериофага; яичной скорлупы, прополиса, желатины и бактериофага. Коллаген, совместно с гидроксиапатитом известен своим непосредственным участием в процессах роста костной ткани. Желатин, как один из продуктов распада коллагена, также используется в стоматологической практике как остеоиндуктор, обладающий также скрепляющими и гидрофильными свойствами. Прополис и метилурацил обладают антимикробным действием и стимулируют рост новообразованной ткани. Наконец, стерилизованная яичная скорлупа является чистым источником высококачественного природного кальция и может с успехом заменить гидроксиапатит, обязательного компонента для синтеза любой костной ткани.

Однако в лаборатории морфологии и биологии фагов установлено, что инкубация прополиса, коллагена и яичной скорлупы с препаратами бактериофага вызывала через 24 часа снижение биоактивности фага в два раза, а через 48 часов его активность практически не выявлялась. Поэтому, наилучшей комбинацией по результатам исследования явилась смесь гидроксиапатита, желатины, метилурацила, разведенных в жидком бактериофаге. Опытным путем определено также долевое соотношение составляющих композит частей: состав (гр./ на 100 гр.) – гидроксиапатит 40,0; метилурацил – 13,4; желатина – 6,6; поливалентный бактериофаг «Миколиз» - 40,0.

После эктаназии находящихся под наблюдением животных, которым в дефект костной ткани вводили созданный нами композит, в лаборатории патологической анатомии Национального медицинского центра им. О.Гудушаури проведено их патоморфологическое исследование. Результаты сравнили с данными контрольной группы, где костный дефект оставался интактным.

Установлено, что процессы репарационной регенерации поврежденной кости у животных основной группы отличаются от таковых от животных контрольной группы.

Основные отличия заключались в следующем:

1. наружная костная мозоль у животных контрольной группы достигала более крупных размеров, тогда как в опытной группе более развита внутренняя костная ткань;

2. дифференциация элементов костной ткани происходила гораздо более быстрыми темпами у животных основной группы;
3. развитие вновьобразованной пластинчатой костной ткани на месте костного дефекта под воздействием «Остеофага» происходит быстрее у животных опытной группы;
4. в месте костного дефекта аккомодация новой костной ткани завершалась гораздо быстрее у животных основной группы и к концу эксперимента ремодуляция костной мозоли практически завершалась. В контрольной же группе описанные процессы в указанные сроки всё ещё активно продолжались.

Таким образом нами показано, что имплантат «Остеофаг» в эксперименте способствует процессам полноценной репарации костной ткани и обуславливает раннее завершение регенерации и костной ремодуляции.

Способствует регулированию процессов регенерации, что, в первую очередь, выражается в улучшении и завершении фазы пролиферационной репарации. Препарат улучшает и ускоряет процессы аккомодации новообразованной костной ткани.

До начала клинической апробации препарата «Остеофаг» нами проведено исследование местной и общей токсичности имплантата.

Установлено, что как в основной (с применением Остеофага), так и в контрольной группе морфологические исследования головного мозга, сердца, легких, почек, печени, желудка и кишечника не показало существенной разницы между этими группами. Паренхима и строение стромы всех обследованных органов аналогично в обеих группах и каких-либо патологических изменений не обнаружила.

Таким образом установлено, что костный имплантат «Остеофаг» через 2 месяца после помещения в дефект бедренной кости, местно, в периосте костной ткани и прилежащих мягких тканях не вызывает патологических процессов, о чем свидетельствует отсутствие патоморфологических изменений в исследованных органах.

Исследование местного и общего токсического действия костного имплантата «Остеофаг» на организм показало его отсутствие. Исследование головного мозга,

сердца, легких, печени, почек, желудка и кишечника не показало каких-либо изменений после применения препарата.

Основной задачей нашего исследования явилось использование биорезорбируемого материала «Остеофаг» для лечения дефекта оставшегося после экстракции зуба. Большой интерес представлял действие этого композита на процессы остеорепаляции и подготовку альвеолярного гребня к последующей установке имплантата или протезированию.

В клинике препарат применен в 35 случаях сразу после экстракции зуба для заполнения образовавшейся лунки. В качестве контроля использовался известный и хорошо опробованный в стоматологической практике остеозамещающий препарат «Коллапан». В 15 случаях в лунку удаленного зуба помещался имплантат российского производства. Действие препаратов сравнивалось с использованием «слепого» метода. Оказалось, что после введения «Остеофага», начиная с 1-ого месяца в постэкстракционной лунке начинается активное костеобразование, которое полностью завершается к 5 месяцу послеоперационного периода. Для оценки интенсивности атрофического процесса была проведена статистическая обработка результатов специальных биометрических измерений высоты альвеолярного гребня верхней челюсти и альвеолярной части нижней челюсти. На ортопантограммах через 1 месяц после операции прослеживалась легкая тень остеонной кости, заполнившая полость. Собственная кость имела мелко-петлистое строение. Через 3 месяца в области костной полости кость не имела четкого строения, наблюдались участки частичной резорбции. Через 6 месяцев постэкстракционная лунка полностью заполнена полноценной костью и практически не отличалась от окружающей ткани. В случае с коллапаном процесс костеобразования начинался несколько позднее – с 3-4 месяца, но к 6-7 месяцу процесс костеобразования завершался практически полностью.

Общий анализ клинико-рентгенологического состояния пациентов после применения «Остеофага» свидетельствует о его положительном влиянии на остеорепаративные процессы. В послеоперационном периоде был отмечен незначительный отек мягких тканей в области швов, уменьшающийся к 4-5 суткам. Пациенты не ощущали болевых ощущений сильной и средней степени. Швы снимались на 7-8 сутки. Клинически не было отличия от окружающих тканей. У одной пациентки отмечалось несостоятельность швов.

В контрольной группе (с коллапаном) отек мягких тканей наблюдался в 45% случаев, пациенты при этом испытывали чувство напряжения и дискомфорта в области операционной раны, у 3 пациентов наблюдалась несостоятельность швов.

Анализ клинической ситуации и ортопантограм в первые 6 месяцев после операции показал резистентность материала «Остеофаг» к инфицированию, что определяет более прогнозируемое течение остеорепаративного процесса. Использование «Остеофага» предотвращает атрофию альвеолярной кости после удаления зуба и способствует полноценной регенерации.

ВЫВОДЫ

1. В околодесневых тканях зубов, подлежащих экстракции, преобладает стафилококковая, стрептококковая и кандидозная инфекция. как в изолированной форме, так и в смешанной ассоциации. Высеянная флора в 62-63% случаев чувствительна к фаговым препаратам.
2. Коллаген, прополис и яичная скорлупа как в отдельности, так и в комбинации с другими компонентами подавляют биологическую активность бактериофаговых препаратов.
3. В состав биокompозитного материала «Остеофаг» входит гидроксиапатит (40,0), желатин (6,6), метилурацил (13,4) и Миколиз (40,0). Он представляет собой гранулированный порошок, что создает удобства для заполнения костных дефектов.
4. Входящие в состав биокompозитного материала «Остеофаг» вещества – гидроксиапатит (40,0), метилурацил (13,4) и желатин (6,6) не подавляет активность составляющих «Миколиз» бактериофага и антифугального препарата.

5. Биокomпозитный материал «Остеофаг» в эксперименте не вызывает ни острого и ни хронического местнораздражающего действия на кость и на прилежащие к ней мягкие ткани. Вместе с тем, имплантация «Остеофага» в дефект кости не вызывает повреждающего действия на внутренние органы.
6. Биокomпозитный материал «Остеофаг» обладает остеоинтегрирующими и остеоиндуцирующими свойствами; он упорядочивает процессы регенерации, что, в первую очередь, выражается в урегулировании и улучшении фазы пролиферации. Вместе с тем, он ускоряет процессы аккомодации вновь образованной кости.
7. Клиническое применение биокomпозитного материала «Остеофаг» на практике доказало его эффективность в плане превенции атрофии альвеолярного отростка и стимулирования репарации костной ткани. Ввиду того, что он вдвое дешевле аналогичных зарубежных препаратов и его производство возможно в Грузии, целесообразно широкое применение «Остеофага» в стоматологической практике.

Практические рекомендации

1. В том случае, если пациент изъявит желание установить зубной имплантат или провести протезирование, ему можно рекомендовать ввести «Остеофаг» в альвеолярную полость непосредственно после экстракции зуба. Этим можно препятствовать врастанию соединительной ткани в костный дефект, сохранить высоту альвеолярного гребня и стимулировать регенерацию костной ткани.
2. К использованию композита «Остеофаг» практически нет противопоказаний. Его применение возможно в тех случаях, когда у пациента имеется аллергия к антибиотикам или же их бактериальная флора резистентна к ним и имеется явления дисбактериоза.
3. Коллаген и прополис после 24 часовой экспозиции с бактериофагом на 60% подавляют его биологическую активность. Поэтому их применение в комбинации с фаговыми препаратами нецелесообразно.

4. Костный имплантат «Остеофаг» в экспериментальных условиях способствует осуществлению полноценной репаративной регенерации костной ткани и вместе с тем, способствует быстрому завершению процессов регенерации и ремодуляции кости.
5. Остеопластический композит «Остеофаг», который обладает остеиндукционными свойствами, после введения в дефект альвеолярного отростка, способствует остеорепарации и улучшает денситометрические показатели нижней челюсти, по сравнению с Коллапаном на 20-26%.
6. Неаллергичный, бактерицидный и противогрибковый остеопластический материал «Остеофаг» можно использовать в стоматологической и ортопедической практике для лечения костных дефектов с целью улучшения и урегулирования процессов репаративной регенерации костной ткани.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Д.Мамамтавришвили, Г.Менабде Применение синтетических алотрансплантантов в стоматологии – Вестник Грузинской Академии наук, Биологическая Серия А, 2004, №5, стр. 647-654;
2. Д.Мамамтавришвили, Г.Менабде, А.Мейпариани, И.Чкония, Д.Жгенти. Особенности выбора состава вещества, восстанавливающего костную ткань - Вестник Грузинской Академии наук, Биологическая Серия А, 2005, №5, стр. 681-686;
3. Д.Мамамтавришвили, Г.Менабде, К.Апридонидзе. (на груз. языке) Микробная флора полостей после экстракции зуба - Сакартвелос Самедицино Моамбе, 2004, №1, январь-март, стр.81-84