

На правах рукописи

АНДРЕЕВ
Антон Александрович

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ РЕГЕНЕРАЦИИ КОСТНОЙ ТКАНИ
В ПЕРИИМПЛАНТАТНЫХ ДЕФЕКТАХ ЧЕЛЮСТЕЙ**
(клинико-экспериментальное исследование)

3.1.7. Стоматология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Краснодар – 2023

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор
Сирак Сергей Владимирович.

Официальные оппоненты:

Аверьянов Сергей Витальевич, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра ортопедической стоматологии с курсами Института дополнительного профессионального образования, заведующий кафедрой;

Иорданишвили Андрей Константинович, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-Медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, кафедра челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии, профессор кафедры.

Ведущая организация:

федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится 16 мая 2023 г. в 12.00 часов на заседании диссертационного совета 21.2.014.02 на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России) (350063, г. Краснодар, ул. Митрофана Седина, 4, тел. (861) 262-50-18).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и официальном сайте (<http://www.ksma.ru>) ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России.

Автореферат разослан _____ 2023 года.

Учёный секретарь
диссертационного совета 21.2.014.02
доктор медицинских наук,
профессор



Лапина Наталья Викторовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования. Основной задачей хирургического замещения костных дефектов челюстей является профилактика послеоперационных осложнений, оптимизация и стимуляция процессов репаративного остеогенеза (Г.А.Гребнев, 2019; С.Ю.Иванов, 2016, 2020; Н.-W.Yang, 2018; F.R.Kloss, 2019). Воспроизведение и замещение искусственно воспроизведенных дефектов челюстных костей различными биоматериалами в эксперименте на животных давно стало золотым стандартом при оценке репаративных свойств биodeградируемых средств, ввиду их выраженной способности обеспечивать полноценное восстановление объема утраченных костных структур (К.А.Егизарян, 2017; О.А.Азарова, 2019; С.В.Аверьянов, 2020; X.Struillou, 2018). В связи с бурным развитием дентальной имплантологии возникла проблема устранения периимплантных костных дефектов, неизбежно образующихся в ходе длительной эксплуатации внутрикостных дентальных имплантатов (Е.С.Головина, 2014; А.С.Панкратов, 2018; Н.Г.Плехова, 2019; О.А.Гуляева, 2021; M.Madi, 2016; L.J.A.Heitz-Mayfield, 2018; B.Klinge, 2019; F.Fahimipour, 2020).

По данным литературы, некоторые аналоги минеральной составляющей костной ткани, такие, как гидроксипатит кальция (ГАП) и трикальцийфосфат (ТКФ), прочно прижились в практике специалистов-стоматологов, травматологов, челюстно-лицевых хирургов, особенно в тех случаях, когда врачам требуются материалы, способные служить матрицей, основой для роста новообразованной костной ткани в больших по объему и протяженности костных дефектах (А.С.Панкратов, 2018; Ю.А.Сергеев, 2018; S.Hosseinpour, 2019). Исследованию влияния ГАП и ТКФ на заживление костной раны в пластической и реконструктивной челюстно-лицевой хирургии представлено большим количеством работ (И.Ю.Петров, 2018). Вместе с тем, чистые ГАП и ТКФ не лишены некоторых недостатков: у них отсутствуют индуктивность и явное сродство к кости, а высокая рентгеноконтрастность материала не позволяет последовательно оценить процесс преобразований в заполненном им костном дефекте (А.В.Лукин, 2019; L.P.Datta, 2020). По мнению многих авторов, в настоящее время проблема восстановления костной ткани челюстей еще далека от окончательного решения, а универсального остеопластического материала, который бы отвечал всем необходимым требованиям в стоматологии не существует. В связи с тем, поиск новых средств, способных стимулировать процессы репаративного остеогенеза, остается актуальным.

Степень разработанности темы исследования. Вышеперечисленные обстоятельства обусловили поиск композитных синтетических и комбинированных материалов на основе бифазных керамик с использованием различных биоматериалов, связующих компонентов и биоактивных веществ, а также фармакологических препаратов, усиливающих репарацию кости (B.Huang, 2018; C.Chen, 2020). В последнее время синтезирована смесь ГАП с ТКФ (H.Jaber, 2019), на основе которой готовятся блоки, порошки с разной скоростью резорбции, а также композиты с другими веществами и биоматериалами в зависимости от цели их использования (А.К.Иорданишвили, 2016; А.А.Кулаков, 2019; T.Tanaka, 2017), которые дополняют ГАП терапевтическими, бактерицидными и другими свойствами (S.Otto, 2017; G.La Monaca, 2018).

Однако сама техника применения синтетических биоматериалов в полости рта сопряжена с большими трудностями, которые обусловлены необходимостью обязательного разделения между собой двух источников регенерации – тканей десны и собственно костной ткани замещаемого дефекта из-за длительного периода резорбирования гранул биоматериалов (S.Murakami, 2017; U.D.Ramos, 2018). Особенно это не-

удобно, когда пластике подлежат обширные полости и дефекты (Ю.А.Сергеев, 2018; Y.Jinno, 2019). Одной из актуальных задач стоматологии и медицинской техники является разработка такого биоматериала, который мог являться прочной основой для роста новообразованной кости, легко заполнять любой костный дефект, плотно прилегая к его стенкам, а при их отсутствии – обеспечивать прочный каркас для прикрепления сосудов, нервов и формирующихся костных трабекул (С.А.Асехедо, 2019).

Одним из таких синтетических биоматериалов является остеопластическая композиция с различной степенью резорбции, которая представляет собой резорбируемую двухфазную смесь из 60% гидроксиапатита кальция и 40% β -трикальцийфосфата, с активатором склейки гранул, превращающем их в пластичную, легко поддающуюся формовке, удобную для работы хирурга массу (А.В.Соломных, 2019). Такие материалы достаточно пластичны до контакта с кровью или межтканевой жидкостью, после чего твердеют с образованием прочной монолитной массы, вокруг которой формируются условия для полноценного ангио-, нео- и остеогенеза (Е.В.Щетинин, 2019). Если в состав подобной композиции ввести вещества-пластификаторы, повышающие биостимулирующую активность еще на этапе ее приготовления, это придаст ей свойства, ранее не доступные для каждого из компонентов композиции в отдельности (S.Corbella, 2017). Сегодня все чаще в качестве такого пластификатора применяют гиалуроновую кислоту, способную, по данным исследователей, стимулировать нео- и ангиогенез.

В этой связи дальнейшее изучение свойств комбинаций биологических материалов, стимулирующих репаративный остеогенез, является одним из перспективных направлений в решении проблемы оптимизации восстановления полноценной костной ткани и сокращения сроков реабилитации больных с перимплантитом.

Цель исследования: повышение эффективности регенерации в перимплантатных дефектах челюстных костей, замещаемых синтетическим биоматериалом по безмембранной технологии.

Задачи исследования:

1. Изучить в эксперименте динамику процессов остеоинтеграции в стандартном костном дефекте нижней челюсти кролика при ведении раны под кровяным сгустком и замещении резорбируемой двухфазной смесью гидроксиапатита кальция, β -трикальцийфосфата с активатором склейки гранул и гиалуроновой кислотой.

2. Разработать модель перимплантита для исследования процессов скорости резорбции биоматериалов и репаративного остеогенеза костной ткани челюсти в эксперименте на крупных животных (овцы).

3. Исследовать гистологические и иммуногистохимические особенности регенерации костной ткани верхней и нижней челюстей в экспериментальных перимплантатных дефектах, замещаемых синтетическим биоматериалом по безмембранной технологии.

4. Изучить динамику репаративных процессов в области перимплантатных дефектов костной ткани по данным клинико-рентгенологических и эхоостеометрических исследований.

5. С помощью биохимических исследований крови и мочи больных с перимплантитом изучить влияние резорбируемой двухфазной смеси гидроксиапатита кальция, β -трикальцийфосфата с активатором склейки гранул и гиалуроновой кислотой на метаболизм коллагена и ферментационную активность аминотрансфераз сыворотки крови.

Научная новизна. Впервые на модели стандартного костного дефекта, замещаемого резорбируемой двухфазной смесью 60% гидроксиапатита кальция и 40% β -трикальцийфосфата с активатором склейки гранул Bio Linker и гиалуроновой кислотой, установлены условия, необходимые для формирования костного репарата, а также сроки его перестройки в зрелую кость.

Впервые разработан способ создания экспериментальной модели периимплантата (патент РФ на изобретение №2730970 по заявке №2019137611 (074291) от 21.11.2019).

Впервые разработана остеопластическая композиция для ремоделирования периимплантной зоны челюстной кости (патент РФ на изобретение №2765850 по заявке №2019139895 (078438) от 05.12.2019).

Впервые разработана остеопластическая композиция для субантральной аугментации (патент РФ на изобретение №2729651 по заявке №2019139733 (078679) от 04.12.2019).

Впервые исследованы особенности регенерации костной ткани верхней и нижней челюстей в экспериментальных периимплантатных дефектах, замещаемых синтетическим биоматериалом по безмембранной технологии: при иммуногистохимическом исследовании выявлена экспрессия антигенов – $Ki67^+$ (пролиферирующих клеток на стадии интерфазы), $CD34^+$ (эндотелиальных клеток сосудов) и NSE^+ (нейрон специфической энolahзы).

Установлено, что введение вместе с остеопластическим биоматериалом гиалуроновой кислоты приводит к увеличению в регенерате числа гемопоэтических стволовых клеток-предшественников, эндотелиальных клеток сосудов ($CD34^+$) и стимуляции аутогенного неоваскулогенеза ($Ki67^+$).

Определено, что отличительной чертой репаративного процесса в периимплантатных дефектах, замещаемых исследуемым биоматериалом к 30-60-м суткам является нейроэндокринная дифференцировка клеток нейроэктодермального происхождения (NSE^+), что свидетельствует об активации процессов нео- и ангиогенеза.

Впервые в клинических условиях исследованы рентгенологические, эхоостеометрические и биохимические показатели остеоинтеграции биоматериала на основе резорбируемой двухфазной смеси 60% ГАП и 40% ТКФ с активатором склейки гранул и гиалуроновой кислотой, установлены сроки формирования регенерата в зависимости от размера периимплантатного дефекта.

Установлено, что интенсивность репаративной регенерации в области замещаемых биоматериалом периимплантатных дефектов, оцениваемая по показателям скорости распространения ультразвука в челюстных костях как перед хирургическим вмешательством, так и в отдаленные сроки после операции, коррелируют с клинко-рентгенологической характеристикой процессов остерегенерации, а ультразвуковая эхоостеометрия объективно подтверждает и дополняет клинко-рентгенологическую картину перестройки новообразованного регенерата в полноценную кость.

Теоретическая и практическая значимость работы. На основании исследования особенностей формирования костного регенерата и новообразования кости в периимплантатном дефекте, замещаемом резорбируемой двухфазной смесью ГАП и ТКФ с активатором склейки гранул и гиалуроновой кислотой, практическому здравоохранению предложен новый метод лечения, создающий благоприятные условия для активизации восстановительных процессов в ранние сроки после операции.

Разработанный метод лечения позволяет ускорить процессы остерегенерации и быстрого восстановления структуры костной ткани, предотвращает возникновение

атрофии и вторичной деформации альвеолярного отростка челюстей, улучшает условия для дальнейшего протезирования или дентальной имплантации.

Установлено, что предлагаемая к использованию в клинике резорбируемая двухфазная смесь 60% гидроксиапатита кальция и 40% β -трикальцийфосфата с активатором склейки гранул Bio Linker и гиалуроновой кислотой, является биологически активным остеопластическим материалом, не вызывает негативных изменений в биохимическом балансе и не нарушает гомеостаз организма.

Применение резорбируемой двухфазной смеси из 60% ГАП и 40% ТКФ с активатором склейки гранул и в комбинации с гиалуроновой кислотой для устранения периимплантатных дефектов челюсти стимулирует репаративный остеогенез и обеспечивает полное восстановление структуры костной ткани в области периимплантатного дефекта в течение 3-6 месяцев после операции.

Предложенный способ остеопластики позволяет получить качественно новые результаты лечения, добиться активизации и оптимизации остеогенеза при лечении периимплантита с полноценным восстановлением поврежденной костной ткани.

Методология и методы исследования. Диссертационное исследование выполнено по заранее определенному плану, в соответствии с принципами доказательной медицины, с использованием экспериментальных, инструментальных, опытно-конструкторских, лабораторных, морфологических, гистологических, иммуногистохимических, биохимических, рентгенологических, клинических и статистических методов исследования.

Объект исследования: в экспериментальной части - животные (кролики) с искусственно созданными стандартными костными дефектами нижней челюсти, животные (овцы) с искусственно воспроизведенной моделью периимплантита; в клинической части - больные с периимплантатными дефектами челюстных костей.

Предмет исследования – гистологические, иммуногистохимические, морфологические особенности процесса остеорегенерации в периимплантатных дефектах после их замещения резорбируемой двухфазной смесью из 60% ГАП и 40% ТКФ с активатором склейки гранул и гиалуроновой кислотой; роль рентгенологических, эхоостеометрических и биохимических показателей при оценке интенсивности остеорепаративной регенерации костной ткани вокруг дентального имплантата.

Отрасль науки – медицинские науки.

Основные научные положения диссертации, выносимые на защиту:

1. Использование резорбируемой двухфазной смеси из 60% гидроксиапатита кальция и 40% β -трикальцийфосфата с активатором склейки гранул Bio Linker и гиалуроновой кислотой при замещении как стандартного, так и периимплантатного дефекта челюстной кости, способствует оптимизации репаративного остеогенеза и формированию полноценного регенерата в более короткие сроки, чем при заживлении под кровяным сгустком.

2. Разработанная модель периимплантита существенно расширяет границы практической применимости модели по сравнению аналогами, позволяя исключить летальность подопытных субъектов, получив при этом большой объем окружающих тканей, доступных для исследования.

3. Накопление в клетках регенерата стрессорного белка виментина является приспособительной реакцией организма по повышению устойчивости тканей к патологическим изменениям, происходящим вокруг биоматериала, имплантированного в периимплантатный дефект.

4. Увеличение показателей ультразвуковой эхоостеометрии в основной группе больных в сроки 3-6 месяцев после операции подтверждает быструю биодеградацию имплантированного биоматериала, последовательное формирование высокодифференцированной костной ткани и высокую скорость минерализации регенерата.

5. Биохимические показатели метаболизма коллагена (свободный 4-гидроксипролин и белково-связанный 4-гидроксипролин), свидетельствуют о переходе от стадии резорбции в стадии биосинтеза коллагена, начиная с 3-х суток после замещения периимплантатного дефекта резорбируемой двухфазной смесью 60% ГАП и 40% ТКФ с активатором склейки гранул и гиалуроновой кислотой.

Степень достоверности и апробация результатов исследования. Материалы диссертационного исследования представлены и обсуждены на научно-практических конференциях, симпозиумах и форумах различного уровня: местных, региональных, всероссийских и международных, включая научно-практическую конференцию с международным участием «Неделя вузовской науки. Взгляд в будущее» (Москва, 20-22.09.2018), IV Международный конгресс по дентальной имплантологии (Санкт-Петербург, 5-6.03.2020), международной научно-практической конференции «День высокой стоматологии в Республике Беларусь – 2020» в формате видеоконференции (Минск, 03.04-04.04.2020), конференции с международным участием «Актуальные проблемы фундаментальной медицины и клинической стоматологии» (Ставрополь, 02.03-03.03.2022).

Апробация диссертации проведена на расширенном заседании сотрудников кафедры стоматологии ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава РФ.

Внедрение результатов исследований. Результаты диссертационного исследования внедрены и используются в практической работе, как частных, так и государственных лечебных учреждений г. Ставрополя. Полученные в ходе диссертационного исследования результаты легли в основу материалов, внедренных в учебный процесс на кафедрах стоматологии и патологической физиологии ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, внедрены в практику и учебный процесс в ООО НПО «Институт экспериментальной медицины и новых образовательных технологий».

Публикации. По теме диссертации опубликовано 14 печатных работ, из них 12 – в изданиях, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий или входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук и издания, приравненные к ним, включая 3 патента на изобретение. Общий объем публикаций составил 14 печатных листов, личный вклад 90%.

Личный вклад автора в исследование. Соискателем лично проведен глубокий патентно-информационный поиск по теме диссертации, написан обзор литературы, разработаны модель периимплантита, остеопластическая композиция для ремоделирования периимплантной зоны челюстной кости. Систематизация и статистическая обработка полученных результатов проведена диссертантом лично, самостоятельно осуществлены все клинические разделы исследования, в практическое здравоохранение внедрены разработанные методы терапии. Совместно с научным руководителем и научным консультантом проведен анализ и обобщение результатов экспериментальных исследований, сделаны выводы и практические рекомендации. Научные публикации, текст диссертации и автореферат написаны автором лично.

Объем и структура диссертации. Работа изложена на 198 страницах компьютерного текста и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, трех глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, указателя литературы, который включает 187 источников, из них 94 отечественных и 93 иностранных авторов. Диссертация иллюстрирована 84 рисунками и микрофотографиями, содержит 4 таблицы. Диссертационное исследование выполнено в Ставропольском государственном медицинском университете на кафедре стоматологии в рамках отраслевой научно-исследовательской программы №22 «Стоматология».

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Общая характеристика проведенных исследований. Планирование основных этапов исследования, включая составление плана эксперимента, определение групп больных, объектов и предмета исследовательской работы, а также практическая реализация поставленных задач произведены в соответствии с планом НИР кафедры стоматологии ФГБОУ ВО СтГМУ Минздрава Российской Федерации (заведующий кафедрой – профессор С.В.Сирак).

При выполнении экспериментального исследования использованы принципы моделирования патологических состояний организма, в частности, ограниченного воспаления и убыли костной ткани альвеолярной части нижней челюсти после установки дентального имплантата (периимплантит) у овец, а также создание экспериментальной модели стандартного дефекта нижней челюсти кролика. Все экспериментальные исследования выполнялись на клинической и лабораторной базе научно-диагностического и лечебного ветеринарного Центра при ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный аграрный университет». Клинические исследования проведены у 108 пациентов.

Краткая характеристика объектов и субъектов исследования. Для достижения цели, поставленной в научном исследовании по повышению эффективности регенерации в периимплантатных дефектах челюстных костей, замещаемых синтетическим биоматериалом по безмембранной технологии, сначала проведен эксперимент на лабораторных животных (кроликах), затем – на крупных животных (баранах Северо-Кавказской породы), по результатам которого исследуемые биоматериалы и их композиционные смеси рекомендованы к применению в клинике.

При выборе в качестве биоактивного материала остеопластической композиции Easy Graft® Crystal с различной степенью резорбции, представляющей собой резорбируемую двухфазную смесь из 60% гидроксиапатита кальция (ГАП) и 40% β -трикальцийфосфата (ТКФ), с активатором склейки гранул Bio Linker, руководствовались частым использованием препаратов на основе сульфата кальция в хирургической стоматологической практике и в дентальной имплантологии (рисунок 1 – а).

Кроме этого, среди преимуществ данного биоактивного костезамещающего материала – возможность использования остеопластической композиции по безмембранной технологии, реализуемой за счет быстрого затвердевания гранул после контакта с кровью с образованием стабильного пористого тела в виде монолитной массы медленно резорбируемого заменителя кости и удобства работы хирурга вследствие наличия активатора склейки гранул, превращающего их в пластичную, легко поддающуюся формовке при заполнении костных полостей различной формы. Для повышения биостимулирующей активности вышеназванной композиции и обеспечения нео- и ангиогенеза использовали гиалуроновую кислоту, производитель BioScience, Германия

(рисунки 1 – б), которую добавляли в резорбируемую двухфазную смесь из 60% гидроксиапатита кальция (ГАП) и 40% β -трикальцийфосфата (ТКФ) с активатором склейки гранул Bio Linker на этапе внесения в костную рану.



Рисунок 1 – Используемые в исследовании материалы (пояснения в тексте)

Моделирование стандартного дефекта в нижней челюсти кролика. Операцию проводили в условиях операционной под внутривенным рометаровым наркозом с дополнительной местной инфильтрационной анестезией 4% раствором Артикаина гидрохлорида с адреналином 1:100000. Перед разрезом каждому животному выстригали шерсть в области угла нижней челюсти и обрабатывали операционное поле йодом. Затем скальпелем рассекали кожу до надкостницы, для воспроизведения стандартного костного дефекта нижней челюсти в кортикальной кости фиссурной фрезой формировали сквозное отверстие диаметром 0,5 мм и глубиной 0,5 мм, которое затем под давлением из шприца заполняли исследуемой остеопластической композицией. Всего использовали 30 животных, которые в зависимости от условий эксперимента разделили на 3 группы по 10 кроликов в каждой: 1-я и 2-я группы опытные, 3-я группа - контрольная. В 1-й группе использовали резорбируемую двухфазную смесь из 60% гидроксиапатита кальция (ГАП) и 40% β -трикальцийфосфата (ТКФ), с активатором склейки гранул Bio Linker, во 2-й – тот же состав, но с добавлением гиалуроновой кислоты, в 3-й группе дефект вели под кровяным сгустком.

Животных выводили из эксперимента путем введения в ушную вену воздуха через 1, 3, 7, 10, 15, 20 и 30 суток и 2, 3 и 6 месяцев после операции. У животных, выведенных из опыта, выпиливали исследуемые участки кости и фиксировали их в 10% растворе нейтрального формалина. Декальцинацию проводили в трилоне Б. После заливки костных блоков в парафин готовили срезы, которые окрашивали гематоксилин-эозином, по Акимченко и Маллори.

Моделирование периимплантита. Всем овцам под внутривенным рометаровым наркозом производили установку винтовых дентальных имплантатов ENDURE (США) на нижней челюсти (в боковом, беззубом отделе) и на верхней челюсти (во фронтальном, беззубом отделе). После дополнительной местной инфильтрационной анестезии 4% раствором Артикаина гидрохлорида с адреналином 1:100000, производили разрез слизистой оболочки. Затем отслаивали полный слизисто-надкостничный лоскут, препарировали кортикальную пластинку челюстной кости по вершине альвеолярного гребня беззубого участка челюсти хирургической фрезой диаметром 2 мм со скоростью вращения 1200 об/мин на глубину 1 см без охлаждения, формировали ложе для винтового дентального имплантата диаметром 2,5 мм, длиной 13 мм, с крутящим моментом 15 Нсм, на внутрикостную часть которого предварительно накручивали лигатуру из хлопковой нити.

В процессе припасовки дентального имплантата оставляли недокрученной 4-5 оборотов резьбы, а затем хирургической фрезой удаляли кортикальную кость вокруг шейки каждого имплантата. После окончания формирования модели периимплантата для заполнения периимплантатного дефекта кортикальной кости в 1-й группе использовали резорбируемую двухфазную смесь из 60% гидроксиапатита кальция (ГАП) и 40% β -трикальцийфосфата (ТКФ), с активатором склейки гранул Bio Linker, во 2-й – тот же состав, но с добавлением гиалуроновой кислоты, в 3-й, контрольной группе дефект вели под кровяным сгустком.

Через 14 суток, 1, 2 и 6 месяцев под общим обезболиванием дентальные имплантаты отделяли от окружающих тканей и удаляли вместе с близлежащими тканями и зубами, рану ушивали. Всего прооперировано 12 овец, которым установлено 48 дентальных имплантатов, по 24 на нижней и верхней челюстях соответственно.

Материалы и методы лабораторной части исследования. Перед гистологическим исследованием полученные в ходе эксперимента костные блоки декальцинировали в растворе Трилона-Б со сменой раствора каждые сутки, после чего гистологический материал проводили через банки спиртов восходящей плотности, заливали в парафин, с помощью ротационного микротома Accu-Cut@SRMtm готовили тонкие срезы на процессоре Tissue-Tek и станции парафиновой заливки Tissue-Tek5 (Sakura, Япония). Затем полученные срезы толщиной 3-5 мкм подвергались заключительной гистологической обработке – закреплению на покровных стеклах и окраске гематоксилином и эозином и по Маллори (на коллагеновые волокна). Световую микроскопию полученных препаратов проводили на прямом микроскопе Olympus BX45 (Япония) со встроенным фотоаппаратом C500 (США) с окулярами $\times 10$, $\times 20$ и объективами $\times 10$, $\times 20$, $\times 40$, $\times 100$. Морфометрические значения регенерата кости устанавливались с использованием программы Морфология 5.0 Видео-Тест (Россия).

При иммуногистохимическом исследовании для выявления антигенов в клетках регенерата кости проводили серию иммуногистохимических реакций с использованием антител: к виментину (V9), CD34, NSE, Ki-67 синаптофизину (MRO-40). Негативным контролем служили реакции с заменой первых антител раствором для разведения (SpringBioScience, США). Иммуногистохимическое исследование (ИГХ) проведено на парафиновых срезах с использованием высокочувствительной системы визуализации Reveal biotin-free polyvalent DAB (SpringBioScience, США), позволяющей контролировать ход реакции под микроскопом в режиме on line.

Интенсивность экспрессии в клетках костей оценивали полуколичественным методом по интенсивности окрашивания: 0 – реакция отсутствует; 1 – слабая экспрессия; 2 – реакция умеренная; 3 – реакция интенсивная.

При биохимическом исследовании определялась активность ферментов – маркеров костного метаболизма в надосадочной жидкости (эластазы, кислой и щелочной фосфатаз, общей протеолитической активности и катепсин). Содержание кальция (Ca) и фосфора (P) определяли в биохимическом анализаторе оптической плотности Stat Fax 3300 (Awareness Technology, США), рассчитывающем показатели по калибровочным кривым, которые строятся с использованием архивных баз данных с выражением числовых показателей в процентах.

Материалы и методы клинической части исследования. Клинические исследования проводились у пациентов, которые обратились за стоматологической помощью на клинических базах кафедры стоматологии ФГБОУ ВО Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава РФ. Всего обследовано 108 больных обоего пола, из них 46% - мужчины и 54% - женщины, возрастом до 60 лет.

Поставленный при первичном обследовании диагноз: периимплантатный мукозит (воспаление мягких тканей вокруг дентального имплантата) и периимплантит (деструкция и убыль костной ткани вокруг дентального имплантата, воспаление). Чаще всего эти два заболевания дополняли друг друга: при обнаружении периимплантатного мукозита обязательно выполняли рентгенологическое исследование для исключения периимплантита. При лечении периимплантатного мукозита использовали доступные и общепринятые в стоматологии терапевтические методики, такие, как профессиональная гигиена полости рта (включая снятие над- и поддесневых зубных отложений, скейлинг и рутпленнинг), обработку поверхности дентальных имплантатов антисептическими средствами, рекомендации по использованию противовоспалительных и иммуностимулирующих средств.

Основной метод восстановления костной ткани вокруг дентального имплантата при лечении периимплантита в исследовании – хирургический, включающий ремоделирование периимплантной зоны челюстной кости с использованием резорбируемой двухфазной смеси из 60% гидроксиапатита кальция (ГАП) и 40% β -трикальцийфосфата (ТКФ), с активатором склейки гранул Bio Linker, с добавлением гиалуроновой кислоты, по безмембранной технологии (рисунок 2 – а, б, в, г). Хирургическое вмешательство проводили только при условии стабильности дентального имплантата в кости (при определении подвижности его удаляли) и также после полного купирования воспаления в периимплантатной зоне. До начала хирургического лечения определяли наличие у пациента повышенной жевательной нагрузки на дентальный имплантат, в периимплантатной области которого требовалось проведение хирургического вмешательства, при ее наличии, выводили имплантат из прикуса.

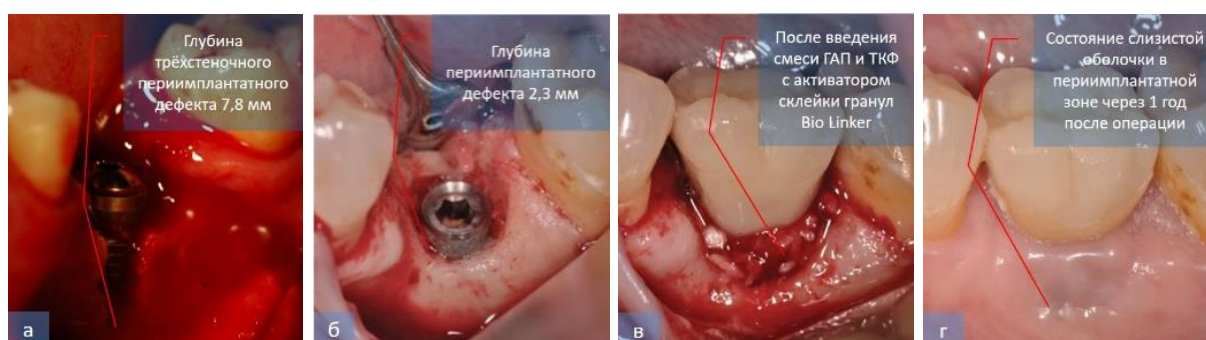


Рисунок 2 – На этапах ремоделирования периимплантатной зоны

Во время хирургического вмешательства, которое производили под местным обезболиванием 4% Sol.Ultracaini, после разреза и отслаивания полного мукопериостального лоскута, рану тщательно промывали растворами антисептиков, затем удаляли некротизированную костную ткань и грануляции, проводили скейлинг и с помощью эрбиевого лазера SSOLaserPRO-2000 (США) с длиной волны 2940 нм и мощностью 4 Вт производили механическую обработку поверхности дентального имплантата и альвеолярной кости. В контрольной группе рану вели под кровяным сгустком.

При выборе тактики оперативного вмешательства учитывали размер и вид костного дефекта – щелевидный, четырех-, трех-стеночный. При двух или одностеночном дефектах производили резекцию кости с апикальным смещением мукопериостального лоскута и исключали данных больных из исследования. В контрольной группе наблюдали 28 больных, в основной группе – 80 больных, по 40 человек в первой и второй подгруппах основной группы соответственно. Деление на 2 равные части больных основной группы обусловлено тем обстоятельством, что при использовании

биоактивного костезамещающего материала в виде резорбируемой двухфазной смеси из 60% гидроксиапатита кальция (ГАП) и 40% β -трикальцийфосфата (ТКФ) с активатором склейки гранул Bio Linker по безмембранной технологии (1 группа) для повышения биостимулирующей активности вышеназванной композиции и обеспечения нео- и ангиогенеза добавляли гиалуроновую кислоту, производитель BioScience, Германия (2 группа).

Обследование пациентов включало сбор анамнеза, изучение жалоб, определение общего состояния здоровья пациента, внешний осмотр лица, осмотр и обследование полости рта. Кроме выяснения жалоб, оценивались перенесенные заболевания, общее состояние организма, условия труда и быта, профессиональные вредности, вредные привычки, наличие аллергических реакций, время и причины потери зубов.

В анамнезе определяли ведущую патологию, жалобы пациента на момент обращения, на функциональные нарушения жевания и фонетики, эстетические недостатки, видимые при улыбке и разговоре.

Материалы и методы рентгенологического исследования. При выполнении экспериментальной части настоящей научной работы рентгенологическое исследование выполняли с использованием высокочастотного рентгенологического аппарата Evolution с моноблоком OX/70-3 PRELIMINARY (Италия) и мобильного радиовизиографа Mercury DIGISENS (Италия) в различных режимах.

В задачи рентгенографического исследования, выполняемого интраоперационно, входило определение правильности установки дентальных имплантатов (рисунок 3 – 1), их соотношения с другими анатомическими структурами челюстей экспериментальных животных (рисунок 3 – 2). Кроме этого, определенный интерес представляли значения толщины кортикальной кости в вестибулярном и язычном отделах челюстей, а также значения расстояний между установленными имплантатами (рисунок 3 – 3). Для определения степени остеоинтеграции дентальных имплантатов в кости, а также оценки деструктивных изменений костной ткани, рентгенологическое исследование проводилось и после операции (рисунок 3 – 4, 5).

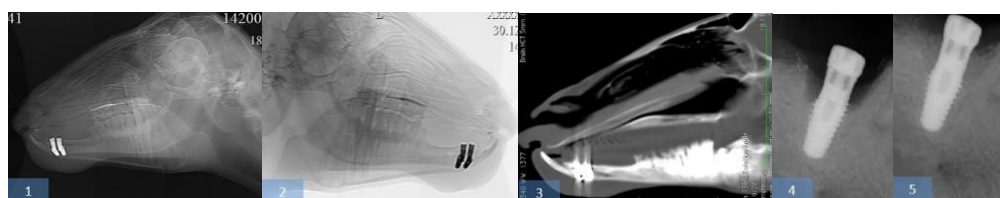


Рисунок 3 – На этапах рентгенологического исследования

При выполнении клинической части настоящей научной работы рентгенологическое исследование производили с использованием высокочастотного рентгенологического аппарата Evolution с моноблоком OX/70-3 PRELIMINARY (Италия), мобильного радиовизиографа Mercury DIGISENS (Италия) в различных режимах, кроме этого, дополнительно использовали аппараты Planmeca PROMAX 3D ф. Planmeca (Финляндия) и «ORTHOPHOS XG 3D» производства ф. Sirona (Германия) для выполнения мультиспиральной компьютерной томографии и цифровой ортопантомографии соответственно. Количественная оценка плотности кости проводилась в единицах Хаунсфилда (HU). Клиническую оценку стабильности имплантатов в оперированной области проводили с использованием субъективных (метод перкуссии и пальпации) и объективных методов (метод неинвазивного измерения стабильности дентальных имплантатов). Подвижность дентального имплантата определяли субъективно по 4-х

балльной системе: 0 баллов – неподвижный имплантат; 1 балл – тактильно определяемая подвижность; 2 балла – визуально определяемая незначительная подвижность; 3 балла – значительная подвижность. Для получения объективной информации и изучения состояния регенерации костной ткани в периимплантатных дефектах челюстей в динамике использовали метод ультразвуковой эхоостеометрии, который позволяет определить плотность костных структур за счет измерения времени прохождения ультразвуковой волны в кости. Для исследования использовали ультразвуковой аппарат Phasor XS (производитель GE Sensing & Inspection Technologies), модернизированный для использования в стоматологии со специализированным программным обеспечением - «ABIS» (Adhesive Bone Inspection System - система контроля костных соединений) путем измерения временных интервалов абсолютным методом. Перед началом исследования визуально и пальпаторно определяли исследуемый участок альвеолярной кости, в проекции которого слизистую оболочку смазывали акустически-контактным веществом (глицерином).

Материалы и методы биохимических исследований. Для сопоставления уровня метаболизма костной ткани до и после проведенного оперативного вмешательства в области периимплантатного дефекта определяли показатели белково-связанного и свободного 4-гидроксипролина в моче: содержание 4-гидроксипролина в каждой пробе оценивали на спектрофотометрическом детекторе Shimadzu SPD-M20 (Shimadzu, Japan). С целью оценки влияния резорбируемой двухфазной смеси из 60% гидроксиапатита кальция и 40% β -трикальцийфосфата, с активатором склейки гранул Bio Linker, а также в комбинации с гиалуроновой кислотой на состояние организма пациентов в сыворотке крови определили активность аминотрансфераз, которые являются интегральными ферментами обмена веществ, широко распространенными в органах и тканях человека и являются маркерами их токсического повреждения. Активность аспартатаминотрансферазы (АсАТ) и аланинаминотрансферазы (АлАТ) в сыворотке крови определяли колориметрическим динитрофенилгидразиновым методом по S.Reitman-S.Frankel. Биохимические исследования у пациентов проводили перед операцией, в раннем послеоперационном периоде (через 1, 3, 7, 14 суток после операции) и в отдаленные сроки (через 1, 2 и 3 месяца после операции).

Материалы и методы статической обработки данных. Полученные цифровые результаты исследований обрабатывали методом вариационной статистики с использованием прикладного пакета компьютерной программы для медико-статистических вычислений IBM SPSS Statistics 4.0 и MS Excel 2018 для Windows 16.0 (Stat Soft, USA) с определением вероятных диапазонов достоверности. Определение морфометрических показателей в эксперименте проводилось с помощью программы Видео Тест-Мастер Морфология 4.0 для Windows (Россия). Параметры биохимических исследований при «нормальном» распределении в выборках описывали как среднее арифметическое (M) $\pm$ стандартная ошибка среднего значения (m) и сравнивали с помощью непарного t -критерия (при сравнении двух групп) и критерия Ньюмена-Кейлса (Newman-Keuls test) в случаях множественных повторных измерений.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Как показали результаты проведенного экспериментального исследования гистологических и иммуногистохимических особенностей регенерации костной ткани в периимплантатных дефектах, замещаемых синтетическим биоматериалом по безмембранной технологии, имплантированный биоматериал для заполнения периимплантатного дефекта обладает не только биосовместимостью, но и остеоиндукцией. Уста-

новлено, что имплантация исследуемого биоматериала в сочетании с гиалуроновой кислотой непосредственно в периимплантатный дефект челюстной кости, помимо воздействия на костную дифференцировку, стимулирует аутогенный неоваскулогенез, что подтверждается активной пролиферацией клеток при реакции с антителом Ki67⁺, выявляющих клетки на стадии деления. Высокую репаративную активность тканей в замещаемом биоматериалом периимплантатном дефекте подтвердило обнаружение в костном регенерате CD34⁺ клеток, поскольку способностью к экспрессии данного белка обладают только зрелые клетки (рисунок 4).

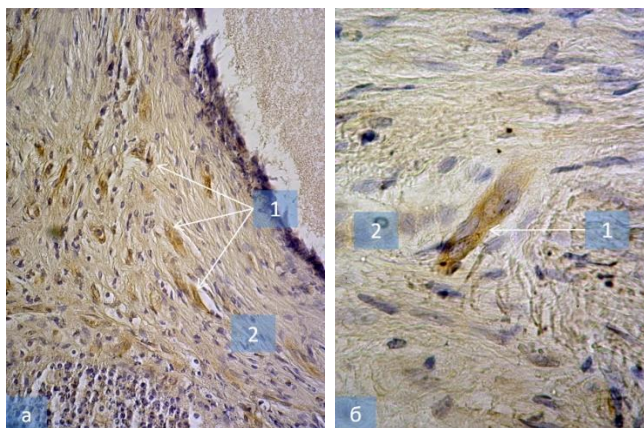


Рисунок 4 – Основная группа. Микропрепараты верхней челюсти овцы 1-ой (а) и 2-ой (б) групп через 30 (а) и 60 (а) суток после начала эксперимента. а – CD34⁺ клетки в стенке формирующихся кровеносных сосудов. ИГХ реакция на CD34. Продукт реакции коричневого цвета. Ок. 10. Об. 40; б – CD34⁺ клетки в стенке формирующихся кровеносных сосудов. ИГХ реакция на CD34. Продукт реакции коричневого цвета. Ок. 10. Об. 100

Кроме этого, отличительной чертой репаративного к 30-60-м суткам стала нейро-эндокринная дифференцировка клеток нейроэктодермального происхождения, выявляемых с помощью специфического маркера гамма-энолазы (NSE), что свидетельствует об активации процессов нео- и ангиогенеза (рисунок 5). Иммуногистохимические исследования показали, что в исследуемых образцах отмечался активный аутогенный неоваскулогенез, наиболее выраженный в группе, где дополнительно вводили гиалуроновую кислоту, за счет присутствия стволовых клеток гемопоэтического происхождения, а также накопления в клетках стрессорного белка – виментина, повышенную выработку которого следует отнести к приспособительной реакции организма по повышению устойчивости окружающих клеток к патофизиологическим изменениям, происходящим вокруг имплантированного биоматериала. На этом фоне в контрольной группе заживление искусственно воспроизведенных дефектов происходило с образованием патологических очагов гемопоэтической рыхлой соединительной ткани, что указывает на преждевременное перерождение костного мозга в жировое тело с ослизнением вследствие гипоксии тканей из-за отека, нарушения васкуляризации и истощения костного мозга и его декомпенсации.

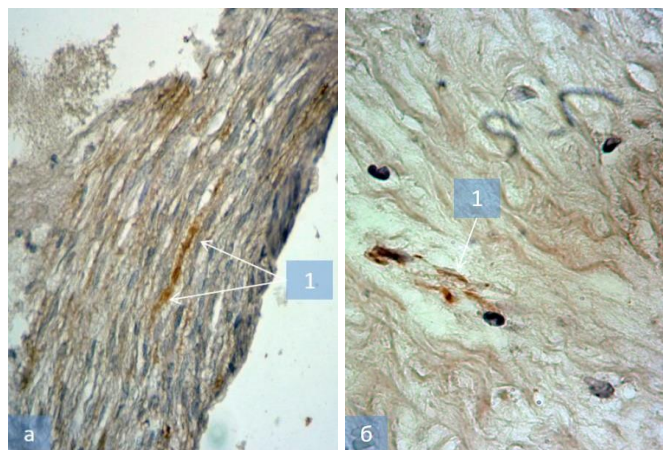


Рисунок 5 – Основная группа. Микропрепараты верхней челюсти овцы 1-ой (а) и 2-ой (б) групп через 60 суток после начала эксперимента. а – NSE⁺ клетки (1) в области формирующихся кровеносных сосудов. ИГХ реакция на NSE. Продукт реакции коричневого цвета. Ок. 10. Об. 40; б – NSE⁺ клетки между формирующимися костными балками по ходу новообразованных волокон периоста (1). ИГХ реакция на NSE. Продукт реакции коричневого цвета. Ок. 10. Об. 100

К 180-м суткам наблюдения в центре и по периферии периимплантатного дефекта наряду с репарацией тканей обнаруживалась желатинозная трансформация гемопозитической соединительной ткани с образованием отеков, дезорганизацией волокон и вакуолизации аморфного вещества кости (рисунок 6).

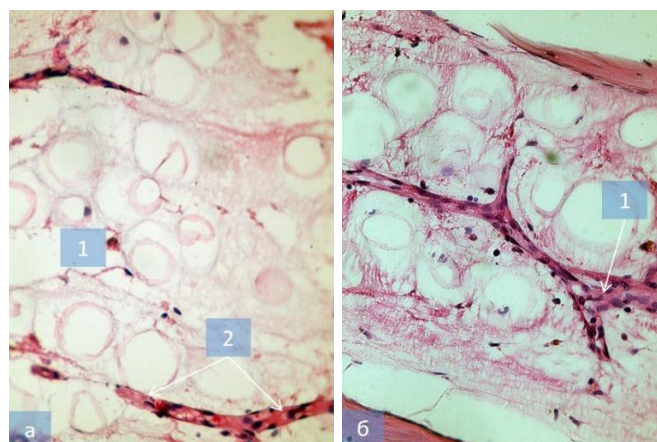


Рисунок 6 – Контрольная группа. Микропрепараты нижней челюсти овцы через 60 (а) и 180 (б) суток после начала эксперимента. а – желатинозная трансформация гемопозитической соединительной ткани (в центре), разрушенные кровеносные сосуды с застойными явлениями плазмы в просвете (2). б – желатинозная трансформация гемопозитической соединительной ткани с формированием сосудов путем почкования (1). Окраска гематоксилином и эозином. Ок. 10. Об. 40

В процессе морфометрического исследования выявлены не только более быстрое, чем в контрольной группе формирование костной ткани, о чем указано выше, но и более качественная вторичная перестройка новообразованных костных структур, биодеградация самих гранул композитного материала (рисунок 7).

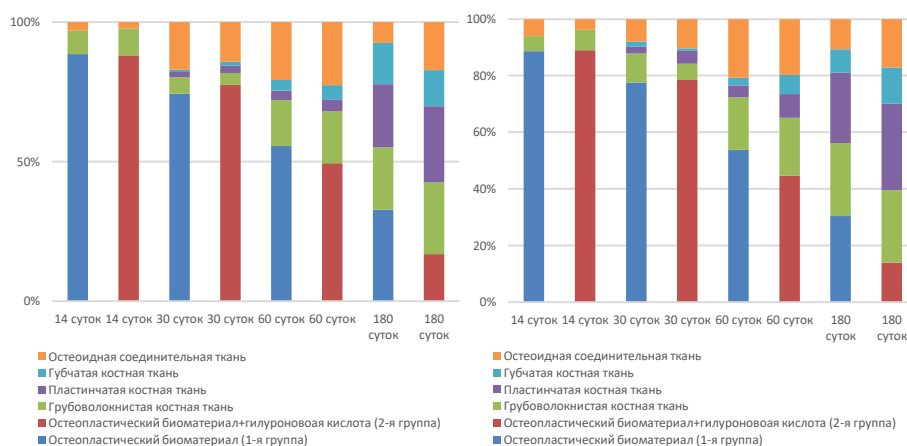


Рисунок 7 – Морфометрическая характеристика репаративной регенерации в экспериментальных периимплантатных дефектах верхней и нижней (справа) челюстей овец основной группы

Следует отметить, что образование костных структур в регенерате через хрящевую стадию не проходило: вокруг имплантированного остеопластического материала отмечалось формирование капсулы с клетками мезенхимального происхождения, что значительно ускоряло процессы регенерации.

Результаты экспериментальных исследований дают основания утверждать о более активной регенерации в периимплантатных дефектах челюстей, заполненных исследуемым биоматериалом: на всех сроках исследования, наблюдалась четкая интеграция композиции пластического материала в структурах костного регенерата с последующей их биодеградацией и постепенным замещением костной тканью, уже к 60-м суткам в основной группе установлено наличие сформированной органотипической структуры костной ткани во всех дефектах.

Таким образом, результаты экспериментального исследования позволили обоснованно использовать резорбируемую двухфазную смесь из 60% гидроксиапатита кальция и 40% β -трикальцийфосфата, с активатором склейки гранул с гиалуроновой кислотой, как биосовместимый остеотропный материал, оптимально стимулирующий процессы репаративного остеогенеза, в клинических условиях.

Вышеназванный остеопластический биоматериал применялся у 80 пациентов (44 мужчин и 36 женщин) с периимплантатными дефектами (ПД). Контрольную группу составили 28 больных, у которых периимплантатный дефект вели под кровяным сгустком. В основной группе больных оперативные вмешательства проведены в периимплантатных дефектах в области 114 дентальных имплантатов, в контрольной группе – в области 40 дентальных имплантатов. Процессы остеорегенерации в ПД, протекающие в различные сроки после операции дентальной имплантации, оценивали по клиническому течению, по результатам рентгенологических, эхоостеометрических и биохимических исследований сразу при обращении, после операции и в отдаленные сроки.

По результатам динамического рентгенологического исследования, установлено, что из 40 обследованных пациентов первой основной группы у 65,8% полное восстановление костной ткани в области операции состоялось до 6-и месячного срока, у 24,3% - через 9 месяцев, у 8,9% - через 12 месяцев после операции. Из 40 больных 2-ой основной группы (где использовали комбинацию биоматериала с гиалуроновой кислотой) у 62,8% полное восстановление костной ткани в области операции состоялось до 6-и месячного срока, у 35,4% - через 9 месяцев, у 1,8% - через 12 месяцев по-

сле операции. Данные результаты не обладают статистически значимым эффектом ($p>0,05$) и зависят, по-нашему мнению, в основном, от размера периимплантатного дефекта, а также в меньшей степени – от возраста, пола и характера жевательных нагрузок и состояния жевательного аппарата в целом.

Следует отметить, что репарация костной ткани в области одиночных периимплантатных дефектов закончилась у всех пациентов основной группы к 6-и месяцам после проведенного оперативного вмешательства, причем у части из них основной прирост новообразованной кости пришелся на первых 3-и месяца после операции.

У пациентов с большими по протяженности периимплантатными дефектами челюстей (в области 2 и более дентальных имплантатов) регенерация костной ткани закончилась в сроки до 6 месяцев только у 15,4%, у остальных 84,6% пациентов – она завершилась в срок 12 месяцев.

Результаты эхоостеометрических исследований показали, что в основной группе, при заполнении периимплантатных дефектов челюстей исследуемым биоматериалом, в отличие от контрольной группы, происходят активные процессы репаративного костеобразования по минерализации регенерата, поэтому скорость распространения ультразвуковой волны костью росла пропорционально с уменьшением пористости костной структуры и формированием зрелой кости (рисунок 8).

Таким образом, установленные изменения интенсивности репаративной регенерации в области замещаемых биоматериалом периимплантатных дефектов, оцениваемой по динамике показателей скорости распространения ультразвука в челюстных костях как перед хирургическим вмешательством, так и в отдаленные сроки после операции, полностью коррелируют с клинико-рентгенологической характеристикой процессов остеорегенерации.

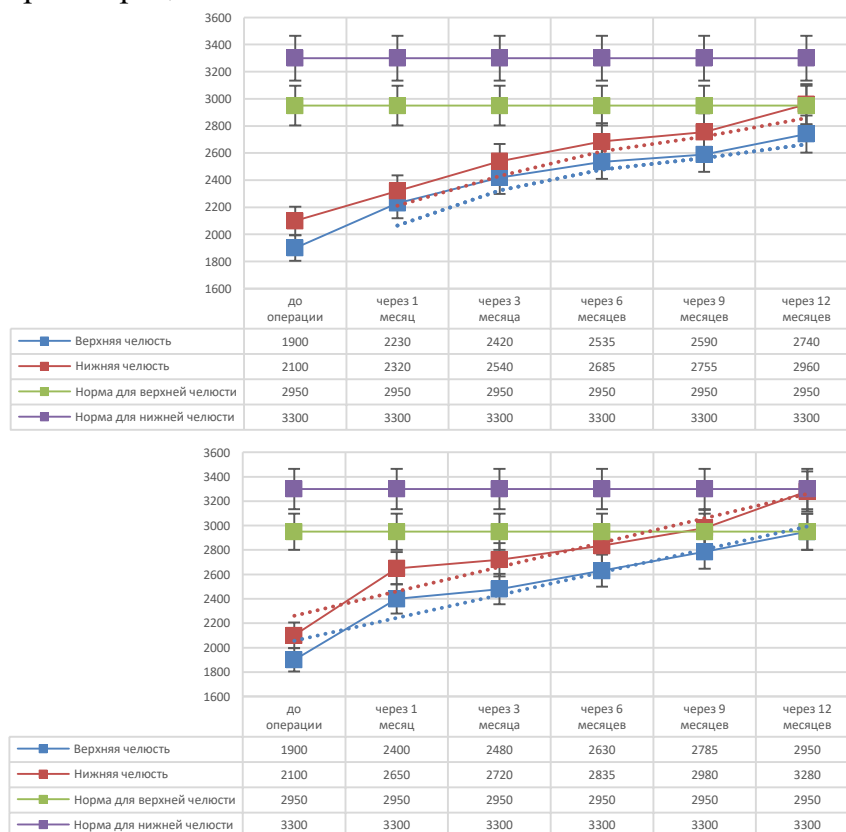


Рисунок 8 – Показатели скорости прохождения ультразвука (м/с) в верхней и нижней челюстях перед и в различные сроки после операции в области периимплантатного дефекта челюсти в контрольной (вверху) и основной группах

Биохимическое исследование специфических маркеров костных метаболических процессов - свободного 4-гидроксипролина, как маркера катаболизма коллагена и белково-связанного 4-гидроксипролина, как маркера биосинтеза коллагена, показало, что уже в самые ранние сроки после использования резорбируемой смеси ГАП и ТКФ с активатором склейки и гиалуроновой кислотой (начиная с 3-х суток после операции) наблюдается перехода от стадии резорбции в стадии биосинтеза коллагена.

Таким образом, использование в клинике резорбируемой двухфазной смеси из 60% гидроксиапатита кальция и 40% β -трикальцийфосфата, с активатором склейки гранул Bio Linker, а также в комбинации с гиалуроновой кислотой для устранения периимплантатных дефектов челюсти, положительно влияет на репаративный остеогенез и оптимизирует процессы репаративной регенерации челюстных костей уже в самые ранние сроки после операции, а нормализация биохимических показателей коррелирует с результатами клинико-рентгенологических и эхоостеометрических исследований.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Перспективы дальнейшей разработки темы лежат в области разработки и внедрения в клиническую практику наиболее эффективных методов обеспечения репаративной регенерации костной ткани челюстей, как за счет разработки принципиально новых биорезорбируемых материалов для замещения костных дефектов, так и путем усовершенствования уже существующих костнопластических средств на основе сульфата кальция.

ВЫВОДЫ

1. Результаты экспериментальной апробации остеопластического материала, состоящего из резорбируемой двухфазной смеси 60% гидроксиапатита кальция, 40% β -трикальцийфосфата с активатором склейки гранул на модели стандартного дефекта нижней челюсти кролика, показали, что компоненты биоматериала не вызывают патологических реакций в окружающей костной ткани, рассасываются синхронно с построением костного репарата, чем обуславливается полное замещение костного дефекта мозолью, которая перестраивается в зрелую кость. Добавление в резорбируемую двухфазную смесь гидроксиапатита кальция и β -трикальцийфосфата с активатором склейки гранул Bio Linker гиалуроновой кислоты потенцирует остеостимулирующий эффект всей композиции и ускоряет репаративный остеогенез.

2. В результате проведения опытно-конструкторских и экспериментальных исследований разработана экспериментальная модель периимплантата на крупных животных (овцы), позволяющая исключить летальность подопытных субъектов, отличающаяся от прототипа коротким сроком формирования патологической модели (30 суток) с большим объемом окружающих тканей, доступных для исследования. Изобретение полностью удовлетворяет основным критериям оценки патентоспособности – новизне, воспроизводимости и промышленной применимости.

3. В результате исследования гистологических и иммуногистохимических особенностей регенерации костной ткани верхней и нижней челюстей в экспериментальных периимплантатных дефектах, замещаемых синтетическим биоматериалом, состоящем из резорбируемой двухфазной смеси 60% гидроксиапатита кальция, 40% β -трикальцийфосфата с активатором склейки гранул по безмембранной технологии установлено, что наиболее активный аутогенный неоваскулогенез, репарация тканей и нейроэндокринная дифференцировка клеток нейроэктодермального происхождения

(подтвержденные с помощью антител Ki67⁺, CD34⁺ и NSE⁺ соответственно), отмечена в препаратах 2-ой группы, где имплантированный животным биоматериал сочетали с гиалуроновой кислотой.

4. На основании анализа клинико-рентгенологических исследований установлено, что использование резорбируемой двухфазной смеси 60% гидроксиапатита кальция, 40% β -трикальцийфосфата с активатором склейки гранул отдельно и в сочетании с гиалуроновой кислотой приводит к полному восстановлению костной ткани в области периимплантатного дефекта до 6-и месячного срока у 65,8 и 62,8%, через 9 месяцев - у 24,3 и 35,4%, через 12 месяцев - у 8,9 и 1,8% больных соответственно.

Результаты эхоостеометрических исследований указывают на то, что при заполнении периимплантатных дефектов челюстей исследуемым биоматериалом основной прирост новообразованной кости приходится на первые 3 месяца, в дальнейшем при уменьшении пористости костных структур, скорость распространения ультразвуковой волны растет пропорционально увеличению степени минерализация регенерата.

5. Результаты биохимических исследований метаболизма коллагена показали, что применение для устранения периимплантатных дефектов челюсти резорбируемой двухфазной смеси из 60% гидроксиапатита кальция и 40% β -трикальцийфосфата, с активатором склейки гранул Bio Linker, а также в комбинации с гиалуроновой кислотой в основной группе пациентов положительно влияло на репарационный остеогенез в ранние сроки после операции и оптимизировало процессы репаративной регенерации челюстных костей, обеспечивая переход от стадии резорбции к стадии биосинтеза коллагена уже с 3-х суток после операции. Установлено, что применение исследуемого биоматериала для пластики периимплантатного дефекта не влияет на ферментативную активность аминотрансфераз и, соответственно, не имеет токсического воздействия на организм пациентов.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для пластики периимплантатных костных дефектов в области дентальных имплантатов, установленных на верхней челюсти, рекомендуется применять резорбируемую двухфазную смесь из 60% гидроксиапатита кальция и 40% β -трикальцийфосфата, с активатором склейки гранул Bio Linker.

2. Для пластики периимплантатных костных дефектов в области дентальных имплантатов, установленных на нижней челюсти, рекомендуется применять резорбируемую двухфазную смесь из 60% гидроксиапатита кальция и 40% β -трикальцийфосфата, с активатором склейки гранул Bio Linker в комбинации с гиалуроновой кислотой.

3. Рекомендуется применять резорбируемую двухфазную смесь из 60% гидроксиапатита кальция и 40% β -трикальцийфосфата, с активатором склейки гранул Bio Linker в комбинации с гиалуроновой кислотой по безмембранной технологии вне зависимости от глубины и протяженности периимплантатного дефекта костной ткани.

4. Исходя из полученных данных о скорости минерализации и уменьшения пористости костных структур в области замещаемого биоматериалом периимплантатного дефекта, рекомендуется ограничение жевательных нагрузок в течение 3-х месяцев после операции.

5. Процессы остеорегенерации в периимплантатных дефектах, замещаемых резорбируемой двухфазной смесью из 60% гидроксиапатита кальция и 40% β -трикальцийфосфата, с активатором склейки гранул Bio Linker в комбинации с гиалуроновой кислотой по безмембранной технологии, в различные сроки после операции

дентальной имплантации, рекомендуется оценивать по результатам рентгенологических, эхоостеометрических и биохимических исследований сразу при обращении, после операции и в отдаленные сроки – через 3, 6 и 12 месяцев.

СПИСОК НАУЧНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИСЕРТАЦИИ

1. **Андреев, А.А.** Регенерация костной ткани при переломах нижней челюсти, осложненных травматическим остеомиелитом неспецифической этиологии / **А.А. Андреев, С.В. Сирак** // Стоматолог. Минск. – 2018. – №4(31). – С. 83-87.
2. **Андреев, А.А.** Репаративная регенерация костной ткани при переломах нижней челюсти, осложненных травматическим остеомиелитом неспецифической этиологии / **А.А. Андреев, С.В. Сирак** // Стоматология. Эстетика. Инновации. – 2018. – №4(32). – С. 479-484.
3. ****Показатели микротвердости челюстных костей при стресс-индуцированном экспериментальном пародонтите** / **С.В. Сирак, Е.В. Щетинин, А.А. Андреев [и др.]** // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2018. – №13(4). – С. 659-663.
4. ****Гистологический и иммуногистохимический профиль регенерации костной ткани в условиях ультрафонофореза гиалуроновой кислоты** / **С.В. Сирак, З.М. Кочкарова, А.А. Андреев [и др.]** // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2019. – №14(1.2). – С. 242-247.
5. ****Оценка механизмов минерализации костной ткани в различные стадии репаративного остеогенеза в условиях лекарственного ультрафонофореза** / **Е.В. Щетинин, С.В. Сирак, А.А. Андреев [и др.]** // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2019. – №14(1.2). – С. 260-264.
6. ****Иммуногистоморфологический анализ изменений костной ткани при хроническом генерализованном пародонтите** / **С.В. Сирак, Е.В. Щетинин, А.А. Андреев [и др.]** // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2019. – №14(3). – С. 532-535.
7. ***Влияние гидроксиапатита кальция и β -трикальцийфосфата, модифицированных гиалуроновой кислотой на регенерацию костной ткани альвеолярного отростка челюсти при экспериментальном периимплантите** / **С.В. Сирак, С.П. Рубникович, А.А. Андреев [и др.]** // Клиническая стоматология. – 2019. – №4(92). – С. 61-65.
8. ****Морфометрические показатели репаративной регенерации костной ткани в условиях лекарственного ультрафонофореза гидрокортизоном и гиалуроновой кислотой** / **Е.В. Щетинин, С.В. Сирак, А.А. Андреев [и др.]** // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2019. – №14(4). – С. 660-663.
9. ****Гистологические и иммуногистохимические особенности репаративного остеогенеза в стандартных костных дефектах нижней челюсти, замещаемых синтетическим биоматериалом по безмембранной технологии** / **С.В. Сирак, А.А. Андреев, Е.В. Щетинин [и др.]** // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2020. – №15(1). – С. 107-112.
10. ****Personalized approach to the choice of orthopedic design depending on the predicted stability of implants** / **A.A. Remizova, M.G. Dzgoeva, A.A. Andreev [et al.]** // Medical News of North Caucasus. – 2021. – №2(15). – P. 173-175.
11. *****Патент 2730970 Российская Федерация, МПК⁷ G 09B 23/28 (2006.01). Способ создания экспериментальной модели периимплантита** / Авторы: **С. В.**

Сирак; Е. В. Щетинин; А. А. Андреев; заявители и патентообладатели Сирак С.В., Щетинин Е.В., ФГБОУ ВО СтГМУ Минздрава России; Заявка №2019137611 (074291) заявл. 21.11.2019; дата гос. регистрации в реестре изобретений РФ 26.08.2020; опубл. 26.08.2020; Бюл. № 24. – 12 с.

12. ***Патент 2765850 Российская Федерация, С1, МПК⁷ А 61К 6/00 (2006.01). Остеопластическая композиция для ремоделирования периимплантной зоны челюстной кости / Авторы: С. В. Сирак; А. А. Андреев; заявители и патентообладатели Сирак С.В., ФГБОУ ВО СтГМУ Минздрава России; Заявка №2020135133 (26.10.2020) заявл. 26.10.2020; дата гос. регистрации в реестре изобретений РФ 03.02.2022; опубл. 03.02.2022; Бюл. №4. – 12 с.

13. ***Патент 2729651 Российская Федерация, С1, МПК⁷ А 61К 6/00 (2006.01). Остеопластическая композиция для субантральной аугментации / Авторы: С. В. Сирак; А. А. Андреев; заявители и патентообладатели Сирак С.В., ФГБОУ ВО СтГМУ Минздрава России; Заявка №2019139733 от (04.12.2019); заявл. 11.08.2020; дата гос. регистрации в реестре изобретений РФ 04.12.2019; опубл. 11.08.2022; Бюл. 23. – 14 с.

14. **Оценка костной ткани вокруг дентальных имплантатов до и после операции по ремоделированию периимплантной зоны / Л.А. Григорьянц, С.В. Сирак, А.А. Андреев [и др.] // Институт стоматологии. – 2022. – №2(95). – С. 30-32.

* – работа, опубликована в изданиях, включенных в Перечень российских рецензируемых научных журналов, не входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук;

** – работа, опубликована в изданиях, входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования, в которых могут быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук;

*** – патенты на изобретение.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АсАТ – аспаратаминотрансфераза;
АлАТ – аланинаминотрансфераза;
БСГП – белково-связанный 4-гидроксипролин, мкмоль/л;
ВЧ – верхняя челюсть;
ГК – гиалуроновая кислота;
ГАП – гидроксиапатит кальция;
ЕМА – эпителиальный мембранный антиген (Е29);
ИГХ – иммуногистохимическая реакция;
КТ – компьютерная томография;
КФ – кислая фосфатаза;
КПА – кроличьи поликлональные антитела;
ММА – моноклональные мышинные антитела;
ОПА – общая протеолитическая активность;
ПД – периимплантатный дефект;
НЧ – нижняя челюсть;
СГП – свободный 4-гидроксипролин, мкмоль/л;
ЭОМ – ультразвуковая эхоостеометрия;
 β -ТКФ – бета-трикальцийфосфат;
Ki-67 – маркер пролиферирующих клеток на стадии интерфазы;
CD34 – маркер эндотелиальных и гемопоэтических стволовых клеток;
V9 – маркер мезенхимальных клеток (виментин).