

ივანე ჯავახიშვილის სახელობის თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი

მედიცინის ფაკულტეტი

დოქტურანტურის საგანმანათლებლო პროგრამა:

კლინიკური და ტრანსლაციური მედიცინა

თეიმურაზი გრძელიძე

მედიცინის დოქტორის აკადემიური ხარისხის მოსაპოვებლად წარმოდგენილი

დისერტაცია

ახალი ძვლოვანი მინერალის გამოყენება დენტალურ იმპლანტაციაში

სამეცნიერო ხელმძღვანელი:

გიორგი მენაბდე

მედიცინის მეცნიერებათა დოქტორი, პროფესორი

ივანე ჯავახიშვილის სახელობის თბილისის

სახელმწიფო უნივერსიტეტის ყბა-სახის ქირურგიის

კათედრის გამგე

თბილისი

2019

აბსტრაქტი

იმპლანტების გამოყენებით ორთოპედიული მკურნალობისთვის ოპტიმალური პირობების შესაქმნელად ოპერაციული ჩარევის ცალკე მიმართულება არსებობს. ამ მიმართულების ძირითად ჯგუფს შეადგენს რეკონსტრუქციულ-ძვლოვან პლასტიკური ოპერაციები, რომელიც მიმართულია იმპლანტის ადგილას ძვლოვანი ქსოვილის მოცულობის გაზრდისკენ.

ამ მიზნით გამოიყენება მასალის ფართო სპექტრი: კოლაგენი, ჰიდროქსიაპატიტი და მათი სხვადასხვა კომბინაციები, კონსერვირებული ალო, ქსენო და აუტოდვალი. ერთერთ ყველაზე ხშირად გამოყენებად აუტოლოგიურ მასალად რჩება თეძოს ძვლის ქედისგან (*crista iliaca*) დამზადებული იმპლანტი, რომელიც სიცოცხლისუნარიან ოსტეობლასტებს და ოსტეოგენეზის პოტენციის უნარის მქონე ძვლის ღეროვან უჯრედებს შეიცავს.

ჩვენი კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ახალის ბიოტოლერანტული ძვლის მატრიქსის შემუშავება, რომელიც წარმატებულად იქნება გამოყენებული იმპლანტის ჩანერგვის ადგილას ძვლოვანი ქსოვილის მოცულობის გასაზრდელად.

აღნიშნული მიზნის მიღწევისათვის დასახული იქნა შემდეგი ამოცანები:

1. მსხვილი რქოსანი პირუტყვის ძვლოვანი ქსოვილისგან დეცელულარიზებული ნატურალური ძვლის მატრიქსის მიღების ტექნოლოგიური ეტაპების შემუშავება და დახვეწა;
2. ძვლოვანი ქსოვილის დეცელულარიზაციის მეთოდის ოპტიმიზაცია;
3. მაქსიმალურად კლინიკურ პირობებთან მიახლოებული ქვედა ყბის ძვლოვანი დეფექტის მოდელირება ექსპერიმენტში ცხოველებზე;
4. ქვედა ყბის ძვლოვანი დეფექტის აღსადგენად ჩვენს მიერ შემუშავებული ახალი ნატურალური ძვლოვანი მატრიქსის ეფექტურობის შესწავლა;

5. ქვედა ყბის ძვლოვანი დეფექტის აღსადგენად ნატურალური, მინერალური მატრიქსის (Bio-Oss)- ისა და ტიტანის იმპლანტის ერთეტაპიანი იმპლანტაცია;
6. ქვედა ყბის ძვლოვანი დეფექტის აღსადგენად ჩვენს მიერ შემუშავებული ახალი ნატურალური ძვლისა და ტიტანის იმპლანტის ერთეტაპიანი იმპლანტაცია;
7. ძვლოვანი ქსოვილის მოცულობის გაზრდის მიზნით ჩვენს მიერ შემუშავებული დეცელულიზირებული ძვლის მატრიქსის და ნატურალური ძვლის მინერალის “Bio-Oss”-ის (შვეიცარია) ეფექტურობის შედარებითი ანალიზის ჩატარება რენტგენოლოგიური და მორფოლოგიური კვლევის მეთოდების გამოყენებით.

კვლევა განხორციელდა ლევისის ხაზის ლაბორატორიულ ვირთაგვებში. ექსპერიმენტულ ცხოველებში შეიქმნა ქვედა ყბის ძვლის დეფექტი და ჩატარდა კვლევების 4 სერია: 1. ჯგუფი - ჩვენს მიერ შექმნილი დეფექტის აღდგენა ჩარევის გარეშე, 2. ჯგუფი - ძვლის დეფექტი ამოვსებული იქნა ჩვენს მიერ შემუშავებული დეცელულარიზებული ძვლოვანი მატრიქსით, 3. ჯგუფი - ყბის მარცხენა მხარეს მოვახდინეთ პირველი მოლარის ექსტრაქცი, სტომატოლოგიური ბორის საშუალებით მოვაშორეთ კბილთაშუა ძგიდე. გავაფართოვეთ ძვლოვანი დეფექტი და ამოვავეთ ის ტიტანის იმპლანტით; 4. მეოთხე ჯგუფში, მესამე ჯგუფის მსგავსად მოხდა დეფექტის მოდელირება და მისი შევსება ჩვენს მიერ შემუშავებულ მინერალით, რომელშიც წინასწარი იყო ჩასმული იმპლანტი. 6 თვის განმავლობაში ხდებოდა დაკვირვება ცხოველებზე. განხორციელდა ძვლოვანი დეფექტის რეგენერაციის შედარებითი შესწავლა დინამიკაში. გამოყენებული იქნა დაკვირვებითი, ჰისტოლოგიური და რენტგენოლოგიური კვლევის მეთოდები.

მიღებულმა შედეგმა ცხადყო, რომ ჩვენს მიერ შემუშავებული ძვლოვანი მატრიქსი წარმოადგენს ადამიანის ძვლის ღრუბლოვანი ნივთიერების ანალოგიურ არაორგანულ, მაკრო და მიკროძვლოვან სტრუქტურას. ფორების დიდი მოცულობა და ბუნებრივი მინერალური შემადგენლობა უკეთებს სტიმულირებას ახალი ძვლოვანი ქსოვილის განვითარებას და იმპლანტთან მის უკეთ შეზრდას. მინერალის

ოსტეოკონდუქციური სტრუქტურა შესაძლებლობას იძლევა მივცეთ მას გრანულის, ფხვნილის ან ბლოკების ფორმა.

აღნიშნულიდან გამომდინარე შეგვიძლია დავასკვნათ, რომ ჩვენს მიერ შემუშავებული დეცელულარიზებული ძვლოვანი მატრიქსის გამოყენება ამცირებს ძვლის დეფექტის რეგენერაციის ვადებს და განაპირობებს რეგენირებული ძვლის ქსოვილის მაღალ ხარისხს. ძვლოვანი დეფექტების შევსებისას ის შეძლება გახდეს აუტოგენური ძვლის ალტერნატივა.

Abstract

In dentistry there is a separate direction of surgical treatments to create optimal conditions for implantation. Main group in this direction is reconstructive-boneplastic operations, which are directed to increase volume in the implantation area.

For this needs a wide range of materials can be used, like collagen, hydroxyapatite and various combinations of this two, also conserved allo-, xeno- and autobone. One of the most used version of autobone implant is taken from Crista Iliaca, that contains sustainable osteoblasts and stem cells that are potent to induct osteogenesis.

Our main goal was to create a biotolerant bone matrix that can be successfully used to increase volume of the bone tissue for implantation purposes.

To achieve this goal, we set some targets:

1. Engineer and refine technological steps to create decellularized natural bone matrix from cattle bone tissue;
2. Optimize bone tissue decellularisation method;
3. Simulate bone tissue defect in experimental animals that is very near to clinical terms;
4. Examine effectiveness of our new natural bone matrix for underjaw bone defect restoration;
5. Onestep implantation of natural, mineral matrix (Bio-Oss) and titanium implant to restore underjaw defect;
6. Onestep implantation of new natural decellularized bone and titanium implant to restore underjaw defect;
7. Make a comparative analysis of effectiveness in bone tissue augmentation between decellularized bone matrix developed by us and natural bone mineral “Bio-Oss” (Switzerland).

Experiments were done using Lewis LEW/Crl line rats. Underjaw defect was created in experimental animals and 4 series of experiments were done: First group – reparation of the defect without any kind of intervention from us; 2nd group – bone defect was filled with our new

decellularized bone matrix; 3rd group – we extracted first molar on the left side of the jaw, with help of dental drill removed intertooth septum and filled it with titanium implant. 4th group – defect was modelled same as 3rd group animals, but we filled it with our decellularised bone matrix, in which titanium implant was already placed. Observation on animals went on for 6 months. Comparative studie of regeneration processes in defected area was done in dynamic. We used observative, histological and radiological examinations.

Results of our research showed, that bone matrix developed by us represents nonorganic, macro and micro bone structure that is analogical to human spongiform bone tissue. Big amount of phores and natural mineral composition stimulates formation of new bone tissue and better adhesion to the implant. Osteoconductive structure of matrix, gives us ability to use it granulated, grafted or pulverized.

From all abovementioned we can conclude, that using of our decellularized bone matrix decreases time of regeneration and provides high quality regenerate. It can become alternative for autologous bone.

სარჩევი	
აბსტრაქტი	I
Abstract.....	IV
ილუსტრაციები.....	VII
შესავალი	1
თემის აქტუალობა	1
კვლევის მიზანი და ამოცანები.....	2
ნაშრომის მეცნიერული სიახლე	3
ნაშრომის პრაქტიკული შირებულება.....	4
დასაცავად გამოტანილი ძირითადი დებულებები.....	4
ლიტერატურული მიმოხილვა	5
მასალა და მეთოდები	31
თავი I.....	41
დასკვნა.....	66
პრაქტიკული რეკომენდაცია.....	67
ბიბლიოგრაფია	68
საერთაშორისო ჟურნალებში გამოქვეყნებული ნაშრომები.....	88

ილუსტრაციების	გვერდი
სურათი #1: დეცელულარიზირებული ბარძაყის ძვლისაგან დამზადებული იმპლანტი	33
სურათი #2: ქვედა ყბის ძვლოვანი დეფექტის მოდელირება	34
სურათი #3: ქვედა ყბის ძვლოვანი დეფექტის მოდელირების შემდეგ, ჭრილობა შრეობრივად იხურებოდა ყრუდ	35
სურათი #4: ქვედა ყბის ძვლოვანი დეფექტი შეივსო ჩვენს მიერ შემუშავებული ძვლოვანი მატრიქსით	36
სურათი #5: ქვედა ყბის ძვლოვანი დეფექტის მოდელირება	37
სურათი #6: ტიტანის იმპლანტი (შვეიცარია)	38
სურათი #7: ტიტანის იმპლანტი ფიქსირებულია ძვლოვან დეფექტში	38
სურათი #8: ტიტანის იმპლანტი მოთავსებულია ჩვენს მიერ შემუშავებულ ძვლოვან მატრიქსში	40
სურათი #9: ტიტანის იმპლანტისა და ჩვენს მიერ შემუშავებული ძვლოვანი მატრიქსის ერთდროული იმპლანტაცია	40

სურათი #10: ძვლოვანი დეფექტის ფორმირებიდან მე-15 დღე. შენარჩუნებული ძვლოვანი სტრუქტურების საზღვარზე შეიმჩნევა ძვლოვანი ტიხრების განვითარება ჰემატოქსილინ-ეოზინი, გადიდება x200	42
სურათი #11: ძვლოვანი დეფექტის ფორმირებიდან 30-ე დღე. ახლადწარმოქმნილ ძვლის ტიხრებს შორის სხვადასხვა უჯრედული ელემენტებია განლაგებული. ჰემატოქსილინ-ეოზინი, გადიდება x200	43
სურათი #12: ძვლოვანი დეფექტის ფორმირებიდან 30-ე დღე. მასონ-ტრიქრომი გადიდება x400	44
სურათი #13: ძვლის დეფექტის ფორმირებიდან მე-60 დღე. ოსტეოკლასტები რომლებიც ახლადწარმოქმნილი ძვლოვანი ტიხრების გასწვრივაა განლაგებული. ჰემატოქსილინ-ეოზინი, გადიდება x400	45
სურათი #14: ძვლოვანი დეფექტის ფორმირებიდან 90-ე დღე. საზღვარი ახლადწარმოქმნილ ძვალსა და ტრავმის შემდეგ დარჩენილ ძვალს შორის ჰემატოქსილინ-ეოზინი, გადიდება x200	46
სურათი #15: ქვედა ყბის დეფექტის რენტგენოგრამა მოდელირებიდან 6 თვის შემდეგ	46

სურათი#16: უჯრედების პროლიფერაციის მარკერის (Ki-67)-ის დაბალი ექსპრესია (დაკვირვების ვადა 60 დღე). გადიდება x400	47
სურათი #17: იმპლანტაციიდან 5 დღე. დეფექტის ზონის ცენტრალურ ნაწილში ჩანს ლეიკოციტების გროვები რაც ჯერ კიდევ არსებულ ანთების პროცესზე მიუთითებს. ჰემატოქსილინ-ეოზინი. გადიდება x200	49
სურათი #18: იმპლანტაციიდან 30 დღე. შეიმჩნევა დეფექტის მხრიდან ძვლოვანი მატრიქსის მიმართულებით ძვლოვანი ელემენტების ჩაზრდა. ჰემატოქსილინეოზინი. გადიდება x200	50
სურათი #19: იმპლანტაციიდან 30 დღე. ჩანს ახლადწარმოქმნილი ძვლოვანი ქსოვილი, რომელშიც გადახლართულია ძვლოვანი ტიხრები. ჰემატოქსილინეოზინი. გადიდება x200	51
სურათი #20: ქვედა ყბის დეფექტის რენტგენოგრამა ძვლოვანი მატრიქსის იმპლანტაციის 60 დღის შემდეგ	52
სურათი #21: უჯრედების პროლიფერაციის მარკერის (Ki-67) ინტენსიური ექსპრესია	53

(დაკვირვების ვადა 60 დღე) გადიდება x400

სურათი #22: ტიტანის იმპლანტი მოთავსებულია კბილბუდეში. იმპლანტაციიდან 1 თვე.	55
სურათი #23: იმპლანტის გარშემო განვითარებული გრანულაციური ქსოვილი. იმპლანტაციიდან 1 თვე.	56
სურათი #24: ქვედა ყბის რენტგენოგრამა. იმპლანტაციიდან 1 თვე	56
სურათი #25: დეფექტის მოდელირებიდან 15 დღე. ჭრილობაში აღინიშნება ძვლოვანი ქსოვილის ნეკროზული უბნები. ჰემატოქსილინეოზინი. გადიდება x400	57
სურათი #26: ტრამეკულური ძვლის ფორმირების პროცესი. იმპლანტაციიდან 1.5 თვე ჰემატოქსილინეოზინი. გადიდება x400	58
სურათი #27: ძვლის დეფექტის ფორმირებიდან მე-60 დღე. ჰემატოქსილინ-ეოზინი. გადიდება x400	58
სურათი #28: უჯრედების პროლიფერაციის მარკერი (Ki-67)-ის ინტენსიური ექსპრესია (დაკვირვების ვადა 60 დღე)	
სურათი #29: იმპლანტაციიდან 5 დღე. იმპლანტის გარშემო აღინიშნება ძვლოვანი ქსოვილის ნეკროზული უბნები ჰემატოქსილინეოზინი. გადიდება x200	60

სურათი #30: იმპლანტაციიდან 20 დღე.	62
იმპლანტაციის ადგილას აღინიშნება შეამერთებელი ქსოვილის ძლიერი პროლიფერაცია ჰემატოქსილინოზინი. გადიდება x400	
სურათი #31: იმპლანტაციიდან 20 დღე.	62
ახლადწარმოქმნილი უხეშოპოვანი სტრუქტურის მქონე ძვლოვანი ქსოვილის კერები. ჰემატოქსილინოზინი. გადიდება x400	
სურათი #32: ტიტანის იმპლანტი და დეცელულარიზებული ძვლის მინერალი მოთავსებული კბილბუდეში. იმპლანტაციიდან 1 თვე.	63
სურათი #33: ტიტანის იმპლანტი და დეცელულარიზებული ძვლის მინერალი მოთავსებულია კბილბუდეში. იმპლანტაციიდან 6 თვე	64
სურათი #34: რენტგენოგრამა იმპლანტის ჩაყენების შემდეგ.	64
(a) 1 თვე იმპლანტაციის შემდეგ. (b) ტომოგრამა - 3 თვე იმპლანტაციის შემდეგ. (c) – 90 დღე იმპლანტაციის შემდეგ	
სურათი #35: მაკროპრეპარატი. იმპლანტაციიდან მე-40 დღე.	65
(a) დეცელულარიზებული ძვლოვანი მატრიქსი იმპლანტაციამდე (b) შეამერთებელი ქსოვილის პროლიფერაციას თან ახლდა სისხლძარღვების ქსელის ფორმირება	

სურათი #36: იმპლანტაციიდან 80 დღე.

66

ძვლოვანი მატრიქსი წარმოდგენილია

ზრდასრული, ფირფიტოვანი ძვლოვანი

ქსოვილით. ჰემატოქსილინეოზინი. გადიდება x400

შესავალი

თემის აქტუალობა.

სტომატოლოგიურ პრაქტიკაში ბოლო ათი წლის განმავლობაში დენტალური იმპლანტაცია ერთ-ერთ წამყვან ადგილს იკავებს. ლიტერატურული მონაცემები მოწმობენ, რომ ორთოპედიულ სტომატოლოგიაში დენტალური იმპლანტაციის მეთოდი ფართოდ გამოიყენება კბილთა მწკრივის დეფექტის შესავსებად. ამან გარკვეულ წილად გადაჭრა იმ სტომატოლოგიური დაავადებების რეაბილიტაციის პრობლემა, რასაც თან ახლავს პაციენტების კბილთა და კბილების გარშემო არსებული ქსოვილების დაზიანება.

დენტალურ იმპლანტაციაში მიღწეული წარმატებებისა და სამეცნიერო მიღწევების მიუხედავად, ჯერ კიდევ აქტუალური რჩება პროტეზის კონსტრუქციის ღრძილზე საყრდენ ქსოვილებში განვითარებული ანთებითი პროცესის გართულებების პროფილაქტიკის საკითხი.

კბილთა რიგის დეფექტები და განსაკუთრებით კბილთა სრული არ არსებობა, ძალიან ხშირად პროტეზების სრულფასოვანი ფიქსაციის და ფუნქციონირების პრობლემებს ქმნის. ალვეოლარული წანაზარდების ატროფია რაციონალური პროტეზირების ძირითადი ხელის შემშლელი ფაქტორია. კბილების მოცილებიდან მე- 6 თვეზე ალვეოლური წანაზარდის სიმაღლის საშუალო დანაკარგი შეადგენს ქვედა ყბისთვის 2,3 მმ-ს, ზედა ყბისთვის კი - 4,4მმ-ს. კბილების ექსტრაქციის შემდეგ მოცემული ანატომიური ზონის თავისებურება ძვლოვანი ქსოვილის საწყისი ზომების შენარჩუნების საშუალებას არ იძლევა, შესაბამისად დაკარგული მოცულობა შეიძლება შეივსოს მხოლოდ ბიომასალის ქირურგიული ჩანერგვის გზით, რომელსაც უნარი აქვს ან მექანიკურად შეასრულოს ძვლის ფუნქცია ან მისი რეგენერაციის პროცესებზე მოახდინოს მაინდუცირებელი ზეგავლენა. იმპლანტების გამოყენებით ორთოპედიული მკურნალობისთვის ოპტიმალური პირობების შესაქმნელად ოპერაციული ჩარევის ცალკე მიმართულება არსებობს. ამ მიმართულების ძირითად ჯგუფს შეადგენს რეკონსტრუქციულ-ძვლოვანპლასტიკური ოპერაციები, რომელიც მიმართულია

იმპლანტის ადგილას ძვლოვანი ქსოვილის მოცულობის გაზრდისკენ. დღესდღეობით სამედიცინო ლიტერატურაში არსებული მონაცემებით ყბის ძვლოვანი ქსოვილის მინერალური შემადგენლობა, მისი რეგენერაციის და რემოდელირების თავისებურებები დეტალურადაა შესწავლილი. ამ მონაცემებზე დაყრდნობით ბიოკომპოზიციური მასალების დიდი არჩევანი არსებობს. გამოყენებული ძვლოვან-პლასტიკური მასალები, ძვლის დეფექტის მარტივად შევსების გარდა, ოსტეოგენეზის ინდუქციის, პროგენიტორულ უჯრედებზე ზემოქმედების, კერაში სამკურნალო ნივთიერებების მიტანის რთულ ფუნქციებსაც ასრულებენ. ამ მიზნით გამოიყენება მასალის ფართო სპექტრი: კოლაგენი, ჰიდროქსიაპატიტი და მათი სხვადასხვა კომბინაციები, კონსერვირებული ალო, ქსენო და აუტომვალი. ერთერთ ყველაზე ხშირად გამოყენებად აუტოლოგიურ მასალად რჩება თეძოს ძვლის ქედისგან (crista iliaca) დამზადებული იმპლანტი, რომელიც სიცოცხლისუნარიან ოსტეობლასტებს და ოსტეოგენეზის პოტენციის უნარის მქონე ძვლის ღეროვან უჯრედებს შეიცავს. როგორც ქირურგიული გამოცდილება აჩვენებს იმპლანტაციისთვის გამოსაყენებელი არსებული მასალები (გამოყენებისას მკაცრად პროგნოზირებადი ეფექტურობის არ არსებობის გამო) სრულყოფილად ვერ აკმაყოფილებს ქირურგების მოთხოვნებს, რაც ჩვენი აზრით დაკავშირებულია იმასთან, რომ ამ მასალებს მხოლოდ ოსტეოკონდუქტური თვისებები გააჩნიათ. აუტოლოგიური მასალის გამოყენების ძირითადი უარყოფითი მხარეებია დამატებითი ტრავმების მიყენება, რომლის ხარისხიც ძვლის დეფექტის ზომის პროპორციულია და პროტეზის ქსოვილებთან შეხების მიდამოში ტკივილის ხანგრძლივი სინდრომი ახასიათებს. ყველა ზემოთ აღნიშნულმა განაპირობა კვლევის მიზნის შერჩევა.

კვლევის მიზანი და ამოცანები

კვლევის მიზნად დავისახეთ ბიომეთავსებადი ძვლის მატრიქსის შემუშავება, რომელიც წარმატებულად იქნება გამოყენებული იმპლანტის ჩანერგვის ადგილას ძვლოვანი ქსოვილის მოცულობის გასაზრდელად.

1. მსხვილი რქოსანი პირუტყვის ძვლოვანი ქსოვილისგან დეცელულარიზირებული ნატურალური ძვლოვანი მატრიქსის მიღების ტექნოლოგიური ეტაპების შემუშავება და დახვეწა;

2. ძვლოვანი ქსოვილის დეცელულარიზაციის მეთოდის ოპტიმიზაცია;

3. მაქსიმალურად კლინიკურ პირობებთან მიახლოებული ქვედა ყბის ძვლოვანი დეფექტის მოდელირება ექსპერიმენტში ცხოველებზე;

4. ქვედა ყბის ძვლოვანი დეფექტის აღსადგენად ჩვენს მიერ შემუშავებული ახალი ნატურალური ძვლოვანი მატრიქსის ეფექტურობის შესწავლა;

5. ქვედა ყბის ძვლოვანი დეფექტის აღსადგენად ნატურალური, მინერალური მატრიქსის (Bio-Oss)- ისა და ტიტანის იმპლანტის ერთეტაპიანი იმპლანტაცია;

6. ქვედა ყბის ძვლოვანი დეფექტის აღსადგენად ჩვენს მიერ შემუშავებული ახალი ნატურალური ძვლისა და ტიტანის იმპლანტის ერთეტაპიანი იმპლანტაცია;

7. ძვლოვანი ქსოვილის მოცულობის გაზრდის მიზნით ჩვენს მიერ შემუშავებული დეცელულიზირებული ძვლის მატრიქსის და ნატურალური ძვლის მინერალის “Bio-Oss”- ის (შვეიცარია) ეფექტურობის შედარებითი ანალიზის ჩატარება რენტგენოლოგიური და მორფოლოგიური კვლევის მეთოდების გამოყენებით.

ნაშრომის სამეცნიერო სიახლე

- პირველად მსხვილფეხა რქოსანი საქონლის ბარძაყის ძვლისგან იქნა მიღებული ბიოშეთავსებადი ნატურალური ძვლოვანი იმპლანტი, რომელსაც აპატიტის მსგავსი ნანოკრისტალური სტრუქტურა გააჩნია.

- პირველად ექსპერიმენტში ცხოველებზე შესწავლილი იქნა ჩვენს მიერ შემუშავებული იმპლანტის ეფექტურობა, რაც მისი ჩანერგვის ადგილას ძვლოვანი ქსოვილის მოცულობის მატებაში გამოიხატა.

- ადრეული და შორეული შედეგების ანალიზმა გვიჩვენა, რომ ჩვენს მიერ შემუშავებული ნატურალური ძვლოვანი მატრიქსი შეიძლება აუტოგენური ძვლის ალტერნატივა გახდეს სხვადასვა ძვლოვანი დეფექტების აღმოსაფხვრელად.

- პირველად შემუშავდა დენტალური იმპლანტისა და ძვალ-პლასტიკური კომპოზიტის ერთეულური იმპლანტაცია.

შრომის პრაქტიკული ღირებულება

ჩატარებული კვლევები ახალი თაობის მაკრო და მიკროფოროვანი, ადამიანის ძვლის ღრუბლოვანი ნივთიერების ანალოგიური სტრუქტურის მქონე, ბიოკომპოზიციური მასალის სამედიცინო პრაქტიკაში გამოყენების საშუალებას მოგვცემს. ვინაიდან ნატურალური ძვლოვანი მატრიქსი ბუნებრივი წარმოშობისაა და დეცელულარიზირებულია იგი შეიძლება ადამიანის მინერალურ ძვალთან შეთავსებად ჩაითვალოს.

დასაცავად გასატანი ძირითადი საკითხები

1. ჩვენს მიერ შემუშავებული ნატურალური დეცელულარიზირებული ძვლოვანი მატრიქსი ხელს უწყობს ჭრილობაში ანგიო და ოსტეოგენეზის სტიმულაციას და სრულყოფილი ძვლოვანი რეგენერატის წარმოქმნას, რაც განპირობებულია მისი ოსტეოკონდუქტური და ოსტეოინდუქტური თვისებებით.

2. ნატურალური დეცელულარიზირებული ძვლოვანი მატრიქსი წარმოადგენს ადამიანის ძვლის ღრუბლოვანი ნივთიერების ანალოგიურ მაკრო და მიკრო ძვლოვან სტრუქტურას;

3. ნატურალური დეცელულარიზირებული ძვლოვანი მატრიქსის ფორმების დიდი მოცულობა და ბუნებრივი მინერალური შემადგენლობა ხელს უწყობს უჯრედების კარგ ადგეზიას, მის ვასკულარიზაციას და ახალი ძვლოვანი ქსოვილის სწრაფ განვითარებას.

4. ქსოვილების კომპლექსური რეაქცია ნატურალურ დეცელულარიზირებულ ძვლოვან მატრიქსზე მიმდინარეობს ტოქსიური ეფექტისა და იმუნური კონფლიქტის გარეშე.

5. ნატურალური დეცელულარიზირებული ძვლოვანი მატრიქსი დენტალური იმპლანტაციის პირობებში უზრუნველყოფს ძვლის ქსოვილის სრულყოფილ რეპარაციულ რეგენერაციას და საგრძნობლად ამცირებს ძვლის რეგენერაციის ვადებს.

6. ტიტანის იმპლანტისა და ძვალ-პლასტიკური კომპოზიტის ერთეტაპიანი იმპლანტაცია უზრუნველყოფს დენტალური იმპლანტების სტაბილურობას.

7. ჩვენს მიერ შემუშავებული დეცელულარიზირებული ძვლოვანი მატრიქსი შეიძლება აუტოლოგიური ძვლის ალტერნატივა გახდეს.

ლიტერატურის მიმოხილვა

შესავალი:

თანამედროვე სტომატოლოგიის მნიშვნელოვან ამოცანას წარმოადგენს იმ პაციენტების მკურნალობა, რომლებსაც კბილები ნაწილობრივ ან საერთოდ დაკარგული აქვთ. ბოლო ათწლეულების განმავლობაში იმპლანტებზე დამაგრებულმა პროთეზებმა თავისი ეფექტურობა და საიმედოობა დაამტკიცეს. დენტალურ იმპლანტებს, როგორც ორთოპედული კონსტრუქციის ელემენტების დამატებით საყრდენ საშუალებებს, ტრადიციულ პროთეზებთან შედარებით რიგი უპირატესობები გააჩნიათ:

- კბილთა რიგში დეფექტების შევსება იმპლანტებზე დამაგრებული პროთეზებით გამორიცხავს საყრდენი კბილების პრეპარირებას, რაც გარკვეულ წილად ზრდის ამ კბილების ფუნქციონირების ვადას.

- აღარ არსებობს გრძელი ხიდისებრი კონსტრუქციების დამზადების აუცილებლობა, რაც ხშირად ტექნიკური უზუსტობებს უკავშირდება და შესაბამისად გავლენას ახდენს მათი მოქმედების ვადაზე;

- კბილების სრული დაკარგვის შემთხვევაში, პაციენტებში იმპლანტებზე დამაგრებულმა პროთეზებმა მოხსნა ფიქსაციის პრობლემები, რასაც ტრადიციული პროთეზების გამოყენებისას ჰქონდა ადგილი.

- იმპლანტებზე დამაგრებული პროთეზები ესთეტიკური და ფუნქციური თვისებებითაც გამოირჩევა;

თუმცა, კბილების იმპლანტოლოგიაში მიღწეული წარმატებების მიუხედავად, აქტუალურად რჩება პოსტოპერაციული გართულებების რისკის ხარისხის შემცირების და კბილის იმპლანტის ფუნქციონირების ვადის გაზრდის საკითხი, რაც მჭიდროდ უკავშირდება შესაბამისი პაციენტების რეაბილიტაციის ქირურგიულ ასპექტებს.

ოსტეოპლასტიური მასალები

ოსტეოპლასტიური მასალები შეიძლება დაიყოს სამ ჯგუფად:

1. ბუნებრივი წარმოშობის, მაგალითად: ოსტეოგრაფი/N ან ბიო-ოსი, რომელიც იწოვება უჯრედოვანი რეზორბციის გზით, ანუ მხოლოდ მაშინ, როდესაც ჩაენაცვლება პაციენტის საკუთარი ძვლით.

2. სინთეტიკური რეზორბირებადი: ოსტეოგრაფი/L, ოსტეოგენი, ჰიდროქსიაპოლი, ალგიპორი, იწოვება ქსოვილოვან სითხეში დეფექტის ძვლოვანი ქსოვილით შევსების ხარისხისაგან დამოუკიდებლად.

3. სინთეტიკური არარეზორბირებადი: ოსტეოგრაფი/D, პერმარიჯი, ინტერპორი.

1988 წელს Edvard S. Cohen-ის მიერ იქნა შემუშავებული ოსტეოგენეზის მასტიმულირებელი მასალების კლასიფიკაცია, რომელიც გამოიყენება სტომატოლოგიაში ამ კლასიფიკაციის თანახმად, ძვლოვანი ქსოვილის შემცვლელი მასალა შეიძლება დაიყოს:

1. ოსტეონდუქციური;
2. ოსტეოკონდუქციური;
3. ოსტეონეიტრალური;

მასალები, რომლებიც უზრუნველყოფენ მიზანმიმართულ ქსოვილოვან რეგენერაციას.

მასალის ოსტეონდუქციური ხარისხი, შეიძლება დამოკიდებული იყოს მისი მიღებისათვის გამოყენებული ტექნოლოგიური პროცესის თავისებურებაზე (Barboni et al., 2013; Consolo et al., 2013; Meimandi-Parizi et al., 2013; Pătroi et al., 2013). ასე მაგალითად, მასალის სტერილურ (მაღალი ტემპერატურის) პირობებში მიღებასთან შედარებით ეთილენის ჟანგის გამოყენებისას მნიშვნელოვნად მცირდება ოსტეონდუქციური ეფექტი. ძვლის დემინერალიზაციის და გაუცხიმოვანების პროცესში თავისუფლდება კოლაგენური მატრიქსი და ინდუქციური ცილები, კერძოდ ძვლის მორფოგენეტიკური ცილა რომლებიც ახდენენ ოსტეოგენეზის ინდუცირებას (Cochran et al., 2013; Jiang et al., 2013; Zhang et al., 2013).

ძვლოვანი ტრანსპლანტების კლასიფიცირება შესაძლებელია სტრუქტურის, მიღების წყაროს, იმუნური რეაქტიულობისა და ემბრიონული წარმომავლობის მიხედვით.

ძვლოვანი სტრუქტურის მიხედვით გამოყოფენ:

- კორტიკალურს – თავის ქალა, ნიკაპი, ქვედა ყბის სხეული;
- ღრუბლოვანი – დიდი კანჭის ნაწილი და თემოს ძვლის ქედი;
- კორტიკალურ-ღრუბლოვანი - თემოს ძვლის ქედი.

იმუნური რეაქტიულობისა და მიღების წყაროს მიხედვით ძვლოვანი ტრანსპლანტები კლასიფიცირდება:

- აუტოგენური
- ალოგენური
- ქსენოგენური
- ალოპლასტიკური ანუ სინთეტიკური ემბრიოლოგიური წარმომავლობის

მიხედვით:

- ინტრამემბრანული – მეზენქიმური წარმოშობის (თავის ქალა);
- ენქონდრალური – ექტომეზენქიმური წარმოშობის (თემოს ძვლის ქედი, დიდი კანჭის ძვალი)

ქსოვილოვანი რეაქცია იმპლანტზე

ორგანიზმში ნებისმიერი უცხო ნივთიერების, მათ შორის ბიოლოგიური ქსოვილების იმპლანტაცია იწვევს ანთებით-რეპარაციულ რეაქციას, რაც შემაერთებული ქსოვილის დამცველობითი და რეპარაციული ფუნქციის გამოხატულებაა.

გარემომცველ ქსოვილებში განვითარებული ანთებითი პროცესი ასტიმულირებს ფიბრობლასტების პროლიფერაციას, რომლებიც კოლაგენური ბოჭკოების და ექსტრაცელულარული მატრიქსის სხვა კომპონენტებს აპროდუცირებენ (Harvey et al., 2013; Nayak et al., 2013; W.-K. Yang et al., 2012). ყალიბდება შემაერთებელქსოვილოვანი კაფსულა და უცხო სხეულს იზოლაციაში აქცევს. გამონაკლისს წარმოადგენს ის მასალა, რომელიც სწრაფ ბიოდეგრადაციას ან მაკროფაგულ რეზორბციას ექვემდებარება და კაფსულას არ წარმოქმნის. ანთების ინტენსივობა დამოკიდებულია იმპლანტირებული მასალის ბიოშეთავსებადობაზე (Manuel Gómez-Florit et al., 2013; Nishimura, 2013; Schwartz-Filho et al., 2012; Xiaojie et al., 2014). ანთება ეს არის ორგანიზმის მიერ ევოლუციის განმავლობაში გამომუშავებული დამცველობითი რეაქცია, მასში მოხვედრილ იმ მექანიკურ, ქიმიურ თუ ბაქტერიულ აგენტებზე, რომლებიც ქსოვილის მეტ- ნაკლებად გამოხატულ დაზიანებას იწვევენ. ანთების, როგორც ბიოლოგიური პროცესის თავისებურება მის დამცველობით-ადაპტაციურ ფუნქციაში მდგომარეობს, რომელიც სისხლძარღვოვან მეზენქიმური რეაქციებს მოიცავს. იგი მიმართულია მავნე აგენტის ლიკვიდაციის ან იზოლაციისა და დაზიანებული ქსოვილების აღდგენისკენ. აქედან განონდინარე ანთება და რეგენერაცია (რეპარაცია) დაზიანებაზე ქსოვილოვანი რეაქციის განუყრელი კომპონენტები არიან (Hu et al., 2013; Stockholm et al., 2014).

ანთების დროს ადგილი აქვს ორგანიზმის ზოგად (სისტემურ) და ადგილობრივ რეაქციებს. ზოგადია, მაგალითად ტემპერატურის მომატება, ცვლილებები სისხლის

ფორმულაში და ა.შ. ანთების კერაში ფიზიოლოგიური, მორფოლოგიური, ბიოქიმიური და ფიზიკო-ქიმიური ცვლილებები კი ადგილობრივ რეაქციას მიეკუთვნება. რაც შეეხება ცვლილებებს უჯრედულ შემადგენლობაში ეს ადგილობრივი ანთებითი რეაქციული პროცესის მხოლოდ ერთი მხარეა. ანთებითი- რეპარაციული პროცესის დროს უჯრედული ელემენტების გარდა მნიშვნელოვან როლს ფიბრობლასტების მიერ პროდუცირებული ექსტრაცელულარული მატრიქსის კომპონენტები ასრულებენ (Maiborodin et al., 2013; Velasco & Garzón-Alvarado, 2013; Zywicka et al., 2013). მათ მიეკუთვნება I-XIV ტიპის კოლაგენები, რომელთაგან უპირატესი მნიშვნელობა კოლაგენური ბოჭკოებს წარმოქმნელ I, III ტიპის (არაზრდასრულ ქსოვილში პრევალირებს III ტიპის კოლაგენი, ხოლო ზრდასრულში I ტიპის.) და IV ტიპის კლაგენებს ენიჭებათ. ეს უკანასკნელი სისხლძარღვების ბაზალური მემბრანის შემადგენლობაში შედის. კოლაგენური სტრუქტურების ძირითადი ფუნქცია შემაერთებელი ქსოვილის მდგრადობაა, ხოლო მათ ელასტიურობას ელასტიური ბოჭკოები უზრუნველყოფენ, რომლებიც ცილა ელასტინისა და გლიკოპროტეინული მიკროფიბრილებისგან შედგება. მჟავე გლიკოზოამინოგლიკანები (ჰიალურონის მჟავა, სამი ტიპის ქონდროიტინსულფატები, ჰეპარინი, კერატანსულფატი, დერმატანსულფატი, ჰეპარანსულფატი, ბიგლიკანი, დეკორინი) წარმოადგენენ მატრიქსის ნახშირწყლოვან კომპონენტებს, რომლებიც რთული ნახშირწყლოვან-ცილოვანი კომპლექსის სახით არსებობენ და პროტეოგლიკანები ეწოდებათ. მათი ფუნქციაა: მატრიქსის განვლადობის უზრუნველყოფა, წყლის შებოჭვა და რიგი ნივთიერებების დეპონირება. მატრიქსში ასევე მნიშვნელოვან როლს ასრულებენ ის გლიკოპროტეინული მოლეკულები, რომელთა უმრავლესობა მხოლოდ ბოლო წლებშია აღმოჩენილი. მაგალითად, ფიბრონექსინი, რომელიც ბაზალურ მემბრანაშია და მატრიქსის უჯრედებთან კავშირს ახორციელებს. ინტეგრინი ფიბრონექსინს ფიბრობლასტის მემბრანასთან და უჯრედის ციტოსკელეტთან აკავშირებს. ლამინინი და ნიდოგენი (ენტაკტინი) წარმოქმნის კომპლექსს, რომელიც ბაზალურ მემბრანაში IV ტიპის კოლაგენს უკავშირდება. SPARC, ტენასცინი და თრომბოსპოდინი უჯრედულ- მატრიქსულ ურთიერთდამოკიდებულებაში მონაწილეობს.

ანთებითი-რეპარაციული რეაქციის ფაზები და იმპლანტის გარშემო კაფსულის ჩამოყალიბება.

ბიომასალის იმპლანტაცია ქირურგიული ჩარევის გზით დაზიანებასა და უცხო სხეულზე ორგანიზმის საპაუხო რეაქციას იწვევს. ასეთ დროს განვითარებულ ანთებას ასეპტიკური ეწოდება. მისგან განსხვავებით, ასეპტიკურის დროს ანთების კერაში მიკრობები ხვდებიან, რომლებიც დამატებით გამლიზიანებლებად იქცევიან (Albrektsson et al., 2014; Antonios et al., 2013; Lohmann et al., 2013). ჩვეულებრივ ანთების სამ სტადიას გამოყოფენ: ალტერაცია (დაზიანება), ექსუდაცია და პროლიფერაცია, რომელიც ამავდროულად რეპარაციული რეგენერაციის პირველი სტადიაა (Awojoodu et al., 2013; J. Yang et al., 2013). ანთების ექსუდაციურ და პროლიფერაციულ სტადიებს უჯრედული შემადგენლობის და მათი ძირითადი ფუნქციის მიხედვით ყოფენ: ნეიტროფილურ, მაკროფაგულ და ფიბრობლასტურ ფაზებად. უცხო სხეულის იმპლანტაცია ქსოვილების დაზიანებას იწვევს (De Wilde et al., 2015; Suda et al., 2013). ამ დროს უჯრედების და ქსოვილების ნეკროზისა და დისტროფიის შედეგად ხდება ტოქსიური, განსაკუთრებული ვაზოაქტიური და ქემოტოქსიური ნივთიერებების გამოყოფა, რომელიც სისხლძარღვების გაფართოებას, კაპილარებში სისხლის თხევადი ნაწილის შეღწევის მომატებას, შემუშებას (სეროზული და ფიბროზული ექსუდაცია) და ანთების კერაში ჩხირბირთვიანი ლეიკოციტების მოზიდვას იწვევს. ამ სტადიაზე ძირითად როლს თრომბოციტები და პოხიერი უჯრედები ასრულებენ. პირველად თრომბოქსანები და თრომბოციტარული გამააქტივებელი ფაქტორი გენერირებენ, რაც ნეიტროფილების, ეოზინოფილების და მაკროფაგების სტიმულაციას იწვევს. თრომბოციტული გამააქტივებელი ფაქტორი აპროდუცირებს ვაზოაქტიურ ამინებს, რომლებიც ნეიტროფილებთან, ეოზინოფილებთან და ლიმფოციტებთან შეთანხმებულად სისხლის შემადედებელ სისტემაზე მოქმედებენ. ანთების დაწყებიდან 1-3 სათის შემდეგ ჩხირბირთვიანები კაპილარების კედლებიდან შემაერთებელ ქსოვილში ემიგრირებენ და გალიზიანების წყაროსკენ იწყებენ მოძრაობას. მიაღწევენ რა დანიშნულების ადგილს გარს შემოეხვევიან მას. ანთების დაწყებიდან 6-12 სათის შემდეგ ლეიკოციტების გროვა მკვეთრად გამობატული, რომელიც ინტენსიურად

იზრდება და პირველი დღე-ღამის შემდეგ ლეიკოციტების ნაკადი მაქსიმალურ სიდიდეს აღწევს. ამ ეტაპს ანთების ნეიტროფილური ფაზა ეწოდება (Danza et al., 2012; Karanth et al., 2013; Krenn et al., 2013; Pajarinen et al., 2013). ამის შემდეგ სისხლძარღვებიდან ნეიტროფილური ლეიკოციტების ემიგრაციის პროცესი თითქმის წყდება, დაგროვილი ლეიკოციტები იშლებიან და მათი გროვა ზომაში თანდათან კლებულობს. ზემოთ ჩამოთვლილი ყველა ეტაპი ანთების მწვავე ფაზისთვისაა დამახასიათებელი. ანთებითი უჯრედების აქტივაცია მათი უცხო სხეულზე ადგეზიის ან უჯრედი-უჯრედი, უჯრედი-მედიატორი ურთიერთქმედებების შედეგად იწყება (Whitehouse et al., 2013) უჯრედშორის მატრიქსზე ნეიტროფილები კოლაგენაზის, ელასტაზის, ნეიტრალური პროტეაზების, მჟავე ჰიდროლაზების, კატექსინების სეკრეციის გზით ზემოქმედებენ. კოლაგენი და მისი დაშლის პროდუქტები, თავის მხრივ მაკროფაგების და ფიბრობლასტების ქემოტაქსისზე ახდენენ გავლენას (Tang et al., 2013). აღსანიშნავია, რომ ფერმენტების მნიშვნელოვანი გამოთავისუფლება მხოლოდ ბიომასალის ზედაპირზე უჯრედების ადგეზიის დროს შეინიშნება. ამიტომ, ანთებითი რეაქციის დროს ფერმენტების ლოკალური კონცენტრაცია, რომელიც ანთების სხვადასხვა ფაზების ერთმანთში გარდამავალ პერიოდში მიმდინარეობს, დამოკიდებულია იმპლანტის ფართობზე (Goodman et al., 2014; Guzmán-Morales et al., 2014; Newman et al., 2014).

მაკროფაგული ფაზა. ანთებითი რეაქციის შემდეგი ფაზაა მაკროფაგული, რადგან მაკროფაგები სხვადასხვა ტიპის უჯრედებს შორის წამყვან ადგილს იკავებენ და თავის თავზე იღებენ ძირითადი მარეგულირებელი უჯრედის – “უჯრედული ანსამბლის დირიჟორის” ფუნქციას. მაკროფაგები გალიზიანების წყაროსკენ მოძრაობენ, შეუერთდებიან ლეიკოციტების ნაკადს და ახდენენ ქსოვილის, იმპლანტის დაშლის პროდუქტების და დაღუპული უჯრედების ენერგიულ ფაგოციტირებას (Stamatovic et al., 2013; Sussman et al., 2014). თანდათანობით ნეიტროფილურ-მაკროფაგული, მაკროფაგული და მაკროფაგულ-ფიბრობლასტური ბარიერების წარმოქმნით ისინი შემოსაზღვრავენ უცხო სხეულს, რაც გრანულაციური ქსოვილის წარმოქმნის წინაპირობაა. მაკროფაგების სხვა უჯრედებთან ურთიერთქმედების რეალიზება დიდი

რაოდენობით სეკრეტირებული მედიატორების - ციტოკინების ან მონოკინების მეშვეობით ხდება. მათი დახმარებით ისინი ზემოქმედებენ სხვა უჯრედულ სისტემებზე (Ghanaati et al., 2013; Kovács et al., 2013) მაკროფაგები იმპლანტის ზედაპირთან ადგეზიისას აქტივაციის პროცესს განიცდიან, რომელიც მორფოლოგიური და ციტოპლაზმატური ცვლილებებით ხასიათდება, რასაც კომპლემენტის და უჯრედის ურთიერთქმედების შედეგად უჯრედშიდა კომპონენტების გამოთავისუფლებამდე მივყავართ.

ავტორები (Harshakumar et al., 2013; MacFie et al., 2014; Márton & Kiss, 2014) თვლიან, რომ მაკროფაგები იმპლანტირებული მასალის ბიოშეთავსებადობაში მნიშვნელოვან როლს ასრულებენ. ისინი არამარტო სისხლის შედედების პროცესებში, ფიბრინოლიზსა და კომპლემენტის სისტემის აქტივაციაში მონაწილეობენ, არამედ იმ მედიატორებსაც აპროდუცირებენ, რომლებიც სხვა ტიპის უჯრედების იმ ცილების პროლიფერაციას და სინთეზს იწვევენ, რომლებიც ანთებისა და ჭრილობის შეხორცების პროცესში არიან ჩართული (Almeida et al., 2013; Gu et al., 2013; Liu et al., 2014). აქტივაციისას მაკროფაგები ცილა ინტერლეიკინ 1-ს ასინთეზირებენ, რომელიც ორგანიზმის ანთებით და იმუნურ რეაქციაზე მნიშვნელოვნად ზემოქმედებენ. ინტერლეიკინ-1 ფიბრობლასტებზე ზრდასა და ცილების სინთეზზე ზეგავლენის გამო ანთებით პროცესში მნიშვნელოვანი მედიატორია (C.R. et al., 2014; Miyazaki et al., 2013; Schaumann et al., 2013). აღსანიშნავია, რომ ფიბრობლასტური რეაქციის განვითარებაში, მაკროფაგების გარდა მნიშვნელოვანი წვლილი ლიმფოციტებზე მოდის, განსაკუთრებით აქტივირებულ T-უჯრედებზე, რომლებიც ფიბრობლასტებისთვის ლიმფოციტარულ ქემოტაქსურ ფაქტორს, T-უჯრედულ ფაქტორს (FAF), ფიბრობლასტმინჰიბირებელ ფაქტორს (FIF) აპროდუცირებენ. ეს ფაქტორები შედის დიდი რაოდენობით სხვა მედიატორების-ლიმფოკინების (IL- 2, IL-4, IL-5, IL-6 და სხვ) შემადგენლობაში. ისინი მონაწილეობენ ლიმფოციტების სხვა უჯრედებთან ურთიერთდამოკიდებულების და მატრიქსის შემადგენლობის რეგულაციაში (Eid et al., 2013; L.-T. Lee et al., 2013; Maehara et al., 2014). ფიბრობლასტური (პროლიფერაციული) ფაზა. შემდეგი, ფიბრობლასტური ფაზის დროს,

ანათლებზე ფიბრობლასტები კარგად ჩანან, ზოგიერთები მრგვალდებიან და იწყებენ მიტოზურ გამრავლებას. ფიბრობლასტები პროლიფერაციას განიცდიან და ექმოტაქსიური ფაქტორების ზემოქმედებით გამაღიზიანებლისკენ გადაინაცვლებენ. დეგენერირებული ლეიკოციტებისგან განთვისუფლების შემდეგ ფიბრობლასტები უცხო სხეულის გარშემო პარალელურ რიგებად განლაგდებიან. მათი მონაწილეობით ხდება კოლაგენური ბოჭკოების გამომუშავება და ანთების დაწყებიდან 5-10 დღე-ღამის შემდეგ უცხო სხეულის გარშემო შემაერთებელქსოვილოვანი კაფსულა ვითარდება, რომელიც მდიდარია სისხლმომტანი კაპილარებით და უცხო სხეულს გარშემომცველი ქსოვილისგან იზოლაციაში აქცევს. როგორც წესი, ბიოშეთავსებადი პოლიმერული მასალის გარშემო ვითარდება თხელი შემაერთებელქსოვილოვანი კაფსულა (Carinci et al., 2013; Chaves De Souza et al., 2013; Rajshankar et al., 2013). ჰისტოტოქსიური მოქმედების მქონე პოლიმერები, იფარებიან სქელი მკვრივი კაფსულით. აღსანიშნავია, რომ შემაერთებელი ქსოვილის, მათ შორის შემაერთებელქსოვილოვანი კაფსულის წამოქმნისა და ინვოლუციის დროს (უკუგანვითარება) არსებობს უკუკავშირი კოლაგენის სინთეზსა და კატაბოლიზმს შორის (Abd-Elmeguid et al., 2013; Irshad et al., 2013; McCarthy et al., 2013; Terrizzi et al., 2013). დაზიანებისა და მწვავე ანთების დროს მაკროფაგების აქტივაციის გზით კოლაგენის დაშლას ფიბრობლასტების პროლიფერაციასა და კოლაგენის სინთეზამდე მივყავართ. უჯრედებისა და ბოჭკოების კონტაქტური ურთიერთქმედების შედეგად ფიბრობლასტების და კოლაგენის რაოდენობის მატების პარალელურად მათი ზრდა ჩერდება (Kitaura et al., 2013; Sahingur et al., 2013). ეს იწვევს უჯრედების მიერ ზრდის ინჰიბიტორების გამომუშავებას (კეილონების), ფიბრობლასტების ნაწილის დაშლას, ხოლო მეორე ნაწილის არააქტიურ ფიბროციტებად და ფიბროკლასტებად გარდაქმნას, რომლებიც კოლაგენური ბოჭკოების ფაგოციტოზსა და კოლაგენაზის სეკრეციას ახორციელებენ ანუ ხდება შემაერთებელი ქსოვილის გარდაქმნა (რემოდელაცია) და ინვოლუცია კაფსულის განლევით (De Queiroz et al., 2013; Kiyomoto et al., 2013; Lommer, 2013).

ბიოაქტიური მასალის იმპლანტაციისას კაფსულის ფორმირება გადის გრანულაციური ქსოვილის წარმოქმნის სტადიას (5-10 დღე-ღამე), ანუ ფიბრობლასტების პროლიფერაციის გარდა ხდება ახალი კაპილარების აქტიური წარმოქმნა (უფრო ხშირად ვერტიკალური მარყუჟები). ამას ხელს უწყობს ჭარბი ანთებითი რეაქცია და ქსოვილოვანი ჰიპოქსია, რაც აძლიერებს სისხლძარღვების ზრდას. გრანულაციური ქსოვილის შემდგომი მომწიფება და ფიბროზული ტრანსფორმაცია იწვევს სისხლძარღვების რეგრესს, მიოფიბრობლასტების დაგროვების გამო შემაერთებელი ქსოვილის კონტრაქციას (შეკუმშვა), კაფსულის ნაწილობრივ ინვოლუციას და გათხელებას (Herath et al., 2013; Koh et al., 2013; Mitic et al., 2013; Spinato et al., 2014).

ამრიგად, გარდაქმნის პროცესების დასრულებისა და ნაწილობრივი ინვოლუციის შემდეგ იმპლანტის გარშემო წარმოქნილი ზრდასრული შემაერთებელქსოვილოვანი კაფსულა ხასიათდება შემდეგი თვისებებით:

- შედარებით მცირე სისქით, რომლის ზომები ვარიირებს და დამოკიდებულია ტრანსპლანტის ქიმიურ შემადგენლობაზე, ფიზიკურ სტრუქტურაზე, ფორმაზე, მოცულობასა და იმპლანტის სხვა პარამეტრებზე;
- სხვა უჯრედულ ელემენტებთან შედარებით ზრდასრული ფიბრობლასტებისა და ფიბროციტების პრევალირებით (ლიმფოციტები, მაკროფაგები);
- უჯრედებთან შედარებით მატრიქსის ბოჭკოვანი ელემენტების სიჭარბით;
- კოლაგენური ბოჭკოების განივი (იმპლანტის ზედაპირის პარალელურად) განლაგებით;
- კაფსულაში სისხლძარღვების შედარებით მცირე რაოდენობით;
- კაფსულისა და იმპლანტის საზღვარზე თხელი მაკროფაგული ბარიერის არსებობით, რომელიც გიგანტურ უჯრედებსაც შეიცავს;

ასეთი სახით კაფსულას შეუძლია განუსაზღვრელი ვადით არსებობა, თუმცა არახელსაყრელი პირობების შემთხვევაში მაგ. იმპლანტის ტრავმირება, ენდოგენური

ინფექციების დართვა და სხვ., არ არის გამორიცხული ანთებითი პროცესის ახალი გამწვავება. ბიოდეგრადირებული მასალის (ბიოდესტრუქციული პოლიმერები, კოლაგენი, ხიტოზანი, ჰიდროქსიაპატიტი და სხვ.) გარშემო განვითარებულ კაფსულას სხვა ხასიათი აქვს. პირველადი მაკროფაგული რეაქცია არ დუნდება, არამედ ძლიერდება, რადგან მაკროფაგები და გიგანტური უჯრედები ფაგოციტირებას და რეზორბციას უკეთებენ ამ მასალებს (M. Gómez-Florit et al., 2014; Koh et al., 2013; Pyo et al., 2013; Virtanen et al., 2014); ბიოდეგრადაციის ხარისხიდან გამომდინარე ეს პროცესი შეიძლება გაგრძელდეს რამდენიმე დღიდან რამდენიმე წლამდე და იმპლანტის შემაერთებელი ქსოვილის ჩანაცვლებით დამთავრდეს, რომელიც თავისთავად სრულ ან ნაწილობრივ ინვოლუციას ექვემდებარება. საბოლოოდ, იმპლანტაციის ადგილზე რჩება ნაწიბური ან თავდაპირველი ქსოვილი მთლიანად აღდგება (Cassel et al., 2014; Gu et al., 2013). სხვა შემთხვევებში რეზორბირებადი იმპლანტი ასრულებს გამცილებლის (კონდუქტორის) როლს დეფექტის ადგილას სპეციალიზირებული ქსოვილის მიმართული რეგენერაციისთვის (ძვლის, მყესოვანი და სხვ.).

ქრონიკული ანთება.

მწვავე ანთების დროს მონოციტები და ლიმფოციტები დაზიანების კერისკენ მიგრირებენ. ბიომასალის ბიოშეთავსებადობის შესწავლისას ქრონიკულში გარდამავალი მწვავე ანთების მიმართ მარტივი დამოკიდებულება შეიძლება სწორი არ აღმოჩნდეს. მეტალის ბადისგან დამზადებული კამერის მეშვეობით ინ ვივო ჩატარებულმა სპეციალურმა კვლევებმა აჩვენა, რომ მონოციტების და მაკროფაგების მაღალი კონცენტრაციის პარალელურად ანთების კერაში არსებობენ დიდი რაოდენობით ჩხირბირთვიანი უჯრედები ე.ი. მიმდინარეობს მწვავე ანთებითი რეაქცია (Abuhussein et al., 2014; Ebersole et al., 2014; Mártha et al., 2013) ჩხირბირთვიანების ცხოვრების პერიოდი ხანმოკლეა (საათები-დღეები). ისინი ექსუდატიდან მაკროფაგებზე (მათი სტოცხლის ხანგრძლივობაა დღეები-კვირები) გაცილებით სწრაფად ქრებიან. დროთა განმავლობაში მაკროფაგების რაოდენობა ექსუდატში აჭარბებს სხვა ტიპის უჯრედებს. მონოციტები სწრაფად გარდაიქმნიებიან მაკროფაგებად –ჭრილობის შეხორცებასა და უცხო სხეულზე რეაქციაზე

პასუხისმგებელ უჯრედებად. შეცდომით თვლიან, რომ გრანულაციური ქსოვილის წარმოქმნა, ქრონიკული ანთების ნაწილია (Banthia et al., 2013; Brogden et al., 2013; Euzebio Alves et al., 2013; Little et al., 2014). იმპლანტი-ორგანიზმი ამ ურთიერთდამოკიდებულების უნიკალურობის გამო, უცხო სხეულზე რეაქცია უნდა განვასხვავოთ ქრონიკული ანთებისგან გრანულაციური ქსოვილის განვითარების და მომწიფების სხვადასხვა ხარისხის, მაკროფაგების, ფიბრობლასტების და კაპილარების წარმოქმნის მიხედვით. მხოლოდ ტოქსიური მასალის ხანგრძლივ გამაღიზიანებელ ზემოქმედებას მივყავართ ქრონიკულ ანთებამდე. ტერმინი “ქრონიკული დაავადება” აღნიშნავს ხანგრძლივ, მუდმივ ან რეციდიულ ანთებას ხშირად ნეიტროფილურ ლეიკოციტებთან ერთად ლიმფოციტების და პლაზმური უჯრედების მომატებული რაოდენობით. უცხო სხეულზე საპასუხო რეაქცია დროებითი გრანულაციური ქსოვილის განვითარებით და შემდგომი მისი ფიბროზულ ქსოვილად მომწიფებით ბიოშეთავსებადი მასალის შემთხვევაში შეიძლება ნორმალურ რეაქციად ჩაითვალოს. ქრონიკული ანთების დროს უჯრედული ინფილტრაციის გარდა შეინიშნება მიკროცირკულაციის (ერიტროციტების ნაკვალევი, ვასკულიტი) და იმუნური დარღვევის ნიშნები (პლაზმურუჯრედოვანი ინფილტრაცია, ფიბრინული ცვლილებები, ჰიალინოზი, გრანულაციური ქსოვილის პერსისტირებული კერები). პოტენციურად იმპლანტის გარშემო შემაერთებელქსოვილოვანი (ფიბროზული) კაფსულის არასასურველი განვითარება შემდეგში გამოიხატება :

- იმპლანტის მხრიდან არასასურველი ზემოქმედების შემთხვევაში მის გარშემო განვითარებული შემაერთებელქსოვილოვანი კაფსულის სისქე იზრდება, თუმცა მისი სისხლის მიმოქცევა არასაკმარისი რჩება, რაც ბიოქიმიური რეაქციების მეტაბოლიტების დაგროვებას იწვევს. პოლიმერების იმპლანტაციის დროს, იმპლანტის გარშემო სიმსივნის განვითარებას ხშირად სწორედ ამ ფაქტს უკავშირებენ;

- ფიბროზული კაფსულა შეიძლება კალციფიკაციას დაექვემდებაროს. ამ დროს კაფსულის შესქელება იწვევს ქვეშემდებარე ქსოვილების დაზიანებას და ტკივილს;

- არასაკმარისი სისხლის მიმოქცევის მქონე კაფსულა ხელს უწყობს იმპლანტის ინფიცირებას. ამის მიზეზია სისხლის ფორმიანი ელემენტების მიგრაციის გაძნელება და ასევე დაღუპული უჯრედების დაგროვება;

- ზოგიერთ შემთხვევაში, მაგალითად კარდიოვასკულარული პროტეზირების დროს (გულის სარქველები, სისხლძარღვების პროტეზები, ხელოვნური გულის კონსტრუქციები) შეიძლება მოხდეს კაფსულის პოლიმერული კონსტრუქციისგან გამოცალკეება, რასაც ემბოლიამდე მივყავართ (ხშირად ეს ინფიცირების დროს ხდება);

- ცუდი სისხლმომარაგებისა და არასაკმარისი ლიმფური მიმოქცევისას კაფსულაში ან პოლიმერ-კაფსულის საზღვარზე გროვდება ჰისტოტოქსიურობის გარკვეული ხარისხის მქონე პოლიმერული იმპლანტის დესტრუქციის პროდუქტები, რაც აძლიერებს ქრონიკულ ანთებით პროცესს;

უცხო სხეულზე საპასუხო რეაქციის თავისებურებები და გიგანტური უჯრედების წარმოქმნა.

უცხო სხეულზე საპასუხო რეაქციაში მონაწილეობენ ამ სხეულის უჯრედები და გრანულაციური ქსოვილის კომპონენტები: მაკროფაგები, ფიბრობლასტები და სხვადასხვა რაოდენობის კაპილარები, რაც იმპლანტის ზომებსა და ტოპოგრაფიაზეა დამოკიდებული. ტერმინი “უცხო სხეულის გიგანტური უჯრედები” იხმარება, როცა პროცესი უცხო სხეულისა და ქსოვილის გამყოფ საზღვარზე მიმდინარეობს (Dugashvili et al., 2013; França et al., 2013; N. Y. Yang et al., 2014). მიუხედავად, იმისა რომ ბიომასალა ბიოშეთავსებისთვის ვარგისია, მისგან დამზადებული კონსტრუქციის ფორმა მოქმედებს ქსოვილების საპასუხო რეაქციაზე. ხელოვნური ორგანოს, სამედიცინო მოწყობილობის, პროტეზის ან მასალის ფორმა და ტოპოგრაფია განსაზღვრავს როგორ მიმდინარეობს საპასუხო რეაქცია უცხო სხეულზე და ამ პროცესში უჯრედების ჩართულობას (Machavariani et al., 2011). თუ მასალა ბიოშეთავსებადია, მაშინ ადგილობრივი რეაქცია დამოკიდებულია მასალის ზედაპირულ თვისებებზე, იმპლანტის ფორმაზე, იმპლანტის მოცულობასა და ბიომასალის ზედაპირის ფართობს შორის შეფარდების სიდიდეზე.

მაგალითად, ქსოვილოვანი (ფოროვანი) ნაკეთობებისთვის, რომელთა ზედაპირის რეალური ფართობის სიდიდე საკმაოდ მნიშვნელოვანია, იმპლანტაციის ადგილას მაკროფაგებისა და უცხო სხეულის გიგანტური უჯრედების ფარდობა უფრო მაღალი იქნება, ვიდრე გლუვი ზედაპირის მქონე მასალისგან დამზადებული იმპლანტების დროს. ამ ბოლოსთვის დამახასიათებელია მაკროფაგების ფენა, რომლის სისქე 1-2 უჯრედის სისქის ტოლია, ფიბრობლასტების რამდენიმე რიგი, მიოფიბრობლასტები და კოლაგენური ბოჭკოები (Berishvili et al., 2006; Djibuti et al., 2008; G. Menabde et al., 2009; G. T. Menabde et al., 2009). ეს სხვაობა განსაზღვრავს ფორმირებადი გრანულაციური ქსოვილის განვითარების ხარისხს. უცხო სხეულზე ნორმალური საპასუხო რეაქცია შეიძლება გრძელდებოდეს ორგანიზმში იმპლანტის არსებობის მთელი პერიოდის განმავლობაში. თუმცა, ამ რეაქციაში მონაწილე კომპონენტები შეიძლება შეიცვალოს (С Островский А.В. 2002; Сенников А.В. и др. 1999) მაგალითად, უხეში ზედაპირის მქონე იმპლანტის გარშემო მაკროფაგებისა და უცხო სხეულის გიგანტური უჯრედების რაოდენობის მომატების მიუხედავად, ქვეშ მდებარე ქსოვილებში ხდება შემაერთებული ქსოვილის უჯრედების პროლიფერაცია, რომელსაც ფიბროზული კაფსულის ჩამოყალიბებამდე მივყავართ.

მრავალბირთვიანი გიგანტური უჯრედების წარმოქმნაში (უცხო სხეულის გიგანტური უჯრედები) მაკროფაგები მნიშვნელოვან როლს ასრულებენ. დადგენილია, რომ უცხო სხეულის გიგანტური უჯრედების წარმოქმნა ხდება იმპლანტირებული მასალის ზედაპირზე ან კაფსულაში მისი შემადგენელი ნაწილების გარშემო ადგეზირებული მაკროფაგების ციტოპლაზმური შერწყმის გზით (Соловьев М.М. и др. 1992; Угрин М.М. 2004; Cvikl, Watzinger et al. 2005; Cvikl, Kapral et al. 2004) აქედან გამომდინარე უჯრედების კონტაქტი რეალური ხდება და როდესაც მაკროფაგი კონტაქტში მოდის სხვა უჯრედთან, მათი უჯრედული მემბრანები შეიძლება გაერთიანდნენ და წარმოქმნან ერთი დიდი მრავალ-ბირთვიანი უჯრედი. ამას წინ უსწრებს მეზობელი უჯრედების ციტოპლაზმური წანაზარდების ურთიერთჩაზრდა – ინტერდიგიტარული შეერთება. ამის შედეგად წარმოქმნილი უჯრედის ზომა ან

მოცულობა უცხო სხეულის გიგანტური უჯრედების წარმომქმნელი მაკროფაგების რაოდენობის პროპორციული უნდა იყოს. აღსანიშნავია, რომ ზოგიერთი ავტორის მონაცემებით (Ewers, Tomasetti et al. 2004; Ewers, Köhnke et al. 2004; Ewers R. 2005;) უცხო სხეულის გიგანტური უჯრედები უჯრედის გაყოფის გარეშე შეიძლება მაკროფაგის ბირთვის გაყოფითაც წარმოიქმნას, ან ეს პროცესები ერთმანეთის პარალელურად მიმდინარეობდეს.

ანთებასა და კაფსულის წარმოქმნაზე მომქმედი ფაქტორები.

მწვავე, ქვემწვავე და ქრონიკული ანთების აქტივაცია, რომელიც კავშირში იმყოფება ბიომასალის სახეობათან, დამოკიდებულია შემდეგ ფაქტორებზე:

1. ფაქტორები რომელსაც იმპლანტის მასალა განსაზღვრავს;

- იმპლანტის ქიმიური შემადგენლობა;
- იმპლანტის დაბალმოლეკულური შენაერთები;
- იმპლანტის სპეციალური დანამატები;
- იმპლანტის დესტრუქციის პროდუქტები;
- იმ მასალის ფიზიკო-ქიმიური თვისებები რისგანაც დამზადებულია იმპლანტი;
- მორფოლოგიური თავისებურებები;
- ჰიდროფილურობის ხარისხი;
- ზედაპირული მუხტი;
- ბიოლოგიური თვისებები;
- იმუნოგენურობა;

2. ნაკეთობის განმსაზღვრელი ფაქტორები;

- ტექნოლოგიური პროცესის დროს მიღებული დეფექტები;

- იმპლანტირებული ნაკეთობის კონფიგურაცია;
- ექსპლუატაციის დროს წარმოქნილი მიკრო ნახეთქები;
- იმპლანტაციის ადგილი;

ძირითად ფაქტორებს შეიძლება მივაკუთნოთ იმპლანტის შემადგენელი მასალის ქიმიური და ფიზიკური თვისებები, რომელიც გავლენას ახდენს ანთებითი პროცესის მიმდინარეობაზე. ეს თვისებები მნიშვნელოვნად მოქმედებს მაკროფაგების და უცხო სხეულის გიგანტური უჯრედების რაოდენობაზე და იმპლანტაციის ველში ამ უჯრედების თანაფარდობაზე, ეს კი ანთებითი და კაფსულის წარმოქმნის პროცესების მიმდინარეობის განმსაზღვრელი ფაქტორია. ბოლო პერიოდში გამოჩნდა ნაშრომები, რომელიც შეისწავლის თითოეული ფაქტორის ზემოქმედებას ანთებით პროცესზე. ამ მიზნით ექსპერიმენტები ტარდება სპეციალურად სინთეზირებულ (ან მოდიფიცირებულ) მასალებზე ერთი ცვალებადი პარამეტრით. მაგალითად, სხვადასხვა ჰიდროფილობის ხარისხის მქონე მასალის შესაქმნელად ხშირად გამოიყენება პოლიურეთანები უხეში და რბილი სეგმენტების სხვადასხვა თანაფარდობით. ანთებით პროცესში იმპლანტირებული ნიმუშის ზედაპირის მორფოლოგიური წილის, მასზე მიკრო ნახეთქების არსებობის, ტექნოლოგიური დეფექტების დასადგენად, მასალაზე წინასწარ მექანიკურ ზემოქმედებას ახდენენ (გაჭიმვა, ციკლური დატვირთვა), ტექნოლოგიურ რეჟიმებს მიზანმიმართულად ცვლიან და ა. შ. უშუალოდ ანთების დასაწყის სტადიაზე ბევრი ფაქტორი მოქმედებს, ამიტომ პირველად შედარებით შეფასებას იმპლანტაციის ადრეულ ვადებში - ერთ კვირამდე - ახდენენ. დაბალმოლეკულური შენაერთები, რომლებიც ადვილად გამოირეცხება ანთებითი პროცესის პირველ ფაზაზე ანუ ლეიკოციტარულზე- მოქმედებს. ამ შენაერთების ხასიათიდან გამომდინარე ეს ფაზა შეიძლება დაითრგუნოს ან გადავიდეს ქრონიკულში. ამასთან დაკავშირებით ჩნდება ანთებითი პროცესის მაინჰიბირებელი და რეგენერაციის მასტიმულირებელი სპეციალური დანამატების შერჩევის შესაძლებლობები. J. Anderson-ის ნაშრომებში ნაჩვენებია, რომ მექანიკური დატვირთვაც ასევე მოქმედებს მასალის ზედაპირზე მაკროფაგების ადგეზიაზე და უცხო სხეულის გიგანტური უჯრედების

შერწყმაზე ინ ვივო ნაჩვენებია, რომ მაკროფაგების საწყისი სიმკვრივე და უცხო სხეულის გიგანტური უჯრედების ჩამოყალიბებაში მონაწილე მაკროფაგების რაოდენობა დატვირთვაზე არ არის დამოკიდებული (Turhani, Watzinger, et al., 2005; Turhani, Weißenböck, et al., 2005; Ewers R. Wagner A. et al., 2005). თუმცა, იმპლანტირებული მასალის დაჭიმვა იწვევს უჯრედების შერწყმის სიჩქარის გაზრდას უცხო სხეულის გიგანტური უჯრედების სიმკვრივის შემდგომი ცვლილების გარეშე. შესაძლებელია, რომ მაკროფაგების ფუნქციაზე დაჭიმვა უშალოდ არ მოქმედებს და ცალკეული ცვლილებები მექანიკური დატვირთვის შედეგად მასალის ფიზიკური სტრუქტურის დარღვევითაა გამოწვეულია. პოლიმერული ნაკეთობების ძირითადი შემადგენლობის დანამატები უცხო სხეულის გიგანტური უჯრედების წარმოქმნის კინეტიკურ პარამეტრებზე ზემოქმედებენ. ასე მაგალითად, ანტიოქსიდანტის დამატება (მაგ. Santowhite®) უცხო სხეულის გიგანტური უჯრედების წარმომქნელი მაკროფაგების პირველად ადგეზიას და უჯრედების შეწებების სიჩქარეს ამცირებს, რასაც უცხო სხეულის გიგანტური უჯრედების მცირე სიმკვრივემდე მივყავართ და პირიქით, ქაფის საწინააღმდეგო ნივთიერების (Methacrol®) დამატება უცხო სხეულის გიგანტური უჯრედების წარმოქმნელი მაკროფაგების საწყის სიმკვრივეს და უჯრედების შეწებების სიჩქარეს რამდენადმე ზრდის, რაც მასალის ზედაპირზე მათ დაგროვებას უწყობს ხელს. თუმცა, იგივე ავტორების ადრეულ ნაშრომებში (Gottlow, 1993) მითითებულია, რომ ამ ნივთიერების (Methacrol®) დამატება უცხო სხეულების გიგანტურ უჯრედების ზომასა და სიმკვრივეზე არ მოქმედებს. ანთებით პროცესზე მომქმედი მნიშვნელოვანი ფაქტორია მასალის სტრუქტურა: გლუვი, ტექსტურირებული, ფოროვანი და სხვ. კვანძებს შორის ცვალებადი მანძილის მქონე ფოროვანი პოლიტეტრაფტორეთილენის კანქვეშა იმპლანტაციის დროს აღმოჩენილი იქნა კავშირი ამ პარამეტრებსა და შემაერთებელქსოვილოვანი კაფსულის წარმოქმნას შორის (Ong et al., 1998; Turhani, Watzinger, et al., 2005). იგეგმებოდა პირდაპირი კორექცია ფორების ზომას, უჯრედებსა და შესაბამისად ანთების პროცესს შორის, თუმცა კვანძებს შორის 60 მკმ მანძილის შემთხვევაში იმპლანტირებული ნიმუშის გარშემო მოზრდილი კაფსულა უფრო მოკლე ვადაშიც ყალიბდებოდა. არ არის გამორიცხული ქსოვილოვან პოლიტეტრა

ფთორეთილენში (სინთეზური ქსოვილი) ფიბრილებს შორის მანძილის როლი ინკაფსულაციასა და უჯრედების შესაძლებელ მიგრაციაში. დადგენილია ქსოვილის რეგენერაციისთვის ფართოდ გამოყენებადი, კრისტალობის სხვადასვა ხარისხის (13-დან 37%-მდე) მქონე, პოლილაქტიდის ბიოდეგრადაციული მასალის ფირფიტების ზეგავლენა ჰეპატოციტების და ფიბრობლასტების რეაქციაზე (Kublashvili et al., 2006). პოლილაქტიდის ყველა ნიმუშზე ჰეპატოციტები ლებულობდნენ სფერულ ფორმას, მაგრამ უფრო კრისტალურ აპკებზე ეს პროცესი შედარებით სწრაფად მიმდინარეობს. აგრეთვე კრისტალურ ნაკეთობებზე ფიბრობლასტების ზრდის სიჩქარე დაბალი კრისტალიზაციის ხარისხის მქონე ნაკეთობებთან შედარებით მაღალი იყო. ამგვარად, ტექნოლოგიური პროცესებს, რომელსაც თან ახლავს მასალის არაკონტროლირებადი ზედაპირული და მოცულობითი ცვლილებები, შეუძლიათ შეცვალონ მასალის ბიოშეთავსებადობა. პოლიმერული მასალის ზედაპირული მუხტის ანთებით პროცესში მონაწილეობის დონის შესასწავლად გამოყენებული იქნა პოლიურეთანი, რომლის უარყოფითი მუხტი პოლიმერის სტრუქტურაში 10, 20 და 30% სულფოჯგუფების შეყვანის მიხედვით ვარირებდა (Dugashvili et al., 2013; Nerobeev et al., 1992). კურდღლებს კუნთებში 2-დან 12-კვირამდე ვადებში ფირფიტის ფორმის ნაკეთობის იმპლანტს უდგამდნენ. იმპლანტის ამოღების შემდეგ აკეთებდნენ ახლომდებარე ქსოვილების მორფოლოგიურ და იმუნოლოგიურ ანალიზს, გამოყოფდნენ სხვადასხვა ტიპის უჯრედებს (მაკროფაგებს, ნეიტროფილებს, ლიმფოციტებს) და Citokin TNFA-ს. აღმოჩნდა, რომ ადრეულ ვადებში ყველა იმპლანტის გარშემო მაკროფაგები და ნეიტროფილები იყრიან თავს. ამავდროულად, ნეიტროფილური ინფილტრაცია იმ მასალის გარშემო, რომელიც 20% სულფოჯგუფს შეიცავს გაცილებით ნაკლებია. მე-12 კვირისთვის ყველა სახის იმპლანტების შემთხვევაში ანთების კერიდან ნეიტროფილები ქრებოდა. ზედაპირის უარყოფითი მუხტი მნიშვნელოვან ზეგავლენას ახდენს ნეიტროფილების და მაკროფაგების აქტივაციაზე, ხოლო მისი ცვლილება ძირითადად ანთების ადრეულ სტადიაზე ზემოქმედებს. საკამათო რჩება საკითხი ანთების მიმდინარეობაზე იმპლანტაციის ადგილის ზეგავლენის შესახებ. დადგენილია ექსპერიმენტში ცხოველებზე, რომ კანქვეშ და კანქვეშა ცხიმოვან ქსოვილში მოთავსებული

პოლიტეტრაფტორეთინელის (PTF) ნაკეთობის იმპლანტაციიდან 5 კვირის შემდეგ იმპლანტის გარშემო წარმოქმნილი ფიბროზული კაფსულის სხვადასხვა სახე (Kipiani et al., 2007; Sakandelidze et al., 2010) კანის ქვეშ იმპლანტაციისას გარემომცველი ქსოვილების ჰისტოლოგიურმა შეფასებამ გვიჩვენა იმპლანტის გარშემო მკვრივი ფიბროზული კაფსულა, ხოლო ცხიმოვან სხეულში იმპლანტაციისას ინკაფსულაციის პროცესი უფრო ნელა მიმდინარეობდა. თუმცა სისხლძარღვების სადინრების და მუცლის კედლის აღსადგენად პოლიტეტრაფტორეთინელის პროტეზის გამოყენებისას აჩვენეს, რომ იმპლანტაციის ადგილი პროცესზე გავლენას არ ახდენს (Rud'ko et al., 1989; Nemsadze O. 1980). ბიოლოგიური წარმოშობის მასალისთვის (კოლაგენი, ელასტინი, კერატინი, ცელულოზა და სხვ.), ასევე ქსოვილოვანი იმპლანტებისთვის (აუტო, ალო და ქსენოქსოვილები), ზემოთ ჩამოთვლილი ფაქტორების გარდა მნიშვნელობა აქვს იმუნურ თვისებებს. რაც უფრო მაღალია ქსოვილოვანი ცილების ანტიგენური აქტიურობა, მით უფრო მაღალია იმპლანტისა და რეციპიენტის ორგანიზმის იმუნური შეუთავსებადობა, მით მკვეთრია ქსოვილოვანი რეაქცია, “იმპლანტის მოცილების რეაქციამდეც” კი. თუმცა, მასალის იმუნოგენური თვისებები შეიძლება შევამციროთ შემდეგი გზებით:

- ბიომასალის ანტიგენური დეტერმინანტების დამშლელი ფერმენტებით ან სხვა სახის დამუშავებით;
- შესაკავშირებელი აგენტების გამოყენება (ფორმალდეჰიდი, გლუტარალდეჰიდი, ეპოქსიშენაერთები და სხვ), რომლებიც დამატებით მოლეკულათშორის კავშირებს წარმოქმნის. ასეთი მეთოდებით შესაძლებელი ხდება ქსოვილოვანი რეაქციის აქტივობის და იმპლანტის უჯრედული რეზორბციის სიჩქარის შემცირება;

სეპტიკური ანთება (ინფექცია)

იმპლანტირებული ნაკეთობის კონსტრუირების, წარმოების ტექნოლოგიასა და ქირურგიული ტექნიკის სრულყოფაში მიღწეული წარმატებების მიუხედავად ინფექცია რჩება ერთერთ სერიოზულ და ზოგჯერ ფატალურ გართულებად იმპლანტაციის დროს. ინფექციური გართულებების სიხშირე დამოკიდებულია იმპლანტაციის ადგილზე,

იმპლანტის კონფიგურაციაზე და ბიომასალის ტიპზე. მუდმივი და მთლიანი იმპლანტებისთვის ან პროთეზებისთვის სეპტიკური ანთებების სიხშირე შეადგენს რამდენიმე პროცენტს, ხოლო დროებითის ან კანქვეშ ნაწილობრივ იმპლანტირებულებისთვის ინფექციური გართულებების რაოდენობა რამდენიმეჯერ იზრდება. იმპლანტის ზონაში შეიძლება აღმოვაჩინოთ შემდეგი მიკროორგანიზმები: სტაფილოკოკები, ენტეროკოკები, სტრეპტოკოკი, ანაერობული მიკროფლორა და მრავალი სხვ. იმ ნაკეთობის იმპლანტაციისას, რომლის შემადგენლობაში შედის პოლიმერული მასალა, ხშირად გვხვდება ეპიდერმული სტაფილოკოკი. ასეთი იმპლანტებია: სისხლძარღვოვანი პროთეზები, ხელოვნური გული, ხელოვნური მყესები და იოგები. მეტალის, კერამიკის, რბილი ქსოვილების ენდოპროთეზის იმპლანტაციისას ოქროსფერი სტაფილოკოკი არის ძირითადი პათოგენი. პოლიმერის შემცველი მასალის ინფიცირებისას ოქროსფერი ეპიდერმალ სტაფილოკოკი შედარებით იშვიათად გვხვდება. ოსტეომიელიტის დროს, როდესაც სუბსტრატად დაზიანებული ან ნეკროზული ძვალი გვევლინება ოქროსფერი სტაფილოკოკი ამიოთესება (Negri et al., 2015; Nemsadze O., 1977) ვარაუდობენ, რომ ზოგიერთი ბიომასალა გარკვეული პირობების არსებობისას ხელს უწყობს ჩანერგილი მიკროორგანიზმების გამრავლებას და ამით მას შეუძლია ინფექციის განვითარების პროვოცირება.

ბაქტერიების კოლონიები სუბსტრატს უკავშირდებიან კომპლექსური მაკრომოლეკულური შრის მეშვეობით, რაც განსაზღვრავს მათი გავრცელების სიჩქარეს. ამ ურთიერთკავშირის მგრძნობელობის და შერჩევითობის ხარისხი ძალიან მაღალია. ქიმიური რეაქტიულობის გაზრდას, ზედაპირზე ახალი მაკრომოლეკულების ადსორბციას, ბიომასალისგან გამოთავისუფლებული თავისუფალი იონების არსებობას შეუძლიათ დააჩქარონ ბაქტერიული მეტაბოლური პროცესი, რაც პოლისაქარიდების პროდუცირების სიჩქარის მატებაში, ახალი კოლონიების და ბაქტერიებით დაინფიცირების შემდეგ, სუბსტრატებზე ბიოაპკის წამოქმნაში გამოიხატება. ადგილობრივ ბაქტერიებს სისხლთან კონტაქტის დროს შეუძლიათ გამოიწვიონ ფიბრინის ლოკალური წარმოქმნა, რაც ბაქტერიებს მოცირკულირე ანტისხეულების, ფაგოციტებისა და

ანტიბიოტიკების ზემოქმედებისგან იცავს (Calvo-Guirado et al., 2015; Payer et al., 2015) თითქოს ბაქტერიების კოლონიების ზედაპირზე გამრავლებას დრამატული ხასიათი აქვს, თუმცა ბიომასალის ზედაპირზე ბაქტერიების ზრდის ბევრმა ექსპერიმენტულმა ანალიზმა უჩვენა, რომ ეს ვარაუდი ყოველთვის არ არის მართებული. ბიომასალის ზედაპირზე ბაქტერიების კოლონიის ზრდის შემაჩერებლ ერთერთ ფაქტორად იმპლანტის გარემომცველ გარემოში ბაქტერიების მოცულობაში დესორბცია და მათ მიერ აქტიურობის დაკარგვა ითვლება.

სხვადასხვა ბიომასალის იმპლანტებზე ქსოვილოვანი რეაქციის თავისებურებანი

ამ ნაწილში წარმოდგენილია სხვადასხვა მასალის იმპლანტაციაზე ქსოვილოვანი რეაქციის ჰისტოლოგიური და ჰისტოქიმიური შესწავლისას მიღებული შედეგები, რომელიც A.B. Shehter-ის მრავალწლიან გამოცდილებას ეყრდნობა (Broekema et al., 2014; Mattheos et al., 2014; Suzuki & Bronstein, 2013; Vandeweghe et al., 2014). სისხლძარღვების სინთეზური პროთეზების (არტერიული ან ვენური) იმპლანტაციისას საერთო კანონზომიერებაა;

- შიდა და გარეთა ფიბრინული საფარის განვითარება;
- ანთებითი რეაქცია გარემომცველ ქსოვილებში;
- პროთეზის გარშემო გრანულაციური ქსოვილის ფორმირება და შემაერთებელქსოვილოვანი კაფსულის განვითარება;
- პროთეზის ფოროვანი ზედაპირის არსებობის შემთხვევაში შემაერთებელი ქსოვილის და სისხლძარღვების ფორმებში ჩაზრდა;
- ფიბრობლასტების მიერ შიდა ფიბრინული საფარის და შიდა შემაერთებელქსოვილოვანი კაფსულის (ნეოინტიმა) განვითარება, სადაც მუდმივად ხდება ენდოთელიალური საფარის და ნაწილობრივ გლუვი კუნთების და ელასტიური ბოჭკოების რეგენერაცია;
- გამოხატული ანთებითი პროცესი;

- ფიბრინის ორგანიზაციის სიჩქარე,
- პროთეზის ძაფების გარშემო მაკროფაგულ-გიგანტურუჯრედოვანი რეაქცია;
- რეგენერაციის ხარისხი;
- მოგვიანებითი დისტროფიული ცვლილებების არსებობა (მათ შორის კალციფიკაცია და ძვლოვანი მეტაპლაზია)

ქრონიკული ანთება დამოკიდებულია რიგ ფაქტორებზე:

- პროთეზის სიგრძესა და დიამეტრზე;
- პროთეზის მასალის ქიმიურ შემადგენლობასა და მოდიფიცირებულ საფარველზე (პოლიამიდები, პოლიპროპილენები, პოლიტეტრაფთორეთილენები, პოლიურეთანები, კოლაგენი, ნახშირბადოვანი საფარველი) და სხვ.
- სტრუქტურები (ფოროვნება, ბუსუსოვნება, გოფირება, ქსოვილოვანი, ნაქსოვი თუ მონოლითური პროთეზი);
- მასალის ბიოდესტრუქციის ხარისხზე;
- საპროთეზე ველის ინფიცირებაზე;
- იმპლანტაციის ადგილას სისხლმომარაგებაზე (არტერია, ვენა, სისხლძარღვის კალიბრი და სხვ. ფაქტორებზე);

იმ სისხლძარღვოვანი ქსენოტრანსპლანტების გამოყენება, რომლებსაც ფერმენტული დამუშავებით უჯრედებს და იმუოგენურ ცილებს აცლიან (მხოლოდ სისხლძარღვის კოლაგენურ-ელასტიური კარკასი რჩება) გაცილებით ამცირებს ანთებით რეაქციას დაუმუშავებელ ქსენოსისხლძარღვებთან და ჰომოტრანსპლანტატებთან შედარებით (Forbes-Haley & King, 2013; Y.-K. Kim et al., 2013; Moghaddam et al., 2014). ამავდროულად, ხდება ბიოპროთეზის თრომბოზის პროფილაქტიკა. თუმცა ამ დროს ყალიბდებოდა გარეგანი კაფსულა და ნეოინტიმა და ტრანსპლანტის შუა შრის გარდაქმნაც ნელა მიმდინარეობდა. ქსოვილოვანი რეაქციის და იმპლანტის ფუნქციის მის სტრუქტურაზე

დამოკიდებულების სხვა მაგალითია სარძევე ჯირკვლის სილიკონის ენდოპროთეზით პლასტიკის დროს ექსპერიმენტული კვლევა და კლინიკო-მორფოლოგიური დაკვირვება (J.-H. Kim et al., 2013; Yoo et al., 2014; Yoon et al., 2013). სამედიცინო დანიშნულების სილიკონი იწვევს ზომიერ ანთებით რეაქციას, რომლის აქტიურობა სილიკონის გელიდან ტოქსიური დაბალმოლეკულური ოლიგომერების (დიმეთილსილოქსანები) ექსტრაციის შემდეგ მცირდება (Draenert et al., 2013; J. C. Park et al., 2012; Shakhov et al., 2012). სუსტი ნეიტროფილური რეაქცია იცვლება ზომიერი მაკროფაგურით, უცხო სხეულის გიგანტური უჯრედების მცირე რაოდენობით, ფიბრობლასტების პროლიფერაციით და თხელი ორშრიანი კაფსულის ფორმირებით, რომლის შიდა ფენაზე ჭარბობს კონტრაქტული მიოფიბრობლასტები. ჩვენი მონაცემებით ზუსტად ისინი განსაზღვრავენ კაფსულის მტკივნეულ კონტრაქტურას 25% პაციენტებში, რომლის დროსაც იმპლანტის მომჭერი კაფსულა ცვლის მკერდის ფორმას. პაციენტების ნაწილს კაფსულის ჭარბი ფიბროზი ქრონიკული ანთების გავლენით უვითარდებათ, რომელიც ინფექციას, ჰემატომას და გარსიდან გელის დიფუზიას უკავშირდება (Kung et al., 2011; D. W. Lee et al., 2012; Palma et al., 2006; D. S. Park et al., 2010). მიოფიბრილების შრე არ ვითარდება ტექსტირებული ზედაპირის მქონე პროთეზების გამოყენებისას. ამ დროს ფიბროზული კონტრაქტურა მკვეთრად მცირდება, რადგან ქრება პროთეზის ქსოვილებზე ზეწოლის ცალმხრივად მიმართული ვექტორი, რომელიც გლუვზედაპირიანი პროთეზების გამოყენებისას აღიძვრება (Block & Kaleem, 2014; Ghahroudi, 2013; Jensen, 2013). სტომატოლოგიურ და ძვლოვან ქირურგიაში გამოყენებული მჭიდრო აკრილის პოლიმერებზე ქსოვილოვანი რეაქცია, დაკავშირებულია პოლიმერიზაციის ხარისხთან. რაც უფრო დაბალია პოლიმერიზაციის ხარისხი (ე.ი. პოლიმერში დაბალმოლეკულური ტოქსიური ნაერთები მეტი რაოდენობითაა), მით უფრო მაღალია ანთებითი რეაქციის აქტივობა და ხანგრძლივობა და შემაერთებელი კაფსულის სისქეც უფრო მეტია (Uchiyama et al., 2013). “ზეკრიტიკულ გაზოვან ნიადაგში” (გაზი მაღალი წნევის ქვეშ იძენს სითხის თვისებებს და სრულად ამორებს გახსნილ ნივთიერებებს) ექსტრაქციის თანამედროვე მეთოდებით ტოქსიური ნივთიერებების მოშორება შესამჩნევად ამცირებდა ქსოვილოვანი რეაქციის აქტივობას (Basegmez et al., 2013; Huang et al., 2014; Johnson & Di Pietro, 2013;

Kumar et al., 2013). სხვადასხვა მეტალების, მათი შენაერთების და მეტალოკერამიკის იმპლანტაციისას ანთებით-რეპარაციული პროცესი დამოკიდებულია მათში ნაერთების არსებობაზე, მეტალების ბიოშეთავსებადობაზე და მათი ზედაპირის თვისებებზე, საკერავ მასალის (კეტგუტი, კოლაგენი, აბრეშუმი, პოლიმერული ძაფები, და სხვ.), ბიოდეგრადაციის ხარისხზე. თანამედროვე სინთეტიკური საკერავი ძაფების გამოყენებისას ეს რეაქცია გაცილებით სუსტია. ჰიდროქსიაპატიტის მასალის იმპლანტაციამ (ძვლოვანი ფირფიტისთვის და სტომატოლოგიაში) გვიჩვენა, რომ ანთებითი, მაკროფაგული, გიგანტურუჯრედოვანი რეაქციები და მაკროფაგული რეზორბციის სიჩქარე დაკავშირებულია:

- მასალის ქიმიურ სისუფთავესთან;
- მის ფიზიკურ თვისებებთან: არაგამომწვარი ან კერამიკული გრანულები;
- მასალის კრისტალიზაციის ხარისხთან.
- მასალის სტრუქტურასთან;

ქსოვილოვანი რეაქციის დემონსტრირება კარგად ხდება გამლღვალი, დაწმენდილი, შემდეგ დალექილი კოლაგენისგან დამზადებულ სხვადასხვა სამედიცინო ნაკეთობებზე (Ahn et al., 2012; Chan et al., 2013; Jo et al., 2013). ყველა ეს იმპლანტები რეზორბცირდებიან მაკროფაგებისა და უცხო სხეულის გიგანტური უჯრედების მიერ და ჩაინაცვლებიან შემაერთებელი ქსოვილით, თუმცა ქსოვილოვანი რეაქციის აქტიურობა და რეზორბციის სიჩქარე დამოკიდებულია ორ ძირითად ფაქტორზე: მოლეკულათშორისი კავშირის ხარისხზე (დუბლენია) და ფიზიკურ ფორმაზე (აპკი, ღრუბელი, თექა, ფხვნილი, გელი და სხვ.). რაც უფრო მეტია ქსოვილთან შეხების ზედაპირი, მით უფრო ძლიერია რეაქცია და მასალა უფრო ჩქარა გაიწოვება, რაც დანიშნულების მიხედვით პროცესის დროის ფართო დიაპაზონში მოდელირების საშუალებას იძლევა (Chiapasco et al., 2013; García-Díez et al., 2013; Moghaddas et al., 2012; Kulakov et al., 2013). ყველაზე სუსტი ქსოვილოვანი რეაქცია და ვარგისიანობის ხანგრძლივი ვადა აქვს კოლაგენური გელისგან დამზადებულ იმპლანტს, რომელიც რბილი ქსოვილების აპლასტიკისა და ღრუების შესავსებად გამოიყენება

(Capote-Moreno et al., 2013; Castagna et al., 2013). ამ მიზნით გამოიყენება ჰიდროფილური პოლიაკრილამიდური გელი პოლიმერის განივი ჯაჭვებით და 95% წყლის შემცველობით. მასზე ქსოვლოვანი რეაქცია უმნიშვნელო აღმოჩნდა, ნეიტრიფილური და ფიბრობლასტური რეაქციები მეტისმეტად სუსტია, კაფსულა კი ოდნავ შესამჩნევია. გელის მაკროფაგებით რეზორბცია და მისი ჩანაცვლება ფიბრობლასტებით ძალიან ნელა მიმდინარეობს მხოლოდ კაფსულის მახლობელ შრეში. თუმცა გელში მოლეკულების ჯაჭვებს შორის შედარებით სუსტი კავშირების დროს, უჯრედების ჩაზრდა და გელის რეზორბცია მნიშვნელოვნად ძლიერდება. ამრიგად, კოლაგენის და პოლიაკრილამიდური გელის იმპლანტაციისას ქსოვილოვანი რეაქციის აქტიურობა უფრო მისი სტრუქტურით განისაზღვრება ვიდრე ქიმიური შემადგენლობით .

მიმდინარე ლიტერატურული მონაცემები გვიჩვენებენ, რომ დღევანდელ დღეს სულ უფრო და უფრო იზრდება ყურადღება აღნიშნული პრობლემის მიმართ. ამავდროს, ერთ-ერთ გადაუჭრელ პრობლემად რჩება მკურნალობის შედეგების შენარჩუნება და საკმაოდ ხშირი და მრავალფეროვანი გართულებების თავიდან აცილება.

დეცელულარიზირებული ძვლის მატრიქსის გამოყენების პერსპექტივა სტომატოლოგიურ პრაქტიკაში

ატროფიის, ტრავმის, სიმსივნის, თანდაყოლილი დეფორმაციების, პარადონტის დაავადებებისა და ყბის პარანევრალური კისტების მიზეზით განვითარებული ყბა-სახის დეფექტების ქირურგიული მკურნალობის ეფექტურობა დამოკიდებულია ძვლოვანი ქსოვილის რეგენერაციის უნარზე, რომელიც ხშირად ინფიცირებული ქრილობის პირობებში, მიკროცირკულაციის დარღვევისა და ქსოვილების ჰიპოქსიის ფონზე მიმდინარეობს.

მიღების წყაროს მიხედვით ძვლოვანი ტრანსპლანტები კლასიფიცირდება: აუტოგენური, ალოგენური, ქსენოგენური და ალოპლასტიკური ანუ სინთეტიკური. ოსტეოპლასტიური მასალების კლასიფიკაცია ქიმიური სტრუქტურის მიხედვით: ჰიდროქსიაპატიტის საფუძველზე (ოსტეოგრაფი/LD, ოსტეოგრაფი/D, ოსტეოგრაფი/N,

პერმარიჯი, ინტერპორი, ოსტიმ-100, BioOss, ოსტეომინი, ბიოგენი); ტრიკალციფოსფატის საფუძველზე: (Cerasorb, KSI, Bioresorb, Ossaplast, Ceros, Biogran, Poresirb – TCP); კალციუმის სულფატის საფუძველზე (კაპსეტი); კოლაგენის საფუძველზე (Navigraft, Targobone, Colloss, Tutodent, Ossix); ჰიდროქსიაპატიტის და ტრიკალციფოსფატის საფუძველზე (Frios, Algipore); ჰიდროქსიაპატიტის და კოლაგენის საფუძველზე (სტიმულოსი, ბიომატრიქს-იმპლანტი, გაპკოლი, პაროდონკოლი, კოლაპანი); ჰიდროქსიაპატიტის, ტრიკალციფოსფატის და კოლაგენის საფუძველზე (ჰიდროქსიაპოლი, კოლაპოლი); კოლაგენისა და ჰლუკოზამინგლიკანების საფუძველზე (ალომატრიქს-იმპლანტი); ჰიდროქსილაპატიტის, კოლაგენისა და ჰლუკოზამინ-გლიკანების საფუძველზე (ოსტეომატრიქსი, ბიომატრიქსი, ბიოიმპლანტი); რძე მჟავას და ჰლუკონ მჟავას პოლიმერების საფუძველზე (Fisiograft, EpiGuid, Gore Resolut, Gore Osseoquest); ჰიდროქსიაპატიტის და სინთეტიკური პეპტიდის საფუძველზე: (PepGen P- 15); მორფოგენეტიკური ცილების საფუძველზე (BMP-7, rhBMP-2). მასალის ოსტეონდუქციური ხარისხი, შეიძლება დამოკიდებული იყოს მისი მიღებისათვის გამოყენებული ბიოტექნოლოგიური პროცესის თავისებურებაზე.

ყველა აღნიშნული ტრანსპლანტატი უნდა აკმაყოფილებდეს შემდეგ მოთხოვნებს: ა) სრულად უნდა ავსებდეს დაზიანებულ ძვლოვან ქსოვილს და ხელს უშლიდეს დეფექტის ფართობის ზრდას (ოსტეონდუქციური ფუნქცია); ბ) მასალას არ უნდა ახასიათებდეს ისეთი ნაკლოვანებები როგორც არის დამზადების რთული პროცესი, დეგრადაციის დაბალი სიჩქარე და ანთების საწინააღმდეგო მოქმედება. მათი გამოყენებისას არ უნდა აღინიშნებოდეს ისეთი გართულებები, როგორც არის შეხორცებითი პროცესის გახანგძლივება, ძვლოვანი ქსოვილის დაჩირქება და იმპლანტირებული მასალის მოცილება. იმპლანტირებული მასალა ხელს უნდა უწყობდეს ოსტეოციტების ფორმირების ინციაციას და ბიოინტეგრაციას. გარდა ამისა იმპლანტს უნდა გააჩნდეს ბიოშეთავსების დამაკმაყოფილებელი მაჩვენებლები და სწრაფი რეზორბირების უნარი. დღესდღეობით არსებობს სხვადასხვა დეცელულარიზირებული ძვლოვანი მატრიქსის მიღების მეთოდები (Bulut et al., 2013; Jung et al., 2012). მსხვილფეხა საქონლის (ძროხა,

ხარი) ბარდაყის ძვლები ოსტეოტომის მეშვეობით იჭრება სხვადასხვა ზომის ფრაგმენტებად და გაიყინება 12სთ. განმავლობაში მაცივარში -800C. ამის შემდეგ, ძვლის ფრაგმენტები ირეცხება შეიკერში, 0.9%-იან ფიზიოლოგიურ ხსნარით ჰეპარინთან ერთად 1სთ განმავლობაში. ძვლების ფრაგმენტები თავსდება 0.01%-იან SDS-ის ხსნარში და 24 სთ განმავლობაში ბრუნვითი მოძრაობით ირეცხება შეიკერში. იგივე პროცედურა განმეორდება 0.1%- იან SDS-ის ხსნარში (24სთ განმავლობაში) და 1%-იან SDS-ის ხსნარში (24სთ განმავლობაში). ამის შემდეგ, ძვლის ფრაგმენტები ირეცხება 3 სთ განმავლობაში დისტილირებული წყლით და თავსდება 5%-იან წყალბადის ზეჟანგში (8სთ). მომდევნო ეტაპზე ძვლის ფრაგმენტები ირეცხება 1 სთ განმავლობაში PBS-ში და შემდგომ იყინება -400°C. 6სთ შემდეგ ფრაგმენტები თავსდება სპეციალურ დანადგარში ლიოფილიზაციისათვის. ლიოფილიზაციის შემდეგ ძვლოვანი ფრაგმენტები თავსდება სტერილურ პირობებში და ილუქება.

ვფიქრობთ, რომ ჩვენს მიერ შემუშავებული ახალი ნატურალური ძვლოვანი მინერალური მატრიქსი სრულიად დააკმაყოფილებს ზემოთ ხსენებულ მოთხოვნებს და ეფექტური გამოყენება ექნება კლინიკურ პრაქტიკაში.

მასალა და მეთოდები

ექსპერიმენტული კვლევებისათვის გამოყენებული იქნა ორივე სქესის, 6 თვის ასაკის ლევისის ხაზის 120 ვირთაგვა (30 ცხოველი ჯგუფში), სხეულის მასით 150-200გ. ყველა ქირურგიული მანიპულაცია ჩატარებულ იქნა ზოგადი გაუტკივარების პირობებში (ნატრიუმის ეტამინალის ინტრაპერიტონეული ინექციით, 0,5 მგ/კგ-ზე) და ასეპტიკისა და ანტისეპტიკის ყველა წესის სრული დაცვით, ექსპერიმენტულ ცხოველებთან მოპყრობისა და მათი გამოყენების გაიდლაინების შესაბამისად.

ცხოველები დაყოფილ იქნა 4 ექვივალენტურ ჯგუფად. ყველა ცხოველს წინასწარ ექმნებოდა ქვედა ყბის ძვლოვანი დეფექტი. ძვლოვანი მატრიქსის მისაღებად ვიყენებდით მსხვილი რქოსანი საქონლის ბარდაყის ძვალს.

დეცელულიზირებული ძვლის მატრიქსის მიღების მეთოდი.

საქონლის დაკვლიდან 1 საათის შემდეგ ბარძაყის ძვალს ვათავისუფლებდით რბილი ქსოვილებისგან. ოსტეოტომით ბარძაყის ძვლის სხეულის ღრუბლისებურ სტრუქტურას ვჭრიდით პატარა 10X5X1 სმ ზომის ფრაგმენტებად. მათ გასარეცხად ვათავსებდით 0.9%-იან NaCl-ის ხსნარში. 12 საათის განმავლობაში ვყინავდით მაცივარში - 80°C -ზე. გამოყინვის შემდეგ ძვლის ფრაგმენტები ისევ ირეცხებოდა 0.9%-იან NaCl-ის ხსნარში. ამის შემდეგ, ძვლის ფრაგმენტები თავსდებოდა მაგნიტურ მდღვებაზე და პირველი 24 საათის განმავლობაში ირეცხებოდა 0,01%-იან SDS (Sigma) ხსნარში, შემდეგი 24 საათის განმავლობაში SDS (Sigma)-ის 0,1%-იან-ში და ბოლო 24 საათის განმავლობაში კი - 2%-იან SDS (Sigma)-ხსნარში (სურ.1). ამის შემდეგ ფრაგმენტებს ისევ ვრეცხავდით 0.9%-იან NaCl -ის ხსნარში. გარეცხვის შემდეგ ფრაგმენტები 24 საათით თავსდებოდა ხსნარში, რომელიც 25% აცეტონს და 75% ეთანოლს შეიცავდა. შემდეგი ეტაპი მოიცავდა ძვლის ფრაგმენტების გარეცხვას გამოხდილ წყალში ერთი საათის განმავლობაში და მათ მოთავსებას 2 საათის განმავლობაში 3%-იან წყალბადის ზეჟანგის ხსნარში. ძვლის ფრაგმენტები იჭრებოდა ნაჭრებად ზომით - 1X1X1სმ. ზემოთ აღნიშნული წესით შექმნილ ძვლის იმპლანტებს ვამუშავებდით ვაკუუმთან ლიოფილურ საშრობში (QUARCO, Germany); ტრანსპლანტაციისათვის გამზადებულ დეცელულიზირებულ და ლეოფილიზებულ იმპლანტებს ვინახავდით სტერილურ შუშის ჭურჭელში.



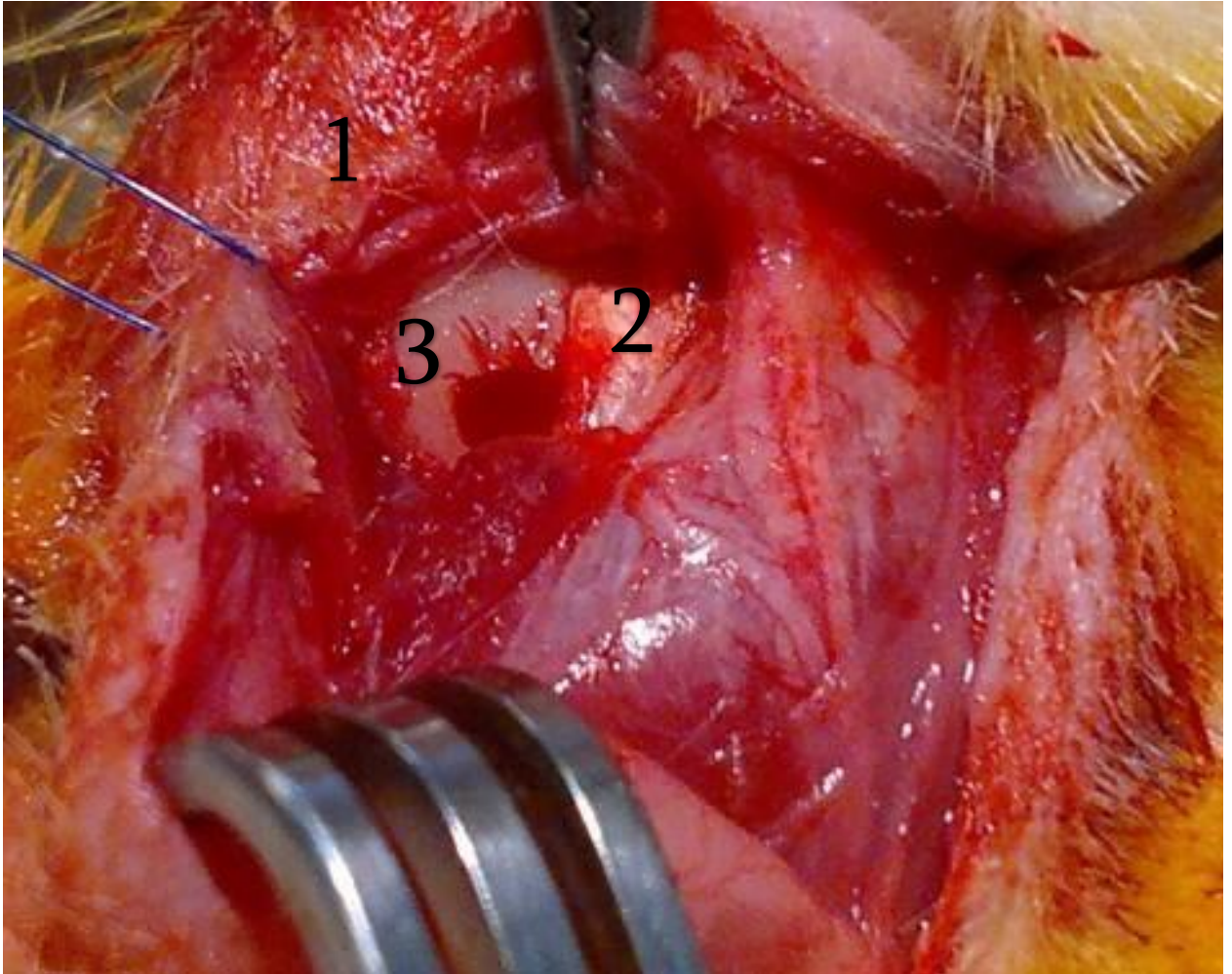
სურ. N1 ბარძაყის დეცელულარიზირებული ძვლისაგან დამზადებული იმპლანტი ცდების პირველი სერია.

ქვედა ყბის ძვლოვანი ქსოვილის დეფექტის მოდელირება.

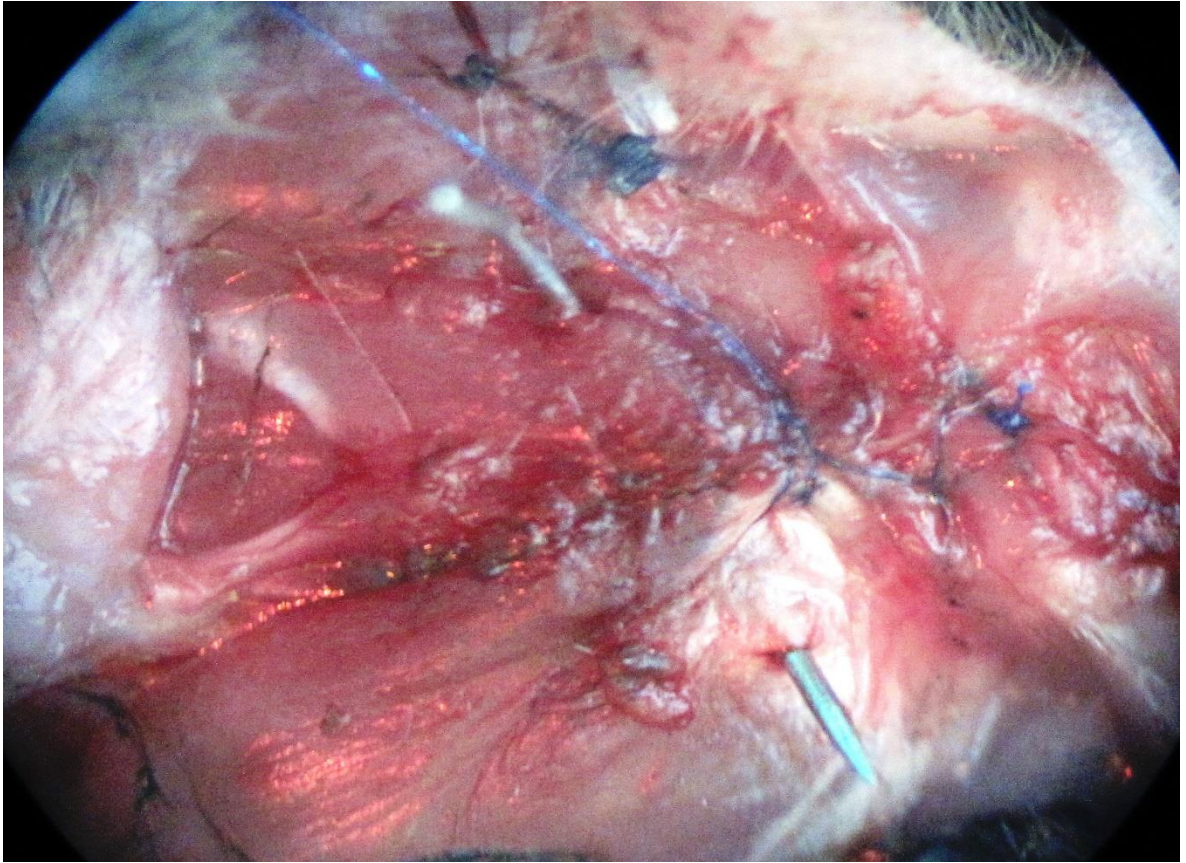
ზოგადი გაუტკივარების პირობებში, ასეპტიკისა და ანტისეპტიკის წესების სრული დაცვით, ცხოველს ვათავსებდით საოპერაციო მაგიდაზე. კანის თმიანი საფარველისაგან განთავისუფლების შემდეგ, ქვედა ყბის ქვედა კიდის გასწვრივ ვატარებდით 1,5-2 სმ სიგრძის განაკვეთს, საღეჭი კუნთის აშრევებას და ქვედა ყბის ძვლის ზედაპირის გაშიშვლებას .სტომატოლოგიური ბორით, ბრუნების გარკვეული სიხშირით. ქვედა ყბის ძვლის კუთხეზე იქმნებოდა მრგვალი ღრუ დიამეტრით 2 მმ, რომელიც არ

უკავშირდებოდა პირის ღრუს (სურ. N2). ქვედა ყბის ძვლოვანი დეფექტის მოდელირების შემდეგ, ჭრილობა შრეობრივად იხურებოდა ყრუთ (სურ. N3).

სურ. N2 ქვედა ყბის ძვლოვანი დეფექტის მოდელირება; გაკვეთილია საღეჭი კუნთი



(1); აშრევებული ძვლისსაზრდელა (2); სტომატოლოგიური ბორით მოდელირებული დეფექტი (3)

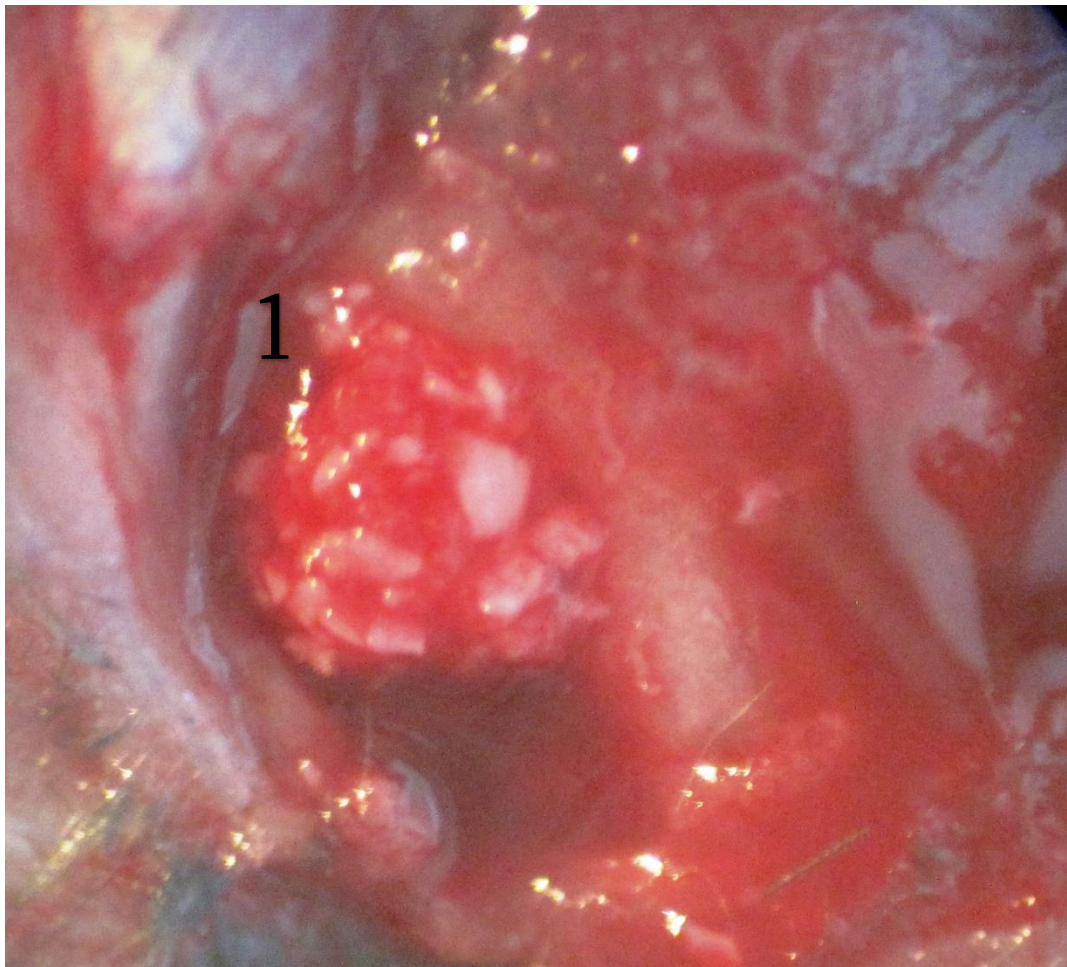


სურ. N3 ქვედა ყბის ძვლოვანი დეფექტის მოდელირების შემდეგ, ჭრილობა შრეობრივად დახურულია ყრუდ

ცდების მეორე სერია.

მეორე სერიაში ზოგადი გაუტკივარების პირობებში, ასეპტიკისა და ანტისეპტიკის წესების სრული დაცვით, ცხოველს ვათავსებდით საოპერაციო მაგიდაზე. კანის თმიანი საფარველისაგან განთავისუფლების შემდეგ, ისევე, როგორც პირველ სერიაში, ქვედა ყბის ქვედა კიდის გასწვრივ ვატარებდით 1,5-2 სმ სიგრძის განაკვეთს, სადეჭი კუნთის აშრევენას და ქვედა ყბის ძვლის ზედაპირის გაშიშვლებას. სტომატოლოგიური ბორით, ბრუნების გარკვეული სიხშირით. ქვედა ყბის ძვლის კუთხეზე იქმნებოდა მრგვალი ღრუ დიამეტრით 2 მმ, რომელიც არ უკავშირდებოდა პირის ღრუს. ამის შემდეგ, ქვედა ყბის

ძვლოვანი დეფექტს ვავსებდით ჩვენს მიერ შემუშავებული დეცელულიზირებული ძვლოვანი მატრიქსით (სურ. N4).

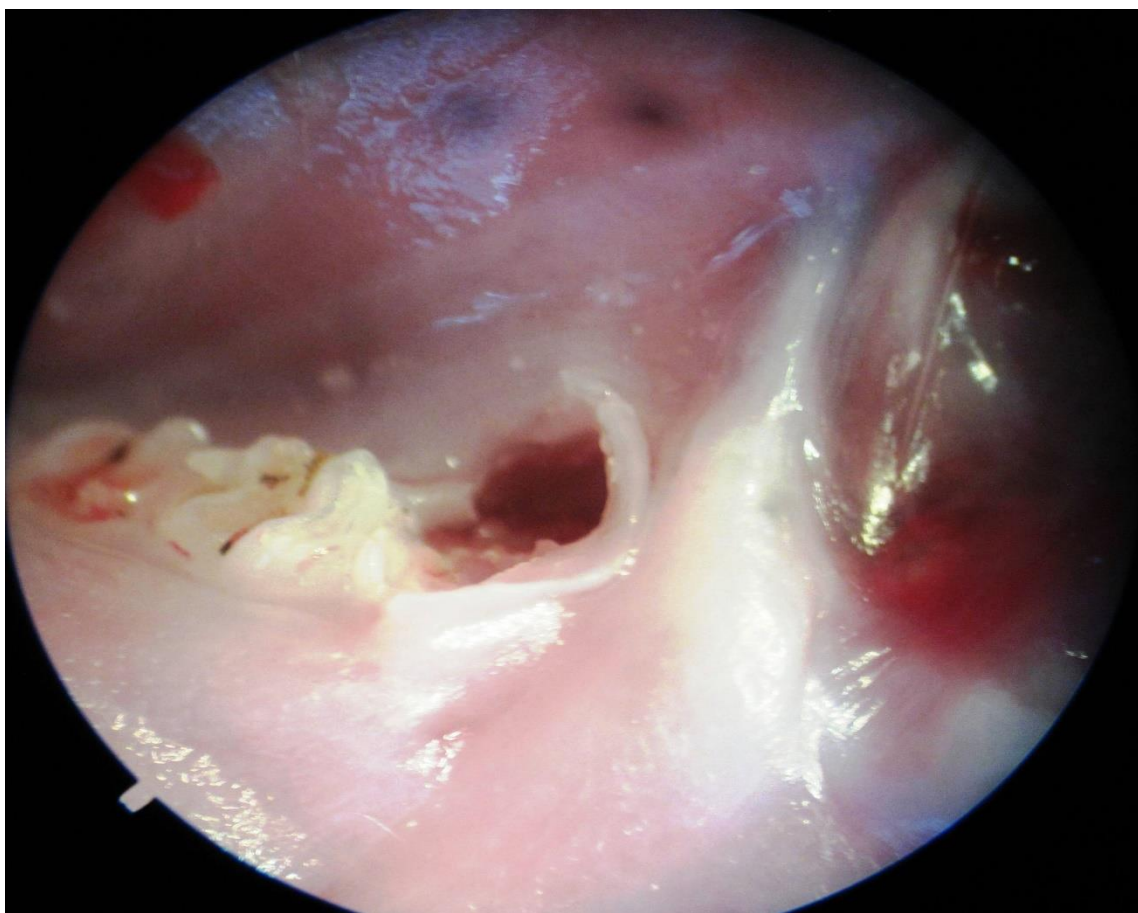


სურ.N4 ქვედა ყბის ძვლოვანი დეფექტი შეივსო ჩვენს მიერ შემუშავებული ძვლოვანი მატრიქსით. (1) ძვლოვანი მატრიქსის გრანულები

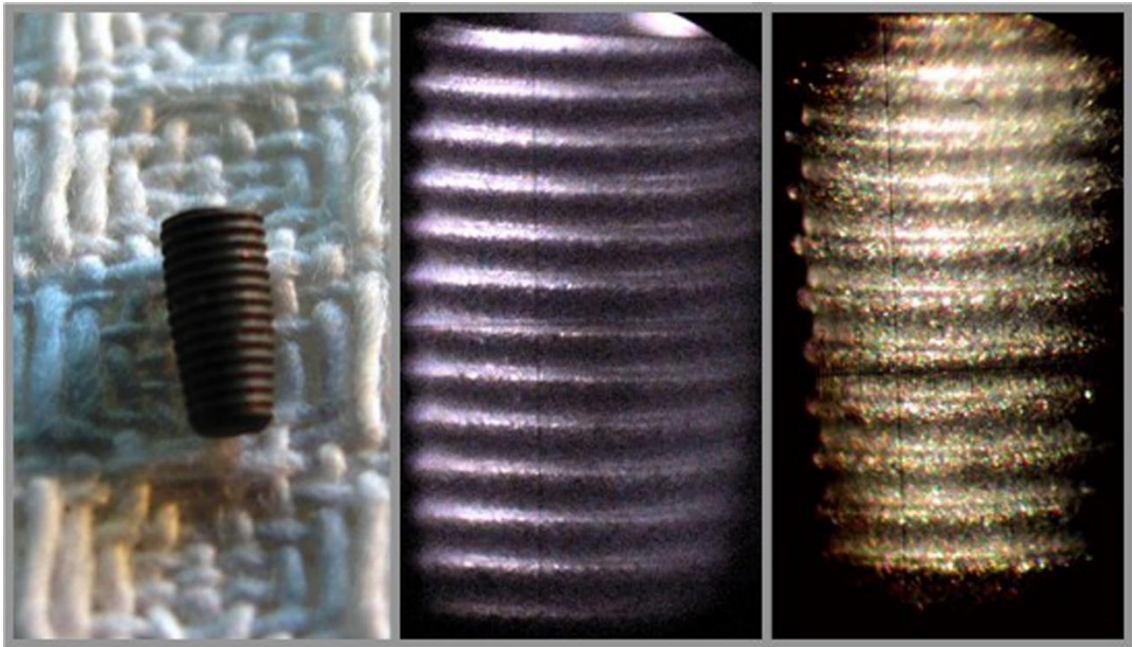
დეფექტის მჭიდროდ შევსების შემდეგ მას საღეჭი კუნთით ვფარავდით, კანს ვიკრილის ნაკერით ვხურავდით და სპირტით ვამუშავებდით.

ცდების მესამე სერია

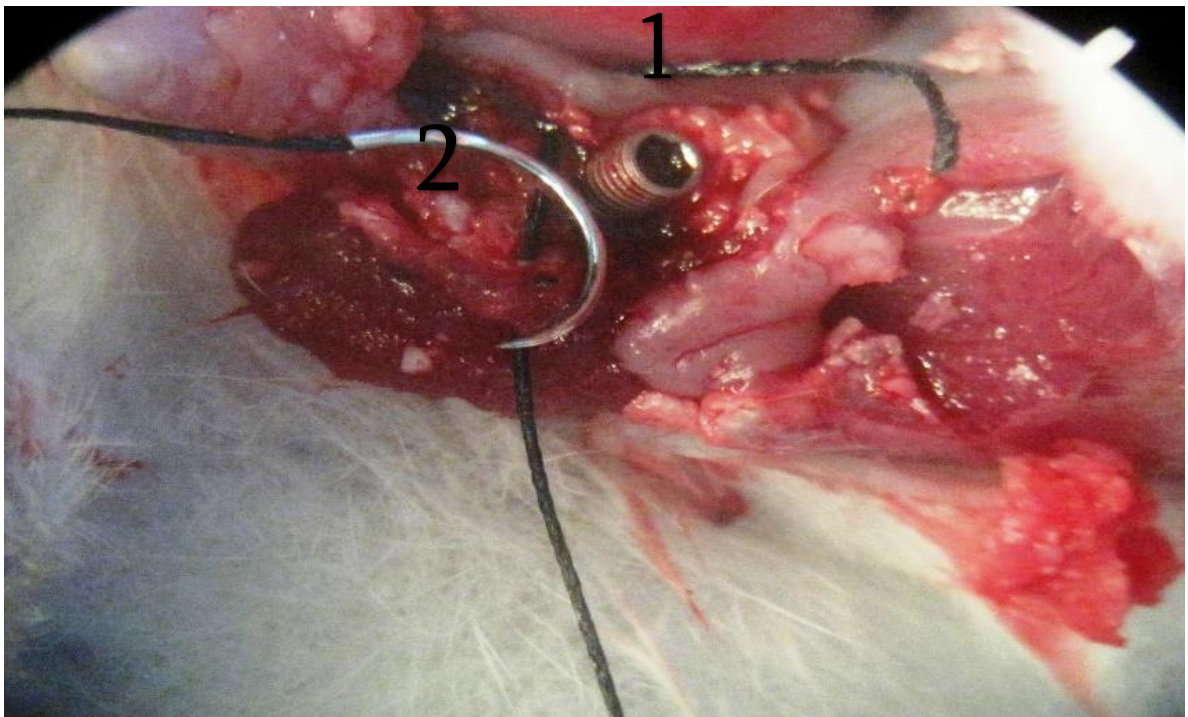
მესამე სერიაში ზოგადი გაუტკივარების პირობებში, ასეპტიკის და ანტისეპტიკის წესების დაცვით, ცხოველებს საოპერაციო მაგიდაზე პირაღმა ვათავსებდით. პირის ღრუს კიდიდან ლოყის უბნის რბილი ქსოვილებზე ვაკეთებდით 2 სმ სიგრძის განაკვეთს. რასპატორის მეშვეობით ვაშრევებდით საღეჭ კუნთს და ქვედა ყბის ძვლის ზედაპირს ვაშიშვლებდით (სურ. N5). ყბის სახსრის მარჯვენა მხარეს ვახდენდით პირველი მოლარის ექსტრაქციას და შემდეგ სტომატოლოგიური ბორის საშუალებით ვაშორებდით კბილთაშუა ძგიდეს. ქვედა ყბის ძვალზე ვაფართოებდით ძვლოვან დეფექტს, რომელსაც ვავსებდით ტიტანის იმპლანტით (სურ. N6, N7). ჭრილობა ყრუდ იხურებოდა.



სურ. 5 დამოძლიერებული ქვედა ყბის ძვლოვანი დეფექტი



სურ. 6 ექსპერიმენტისთვის სპეციალურად დამზადებული ტიტანის იმპლანტი (შვეიცარია)

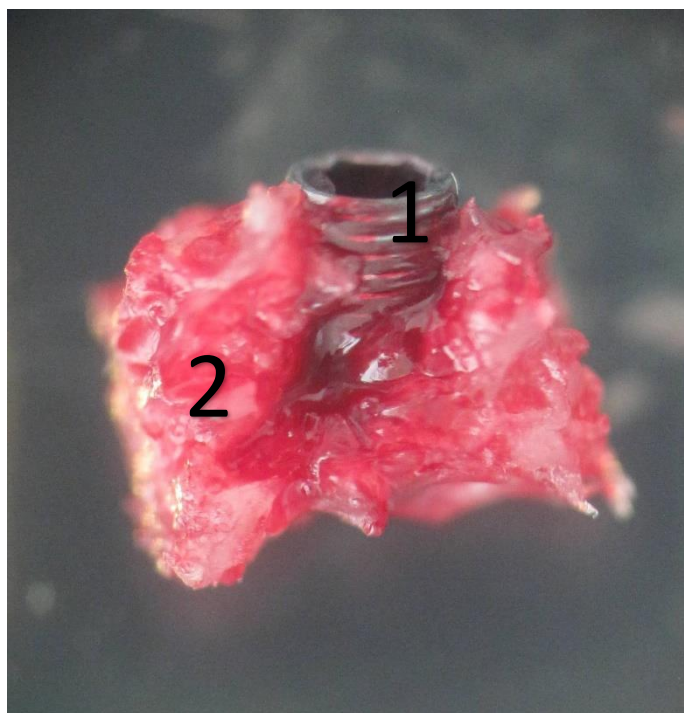


სურ. 7 ტიტანის იმპლანტი ფიქსირებულია ძვლოვან დეფექტში. (1) ტიტანის იმპლანტი; (2) Bio-Oss-ის გრანულები

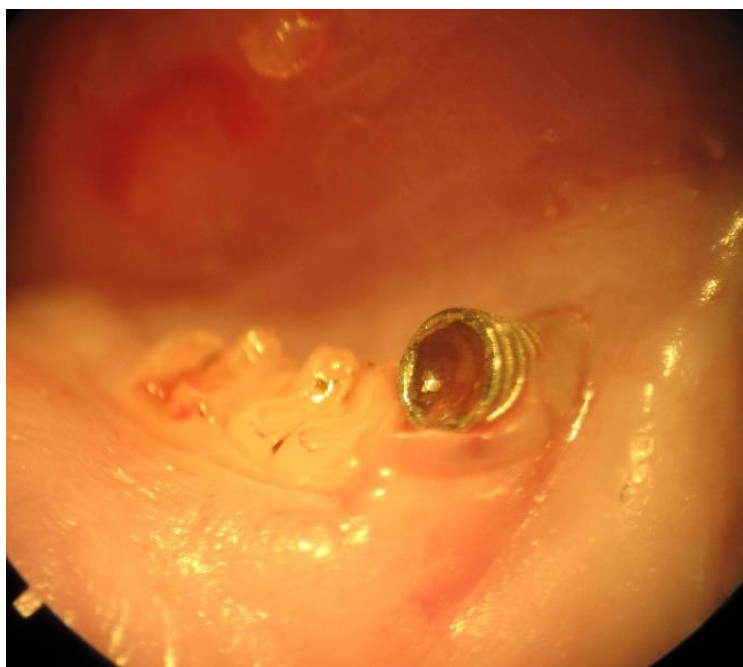
აქვე მინდა დიდი მადლობა გადავუხადო შვეიცარულ კომპანიას “Swiss Medical Implants” სპეციალურად ვირთავვისათვის მცირე ზომის ტიტანის იმპლანტის შექმნისათვის და ასევე მადლობა მინდა გადავუხადო უკრაინის იმპლანტოლოგთა ასოციაციის პრეზიდენტს მ. უგრინს ამ იმპლანტის მოწოდებისათვის.

ცდების მეოთხე სერია.

მეოთხე სერიაში ზოგადი გაუტკივარებელ პირობებში, ასეპტიკის და ანტიბიოტიკის წესების დაცვით, ცხოველებს საოპერაციო მაგიდაზე პირაღმა ვათავსებდით. პირის ღრუს კიდიდან ლოყის უბნის რბილი ქსოვილებზე ვაკეთებდით 2 სმ სიგრძის განაკვეთს. ისევე, როგორც მესამე სერიაში, რასპატორის მეშვეობით ვაშრევებდით საღეჭ კუნთს და ქვედა ყბის ძვლის ზედაპირს ვაშიშვლებდით. ყბის სახსრის მარჯვენა მხარეს ვახდენდით პირველი მოლარის ექსტრაქციას და შემდეგ სტომატოლოგიური ბორის საშუალებით ვაშორებდით კბილთაშუა ძვიდეს. ქვედა ყბის ძვალზე ვაფართოებდით ძვლოვან დეფექტს. ძვლის მიღებულ დეფექტს ვავსებდით ჩვენს მიერ დამზადებული დეცელულიზირებული ძვლის მატრიქსით, რომლის ზომა ხვრელის დიამეტრს ოდნავ აღემატებოდა (სურ.8,9).



სურ.8 ტიტანის იმპლანტი მოთავსებულია ჩვენს მიერ შემუშავებულ ძვლოვან მატრიქსში. (1) ტიტანის იმპლანტი; (2) ჩვენს მიერ შემუშავებული ძვლოვანი მატრიქსი



სურ. 9 ტიტანის იმპლანტისა და ჩვენს მიერ შემუშავებული ძვლოვანი მატრიქსის ერთდროული იმპლანტაცია.

აქვე უნდა აღინიშნოს, რომ ტიტანის იმპლანტს წინასწარ ვათავსებდით დეცელულიზირებულ ძვლოვან მატრიქსში, და მხოლოდ ამის შემდეგ ვავსებდით ქვედა ყბის ძვლის დეფექტს.

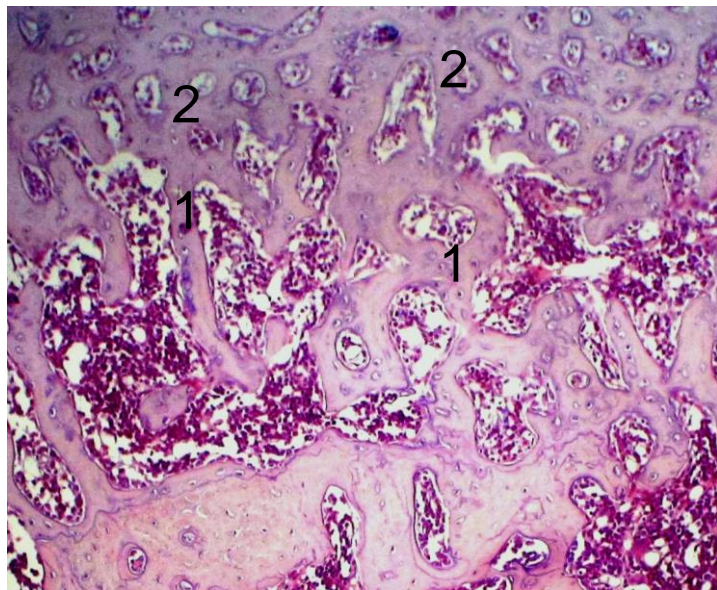
ყველა ცხოველი იმყოფებოდა კლინიკური დაკვირვების ქვეშ და მათ უტარდებოდათ კომპიუტერული ტომოგრაფია და რენტგენოლოგიური გამოკვლევები დინამიკაში. ცხოველები იმყოფებოდნენ ვივარიუმის სტანდარტულ პირობებში და ექსპერიმენტიდან გამოყვანა ხდებოდა ოპერაციიდან 1, 3, 6, 14, 25, 40, 60, 90, 150, 180, 240 დღეს. აუტოპსიაზე ვაკეთებდით ქვედა ყბის რეზექციას. ქვედა ყბის ძვლის ფრაგმენტებს ვაფიქსირებდით ფოსფატის ბუფერიან პარაფორმალდეჰიდის 4%-იან ხსნარში (pH 7,4) არაუმცირეს 24 საათისა. ფიქსაციის შემდეგ ვაშორებდით კანს, კანქვეშა ცხიმოვანს და საღეჭ კუნთებს. 24 საათიანი დეკალცინირების შემდეგ ვახდენდით დეჰიდრატაციას ეთანოლის მზარდ კონცენტრაციებში, ვაუფერულებდით ქსილოლში და ვაფიქსირებდით პარაფინში. 5-7 მკმ ანათლებს ვღებავდით ჰემატოქსილინ ეოზინით და მასონ-ტრიქრომით. იმუნოჰისტოქიმიური მეთოდებიდან გამოვიყენებ უჯრედების პროლიფერაციის მარკერი Ki-67. შედეგების სტატისტიკური დამუშავება ხდებოდა სტიუდენტის მეთოდით.

თავი I

პირველი სერიის კვლევის შედეგი.

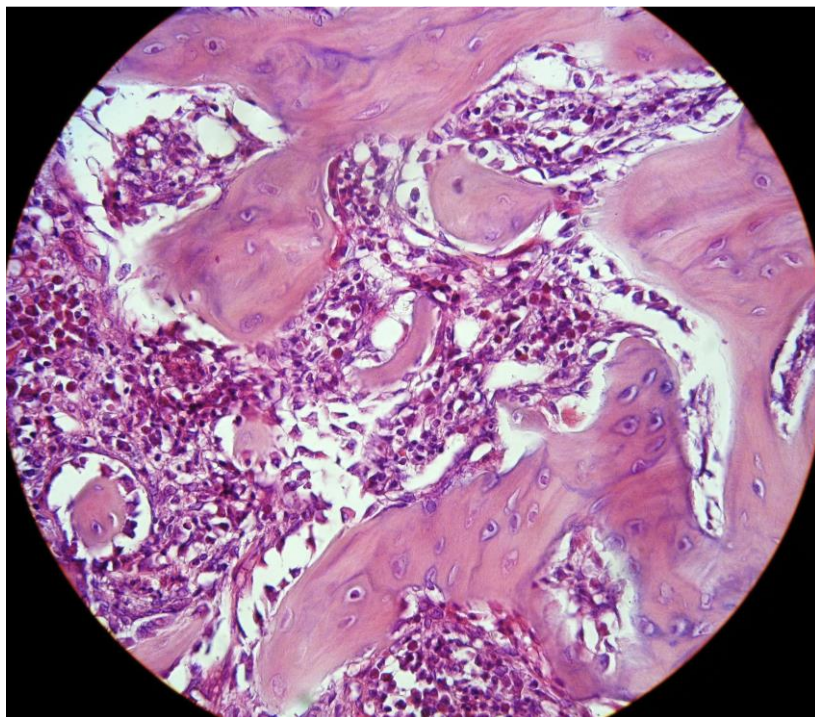
ექსპერიმენტების პირველ სერიაში მოდელირებიდან 24 საათის შემდეგ ქვედა ყბის ძვლის დეფექტის გარშემო არსებულ რბილ ქსოვილებში აღინიშნებოდა შეშუპება, ჰიპერემია და ქსოვილების ინფილტრაცია. მესამე დღეს მკვეთრად გამოვლინდა მწვავე ანთებითი რეაქცია. ეს რეაქცია განვითარდა როგორც პასუხი ქირურგიული ჩარევით გამოწვეულ ქსოვილის დაზიანებაზე. კოლაგენურ ბოჭკოებში ადგილი ჰქონდა ფიბრილური სტრუქტურის და ზოგადი არქიტექტონიკის ცვლილებებს. კაპილარებში კი შეიმჩნეოდა სისხლსავსეობა, ერითროციტების ფენა და კაპილარის სანათურის სრული

ობლიტერაციით მიმდინარე კაპილარული ქსელის რედუქციის ნიშნები. დეფექტის მოდელირებიდან მე-4 დღეს დეფექტის გარშემო ღრძილის რბილ ქსოვილებში აღმოჩენილია დადებითი დინამიკის მქონე გარკვეული მორფოფუნქციური ცვლილებები. მცირდებოდა მრავალშრიანი ბრტყელი ეპითელის უჯრედების და უჯრედშორისი სივრცის შეშუპება. რქოვანი გარსის დესქვამაცია საგრძნობლად შემცირდა. მე-10 დღეს ამ სერიის ყველა ცხოველში ძვლოვანი დეფექტს მკვეთრად გამოხატული მომრგვალო-ოვალურ ფორმა გააჩნდა. დეფექტის ღრუ ძვლოვანი ფრაგმენტების შემცველ ნეკროზულ მასას შეიცავდა. ოპერაციიდან მე-15 დღეს ტრავმის ზონაში ჯერ კიდევ შეიმჩნეოდა ანთებითი რეაქციის ნარჩენი მოვლენები, რომელიც დიფუზურად განლაგებულ ლეიკოციტებს მოიცავდა. აღდგენითი პროცესის საწყისი ეტაპები შენარჩუნებული სტრუქტურის საზღვარზე ძვლოვანი ქსოვილის წარმოქმნაში გამოიხატებოდა, ხოლო დეფექტის დანარჩენი ნაწილი ამ დროისთვის შემაერთებული ქსოვილით იყო შევსებული. აქ განლაგებული მიკროცერკულაციური სისხლძარღვების უმრავლესობა უზრუნველყოფდა პერივასკულარული უჯრედების შეღწევას, რომელთაც ოსტეობლასტური დიფერონის უჯრედებად დიფერენცირების უნარი გააჩნიათ (სურ.10).

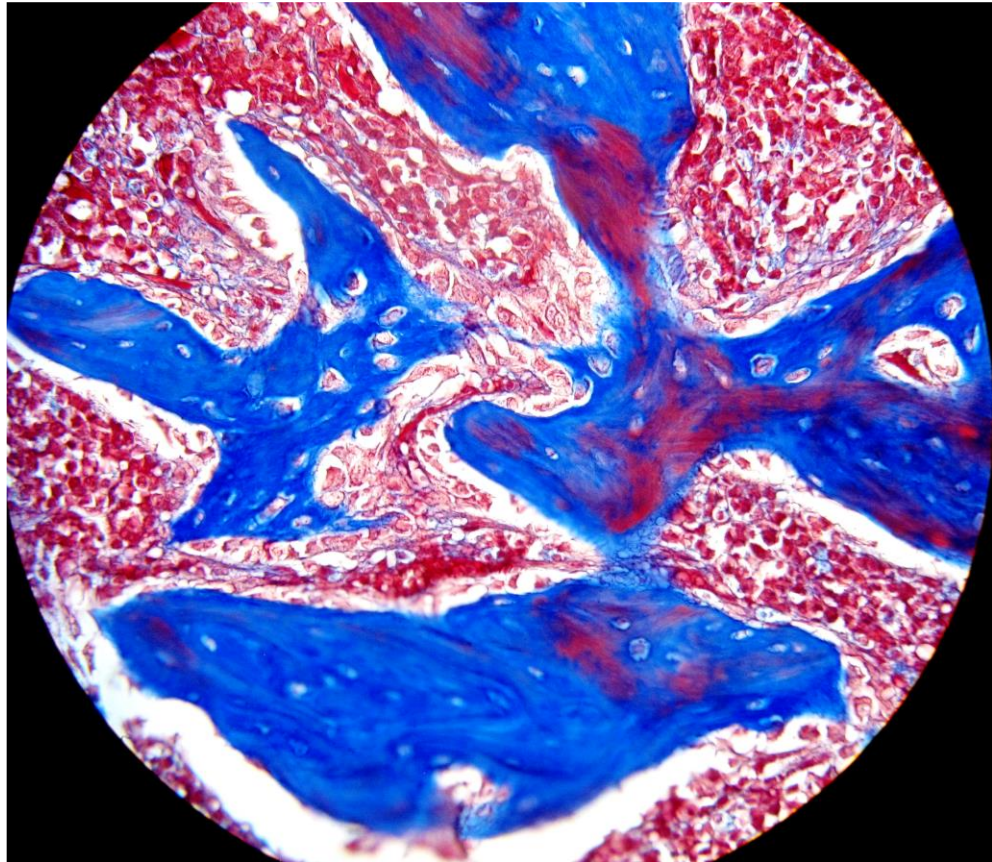


სურ. 10. ძვლოვანი დეფექტის ფორმირებიდან მე-15 დღე. შენარჩუნებული ძვლოვანი სტრუქტურების (2) საზღვარზე შეიმჩნევა ძვლოვანი ტიხრების განვითარება (1). ჰემატოქსილინ-ეოზინი, გადიდება x200

დეფექტის ზონაში, ერთი თვის შემდეგ ძვლოვანი ტიხრები შემოსაზღვრული იყო მკვეთრად ბაზოფილური ციტოპლაზმიანი ოსტეობლასტებით და განლაგებული იყო შენარჩუნებულ ძვლოვან სტრუქტურებზე. ახლადწარმოქმნილი ძვლის ტიხრებს შორის ჯერ კიდევ შენარჩუნებული იყო უჯრედული ელემენტებით და სისხლძარღვებით მდიდრი, ფაშარი, ბოჭკოვანი შემაერთებული ქსოვილი (სურ.11,12). ტრავმის მთელ ზონაში ჩანდა გაფართოებული და ჰიპერემირებული სისხლძარღვები. ამ ვადებში მიმდინარე ცვლილებები შეიძლება დავახასიათოთ, როგორც რეგენერაციის აქტიური ფაზა.

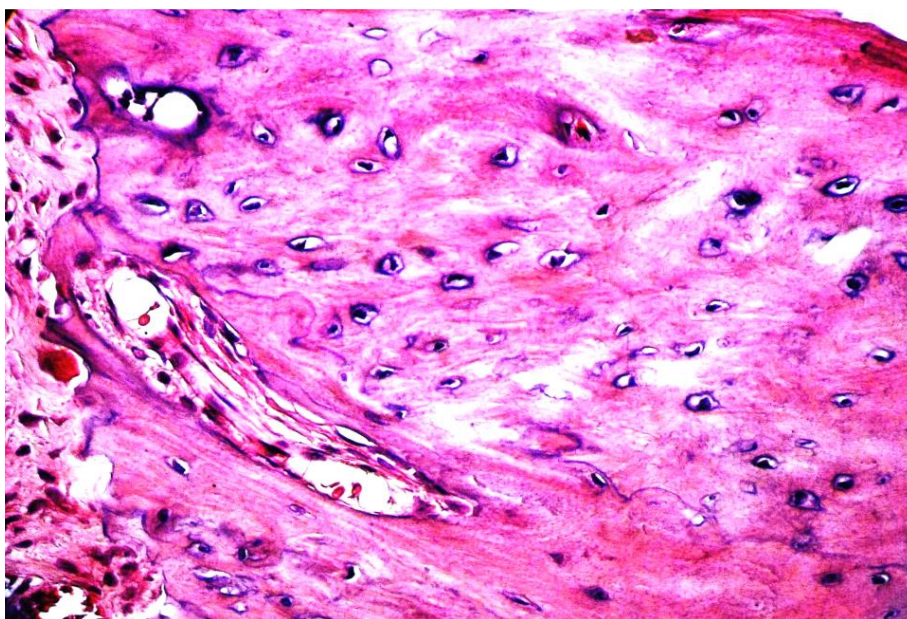


სურ.11. ძვლოვანი დეფექტის ფორმირებიდან 30-ე დღე. ახლადწარმოქმნილ ძვლის ტიხრებს შორის სხვადასხვა უჯრედული ელემენტებია განლაგებული. ჰემატოქსილინ-ეოზინი, გადიდება x200



სურ. 12. ძვლოვანი დეფექტის ფორმირებიდან 30-ე დღე. მასონ-ტრიქრომი
გადიდება x400

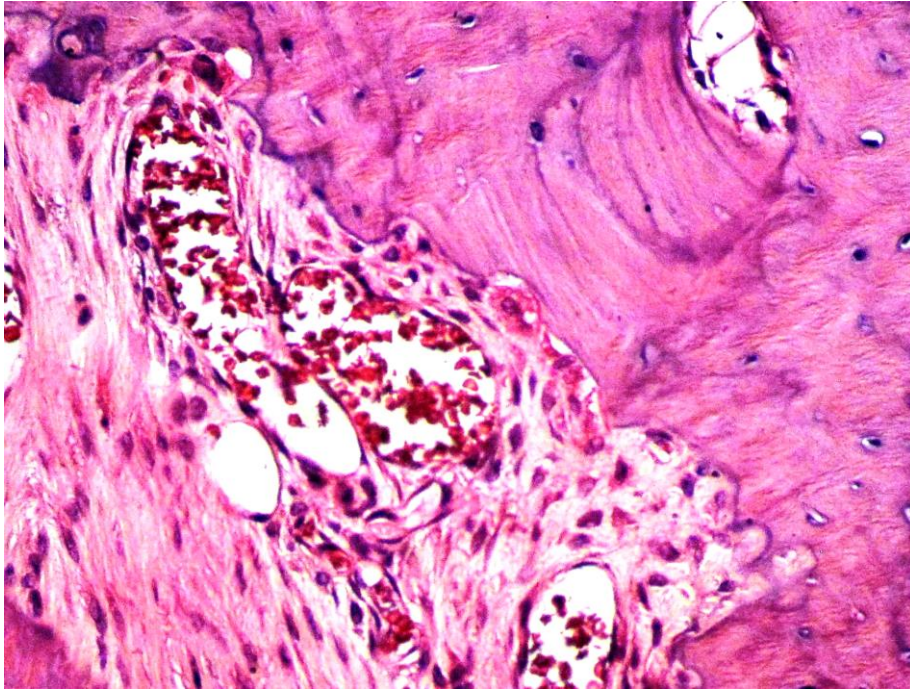
დეფექტის ფორმირებიდან მე-60 დღეს მდგომარეობა არსებითად იცვლებოდა. ტრავმულ ზონას მთლიანად ავსებდა ახლადწარმოქმნილი ძვალი. ტიხრებს შორის შუალედები გაცილებით ნაკლები იყო, ვიდრე 30-ე დღეს, მაგრამ დეფექტის ცენტრში ტიხრები უფრო მეჩხერად იყო განლაგებული, ვიდრე პერიფერიაზე. ახლადწარმოქმნილი ძვლის ტიხრების გაყოლებაზე გვხვდებოდა მრავალბირთვიანი ოსტეოკლასტები, რომლებიც განლაგებული იყვნენ ღრუებში, რაც ძვლოვანი ქსოვილის გარდაქმნასა და ამავდროულად მის ფორმირებაზე მიუთითებდა (სურ.13).



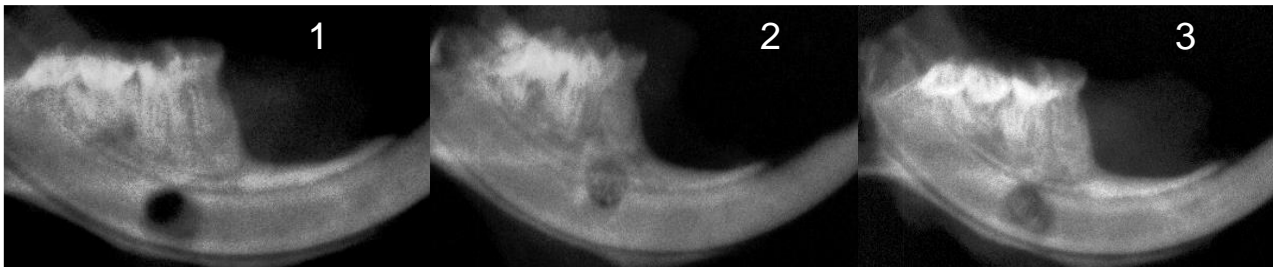
სურ. 13. ძვლის დეფექტის ფორმირებიდან მე-60 დღე. ოსტეოკლასტები რომლებიც ახლადწარმოქმნილი ძვლოვანი ტიხრების გასწვრივაა განლაგებული. ჰემატოქსილინ-ეოზინი, გადიდება x400

90 დღისთვის დეფექტი უკვე თითქმის მთლიანად შევსებული იყო ფიზიოლოგიური გარდაქმნის ყველა ნიშნის მქონე სრულფასოვანი ახლადწარმოქმნილი ძვლოვანი ქსოვილით, თუმცა ამ რეგენერატის შემადგენელ ნაწილებს დიფერენცირების სხვადასხვა ხარისხი გააჩნდათ. გამოვლინდა ახლადწარმოქმნილი ძვლის ტიხრებს შორის ბოჭკოვანი ქსოვილის ელემენტები. მკვეთრად იყო გამოყოფილი საზღვარი ახლადწარმოქმნილ ძვალსა და დეფექტის შემდეგ დარჩენილ ძვალს შორის (სურ.14).

რენტგენოგრამამ აჩვენა (სურ.15), რომ მე-60 დღეს ძვლოვანი ქსოვილის დეფექტს გააჩნდა არასწორი კონტურები და პერიმეტრზე გარშემორტყმული იყო პერიფოკალური ანთების ზონით – ძვლოვანი ქსოვილის არაჰომოგენური შესქელებით, რომელსაც ბადისებური სახე ჰქონდა. თუმცა, ძვლოვან დეფექტს შედარებით უფრო მცირე ზომები გააჩნდა, ვიდრე ექსპერიმენტის დასაწყისში და მისი ღრუ ამოვსებული იყო რენტგენოლოგიური თვალსაზრისით ძვალზე ნაკლებად მკვრივი ქსოვილით. ზემოთ თქმული, კვლევის ამ ვადისათვის ძვლოვანი რეგენერატის არასაკმაო სიმწიფესა და მინერალიზაციას ადასტურებს.



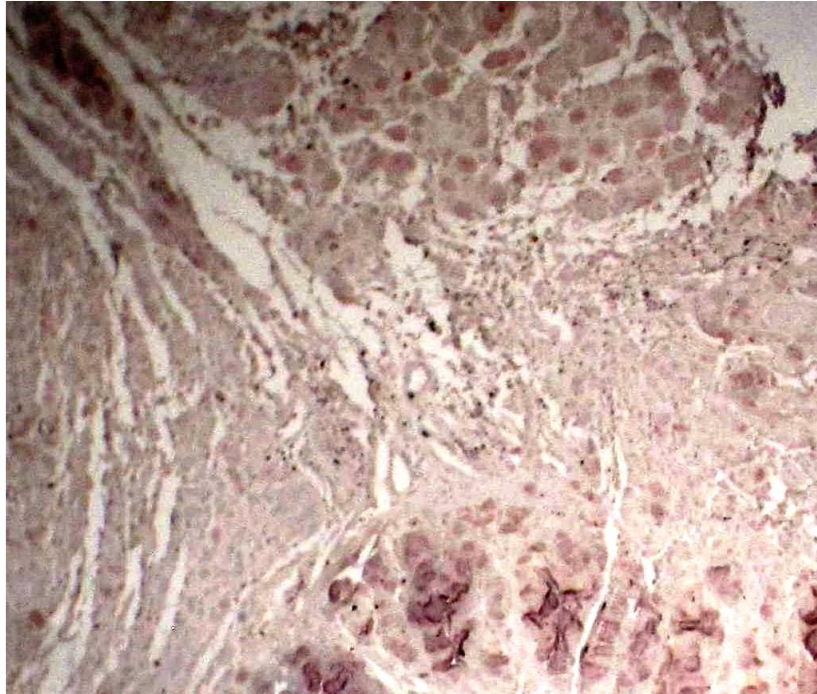
სურ. 14. ძვლოვანი დეფექტის ფორმირებიდან 90-ე დღე. საზღვარი ახლადწარმოქმნილ ძვალსა და ტრავმის შემდეგ დარჩენილ ძვალს შორის ჰემატოქსილინ-ეოზინი, გადიდება x200



სურ. 15. ქვედა ყბის დეფექტის რენტგენოგრამა მოდელირებიდან: (1) 1 თვის; (2) 3 თვის და (3) 6 თვის შემდეგ

ამგვარად, შეგვიძლია დავასკვნათ, რომ ამ სერიის ცხოველებში ქვედა ყბის ძვლის პოსტოპერაციული დეფექტის რეპარაციული რეგენერაცია მიმდინარეობს დეფექტის ნაპირების აპოზიციურად დესმოგენური ოსტეოგენეზის სტადიის გავლით. 60 დღის შემდეგ დეფექტის ნაპირებზე ფორმირდება არაზრდასრული ძვალი, რომელიც დეფექტს ნაწილობრივ ფარავს., რაც ქვედა ყბის ძვლოვანი ქსოვილის რეპარაციული რეგენერაციის დაბალ ტემპზე მუითითებს. უჯრედების პროლიფერაციის მარკერმა (Ki-67)

იმუნოჰისტოქიმიური მეთოდების გამოყენებით ამ ვადებში შემცირებული ექსპრესია გვანახა (სურ.16).



სურ. 16. უჯრედების პროლიფერაციის მარკერის (Ki-67)-ის დაბალი ექსპრესია (დაკვირვების ვადა 60 დღე). გადიდება x400

რეპარაციული რეგენერაციის პროცესი პოსტრავმული, ქრონიკული ანთების ფონზე მიმდინარეობს, რომლის ხარისხი და მასშტაბები ოსტეორეპარაციის და მეორადი ოსტეოლიზის ერთდროულად მიმდინარე პროცესებს განსაზღვრავს, რაც თავის მხრივ დეფექტის ზონაში რეგენერაციის სიჩქარესა და ხარისხზე მიუთითებს.

მეორე სერიის კვლევის შედეგები და განხილვა.

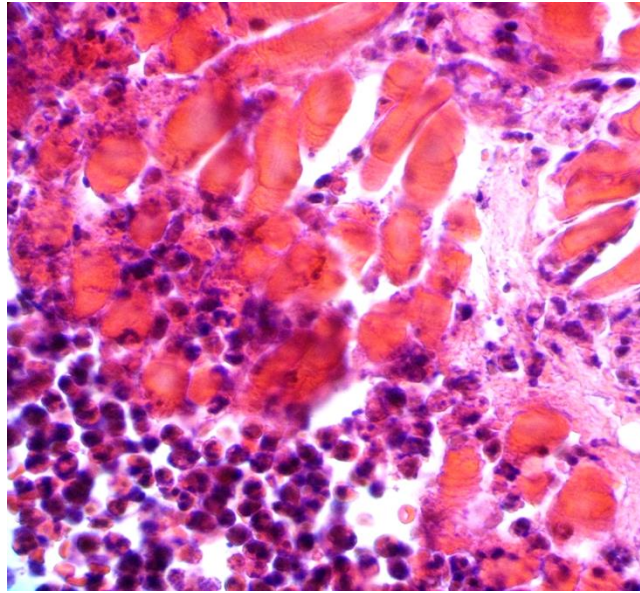
დეფექტის ზონაში ძვლის დეცელულარიზირებული მატრიქსის მოთავსებისას, მისი ოსტეონდუქტური და ოსტეოკონდუქტური თვისებებიდან გამომდინარე შეიმჩნეოდა ძვლის წარმოქმნის რეპარაციული პროცესების აქტივაცია. იგი ინტრამემბრანული ტიპის ოსტეოგენეზით მიმდინარეობდა და დეფექტის მთელ მოცულობას იკავებდა. ძვლოვანი

მატრიქსის გარშემო ვიზუალიზირდებოდა აპოზიციური ძვალწარმოქმნის უბნები. ადრეულ ვადებში ძვლოვანი მატრიქსის ზედაპირზე შეიმჩნეოდა პერივასკულური ოსტეოგენური უჯრედების და ოსტეობლასტების ადგეზია, რომელიც ოსტეოიდის შრეს ქმნიდა, რაც კიდევ ერთხელ ადასტურებდა ძვლოვანი მატრიქსის ოსტეოინდუქტურ თვისებებს. ეს თვისებები ოსტეოინდუქტორების – ზრდის ფაქტორების და ძვლის მორფოგენური ცილების (იმპლანტის ოსტეოკასტიკური რეზორბციის დროს გამომუშავდება) დამსახურებაა.

ჩატარებული კვლევებით დადგინდა, რომ ოპერაციული ჭრილობის არეში პირის დრუს ლორწოვანზე აღინიშნებოდა პოსტოპერაციული შეშუპების, ჰიპერემიისა და რბილი ქსოვილების ინფილტრაციის ნიშნები, I სერიის ცხოველების მსგავსად.

წინა სერიის ცხოველებისაგან განსხვავებით, ამ სერიის ცხოველებში რბილი ქსოვილების ინფილტრაციას ადგილი ჰქონდა მხოლოდ პირველი 3-5 დღის განმავლობაში. ანთების ნიშნები ნელ-ნელა მცირდებოდა და სრულიად ქრებოდა ოპერაციიდან მე-7-9-ე დღისათვის.

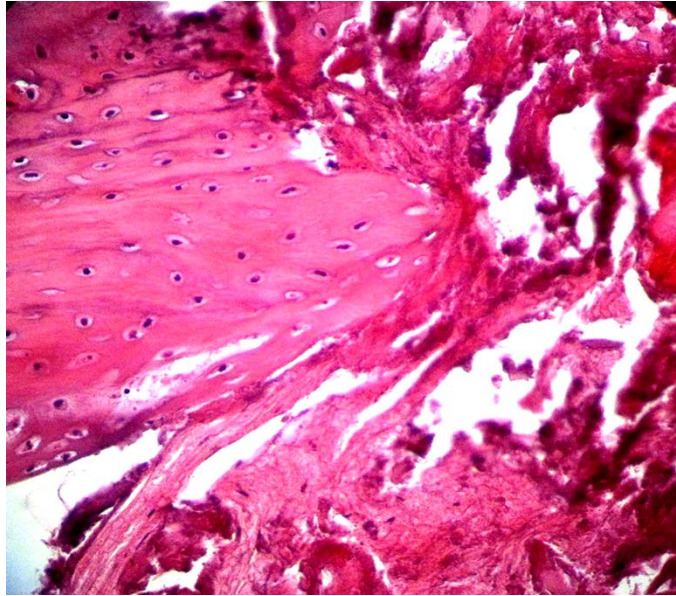
იმპლანტაციიდან მე-15 დღეს დეფექტის ზოგიერთ პერიფერიულ უბნებზე შეიმჩნეოდა მკვეთრი ბაზოფილია, დეფექტის ზონის ცენტრალურ ნაწილში ჩანდა



სურ. 17 იმპლანტაციიდან 5 დღე. დეფექტის ზონის ცენტრალურ ნაწილში ჩანს ლეიკოციტების გროვები რაც ჯერ კიდევ არსებულ ანთების პროცესზე მიუთითებს.

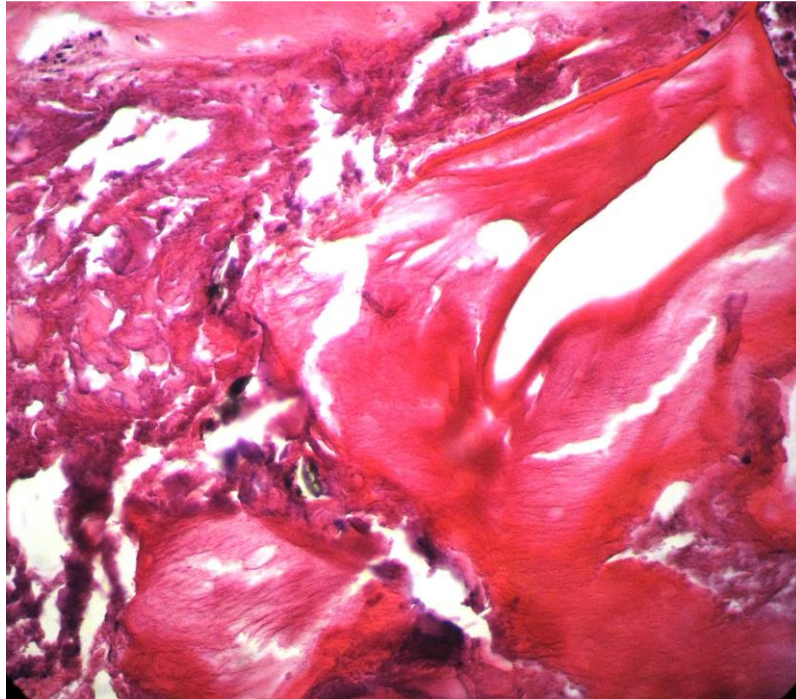
ჰემატოქსილინ-ეოზინი. გადიდება x200

იმპლანტაციიდან მე-20-25 დღეს შეიმჩნეოდა დეფექტის მხრიდან ძვლოვანი მატრიქსის მიმართულებით ძვლოვანი ელემენტების ჩაზრდა (სურ. 18). ძვლოვანი მატრიქსის ტრაბეკულები გარდაიქნებოდნენ ორგანოტიპიურ ოსტეონურ სტრუქტურებად, ფორმირდებოდა ე.წ. ქსოვილოვანსპეციფიკური ძვლოვანი რეგენერატი. პერფორაციული ნაპრალი ოსტეოკლასტური რეზორბციის ნიშნების მქონე ახლადწარმოქმნილი ფირფიტოვანი ძვლით იხურებოდა. ეს რეგენერატის რემოდელირების დაჩქარების პროცესს ადასტურებს.



სურ. 18 იმპლანტაციიდან 30 დღე. შეიმჩნევა დეფექტის მხრიდან ძვლოვანი მატრიქსის მიმართულებით ძვლოვანი ელემენტების ჩაზრდა. ჰემატოქსილინ-ეოზინი. გადიდება x200

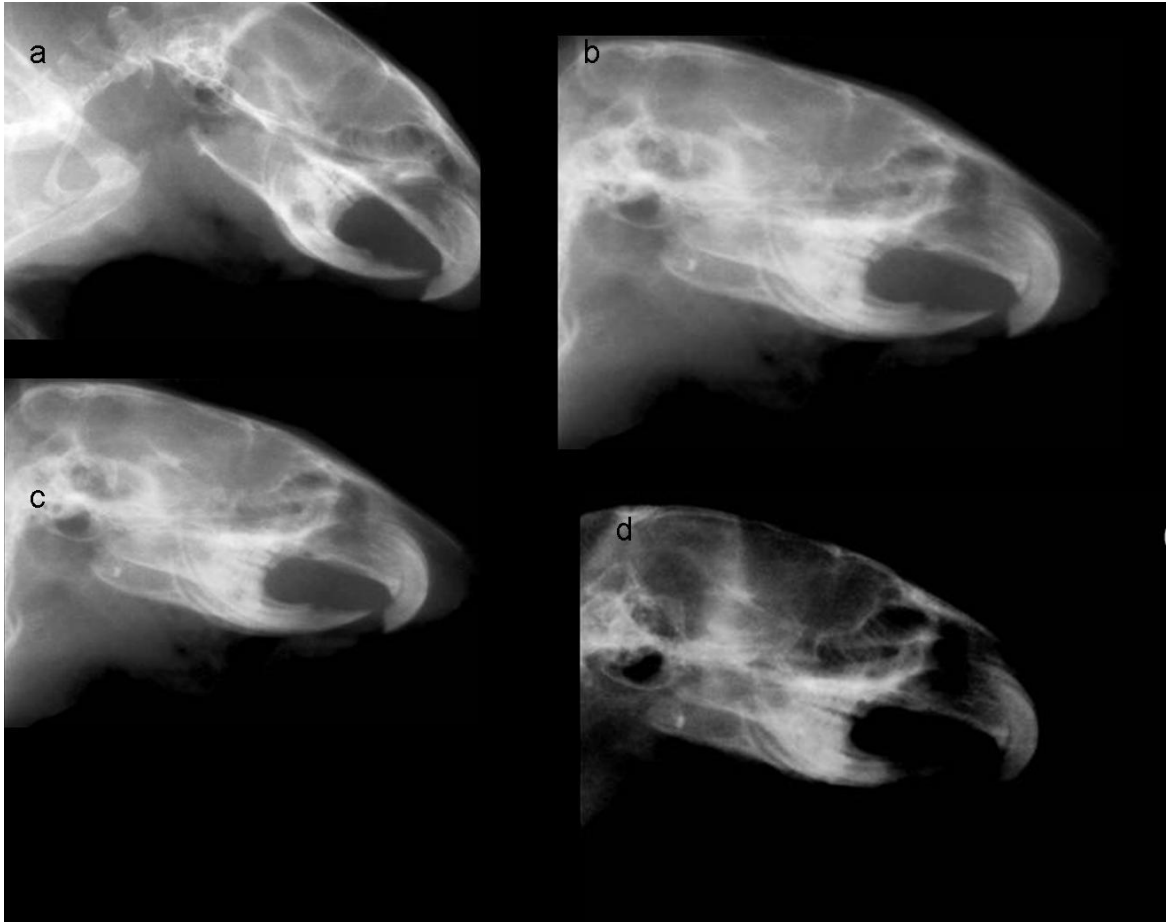
იმპლანტაციიდან 30-ე დღეს დესტრუქციული პროცესები და შესუსტებული ოსტეობლასტური რეაქციები შენარჩუნებული იყო, რომელიც სისხლძარღვების განვითარების ინტენსივობის შემცირების ფონზე მიმდინარეობდა. ძვლოვანი მატრიქსის უბნებში ჩანდა მრავალბირთვიანი ოსტეოკლასტები. იმპლანტაციიდან მე- 60 დღეს ჩანდა ძვლოვანი ტიხრები, რომელიც ძვლოვან დეფექტს ძვლოვან მატრიქსთან აკავშირებდა. მატრიქსის ირგვლივ პერიფერიაზე განლაგებული იყო მცირე სისხლძარღვები. ჩანდა ახლადწარმოქმნილი ძვლოვანი ქსოვილი, რომელშიც გადახლართული ძვლოვანი ტიხრები ვიზუალიზირდებოდა, ხოლო ამ ტიხრების გაყოლებაზე ჩალაგებული იყო ოსტეოკლასტები, რაც ახლადწარმოქმნილი ქსოვილის გარდაქმნაზე მიუთითებს (სურ. 19).



სურ. 19. იმპლანტაციიდან 30 დღე. ჩანს ახლადწარმოქმნილი ძვლოვანი ქსოვილი, რომელშიც გადახლართულია ძვლოვანი ტიხრები. ჰემატოქსილინ-ეოზინი. გადიდება x200

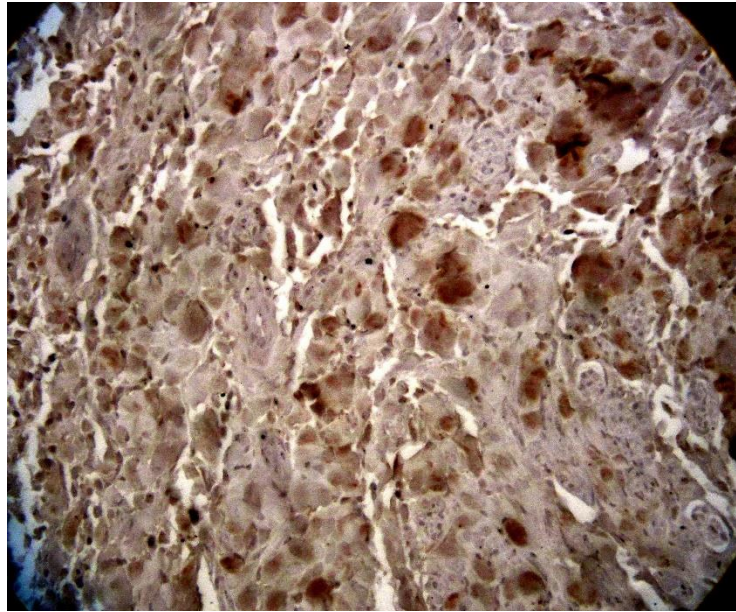
იმპლანტაციიდან 90-ე დღეს ძვლოვანი მატრიქსის მნიშვნელოვანი ნაწილი ჩანაცვლებული იყო ძვლოვანი ქსოვილით. ვიზუალიზდებოდა ძვლოვანი ქსოვილის ფირფიტები, რომელიც შეიცავდა ძვლის ტვინს. ყოველივე ზემოთ აღნიშნული მიუთითებს ახლადწარმოქმნილი ქსოვილის რეკონსტრუქციაზე. რენტგენოგრამამ აჩვენა, რომ დეფექტის მოდელირებიდან 15-დან მე-20 დღეს ძვლოვანი ქსოვილის დეფექტს გააჩნდა არასწორი კონტურები და პერიმეტრზე გარშემორტყმული იყო პერიფოკალური ანთების ზონით. იმპლანტაციიდან ერთი თვის შემდეგ აღინიშნებოდა ძვლოვანი ქსოვილის არაჰომოგენური შესქელება. პირველ სერიის ცხოველებთან შედარებით ან სერიის ცხოველებს იმპლანტაციის ერთი თვის შემდეგ ძვლოვან დეფექტს შედარებით უფრო მცირე ზომები გააჩნდა.

იმპლანტაციიდან 60-დღეს, ძვლოვანი დეფექტის ღრუ ამოვსებული იყო რენტგენოლოგიური თვალსაზრისით ძვალზე ნაკლებად მკვრივი ქსოვილით (სურ. 20). იმპლანტაციიდან 90-დღეს ძვლოვანი იმპლანტატის სტრუქტურა რენტგენოლოგიურად არ განხვავდებოდა ნორმალურ ძვლის სტრუქტურისაგან.



სურ. 20. ქვედა ყბის დეფექტის რენტგენოგრამა ძვლოვანი მატრიქსის იმპლანტაციის შემდეგ დინამიაში. (a) 30 დღის შემდეგ; (b) 45 დღის შემდეგ; (c) 60 დღის შემდეგ; (d) 90 დღის შემდეგ.

იმპლანტაციიდან 60 დღის შემდეგ უჯრედების პროლიფერაციის მარკერმა (Ki-67) პირველ სერიის ცხოველებთან შედარებით ამ ვადებში ინტენსიური ექსპრესია გვანახა (სურ.21).



სურ. 21 უჯრედების პროლიფერაციის მარკერის (Ki-67) ინტენსიური ექსპრესია (დაკვირვების ვადა 60 დღე) გადიდება x400

ამგვარად, შეგვიძლია დავასკვნათ, რომ ამ სერიის ცხოველებში დეცელულარიზირებული ძვლოვანი მატრიქსი ხელს უწყობს ექსპერიმენტში ხელოვნურად შექმნილი ქვედა ყბის ძვლის დეფექტის სწრაფ შეხორცებას. დეცელულარიზირებული ძვლოვანი მატრიქსის მასტიმულირებელი ეფექტის მისაღწევად მნიშვნელობა ენიჭება სამ მექანიზმს :

1. სისხლძარღვოვანი რეაქციის აქტივაცია, რომელიც ტრავმულ უბანში ოსტეგენური უჯრედების წინამორბედების ტრანსპორტირებასა და მათ დიფერენცირებას უზრუნველყოფს;

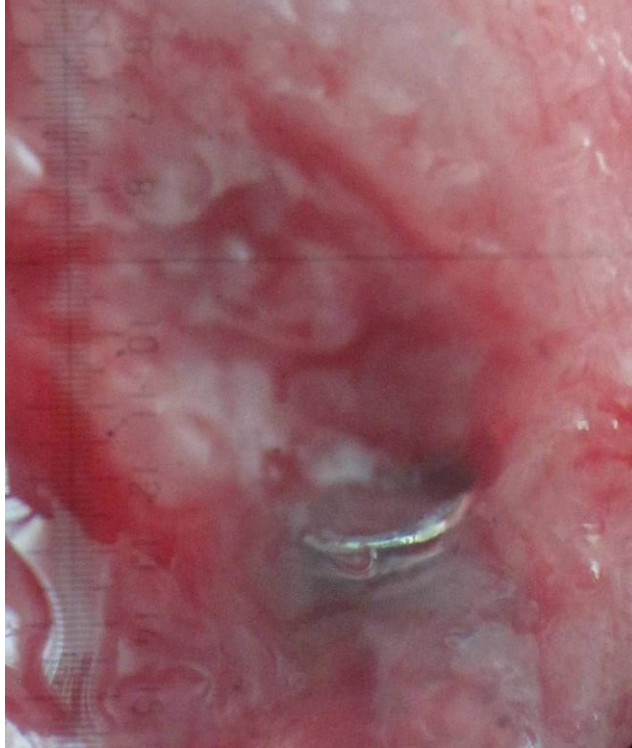
2. ტრავმულ ზონაში ადგილობრივი ოსტეოპროგენიტორული უჯრედების პოტენციალის რეალიზაცია;

3. კოლაგენზე საკუთარი ზრდის ფაქტორების ფიქსაცია;

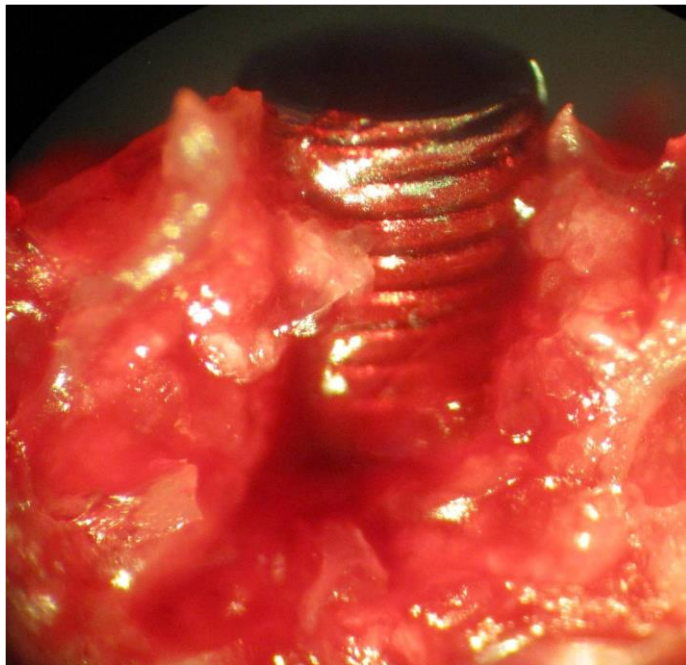
მესამე სერიის კვლევის შედეგები და განხილვა.

როგორც ჩატარებული კვლევის შედეგებმა გვაჩვენა ტიტანის იმპლანტაციას ტრავმასა და უცხო სხეულზე ორგანიზმის საპასუხო რეაქცია ახლავს თან, რაც ასეპტიკურ ანთებაში

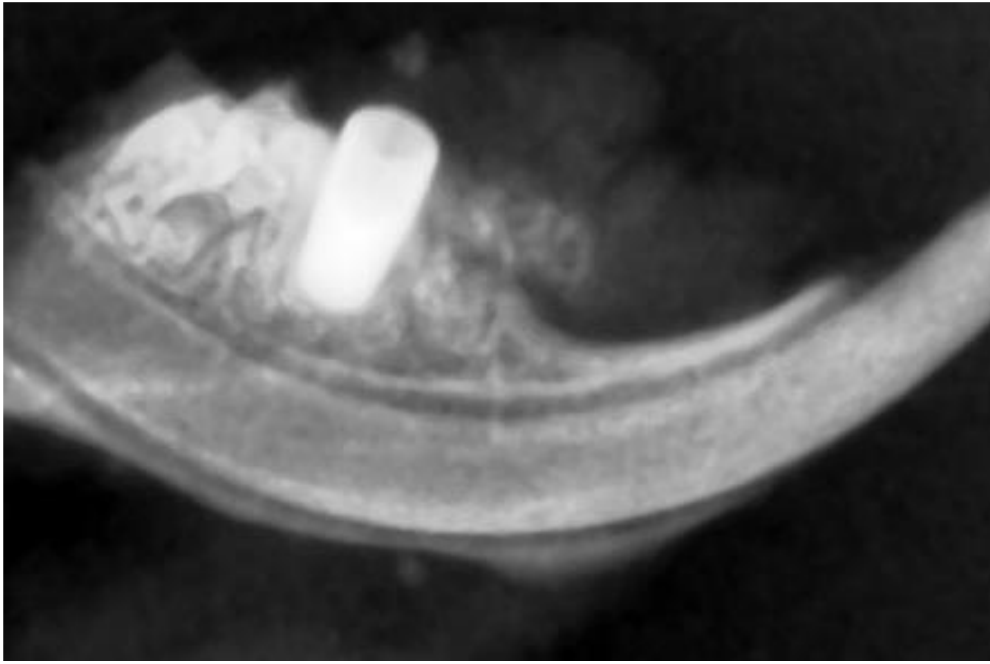
გამოიხატება. ანთების დაწყებიდან უკვე 3 საათის შემდეგ ლეიკოციტები კაპილარების კედლის გავლით შემაერთებელ ქსოვილში მიგრირებას იწყებდნენ, გადაინაცვლებდნენ იმპლანტის მიმართულებით, ყოველი მხრიდან გარს შემოეხვეოდნენ და ანთების დაწყებიდან 6-12 საათის შემდეგ მკვეთრად გამოხატულ ლეიკოციტურ ბარიერს ქმნიდნენ. 24-სთ-თვის სისხლძარღვებიდან ნეიტროფილური ლეიკოციტების მიგრაციის პროცესი წყდებოდა, უკვე წარმოქმნილი ლეიკოციტური ბარიერი ზომაში კლებულობდა, რადგან მისი წარმომქნელი უჯრედები იშლებოდა. ანთების კერაში გროვდებოდა ისეთი ნივთიერებები, როგორცაა რძის მჟავა, რაც აციდოზის განვითარებას იწვევდა; 48 საათის შემდეგ იწყებოდა მაკროფაგების წარმოქმნის სტიმულაცია სისხლძარღვებიდან მიგრირებული მონოციტების ხარჯზე და ნეიტროფილური ლეიკოციტების ჩანაცვლება. ზემოთ აღწერილი პროცესები დამახასიათებელია მწვავე ანთებისთვის. ამ ვადებში მიმდინარეობდა იმპლანტის ზედაპირზე უჯრედების ადჰეზია. მე-4-5 დღისთვის მაკროფაგები იმპლანტს ირგვლივ არსებული ქსოვილებისგან შემოსაზღვრავდნენ. ვფიქრობლ რომ ეს იყო გრანულაციური ქსოვილის წარმოქმნის წინაპირობა. ერთი თვის შემდეგ იმპლანტის გარშემო ფიბრობლასტები გროვდებოდა და იწყებოდა იმპლანტის გარშემო შემაერთებელქსოვილოვანი კაფსულის წარმოქმნა (სურ.22,23,24). იგი მდიდარი იყო კაპილარების ქსელით და გარემომცველი ქსოვილებისგან იმპლანტის იზოლაციას ახდენდა. ამრიგად, შეგვიძლია დავასკვნათ, რომ დეფექტის მოდელირებიდან პირველივე დღე-ღამეში ჭრილობაში აღინიშნება ძვლოვანი ქსოვილის ნეკროზული უბნები (სურ. 25)



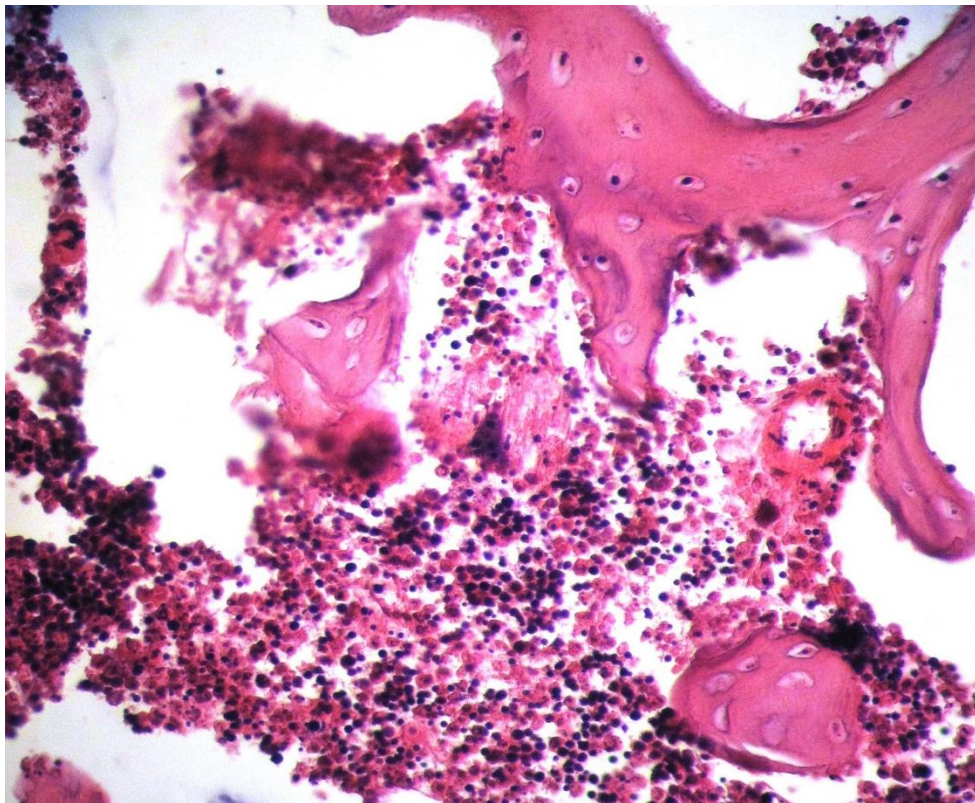
სურ. 22. ტიტანის იმპლანტი მოთავსებულია კბილბუდეში. იმპლანტაციიდან 1 თვე.



სურ. 23 იმპლანტის გარშემო განვითარებული გრანულაციური ქსოვილი.
იმპლანტაციიდან 1 თვე.

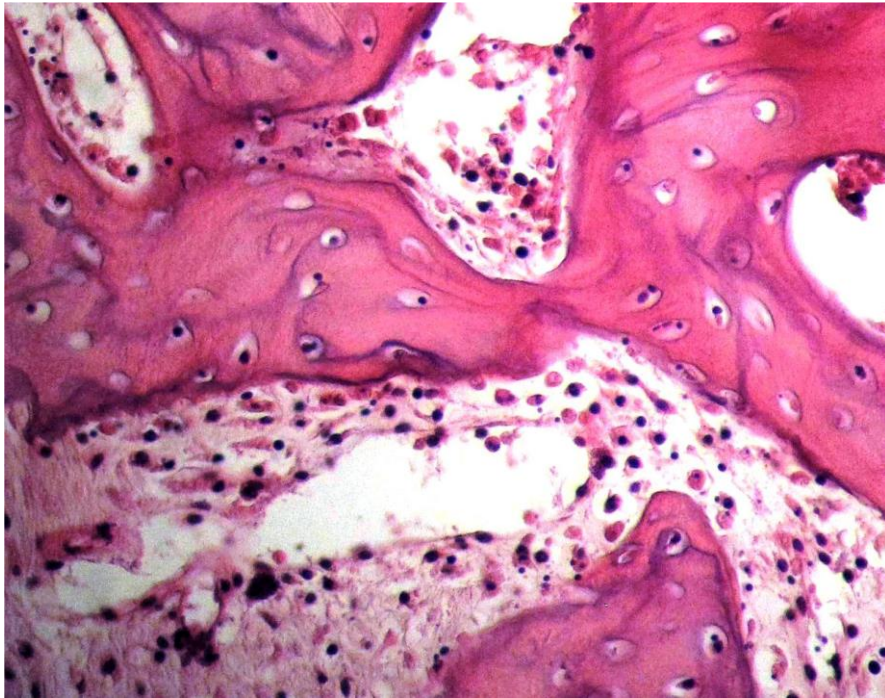


სურ. 24 ქვედა ყბის რენტგენოგრამა. იმპლანტაციიდან 1 თვე.



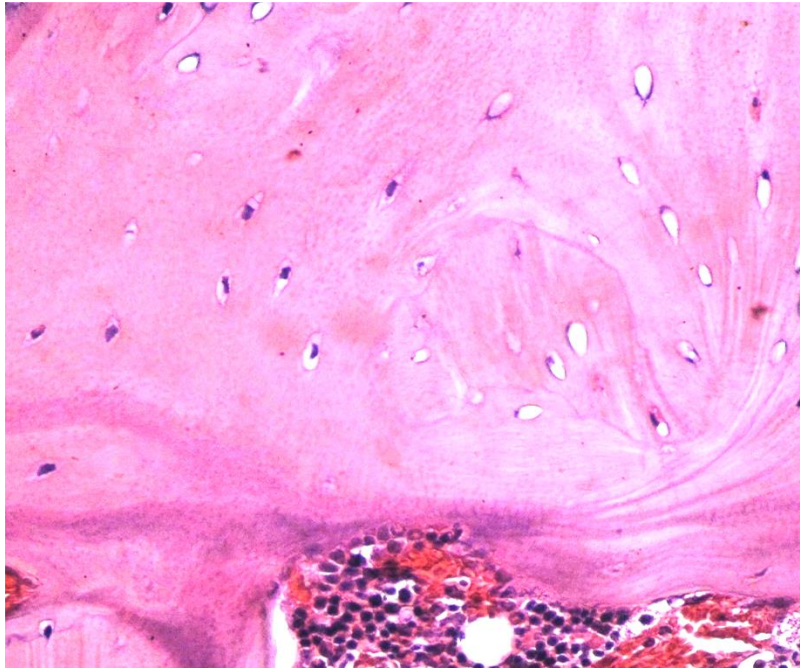
სურ. 25 დეფექტის მოდელირებიდან 15 დღე. ჭრილობაში აღინიშნება ძვლოვანი ქსოვილის ნეკროზული უბნები. ჰემატოქსილინ-ეოზინი. გადიდება x400

მოდელირებიდან 1 თვის შემდეგ დეფექტის გარშემო იწყებოდა რეგენერაციის პროცესი, რის შედეგადაც ვითარდებოდა ტრაბეკულური ძვალი (სურ. 26), რომელიც ჯერ ისეთი სუსტი იყო, რომ არ შესწევდა უნარი გაეძლო ფუნქციონალურ დატვირთვისთვის. შემდეგი ეტაპი – შეხორცება – ანუ, ლამენარული ძვლის წარმოქმნა, რომელიც იმპლანტსა და ძვალს შორის არსებულ სივრცეს ავსებდა (ოსტეონტეგრაფია).

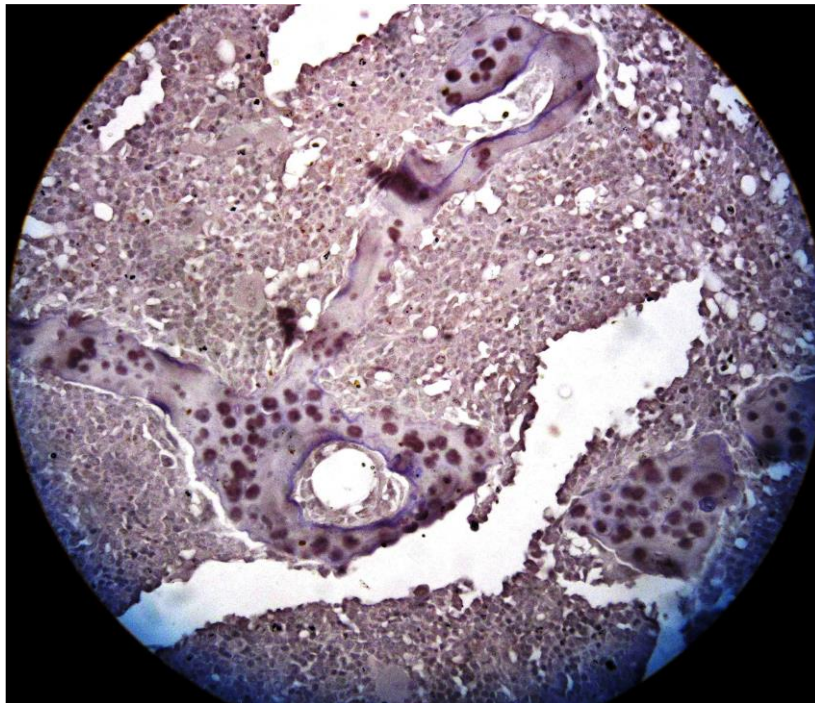


სურ. 26 ტრაბეკულური ძვლის ფორმირების პროცესი. (იმპლანტაციიდან 1.5 თვე)
ჰემატოქსილინ-ეოზინი. გადიდება x400

ეს არის უკვე ზრდასრული, მაგარი ძვალი, რომელსაც უნარი აქვს ლეჰვითი პროცესის დატვირთვას გაუძლოს (სურ.27). მის ჩამოყალიბებას დაახლოებით 18 კვირა სჭირდება. ამავე ვადებში იმუნოჰისტოქიმიურად უჯრედების პროლიფერაციის მარკერის (Ki-67)-ის ინტენსიური ექსპრესია გვაჩვენა (სურ. 28)



სურ. 27. ძვლის დეფექტის ფორმირებიდან მე-60 დღე. ჰემატოქსილინ-ეოზინი.
გადიდება x400



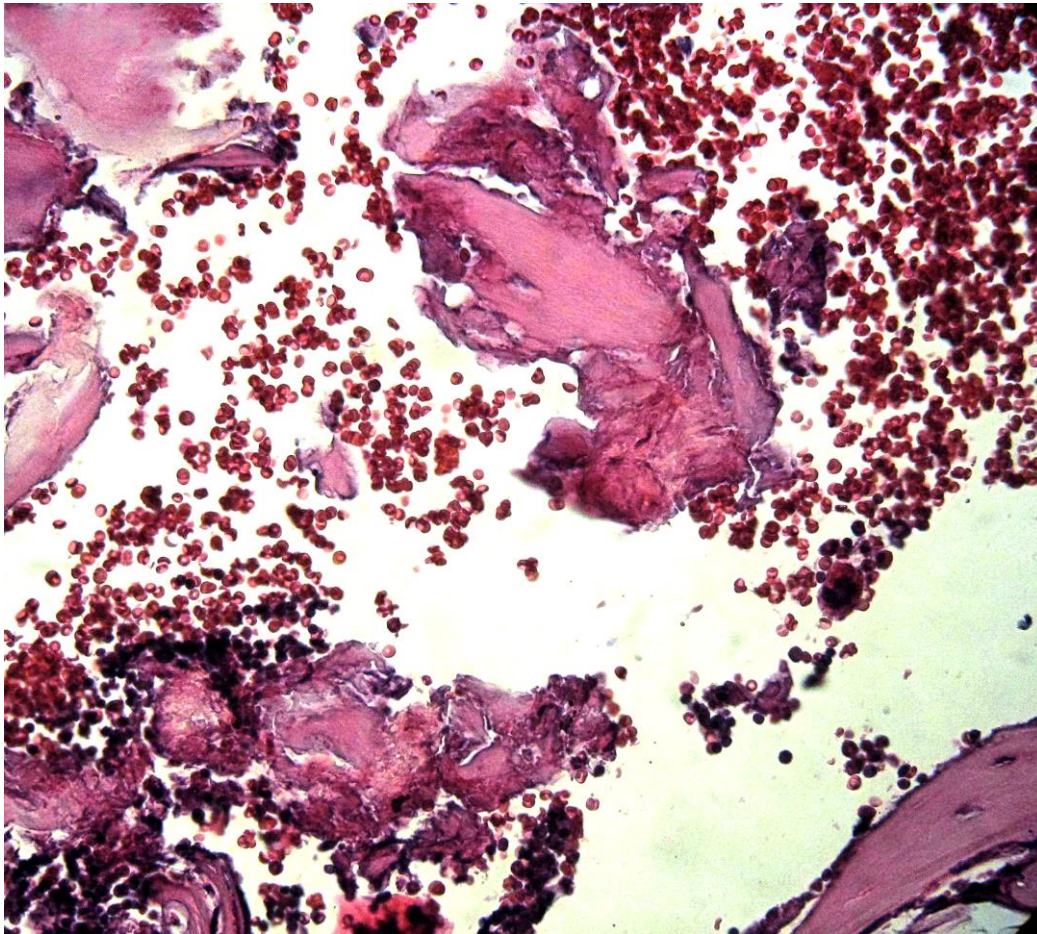
სურ. 28 უჯრედების პროლიფერაციის მარკერი (Ki-67)-ის ინტენსიური ექსპრესია
(დაკვირვების ვადა 60 დღე)

როგორც ჩატარებულმა კვლევებმა გვანახა, თუ ვაღებ არ დავიცავთ, იმპლანტის გარშემო არსებული ქსოვილების ნეკროზული უბნების ჩამოყალიბება დაიწყება და ამის შედეგად იმპლანტი ამოძრავდება, რაც ოსტეოინტეგრაციის არასრულყოფილ განვითარებას ნიშნავს. კბილის ექსტრაქციის შემდეგ დარჩენილ კბილბუდეში დენტალური იმპლანტის მყისიერი შეყვანა იწვევს ანთებით რეაქციას, რომელიც გამოიხატება არამკვეთრი რეპარაციული პროცესების აქტივაციით ძვლის ქსოვილში და 3-დან 6 თვემდე გრძელდება. ოსტეოგენეზი უფრო ინტენსიურად იმპლანტაციის მე-8 თვიდან ვითარდება.

მეოთხე სერიის კვლევის შედეგები და განხილვა.

ექსპერიმენტების მეოთხე სერიაში მოდელირებიდან 24 საათის შემდეგ ქვედა ყბის ძვლის დეფექტის გარშემო არსებულ რბილ ქსოვილებში აღინიშნებოდა შეშუპება, ჰიპერემია და ქსოვილების ინფილტრაცია. მესამე დღეს მკვეთრად გამოვლინდა მწვავე ანთებითი რეაქცია. ეს რეაქცია განვითარდა როგორც პასუხი ქირურგიული ჩარევით გამოწვეულ ქსოვილის დაზიანებაზე, და ასევე დეცელულარიზირებული ძვლის მინერალის იმპლანტაციით. კოლაგენურ ბოჭკოებში ადგილი ჰქონდა ფიბრილური სტრუქტურის და ზოგადი არქიტექტონიკის ცვლილებებს. დეფექტის მოდელირებიდან მე-4 დღეს დეფექტის გარშემო ღრძილის რბილ ქსოვილებში აღმოჩენილია დადებითი დინამიკის მქონე გარკვეული მორფოფუნქციური ცვლილებები. მცირდებოდა მრავალშრიანი ბრტყელი ეპითელის უჯრედების და უჯრედშორისი სივრცის შეშუპება. იმპლანტაციიდან მე-6-7 დღეს ღრძილის შემაერთებელ ქსოვილში ანთებითი ინფილტრაციის ხარისხი მცირდებოდა და იგი თანდათან მაკროფაგულ-ფიბრობლასტური ფაზით იცვლებოდა. დვრილოვან შრეში წარმოქმნებოდა ახალი, თითისტარისებური ენდოთელიოციტების შემცველი სისხლძარღვები. უფრო გვიან ვადებში ღრძილის მრავალშრიანი ბრტყელი ეპითელიუმის არქიტექტონიკა და სტრუქტურა მთლიანად აღდგენილი იყო, შემაერთებელი ქსოვილში არ აღინიშნებოდა გამოხატული ანთებითი ინფილტრაცია. უჯრედული შემადგენლობას კი ძირითადად ფიბრობლასტები შეადგენდნენ.

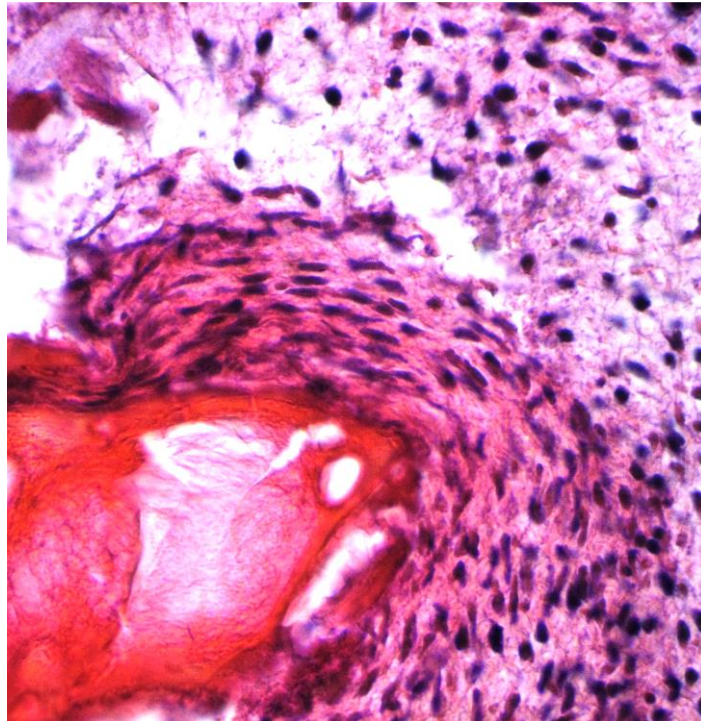
მე-5-7 დღეს ძვლოვანი დეფექტის და მასში მოთავსებული “ტიტან_ძვლოვანი” კონგლომერატის კვლევებმა აჩვენეს, რომ ხდებოდა ისეთი კაფსულის ფორმირება, რომელიც გრანულაციური ქსოვილის ჩამოყალიბების სტადიას გადიოდა. კონგლომერატის გარშემო ფიბრობლასტების პროლიფერაცია აქტიურად მიმდინარეობდა. საწყისი მაკროფაგული რეაქცია კი არ სუსტდებოდა, არამედ ძლიერდებოდა, რადგან მაკროფაგები და გიგანტური უჯრედები ცდილობდნენ დეცელულარიზირებული ძვლოვანი მატრიქსის (რომელსაც დეფექტის ზონაში ძვლოვანი ქსოვილის მიზანმიმართული რეგენერაციის მიმდინარეობის გამტარის ფუნქცია აკისრია) ფაგოციტირებას და რეზორბციას (სურ. 29).



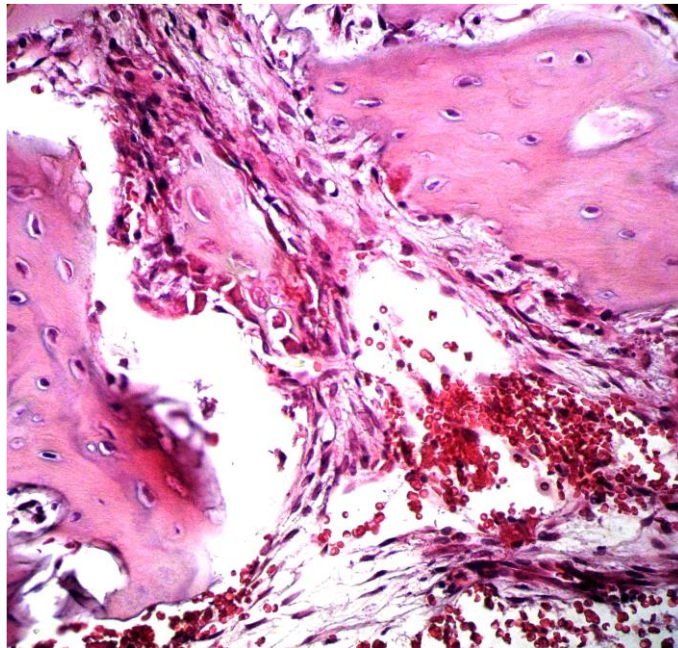
სურ. 29. იმპლანტაციიდან 5 დღე. იმპლანტის გარშემო აღინიშნება ძვლოვანი ქსოვილის ნეკროზული უბნები და მწვავე ანთებისთვის დამახასიათებელი უჯრედები.

ჰემატოქსილინ-ეოზინი. გადიდება x200

მიუხედავად იმისა, რომ ბიომასალა ბიოშეთავსებადად ითვლებოდა, ფორმა როგორშიც მას ვიყენებდით (“ტიტან-ძვლოვანი მატრიქსი”) ქსოვილების რეაქციაზე ზეგავლენას ახდენდა. აღმოჩნდა, რომ ადგილობრივი რეაქცია ბიომასალაზე დამოკიდებულია მასალის ზედაპურულ თვისებებზე, მის ფორმაზე, იმპლანტის და ბიომასალის ზედაპირის ფართობის შეფარდებაზე. ექსპერიმენტის დაწყებიდან მე-15 დღეს ძვლოვანი მატრიქსით და ტიტანის იმპლანტით იმპლანტირებული ქვედა ყბის ფრაგმენტის შესწავლისას დადგინდა, რომ იმპლანტი დაფარული იყო შემაერთებული ქსოვილის ბოჭკოებით. ცხადია, უკვე ოპერაციიდან მე-2 კვირას ძვლოვანი მატრიქსის ფოროვნების მაღალი დონე და უხეში ზედაპირი, ასევე ტიტანის იმპლანტის არსებობა ხელს უწყობდა ფიბრობლასტების აქტიურ მიგრაციას და შემაერთებული ქსოვილის ფორმირებას. გარდა ამისა, ძვლოვანი მატრიქსის ფოროვნება ეფექტური ვასკულარიზაციისთვისაც კარგ პირობებს ქმნიდა. ამ ვადების დამახასიათებელი თავისებურება ის იყო, რომ ტიტანური იმპლანტის ზედაპირი ძვლოვან მატრიქსში გამოყოფილი იყო და მასთან ერთიან კონგლომერანტს არ ქმნიდა. მნიშვნელოვანია, იმის აღნიშვნა რომ ტიტანის იმპლანტი მის გარშემო არსებული ქსოვილებში ანთების რეაქციას არ იწვევდა. იმპლანტაციის მე-2-3 დღეს ძვლის მატრიქსის ზედაპირზე შეიმჩნეოდა პერივასკულარული ოსტეოგენური უჯრედების და ოსტეობლასტების არსებობა, რომლებიც ოსტეოდის შრეს ქმნიდნენ, რაც ძვლოვანი მატრიქსის ოსტეოინდუქტურ თვისებებზე მიუთითებდა. მე-8-10 დღეს ძვლოვანი მატრიქსის გარშემო ასევე ვიზუალიზირდებოდა უბნები, სადაც ხდებოდა აქტიური აპოზიციური ძვლის წარმოქმნის და ნეოანგიოგენეზის პროცესები. მე-18-20 დღეს იმპლანტაციის ადგილას აღინიშნებოდა შემაერთებული ქსოვილის ძლიერი პლორიფერაცია რაც ახალგაზრდა ფიბრობლასტების ძვლოვანი მატრიქსის საკნოვან- ძვლოვან სტრუქტურაში აქტიურად ჩაზრდაში გამოიხატებოდა (სურ. 30). დეფექტის ზონა მთლიანად ამოვსებული იყო რეციპიენტის საკუთარი ახალგაზრდა შემაერთებული ქსოვილით, რომელთა შორისაც გვხვდებოდა ახლადწარმოქმნილი უხეშბოჭკოვანი სტრუქტურის მქონე ძვლოვანი ქსოვილის კერები (სურ.31).



სურ. 30 იმპლანტაციიდან 20 დღე. იმპლანტაციის ადგილას აღინიშნება
შემერთებელი ქსოვილის ძლიერი პროლიფერაცია.
ჰემატოქსილინ-ეოზინი. გადიდება x400

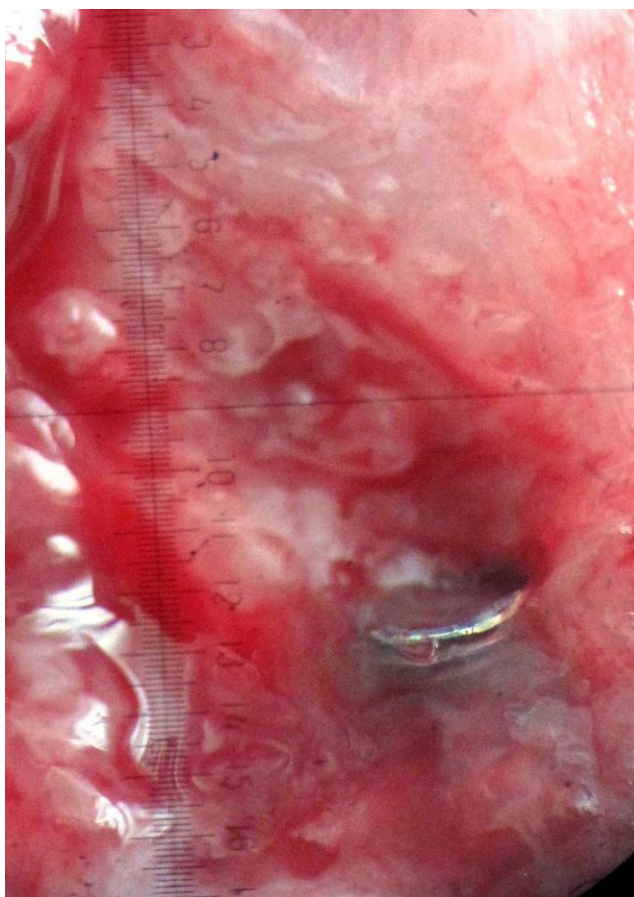


სურ. 31 იმპლანტაციიდან 20 დღე. ახლადწარმოქმნილი უხეშბოჭკოვანი
სტრუქტურის მქონე ძვლოვანი ქსოვილის კერები.
ჰემატოქსილინ-ეოზინი. გადიდება x400

მე-28-30-ე დღეს დეფექტის უბანში შემაერთებელ ქსოვილთან ერთად გვხვდებოდა ერთეული აქტიური ფიბრობლასტები., რაც ახალგაზრდა ძვლოვანი ქსოვილის ფორმირებაზე მიუთითებდა. ეს უჯრედები დეფექტის ზონის გარშემო არსებული რეციპიენტისზრდასრული ძვლოვანი ქსოვილის გაყოლებაზე ლაგდებოდა და მომრგვალო, დიდი ზომის, ღია ციტოპლაზმის და შედარებით მუქი ბირთვის მქონე უჯრედებს წარმოადგენდა. 40-დღეს ახალგაზრდა შემაერთებელი ქსოვილის პროლიფერაციას თან ახლდა სისხლძარღვების ქსელის ფორმირება (სურ. 32, 33, 34). ძვლოვანი მატრიქსის პერიფერიაზე წარმოიშვებოდა აქტიური ოსტეობლასტების რიგები, რაც ახალგაზრდა, რეტიკულოფიბროზული ძვლოვანი ქსოვილის ფორმირებას უკავშირდებოდა. რეგენერატის ზონაში აღმოჩენილი იყო აქტიური მაკროფაგების და მათგან წარმოქმნილი ოსტეოკლასტების დიდი რაოდენობა, რომლებიც არაზრდასრული რეტიკულოფიბროზული ძვლოვანი ქსოვილის თხელი ტიხრების ინტენსიურ რეზორბციას ახორციელებდნენ (სურ. 35).



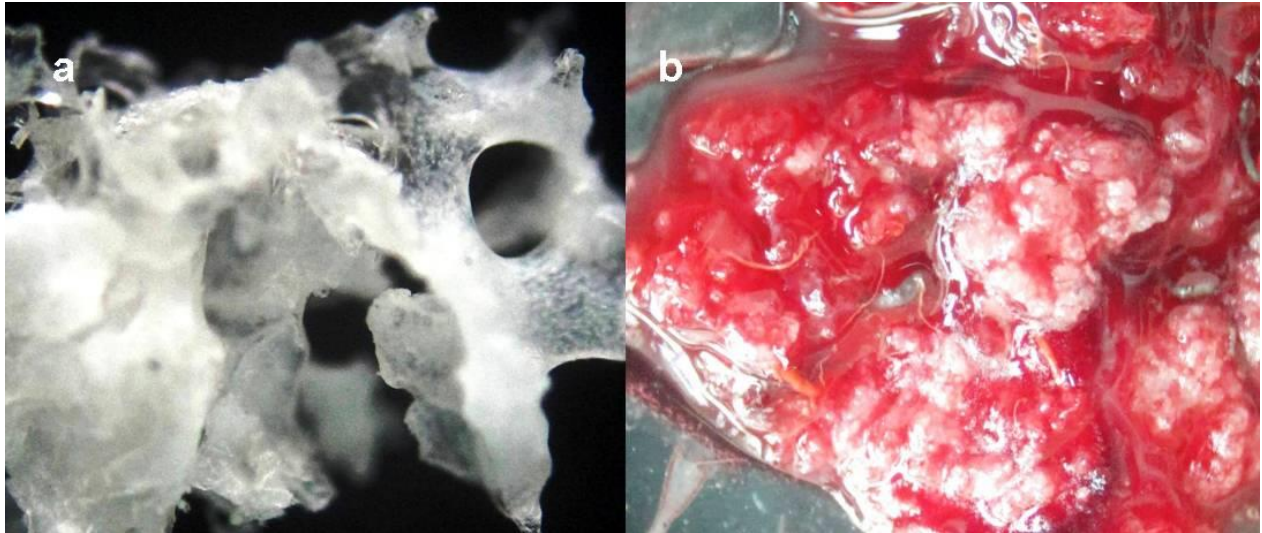
სურ. 32. ტიტანის იმპლანტი და დეცელულარიზებული ძვლის მინერალი მოთავსებული კბილბუდეში. იმპლანტაციიდან 1 თვე.



სურ.33 ტიტანის იმპლანტი და დეცელულარიზებული ძვლის მინერალი მოთავსებულია კბილბუდეში. იმპლანტაციიდან 6 თვე



სურ. 34 რენტგენოგრაფია იმპლანტის ჩაყენების შემდეგ. (a) – 1 თვე; (b) - ტომოგრაფია - 3 თვე; (c) – 90 დღე.



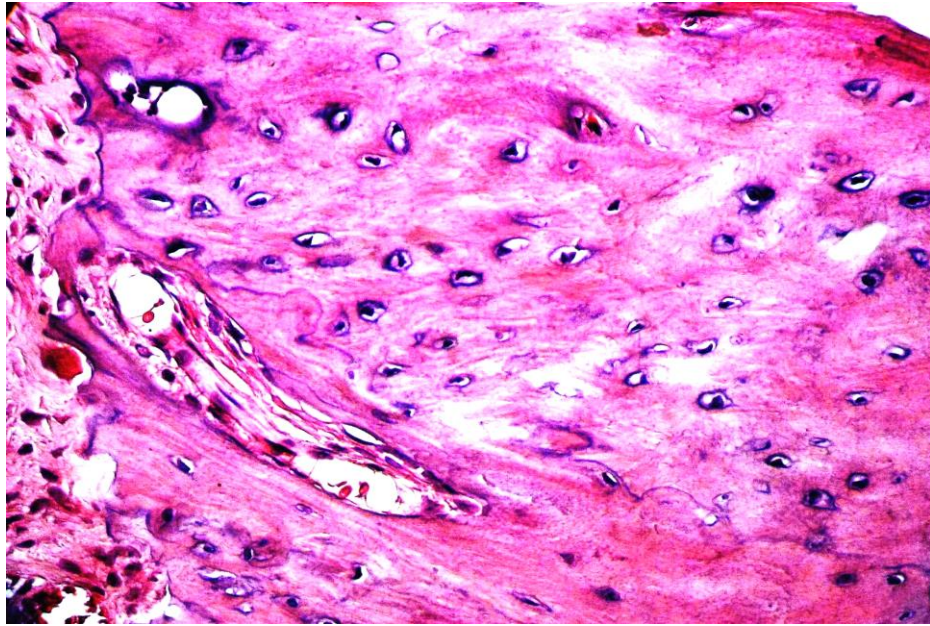
სურ. 35. მაკროპრეპარატი. იმპლანტაციიდან მე-40 დღე.

(a) - დეცელულარიზებული ძვლოვანი მატრიქსი იმპლანტაციამდე

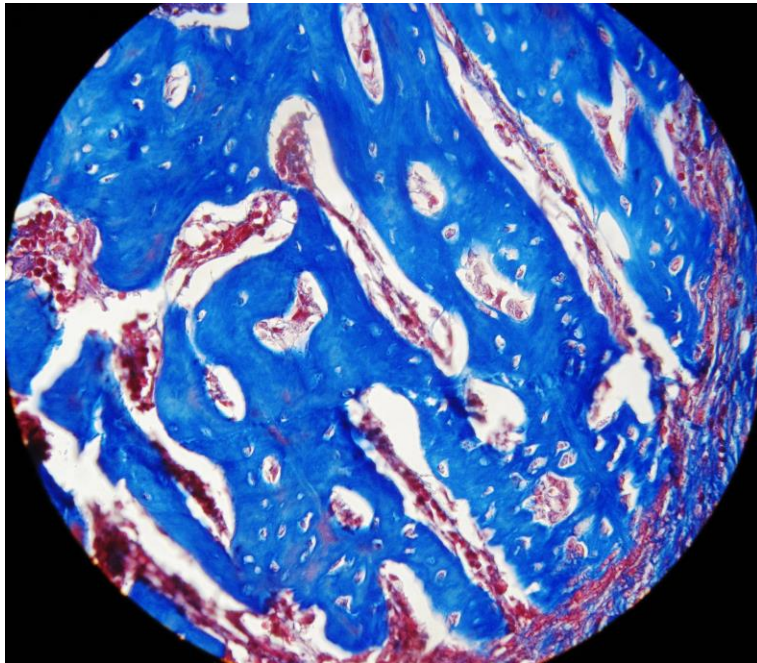
(b) - შემაერთებული ქსოვილის პროლიფერაცია თან ახლდა სისხლძარღვების ქსელის ფორმირება

ზოგიერთ უბნებზე ძვლოვანი მატრიქსის ქსოვილი შემაერთებული ქსოვილით ჩაენაცვლებოდა, რომელსაც გარს ფირფიტოვანი ძვლოვანი ქსოვილი ეკვროდა. ამ ახლადწარმოქმნილი ძვლის ნაპრალებში ჩანდა ოსტეოკლასტები და აქტიური ოსტეობლასტების რიგები, რომლებიც ოსტეონების წარმოქმნის გზით ძვლების გარდაქმნასა და მის ორგანიზაციაში მონაწილეობდნენ.

მე-80-დღეს ძვლოვანი მატრიქსი ზრდასრული, ფირფიტოვანი ძვლოვანი ქსოვილით იყო წარმოდგენილი, რომელიც ოსტეოზური სტრუქტურის, ღრუბლოვანი ფორმაციის და სტრუქტურის ტიხროვანი ორგანიზაციის მქონე კორტიკალური ფირფიტისაგან შედგებოდა (სურ. 36;37).



სურ. 36 იმპლანტაციიდან 80 დღე. ძვლოვანი მატრიქსი წარმოდგენილია ზრდასრული, ფირფიტოვანი ძვლოვანი ქსოვილით. ჰემატოქსილინ-ეოზინი. გადიდება x400



სურ. 37 იმპლანტაციიდან 80 დღე. ზოგიერთ უბნებზე ძვლოვანი მატრიქსის ქსოვილი ჩანაცვლებულია შემაერთებული ქსოვილით.

ძვლისაზრდელას აშრეების დროს კარგად ვიზუალიზირდებოდა შემაერთებელ ქსოვილოვანი ბოჭკოები, მცირე და საშუალო სისხლძარღვები რომლებიც როგორც ძვლისაზრდელას მხრიდან, ისე ძვლის დეფექტის კედლების მხრიდანაც ძვლოვანი მატრიქსის ფორებში იყო ჩაზრდილი. ამავე ვადებში იმუნოჰისტოქიმიურმა უჯრედების პროლიფერაციის მარკერის (Ki-67)–ის ინტენსიური ექსპრესია გვაჩვენა.

დასკვნები.

1. ჩვენს მიერ შემუშავებული ნატურალური ძვლოვანი მატრიქსი წარმოადგენს ადამიანის ძვლის ღრუბლოვანი ნივთიერების ანალოგიურ არაორგანულ, მაკრო და მიკრო ძვლოვან სტრუქტურას;

2. ფორების დიდი მოცულობის და ბუნებრივი მინერალური შემადგენლობა ახალი ძვლოვანი ქსოვილის განვითარებას და მის იმპლანტთან შეზრდას უკეთებს სტიმულაციას;

3. მინერალს გააჩნია ოსტეოკონდუქტიური სტრუქტურა და შესაზლებელი გრანულის, ფხვნილის ან ბლოკების ფორმა მივცეთ;

4. რადგან ნატურალური ძვლოვანი მატრიქსი ბუნებრივი წარმოშობისაა, იგი ქიმიურად და სტრუქტურულად ადამიანის მინერალურ ძვალთან შეთავსებადად შეიძლება ჩაითვალოს;

5. ჩვენს მიერ შემუშავებული დეცელულარიზებული, ლეოფილიზირებული ნატურალური ძვლის მატრიქსის ძვლოვანი ქსოვილის მოცულობის გაზრდის მიზნით გამოყენების ეფექტურობა შესწავლილია ცხოველებზე დაკვირვების საფუძველზე და რენტგენოლოგიური, მორფოლოგიური, ჰისტოქიმიური კვლევის მეთოდების გამოყენებით.

6. ჩვენს მიერ შექმნილი ძვლოვანი ქსოვილის ნატურალური მატრიქსი სხვადასვა ძვლოვანი დეფექტების შევსებისას შეიძლება აუტოგენური ძვლის ალტერნატივა გახდეს

პრაქტიკული რეკომენდაციები

ბიოტოლერანტული ძვლის მატრიქსი შესაძლებელია გამოყენებული იქნას ძვლოვანი დეფექტების შესავსებად და ძვლის აუგმენტაციისათვის შემდეგ შემთხვევებში: ალვეოლარული მორჩის აუგმენტაცია/რეკონსტრუქცია; კბილბუდის შევსება კბილის ექსტრაქციის შემდგომ. ასევე შესაძლებელია გამოყენებულ იქნას იმპლანტოლოგიაში: იმპლანტის ჩადგმისას მონაკვეთის მომზადებისათვის, ძვლის ნაპრალების შესავსებად და სინუს ლიფტინგის დროს; პაროდონტოლოგიაში: ძვლოვანი დეფექტების შევსებისათვის; ყბა-სახის ქირურგიაში: ძვლოვანი დეფექტების რეკონსტრუქციისათვის და ორთოპედიაში დიდი ზომის ძვლოვანი დეფექტების აღსადგენად.

ბიბლიოგრაფია

1. Abd-Elmeguid, A.A., Abdeldayem, M., Kline, L.W., Weller, P.F., Vliagoftis, H., & Yu, D.C. (2013). Osteocalcin expression in pulp inflammation. *Journal of endodontics*, 39 7, 865-72 .
2. Abuhussein, H.M., Bashutski, J.D., Dabiri, D., Halubai, S., Layher, M.G., Klausner, C.P., Makhoul, H., & Kapila, Y.L. (2014). The role of factors associated with apoptosis in assessing periodontal disease status. *Journal of periodontology*, 85 8, 1086-95
3. Ahn, Y., Kim, S., Kim, C., Oh, J., & Lim, S.C. (2012). Effect of guided bone regeneration with or without pericardium bioabsorbable membrane on bone formation. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology*, 114 5 Suppl, S126-31 .
4. Albrektsson, T., Dahlin, C., Jemt, T., Sennerby, L., Turri, A., & Wennerberg, A. (2014). Is marginal bone loss around oral implants the result of a provoked foreign body reaction? *Clinical implant dentistry and related research*, 16 2, 155-65 .

5. Almeida, A.L., Esper, L.A., Sbrana, M.C., Cunha, M.J., Greggi, S.L., Carrilho, G.P., & Pegoraro, L.F. (2013). Relationship Between Periodontics and Restorative Procedures: Surgical Treatment of the Restorative Alveolar Interface (Rai)—Case Series. *The Journal of Indian Prosthodontic Society*, 13, 607-611.
6. Alves, V.T., Silva, H.A., França, B.N., Eichler, R.S., Saraiva, L., Carvalho, M.H., & Holzhausen, M. (2013). Periodontal treatment downregulates protease-activated receptor 2 in human gingival crevicular fluid cells. *Infection and immunity*, 81 12, 4399-407 .
7. Antonios, J.K., Yao, Z., Li, C., Rao, A.J., & Goodman, S.B. (2013). Macrophage polarization in response to wear particles in vitro. *Cellular and Molecular Immunology*, 10, 471-482.
8. Awojoodu, A.O., Ogle, M.E., Sefcik, L.S., Bowers, D.T., Martin, K.H., Brayman, K.L., Lynch, K.R., Peirce-Cottler, S.M., & Botchwey, E.A. (2013). Sphingosine 1-phosphate receptor 3 regulates recruitment of anti-inflammatory monocytes to microvessels during implant arteriogenesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 110 34, 13785-90 .
9. Banthia, R., Jain, P., Banthia, P., Belludi, S.A., Parwani, S.R., & Jain, A. (2013). Effect of phase I periodontal therapy on pro-coagulant state in chronic periodontitis patients--a clinical and haematological study. *Journal of the Irish Dental Association*, 594, 183-8 .
10. Barboni, B., Mangano, C., Valbonetti, L., Marruchella, G., Berardinelli, P., Martelli, A., Muttini, A., Mauro, A., Bedini, R., Turriani, M., Pecci, R., Nardinocchi, D., Zizzari, V.L., Tete, S.J., Piattelli, A., & Mattioli, M. (2013). Synthetic Bone Substitute Engineered with Amniotic Epithelial Cells Enhances Bone Regeneration after Maxillary Sinus Augmentation. *PloS one*.
11. Baseğmez, C., Karabuda, Z.C., Demirel, K., & Yalcin, S. (2013). The comparison of acellular dermal matrix allografts with free gingival grafts in the augmentation of peri-implant attached mucosa: a randomised controlled trial. *European journal of oral implantology*, 6 2, 145-52 .

12. Beriashvili, G.K., Menabde, G., & Chikhladze, R. (2006). [Peculiarities of mandible fracture consolidation while applying different methods of treatment]. *Georgian medical news*, 132, 40-3.
13. Block, M.S., & Kaleem, A. (2014). Use of sintered xenograft over allograft for ridge augmentation: technique note. *Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, 72 3, 496-502 .
14. Broekema, F.I., Minnen, B.V., Jansma, J., & Bos, R.R. (2014). Risk of bleeding after dentoalveolar surgery in patients taking anticoagulants. *The British journal of oral & maxillofacial surgery*, 52 3, e15-9 .
15. Brogden, K.A., Johnson, G.K., Vincent, S.D., Abbasi, T., & Vali, S. (2013). Oral inflammation, a role for antimicrobial peptide modulation of cytokine and chemokine responses. *Expert review of anti-infective therapy*, 11 10, 1097-113 .
16. Bulut, O.C., Federspil, P.A., Plinkert, P.K., & Simon, C.K. (2013). [Reconstruction of maxillary defects using a free scapular angle flap]. *HNO*, 61 4, 321-6 .
17. Calvo-Guirado, J.L., Delgado-Peña, J., Maté-Sánchez, J.E., Bueno, J.M., Delgado-Ruiz, R.A., & Romanos, G. (2015). Novel hybrid drilling protocol: evaluation for the implant healing--thermal changes, crestal bone loss, and bone-to-implant contact. *Clinical oral implants research*, 26 7, 753-60 .
18. Capote-Moreno, A.L., Naval-Gías, L., Muñoz-Guerra, M.F., & Rodríguez- Campo, F.J. (2013). Zygomatic distraction osteogenesis for correction of midfacial support after hemimaxillectomy: experience and technical considerations. *Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, 71 4, e189-97 .

19. Carinci, F., Scapoli, L., Girardi, A., Cura, F.M., Lauritano, D., Nardi, G.M., & Palmieri, A. (2013). Oral microflora and periodontal disease: new technology for diagnosis in dentistry. *Annali di stomatologia*, 4 2, 170-3 .
20. Cassel, S.L., Janczy, J.R., Bing, X., Wilson, S.P., Olivier, A.K., Otero, J.E., Iwakura, Y., Shayakhmetov, D.M., Bassuk, A.G., Abu-Amer, Y., Brogden, K.A., Burns, T.L., Sutterwala, F.S., & Ferguson, P.J. (2014). Inflammasome-independent IL-1 β mediates autoinflammatory disease in Pstpip2-deficient mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 111 3, 1072-7 .
21. Castagna, L., Polido, W.D., Soares, L.G., & Tinoco, E.M. (2013). Tomographic evaluation of iliac crest bone grafting and the use of immediate temporary implants to the atrophic maxilla. *International journal of oral and maxillofacial surgery*, 42 9, 1067-72 .
22. Chan, H., Lin, G., Fu, J., & Wang, H. (2013). Alterations in bone quality after socket preservation with grafting materials: a systematic review. *The International journal of oral & maxillofacial implants*, 28 3, 710-20 .
23. Chiapasco, M., Giammattei, M., Carmagnola, D., Autelitano, L., Rabbiosi, D., & Dellavia, C. (2013). Iliac crest fresh-frozen allografts and autografts in maxillary and mandibular reconstruction: a histologic and histomorphometric evaluation. *Minerva stomatologica*, 62 1-2, 3-16 .
24. Consolo, U., Travaglini, D., Todisco, M., Trisi, P., & Galli, S. (2013). Histologic and biomechanical evaluation of the effects of implant insertion torque on peri-implant bone healing. *The Journal of craniofacial surgery*, 24 3, 860-5 .
25. Cochran, D.L., Mau, L.P., Higginbottom, F.L., Wilson, T.G., Bosshardt, D.D., Schoolfield, J.D., & Jones, A.A. (2013). Soft and hard tissue histologic dimensions around dental implants in the canine restored with smaller-diameter abutments: a paradigm shift in peri- implant biology. *The International journal of oral & maxillofacial implants*, 28 2, 494-502 .

26. Cvikl B., Turhani D., Watzinger E., Weissenböck M., Thurnher D., Watzinger F., Ewers R. (2005) Einflub von Bone Morphogenetic Protein-2 auf Proliferation und Differenzierung von SaOS-2 Zellen kultiviert auf Hydroxylapatit PartikelnKongress der österr. Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie ((Poster-Vortrag) Abstractband9).
27. Cvikl B., Turhani D., D. Kapral, M. Weißenböck, D. Thurnher, B. Item, M. Raabe, G. Lauer, R. Ewers (2004). In vitro Untersuchungen an osteoblastären Zellen kultiviert auf phykogener Hydroxylapatitkeramik. Deutsche Zahnärztliche Zeitschrift, 59 : 567 -572
28. Danza, M., Zollino, I., Candotto, V., Cura, F.M., & Carinci, F. (2012). Titanium alloys (AoN) and their involvement in osseointegration. Dental research journal.
29. Djibuti, M., Gotsadze, G., Mataradze, G., & Menabde, G. (2008). Human resources for health challenges of public health system reform in Georgia. Human Resources for Health, 6, 8 - 8.
30. Draenert, M.E., Draenert, A.I., & Draenert, K.D. (2013). Osseointegration of hydroxyapatite and remodeling-resorption of tricalciumphosphate ceramics. Microscopy research and technique, 76 4, 370-80 .
31. Dugashvili, G., Menabde, G., Janelidze, M., Chichua, Z., & Amiranashvili, I. (2013). Temporomandibular joint disorder (review). Georgian medical news, 215, 17-21 .
32. Ebersole, J.L., Steffen, M.J., Thomas, M.V., & Al-Sabbagh, M. (2014). Smoking-related cotinine levels and host responses in chronic periodontitis. Journal of periodontal research, 49 5, 642-51 .
33. Eid, H.A., Syed, S., & Soliman, A.N. (2013). The role of gingival melanin pigmentation in inflammation of gingiva, based on genetic analysis. Journal of international oral health : JIOH, 5 4, 1-7

34. Ewers R. (2005) New Frontiers of Bone Regeneration and Bioengineered Bone Production, The International Journal of Artificial Organs, Focus on Regenerative Medicine, Abstracts of the 2nd World Congress on Regenerative Medicine, Leipzig.

35. Ewers R., Tomasetti B.J. (2004) Bone Enhancement and Bioengineered Bone Regeneration. Supplement to Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, AAOMS 86th Annual Meeting. Vol. 62, Nr. 8, Suppl 1.

36. Ewers R., Köhnke R. (2004) 21 years experience with resorbable osteosynthesis materials. Abstracts from the XVIIth Congress of European Association for Cranio- Maxillofacial Surgery. J Oral Maxillofac Surg, Vol. 3:1, S 109.

37. Ewers R., Wagner A., Schicho K., Krach W., Reichwein A., Eisenmenger G., Wanschitz F. (2005) Osteosynthese von Frakturen des Collum Mandibulae - Biodynamische Grundlagen und klinische Umsetzung Abstractband 9. Kongress der österr. Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie

38. Forbes-Haley, C., & King, P.A. (2013). Markers for implant placement in CBCT: a technical overview. The European journal of prosthodontics and restorative dentistry, 21 4, 157-60 .

39. França, D.C., Castro, A.L., Soubhia, A.M., Aguiar, S.M., & Goiato, M.C. (2013). Evaluation of the Biocompatibility of Silicone Gel Implants – Histomorphometric Study. Acta informatica medica : AIM : journal of the Society for Medical Informatics of Bosnia & Herzegovina : casopis Drustva za medicinsku informatiku BiH.

40. García-Díez, E., Cho-Lee, G., Raigosa-García, J., Sieira-Gil, R., & Pagès, C.M. (2013). Rhytidectomy approach for mandibular reconstruction with microvascular free flaps after resection of mandibular benign tumors. Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons, 71 12, 2156-68 .

41. Ghahroudi, A.A., Khorsand, A.A., Rokn, A.R., Sabounchi, S.S., Shayesteh, Y.S., & Soolari, A. (2013). Comparison of amnion allograft with connective tissue graft for root coverage procedures: a double-blind, randomized, controlled clinical trial. *Journal of the International Academy of Periodontology*, 15 4, 101-12 .
42. Ghanaati, S., Barbeck, M., Lorenz, J., Stuebinger, S., Seitz, O., Landes, C., Kovács, A.F., Kirkpatrick, C.J., & Sader, R.A. (2013). Synthetic bone substitute material comparable with xenogeneic material for bone tissue regeneration in oral cancer patients: First and preliminary histological, histomorphometrical and clinical results. *Annals of maxillofacial surgery*.
43. Gómez-Florit, M., Ramis, J.M., & Monjo, M. (2013). Anti-fibrotic and anti- inflammatory properties of melatonin on human gingival fibroblasts in vitro. *Biochemical pharmacology*, 86 12, 1784-90 .
44. Gómez-Florit, M., Xing, R.G., Ramis, J.M., Taxt-Lamolle, S.F., Haugen, H.J., Lyngstadaas, S.P., & Monjo, M. (2014). Human gingival fibroblasts function is stimulated on machined hydrided titanium zirconium dental implants. *Journal of dentistry*, 42 1, 30-8 .
45. Goodman, S.B., Gibon, E., Pajarinen, J., Lin, T., Keeney, M.G., Ren, P., Nich, C., Yao, Z., Egashira, K., Yang, F., & Konttinen, Y.T. (2014). Novel biological strategies for treatment of wear particle-induced periprosthetic osteolysis of orthopaedic implants for joint replacement. *Journal of the Royal Society, Interface*, 11 93, 20130962.
46. Gottlow, J. (1993). Guided Tissue Regeneration Using Bioresorbable and Non- Resorbable Devices: Initial Healing and Long-Term Results. *Journal of periodontology*, 64 Suppl 11S, 1157-1165 .
47. Gu, Y., Lee, H., Napolitano, N.M., Clemens, M., Zhang, Y., Sorsa, T., Zhang, Y., Johnson, F.R., & Golub, L.M. (2013). 4-Methoxycarbonyl Curcumin: A Unique Inhibitor of Both Inflammatory Mediators and Periodontal Inflammation. *Mediators of inflammation*.

48. Guzmán-Morales, J., Lafantaisie-Favreau, C., Chen, G., & Hoemann, C.D. (2014). Subchondral chitosan/blood implant-guided bone plate resorption and woven bone repair is coupled to hyaline cartilage regeneration from microdrill holes in aged rabbit knees. *Osteoarthritis and cartilage*, 22 2, 323-33 .
49. Harvey, A.G., Hill, E.W., & Bayat, A. (2013). Designing implant surface topography for improved biocompatibility. *Expert review of medical devices*, 10 2, 257-67 .
50. Harshakumar, K., Nair, K.C., Paulose, N.G., Nair, V.V., Prasanth, V., & Krishnan, A. (2013). Titanium Dioxide as an Osteoconductive Material: An Animal Study. *The Journal of Indian Prosthodontic Society*, 13, 95-100.
51. Herath, T.D., Darveau, R.P., Seneviratne, C.J., Wang, C., Wang, Y., & Jin, L.H. (2013). Tetra- and Penta-Acylated Lipid A Structures of *Porphyromonas gingivalis* LPS Differentially Activate TLR4-Mediated NF- κ B Signal Transduction Cascade and Immuno-Inflammatory Response in Human Gingival Fibroblasts. *PloS one*.
52. Hu, L., He, J., Hou, L., Wang, H., Li, J., Xie, C., Duan, Z., Sun, L., Wang, X., & Zhu, C. (2013). Biological Evaluation of the Copper/Low-density Polyethylene Nanocomposite Intrauterine Device. *PloS one*.
53. Huang, C., Tang, M., Yehling, E., & Zhang, X. (2014). Overexpressing Sonic Hedgehog Peptide Restores Periosteal Bone Formation in a Murine Bone Allograft Transplantation Model. *Molecular therapy : the journal of the American Society of Gene Therapy*.
54. Irshad, M., Scheres, N., Crielaard, W., Loos, B.G., Wismeijer, D., & Laine, M.L. (2013). Influence of titanium on in vitro fibroblast-*Porphyromonas gingivalis* interaction in peri-implantitis. *Journal of clinical periodontology*, 40 9, 841-9 .
55. Jaehn, K., Braunstein, V.A., Furlong, P.I., Simpson, A.E., Richards, R.G., & Stoddart, M.J. (2010). A rapid method for the generation of uniform acellular bone explants: a technical note. *Journal of orthopaedic surgery and research*.

56. Jensen, O.T. (2013). Segmental alveolar split combined with dental extractions and osteotome sinus floor intrusion in posterior maxilla using BMP-2/ACS allograft for alveolar reconstruction: technical note and report of three cases. *Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, 71 12, 2040-7 .
57. Jiang, Y., Jia, T., Gong, W., Wooley, P.H., & Yang, S. (2013). Titanium particle- challenged osteoblasts promote osteoclastogenesis and osteolysis in a murine model of periprosthetic osteolysis. *Acta biomaterialia*, 9 7, 7564-72 .
58. Jo, J., Kim, S., & Oh, J. (2013). Bone graft using block allograft as a treatment of failed implant sites: clinical case reports. *Implant dentistry*, 22 3, 219-23 .
59. Johnson, A.R., & DiPietro, L.A. (2013). Apoptosis and angiogenesis: an evolving mechanism for fibrosis. *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, 27 10, 3893-901 .
60. Jung, H., Nam, W.S., Cha, I.-., & Kim, H.J. (2012). Reconstruction of combined oral mucosa-mandibular defects using the vascularized myosseous iliac crest free flap. *Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP*, 13 8, 4137-40 .
61. Kim, Y., Ahn, K., Yun, P., Kim, M., Yang, H., Yi, Y., & Bae, J. (2013). Effect of loading time on marginal bone loss around hydroxyapatite-coated implants. *Journal of the Korean Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, 39 4, 161-
62. Karanth, P., Manjunath, M., & Kuriakose, E. (2013). Reaction of rat subcutaneous tissue to mineral trioxide aggregate and Portland cement: a secondary level biocompatibility test. *Journal of the Indian Society of Pedodontics and Preventive Dentistry*, 31 2, 74-81 .
63. Kim, J., Kim, Y., & Bae, J. (2013). Retrospective clinical study on sinus bone graft and tapered-body implant placement. *Journal of the Korean Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*.

64. Kipiani, N.V., Kuchukhidze, D.K., Chichua, Z., Kipiani, V.A., & Datunashvili, I.V. (2007). [Application of Populus Nigra preparations at experimental parodontitis]. Georgian medical news, 150, 35-8 .
65. Kitaura, H., Kimura, K., Ishida, M., Kohara, H., Yoshimatsu, M., & Takano-Yamamoto, T. (2013). Immunological Reaction in TNF- α -Mediated Osteoclast Formation and Bone Resorption In Vitro and In Vivo. Clinical & developmental immunology.
66. Kiyomoto, M., Shinoda, M., Okada-Ogawa, A., Noma, N., Shibuta, K., Tsuboi, Y., Sessle, B.J., Imamura, Y., & Iwata, K. (2013). Fractalkine signaling in microglia contributes to ectopic orofacial pain following trapezius muscle inflammation. The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience, 33 18, 7667-80 .
67. Koh, M., Park, J., Jang, Y., & Ko, Y. (2013). The effect of pretreating resorbable blast media titanium discs with an ultrasonic scaler or toothbrush on the bacterial removal efficiency of brushing. Journal of periodontal & implant science.
68. Kovács, A.F., Wallowy, P., Stefenelli, U., & Landau, S. (2013). Periimplant changes in different transplanted soft tissues around loaded endosseous implants in patients after oral tumor surgery. Implant dentistry, 22 6, 650-5 .
69. Krenn, V., Poremba, C., Schneider, J.D., Kendoff, D.O., Gehrke, T., Kretzer, J.P., Thomsen, M., & Huber, M.G. (2013). [Histopathological differential diagnostics in context of joint implant allergic reactions]. Der Orthopade, 42 8, 614-21 .
70. Kublashvili, M., Menabde, G., Korsantia, B., & Apridonidze, K.G. (2006). Immune status during fracture of lower jaw. Georgian medical news, 131, 101-4 .
71. Kulakov, O.B., Mal'ginov, N.N., Pershina, M., & Subbotin, I.A. (2013). [Alveolar bone and dental arch defects fulfillment in cleft lip and palate patients]. Stomatologiia, 92 3, 80-3 .

72. Kumar, P.N., Vinitha, B., & Fathima, G. (2013). Bone grafts in dentistry. *Journal of pharmacy & bioallied sciences (Suppl 1)*, S 125-7.
73. Kung, S., Devlin, H., Fu, E., Ho, K., Liang, S., & Hsieh, Y. (2011). The osteoinductive effect of chitosan-collagen composites around pure titanium implant surfaces in rats. *Journal of periodontal research*, 46 1, 126-33.
74. Lee, D.W., Yun, Y., Park, K., & Kim, S.E. (2012). Gentamicin and bone morphogenic protein-2 (BMP-2)-delivering heparinized-titanium implant with enhanced antibacterial activity and osteointegration. *Bone*, 50 4, 974-82 .
75. Lee, L., Chen, P., Chang, C., Wang, J.Z., Wong, Y., & Wang, H. (2013). Quantitative physiology and immunohistochemistry of oral lesions. *Biomedical optics express*, 4 11, 2696- 709.
76. Li, X., Liao, D., Gong, P., Dong, Y.Y., & Sun, G. (2014). Biological behavior of neurally differentiated periodontal ligament stem cells on different titanium implant surfaces. *Journal of biomedical materials research. Part A*, 102 8, 2805-12 .
77. Little, J.A., Sen, E.S., Strike, H., Hinchcliffe, A., Guly, C.M., Lee, R.B., Dick, A.D., & Ramanan, A.V. (2014). The safety and efficacy of noncorticosteroid triple immunosuppressive therapy in the treatment of refractory chronic noninfectious uveitis in childhood. *The Journal of rheumatology*, 41 1, 136-9 .
78. Liu, S., Li, Q., & Liu, Y. (2014). Immunohistochemical localization of NALP3 inflammasome in experimental periapical lesions. *International endodontic journal*, 47 10, 949-57 .
79. Lohmann, C.H., Meyer, H., Nüchtern, J.V., Singh, G., Junk-Jantsch, S., Schmotzer, H., Morlock, M.M., & Pflueger, G. (2013). Periprosthetic tissue metal content but not serum metal content predicts the type of tissue response in failed small-diameter metal-on-metal total hip arthroplasties. *The Journal of bone and joint surgery. American volume*, 95 17, 1561-8 .

80. Lommer, M.J. (2013). Oral inflammation in small animals. *The Veterinary clinics of North America. Small animal practice*, 43 3, 555-571 .
81. Macfie, T., Poulsom, R., Parker, A.G., Warnes, G., Boitsova, T., Nijhuis, A., Suraweera, N., Poehlmann, A., Szary, J., Feakins, R.M., Jeffery, R.E., Harper, R.W., Jubb, A.M., Lindsay, J.O., & Silver, A.A. (2014). DUOX2 and DUOXA2 form the predominant enzyme system capable of producing the reactive oxygen species H₂O₂ in active ulcerative colitis and are modulated by 5-aminosalicylic acid. *Inflammatory bowel diseases*, 20 3, 514-24 .
82. Machavariani, A.I., Mazmishvili, K., Grdzeldze, T., Menabde, G., & Amiranashvili, I. (2011). Use of osteoplastic material to guide bone tissue regeneration defect. *Georgian medical news*, 201, 70-3 .
83. Maehara, A., Nishida, K., Furutani, M., Matsumoto, E., Ohtsuka, A., Ninomiya, Y., & Oohashi, T. (2013). Light and electron microscopic detection of inflammation-targeting liposomes encapsulating high-density colloidal gold in arthritic mice. *Inflammation Research*, 63, 139-147.
84. Maiborodin, I.V., Kuznetsova, I.V., Beregovoy, E.A., Shevela, A.I., Barannik, M.I., Manayev, A.A., & Maiborodina, V.I. (2013). [Tissue reactions during the degradation of polylactide implants in the body]. *Morfologiia*, 143 3, 59-65.
85. Mártha, K.I., Mezei, T., & Jánosi, K. (2013). A histological analysis of gingival condition associated with orthodontic treatment. *Romanian journal of morphology and embryology = Revue roumaine de morphologie et embryologie*, 54 3 Suppl, 823-7 .
86. Márton, I.J., & Kiss, C.S. (2014). Overlapping protective and destructive regulatory pathways in apical periodontitis. *Journal of endodontics*, 40 2, 155-63 .
87. Mattheos, N., Wismeijer, D., & Shapira, L. (2014). Implant dentistry in postgraduate university education. Present conditions, potential, limitations and future trends. *European journal of dental education : official journal of the Association for Dental Education in Europe*, 18 Suppl 1, 24-32 .

88. McCarthy, N.E., Bashir, Z., Vossenkaemper, A., Hedin, C.R., Giles, E.M., Bhattacharjee, S., Brown, S.G., Sanders, T.J., Whelan, K., Macdonald, T.T., Lindsay, J.O., & Stagg, A.J. (2013). Proinflammatory V δ 2+ T cells populate the human intestinal mucosa and enhance IFN- γ production by colonic $\alpha\beta$ T cells. *Journal of immunology*, 191 5, 2752-63.
89. Meimandi-Parizi, A., Oryan, A., & Moshiri, A. (2013). Role of tissue engineered collagen based tridimensional implant on the healing response of the experimentally induced large Achilles tendon defect model in rabbits: a long term study with high clinical relevance. *Journal of Biomedical Science*.
90. Menabde, G., Gogilashvili, K., Kakabadze, Z., & Berishvili, E. (2009). Bone marrow-derived mesenchymal stem cell plasticity and their application perspectives. *Georgian medical news*, 167, 71-6 .
91. Menabde, G., Gvenetadze, Z.V., & Atskvereli, L.S. (2009). [One-stage reconstruction of zygomatico-orbital complex with the use of implants of different origin]. *Georgian medical news*, 168, 23-7 .
92. Mitic, K., Popovska, M.M., Pandilova, M., Jovanovic, R.J., Spasovski, G.B., & Nikolov, V. (2013). The role of inflammation and apoptosis in cyclosporine A-induced gingival overgrowth. *Bosnian journal of basic medical sciences*, 13 1, 14-20.
93. Miyazaki, Y., Fujinami, M., Inoue, H., Kikuchi, K., Ide, F., & Kusama, K. (2013). Expression of activation-induced cytidine deaminase in oral epithelial dysplasia and oral squamous cell carcinoma. *Journal of oral science*, 55 4, 293-9 .
94. Moghaddam, A.S., Radafshar, G., Taramsari, M., & Darabi, F. (2014). Long-term survival rate of teeth receiving multidisciplinary endodontic, periodontal and prosthodontic treatments. *Journal of oral rehabilitation*, 41 3, 236-42 .

95. Moghaddas, H.C., Amjadi, M.R., & Naghsh, N. (2012). Clinical and biometrical evaluation of socket preservation using demineralized freeze-dried bone allograft with and without the palatal connective tissue as a biologic membrane. *Dental research journal*.
96. Nath, A. (2012). DECELLULARIZATION OF BUFFALO BONE TO PREPARE BONE SCAFFOLDS FOR EFFECTIVE BONE TISSUE ENGINEERING.
97. Nayak, S., Dey, T., Naskar, D., & Kundu, S.C. (2013). The promotion of osseointegration of titanium surfaces by coating with silk protein sericin. *Biomaterials*, 34 12, 2855-64 .
98. Negrí, B., Marí, M.L., Val, J.E., Iezzi, G., González, L.A., & Guirado, J.L. (2015). Biological width formation to immediate implants placed at different level in relation to the crestal bone: an experimental study in dogs. *Clinical oral implants research*, 26 7, 788-98 .
99. Nemsadze, O.D. (1980). [Experimental basis for the combined use of reparative osteogenesis stimulants]. *Stomatologiia*, 59 4, 9-12 .
100. Nemsadze, O.D. (1977). Effect of the trace element vanadium on reparative regeneration of bone tissue in the mandible. *Stomatologiia*, 56 6,1-5
101. Nerobeev, A.I., Menabde, G.T., & Osipov, G.I. (1992). [Experience with the use of Soviet interstitial expanders for eliminating soft-tissue defects in the head and neck area]. *Vestnik khirurgii imeni I. I. Grekova*, 148 1, 68-71.
102. Newman, S., Lotfibakhshaiesh, N., O'donnell, M.N., Walboomers, X.F., Horwood, N.J., Jansen, J.A., Amis, A.A., Cobb, J.P., & Stevens, M.M. (2014). Enhanced osseous implant fixation with strontium-substituted bioactive glass coating. *Tissue engineering. Part A*, 20 13-14, 1850- 7.
103. Nishimura, I. (2013). Genetic networks in osseointegration. *Journal of dental research*, 92 12 Suppl, 109S-18S.
104. Ong, J.L., Hoppe, C.A., Cardenas, H.L., Cavin, R., Carnes, D., Sogal, A., & Raikar, G.N. (1998). Osteoblast precursor cell activity on HA surfaces of different treatments. *Journal of biomedical materials research*, 39 2, 176-83 .

105. Pajarinen, J.S., Kouri, V.P., Jämsen, E., Li, T., Mandelin, J., & Konttinen, Y.T. (2013). The response of macrophages to titanium particles is determined by macrophage polarization. *Acta biomaterialia*, 9 11, 9229-40 .
106. Palma, V.C., Magro-Filho, O., Oliveria, J.A., Lundgren, S., Salata, L.A., & Sennerby, L. (2006). Bone reformation and implant integration following maxillary sinus membrane elevation: an experimental study in primates. *Clinical implant dentistry and related research*, 8 1, 11-24 .
107. Park, D., Kim, I., Kim, H., Chou, A.H., Hahn, B., Li, L., & Hwang, S. (2010). Improved biocompatibility of hydroxyapatite thin film prepared by aerosol deposition. *Journal of biomedical materials research. Part B, Applied biomaterials*, 94 2, 353-8 .
108. Park, J., Lee, J., Daculsi, G., Oh, S., Cho, K., Im, G., Kim, B., & Kim, C. (2012). Novel analysis model for implant osseointegration using ectopic bone formation via the recombinant human bone morphogenetic protein-2/macroporous biphasic calcium phosphate block system in rats: a proof-of-concept study. *Journal of periodontal & implant science*.
109. Pătroi, D., Gociu, M., Prejmorean, C., Colceriu, L., Dumitrescu, L.S., Moldovan, M., & Naicu, V. (2013). Assessing the biocompatibility of a dental composite product. *Romanian journal of morphology and embryology = Revue roumaine de morphologie et embryologie*, 54 2, 321-6 .
110. Payer, M.S., Heschl, A., Koller, M., Arnetzl, G.V., Lorenzoni, M., & Jakse, N. (2015). All-ceramic restoration of zirconia two-piece implants--a randomized controlled clinical trial. *Clinical oral implants research*, 26 4, 371-376 .
111. Pyo, S., Park, Y.B., Moon, H.S., Lee, J., & Ogawa, T. (2013). Photofunctionalization enhances bone-implant contact, dynamics of interfacial osteogenesis, marginal bone seal, and removal torque value of implants: a dog jawbone study. *Implant dentistry*, 22 6, 666-75 .
112. Queiroz, S.B., Curioso, P.A., Carvalho, F.S., & Lima, V.N. (2013). Submandibular-space abscess from loss of a bonded molar tube during orthognathic surgery. *American journal of*

orthodontics and dentofacial orthopedics : official publication of the American Association of Orthodontists, its constituent societies, and the American Board of Orthodontics, 143 5, 735- 7 .

113. Rajshankar, D., Sima, C., Wang, Q., Goldberg, S.R., Kazembe, M.P., Wang, Y., Glogauer, M., Downey, G.P., & McCulloch, C.A. (2013). Role of PTP α in the Destruction of Periodontal Connective Tissues. *PloS one*.

114. Rud'ko, V.F., Volozhin, A.I., Chichua, Z.D., & Karapetian, I.A. (1989). [The use of hyperbaric oxygenation for the prevention of complications in local plastic operations on the face and neck]. *Stomatologiya*, 68 2, 33-4 .

115. Sahingur, S.E., Xia, X., Voth, S.C., Yeudall, W.A., & Gunsolley, J.C. (2013). Increased nucleic Acid receptor expression in chronic periodontitis. *Journal of periodontology*, 84 10, e48-57 .

116. Sakandelidze, T.G., Chichua, Z., Lazviashvili, I., & Chichua, N.A. (2010). [Several indexes needed for evaluation of hypersensitive reactions of the medicine]. *Georgian medical news*, 189, 52-6 .

117. Shakhov, V.P., Vereschagin, V., Petrovskaya, T.S., Ignatov, V.P., & Krylatov, A.V. (2012). Variability of the Biological Activity of Oxidized Titanium Implants. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, 152, 475-479.

118. Schaumann, T., Kraus, D.H., Winter, J., Wolf, M., Deschner, J., & Jaeger, A.D. (2013). Potential Immune Modularly Role of Glycine in Oral Gingival Inflammation. *Clinical & developmental immunology*.

119. Sipert, C.R., Morandini, A.C., Dionísio, T.J., Machado, M.A., Oliveira, S.H., Campanelli, A.P., Kuo, W.P., & Santos, C.F. (2014). In vitro regulation of CCL3 and CXCL12 by bacterial by-products is dependent on site of origin of human oral fibroblasts. *Journal of endodontics*, 40 1, 95-100 .

120. Schwartz-Filho, H.O., Bougas, K., Coelho, P.G., Xue, Y., Hayashi, M., Faeda, R.S., Marcantonio, R.A., Ono, D., Kobayashi, F., Mustafa, K., Wennerberg, A., & Jimbo, R. (2012). The Effect of Laminin-1-Doped Nanoroughened Implant Surfaces: Gene Expression and Morphological Evaluation. *International journal of biomaterials*.

121. Souza, J.A., Nogueira, A.V., Souza, P.P., Kim, Y.J., Lobo, C.S., Oliveira, G.J., Cirelli, J.A., Garlet, G.P., & Rossa, C. (2013). SOCS3 Expression Correlates with Severity of Inflammation, Expression of Proinflammatory Cytokines, and Activation of STAT3 and p38 MAPK in LPS-Induced Inflammation In Vivo. *Mediators of inflammation*.

122. Spinato, S., Zaffe, D., Felice, P.D., Checchi, L., & Wang, H. (2014). A trabecular metal implant 4 months after placement: clinical-histologic case report. *Implant dentistry*, 23 1, 3-7.

123. Stamatović, N., Matic, S., Tatic, Z., Petković-Ćurčin, A., Vojvodic, D.V., & Rakic, M. (2013). Impact of dental implant insertion method on the peri-implant bone tissue--an experimental study. *Vojnosanitetski preglod*, 70 9, 807-16 .

124. Stokholm, R., Isidor, F., & Nyengaard, J.R. (2014). Histologic and histomorphometric evaluation of peri-implant bone of immediate or delayed occlusal-loaded non-splinted implants in the posterior mandible--an experimental study in monkeys. *Clinical oral implants research*, 25 11, 1311-1318 .

125. Suda, A.J., Kommerell, M., Geiss, H.K., Burckhardt, I., Zimmermann, S., Zeifang, F., & Lehner, B. (2013). Prosthetic infection: improvement of diagnostic procedures using 16S ribosomal deoxyribonucleic acid polymerase chain reaction. *International Orthopaedics*, 37, 2515-2521.

126. Sussman, E.M., Halpin, M.C., Muster, J., Moon, R.T., & Ratner, B.D. (2013). Porous Implants Modulate Healing and Induce Shifts in Local Macrophage Polarization in the Foreign Body Reaction. *Annals of Biomedical Engineering*, 42, 1508-1516.

127. Suzuki JB, Bronstein D (2013) Guided bone regeneration for mandibular implants. *Massachusetts Dental Society Journal*, 62 1, 12-5
128. Tang, Z.H., Xie, Y., Yang, F., Huang, Y., Wang, C., Dai, K.M., Zheng, X., & Zhang, X. (2013). Porous Tantalum Coatings Prepared by Vacuum Plasma Spraying Enhance BMSCs Osteogenic Differentiation and Bone Regeneration In Vitro and In Vivo. *PloS one*
129. Terrizzi, A.R., Fernández-Solari, J., Lee, C.M., Bozzini, C.E., Mandalunis, P.M., Elverdín, J.C., Conti, M.I., & Martinez, M.P. (2013). Alveolar bone loss associated to periodontal disease in lead intoxicated rats under environmental hypoxia. *Archives of oral biology*, 58 10, 1407-14 .
130. Turhani D., Thurnher D., M. Weißenböck, CB Item, D. Kapral, B. Cvikl, G. Lauer, R. Ewers (2004). Analysis of 3D Tissue Engineered Composites Manufactured With Hydroxyapatite Ceramic Granulae Gained From Red Algae Cytotherapy 6(3): S 297 (69).
131. Turhani, D., Watzinger, E., Weissenboeck, M., Cvikl, B., Thurnher, D., Wittwer, G., Yerit, K.C., & Ewers, R. (2005). Analysis of cell-seeded 3-dimensional bone constructs manufactured in vitro with hydroxyapatite granules obtained from red algae. *Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, 63 5, 673-81.
132. Turhani, D., Weissenboeck, M., Watzinger, E., Yerit, K.C., Cvikl, B., Ewers, R., & Thurnher, D. (2005). Invitro study of adherent mandibular osteoblast-like cells on carrier materials. *International journal of oral and maxillofacial surgery*, 34 5, 543-50 .
133. Uchiyama, K., Moriya, M., Takeaki, Y., Fukushima, K., Takahira, N., & Itoman, M. (2013). Revision total hip arthroplasty using an interlocking stem with an allograft-prosthesis composite. *Acta orthopaedica Belgica*, 79 4, 398-405 .
134. Vandeweghe, S., Koole, S., Younes, F., Coster, P.J., & Bruyn, H.D. (2014). Dental implants placed by undergraduate students: clinical outcomes and patients'/students' perceptions.

European journal of dental education : official journal of the Association for Dental Education in Europe, 18 Suppl 1, 60-9 .

135. Velasco, A., & Garzón-Alvarado, D.A. (2013). Bone tissue formation under ideal conditions in a scaffold generated by a reaction-diffusion system. *Molecular & cellular biomechanics : MCB*, 10 2, 137-57 .

136. Virtanen, E., Söder, B., Andersson, L.C., Meurman, J.H., & Söder, P.Ö. (2014). History of Dental Infections Associates with Cancer in Periodontally Healthy Subjects: A 24-Year Follow-Up Study from Sweden. *Journal of Cancer*.

137. Whitehouse, M.R., Endo, M., & Masri, B.A. (2013). Adverse Local Tissue Reaction Associated With a Modular Hip Hemiarthroplasty. *Clinical Orthopaedics and Related Research®*, 471, 4082-4086.

138. Wilde, E.A., Jimbo, R., Wennerberg, A., Naito, Y., Coucke, P.-., Bryington, M.S., Vandeweghe, S., & Bruyn, H.D. (2015). The soft tissue immunologic response to hydroxyapatite-coated transmucosal implant surfaces: a study in humans. *Clinical implant dentistry and related research*, 17 Suppl 1, e65-74

139. Yang, J., Su, J., Owens, L., Ibragimov, A.I., & Tang, L. (2013). A computational model of fibroblast and macrophage spatial/temporal dynamics in foreign body reactions. *Journal of immunological methods*, 397 1-2, 37-46 .

140. Yang, N., Zhang, Q., Li, J., Yang, S., & Shi, Q. (2014). Progression of periodontal inflammation in adolescents is associated with increased number of *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Tannerella forsythensis*, and *Fusobacterium nucleatum*. *International journal of paediatric dentistry*, 24 3, 226-33 .

141. Yang, W., Ko, H., & Seo, D. (2012). Evaluation of the rat tissue reaction to experimental new resin cement and mineral trioxide aggregate cement. *Restorative dentistry & endodontics*.

142. Yoo, D.Y., Tovar, N., Jimbo, R., Marin, C.B., Anchieta, R.B., Machado, L.S., Montclare, J.K., Guastaldi, F.P., Janal, M.N., & Coelho, P.G. (2014). Increased osseointegration effect of bone morphogenetic protein 2 on dental implants: an in vivo study. *Journal of biomedical materials research. Part A*, 102 6, 1921-7 .

143. Yoon, W., Kim, S., Jeong, M., Oh, J., & You, J. (2013). Prognosis and evaluation of tooth damage caused by implant fixtures. *Journal of the Korean Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, 39 3, 144-7

144. Zhang, L., Cao, Z., Bai, T.S., Carr, L.R., Ella-Menye, J., Irvin, C., Ratner, B.D., & Jiang, S. (2013). Zwitterionic hydrogels implanted in mice resist the foreign-body reaction. *Nature Biotechnology*, 31, 553-556.

145. Żywicka, B., Karuga, E., Rutkowska-Gorczyca, M., Garcarek, J., Jaegermann, Z., & Michałowski, S. (2013). [Examination of influence of microstructure of grafts on TiO₂ base on the process of bone tissue forming]. *Polimery w medycynie*, 43 2, 81-91.

146. Островский А.В. (2002) Остеопластические материалы в современной пародонтологии и имплантологии. Российский стоматологический портал

147. Сенников А.В., Мелехов С.В. (1999) Клинический случай применения современного биоматериала для костной пластики "Коллапана". Актуальные вопросы стоматологии. Сборник научных трудов. С. 90-92.

148. Соловьев М.М., Ивасенко И.Н.,Алехова Т.М.. и др. (1992) Влияние гидроксилapatита на заживление лунки зуба в эксперименте. *Стоматология*. N 3-6.-С. 8- 10.

149. Угрин М.М. (2004) Эффект использования костно-пластического материала Bio-Oss и мембран Bio-Gide в чистом виде при восполнении значительных дефектов челюстей при имплантации. Международная конференция по проблемам стоматологической имплантации.

საერთაშორისო ჟურნალებში გამოქვეყნებული ნაშრომები:

1. Mardaleishvili, K., Kakabadze, Z., Machavariani, A., Grdzeldze, T., Kakabadze A., Sukhitashvili, N., Kurashvili, T., Shonia, N., Menabde, G., Abiatari, I. "Benign osteoblastoma of the mandible in a 12-year-old female: A case report". Oncology Letters 8.6 (2014): 2691-2694.
2. Karalashvili L, Chichua N, Menabde G, Atskvereli L, Grdzeldze T (2017) Decellularized Bovine Bone Graft for Zygomatic Bone Reconstruction. Med Case Rep Vol.4 No.1:52.
3. Use of osteoplastic material to guide bone tissue regeneration deffect. Machavariani A, Mazmishvili K, Grdzeldze T, Menabde G, Amiranashvili I. Georgian Med News. 2011 Dec; (201):70-73.
4. Restoration of jaw bone tissue defect using osteoplastic material. Grdzeldze T, Machavariani A, Menabde G, Gvelesiani N, Amiranashvili I. Georgian Med News. 2014 Feb;(227):89-92.
5. New method of bone augmentation during dental implantation in experimental animals. Grdzeldze T; Menabde G; Zurmukhtashvili M; Georgian Med News.2019 June; (291)