



(51) МПК

*A61L 27/54* (2006.01)*A61L 27/38* (2006.01)*A61L 27/12* (2006.01)*A61F 2/28* (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,  
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: 2005136145/15, 21.11.2005

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
21.11.2005

(45) Опубликовано: 27.06.2007 Бюл. № 18

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: КИРИЛЕНКО А.Г. Новые аллогенные губчатые пористые материалы и клинические аспекты их применения. Дис. канд. мед. наук. - Самара, 1999, с.66-73. EP 0851772 A1, 08.07.1998. RU 2240135 C1, 20.11. 2004. WO 9623805 A1, 08.08. 1996. US 2002082220 A1, 27.06. 2002.

Адрес для переписки:

443008, г.Самара, ул. Физкультурная, 25,  
кв.49, Т.В. Меленберг

(72) Автор(ы):

Меленберг Татьяна Вильгельмовна (RU),

Волова Лариса Теодоровна (RU)

(73) Патентообладатель(и):

Меленберг Татьяна Вильгельмовна (RU),

Волова Лариса Теодоровна (RU)

## (54) ТРАНСПЛАНТАЦИОННАЯ СМЕСЬ

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине, а именно к стоматологии, и может быть использовано при реконструктивных костно-пластических операциях для замещения дефектов костной ткани различной этиологии, особенно в комплексном лечении больных с пародонтитом. Трансплантационная смесь, содержащая лиофилизированную аллогенную костную ткань, дополнительно содержит аллогенный гидроксиапатит, тромбоцитарный гель аутокрови пациента и метронидазол в соотношении компонентов (%): лиофилизированная аллогенная костная ткань - 65;

аллогенный гидроксиапатит - 10; тромбоцитарный гель аутокрови пациента - 20; метронидазол - 5. Предложенная трансплантационная смесь не требует наложения фиксаторов, которые требовали бы последующего удаления, надежно и герметично закрывает дефект костной ткани, сокращает время перестройки регенерата в 1,5-2 раза, дает возможность пересадки в заведомо инфицированное ложе в зубодесневые карманы при пародонтите и другие костные полости и дефекты, обеспечивает противомикробный и иммуномодулирующий эффекты, повышая местный иммунитет полости рта.

RU 2 301 684 C1

RU 2 301 684 C1



FEDERAL SERVICE  
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,  
PATENTS AND TRADEMARKS

(19) **RU** <sup>(11)</sup> **2 301 684** <sup>(13)</sup> **C1**

(51) Int. Cl.

**A61L 27/54** (2006.01)

**A61L 27/38** (2006.01)

**A61L 27/12** (2006.01)

**A61F 2/28** (2006.01)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21), (22) Application: **2005136145/15, 21.11.2005**

(24) Effective date for property rights: **21.11.2005**

(45) Date of publication: **27.06.2007 Bull. 18**

Mail address:

**443008, g.Samara, ul. Fizkul'turnaja, 25,  
kv.49, T.V. Melenberg**

(72) Inventor(s):

**Melenberg Tat'jana Vil'gel'movna (RU),  
Volova Larisa Teodorovna (RU)**

(73) Proprietor(s):

**Melenberg Tat'jana Vil'gel'movna (RU),  
Volova Larisa Teodorovna (RU)**

(54) **TRANSPLANT MIXTURE**

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: transplant mixture has liophylized allogenic bone tissue and allogenic hydroxyapatite and patient autoblood platelets gel with Metronidazole, taken in the following components proportions (%): liophylized allogenic

bone tissue - 65; allogenic hydroxyapatite - 10; patient autoblood platelets gel - 20; Metronidazole - 5.

EFFECT: enhanced effectiveness of treatment; no clamps required; reliably and tightly closed bone tissue defect; accelerated regenerate reorganization; improved antiseptic and immunomodulating action.

RU 2 301 684 C1

RU 2 301 684 C1

Изобретение относится к медицине, а именно к стоматологии, и может быть использовано при реконструктивных костно-пластических операциях для замещения дефектов костной ткани различной этиологии, особенно в комплексном лечении больных с пародонтитом.

- 5 Основу микромира полости рта составляют прокариотические микробы бактерии. Принято считать, что до 50% микробного пейзажа составляют различные грамположительные кокки, преимущественно стрептококки и пептострептококки, 20-25% составляют грамотрицательные анаэробные кокки - *вейллонелла* и 20-25% -
- 10 грамположительные палочки, за которыми сохранился старый обобщающий термин дифтероиды. Менее 10% приходится на другие группы микробов, из которых основной по количеству и по роли в патологических процессах является группа грамотрицательных анаэробных палочек и овоидов, объединенных в группу бактериоиды. В отличие от
- 15 предыдущей группы, предложено эту часть резидентной микробной флоры называть "агрессивной". Помимо типичных бактерий в полости рта можно обнаружить также микоплазмы, хламидии, которые также имеют прокариотический тип строения клетки, а также герпесвирусы. Вместе с тем всегда присутствуют и микробы-эукариоты: грибы (*Candida sor.*) и простейшие (*Entamebae gingivalis*, *Trichomonas tenax*), которые могут активизироваться в условиях антибактериальной терапии, недостаточности иммунной системы и тяжелых соматических заболеваний.
- 20 Анализ данных молекулярно-генетических и микробиологических исследований позволил сделать заключение, что у больных хроническим генерализованным пародонтитом в стадии обострения частота встречаемости разных видов, которые принято считать пародонтопатогенными, существенно различалась. В ассоциациях доминировали
- 25 представители видов - *Prevotella intermedia*, *Porphyromonas gingivalis*, *Bacteroides forsythus*, *Fusobacterium nucleatum*, *A. actinomycetemcomitans*, *Treponema denticola*, *Actinomyces naeslundii*, *A. israelii*, *Streptococcus intermedius*, *Peptostreptococcus micros* (М.Ю.Серебряков Инфекционный контроль: Война миров //Маэстро стоматологии, 2004 - № 1-2. - С.34-38). Таким образом, в развитии и обострении пародонтита решающую роль играют анаэробные грамположительные и грамотрицательные микроорганизмы.
- 30 Актуальность проблемы состоит в том, что проводить костно-пластические операции у пациентов с пародонтитом приходится в заведомо инфицированной ране при сниженном иммунном ответе. При использовании аутоотрансплантата пациенту наносится дополнительная травма, поскольку необходима дополнительная операция для забора
- 35 материала, а на месте забора материала остается дефект, который требует последующего замещения (Лосев Ф.Ф., Дмитриев В.М., Жарков А.В. Использование метода направленной тканевой регенерации и костного аутоотрансплантата, полученного с нижней челюсти, для устранения дефектов альвеолярного отростка с последующей установкой имплантатов // Российский вестник дентальной имплантологии - 2003 - № 1 - С.14-18). Пересаженная, генетически чужеродная ткань - аллотрансплантат и ксенотрансплантат - является для
- 40 организма реципиента патогенным агентом и вызывает ряд иммуногенных реакций, приводящих в ряде случаев к отторжению трансплантата. Синтетические трансплантаты возможно применять только в случае, если дефект ограничен двумя или тремя стенками, то есть когда имеется большая вероятность быстрой регенерации костной ткани
- 45 альвеолярного отростка после пародонтальной хирургии с использованием остеопластического материала *Cerasorb* и мембраны *Epi-Guide* // Dental market новости стоматологического рынка, 2003. - № 6 - С.4-7). Кроме того, синтетический остеопластический материал не перестраивается самостоятельно, стимуляция остеогенеза вторична, поскольку пористые кристаллы служат адсорбентом для факторов роста,
- 50 выделяющихся в тканевую среду при повреждении кости. Гранулы замуровываются в новообразованную кость.

Наиболее близкими по технической сущности и достигаемому результату являются широко применяемые в практике для проведения костно-пластических операций

аллотрансплантаты с упрощенной антигенной структурой, полученные методом лиофилизации (Н.А.Плотников Костная пластика нижней челюсти. - Медицина., 1979. - 271с.; Л.Т.Волова, Б.Б.Уваровский, А.Г.Кириленко, В.М.Давыдов Лيوфилизированные аллоткани в реконструктивных операциях. // Тезисы. 34 - научно-практической

5 конференции врачей Ульяновской области. "Вопросы теоретической и практической медицины", - У., 1999. - С.498-500.). Лيوфилизированная аллогенная костная ткань создает оптимальные условия для репаративного морфогенеза у реципиента после замещения костного дефекта. Происходит полное восстановление всего объема удаленного участка кости и сохранение ее первоначальной структуры, формы и функции.  
10 Кроме того, легко поддается насыщению лекарственными препаратами. (Кириленко А.Г. Новые аллогенные губчатые пористые материалы и клинические аспекты их применения. - Самара, 1999. - С.66-73 - Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук).

При всех достоинствах известного трансплантата следует отметить его недостатки:  
15 хрупкость лиофилизированного трансплантационного материала, сложность придания ему необходимой формы, нежелательность пересадки в заведомо инфицированное ложе, особенно при снижении местного иммунитета полости рта, длительность процесса остеоинтеграции, необходимость применения фиксаторов.

Технический результат, на достижение которого направлено создание данного  
20 изобретения, заключается в повышении пластичности трансплантационной смеси и, следовательно, возможности моделирования трансплантата из данной смеси необходимой формы, сокращении времени перестройки трансплантата, получении возможности пересадки его в заведомо инфицированное ложе, придании иммуномодулирующих свойств с целью повышения местного иммунитета полости рта, исключении дополнительного  
25 хирургического воздействия на ткани пациента путем устранения применения фиксаторов, требующих их последующего удаления.

Поставленный технический результат достигается тем, что трансплантационная смесь, содержащая лиофилизированную аллогенную костную ткань, дополнительно содержит аллогенный гидроксиапатит, тромбоцитарный гель аутокрови пациента и метронидазол в  
30 следующем соотношении компонентов (%): лиофилизированная аллогенная костная ткань - 65, аллогенный гидроксиапатит - 10, тромбоцитарный гель аутокрови пациента - 20, метронидазол - 5.

Процесс приготовления трансплантационной смеси осуществляется следующим образом.

35 Из локтевой вены пациента в пробирки для центрифугирования проводят забор 18 мл венозной крови и помещают их в FR - центрифугу для получения тромбоцитарного геля (кровь центрифугируют при скорости 2400 об/мин - 12 мин). Лيوфилизированную аллогенную костную ткань размалывают с помощью костной мельницы Bone-mill KM 3 до состояния мелких костных опилок, которые высыпают в стерильный стаканчик, заливают  
40 антисептическим раствором широкого спектра действия, например Бутол, Гексорал, и озвучивают низкочастотным ультразвуком при помощи аппарата Пьезон-Мастер 400 набор № 403. После этого насыщенные антисептическим раствором костные опилки переносят в стерильную чашку (например, Петри). Затем к опилкам лиофилизированной аллогенной костной ткани в количестве 65% от искомого объема трансплантационной смеси добавляют  
45 порошок аллогенного гидроксиапатита в количестве 10% от искомого объема трансплантационной смеси и метронидазола, предварительно размолотого (например, пестиком в керамической ступке или кофемолке, так как используются таблетки), в количестве 5% от искомого объема трансплантационной смеси, и тщательно перемешивают стеклянной палочкой. После этого к имеющимся уже компонентам вносят  
50 тромбоцитарный гель аутокрови пациента в количестве 20% от искомого объема трансплантационной смеси и вновь тщательно перемешивают. Трансплантационная смесь готова к работе. Готовую трансплантационную смесь при необходимости делят на части и вносят в костное ложе, заполняя имеющийся костный дефект.

Так, предложенная трансплантационная смесь обладает всеми положительными качествами составляющих ее компонентов, которые в свою очередь устраняют недостатки друг друга. Создает оптимальные условия для репаративного остеогенеза и не вызывает иммуногенных реакций, приводящих в ряде случаев к отторжению трансплантата, так как

5 аллогенная кость и аллогенный гидроксипатит получены методом лиофилизации и имеют упрощенную антигенную структуру. Предотвращает развитие вторичной инфекции, поскольку лиофилизируемая аллогенная костная ткань насыщена, при помощи

10 низкочастотного ультразвука, антисептическим раствором широкого спектра действия (эффективен против грамположительных, грамотрицательных аэробных бактерий и грибов), а метронидазол, входящий в состав трансплантационной смеси, эффективен в отношении многих пародонтопатогенных анаэробных грамположительных и

15 грамотрицательных микроорганизмов (Антимикробная и противовоспалительная терапия в пародонтологии / А.И.Грудянов, В.В.Овчинникова, Н.А. Дмитриева. - М., 2004. - С.16, 32-33), а тромбоцитарный гель получен из аутокрови пациента. Аллогенный

20 гидроксипатит позволяет длительное время сохранять достигнутый объем костной ткани и стимулирует местный гомеостаз, кроме того, ускоряет формирование костной ткани на месте деминерализованного костного матрикса (Патент РФ 2219933 на изобретение "Способ стимуляции остеогенеза" авторов Воловой Л.Т., Подковкина В.Г., Власова М.Ю.). Тромбоцитарный гель аутокрови пациента выступает не только в роли пластификатора, в

25 смеси с лиофилизированной аллогенной костной тканью, аллогенным гидроксипатитом и метронидазолом представляет собой пластичную массу, которая легко делится на полоски, что облегчает ввод трансплантата в костный дефект, трансплантат можно формировать до нужного размера и формы. Кроме того, он, как и богатая тромбоцитами плазма аутокрови пациента, сокращает сроки перестройки трансплантационной смеси - при увеличении

30 концентрации тромбоцитов увеличивается концентрация факторов роста: тромбоцитарный фактор роста (PDGF-aa, PDGF-bb, PDGF-ab), трансформирующий фактор роста (TGF -  $\beta_1$ , TGF -  $\beta_2$ ), фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) и фактор роста эпителия (EGF). Эти естественные факторы находятся в биологически предопределенных соотношениях. В смеси с костным материалом ускоряет процессы остеоинтеграции в 1,5-2 раза. (Robert E. Marx, DDS Богатая тромбоцитами плазма: что можно назвать БоТП, а что нельзя // Dental Market-новости стоматологического рынка, 2003 - вып.6. - С.10-13) и вместе с тем

35 содержит лейкоциты в высокой концентрации, обеспечивая тем самым противоинфекционный и иммуномодулирующий эффекты, повышая местный иммунитет полости рта.

40 Данная трансплантационная смесь длительное время сохраняет свой объем и не требует наложения фиксаторов, которые требовали бы последующего удаления. Кроме того, надежно и герметично закрывает дефект костной ткани, сокращает время перестройки регенерата в 1,5-2 раза, дает возможность пересадки в заведомо инфицированное ложе - в зубодесневые карманы при пародонтите и другие костные полости и дефекты.

#### Формула изобретения

Трансплантационная смесь, содержащая лиофилизованную аллогенную костную ткань, отличающаяся тем, что она дополнительно содержит аллогенный гидроксипатит,

45 тромбоцитарный гель аутокрови пациента и метронидазол в следующем соотношении компонентов, %:

лиофилизованная аллогенная костная ткань	65
аллогенный гидроксипатит	10
тромбоцитарный гель аутокрови пациента	20
метронидазол	5

50