

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования «Российский университет дружбы народов»

На правах рукописи

АДЖИЕВА Анжела Бексолтановна

**ОПТИМИЗАЦИЯ РЕГЕНЕРАЦИИ НА ЭТАПАХ АУГМЕНТАЦИИ
МЯГКИХ ТКАНЕЙ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ
КОЛЛАГЕНОВОЙ МАТРИЦЫ**

3.1.7. Стоматология

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
Хабадзе Зураб Суликоевич,
кандидат медицинских наук, доцент

Москва – 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	11
1.1. Анатомо-гистологическая архитектоника десневой ткани.....	11
1.2. Концепция биологической ширины десны.....	15
1.3. Рецессия десны вокруг дентальных имплантатов	18
1.4. Современные взгляды на проблему дефицита мягких тканей в области дентальных имплантатов	20
1.5. Хирургические техники увеличения количества кератинизированных десен в области дентальных имплантатов.....	21
1.6. Перспективы применения и сравнительная оценка различных матриц для аугментации мягких тканей в пародонтологической практике.....	25
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	39
2.1. Общая характеристика работы	39
2.2. Клинические исследования	41
2.2.1. Клиническая оценка результатов хирургического этапа лечения, направленного на оптимизацию размеров прикрепленной десны	41
2.2.2. Измерение времени хирургического вмешательства	42
2.2.3. Клиническая оценка симптомов воспалительной реакции в послеоперационном периоде	42
2.2.4. Количественная оценка приема нестероидных противовоспалительных средств (НПВС)	44
2.3. Рентгенологические методы исследования	44
2.4. Морфологическое исследование патологических процессов в тканях после аугментации	45
2.5. Метод полимеразной цепной реакции в режиме реального времени.....	46
2.6. Микробиологическое исследование влияния резидентов полости рта на процессы резорбции коллагеновых материалов	49
2.7. Методы проведения хирургических операций	54
2.7.1. Хирургические этапы проведения аугментации мягких тканей с помощью субэпителиального соединительнотканного трансплантата.....	54
2.7.2. Хирургические этапы проведения аугментации мягких тканей с помощью объемностабильной пористой коллагеновой матрицы	56
2.8. Статистическая обработка полученных данных.....	58
Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	59
3.1. Анкетирование.....	59
3.2 Результаты клинических исследований.....	60
3.2.1. Клиническая оценка результатов оптимизации размера в прикрепленной десны.....	63
3.2.2. Оценка длительности хирургического вмешательства.....	63

3.2.3. Клиническая оценка симптомов воспалительной реакции в послеоперационном периоде	64
3.2.4. Количественная оценка приема НПВС	67
3.3. Результаты морфологического и микробиологического исследований..	68
3.3.1. Результаты морфологического исследования патологических процессов в тканях после аугментации.....	68
3.3.2. Результаты полимеразной цепной реакции в режиме реального времени	74
3.3.3. Результаты микробиологического исследования влияния резидентов полости рта на процессы резорбции коллагеновых материалов.....	77
3.4. Клинические примеры	82
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	89
Выводы	98
Практические рекомендации.....	100
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ:	101
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	102

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность и степень разработанности темы исследования

Отсутствие прикрепленной кератинизированной десны вокруг дентальных имплантатов увеличивает восприимчивость периимплантных тканей к альтерации, вызванной бактериальной биопленкой (Frizzera F., 2019) [98].

Последствия отсутствия адекватной кератинизированной десны (КД) вокруг имплантатов широко изучались на протяжении десятилетий (Zweers J. et al., 2014; Chiu Y. W., 2015; Deeb J. G., 2018) [203, 78, 91].

Наличие здоровой прикреплённой десны на границе раздела мягких тканей имплантата коррелирует с долгосрочным успехом, эстетикой и стабильностью ортопедической работы (Буланов С. И., 2017) [14].

Отсутствие КД было связано с увеличением скорости образования налета, с рецессиями мягких тканей. Вышесказанное указывает на увеличение риска к развитию рецессии мягких тканей, несмотря на адекватную гигиену полости рта и поддерживающую пародонтальную терапию (Rossuzzo M., 2016) [153]. Вследствие этого первоочередной задачей на этапе имплантологического лечения является устранение дефицита прикреплённой КД, если таковой имеется, так как это чревато вышеуказанными осложнениями.

Существует несколько путей решения этой проблемы, хотя использование аутотрансплантатов (субэпителиальных соединительнотканых трансплантатов) для увеличения мягких тканей в настоящее время является «золотым стандартом» (Seibert J. S., 1983; Dhima M., 2014; Буланов С. И., 2017; Дурново Е. А., 2013; Ali K., 2020) [158, 88, 14, 22, 58], однако получение субэпителиального соединительнотканного трансплантата не всегда представляется возможным ввиду таких факторов, как ограниченность объема забора трансплантатов, дополнительное операционное поле в полости рта, что сопровождается усиленной болезненностью в послеоперационном периоде, возможностью риска осложнений, таких как кровотечение, некроз тканей в месте взятия трансплантата, в связи с этим нами в исследовании была изучена и использована в практике стоматолога на амбулаторном приеме

альтернатива субэпителиальному соединительнотканному трансплантату – увеличение мягких тканей с помощью объемностабильной пористой коллагеновой матрицы.

Цель исследования

Повышение эффективности стоматологического лечения пациентов посредством увеличения объема прикрепленной десны в области дентальных имплантатов с применением объемностабильной пористой коллагеновой матрицы.

Задачи исследования:

1. Провести сравнительную оценку признаков воспалительной реакции в послеоперационном периоде аугментации мягких тканей с использованием объективных данных, вербальной описательной шкалы боли и учета количества принятых нестероидных противовоспалительных средств (НПВС).

2. Провести морфологическое исследование патологических процессов в мягких тканях в области применения субэпителиального соединительнотканного трансплантата и объемностабильной пористой коллагеновой матрицы.

3. Оценить интенсивность воспалительного ответа, активность процессов ремоделирования субэпителиального соединительнотканного трансплантата и объемностабильной пористой коллагеновой матрицы на основании выявления провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, а также маркеров резорбции коллагена и их тканевых ингибиторов методом полимеразной цепной реакции.

4. В эксперименте при моделировании условий открытой раны изучить различия в динамике деградации исследуемых коллагеновых матриц на фоне процесса микробной контаминации резидентами полости рта.

5. Оценить отдаленные клинические результаты аугментации мягких тканей с использованием объёмностабильной пористой коллагеновой матрицы и субэпителиального соединительнотканного трансплантата.

Научная новизна исследования

Впервые путем анкетирования был проведен сравнительный анализ болевого синдрома, степени вторичного кровотечения, количества принятых НПВС в после-

операционном периоде у пациентов контрольной группы с применением субэпителиального соединительнотканного трансплантата и пациентов группы исследования с использованием объемностабильной пористой коллагеновой матрицы.

Впервые был проведен метод полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с целью выявления экспрессии генов с помощью маркеров воспаления IL1B, TNFa, IL6, IL12a, IL18, IL12b, IL23, противовоспалительных цитокинов IL4, IL10, IL13, факторов миграции клеток MMP2, MMP9 и их тканевых ингибиторов TIMP1, TIMP2 для оценки интенсивности воспалительного ответа, а также активности процессов ремоделирования субэпителиального соединительнотканного трансплантата и объемностабильной пористой коллагеновой матрицы.

Впервые был проведен сравнительный анализ процессов резорбции среди различных коллагеновых материалов для аугментации мягких тканей при воздействии процесса микробной контаминации резидентами полости рта.

Практическая значимость

При использовании в практике объемностабильной пористой коллагеновой матрицы нет дополнительного операционного поля, и она является альтернативой применению субэпителиальных соединительнотканых трансплантатов при увеличении мягких тканей полости рта. Это обосновано клиническими, гистологическими, микробиологическими методами.

Применение объемностабильной пористой коллагеновой матрицы значительно сокращает длительность операции, приводит к снижению риска развития послеоперационных осложнений. Также приводит к отсутствию болевого синдрома, который соответствует 6, 8, 10 баллам по Вербальной описательной шкале боли, и приему большего количества НПВС для ее купирования в сравнении с контрольной группой исследования, где аугментация мягких тканей проводилась с использованием субэпителиальных соединительнотканых трансплантатов.

Во всех клинических случаях, когда исходная ширина кератинизированной десны составляет 1,5–2 мм, и для получения оптимального результата необходимо

к имеющемуся объему добиться увеличения мягких тканей на 1–2 мм рекомендована к применению объемностабильная пористая коллагеновая матрица, во избежание послеоперационных осложнений и дополнительного операционного поля.

Объемностабильная пористая коллагеновая матрица будет служить оптимальным вариантом, когда необходимо провести аугментацию объема мягких тканей в области дефекта от 2-3 отсутствующих зубов, по сравнению с применением субэпителиальных соединительнотканых трансплантатов, когда получение их достаточной протяженности является затруднительным.

Внедрение в практику результатов исследования

Результаты диссертационного исследования включены в лекционный курс и практические занятия студентов стоматологического отделения МИ ФГАОУ ВО Российского университета дружбы народов (РУДН) и МИ ФГАОУ ВО Первого Московского государственного медицинского университета имени И. М. Сеченова, а также в лекционный курс и практические занятия для клинических ординаторов медицинского института РУДН, внедрены в лечебный процесс стоматологических клиник ООО «Стоматология в Борисово» и ООО «Ваш личный доктор».

Основные положения, выносимые на защиту

1. Клинические исследования аугментации мягких тканей с помощью объемностабильной пористой коллагеновой матрицы сопоставима с результатами при увеличении мягких тканей с помощью субэпителиальных соединительнотканых трансплантатов на этапе установки имплантата. Применение объемностабильной пористой коллагеновой матрицы позволяет увеличить толщину кератинизированной десны на 1–2 мм при условии наличия исходной ширины кератинизированной десны 1,5–2 мм.

2. Результаты микробиологического метода исследования в эксперименте моделирования открытой раны доказывают сохранение целостности структуры объемностабильной пористой коллагеновой матрицы в отличие от других коллагеновых матриц к окончанию 21-х суток, что выражается эффективностью ее применения.

3. По результатам полимеразной цепной реакции в режиме реального времени выявлено, что использование объемностабильной пористой коллагеновой матрицы является альтернативой субэпителиальным соединительнотканым трансплантатам, поскольку различия между исследуемыми группами по экспрессии провоспалительного цитокина *TNF α* не выявлены, а также способствует увеличению экспрессии генов, регулирующих процессы регенерации.

4. Гистоморфологические методы исследования показывают, что в группе с применением объемностабильной пористой коллагеновой матрицы по сравнению с группой, где применялся субэпителиальный соединительнотканый трансплантат явления паракератоза менее выражены, что подтверждается полуколичественной оценкой.

Личный вклад автора

Автором лично был проведён осмотр и обследование пациентов, включенных в исследование, обработаны конусно-лучевые компьютерные томограммы в количестве 66 штук на этапах планирования, осуществлено хирургическое лечение и постоперационное ведение пациентов, ведение пациентов на этапе протезирования. Соискателем был произведен забор образцов для проведения иммуногистохимического, морфометрического методов исследований, также принимал участие на всех этапах данных методов исследования, также была проведена статистическая обработка данных.

Степень достоверности результатов и апробация работы

Достоверность результатов диссертационной работы определяется достаточным количеством обследованных пациентов (66 человек). В исследование включались пациенты, которым проводилась операция по аугментации мягких тканей с помощью субэпителиального соединительнотканного трансплантата на этапе установки имплантата (33 пациента), и пациенты, которым проводилась операция по аугментации мягких тканей с помощью объемностабильной пористой коллагеновой матрицы на этапе установки имплантата (33 пациента). Группы формировали в соответствии с критериями включения и невключения, использовали современные клинические и статистические методы.

Автор участвовал с устными докладами на следующих научно-практических конференциях:

1) Международная научно-практическая конференция студентов и молодых ученых «Стоматология: наука и практика, перспективы развития» (ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет», Волгоград, 2021);

2) «Actual problems of dentistry and maxillofacial surgery» (Ташкентский государственный стоматологический институт, Узбекистан, 10–11.12.2021);

3) «Semmelweis International Students Conference 2022» (Университет Земельвайса, Будапешт, 10.02.2022);

4) 8 Всероссийская научная конференция молодых ученых и студентов с международным участием «VolgaMedsScience» (ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет», Нижний Новгород, 17–18.03.2022);

5) 9-я Всероссийская научная молодежная конференция «Химия, физика, биология: пути интеграции» (Минобрнауки России, Федеральный исследовательский центр химической физики им. Н. Н. Семенова Российской академии наук, Москва, 20–22.04.2022);

6) II Всероссийская Межвузовская научно-практическая конференция «Актуальные вопросы стоматологии» (ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия», Москва, 25.05.2022);

7) Конференция молодых ученых и студентов, посвященная 100-летию МГМСУ им. А. И. Евдокимова «Физиология и физика в современной медицине» (ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова», Москва, 14.04.2022).

Апробация проведена на межкафедральном совещании МИ ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», протокол № 5 от 03.02.2023.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 12 научных работ, в том числе 1 – в журнале из международной наукометрической базы Scopus, 5 – в журналах из Перечня журналов ВАК, 6 – в журналах, зарегистрированных в системе РИНЦ.

Объем и структура работы

Диссертация состоит из введения, глав обзора литературы, материалов и методов, результатов исследования, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Диссертация содержит 126 страниц, 17 таблиц, 38 рисунков. Список литературы включает 204 наименования работ, из них 54 отечественных и 150 зарубежных.

Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Анатомо-гистологическая архитектура десневой ткани

Десневая ткань гистоморфологически состоит из двух отделов: слизистой оболочки полости рта и пародонтального отделов. Ten Cate (1994) [172] предположил, что воображаемая линия, идущая от вершины альвеолярного гребня до маргинальной десны, может служить для разделения этих двух отделов (Ten Cate A. R., 1994) [172]. Однако это теоретическая, а не функциональная концепция, которая не распространяется на межзубную часть десны. Действительно, ведутся дебаты над внутренними границами десны (Schroeder H. E., 1986; Koller A., 2020; Fujita T., 2018) [168, 123, 101].

Клинически десна может рассматриваться как комбинация эпителиальной и соединительной тканей, которые образуют манжету жевательной слизистой оболочки вокруг зубов и имплантатов (Саркисян В. М., 2012; Stimmelmayer M., 2011) [43, 169] и прикрепляются как к зубам, так и к альвеолярному отростку. Десна покрывает альвеолярный гребень, межзубные костные перегородки и коронарную часть альвеолярного отростка до слизисто-десневого соединения. На вестибулярной и язычных поверхностях десна граничит со слизистой оболочкой альвеолярного гребня. На небной поверхности десна переходит в слизистую оболочку твердого неба, причем так, что они клинически неразличимы.

Ткани десны топографически подразделяется на несколько частей: свободная, прикрепленная и межзубная десна (Cohen B., 1959) [87]. Фактически, десна – это анатомическая и функциональная единица с вариациями формы, контура и клинической топографии, которая частично зависит от адаптации тканей вокруг зуба.

Вдоль вестибулярной и лингвальной поверхностей альвеолярного гребня слизисто-десневое соединение ограничивает светло-розовую, плотно прикрепленную десну от темно-красной подвижной слизистой оболочки альвеол или дна слизистой оболочки полости рта. Цвет десны может варьировать в зависимости от пигментации меланином тканей. На вестибулярной поверхности по слизисто-десне-

вому соединению могут быть прикреплены слизистые тяжи. Обычно линия соединения находится примерно на 3–5 мм апикально (либо коронарно) к уровню альвеолярного гребня. Топографически положение мукогингивальной линии остается довольно стабильным с возрастом, по крайней мере, по отношению к дну носа и к нижнему краю нижней челюсти (Ainamo A., 1977) [63].

Высота вестибулярной поверхности десны, то есть расстояние от слизисто-десневого соединения до края десны, полностью окружающие прорезавшиеся зубы, была определена во временных и постоянных зубах как у детей, так и у подростков (Bimstein E., 1986) [71]. В переднем отделе эта высота увеличивается от временного к постоянному прикусу, причем в большей степени на верхней челюсти, чем на нижней челюсти. В дистальной области высота варьируется вдоль зубных дуг. Максимальная средняя высота десны (4–6 мм) находится в области вестибулярной поверхности резцов верхней челюсти и язычно у моляров нижней челюсти. Различия между результатами исследований являются следствием использования разных методов определения положения слизисто-десневого перехода, например, функциональных или гистохимических. При использовании функционального метода зубодесневая граница располагается примерно на 0,5 мм апикально той же границы, найденной гистохимическим методом. В целом, высота десны в юношеском и раннем взрослом возрасте связана с ростом альвеолярного отростка и положением зубов относительно ширины альвеолярного отростка. Когда передние зубы смещаются вестибулярно, высота десны уменьшается. Высота десны увеличивается при перемещении зубов орально. Толщина десны колеблется от 0,5 и 2,5 мм вестибулярно, и данный параметр обратно пропорционален высоте десны. В межзубном пространстве десна принимает форму, размер и положение апроксимальной поверхности соседних зубов. Следовательно, вестибуло-оральный параметр межзубного отдела десны узкий между передними зубами и более широкий между премолярами и молярами. Межзубная десна заполняет все межзубное пространство вестибулярно и орально. Между вестибулярными и оральными сосочками, межзубная часть десны образует вогнутую перемычку или цоколь. Эта межзубная перемычка увеличивается как в щечно-язычном направлении (примерно с 2 до

6 мм), так и в вертикальном (примерно с 0,3 до 1,5 мм). И вестибулярная, и оральная, и межзубная части десны обычно перекрывают эмаль примерно на 2 мм (Schroeder H. E., 1986) [168].

Структурно десна состоит из двух разных типов эпителия (соединительного и орального эпителиев) и плотной коллагеновой собственной пластинки, которая включает супраальвеолярный волокнистый аппарат, кровеносные и лимфатические сосуды и нервы. За последние три десятилетия были проведены исследования, которые продемонстрировали основные различия между нормальной (физиологической) и клинически здоровой десной у подростков и молодых людей (Loe H., 1967) [124]. Физиологически нормальная десна является редкостью, которая может быть получена в экспериментальных условиях. Клинически здоровая десна имеет бледно-розовый цвет (если не пигментирована меланином) и плотную текстуру. Чаще всего физиологическая десна имеет тонкий край, а ее сосочки заполняют межзубные промежутки до точек межзубного контакта (Ерошенко Г. А., 2012) [28]. Однако клинически нормальная десна у людей существует в условиях низкоуровневой защиты, то есть при наличии микробных и антигенных факторов, совместимых с клинической стабильностью.

Здоровые ткани десны демонстрируют структурную и физиологические признаки защиты, такие как десневая борозда и соединительная манжета с расширенными межклеточными пространствами (Lavu V., 2019) [127], в которых содержится повышенное количество нейтрофильных гранулоцитов. Небольшие скопления лимфоцитов, макрофагов и плазматических клеток можно наблюдать в собственной пластинке. Там же также содержится субэпителиальное сплетение венул (Gánti B., 2019) [109].

Собственная пластинка десны состоит в основном из плотной сети пучков коллагеновых волокон, на долю которых приходится около 55–60% объема соединительной ткани. Эта сеть называется наддесневым фибриллярным аппаратом. На основании ориентации, архитектурного расположения и места прикрепления этих пучков, они были классифицированы как зубодесневые, зубно-надкостничные,

альвеоло-десневые, циркулярные, а также группы полукружных, трансгингивальных, межциркулярных, межсосочковых, надкостнично-десневых, междесневых и трансептальных волокон. Эти пучки волокон густо заселены фибробластами и состоят в основном из коллагена I и III типов (Feneis H., 1952) [97].

Коллаген I типа представляет собой в основном плотные волокна, с другой стороны, коллаген III типа относится к рыхлой соединительной ткани, который располагается субэпителиально и вокруг кровеносных сосудов (Emslie R. D., 1951) [94].

Собственная пластинка десны обильно васкуляризована. Основное кровоснабжение верхней челюсти происходит от задней и передней верхних альвеолярных (зубных) артерий и крупных небных артерий. В нижней челюсти кровоснабжение обеспечивается нижними альвеолярными (зубными), щечными, подъязычными и подбородочными артериями. Ветви этих артерий достигают десневые ткани по трем направлениям: в межзубных перегородках, пародонтальной связке и слизистой оболочки полости рта. Предполагается, что венозные сосуды сопровождают артериолы и артерии (Gibbs S., 2019) [108].

В пределах собственной пластинки, терминальные сосуды образуют две субэпителиальные сосудистые сети: под эпителием десны ротовой полости, включая край десны и вдоль соединительной ткани. Обе сети существуют до прорезывания зуба. Многочисленные исследования местной сосудистой сети десен (Schroeder H. E., 1986) [168] на крысах, кошках, собаках, приматах и человеке дали надежные доказательства существования этих двух анатомически отдельно существующих сосудистых сетей.

Под эпителием десны собственная пластинка анатомически разделена на сосочковый и ретикулярный компоненты. Сосочковый компонент состоит из интраэпителиальных соединительнотканых сосочков. Каждый из этих сосочков несет петлю терминального капилляра с восходящей артериальной и нисходящей венозной сосудами. Ретикулярный компонент охватывает оставшуюся часть собственной пластинки.

Сосудистая субэпителиальная сеть, наблюдаемая клинически с помощью флуоресцентной ангиографии, видеомикроскопии или лазерно-доплеровской

флоуметрии (Childress K., 1991) [80], с возрастом уплотняется, хотя сосуды с активным кровотоком с возрастом уменьшаются.

Другая сосудистая сеть, расположенная латеральнее относительно гладкой соединительно-эпителиальной манжеты, устроена совершенно иначе. По архитектонике эта внутренняя сеть подобна тонкой сосудистой корзине, богатой анастомозами. Эта сосудистая сеть названа десневым сплетением. Это сплетение состоит в основном из посткапиллярных венул и простирается от коронарного до апикального окончания прикрепленного эпителия как вестибулярно, так и орально, а также апроксимально. По мере развития воспаления сеть в виде корзины становится более заметной, поскольку капиллярные петли увеличиваются в размере и количестве. Венулы с высоким содержанием эндотелиальных клеток отсутствуют при здоровом состоянии десны.

Образование венул с высоким содержанием эндотелиальных клеток во время экспериментального гингивита может происходить в ответ на различные лимфокины или другие молекулы-посредники, высвобождаемые во время воспаления. Присутствие вен с высоким содержанием эндотелиальных клеток во время воспаления десен, вызванных биопленкой, а также при реакциях гиперчувствительности замедленного типа может указывать на то, что в десне происходит селективная миграция лимфоцитов, по крайней мере, в ранних стадиях воспаления (Гущин Я. А., 2020) [19].

Знание анатомии и архитектоники тканей, в которых проводятся те или иные манипуляции должны учитываться при разработке различных методов лечения. Архитектоника пародонтальных тканей диктует индивидуальные резервы, которыми можно воспользоваться при хирургическом лечении.

1.2. Концепция биологической ширины десны

Биологическая ширина определяется как объем десневой ткани, располагающаяся коронарно от края альвеолярной кости, включая соединительную и эпителиальную прикрепленные отделы (Carvalho B. A. S., 2020) [85]. Средние вертикальные размеры биологической ширины известны благодаря исследованию Gargiulo и

соавт. (Gargiulo A., 1961) [104], однако в настоящее время было продемонстрировано, что эти характеристики непостоянны и зависят от расположения/наклона зубов (имплантатов), различий межзубных (интерпроксимальных) контактов и биотипа десны (Дурново Е. А., 2016; Yuan J., 2020; Смирнова А. В., Ананьева Л. А., 2020; Tavelli L., 2021; Varootchi S., 2020) [23, 194, 44, 175, 68]. В среднем длина биологической ширины составляет 3 мм от гребня кости до цементно-эмалевой границы в здоровых зубах или до уступа препарирования (Разаков Д. Х., 2018) [41], или края реставрации в восстановленных зубах (Spinato S., 2019) [160].

Наличие биологической ширины важно для адгезии эпителия и прикрепления соединительнотканых волокон к зубной структуре, кроме того, он функционирует как барьер против проникновения микробов в пародонт (Vlachodimou E., 2021; Amid R., 2017; Лашко И. С., 2019; Галкина Е. С., 2020) [188, 59, 34, 16,]. Следовательно, биологическая ширина должна быть соблюдена во время восстановительных процедур для сохранения здоровья мягких тканей (Hamasni F. M., 2017; Negri B., 2015) [114, 141].

Затрагивание биологической ширины может вызвать воспаление тканей пародонта и снижение биологической ширины будет являться как защитная реакция. Регулярная хроническая травма приводит к хроническому воспалению пародонта, мягких тканей вокруг реставрации, кровотечению, гиперплазии десны, рецессия десны, пародонтальному и прогрессирующей потере альвеолярной кости (Nugala V., 2012; Judgar R., 2014; Юсупова С. С., 2020) [140, 116, 54].

В работе Carvalho V. A. S. и соавт. (2020) [85] исследовалась корреляция между объемом биологической ширины и заболеваниями пародонта. Методом оценки являлся рентгенологический метод, а также клиническое исследование пародонтального кармана. В исследование были включены 14 пациентов с реставрированными зубами с инвазией биологической ширины на проксимальных участках. Были оценены 122 проксимальных участка, 61 – в обследуемой группе и 61 – в контрольной группе (с адекватной биологической шириной). Инвазия биологической ширины диагностировалась, когда расстояние от десневого края реставрации до костного гребня было менее 3 мм. Рентгенологически оценивались внутренние

дефекты и уровень костного гребня, а также их вертикальный и горизонтальный компоненты. Клинически оценивали индекс налета, кровотечение при зондировании, глубину зондирования, высоту рецессии десны, высоту и толщину ороговевшей десны, а также уровень клинического прикрепления. Наиболее распространенным зубом с инвазией биологической ширины был первый моляр. Обнаружена статистически значимая корреляция между костным гребнем, вертикальной и горизонтальной компонентами. В исследуемой группе наблюдалась статистически значимая корреляция между кровотечением при зондировании и шириной рецессии десны с внутрикостным компонентом; и между высотой ороговевшей десны и уровнем кости. В контрольной группе наблюдалась корреляция между индексом зубного налета с уровнем кости и корреляция между толщиной ороговевшей десны и уровнем кости, и внутрикостным компонентом. Было выяснено, что статистически значимая взаимосвязь была обнаружена между кровотечением при зондировании и рецессией десны у пациентов с внутрикостными дефектами из-за вторжения в биологическую ширину, что также может быть связано с толщиной кератинизированной десны (КД) (Carvalho V. A. S., 2020; Monje A., 2019) [85, 137].

Цвет и контур тканей десны должны гармонизировать с другими тканями вокруг зубов и дентальных имплантатов для удовлетворения пациента (Chen S. T., 2014; Дьякова М. В., 2020; Кулаков А. А., 2020; Дурново Е. А., 2018) [74, 26, 32, 21].

Таким образом, существуют клинические случаи, которые требуют хирургической коррекции дефектов мягких периимплантатных тканей. Во время хирургических вмешательств реконструктивные мягкотканые процедуры проводятся для увеличения объема мягких тканей до установки имплантата (Лысов А. Д., 2015; Шнейдер О. Л., 2017) [2, 53], для сохранения соответствующей архитектуры мягких тканей вокруг остеоинтегрированного имплантата (Lai Y. Z., 2019) [128].

Однако не во всех клинических случаях получается добиться идеального результата, особенно, когда имплантаты позиционированы неправильно (Noelken R., 2018; Obreja K., 2021) [143, 145].

Были проведены многочисленные исследования, которые продемонстрировали соотношение ширины КД и состояние тканей вокруг имплантата (Kissa J.,

2017; Huang J. P., 2020; Qiao M., 2016; Cosyn J., 2011; Kan J. Y., 2011) [119, 113, 151, 83, 122]. Необходимость КД вокруг дентальных имплантатов является спорным вопросом (Mazzotti C., 2018; Zucchelli G., 2013; Zucchelli G., 2013) [138, 196, 197].

Чтобы понять роль КД вокруг имплантатов (Thoma D. S., 2018) [174], необходимо понимать их роль в отношении зубов (Сперанская Е. М., 2016; Долгалев А. А., 2017; Шашурина С. В., 2017, Григорьянц Л. А., 2009; Зюлькина Л. А., 2017) [45, 20, 52, 18, 29].

Lang N. P. и Löe H. (1972) [124] были первыми, кто оценил влияние КД на состояние пародонта вокруг естественных зубов. Было проведено клиническое исследование, показывающее, что большинство областей десны с менее чем 2 мм КД оставались воспаленными, несмотря на то, что они были без налета. В итоге пришли к мнению, что 2 мм десны – это адекватный объем КД для поддержания адекватного состояния пришеечной зоны вокруг зубов и имплантатов (Löe H., 1972) [124].

В дальнейшем были проведены исследования, показывающие корреляцию КД с состоянием тканей пародонта (Rajendran V., 2018; Zweers J. et al., 2014) [154, 203]. Однако мнения расходятся и вопрос в том, есть ли необходимость в увеличении КД вокруг имплантатов у пациентов с недостаточной ее толщиной (Bakkali S., 2021; De Angelis P., 2021) [70, 92].

Подводя итоги, хочется отметить, что КД является основным элементом защиты тканей пародонта, а также периимплантных тканей. Учитывая данный факт, следует стремиться к разработке хирургических методов лечения, которые будут направлены на увеличение толщины КД как вокруг зубов, так и вокруг дентальных имплантатов, особенно у пациентов с неудовлетворительной гигиеной полости рта.

1.3. Рецессия десны вокруг дентальных имплантатов

Когда край периимплантатной десневой манжеты отступает апикально, то происходит обнажение абатмента или тела имплантата, в зависимости от степени смещения (Weigl P., 2016; Clarkson E., 2021; Esposito M., 2012; Hoelscher D. C., 1994; Тунева Н. А., 2019) [190, 86, 93, 109]. В обоих случаях термин «край мягких тканей»

включает слизистую оболочку или десну, в зависимости от того, ткани вокруг зуба или дентального имплантата (Souza A. B., 2018; Sanz M., 2014) [156, 157].

Причины дефектов мягких тканей вокруг имплантатов включают неправильное пространственное расположение имплантата, неправильный контур абатмента, слишком большой диаметр имплантата, формирование горизонтальной биологической ширины и гигиенический статус в данной области (Puisys A., 2015) [149].

Взаимосвязь между костью и мягкими тканями в конечном итоге определяет конечный эстетический результат (Eggert F. M., 2018; Chambrone L., 2018; Воробьев А. А., 2021; Дьякова М. В., 2020) [95, 15, 26].

В трехмерном отношении между имплантатом и окружающей костью определяются контуры мягких тканей и межзубного сосочка (Xu L. M., 2019; Zuiderveld E. G., 2018; Zuiderveld E. G., 2021) [191, 199, 195]. Предполагаемая высота сосочка рядом с имплантатом во многом зависит от того, прилегает ли он к зубу или другому имплантату (Seyssens L., 2021) [169].

В ретроспективном исследовании Garabetyan J. и соавт. (2019) [103] было продемонстрировано, что существует связь между службой дентального имплантата и уровнем сосочка. Была выявлена корреляция между стабильностью мягких тканей вокруг дентального имплантата, высоты сосочка и ширины КД. Было исследовано 74 пациента, которым было установлено 90 имплантатов. В течение периода наблюдения 53,88 месяцев у пяти имплантатов (5,6%) было обнаружено апикальное смещение уровня маргинальной слизистой оболочки не менее чем на 1 мм. Изменения на уровне слизистой оболочки были объяснены изменениями (а) ширины КД с течением времени, (б) высоты сосочка. Существенная разница между сосочком, который увеличился в высоте ($n = 85$), и сосочком, который потерял высоту ($n = 78$), наблюдалась в отношении (а) времени установки имплантата и (б) наличия недостаточной высоты и ширины сосочка (расстояние от верхушки сосочка до точки апроксимального контакта) на исходном уровне (Garabetyan J., 2019) [103].

При убыли мягких тканей вокруг дентальных имплантатов упрощается видение механизмов рецессии, что помогает клиницисту применить ту или иную методику лечения. Однако, если рассматривать все классификации, можно сказать, что они клинически не идеальны. Данный факт требует дальнейшей стандартизации и разработки новых либо модифицированных классификаций, которые бы учитывали все аспекты архитектоники и патогенеза убыли мягких тканей вокруг дентальных имплантатов.

1.4. Современные взгляды на проблему дефицита мягких тканей в области дентальных имплантатов

Отсутствие ороговевшей десны вокруг дентальных имплантатов увеличивает восприимчивость периимплантатных тканей к альтерации, вызванной бактериальной биопленкой (Frizzera F., 2019) [98]. В исследовании, проведенном Bouri Jr. A. и соавт. (2008) [69], продемонстрировано, что увеличенная ширина КД (2 мм) вокруг имплантата связана со снижением средней потери альвеолярной кости и улучшение показателей мягких тканей. Широкие зоны ороговевшей десны могут привести к увеличению сопротивления силам жевания (Bouri Jr. A., 2008) [69].

Наличие здоровой прикрепленной десны на границе раздела мягких тканей зуба и имплантата коррелирует с долгосрочным успехом, эстетикой и стабильностью работы (Буланов С. И., 2017) [14].

Последствия отсутствия адекватной КД вокруг зубов широко изучались на протяжении десятилетий (Zweers J., Thomas R., Slot D. et al., 2014; Chiu Y. W., 2015; Moraschini V., 2017; Deeb J. G., 2018) [203, 78, 91]. Наличие КД тесно связано с оптимальным состоянием мягких и твердых тканей. Однако это касается пациентов, поддерживающих надлежащий контроль образования зубного налета.

Оптимальная толщина ороговевшей прикрепленной слизистой оболочки вокруг зубного имплантата могут улучшить стабильность мягких и твердых тканей и способствует к меньшему накоплению зубного налета, развития минимальных рецессий мягких тканей и способствует к уменьшению риска возникновения периим-

плантного мукозита. Rossuzzo M. и соавт. (2016) [153] оценили клинические условия вокруг дентальных имплантатов, установленных в дистальном отделе здоровых или умеренно страдающих пародонтологическими заболеваниями пациентов, в связи с наличием или отсутствием КД. Отсутствие КД было связано с образованием налета, развитием рецессий мягких тканей. Выше сказанное указывает на то, что имплантаты, не окруженные КД, более склонны к накоплению налета и развитию рецессии мягких тканей, несмотря на адекватную гигиену полости рта и поддерживающей пародонтальной терапии (Rossuzzo M., 2016) [153].

Несмотря на то, что в одном ретроспективном исследовании сообщается о низком уровне риска частоты периимплантита в течение длительного периода наблюдения у пациентов, включенных в программу поддерживающей терапии, независимо от отсутствия или наличия КД. Имеющиеся доказательства предполагают, что отсутствие адекватной ширины, КД вокруг дентальных имплантатов связано с большим накоплением зубного налета, воспалением мягких тканей, рецессией и дальнейшей потерей прикрепления (Gobbato L., 2013) [107].

Хочется отметить, что почти во всех клинических исследованиях, основными факторами, которые влияют на убыль мягких тканей вокруг дентального имплантата это низкий уровень КД, несостоятельная гигиена полости рта, курение. Существует прямая и обратная связь между отсутствием или низким уровнем КД и низкой гигиеной полости рта. Можно сделать вывод, что уровень КД может оставаться на низком уровне, при состоятельной гигиене полости рта (Bouri Jr. A., 2008) [69].

1.5. Хирургические техники увеличения количества кератинизированных десен в области дентальных имплантатов

Было описано несколько хирургических техник для увеличения количества КД вокруг дентальных имплантатов (Al-Juboori M. J., 2016; Ашурко С. В., 2019) [56, 4]. Процедура аугментации мягких тканей может выполняться различными методиками в зависимости от расположения имплантата и сложности клинической

ситуации. При планировании пластики мягких тканей можно рассмотреть два основных подхода, чтобы достичь наиболее предсказуемого результата: до установки имплантата и во время (или после) фазы остеоинтеграции имплантата.

При отсутствии КД при воспаленных мягких тканях, а также при тонком биотипе десны (Zweers J., 2014; Боловина Я. П., 2020) [203, 12], важно выполнить процедуры для сохранения и/или увеличения окружающей соединительной ткани в ранние фазы лечения (Беспалова Н. А., 2016) [11]. Удаление зуба в переднем отделе с недостаточной шириной КД с немедленной установкой имплантата, может привести к соответствующим осложнениям. При таких клинических случаях желательна отсроченная имплантация, с предварительной подготовкой будущего имплантационного ложа.

При выполнении процедуры консервации лунки анатомические особенности костных стенок, которые будут вокруг будущего имплантата должны быть оценены и модифицированы при помощи методов костной и мягкотканной аугментаций. Покрытие костного трансплантата мембраной или мягкотканым трансплантатом приводит к увеличению объема десневой ткани в долгосрочном периоде (Mandarino D., 2018) [135].

Факторы пациента, определяющие успех имплантации в передней области, включает уровень кости, щечная толщина кости, соотношение мягких и твердых тканей, биотип десны (Брайловская Т. В., 2018) [13]. Костная пластика для сохранения высоты костных стенок удаленного зуба или гребня при помощи аугментации могут быть реализованы для сохранения объема мягких тканей.

Свободный десневой трансплантат (СДТ) или трансплантаты на ножке могут быть использованы для увеличения объема (Дурново Е. А., 2011; Едранов С. С., 2021) [25,27] и одновременного закрытия дефекта после удаления зуба (Беспалова Н. А., 2018; Леонова Л. Е., 2015) [11, 35].

Были разработаны многочисленные техники с применением мягких тканей смежных или донорских участков, чтобы покрыть обнаженные корни и улучшить структуру мягких тканей в областях с недостаточным или их отсутствием (Mayta-Tovalino F., 2021; Trombelli L., 2019) [134, 176].

Увеличение мягких тканей аутогенным трансплантатом – широко используемая процедура в хирургической стоматологии (Хабадзе З. С., 2019; Xu С. М., 2019) [50, 191]. Она показана для увеличения объема мягких тканей (Azar D. E., 2015; Schmitt С. М., 2013) [62, 163].

Золотым стандартом аутогенного трансплантата для увеличения ширины КД и объема мягких тканей являются свободный десневой трансплантат (Дурново Е. А., 2011; Едранов С. С., 2017) [24, 27] и субэпителиальный соединительнотканый трансплантат (Seibert J. S., 1983; Dhima M., 2014; Буланов С. И., 2017; Дурново Е. А., 2013; Ali K., 2020) [158, 88, 22, 14, 58].

Основной целью любого хирургического подхода к лечению дефектов рецессии десны является полное устранение рецессии (Pandolfi A., 2018; Park S. H., 2012) [148, 147]. Тем не менее, это не всегда может быть достигнуто, и поэтому пациенты должны быть проинформированы о вероятных оптимальных клинических результатах (Баландина М. А., 2016) [7].

Наиболее широко используемые методы лечения рецессий – это так называемый коронально смещенный (КСЛ) и ротационный лоскуты (Zucchelli G., 2014; Cairo F., 2014) [201, 75].

Norberg (1929) был автором методики коронарно-смещенного лоскута (КСЛ) (Norberg O., 1929) [142]. После этого КСЛ несколько раз модифицировали (de Sanctis M., 2014; Potey A. M., 2019; Nisha S., 2021) [89, 150, 144]. В настоящее время для рецессий лоскут с трапециевидной конструкцией является методом выбора. Эта хирургическая методика включает в себя два вертикальных разреза и комбинированным лоскутом. Данный подход позволяет преодолеть проблемы с кровоснабжением и образованием рубцовой ткани. Более того, для множественных рецессий была предложена модифицированная процедура КСЛ (Zucchelli G., 2000) [200]. Эта техника не требует вертикальных разрезов, поэтому лоскут обеспечивается адекватным кровоснабжением.

Достижение симметрии границ мягких тканей между протетикой на имплантатах в передней области верхней челюсти и соседними зубами является пробле-

мой как для хирурга-имплантолога, так и для стоматолога-ортопеда. В работе Irinakis T. и соавт. (2018) [115] описывается модифицированная техника с использованием ССТ для улучшения преимущественно вестибулярных границ мягких тканей и, во вторую очередь, интерпроксимальных тканей вокруг единичных имплантатов, связанных с зубами. Преимущество этой техники состоит в том, что она позволяет увеличивать мягкую ткань вокруг имплантата, одновременно увеличивая кровоснабжение этой области за счет использования принципов туннельной техники. Продемонстрирован стабильный результат через 24 месяца после установки коронок (Irinakis T., 2018) [115].

Также в литературе описана методика апикального смещения лоскута. Данная методика чаще всего используется для увеличения ширины КД (Thoma D. S., 2014) [184]. Преимущества этой техники: контролируемое послеоперационное положение края десны и минимальная послеоперационная боль (одно операционное поле). Однако его нельзя выполнять пациентам с тонким биотипом десны. В некоторых клинических случаях возможно образование послеоперационного рубца. Данную методику можно использовать как изолировано, так и комбинировано с применением ССТ, полученного с нёба.

Другие методы лечения, включая использование не рассасывающихся и рассасывающихся мембран (направленная регенерация тканей), были предложены для лечения рецессии десны (Истранова Е. В., 2020; McGuire M. K., 2014) [31, 130].

Использование производной эмалевой матрицы (ПЭМ) в сочетании с хирургическими методами устранения рецессий является альтернативным методом лечения (Miron R. J., 2015) [131]. КСЛ в сочетании с ПЭМ обеспечивает более благоприятные клинические результаты с точки зрения закрытой поверхности корня, прироста КД и снижения рецессии по сравнению с одним только КСЛ. В литературе отсутствуют данные о применении ПЭМ в сочетании с туннельной методикой. Направленная регенерация тканей с рассасывающимися и не рассасывающимися мембранами используется для лечения рецессий мягких тканей (Schulze-Späte U., 2019) [167]. Было показано, что эта процедура предлагает предсказуемый способ

покрытия корней (Tinti С., 1993) [182], особенно при глубоких рецессиях, что приводит к регенерации новой соединительной ткани, прикрепленных мягких тканей и кости. Биорезорбируемые мембраны составляют основную долю мембран на сегодняшнем рынке. Однако использование данных мембран имеет свои минусы, такие как обнажение и загрязнение мембраны, технические трудности при фиксации мембраны.

Применение различных матриц при пластике мягких тканей вокруг дентальных имплантатов является актуальным направлением на сегодняшний день в пародонтологии и имплантологии в контексте оптимизации регенерации тканей.

1.6. Перспективы применения и сравнительная оценка различных матриц для аугментации мягких тканей в пародонтологической практике

Результат регенерации ран во многом зависит от характеристик биоматериалов (например, химического строения, архитектуры, топографии поверхности биоматериала). В идеале биоматериал должен вызывать короткий и умеренный воспалительный ответ, за которым следует фаза регенерации, но без хронической реакции на инородное тело, приводящей к инкапсуляции или даже отторжению биоматериала. Макрофаги являются одними из первых клеток, которые вступают в контакт с имплантированным биоматериалом. Свойства биоматериалов могут модулировать фенотип макрофагов, как показано на характеристиках поверхности (Кутепов С. М., 2016) [33], и, как следствие, переход от воспаления (макрофаги M1) к восстановлению и регенерации тканей (макрофаги M2) может быть нарушен или замедлен. Более того, биоматериал может индуцировать образование многоядерных гигантских клеток, которые способствуют деградации биоматериала, или может указывать на реакцию на инородное тело. Интеграция тканей напрямую связана с воспалительным ответом и инвазией клеток в биоматериал. Короткая воспалительная фаза гарантирует раннее начало пролиферативной фазы. Пролиферация клеток в биоматериал имеет решающее значение для интеграции биоматериала в ткань хозяина, что означает высокую биосовместимость. Кроме того, жесткость

биоматериала определяет клеточную инвазию и тип клеток, в которые будут дифференцироваться мезенхимальные клетки. Инвазия клеток в коллагеновые каркасы зависит от наличия сильно взаимосвязанных пор. Более того, пролиферация клеток на ранней стадии зависит от наличия сосудистых структур. Эндотелиальные и фибробластические клетки работают вместе, что, в конечном итоге, приводит к заполнению пустот биоматериала коллагеном как частью внеклеточного матрикса.

Применение ССТ – это предсказуемый и универсальный метод (Перова М. Д., 2016; Антипова Е. В., 2016) [39, 5]. Однако заживление донорского участка в небной области происходит болезненно и медленно, что может привести к своим осложнениям. Также хотелось бы отметить ограниченность объема забора необходимого трансплантата. Также существуют анатомические и индивидуальные ограничения в зависимости от формы небного свода (Лучшева Л. Ф., 2013) [37], пола пациента и возраста, количества и качества ткани, которая может быть получена. Расположение небных сосудов и нервов еще больше ограничивают проведение процедуры забора трансплантата. Чтобы преодолеть эти преграды, были разработаны альтернативные методы и материалы аллогенного, ксеногенного, синтетического происхождения. Одними из первых продуктов, представленных в мукогингивальной хирургии, были лиофилизированные кожные аллотрансплантаты, первоначально используемые в качестве замены СТТ в сочетании с АСЛ для увеличения КД (Yukna R. A., 1978) [193]. Позже, в 1980-х годах, аллогенные кожные заменители, такие как бесклеточный дермальный матрикс, были разработаны и использованы для увеличения КД, для процедуры покрытия корня (Guan W., 2016; Lu W., 2020; Cevallos C. A. R., 2020; Ayobianmarkazi N., 2014; Gürlek Ö., 2020) [106, 126, 77, 61, 105].

Современные методы аугментации мягких тканей следуют принципу тканевой инженерии (Рубникович С. П., 2018; Бармашева А. А., 2013, Макарова Е. С. 2019; Tavelli L., 2020; Dragan I. F., 2017) [42, 8, 38, 68, 90]. Данные материалы основаны на изолированных клетках или заменителях клеток, ткане-индуцирующих веществ (биологических медиаторах) и каркасах из природных или синтетического происхожде-

ния. В отличие от старых трансплантатов, более новые трансплантаты, такие как кожный заменитель человеческого фибробласта и эквивалент кожи человека включают клеточный компонент. Оба материала были исследованы в клинических испытаниях в сравнении с аутогенными мягкими тканями для увеличения КД.

КМ Mucograft® (КМ; Geistlich Pharma AG, Вольхузен, Швейцария) представляет собой рассасывающуюся трехмерную (3D) матрицу, специально разработанную для регенерации мягких тканей в полости рта. Она изготовлена в виде матрицы из чистого свиного коллагена I и III типов. В нескольких исследованиях изучались клинические результаты применения коллагеновой матрицы для увеличения КД (Menceva Z., 2018; Scmitt C. M., 2016) [159]. Эти исследования показали благоприятные клинические результаты; однако большинство из них проводилось вокруг дентальных имплантатов, а не вокруг зубов. В большинстве случаев дизайн исследований не предполагал деления на подгруппы; поэтому факторы, связанные с пациентом, не были одинаковыми в контрольной и тестовой группах. В результате в исследовании Rokn A. и соавт. (2020) [152] были сравнены использование коллагеновой матрицы и СДТ для увеличения КД вокруг зубов с подразделением на подгруппы. В исходном двойном слепом рандомизированном контролируемом клиническом исследовании изучались 12 пациентов с уровнем КД 2 мм и менее вокруг премоляров нижней челюсти с двух сторон. Были измерены 6-месячная ширина КД, параметры пародонта (до операции и через 1, 3 и 6 месяцев после операции), соответствие цвета, явление боли и общее время операции. Средний параметр ширины КД через 6 месяцев после операции составил $4,1 \pm 0,7$ мм для СДТ и $8 \pm 1,7$ мм для коллагеновой матрицы. Группа КМ имела значительно меньшую боль, меньше времени на операцию и приобрела лучший эстетический вид по сравнению с группой СДТ. Данное исследование показывает, что КМ представляется подходящей заменой СДТ в процедурах, направленных на увеличение ороговевших тканей вокруг зубов. Он имеет замечательные преимущества, такие как приемлемый рост КД, меньшая боль, меньшее время хирургического вмешательства и лучшая эстетика.

Аллотрансплантат играет роль как каркаса для клеток эндотелия сосудов и фибробластов, чтобы заселить матрикс соединительной тканью и стимулировать

эпителиальные клетки к миграции с краев прилегающих тканей (Тарасенко С. В., 2019; Barone A., 2015) [47, 67]. Процесс заживления, наблюдаемый в аллотрансплантате, аналогичен заживлению в аутогенных трансплантатах (Soehren S., 1973; Ramalingam S., 2016; Schmitt C. M., 2016) [171, 155, 159].

Matoh Urban стремился сравнить клинические результаты после лечения изолированных рецессий, поражающего оба клыка на верхней челюсти у 10 пациентов ($n = 10$), с помощью КМ (OsteoBiol Derma) или ССТ в сочетании с КСЛ. Через 12 месяцев КМ и ССТ показали полную коррекцию в 7/10 и 10/10 участков соответственно, а процент покрытия корня составил $85 \pm 24\%$ и 100% соответственно. Для лечения изолированных ГР КМ является жизнеспособной альтернативой ССТ, однако не во всех клинических случаях (Matoh U., 2019) [127].

Еще одним материалом для увеличения объема мягких тканей и устранения рецессий является 3Д КМ Fibromatrix. Farkhshatova, Rushana и соавт. (2020) [94] оценили эффективность данной КМ для регенерации мягких тканей полости рта при хирургическом лечении десневых рецессий I класса Миллера. Было обследовано и пролечено 25 пациентов. Всем пациентам было проведено хирургическое лечение рецессии десны с использованием двух методов устранения рецессии десны с использованием КМ Fibromatrix и использованием КСЛ. Результат был оценен через 7 дней, 14 дней, 1 месяц и 3 месяца. Оценка закрытия рецессии показала ее достоверное ($p < 0,05$) увеличение, соответствующее 73% эффективности после лечения в обеих группах пациентов с применением КМ и без нее. Авторы пришли к выводу, что использование 3Д коллагеновой матрицы Fibromatrix для регенерации мягких тканей полости рта является эффективным методом лечения рецессии десен I класса Миллера. Однако в данном клиническом исследовании не учитывается использование данного КМ в области дентальных имплантатов, а также при более сложных клинических случаях (Farkhshatova, Rushana, 2020) [94].

Систематический обзор Chambrone L. не показал статистически значимой разницы между КСЛ и использованием бесклеточного дермального матрикса по сравнению с применением просто КСЛ. Это свидетельствует об отсутствии дополнительных преимуществ при использовании трансплантата бесклеточного

дермального матрикса. Удивительно, но даже сравнение между КСЛ и бесклеточным трансплантатом дермального матрикса, а также КСЛ + ССТ не показало статистически значимых различий (Chambrone L., 2009) [73].

В клинической практике используются мембраны ксеногенного происхождения (Han C., 2021) [111], одна из них – КМ свиного происхождения. Его предполагаемый механизм действия заключается в том, что он действует как трехмерный каркас, позволяющий вращать кровеносным сосудам и эпителию из окружающих тканей, в конечном итоге превращаясь в КД. Клиническое испытание по изучению использованию коллагеновой матрицы имеется в литературе (Rokn A., 2020) [152].

В систематическом обзоре и метаанализе Dragan I. F. и соавт. (2017) [90] было проведено сравнение клинических исходов и ширины КД вокруг зубов после регенеративных процедур мягких тканей. Материалами исследования являлись: мембрана внеклеточного матрикса, двухслойная коллагеновая мембрана, живые клеточные биоинженерные конструкции и бесклеточный дермальный матрикс. Поиск данных проводился в четырех разных базах данных. Соответствующие исследования были идентифицированы 3 независимыми рецензентами, обобщившими результаты электронного и ручного поиска. Исследования, выявленные с помощью электронного и ручного поиска, были проанализированы по названию, аннотации и полному тексту с использованием программного обеспечения «Covidence». Основываясь на клинических результатах, результаты этого систематического обзора и метаанализа показали, что альтернативные методы увеличения КД приводят к хорошим клиническим результатам.

Недавно была разработана новая высокопористая и стабильная по объему матрица на основе коллагена (KMCO, Fibro-Gide® prototype, Geistlich Pharma AG, Wolhusen, Switzerland) для увеличения мягких тканей вокруг зубов и дентальных имплантатов (Thoma D. S., 2016) [178]. Она обладает свойствами биосовместимости, в нее прорастают кровеносные сосуды и клетки-предшественники, а также может выдерживать механические нагрузки на ранних этапах послеоперационного приживления, возникающие в результате наложения швов, сжатия раны и жевания, тем самым поддерживая объем новообразующихся тканей. Исследования *in vivo* и

in vitro продемонстрировали оптимальные механические, биологические и анатомические свойства ВСМК (Thoma D. S., 2015; Ferrantino L., 2016) [177, 96]. Коллагеновая матрица состоит из 60–96% (мас. / Мас.) свиного коллагена I и III типов и 4–40% (мас. / Мас.) эластина, имеет средний диаметр пор 92 мкм и объемную пористость 93% с соединенными между собой порами. Жесткость каркаса была достигнута за счет химического сшивания. Каркас оставался эластичным даже после приложения механических сил в течение 14 дней, что было оценено в тестовой системе динамического биореактора, имитирующей механические нагрузки в полости рта человека *in vivo* (Mathes S. H., 2010) [129]. Клинически увеличение мягких тканей с использованием ВСМК привело к увеличению объема, не уступающему аутогенным соединительнотканым трансплантатам, в местах установленных дентальных имплантатов в эстетической значимой зоне (Zeltner M., 2017) [202] и минимальной потере толщины мягких тканей через 6 месяцев после имплантации (Thoma D. S., 2017) [180].

Первое представление о реакции ткани и поведении ВСМК после имплантации было получено в недавно опубликованном эмпирическом исследовании (Ferrantino L., 2016) [99]. В работе Caballé-Serrano J. и соавт. (2019) было исследована интеграция макрофагов, кровеносных сосудов и пролиферирующих клеток в ВСМК, используемая для увеличения мягких тканей вокруг зубов и дентальных имплантатов. Биоматериал имплантировали в подслизистые карманы верхней челюсти собаки и анализировали реакцию тканей в 6 различных временных точках. Иммуногистохимия была проведена для пролиферирующих клеток (PCNA), макрофагов (MAC387), многоядерных гигантских клеток (CD86) и кровеносных сосудов (TGM2). Кровь быстро заполняла поры ВСМК. В течение первой недели клетки MAC387 заселяли поры ВСМК, кровеносные сосуды и клетки PCNA интегрировались в ВСМК, и наблюдались рассеянные CD86 клетки. Через 15 дней клетки MAC387 были скудными, кровеносные сосуды полностью вторглись в ВСМК, количество пролиферирующих клеток достигло пика и появились фибробласты. Через 30 дней MAC387 отсутствовали, количество пролиферирующих и CD86 клеток снизилось, в то время как количество кровеносных сосудов и фибробластов было

высоким. Через 90 дней остаточный ВСМК хорошо интегрировался в соединительную ткань. В результате, автор показал, что ВСМК вызвал короткую воспалительную фазу, за которой последовала быстрая интеграция в ткани (Caballé-Serrano J., 2019) [81].

Одной из основных проблем биоматриков для направленной тканевой регенерации является нестабильность их объема и быстрая деградация. В исследовании Valleccillo C. и соавт. (2021) [187] была изучена деградация трех матриков с течением времени. С этой целью кусочки 10×10 мм 2 Fibro-Gide, Mucograft и Mucoderm подвергали трем различным тестам на разложение: (1) гидролитическое разложение в фосфатном буферном растворе (PBS); (2) устойчивость к ферментам с использованием 0,25%-го раствора свиного трипсина; и (3) устойчивость к бактериальной коллагеназе (*Clostridium histolyticum*) – при различных периодах погружения до 50 дней. Измерения веса проводились с помощью аналитических микровесов. Толщина измерялась цифровым штангенциркулем. Для получения изображений матриц использовали стереомикроскоп. Для сравнений средних значений использовались тесты ANOVA и Стьюдента – Ньюмана – Кеулса ($p < 0,05$), за исключением анализа различий между временными точками в пределах одной матрицы и решения, где применялись попарные сравнения ($p < 0,001$). Fibro-Gide достиг высочайшей устойчивости ко всем проблемам деградации. Было показано, что раствор бактериальной коллагеназы представляет собой наиболее агрессивный тест, поскольку все матрицы демонстрировали 100%-ю деградацию до 14 дней хранения.

Еще в 2010 году Thoma D. S. и соавт. (2010) [173] продемонстрировали, что увеличение мягких тканей с помощью коллагенового матрикса приводит к увеличению объема при направленной костной регенерации (НКР) с последующей имплантацией, а также сравнили результаты, аналогичных тем, которые были получены с помощью ССТ. 6 собакам проводилось увеличение объема мягких тканей путем рандомизированого распределения по трем методам (КМ, ССТ, контроль). Оттиски были сняты до увеличения (исходный уровень), через 28 дней и 84 дня. Полученные оттиски были сканированы, а изображения подверглись цифровому

анализу. Область интереса была измерена на всех участках, и были рассчитаны различия в объеме между точками времени. Средняя разница в объеме на площадь между исходным уровнем и 28 днями составила прирост 1,6 мм (КМ; $\pm 0,9$), 1,5 мм (ССТ; $\pm 0,1$) и потерю 0,003 мм (контроль; $\pm 0,3$). Через 84 дня средняя разница объема на площадь по сравнению с исходным уровнем измерялась приростом 1,4 мм (КМ; $\pm 1,1$), 1,4 мм (ССТ; $\pm 0,4$) и потерей 0,3 мм (контроль; $\pm 0,3$). Различия между КМ и ССТ были статистически значимыми по сравнению с контролем через 28 дней и 84 дня ($p < 0,001$) (Thoma D. S., 2010) [173]. В рамках данного исследования на животных КМ может служить заменой аутогенной соединительной ткани, что приведет к исключению дополнительной травмы донорского участка.

В еще одном исследовании, однако уже на пациентах, авторы проверили, приводит ли использование КМ к увеличению объема мягких тканей в области установленных дентальных имплантатов, а также сравнили с результатами при использовании ССТ. У 20 пациентов с дефицитом объема мягких тканей в области дентальных имплантатов была рандомизированно проведено увеличение мягких тканей с применением ССТ и КМ. Для оценки толщины мягких тканей были взяты образцы тканей для гистологического анализа. Для обеих групп был проведен описательный анализ. Непараметрические тесты были применены для проверки не меньшей эффективности прироста толщины мягких тканей в окклюзионной области. Гистологический и гистоморфометрический анализ выявил хорошо интегрированные трансплантаты в группе КМСО. Срезы были окрашены Van Gieson-Elastica для изучения оставшегося количества КМСО и вновь образованной соединительной ткани (группа КМСО), а также общее количество соединительной ткани (группа ССТ). Параметры были оценены в определенной области интереса в центре биопсии: (i) соединительная ткань, (ii) оставшийся КМСО, (iii) фон. Биопсия в группе ССТ выявила относительно рыхлую сеть коллагеновых волокон с небольшим количеством воспалительных клеток. Невозможно было различить трансплантированную соединительную ткань (СТ) и вновь сформированную СТ. В некоторых образцах присутствовали скопления адипоцитов и небольшое количество железистых клеток. Васкуляризация наблюдалась во всех образцах с относительно

большим количеством более мелких кровеносных сосудов. В группе КМСО присутствовала плотная сеть коллагеновых волокон, и матрица КМСО могла быть четко идентифицирована. Увеличение мягких тканей в местах дентальной имплантации привело к аналогичному или более высокому увеличению объема мягких тканей через 90 дней для КМ по сравнению с ССТ (Thoma D. S., 2016) [178].

Zeltner Marco провел аналогичное исследование, в котором проверил, приводит ли использование КМ к увеличению объема мягких тканей в местах имплантации, также сравнивая с ССТ. 20 пациентам было проведено увеличение мягких тканей в местах имплантации; у одних пациентов было выполнено пластика мягких тканей с использованием КМ, другим с ССТ. Были сняты оттиски до манипуляций, через 30 (FU-30) и 90 дней (FU-90), которые затем были оцифрованы и перенесены в файлы стереолитографии (STL). Файлы STL BL, FU-30 и FU-90 были наложены друг на друга, и линейные объемные изменения оценивались в вестибулярной поверхности (ROI). Срединные линейные изменения от BL до FU-90 в области ROI гребня составили 0,175 мм (0,06; 0,51) для КМ ($p = 0,002$ с течением времени) и 0,51 мм (0,23; 0,94) для ССТ ($p = 0,129$). Различия между двумя группами не были достоверными ($p = 0,287$). Соответствующие значения вестибулярного ROI составляли 0,59 мм (0,26; 1,06) для КМ ($p = 0,002$) и 0,94 мм (0,66; 1,13) для ССТ ($p = 0,004$). Различия между двумя группами не были значительными (вестибулярный: $p = 0,534$). Можно сделать вывод о меньшей эффективности КМ по сравнению с ССТ для обоих ROI. КМ и ССТ могут использоваться для увеличения мягких тканей на участках имплантации, что приводит к увеличению объема мягких тканей, однако стоит уточнить, что применение КМ более рационально с клинической точки зрения (Zeltner M., 2017) [204].

В серии клинических случаев была оценена безопасность и возможность применения новой резорбируемой КМ для увеличения толщины мягких тканей с одномоментной установкой дентального имплантата и НКР в эстетически значимых зонах в течении 8-недельного периода заживления. Толщина мягких тканей в области имплантатов и соседних зубов контролировалась с помощью ультразвукового при-

бора. Общие изменения контура ткани оценивали путем последовательного наложения цифровых моделей поверхности. Комбинация новой КМ и НКР показала значительное увеличение толщины мягких тканей на 1,56 мм в местах имплантации через 8 недель без значительного уменьшения в период между 4 и 8 неделями. Общее увеличение контура ткани было наиболее значительным на расстоянии 5 мм от края слизистой оболочки, что соответствует увеличению ткани в области плеча имплантата. Через 8 недель на соседних зубах эффекта не наблюдалось (Charruis V. 2018) [82].

В еще одном исследовании гистологически показаны хорошие результаты применения КМСО. Центральная область КМСО показала задержку инвазии клеток и кровеносных сосудов и образования нового коллагена. В 90-дневном образце остаточный КМСО все еще был заметен. Остаточный КМСО был хорошо интегрирован во вновь сформированные, массивные нити коллагеновых волокон, которые находились между остатками КМСО. Сразу после имплантации (день 0-й) КМСО был четко отделен от окружающих мягких тканей. Биоматериал имел трабекулярную структуру, образующую большие сотоподобные промежуточные пространства, и состоял из аморфной (в срезах смолы окрашенной в фиолетовый цвет) матрицы, в которую были встроены волокна, окрашенные в ярко-красный цвет. Интерстициальные пространства были в основном заполнены эритроцитами и плазмой крови. Количество эритроцитов было выше в полях, чем в центральной части КМСО. Через 4 дня после имплантации КМСО все еще отличался от окружающих тканей. На периферии КМСО в большинстве интерстициальных пространств присутствовала фибриновая сеть. КМ соединительной ткани хозяина, окружающая КМСО, имела розовый (или светло-фиолетовый) цвет и содержала множество мелких кровеносных сосудов. Прямо рядом с окружающей соединительной тканью хозяина на самом краю были видны несколько мелких кровеносных сосудов, лейкоцитов и клеток, напоминающих мезенхимальные клетки. На 7-й день количество аморфной матрицы, окрашенной в фиолетовый цвет, лейкоциты и кровеносные сосуды, которые были увеличены в размерах, достигли максимума в краевых промежутках КМСО. Кроме того, увеличилось количество мезенхимоподобных клеток,

и несколько многоядерных гигантских клеток присутствовали прямо на границе раздела биоматериал-ткань. Кровеносные сосуды и мезенхимоподобные клетки теперь были видны дальше от края КМСО, в то время как наиболее центральная часть биоматериала все еще была концентрирована фибриновой сетью с эритроцитами, но без лейкоцитов, многоядерными гигантскими клетками и мезенхимальными клетками. Сам КМСО все еще содержал заметно окрашенные в красный цвет волокна, но также были видны отдельные волокна с красными пятнами. На 15-й день КМСО был полностью пронизан мелкими кровеносными сосудами. В малом количестве наблюдались многоядерные гигантские клетки, количество лейкоцитов уменьшилось, а количество мезенхимоподобных клеток значительно увеличилось как на периферии, так и в центре биоматериала. Новообразованный коллагеновый матрикс теперь был хорошо виден во внутренних областях. Светло-голубое окрашивание новой коллагеновой матрицы и волокнистая сеть отличали ее от мезенхимального типа клеток с более плотной морфологией в областях со множеством мелких кровеносных сосудов и меньшим количеством новой коллагеновой матрицы. В областях с высоким содержанием нового коллагенового матрикса ассоциированные мезенхимальные клетки напоминали тонкие фибробласты с параллельной ориентацией коллагеновой матрицы. Остаточный КМСО все еще присутствовал вперемешку с новообразованным коллагеновым матриксом. Красный компонент КМСО был виден с аморфной матрицей, окрашенной в фиолетовый цвет, и без нее. На 30-й день, преобладающий тип клеток в интерстициальном пространстве КМСО был мезенхимальным, в то время как многоядерные гигантские клетки отсутствовали и лейкоцитов было очень мало. Количество кровеносных сосудов и коллагенового матрикса было высоким по всему слою КМСО. Этот новый коллагеновый матрикс заполнял значительную часть интерстициальных пространств, а вкрапленные мезенхимальные клетки имели удлиненную, тонкую форму и напоминали фибробласты. В центральной области КМСО была аналогичная картина как по краю биоматериала, но там было меньше нового коллагена, с аморфной матрицей с фиолетовыми пятнами или без нее. Через 90 дней остаточный КМСО был полностью

интегрирован в новообразованную соединительную ткань. Остаточный КМСО состоял почти полностью из волокон с красными пятнами. Кластеры (или пакеты) окрашенных в красный цвет волокон были встроены и пересечены крупными, недавно сформированными пучками коллагеновых волокон. Сам КМСО состоял из фибробластов красных волокон. Количество кровеносных сосудов в остаточном КМСО было уменьшено, лейкоциты были редкими, а многоядерные гигантские клетки отсутствовали. Кровеносные сосуды также присутствовали в новой коллагеновой матрице. КМСО продемонстрировало хорошую стабильность в течение шести различных временных точек в диапазоне от 0 до 90 дней заживления без патологических изменений тканей. 90-дневный гистологический образец демонстрирует возможную замену большей части матрикса новыми волокнами соединительной ткани (Ferrantino L., 2016) [99].

Huber S. и соавт. (2018) оценили размеры периимплантных мягких тканей в местах имплантации, которые были ранее увеличены при помощи КМСО или ССТ. 20 пациентам с имплантатами в области одного отсутствующего зуба выполняли пластику мягких тканей перед установкой абатмента с использованием КМСО или ССТ. Через 3 месяца после установки абатмента были изготовлены и установлены окончательные конструкции. Пациенты были обследованы через 6 месяцев (6 месяцев) и через 1 год (FU-1). Измерения включали клинические данные, толщину мягких тканей, объемные исходные данные и показатели исходов (PROM), сообщаемые пациентами. Параметр объема мягких тканей продемонстрировал среднее уменьшение между 6 месяцами и FU-1 на минус 0,1 мм (-0,2; 0,0) ($p = 0,301$) для КМСО и значительное уменьшение на минус 0,2 мм (-0,4; -0,1) ($p = 0,002$) для ССТ соответственно. Межгрупповые сравнения не выявили каких-либо значительных различий между группами по размерам мягких тканей вокруг имплантата и изменениям вплоть до FU-1 ($p > 0,05$). Применение КМСО наиболее благоприятно влияет на клинические результаты лечения (Huber S., 2018) [111].

В исследовании Naenni N. и соавт. (2018) [139] проверено, происходит ли увеличение мягких тканей коллагеновой матрицей со стабильным объемом (КМСО) к аналогичному увеличению объема вокруг дентальных имплантатов по

сравнению с ССТ. 12 взрослым собакам породы бигль были немедленно установлены имплантаты с одномоментным НКР. Через 25–45 недель увеличение мягких тканей выполняли случайным образом с использованием КМСО, ССТ или ничего не делали (группа контроля). Оттиски снимали до и после операции, оценивая объем тканей при помощи сканирования. Рассчитывались значения линейных и объемных изменений. В результате наблюдалось среднее увеличение (до операции и после операции) вестибулярного объема в группе с использованием КМСО, что показывает его эффективность в применении при увеличении вестибулярного объема мягких тканей при НКР и имплантации (Naenni N., 2018) [139].

Вторичная рана в донорском участке после забора трансплантата заживает через 2–4 недели и может вызвать множество проблем, влияющих на комфорт пациента. Для ускорения заживления ран и предотвращения осложнений были протестированы различные препараты, такие как кровоостанавливающие средства, лечение лазером в малых дозах, растительные лекарства, озонированное масло, антибактериальные и антисептические средства, биоактивные материалы и концентраты тромбоцитов (Samani M. K., 2017; Femminella B., 2016; Keceli H. G., 2015) [164, 100, 118].

Заживление небного донорского участка происходит с пролиферацией фибробластов, синтезом коллагена, ангиогенезом и регенерацией раны. Реваскуляризация, иммунитет и пролиферация эпителиальных клеток имеют решающее значение для оптимального заживления ран (Ustaoglu G., 2016) [186]. Сообщалось, что концентраты тромбоцитов, используемые для заживления небных ран, ускоряют заживление ран и уменьшают послеоперационный дискомфорт пациента за счет высвобождения факторов роста, таких как TGF- β , PDGF, VEGF, EGF и IGF-1. PRF имеет трехмерную фибриновую сеть, и эта структура и высвобождение фактора роста усиливают пролиферацию, миграцию, ангиогенез и заживление ран. Было показано, что использование богатого тромбоцитами фибрина в области небного донорского участка после забора дает значительные преимущества с точки зрения параметров заживления ран и послеоперационного комфорта (Wennström J., 2008) [189].

В исследовании Kızıltoprak M. и соавт. (2020) [120] были сравнены эффекты аутологичного фибринового клея (АФК) и i-PRF на заживление небных донорских участков и послеоперационный дискомфорт у пародонтологических пациентов. 36 пациентов, нуждающихся в пластике мягких тканей, были разделены на три группы. Были применены методы с АФК (n = 12) или i-PRF (n = 12), их сравнивали с контрольной группой (n = 12). Заживление ран оценивали при помощи перекисного теста, анкетирования Визуальной Шкалы Боли (ВШБ), Шкалы Рубцевания Манчестера (МШР) и индексами Landry, Turnbull, и Howley (LTH). Оценка производилась на 3-й, 7-й, 14-й дни и 1-й месяц. Состояние кровотечения оценивали на 3-й и 7-й дни. Толщина небной ткани измерялась на исходном уровне, в 1-й и 3-й месяц. Эпителизация была выше в опытных группах на 14-е сутки, чем в контрольной группе. Показатели МШР на 14-й день и 1-й месяц были ниже в группе с применением АФК, чем в контрольной группе и группе i-PRF. В группе АФК уровни LTH на 3-й, 7-й, 14-й дни и 1 месяц были выше, чем в контрольной группе и группе i-PRF. Показатели по ВШБ в группе АФК были ниже, чем в контрольной группе и группе i-PRF на 7-й день. Кровотечение было меньше в опытных группах, чем в контрольной. Не было различий между группами по толщине ткани. АФК и i-PRF положительно влияют на процесс заживления, ускоряя заживление ран и снижая послеоперационную регенерацию донорского участка. При этом АФК обладает превосходными свойствами при заживлении ран по сравнению с i-PRF. Дискомфорт и боль как во время, так и в послеоперационном периоде сильно влияют на склонность пациента к хирургическому вмешательству, а концентраты тромбоцитов, такие как АФК и i-PRF, снижают риск возникновения этих проблем и послеоперационный период пациентами переносится легче (Kızıltoprak M., 2020) [120].

Поскольку теоретическая разработанность проблемы не позволяет определить наиболее релевантный материал для аугментации мягких тканей, нами было проведено исследование с использованием иммуногистохимических, морфометрических и микробиологических методов исследований, так как они позволяют более детально изучить вопросы оптимизации регенерации с использованием популярных на сегодняшний день коллагеновых матриц.

Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Общая характеристика работы

Хирургическое лечение пациентов с недостаточным объемом кератинизированной десны проводилось в стоматологической клинике ООО «Стоматология в Борисово». Гистологические методы исследования проводились на базе Кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии Медицинского института ФГБОУ ВО РУДН доцентом кафедры к. б. н. Лохониной Анастасией Вячеславовной. Микробиологические методы исследования проводились при консультации и участии д. м. н. Васильева Андрея Вячеславовича и к. б. н. Владимирской Ольги Сергеевны на базе НМИЦ Центрального научно-исследовательского института стоматологии и челюстно-лицевой хирургии.

В рамках клинической части исследования в попытке увеличения кератинизированной десны на этапе имплантологического лечения было обследовано 178 пациентов. Критериями включения являлись:

- 1) пациенты, нуждающиеся в имплантологическом лечении (вторичная адентия зубов) с последующей установкой формирователей десны;
- 2) дефекты зубных рядов верхней и нижней челюстей;
- 3) протяженность дефекта не более 3 зубов;
- 4) удовлетворительная гигиена полости рта.

Критериями невключения являлись:

- 1) пациенты с общесоматической патологией в декомпенсированной форме или в стадии обострения;
- 2) пациенты с воспалительными заболеваниями пародонта;
- 3) злостные курильщики (более 10 сигарет в день)
- 4) пациенты с психическими заболеваниями;
- 5) беременность;
- 6) период грудного вскармливания;

Критерии исключения:

- 1) отказ от участия;

- 2) беременность;
- 3) несоблюдение рекомендаций.

По критериям включения и невключения из 178 пациентов в рамках клинического исследования было прооперировано 66 пациентов, в возрасте от 24–45 лет, из них 31 женщин и 35 мужчин.

При проведении данного исследования пациенты были распределены на 2 группы методом случайного подбора, все пациенты имели равную возможность попасть в ту или иную группу. Пациенты по возрастному (Таблица 1) и половому (Таблица 2) признакам в двух группах были сопоставимы.

В первой группе (в группе контроля) пациентам проводилась операция по аугментации мягких тканей с помощью ССТ (субэпителиальный соединительнотканый трансплантат) на этапе установки имплантата, в группу было включено 33 пациентов в возрасте 25–42 года. из них 16 женщин и 17 мужчин.

Во второй группе пациентам проводилась аугментация мягких тканей с помощью объемностабильной пористой коллагеновой матрицы на этапе установки имплантата, в группу было включено 33 пациентов в возрасте 24–45 лет, из них 15 женщин и 18 мужчин.

Таблица 1 – Распределение пациентов по возрасту (абс.,%):

<i>Группа исследования</i>	<i>Возраст</i>		
	24–30 лет, абс. (%)	31–37 лет, абс. (%)	38–45 лет, абс. (%)
1-я группа	14 (42%)	15 (45%)	4 (12%)
2-я группа	18 (55%)	5 (15%)	10 (30%)
Всего:	32 (49%)	20 (30%)	14 (21%)

Таблица 2 – Распределение пациентов по половому признаку (абс., %)

<i>Группы исследования</i>	<i>Женщины, абс. (%)</i>	<i>Мужчины, абс. (%)</i>
1-я группа	16 (48%)	17 (52%)
2-я группа	15 (45%)	18 (55%)

2.2. Клинические исследования

Всем пациентам, которые обратились за стоматологической помощью с жалобами на отсутствие зубов перед началом приема заполняли амбулаторную карту больного, после заполнения паспортных данных был тщательно собран анамнез жизни и анамнез здоровья пациента.

Исходя из данных собранного анамнеза, решалось, войдет ли пациент в исследование с учетом критериев включения и невключения (по наличию общесоматической патологии, по наличию психических заболеваний, является ли пациент активным курильщиком и т.д.).

Далее проводилось объективное обследование – осмотр пациента, который складывался из внешнего осмотра и обследования полости рта.

Осмотр полости рта проводился с помощью стоматологического инструментария (стоматологическое зеркало, зонд угловой и пинцет) как преддверия полости рта, так и собственно полости рта.

При осмотре врач определял стоматологический и гигиенический статус ОНI-S (Green V., 1964) пациента, проводился также осмотр в зоне потери зубов, оценивался визуально вид дефекта зубных рядов, протяженность дефекта, дефицит прикрепленной кератинизированной десны с помощью пародонтального зонда. На основании полученных данных из общего количества обследуемых были не включены пациенты с воспалительными заболеваниями пародонта, неудовлетворительной гигиеной полости рта, не соответствующие критериям включения в исследование. Пациенты, которые вошли в исследование, перед оперативным вмешательством подписывали добровольное информирование согласие на проведение операции и согласие о проведении исследования.

2.2.1. Клиническая оценка результатов хирургического этапа лечения, направленного на оптимизацию размеров прикрепленной десны

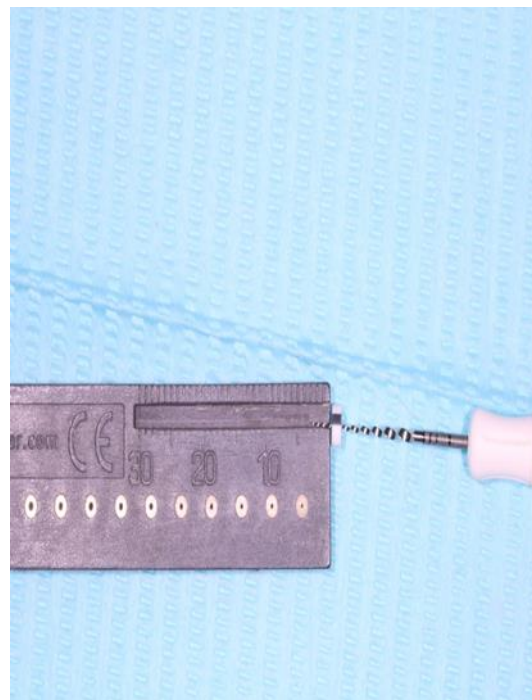
Измерение толщины прикрепленной кератинизированной десны

Измерение толщины прикрепленной кератинизированной десны проводилось под аппликационной анестезией гелем на основе бензокаина с применением

пальцевого спредера и стопорного диска. Показатели измерялись эндодонтической линейкой до операции и на этапе установки формирователя десны (Рисунок 1).



а



б

Рисунок 1 – Измерение толщины прикрепленной десны

2.2.2. Измерение времени хирургического вмешательства

Время проведения каждой операции с момента ее начала до окончания в обеих группах измеряли электронным секундомером и фиксировали данные.

2.2.3. Клиническая оценка симптомов воспалительной реакции в послеоперационном периоде

Оценка болевого синдрома. Болевой синдром после операции, с учетом всех операционных областей, пациенты оценивали по субъективным ощущениям со дня проведения операции до 7 суток после проведения операции по вербальной 10-бальной описательной шкале боли (Verbal Descriptor Scale) (Таблица 3).

Таблица 3 – Вербальная 10-бальная описательная шкала боли (Verbal Descriptor Scale)

<i>Интенсивность боли</i>	<i>Баллы</i>
Нет боли	0
Слабая боль	2
Умеренная боль	4
Сильная боль	6
Очень сильная боль	8
Нестерпимая боль	10

Оценка фибринозного налета. Визуальную оценку наличия фибринозного налета и состоятельности швов проводили на 7-е сутки после проведения операции. Наличие фибринозного налета и состоятельность швов оценивалась в баллах (Таблица 4).

Таблица 4 – Наличие фибринозного налета и состоятельность швов

<i>Наличие фибринозного налета и состоятельность швов</i>	<i>Баллы</i>
Отсутствие фибринозного налета, швы состоятельны	0
Легкий фибринозный налет, швы состоятельны	1
Фибринозный налет покрывает всю линию разреза, швы не состоятельны	2

Оценка степени кровотечения. Оценка степени вторичного кровотечения при его наличии в послеоперационном периоде в первые 72 часа со дня проведения операции и оценивалась в баллах. (Таблица 5).

Таблица 5 – Степень послеоперационного кровотечения

<i>Степень кровотечения</i>	<i>Баллы</i>
Отсутствует	0
Кровотечение легкой степени	1
Кровотечение умеренной степени	2
Обильное кровотечение	3

2.2.4. Количественная оценка приема нестероидных противовоспалительных средств (НПВС)

В рекомендациях после операции всем пациентам был назначен препарат из группы нестероидных противовоспалительных средств – высокоселективный ингибитор ЦОГ-2 на основе эторикоксиба в дозе 30 мг – принимать по 1 таблетке при боли не более 3 раз в сутки продолжительностью не более 3 дней, подсчитывали общее количество принятого препарата в сутки и выразили это в баллах, при этом встречались пациенты, которые принимали более 3 таблеток в сутки, о чем сообщали в устной беседе в послеоперационном периоде (Таблица 6).

Таблица 6 – Количество принятых НПВС в сутки

<i>Количество принятого НПВС в сутки</i>	<i>Баллы</i>
Не потребовалось	0
1 таблетка в сутки	1
2 таблетки в сутки	2
3 таблетки в сутки	3
4 таблетки в сутки	4
5 таблеток в сутки	5

2.3. Рентгенологические методы исследования

Всем пациентам проводились диагностические исследования, в том числе конусно-лучевую компьютерную томографию до проведения имплантации в зоне атрофии с целью оценки степени атрофии костной ткани, подбора имплантата нужного диаметра и высоты на аппарате «Planmeca ProMax 3D», а также серию внутривидео рентгеновских снимков после операции, до и после второго этапа имплантологического лечения (установка формирователя десны), через 6, 12 месяцев после протезирования на аппарате Gendex GXS-700.

2.4. Морфологическое исследование патологических процессов в тканях после аугментации

Морфологические и молекулярно-биологические исследования в рамках данной диссертационной работы были проведены доцентом кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии РУДН к. б. н. Лохониной Анастасией Вячеславовной на лабораторных базах НИИ Молекулярной и клеточной медицины Медицинского института РУДН.

На втором этапе имплантологического лечения– установка формирователя десны, проводили забор биоптата мукотомом над винт-заглушкой имплантата, с целью исследования биоптатов на развитие патологических процессов в тканях после аугментации (Рисунок 2).

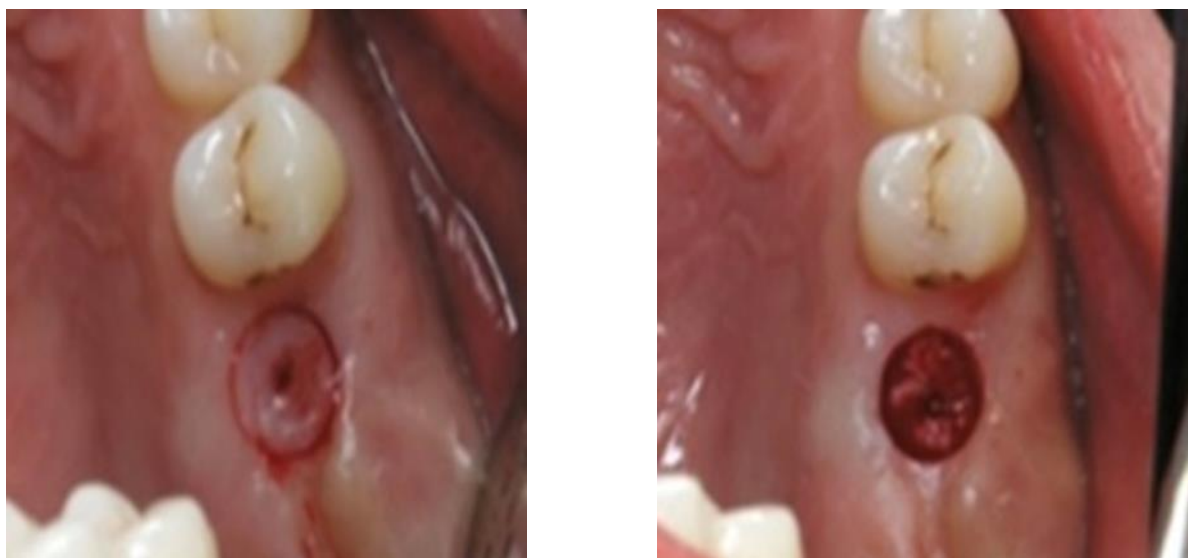


Рисунок 2 – Забор биоптата мукотомом

Фрагменты десны фиксировали в 10%-м нейтральном буферном формалине, после гистологической проводки по спиртам восходящей концентрации (70°, 80°, 96°, 100°) и хлороформу в аппарате Tissue-Tek VIP5Jr («Sakura», США), фрагменты органов заливали в гистомикс на приборе Tissue-Tek TEC («Sakura», США), изготавливали гистологические срезы толщиной 5–8 мкм на микротоме Microm HM340E («Thermo Scientific», США). Полученные препараты окрашивали гематоксилином и эозином и толуидиновым синим («БиоВитрум», Россия). Гистологические препараты изучали с помощью светового микроскопа Axio Imager M1

(Zeiss, Германия) и сканировали с помощью микроскопа Axio Imager M2 с модулем Zen 3.0 (Zeiss, Германия).

Для проведения морфометрического исследования применяли микроскоп Leica DM 2500 (объектив $\times 40$) с программным обеспечением ImageScope M (Leica Biosystems, Германия) с учётом общепринятых рекомендаций.

Сравнительное морфологическое исследование проводилось среди субэпителиальных соединительнотканых трансплантатов и объёмностабильной пористой коллагеновой матрицы (FibroGide), предназначенных для аугментации мягких тканей.

Также на срезах, окрашенных гематоксилином и эозином, морфометрическим методом оценивали инфильтрацию воспалительными клетками, такими как мононуклеарные клетки (нейтрофилами и макрофагами), а также многоядерными гигантскими клетками инородных тел (ГКИТ). На срезах, окрашенных толуидиновым синим, морфометрически оценивали количество тучных клеток.

2.5. Метод полимеразной цепной реакции в режиме реального времени

Метод полимеразной цепной реакции в режиме реального времени в рамках данной диссертационной работы был проведен доцентом кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии РУДН к. б. н. Лохониной Анастасией Вячеславовной на лабораторных базах НИИ Молекулярной и клеточной медицины Медицинского института РУДН.

Методом ПЦР в реальном времени в полученных биоптатах изучали экспрессию генов – маркеров воспаления: провоспалительных цитокинов (*IL1 β* , *TNF α* , *IL6*, *IL12a*, *IL18*, *IL12b*, *IL23*), противовоспалительных цитокинов (*IL4*, *IL10*, *IL13*), а также факторов миграции клеток *MMP2*, *MMP9* и их эндогенных (тканевых) ингибиторов *TIMP1*, *TIMP2* (Таблица 7).

Выделение РНК. Фрагмент десны помещали в 1 мл РНК-лейтер («QIAGEN», Германия), инкубировали в течение суток при +4 °С, образцы хранили при минус 70 °С. Для выделения тотальной РНК использовали набор RNeasy Plus Mini Kit («QIAGEN», Германия).

Таблица 7 – Список используемых праймеров

<i>Ген</i>	<i>Праймер</i>	<i>5' к 3'</i>
<i>GAPDH</i>	Прямой	GCACCGTCAAGGCTGAGAAC
	Обратный	TGGTGAAGACGCCAGTGGA
<i>MMP2</i>	Прямой	AGGTTCGACGTGAAGGCG
	Обратный	GCCGTCCTGTACTGAAGGAG
<i>MMP9</i>	Прямой	AGGTTCGACGTGAAGGCG
	Обратный	GCCGTCCTGTACTGAAGGAG
<i>TIMP1</i>	Прямой	CCTTCCAGGTGTTTCCCTGTT
	Обратный	TCCGGAAGAAAGATGGGAGTG
<i>TIMP2</i>	Прямой	GACCCACAAGGAGATTGGGG
	Обратный	CGGAGACGACTGGTCTATGC
<i>TNFα</i>	Прямой	CAGGCAGTCAGATCATCTTC
	Обратный	CTGGGAGTAGATGAGGTACA
<i>IL-1β</i>	Прямой	CAGGGACAGGATATGGAGCA
	Обратный	GGCAGACTCAAATTCCAGCT
<i>IL-12b</i>	Прямой	TAAGATGCGAGGCCAAGAATTA
	Обратный	TACTCATACTCCTTGTTGTCCC
<i>IL-4</i>	Прямой	CTGAGAAGGAAACCTTCTGC
	Обратный	CACAGGACAGGAATTCAAGC
<i>IL-10</i>	Прямой	CCTTCAGCAGAGTGAAGACT
	Обратный	CACTCATGGCTTTGTAGATGC
<i>IL-6</i>	Прямой	GGTATACCTAGAGTACCTCCA
	Обратный	CCCATGCTACATTTGCCGAA

Ткань (около 30 мг) гомогенизировали в прилагаемом буфере Buffer RLT Plus с меркаптоэтанолом на гомогенизаторе TissueLyser LT («QIAGEN», Германия) 4 мин при 40 Гц, гомогенат центрифугировали в течение 3 мин при 9500 g в центрифуге Eppendorf Mini Spin Plus («Eppendorf», Германия), супернатант переносили в gDNA Eliminator для удаления геномной ДНК. Центрифугировали 30 сек при 8000 g, к осадку добавляли равный объем 70%-го этилового спирта, тщательно перемешивали. Образец переносили в RNeasy Spin Column, центрифугировали

30 сек при 8000 g, добавляли Buffer RW1, центрифугировали 30 сек при 8000 g, добавляли Buffer RPE, центрифугировали 30 сек при 8000 g. Добавляли Buffer RPE, центрифугировали 2 мин при 8000 g, затем при 9500 g для высушивания, добавляли 40 мкл стерильной воды, свободной от РНКаз, и центрифугировали 1 мин при 8000 g. Полученную РНК хранили при минус 70 °С.

Обратная транскрипция. Для получения кДНК по матрице РНК использовали готовый набор реактивов MMLV RT Kit («Евроген», Россия), постановку реакции проводили согласно приложенной инструкции. К 6 мкл РНК добавляли 2 мкл случайного декануклеотидного праймера (Random dN) и 1 мкл стерильной воды, свободной от РНКаз, нагревали на +70 °С в термостате «Термит» («ДНК-технология», Россия) в течение 2 мин для расплавления вторичных структур РНК, затем хранили на льду (+4 °С). В реакционную смесь добавляли 4 мкл 5X буфера для синтеза первой цепи (280 мМ Трис-НСl, 375 мМ КСl, 30 мМ MgCl₂, рН 8,7), 2 мкл смеси dNTP, 2 мкл DTT и 2 мкл стерильной воды, свободной от РНКаз. Непосредственно перед реакцией в смесь вносили 1 мкл MMLV ревертазы (обратной транскриптазы вируса лейкемии мышей) и добавляли к РНК. Пробирки нагревали в термостате «Гном» («ДНК-технология», Россия) при +39 °С в течение 60 мин, затем при +70 °С 10 мин в термостате «Термит» («ДНК-технология», Россия). Синтезированную кДНК разбавляли стерильной водой, свободной от РНКаз. Полученные библиотеки кДНК замораживали и хранили при минус 70 °С.

Полимеразная цепная реакция в реальном времени. С использованием смеси для ПЦР qPCRmix-NS SYBR («Евроген», Россия), содержащей флуоресцентный интеркалирующий краситель Sybr Green I, согласно приложенной инструкции определяли уровни экспрессии мРНК *MMP2*, *MMP9*, *TIMP1*, *TIMP2*, *TNF α* , *IL-1 β* , *IL-12 β* , *IL-4*, *IL-10* и *IL-6* относительно уровня экспрессии мРНК *GAPDH* на Real-Time амплификаторе DTrime («ДНК-Технология», Россия). В пробу добавляли 1 мкл раствора кДНК и по 1 мкл праймера. Праймеры для ПЦР подбирали с помощью on-line программы Primer-BLAST в соответствии с общепринятыми требованиями. Использовали праймеры, синтезированные фирмой «Евроген» (Россия).

Объем смеси доводили до 25 мкл. Для анализа экспрессии генов использовали метод определения порогового цикла (C_t) и вычисления относительной экспрессии гена по М. W. Pfaffl (2001). Относительную концентрацию мРНК указанных генов рассчитывали прямым сравнением данных по формуле:

$$[A]_0/[B]_0 = E^{\Delta C(T)}, \quad (1)$$

где $[A]_0$ – начальная концентрация мРНК гена в ПЦР-смеси;
 $[B]_0$ – начальная концентрация мРНК GAPDH в ПЦР-смеси;
 E – эффективность реакции (принимали равной 1,98);
 $\Delta C(T)$ – разность пороговых циклов GAPDH и искомого гена.

2.6. Микробиологическое исследование влияния резидентов полости рта на процессы резорбции коллагеновых материалов

В рамках исследования были оценены изменения, происходящие в структуре коллагеновых материалов, под воздействием штаммов микроорганизмов ротовой полости. Исследование было выполнено при консультации и участии д. м. н. Васильева Андрея Вячеславовича и к. б. н. Владимирской Ольги Сергеевны на базе лаборатории микробиологии и отдела общей патологии ФГБУ НМИЦ «ЦНИИСиЧЛХ» Минздрава России. За основу был взят наиболее часто встречающийся вариант микробного пейзажа биоплёнки, образующийся во рту.

Объектом исследования являлись коллагеновые материалы трех видов:

1. Объемностабильная пористая коллагеновая матрица (Fibro Gide) – матрикс дентальный коллагеновый животного происхождения резорбируемый для аугментации мягких тканей, размер 15×20×6 мм, производитель Geistlich, Швейцария. РУ: РЗН 2020/11765 от 19 августа 2020 г., REF 500239/500239, LOT 82101399.

2. 3D коллагеновый матрикс (FibroMATRIX) – 3D-матрикс коллагеновый, 15×22 мм, производитель ООО «Кардиоплант», Россия, г. Пенза. РУ № РЗН 2019/8367 от 20.05.2019. LOT 0137.

3. Высушенная мембрана с сохраненным коллагеном (OsteoBiol Derma) – коллагеновая мембрана, размер 30×30×2 мм, производитель TecnoSS, Италия. РЗН 2016/4007, REF: ED03SS, ДЦЕ 210321.

Каждый из представленных для эксперимента коллагеновых материалов был поделён на 12 равных квадратных частей размером $5 \times 5 \text{ мм}^2$ при условии соблюдения правил асептики. Для этого использовали лезвия для микротомы LowProfileMicrotomeBlades (FeatherSafetyRazorCo., Ltd, Osaka, Japan. LOT 19040736G). Измерения по контролю массы проводили с использованием весов лабораторных электронных (sn15902130, Kern & Sohn, Германия) с ценой деления $0,001 \text{ г}$ 77/AGB 770-13. Толщина материалов различалась изначально.



Рисунок 3 – Исследуемые коллагеновые материалы перед исследованием, поделённые на 12 частей

Методика микробиологического исследования. За основу был взят микробный пейзаж зубной биоплёнки в количественном составе, соответствующем норме:

- 10^4 Streptococcus salivarius;
- 10^4 St.epidermidis;
- 10^4 Enterococcus faecalis;
- 10^2 Candida albicans.

Биоплёнка аккуратно снималась с поверхности зубов с использованием стерильного тампона, не касаясь десневой борозды и транспортировалась в лабораторию в тупфере, содержащем среду Эймса (24/b, Meuss.r.l. Via L.da Vinci, Италия).

Приготовление питательных сред. Для приготовления питательных сред общего назначения и дифференциально-диагностических питательных сред использовали весы Kern EW 6000-1M Max 6000g Min 5g (Германия) и мешалку с подогревом DLab MS-H-S10 MF18CAE0000746 (Китай). Все питательные среды стерилизовались путем автоклавирования в паровом стерилизаторе ВП01/754 № 000351112 (Тюмень) при 121 °С в течении 20 минут.

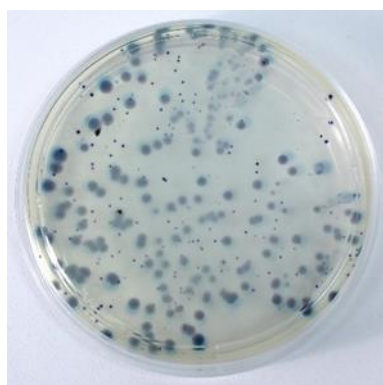
Выделение культур микроорганизмов. На подготовительном этапе для выделения отдельных видов бактерий из исследуемого материала, содержащего, как правило, смесь различных микроорганизмов применяли метод, основанный на механическом разобщении бактериальных клеток. Для этого в ламинарном шкафу Telstar Mini-H 16038 (Испания) исследуемый материал наносили автоматическим дозатором (U32015, 100-1000 µl, Finnpiquette) на поверхность питательного агара в чашке Петри и равномерно распределяли стерильным шпателем. Для гомогенизации микробной культуры, содержащей смесь бактерий в жидкой питательной среде TSB, использовался вортекс (21-136, ELMi SkyLine, Латвия). Все выделенные в лаборатории микробиологии бактериальные культуры, необходимые для создания микробного пейзажа, хранились в холодильнике Kirsch 46001 01428 (Германия) при температурном режиме +5 °С.

Бактериологические посе́вы. Для исследования воздействия на коллагеновые материалы была выбрана модель, имитирующая нормальную микрофлору биоплёнки рта с соблюдением температурного режима +37 °С, использована питательная среда TSB бульон (ФБУН ГНЦ ПМБ п.Оболенск) и четыре вида микроорганизмов, полученных от пациента. Полученные микроорганизмы немедленно были использованы в исследовании. Длительность эксперимента составила 21 день, что приблизительно соответствует среднему сроку полной эпителизации открытых ран слизистой оболочки рта. Сроками наблюдения были выбраны 1-е, 7-е, 14-е и 21-е сутки, то есть сроки с разницей в одну неделю.

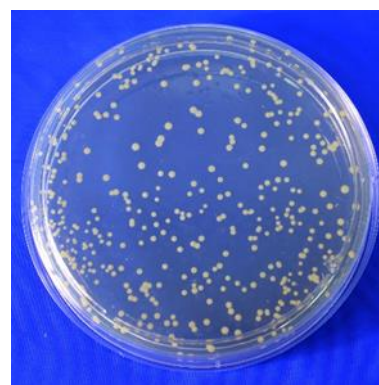
Оценка степени обсеменения. Оценивали количественные и качественные показатели наличия микроорганизмов в трех представленных для эксперимента коллагеновых материалах. Контроль микробного пейзажа производился методом

посева на плотные питательные среды в чашки Петри. Для получения равномерного сплошного роста бактерий с получением изолированных колоний все посе­вы инкубировали в термостате Memmert IN800 E812-0176 (Германия) при температурном режиме +37 °С и по истечении 24 часов проводили подсчет колоний. Подсчет полученных изолированных колоний проводили с использованием счетчика колоний VZG-30 № 0307766 (Германия). Далее проводился контроль микробного пейзажа по тинкториальным свойствам, все полученные культуры микроорганизмов окрашивались по методу Грама и проводилась микроскопия с использованием микроскопа ZeissAxioplan 2 Imaging.

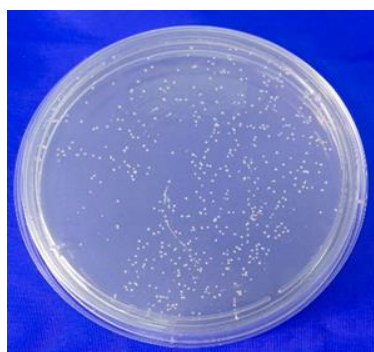
Идентификацию выделенных бактериальных культур проводили путем изучения морфологических, культуральных (Рисунок 4), биохимических и других признаков, присущих каждому виду.



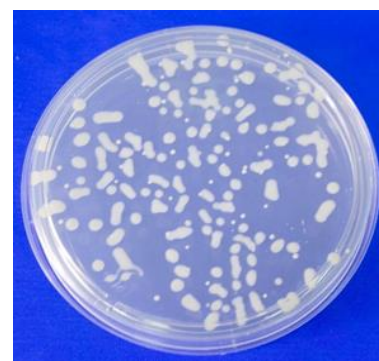
Enterococcus faecalis



Staphylococcus epidermidis



Streptococcus salivarius

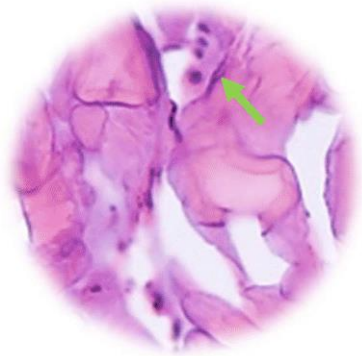


Candida albicans

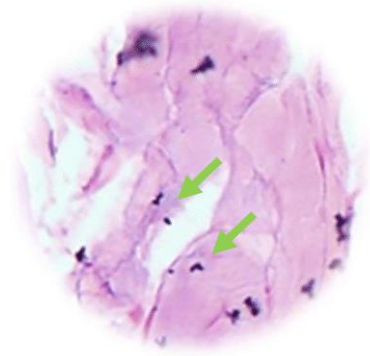
Рисунок 4 – Вид используемых микроорганизмов на плотных питательных средах

Определение видовой принадлежности выделенных культур проводилось на основании биохимических признаков с помощью бактериологического анализатора (MicroScanWalkAway 96 Plus, Siemens, Германия).

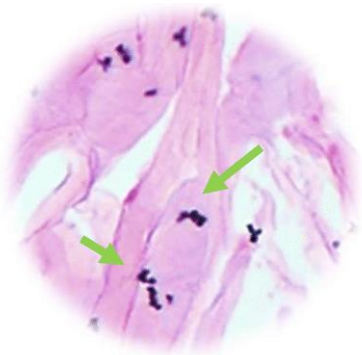
Методика оценки деградации материалов с помощью гистологической техники. Материалы обезвоживали в градиенте спиртов и ксилола и заключали в парафин. Далее изготавливали срезы толщиной 4–7 мкм. Срезы окрашивали гематоксилином и эозином, по Массону с анилиновым синим (Biovitrum, Россия) и пикросириусом (Biovitrum, Россия). Срезы изучали на световом микроскопе Axioimager M.1 (Carl Zeiss, Германия) с использованием программного комплекса ZEN v 3.1 (Carl Zeiss, Германия). Микроскопия полученных препаратов была проведена с объективом $\times 20$. С помощью окраски гематоксилином и эозином оценивали изменение структуры материала и идентифицировали микроорганизмы в толще материалов по их клеточной и колониальной форме (Рисунок 5).



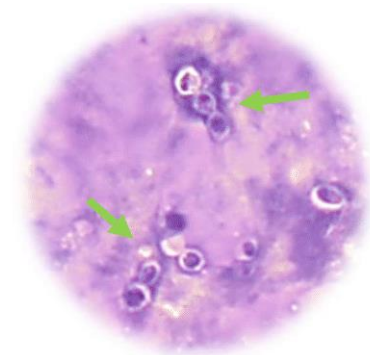
Enterococcus faecalis



Staphylococcus epidermidis



Streptococcus salivarius

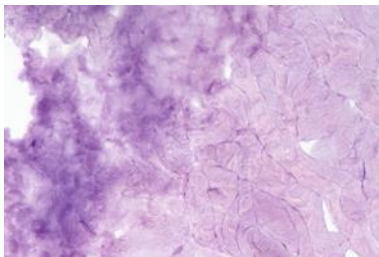


Candida albicans

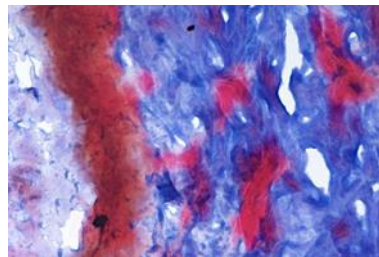
Рисунок 5 – Вид микроорганизмов на исследуемых материалах через 7 суток культивирования при окраске гематоксилином и эозином, объектив $\times 100$

Окраска по Массону с анилиновым синим (участки красного цвета) и пикросирусом с использованием поляризационных фильтров (участки зелёного цвета или без свечения) позволяли выявить области денатурации коллагена.

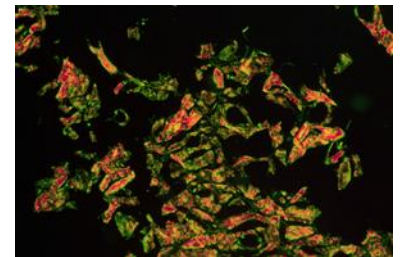
Гематоксилин и эозин, являясь кислотнo-основной окраской, позволяли выявить изменения в зарядовых свойствах поверхности коллагеновых материалов (фиолетовый оттенок). То есть также была возможность определить наличие денатурации и ферментации коллагена (Рисунок 6).



Гематоксилин
и эозин



По Массону
с анилиновым синим



Пикросирус
в поляризованном свете

Рисунок 6 – Пример выявления деградации коллагена с помощью используемых красителей, объектив $\times 20$

2.7. Методы проведения хирургических операций

Пациентам во всех группах проводили имплантацию в зоне отсутствующих зубов и на этапе имплантации в первой группе (группа контроля) проводили аугментацию мягких тканей с помощью субэпителиального соединительнотканного трансплантата, во второй группе также на этапе имплантации проводили аугментацию мягких тканей с помощью объемностабильной пористой коллагеновой матрицы.

2.7.1. Хирургические этапы проведения аугментации мягких тканей с помощью субэпителиального соединительнотканного трансплантата

Под инфильтрационной анестезией Sol.Articaini – 1,7ml–4% (1:100000) проведен линейный разрез (Рисунок 7) лезвием 15С по середине альвеолярного гребня в зоне адентии, отслоен слизисто-надкостничный лоскут, сформировано ложе для установки имплантатов, установлены имплантаты с торком 30 Н/см, установлена винт-заглушка, далее под местной инфильтрационной анестезией Sol. Articaini –

1,7ml–4% (1 : 100000) провели забор соединительнотканного трансплантата в области неба на верхней челюсти.

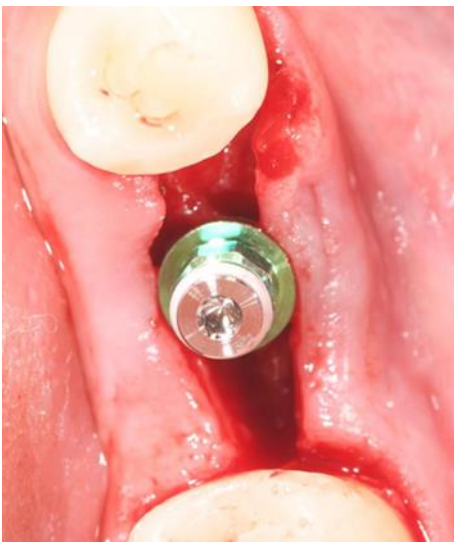
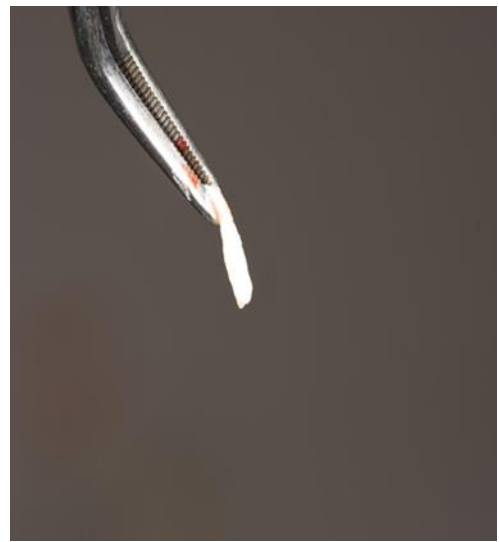
**а****б****в****г****д****е**

Рисунок 7 – Хирургические этапы проведения аугментации мягких тканей с помощью субэпителиального соединительнотканного трансплантата

Далее проведен разрез параллельно альвеолярному отростку на 2–3 мм апикальнее десневого края, второй разрез проведен параллельно первому разрезу, два разреза выполнены лезвием 15С, лезвие при разрезе располагалось перпендикулярно поверхности слизистой и проходило на глубину примерно 1,0–1,5 мм, после того как разрезы были выполнены, трансплантат отделяли от донорской зоны, для предотвращения дегидратации полученный трансплантат сразу поместили в марлю, смоченную физиологическом растворе, затем донорская зона была ушита нерезорбируемой нитью Prolene 5.0, далее трансплантат был помещен на влажную поверхность медицинского шпателя, и новым лезвием скальпеля 15С был обработан трансплантат до необходимых размеров и толщины, остатки железистой и жировой ткани были удалены, далее трансплантат уложен вестибулярно под слизисто-надкостничный лоскут, фиксирован узловыми швами и окклюзионо поверх винт-заглушки, лоскут уложен на место и ушит без натяжения нерезорбируемой нитью Prolene 6.0.

2.7.2. Хирургические этапы проведения аугментации мягких тканей с помощью объемностабильной пористой коллагеновой матрицы

Под инфильтрационной анестезией Sol. Articaini – 1,7 ml–4% (1 : 100000) проведен линейный разрез лезвием 15С по середине альвеолярного гребня в зоне адентии, отслоен слизисто-надкостничный лоскут, сформировано ложе для установки имплантатов, установлены имплантаты с торком 30 Н/см, установлена заглушка. Далее объемностабильная пористая коллагеновая матрица новым лезвием скальпеля 15С обработана по необходимой толщине и несколько большего размера величины дефекта, во избежание усадки.

Далее лоскут был мобилизован, объемностабильная пористая коллагеновая матрица, смоченная физиологическим раствором/кровью пациента, уложена вестибулярно под слизисто-надкостничный лоскут и окклюзионно поверх винт-заглушки, лоскут уложен на место и ушит без натяжения резорбируемой нитью Vicryl 5.0 (Рисунок 8).



а



б



в



г

Рисунок 8 - Хирургические этапы проведения аугментации мягких тканей с помощью объемностабильной пористой коллагеновой матрицы

Всем пациентам независимо от метода операции были даны рекомендации:

1. При появлении отека обязательно поместить холодный компресс на кожу лица в послеоперационной области, в течение первых 3 часов после операции. Компресс накладывать на 20 минут, с перерывами 10–15 минут.
2. Не полоскать полость рта в день операции. На следующий день 2 раза в день в течение 30 секунд прополоскать рот раствором на основе 0,05%-го хлоргексидина и чистить соседние зубы аккуратно.
3. Во время заживления необходимо воздержаться от употребления твердой пищи. Запрещается пить через соломинку, сплевывать в течение 36 часов, а также курить.
4. Воздержаться от посещения бани, сауны, спортзала, бассейна и солярия в течение 7 дней.
5. В течение 5–7 дней воздержаться от занятий, требующих значительных физических нагрузок.

6. В первые 3 суток воздержаться от горячей пищи.

Схема приема лекарственных препаратов:

- 1) Амоксициллин 1000 мг по 1 таблетке 2 раза в день после еды в течение 5 дней;
- 2) Бифидобактерии + Лактобактерии по 1 капсуле 1 раз в день в течение 10 дней;
- 3) Эторикоксиб 30 мг по 1 таблетке принимать не более 3 раз в день, продолжительностью 3 дня при боли;
- 4) ротовые ванночки раствором хлоргексидина 0,05% по 30 секунд 3 раза в день после приема пищи в течение 7 дней;
- 5) Солкосерил дентальная адгезивная паста на рану 2-3 раза в день в течение 7 дней;
- 6) при наличии гематомы использовать мази: Гепарин, Троксевазин, Траумель-С.

Контроль за состоянием пациентов проводился на 7-е, 14-е, 21-е, 28-е сутки;

2.8. Статистическая обработка полученных данных

Статистическую обработку полученных клинических, морфологических, микробиологических данных проводили в программе STATISTICA 6.0 (StatSoft, Inc., США). С помощью теста Колмогорова – Смирнова было установлено, что данные не подчиняются закону нормального распределения. Поэтому для установления достоверности различий между двумя исследуемыми группами использовали непараметрический U-критерий Манна – Уитни. Различия считали статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$. Показатели выражали в виде медианы и интерквартильного размаха Me (25%; 75%). Данные представляли графически с использованием диаграмм размаха с изображением медианы, интерквартильного размаха, нижнего (25%) и верхнего (75%) экстремумов в программах «Statistica 8.0» и Microsoft Office Excel 2016.

Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Анкетирование

В ходе клинического исследования все пациенты после хирургического вмешательства проходили анкетирование, где отмечали соответствующие баллы, приведенные в таблицах ниже:

Результаты анкетирования приведены на диаграммах накопления (Рисунки 9–11).

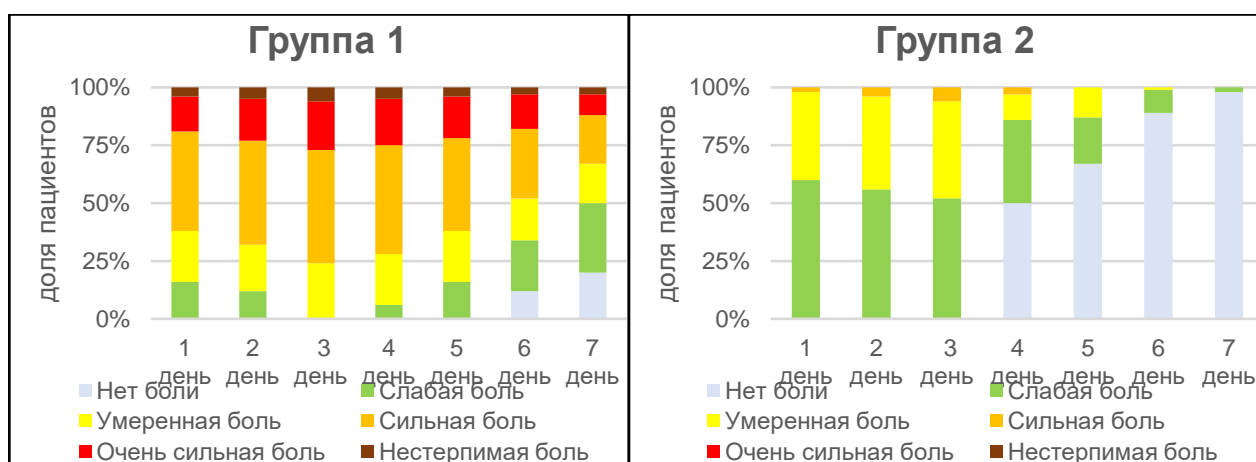


Рисунок 9 – Оценка болевого синдрома в первые 7 суток в двух исследуемых группах (33 пациента в каждой группе)

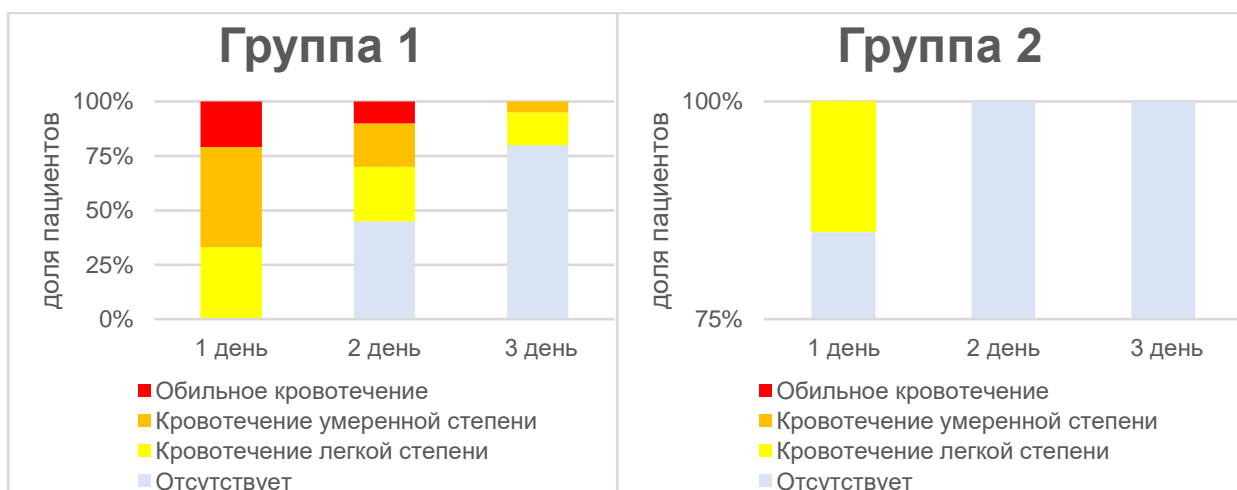


Рисунок 10 – Оценка степени вторичного кровотечения в первые 72 часа в двух исследуемых группах (33 пациента в каждой группе)

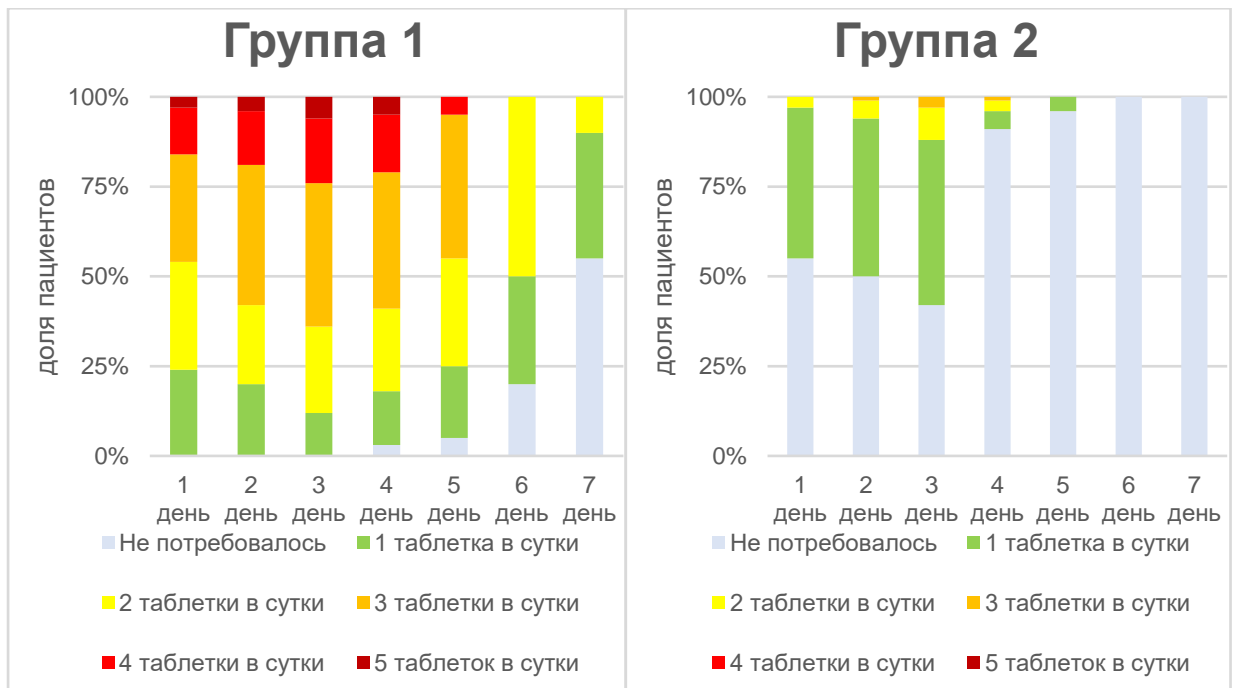


Рисунок 11 – Оценка приема НПВС в сутки (эторикоксиб 30 мг) в течение первых 7 суток в двух исследуемых группах (33 пациента в каждой группе)

По результатам анкетирования в обеих группах оценки выраженности болевого синдрома и приема НПВС были наиболее высокими на третьи сутки после операции. Во все дни оценки выраженности болевого синдрома, кровотечений, приема НПВС в группе 2 (объемностабильная пористая коллагеновая матрица) были в среднем были ниже, чем в группе 1 (субэпителиальный соединительнотканый трансплантат), что связано с дополнительным операционным полем в группе 1 и более высокими рисками развития осложнений в связи с этим.

3.2 Результаты клинических исследований

В ходе исследования пациенты обеих групп были обследованы по следующим параметрам:

- параметр 1 – измерение толщины прикрепленной десны;
- параметр 2 – измерение времени хирургического вмешательства;
- параметр 3 – оценка болевого синдрома;
- параметр 4 – оценка фибринового налета;
- параметр 5 – оценка степени кровотечения;
- параметр 6 – количественная оценка приема НПВС.

Взаимосвязи между изучаемыми параметрами определяли с помощью корреляционного анализа Спирмена. Для определения силы взаимосвязи между параметрами использовали шкалу Чеддока (Таблица 8). Так как была выявлена корреляционная связь всех исследуемых параметров с группами, был проведен статистический анализ различий между группами по этим параметрам (U-критерий Манна – Уитни). Полученные данные использовали для прогнозирования течения послеоперационного периода.

Таблица 8 – Шкала Чеддока

<i>Количественная мера тесноты связи (величина значения r)</i>	<i>Качественная характеристика силы связи</i>
0,1–0,3	Слабая
0,3–0,5	Умеренная
0,5–0,7	Заметная
0,7–0,9	Высокая
0,9–0,99	Весьма высокая

Результаты анализа Спирмена представлены в Таблице 9.

Таблица 9 – Результаты корреляционного анализа Спирмена

	<i>Пол</i>	<i>Воз- раст</i>	<i>Группа</i>	<i>Пара- метр 1</i>	<i>Пара- метр 2</i>	<i>Пара- метр 3</i>	<i>Пара- метр 4</i>	<i>Пара- метр 5</i>	<i>Пара- метр 6</i>
Пол		0,10	0,03	0,17	0,04	-0,07	-0,37	-0,07	0,00
Возраст	0,10		0,03	0,00	0,00	-0,03	0,04	-0,05	-0,05
Группа	0,03	0,03		-0,58	-0,87	-0,76	-0,40	-0,87	-0,77
Параметр 1 – толщина прикрепленной десны	0,17	0,00	-0,58		0,61	0,43	0,23	0,56	0,45
Параметр 2 – время хирургического вмешательства	0,04	0,00	-0,87	0,61		0,72	0,35	0,74	0,77
Параметр 3 – болевой синдром	-0,07	-0,03	-0,76	0,43	0,72		0,42	0,87	0,94
Параметр 4 – фибриновый налет	-0,37	0,04	-0,40	0,23	0,35	0,42		0,43	0,42
Параметр 5 – кровотечение	-0,07	-0,05	-0,87	0,56	0,74	0,87	0,43		0,84
Параметр 6 – прием НПВС	0,00	-0,05	-0,77	0,45	0,77	0,94	0,42	0,84	

Примечание – в таблице приведены коэффициенты корреляции. Отмеченные красным корреляции значимы, $p < 0,05$

Таблица 10– Сравнение двух исследуемых групп по исследуемым параметрам, Me (0,25; 0,75), U-критерий Манна – Уитни

<i>Параметры</i>	<i>Группа 1</i>	<i>Группа 2</i>	<i>p</i>
Параметр 1 – толщина прикрепленной десны	2 (1,5; 2,5)	1 (1; 1,5)	0,000005
Параметр 2 – время хирургического вмешательства	38 (36; 39)	24 (23; 25)	0,000000
Параметр 3 – болевой синдром	6 (6; 8)	2 (2; 4)	0,000000
Параметр 4 – фибриновый налет	1 (0; 1)	0 (0; 0)	0,004977
Параметр 5 – кровотечение	2 (1; 2)	0 (0; 0)	0,000000
Параметр 6 – прием НПВС	3 (2; 3)	1 (0; 1)	0,000000
<i>Примечание</i> – красным отмечены статистически значимые различия: уровень значимости различий $p < 0,05$. В каждой группе было по 33 пациента			

Данные корреляции по параметрам пола, возраста, принадлежности к определенной группе исследования, а также взаимосвязи всех параметров между собой, приведены в Таблице 11 в обобщённом виде для облегчения восприятия и понимания их значения для прогнозирования течения послеоперационного периода.

Таблица 11 – Обобщенные данные корреляции по полу, возрасту, принадлежности к одной из групп исследования и взаимосвязи всех параметров между собой

<i>Параметр</i>	<i>Обобщенные данные корреляции</i>	<i>Комментарии</i>
Пол	Пол коррелирует только с параметром «Фибриновый налет». У мужчин показатели толщины налета были выше	Связываем с тем, что у пациентов-мужчин можно ожидать большее количество фибринозного налета на поверхности операционной раны, вероятно, в связи с случайным попаданием в исследуемую группу пациентов мужского пола с толстым биотипом десневого края
Возраст	Возраст не коррелировал ни с одним из параметров	В исследование включены пациенты в возрасте 24–45 лет. Учитывая, что одним из критериев было отсутствие общесоматических заболеваний в форме декомпенсации или в стадии обострения, можно заключить, что при соблюдении этого критерия, в данном возрастном периоде возраст не будет иметь значительного влияния на течение послеоперационного периода
Принадлежность к одной из групп исследования	С принадлежностью к одной из групп исследования коррелируют все исследуемые параметры. Сравнение групп с помощью U-критерия Манна – Уитни выявило статистически значимые различия по всем параметрам	По нашему мнению, методы проведения операций значимо влияют на все исследуемые параметры
Взаимосвязь всех параметров между собой	Все параметры имеют взаимосвязь между собой, кроме параметра «Фибриновый налет». Он не имеет корреляции с параметром «Толщина прикрепленной десны», но имеет взаимосвязь с остальными	Мы связываем с тем, что изначальные показатели толщины прикрепленной десны не влияют на количество фибринозного налета в послеоперационном периоде процедур, проводимых в данном исследовании

3.2.1. Клиническая оценка результатов оптимизации размеров прикрепленной десны

Оценка прироста толщины кератинизированной десны

Различия групп по показателю толщины десны приведены на Рисунке 12.

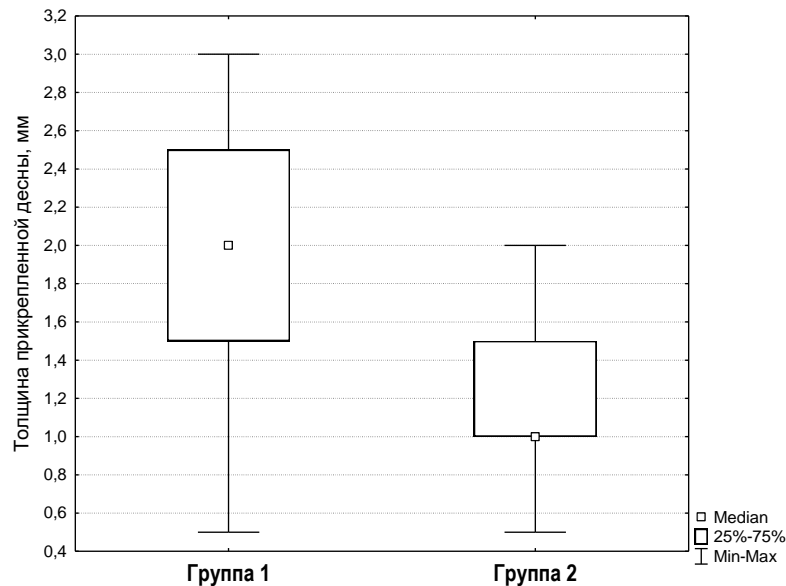


Рисунок 12 – Результаты сравнения групп исследования по показателю толщины десны на этапе установки формирователя десны. Группы статистически значимо различаются ($p = 0,000005$, U-критерий Манна – Уитни).

В первой группе медианное значение толщины десны составляло 2 мм (минимальная ширина – 0,5 мм; максимальная ширина – 3 мм), при этом у половины пациентов данный параметр находился в диапазоне от 1,5 до 2,5 мм.

Во второй группе медианное значение толщины десны составляло 1 мм (минимальная ширина – 0,5 мм; максимальная ширина – 2 мм), при этом у половины пациентов данный параметр находился в диапазоне от 0,5 до 2 мм.

Медианная толщина десны составляла: 2 мм в 1-й группе, 1 мм во 2-й группе. Выявленные различия между двумя группами достоверны.

3.2.2. Оценка длительности хирургического вмешательства

Различия групп по показателю времени хирургического вмешательства приведены на Рисунке 13.

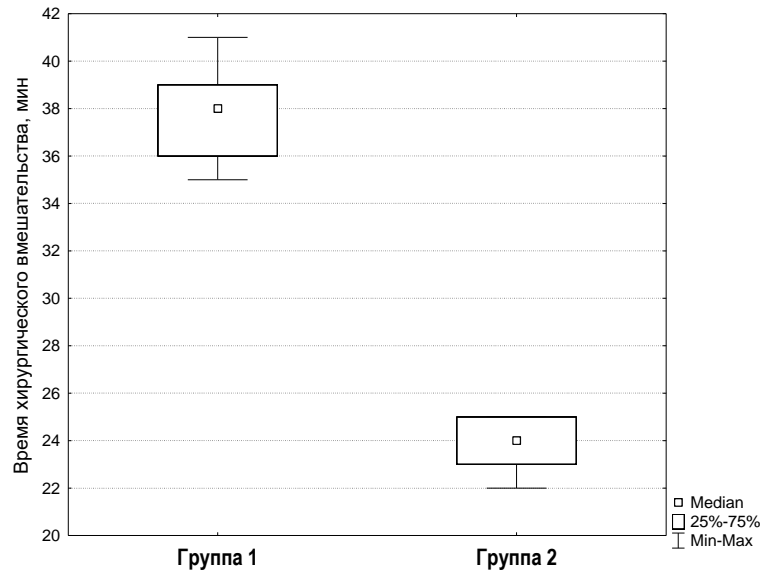


Рисунок 13 – Результаты сравнения групп по показателю времени хирургического вмешательства. Группы статистически значимо различаются ($p = 0,000000$, U-критерий Манна – Уитни).

В первой группе медианное значение времени хирургического вмешательства составляло 38 минут (минимальное время операции – 35 минут; максимальное время операции – 41 минута), при этом у половины пациентов данный параметр находился в диапазоне от 36 до 39 минут.

Во второй группе медианное значение времени хирургического вмешательства составляло 24 минуты (минимальное время операции – 22 минуты), при этом у половины пациентов данный параметр находился в диапазоне от 23 до 25 минут.

Медианная времени хирургического вмешательства составляла 38 минут, 24 минуты в 1-й, 2-й группах соответственно. Выявленные различия между двумя группами достоверны.

3.2.3. Клиническая оценка симптомов воспалительной реакции в послеоперационном периоде

Оценка болевого синдрома проводилась в первые семь суток послеоперационного периода, статистически значимые различия были отмечены на третьи сутки. Различия групп по показателю болевого синдрома приведены на Рисунке 14.

В первой группе медианное значение болевого синдрома составляло 6 баллов (минимальное число баллов – 4; максимальное число баллов – 10), при этом у половины пациентов данный параметр находился в диапазоне от 6 до 8 баллов.

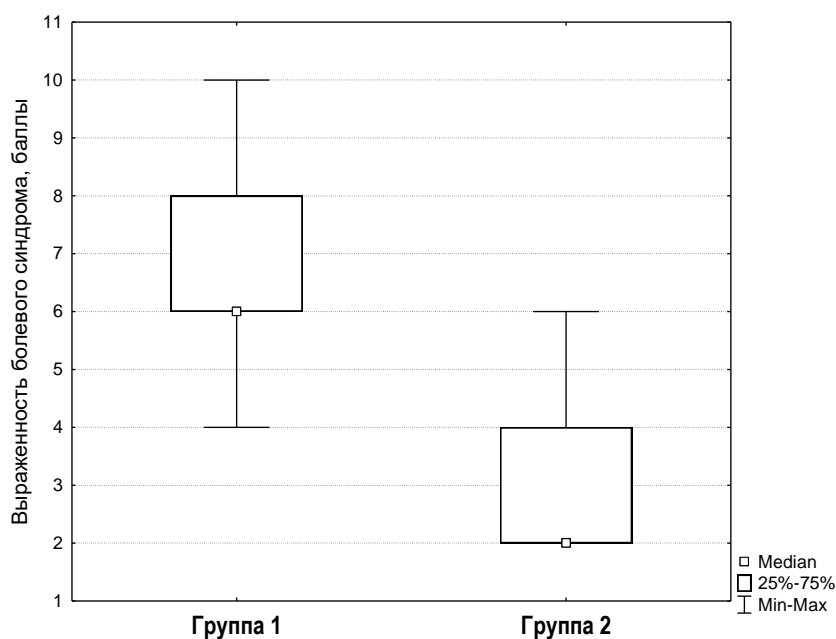


Рисунок 14 – Результаты сравнения групп по показателю болевого синдрома. Группы статистически значимо различаются ($p = 0,000000$, U-критерий Манна – Уитни)

Во второй группе медианное значение болевого синдрома составляло 2 балла (максимальное число баллов – 6), при этом у половины пациентов данный параметр находился в диапазоне от 2 до 4 баллов.

Медианная болевая синдрома составляла 6 баллов, 2 балла в 1-й, 2-й группах соответственно. Выявленные различия между двумя группами достоверны.

Оценка фибринозного налета

Оценка фибринозного налета проводилась на 7-е сутки после проведённой операции. Различия групп по показателю фибринозного налёта приведены на Рисунке 15.

В первой группе медианное значение фибринозного налета составляло 1 балл (максимальное число баллов 2), при этом у половины пациентов данный параметр находился в диапазоне от 0 до 1 балла.

Во второй группе медианное значение фибринозного налета составляло 0 баллов (минимальное число баллов – 0; максимальное число баллов – 1).

Медианная фибринозного налёта составляла 1 балл, 0 баллов в 1-й, 2-й группах соответственно. Выявленные различия между группами достоверны.

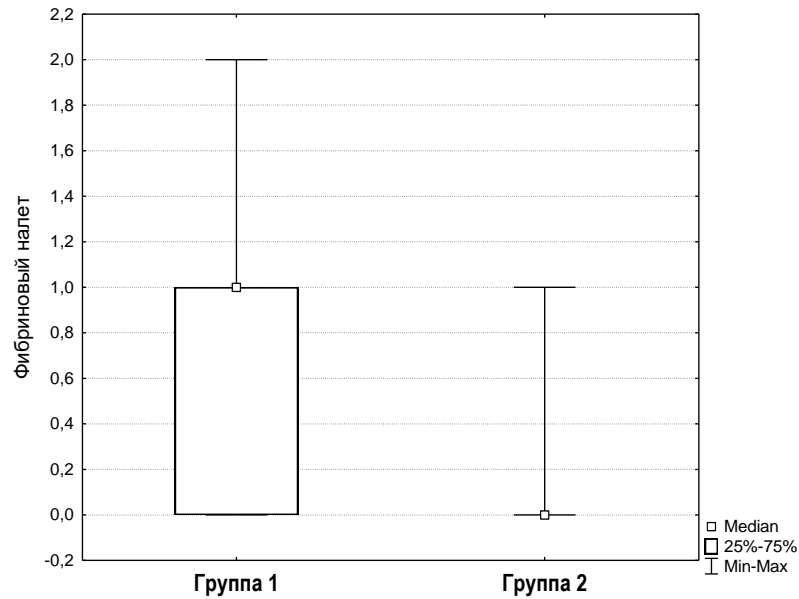


Рисунок 15 – Результаты сравнения групп по показателю фибринозного налета. Группы статистически значимо различаются ($p = 0,004977$, U-критерий Манна – Уитни)

Оценка степени вторичного кровотечения в первые 72 часа

Наиболее выраженные проявления вторичного кровотечения были отмечены в первые сутки послеоперационного периода.

Различия групп по показателю степени кровотечения приведены на Рисунке 16.

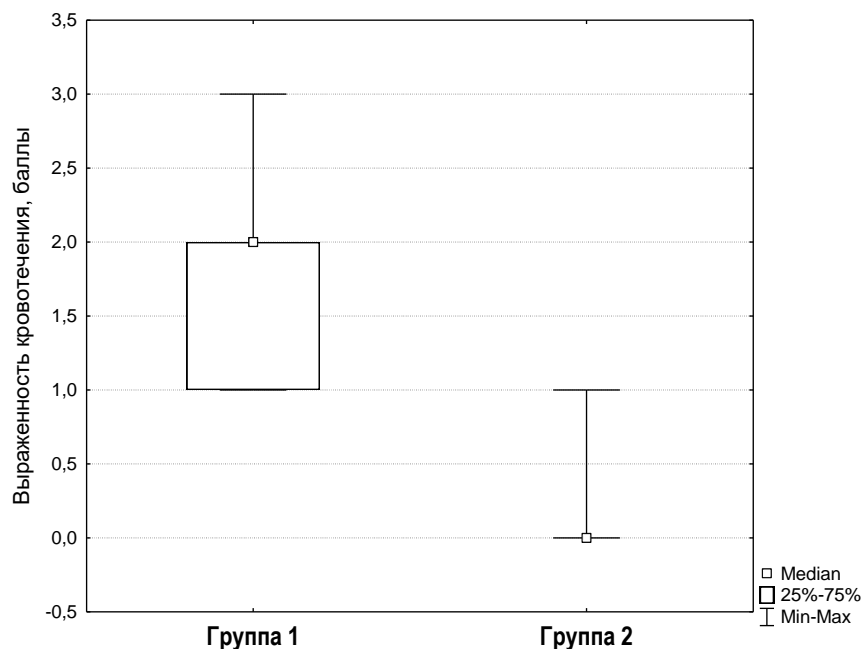


Рисунок 16 – Результаты сравнения групп по показателю степени кровоточивости. Группы статистически значимо различаются ($p = 0,000000$, U-критерий Манна – Уитни)

В первой группе медианное значение степени кровотечения составляло 2 балла (максимальное число баллов – 3), при этом у половины пациентов данный параметр находился в диапазоне от 0 до 2 баллов.

Во второй группе медианное значение степени кровотечения составляло 0 баллов (минимальное число баллов – 0; максимальное число баллов – 1).

Медианная степень кровотечения составляла 2 балла, 0 баллов в 1-й, 2-й группах соответственно. Выявленные различия между группами достоверны.

3.2.4. Количественная оценка приема НПВС

Количественная оценка приема НПВС проводилась в первые семь суток послеоперационного периода, статистически значимые различия были отмечены на третьи сутки. Различия групп по показателю количества принятых НПВС приведены на Рисунке 17.

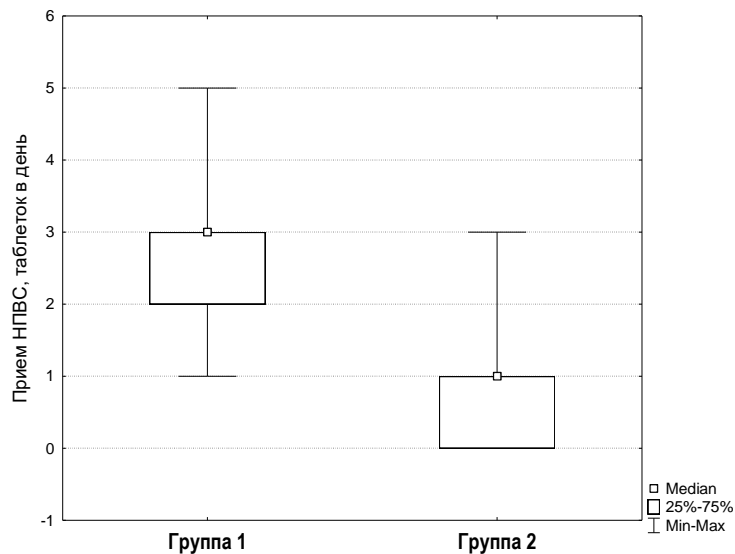


Рисунок 17 – Результаты сравнения групп по показателю количества принятых НПВС. Группы статистически значимо различаются ($p = 0,000000$, U-критерий Манна – Уитни)

В первой группе медианное значение количества принятых НПВС составляло 3 балла (минимальное число баллов – 1; максимальное число баллов – 5), при этом у половины пациентов данный параметр находился в диапазоне от 2 до 3 баллов. Во второй группе медианное значение количества принятых НПВС составляло 1 балл

(максимальное число баллов – 3), при этом у половины пациентов данный параметр находился в диапазоне от 0 до 1 баллов.

Медианная количества принятых НПВС составляла 3 балла, 1 балл в 1-й, 2-й группах соответственно. Выявленные различия между группами достоверны.

3.3. Результаты морфологического и микробиологического исследований

3.3.1. Результаты морфологического исследования патологических процессов в тканях после аугментации

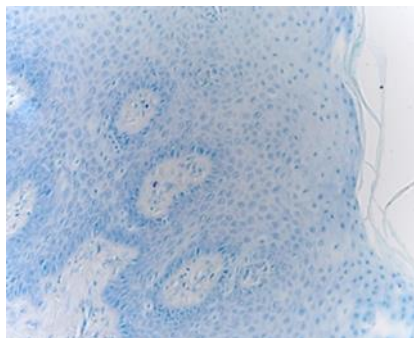
Биоптаты окрашивали гемотоксилином и эозином, а также толуидиновым синим. В образцах, окрашенных гемотоксилином и эозином, определяли:

- выраженность воспалительной клеточной инфильтрации;
- состояние эпителиального покрова.

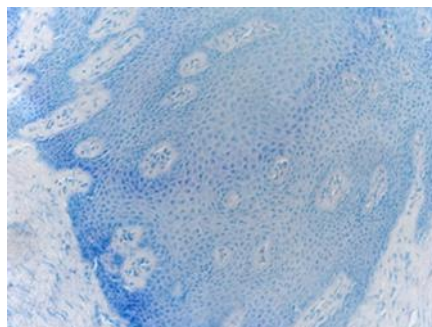
В образцах, окрашенных толуидиновым синим, определяли наличие тучных клеток.

Описание гистологических характеристик каждого отдельного исследуемого образца приведено в конце параграфа (см. Таблицы 13–16). Общая гистологическая характеристика исследуемых групп приведена ниже.

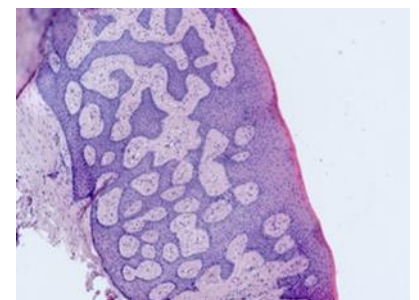
В группе субэпителиальных соединительнотканых трансплантатов в образцах, окрашенных гемотоксилином и эозином, выявлена скудная воспалительная инфильтрация, однако более выражен паракератоз. В образцах, окрашенных толуидиновым синим, выявлены единичные тучные клетки. Гистологические срезы образцов из группы ауто трансплантата приведены на Рисунке 18.



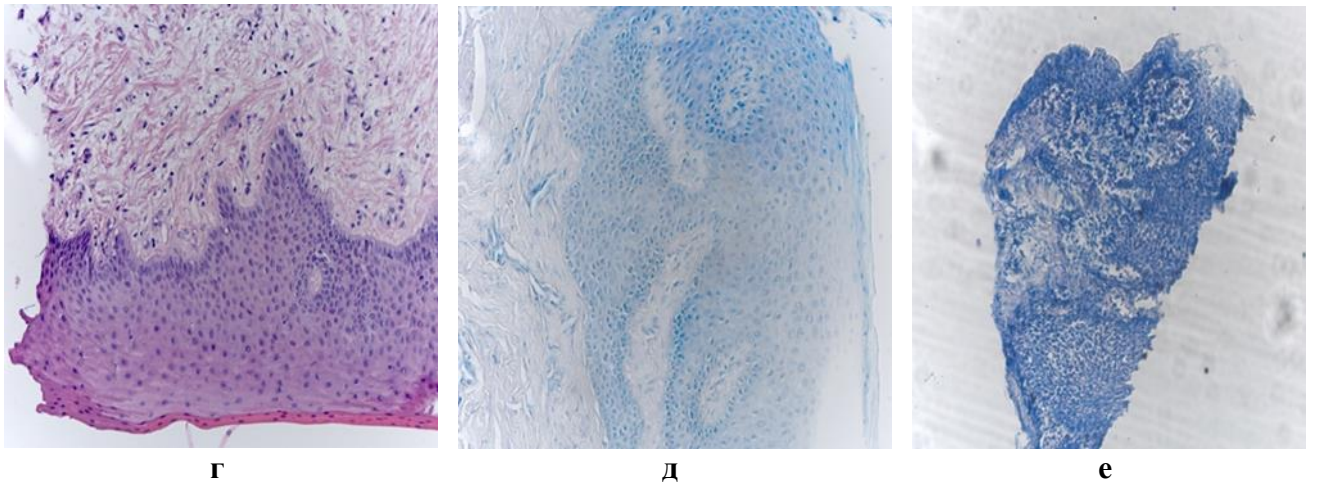
а



б



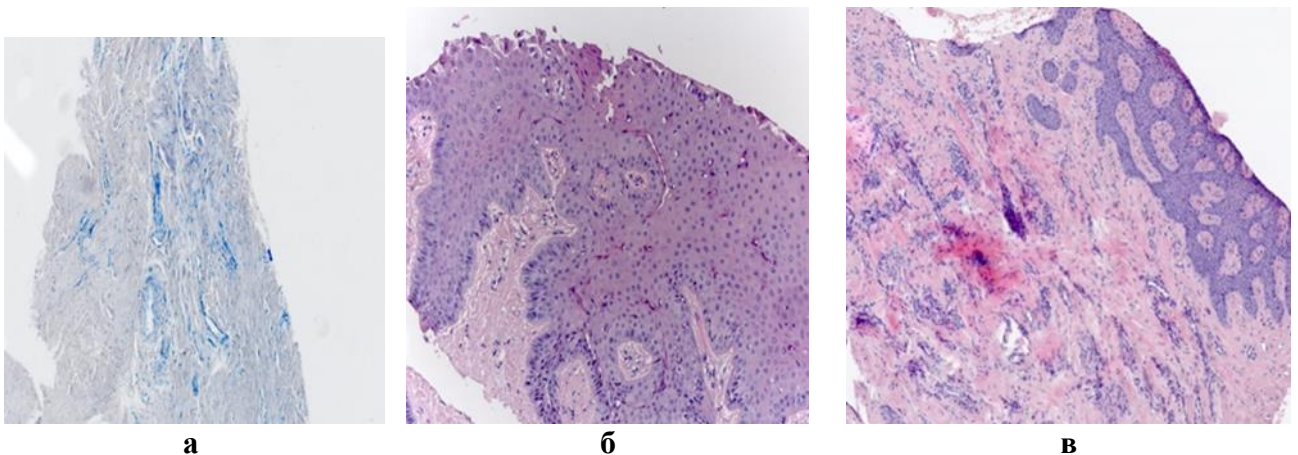
в

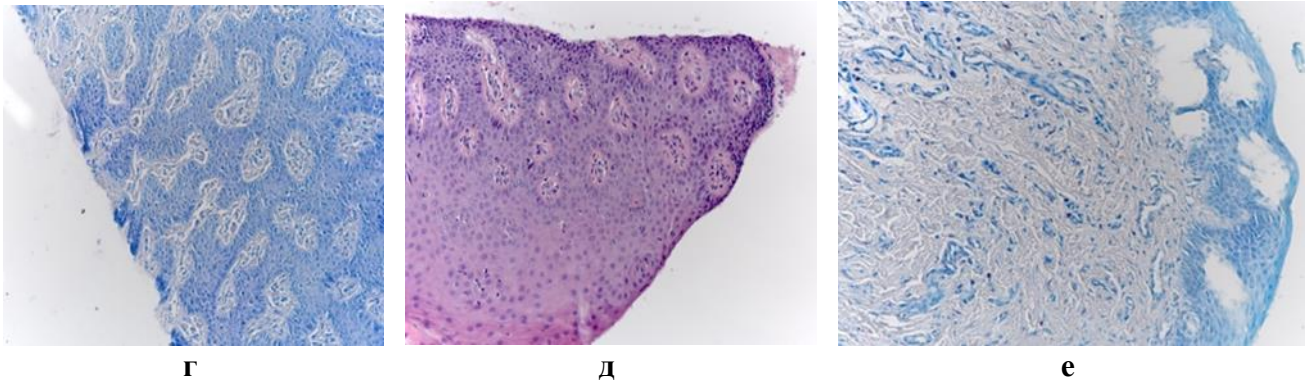


Примечание – Характеристика образцов: **а** – многослойный плоский эпителий, сосуды с периваскулярной инфильтрацией лимфоцитами и гистиоцитами; **б** – тучные клетки не выявляются, пучки коллагеновых волокон имеют упорядоченный ход; **в** – тучные клетки не выявляются, пучки коллагеновых волокон имеют упорядоченный ход; **г** – паракератоз, в собственной пластинке слизистой оболочки очаговая инфильтрация из лимфоцитов и гистиоцитов; **д** – паракератоз, разнонаправленный ход коллагеновых волокон, много сосудов микроциркуляторного русла с уплощенным эндотелием; **е** – тучные клетки не выявляются, пучки коллагеновых волокон имеют упорядоченный ход.

Рисунок 18 – Образцы из группы аутотрансплантата, окрашенные гематоксилином и эозином (**в, г**), и толуидиновым синим (**а, б, д, е**)

В группе объемностабильной пористой коллагеновой матрицы в образцах, окрашенных гематоксилином и эозином, выявлен многослойный плоский эпителий с незначительными явлениями паракератоза в поверхностных отделах, а также значительная воспалительная инфильтрация соединительной ткани. В подслизистой основе наблюдается отек рыхлой волокнистой соединительной ткани. В образцах, окрашенных толуидиновым синим, выявлены единичные тучные клетки. Гистологические срезы образцов данной группы приведены на Рисунке 19.





Примечание – Характеристика образцов: **а** – в препарате тучные клетки не выявляются, пучки коллагеновых волокон имеют упорядоченный ход; **б** – многослойный плоский эпителий с явлениями паракератоза в поверхностных отделах, в подслизистой основе – наблюдается отек рыхлой волокнистой соединительной ткани, очаговая инфильтрация лимфоцитов и гистиоцитов; **в** – скудная диффузная воспалительная инфильтрация по ходу сосудов, многослойный плоский эпителий без явлений паракератоза; **г** – в препарате тучные клетки не выявляются, пучки коллагеновых волокон имеют упорядоченный ход; **д** – многослойный плоский эпителий с явлениями паракератоза в поверхностных отделах, в подслизистой основе наблюдается отек рыхлой волокнистой соединительной ткани, очаговая инфильтрация лимфоцитов и гистиоцитов; **е** – в препарате тучные клетки не выявляются, пучки коллагеновых волокон имеют упорядоченный ход

Рисунок 19 – Образцы из группы объемностабильной пористой коллагеновой матрицы, окрашенные гематоксилином и эозином (**б, в, д**), и толуидиновым синим (**а, г, е**)

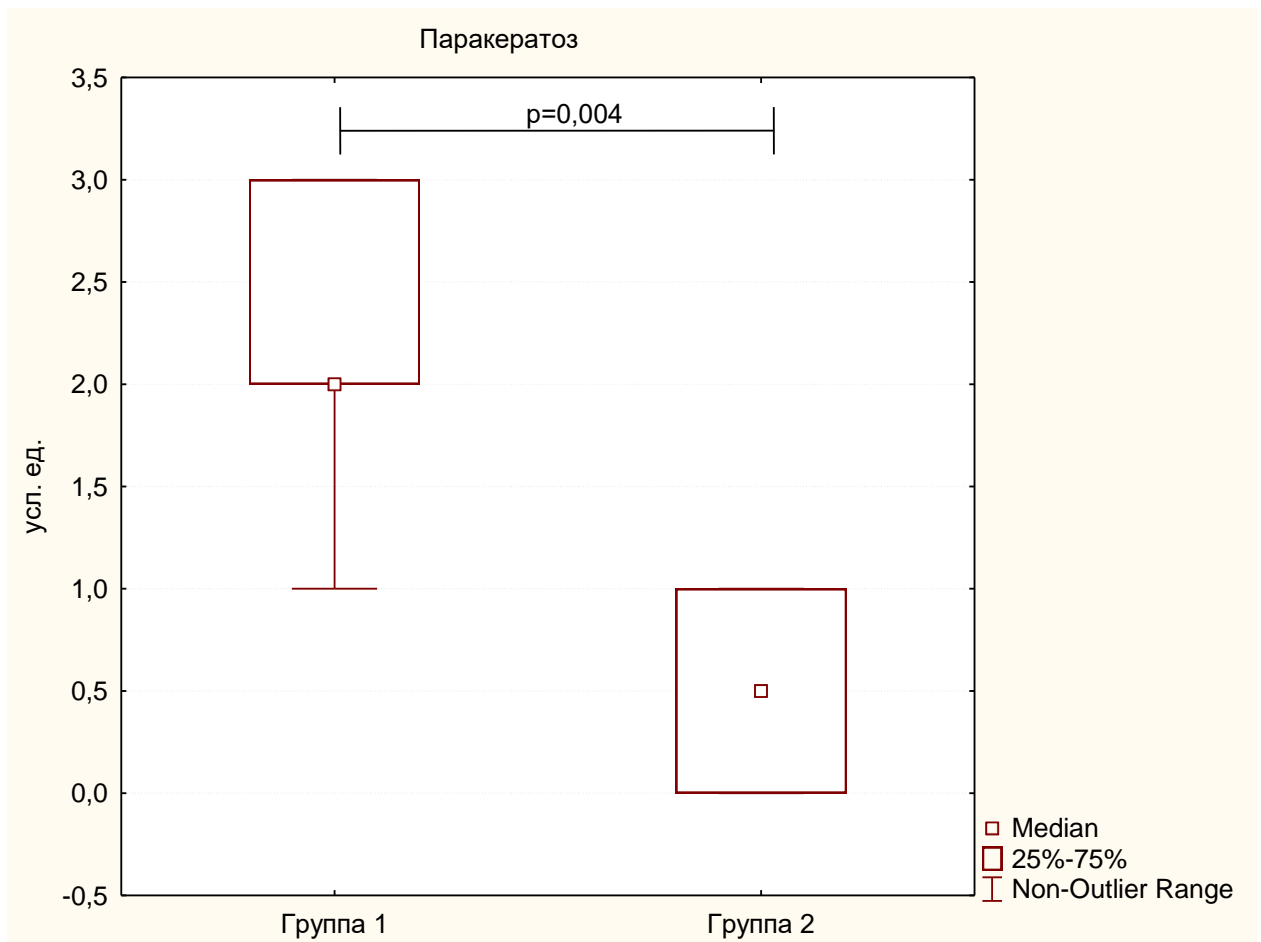


Рисунок 20 – Выраженность паракератоза в баллах. Данные представлены в виде Me (25%;75%), p – статистически значимые различия (критерий Манна – Уитни)

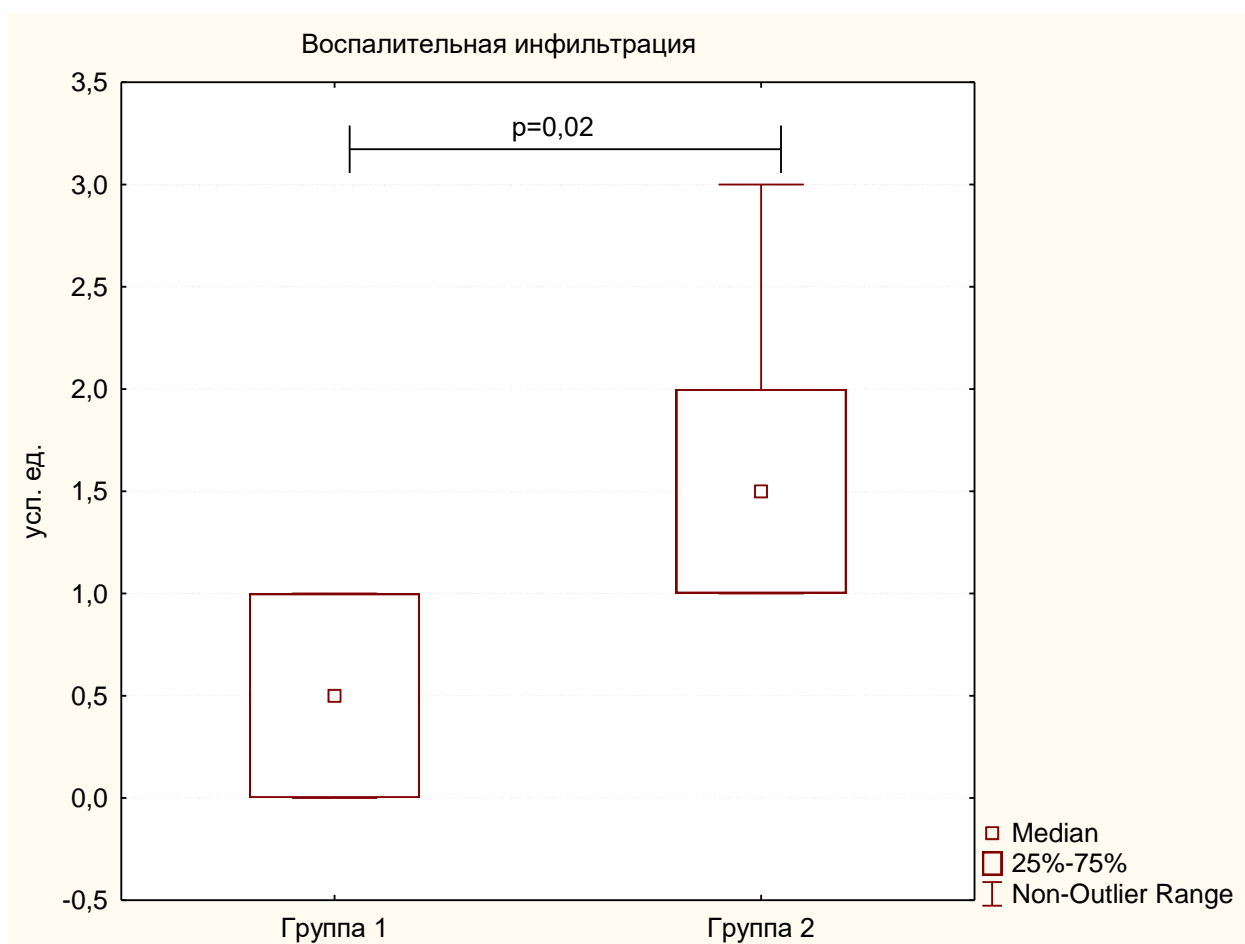


Рисунок 21 – Выраженность воспалительной инфильтрации в баллах. Данные представлены в виде Me (25%; 75%), p – статистически значимые различия (критерий Манна – Уитни)

В группе с использованием субэпителиальных соединительнотканых трансплантатов паракератоз выражен в большей степени, чем в группе с использованием объемностабильной пористой коллагеновой матрицы, но выявлена менее значительная инфильтрация соединительной ткани.

Таблица 12 – Балльная оценка выраженности паракератоза и воспалительной инфильтрации в группе 1 (ауто трансплантаты) и 2 (объемностабильная пористая коллагеновая матрица). Данные представлены в виде Me (25%;75%), p – статистически значимые различия, критерий Манна – Уитни

	Группа 1 (n = 12)	Группа 2 (n = 12)	Статистически значимые различия (p < 0,05)
Паракератоз (усл. ед.)	1,5 (1,0–2,0)	0,5 (0,0–1,0)	0,004
Воспалительная инфильтрация (усл. ед.)	0,5 (0,0–1,0)	2,0 (2,0–3,0)	0,02

Гистологическая характеристика отдельных образцов исследуемых групп

Таблица 13 – Гистологическая характеристика образцов из группы аутооттрансплантата, окрашенных гематоксилином и эозином

<i>Номер образца</i>	<i>Описание образца</i>
Субэпителиальный соединительнотканый трансплантат 1,7	Эпителиальный покров – многослойный плоский эпителий. Клетки поверхностного и промежуточного слоев без особенностей, в базальном слое овальные эпителиальные клетки, ориентированные перпендикулярно по отношению к базальной пластинке, собственная пластинка слизистой оболочки – рыхлая волокнистая соединительная ткань, клеточные элементы – фибробласты, фиброциты, единичные лимфоциты, гистиоциты. Сосуды с периваскулярной инфильтрацией лимфоцитами и гистиоцитами
Субэпителиальный соединительнотканый трансплантат 2, 9	Эпителиальный покров – многослойный плоский эпителий. Выражен паракератоз, воспалительной инфильтрации нет, упорядоченные коллагеновые волокна. Клетки поверхностного и промежуточного слоев без особенностей, в базальном слое овальные эпителиальные клетки, ориентированные перпендикулярно по отношению к базальной пластинке, собственная пластинка слизистой оболочки – рыхлая волокнистая соединительная ткань, клеточные элементы – фибробласты, фиброциты, единичные лимфоциты, гистиоциты
Субэпителиальный соединительнотканый трансплантат 3, 10	Тангенциально ориентированный срез, паракератоз, уплощенный эндотелий микроциркуляторного русла, воспалительной инфильтрации нет. Эпителиальный покров – многослойный плоский эпителий. Клетки поверхностного и промежуточного слоев без особенностей, в базальном слое овальные эпителиальные клетки, ориентированные перпендикулярно по отношению к базальной пластинке, собственная пластинка слизистой оболочки – рыхлая волокнистая соединительная ткань, клеточные элементы – фибробласты, фиброциты, единичные лимфоциты, гистиоциты
Субэпителиальный соединительнотканый трансплантат 4, 11	Паракератоз, в сосочковом слое дермы рыхлая волокнистая соединительная ткань, много сосудов микроциркуляторного русла с уплощенным эндотелием, в подлежащих отделах собственной пластинки слизистой оболочки очаговая инфильтрация из лимфоцитов и гистиоцитов. В глубоких отделах слизистой оболочки крупные глыбы эозинофильных масс, окруженные волокнами без признаков воспалительной инфильтрации. В зоне соединительной ткани, прилежащей к этой массе – очаговая гомогенизация коллагеновых волокон, скудная воспалительная инфильтрация из лимфоцитов и гистиоцитов. Отдельные фрагменты с явлениями кальцификации, где включения имеют насыщенный темно-фиолетовый цвет
Субэпителиальный соединительнотканый трансплантат 5, 8	Паракератоз, рыхлая волокнистая соединительная ткань, разнонаправленный ход коллагеновых волокон, много сосудов микроциркуляторного русла с уплощенным эндотелием, фибробласты, фиброциты, единичные лимфоциты по ходу соединительной ткани
Субэпителиальный соединительнотканый трансплантат 6, 12	Паракератоз, группы упорядоченных коллагеновых волокон, скудная периваскулярная инфильтрация. Клетки поверхностного и промежуточного слоев без особенностей, в базальном слое овальные эпителиальные клетки, ориентированные перпендикулярно по отношению к базальной пластинке, собственная пластинка слизистой оболочки – рыхлая волокнистая соединительная ткань, клеточные элементы – фибробласты, фиброциты, единичные лимфоциты, гистиоциты

Таблица 14 – Гистологическая характеристика образцов из группы аутотрансплантата, окрашенных толуидиновым синим

<i>Номер образца</i>	<i>Описание образца</i>
Субэпителиальный соединительнотканый трансплантат 1–3,6–12	Тучных клеток нет
Субэпителиальный соединительнотканый трансплантат 4, 5	Несколько тучных клеток

Таблица 15 – Гистологическая характеристика образцов из группы объемностабильной пористой коллагеновой матрицы, окрашенных гематоксилином и эозином

<i>Номер образца</i>	<i>Описание образца</i>
Объемностабильная пористая коллагеновая матрица 1,7	В препарате обрывок грубой волокнистой соединительной ткани без органо-специфических признаков. Пучки коллагеновых волокон имеют упорядоченный ход, среди них определяются сосуды – артерии, вены с очаговой скудной лимфоидно-гистиоцитарной инфильтрацией
Объемностабильная пористая коллагеновая матрица 2, 5, 8, 12	Тангенциально ориентированный срез, эпителиальный покров – многослойный плоский эпителий с явлениями паракератоза в поверхностных отделах. Клетки поверхностного и промежуточного слоев без особенностей, в базальном слое овальные эпителиальные клетки, ориентированные перпендикулярно по отношению к базальной пластинке, собственная пластинка слизистой оболочки – рыхлая волокнистая соединительная ткань, клеточные элементы – фибробласты, фиброциты, единичные лимфоциты, гистиоциты. В одном из участков очаговая лимфоидно-гистиоцитарная инфильтрация. В подслизистой основе – отек рыхлой волокнистой соединительной ткани, очаговая инфильтрация лимфоцитов и гистиоцитов, небольшая примесь эритроцитов в этой зоне
Объемностабильная пористая коллагеновая матрица 3, 10	Тангенциально ориентированный срез, глубокие отделы – скопления сосудов – артериол и вен со скудной диффузной воспалительной инфильтрацией по их ходу. Паракератоз не выявлен
Объемностабильная пористая коллагеновая матрица 4, 11	Тангенциально ориентированный срез, по ходу сосудов значительная воспалительная инфильтрация

Таблица 16 – Гистологическая характеристика образцов из группы объемностабильной пористой коллагеновой матрицы, окрашенных толуидиновым синим

<i>Номер образца</i>	<i>Описание образца</i>
Объемностабильная пористая коллагеновая матрица 1–5, 7, 9–12	Тучных клеток нет
Объемностабильная пористая коллагеновая матрица 6, 8	Несколько тучных клеток

3.3.2. Результаты полимеразной цепной реакции в режиме реального времени

Экспрессия мРНК *IL-4*, *IL-10*, *IL-6*, *IL-12b*, *IL-1 β* , *MMP9* в исследуемых образцах не выявлена.

Выявлены различия между группами с использованием субэпителиальных соединительнотканых трансплантатов (А) и объемностабильными пористыми коллагеновыми матрицами (Ф) по экспрессии *TNF α* , *MMP2*, *TIMP2* (Таблица 17).

Таблица 17– Уровень экспрессии генов в десне человека. Данные представлены в виде Me (25%;75%), p – статистическая значимость различий, критерий Манна – Уитни

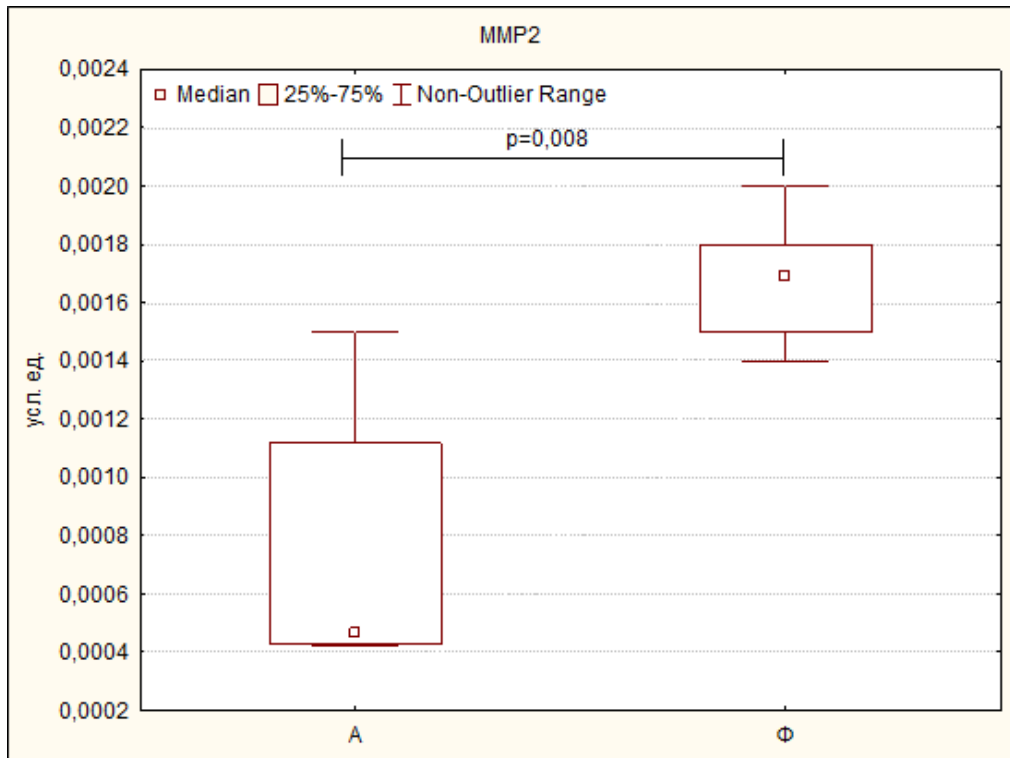
Усл. ед.	<i>TNFα</i>	<i>MMP2</i>	<i>TIMP1</i>	<i>TIMP2</i>
Группа А	0,005 (0,002–0,005)	0,0005 (0,0004–0,001)	0,26 (0,08–0,44)	0,35 (0,09–0,74)
Группа Ф	0,013 (0,009–0,015)	0,0017 (0,0015–0,0018)	0,40 (0,31–0,56)	1,13 (0,6–1,15)
p – статистически значимые различия между группами А и Ф	0,10	0,008	0,6	0,024

Показано, что экспрессия *MMP2* была статистически значимо выше в группе объемностабильной пористой коллагеновой матрицей (Рисунок 22).

Уровень экспрессии *TIMP1* в сравниваемых группах не различался (Рисунок 23).

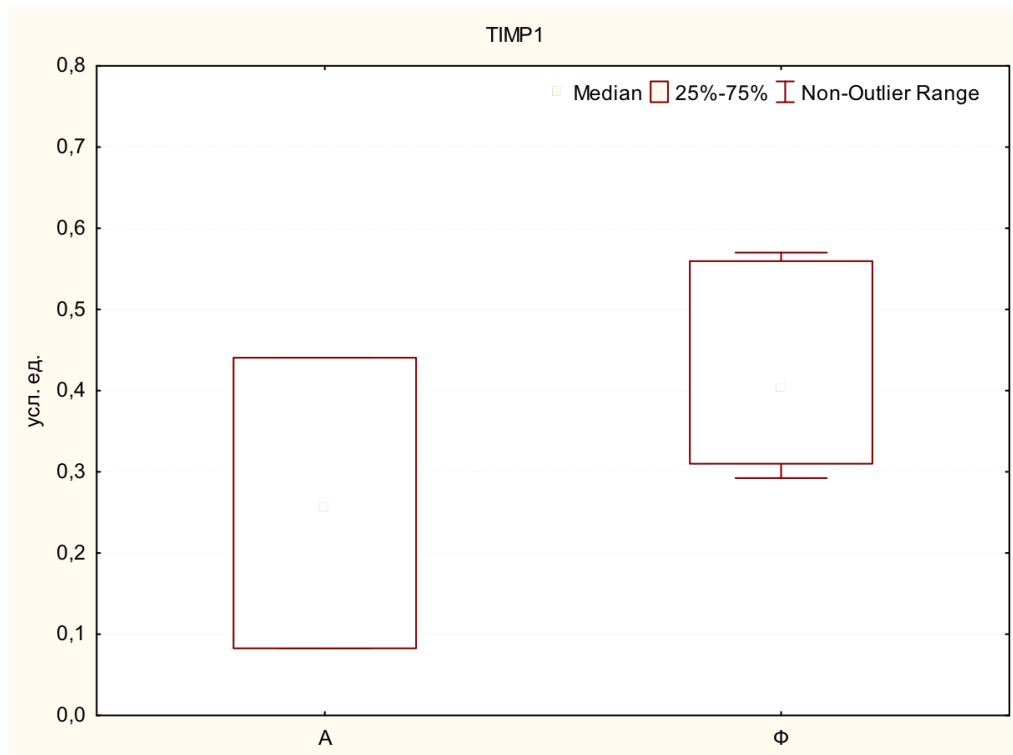
Выявлены различия между группами субэпителиальных соединительнотканых трансплантатов и объемностабильными пористыми коллагеновыми матрицами по экспрессии *TIMP2* (Рисунок 24).

Показано, что экспрессия *TIMP2* была статистически значимо выше в группе Ф. Различия между группами субэпителиальных соединительнотканых трансплантатов и объемностабильными пористыми коллагеновыми матрицами по экспрессии *TNF α* не выявлены (Рисунок 25).



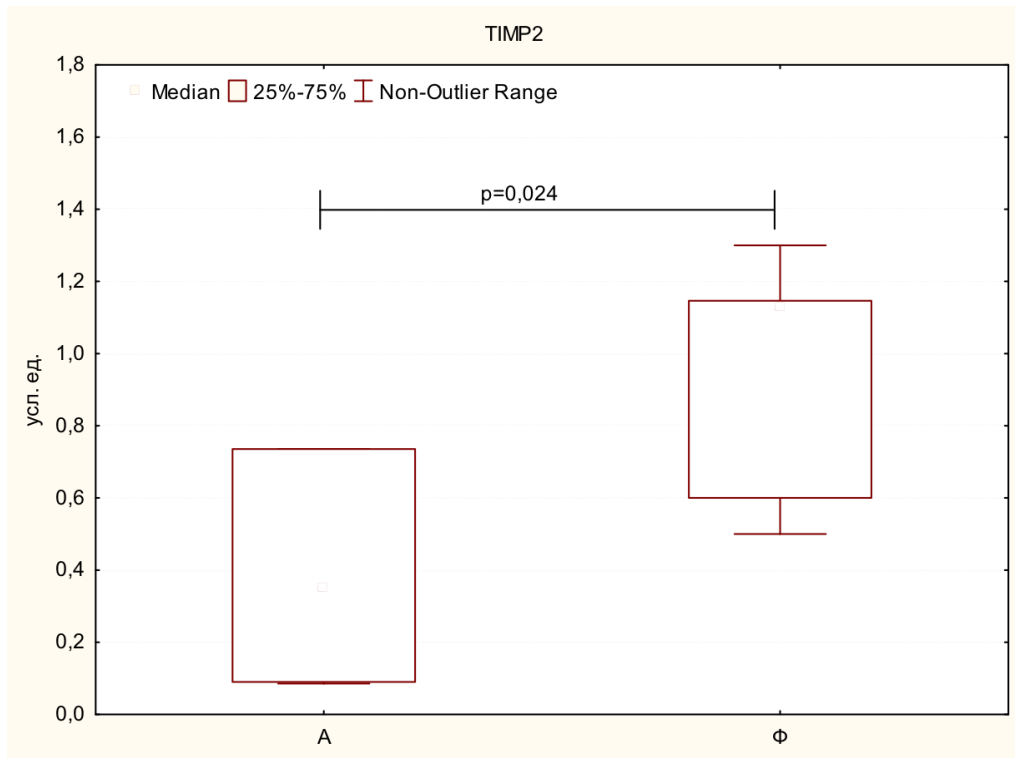
Примечание – Данные представлены в виде Me (25%;75%), p – статистическая значимость различий, критерий Манна – Уитни

Рисунок 22 – Различия в экспрессии *MMP2* между группами А и Ф



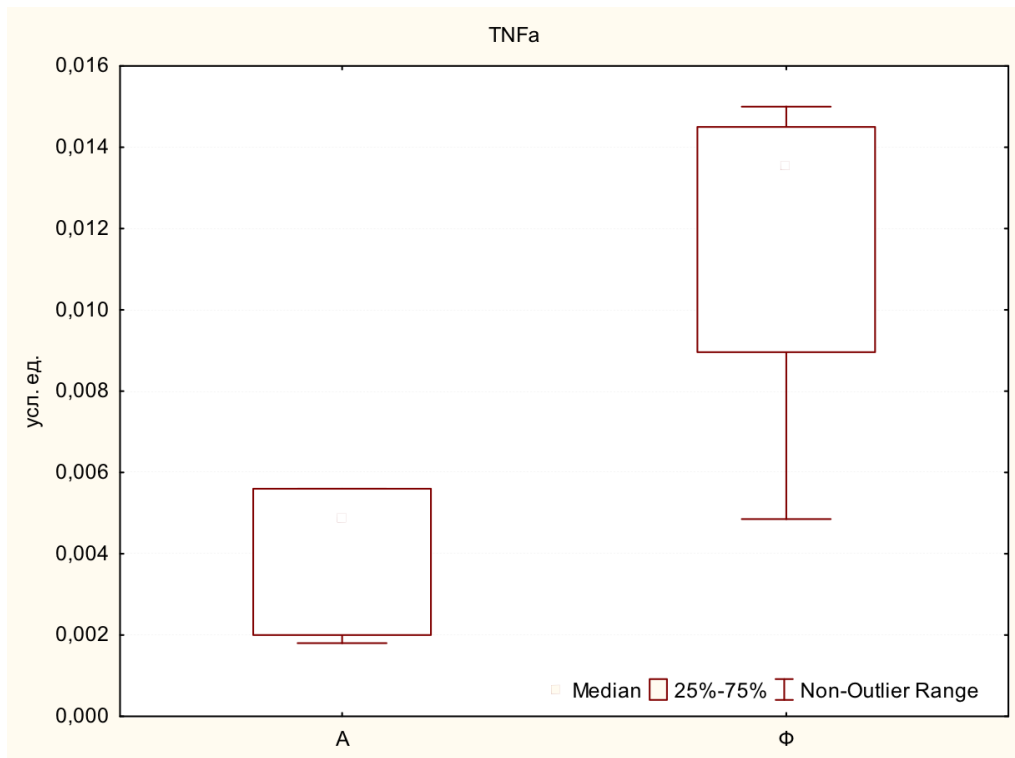
Примечание – Данные представлены в виде Me (25%;75%)

Рисунок 23 – Экспрессия *TIMP1* в группах А и Ф



Примечание – Данные представлены в виде Me (25%;75%), p – статистическая значимость различий, критерий Манна – Уитни

Рисунок 24 – Различия в экспрессии *TIMP2* между группами А и Ф



Примечание – Данные представлены в виде Me (25%;75%)

Рисунок 25 – Различия в экспрессии *TNFα* между группами А и Ф

3.3.3. Результаты микробиологического исследования влияния резидентной флоры полости рта на процессы резорбции коллагеновых материалов

Взвешивание материалов показало следующие тенденции. Во-первых, материалы обладали разной способностью к смачиванию. Так объемностабильная пористая коллагеновая матрица обладала $(94 \pm 10)\%$ -й смачиваемостью, 3D коллагеновый матрикс – $(94 \pm 16)\%$ -й, высушенная мембрана с сохраненным коллагеном – $(76 \pm 16)\%$ -й. Во-вторых, масса пропитанных средой и бактериями материалов снижалась с 7-х по 21-е сутки в процессе культивирования. Так, по сравнению с 7-м к 21-м суткам потери в массе материалов составили для объемностабильной пористой коллагеновой матрицы – 34%-й смачиваемостью, 3D коллагенового матрикса – 28%-й, высушенной мембраны с сохраненным коллагеном – 29%-й (Рисунок 26).

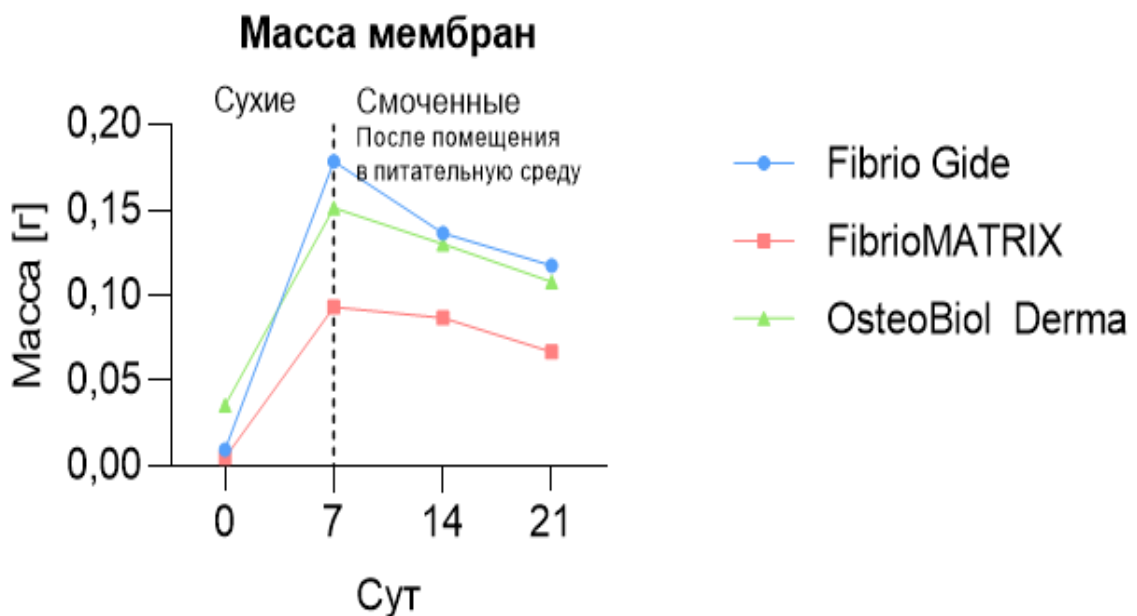


Рисунок 26 – Изменения массы исследуемых материалов после помещения в питательные среды и культивировании в присутствии микроорганизмов, моделирующих нормальную биоплёнку во рту

Количество высеваемых микроорганизмов из исследуемых материалов сначала увеличивалось к 7-м суткам и достигло максимальных значений. После этого к 14-м и 21-м суткам наблюдалась тенденция к снижению количества жизнеспособных микроорганизмов. К 14-му дню наблюдалось значительное уменьшение количества жизнеспособных микроорганизмов всех четырех видов микроорганизмов.

Это связано с уменьшением количества питательного субстрата, а также с вырабатываемыми веществами в процессе жизнедеятельности микроорганизмов, которые могут препятствовать их дальнейшему росту и развитию. Как показывают количественные данные по содержанию микроорганизмов к 21-му дню исследования все представители микрофлоры практически полностью утратили жизнеспособность. При этом можно так же говорить о том, что сам по себе коллагеновый материал не является питательным субстратом для размножения микроорганизмов так как не содержит необходимых для их роста веществ.

Полученные в ходе этого исследования данные демонстрируют, что сами по себе коллагеновые материалы не являются питательной средой для размножения микроорганизмов (Рисунок 27).

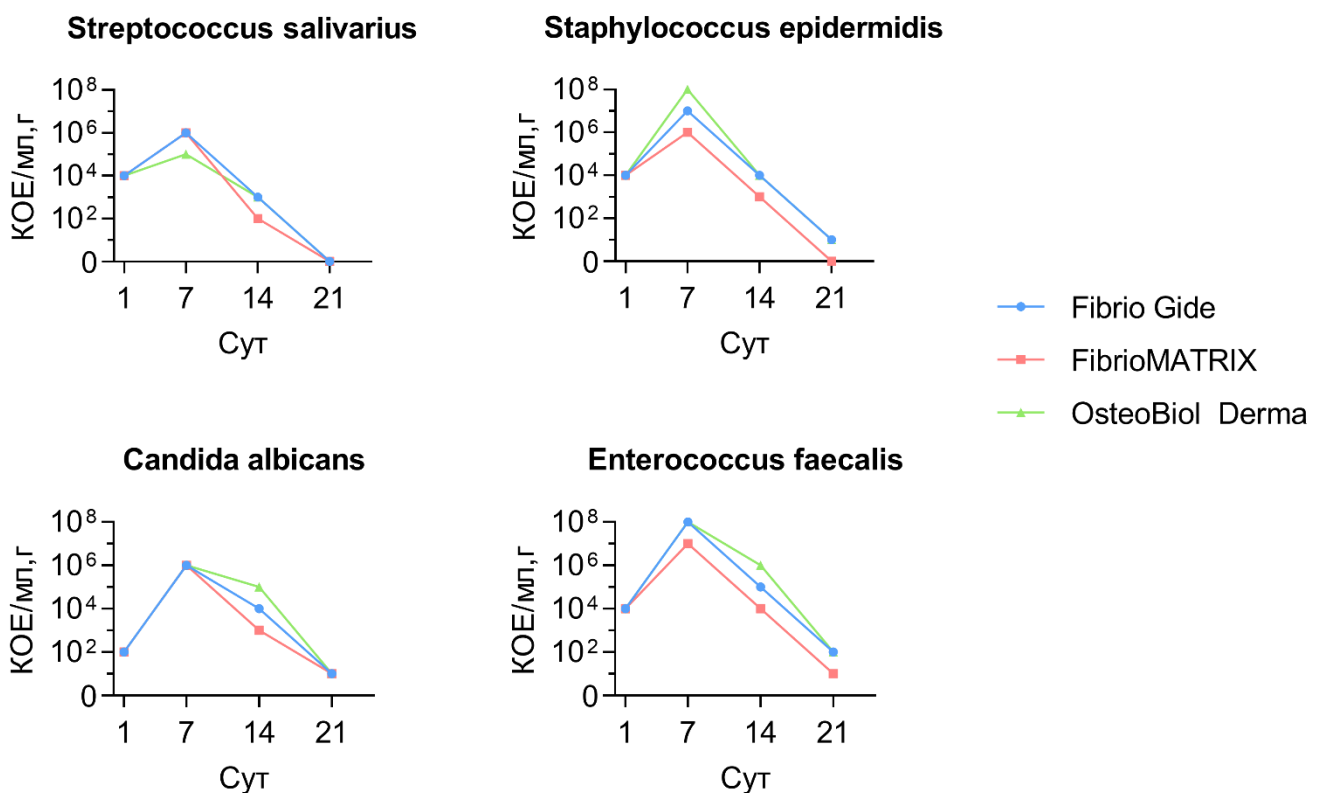


Рисунок 27 – Изменения количественного содержания микроорганизмов в исследуемых материалах после помещения в питательные среды и культивировании в присутствии микроорганизмов, моделирующих нормальную биоплёнку во рту

Оценка деградации материалов с помощью гистологической техники

После 1-х суток культивирования в присутствии микроорганизмов исследование свойств коллагеновых материалов показало следующее. В процессе нарезки

на микротоме структура объемностабильной пористой коллагеновой матрицы и 3D коллагенового матрикса повреждались и выкрашивались с ножа. В тоже время высушенная мембрана с сохраненным коллагеном сохраняла свою плотную структуру, что косвенно подтверждают ранее полученные результаты о смачиваемости (Рисунок 28). Уже на 1-е сутки окраска по Массону позволила выявить наличие в объемностабильной пористой коллагеновой матрице и высушенной мембране с сохраненным коллагеном продуктов денатурации коллагена. При окраске пикросириусом было выявлено нарушение плотности структуры коллагена по периферии волокон всех материалов, что проявлялось в виде слабого зелёного свечения.

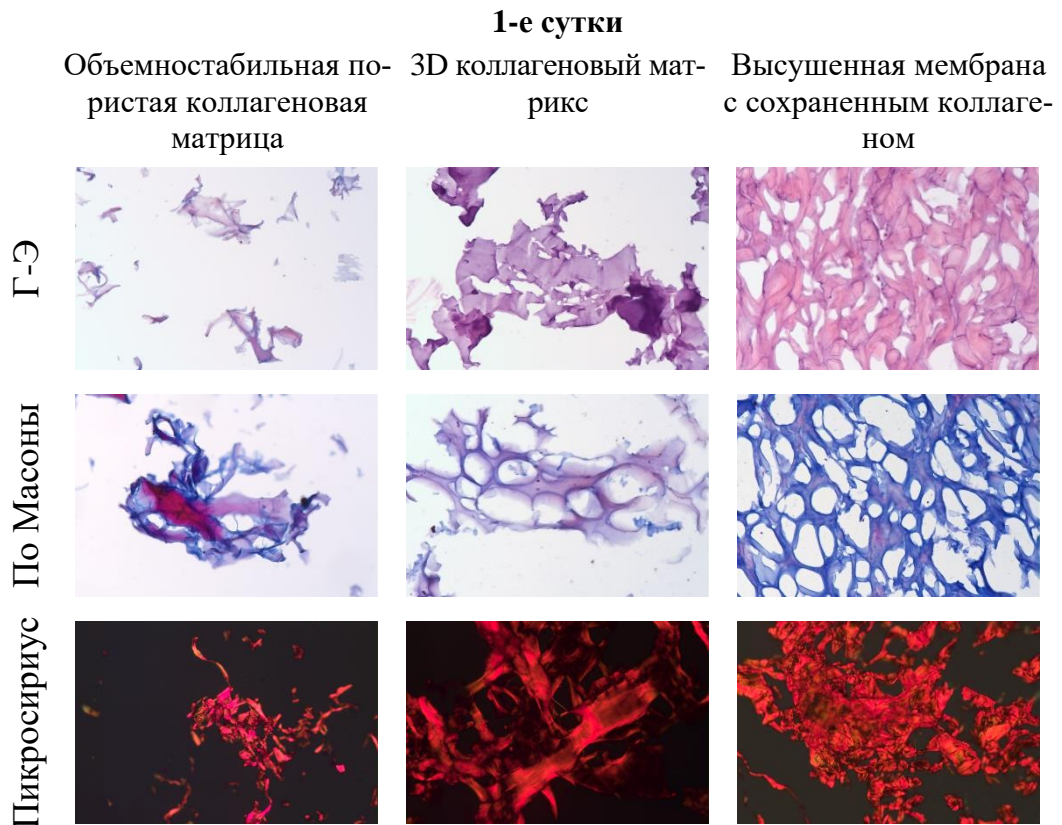


Рисунок 28 – Структура исследуемых материалов после 1-х суток культивирования в присутствии микроорганизмов

К 7-м суткам также отмечалось нарушение целостности структур коллагеновых материалов объемностабильной пористой коллагеновой матрицы и 3D коллагенового матрикса и сохранение её у высушенной мембраны с сохраненным коллагеном. Наибольшее заселение микроорганизмами визуально было определено

внутри объемностабильной пористой коллагеновой матрицы. В высушенной мембране с сохраненным коллагеном и 3D коллагеновой матрице заселение визуально было ниже (Рисунок 29). На 7-е сутки выраженных отличий в деградации материалов от 1-х суток выявлено не было.

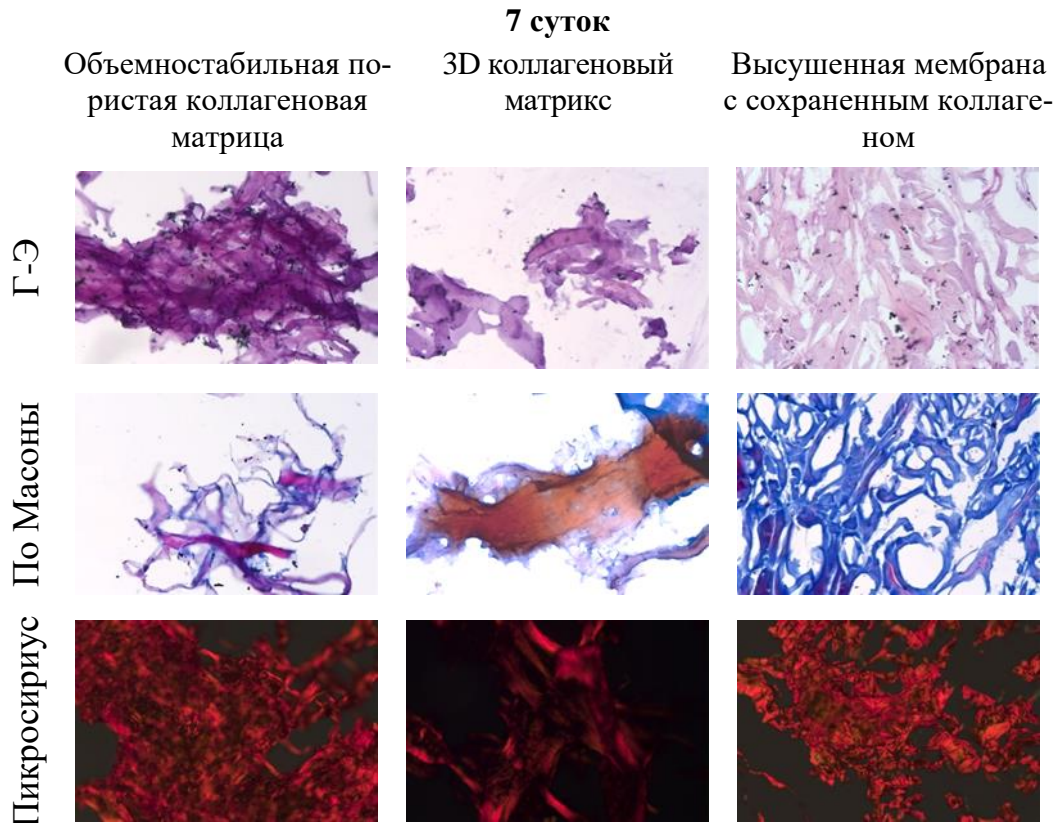


Рисунок 29 – Структура исследуемых материалов после 7 суток культивирования в присутствии микроорганизмов

К 14-м суткам заселение материалов микроорганизмами, собирающимися в колонии, визуально начинало снижаться (Рисунок 30), что ранее было подтверждено при проведении посевов. Структура объемностабильной пористой коллагеновой матрицы и 3D коллагенового матрикса не претерпела выраженных изменений по сравнению с 1-ми и 7-ми сутками, в то время как в материале высушенной мембране с сохраненным коллагеном было обнаружено снижение пористости за счёт набухания волокон. На препаратах, окрашенных пикросириусом видны продолжающиеся процессы дезорганизации коллагеновых структур.

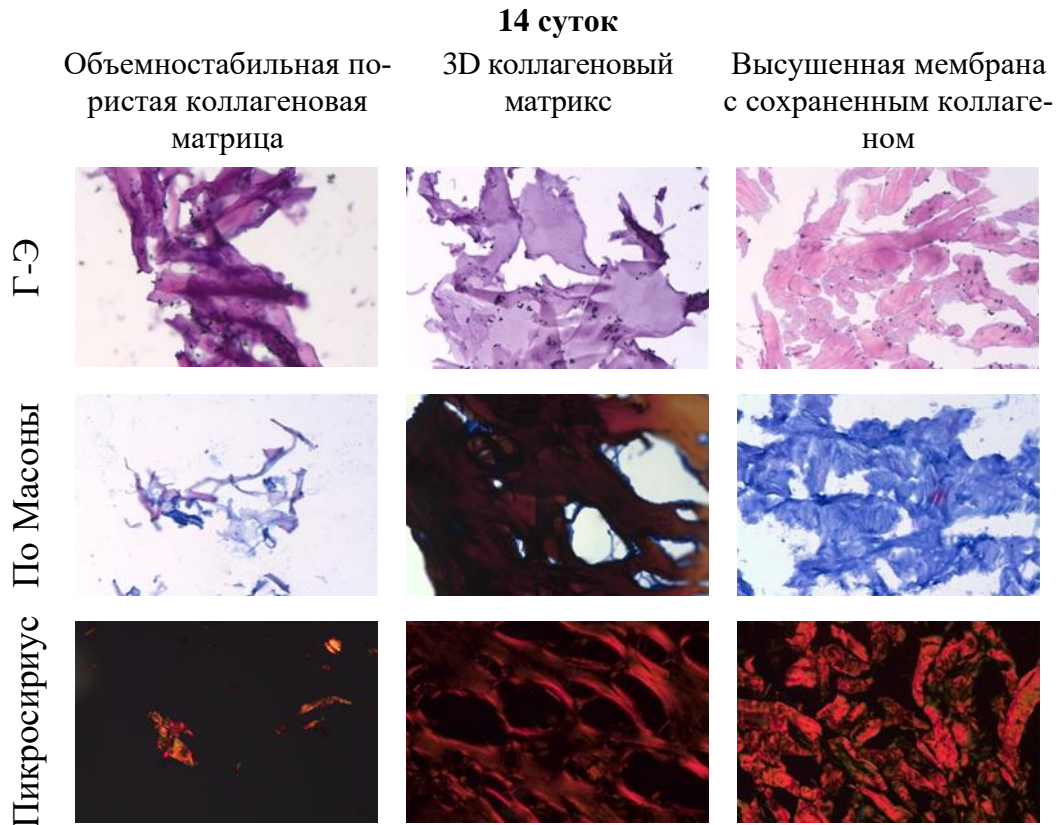


Рисунок 30 – Структура исследуемых материалов после 14 суток культивирования в присутствии микроорганизмов

К 21-м суткам наблюдали существенные визуальные изменения. Так, количество микроорганизмов резко снизилось (Рисунок 31). Это также подтверждали результаты посевов.

Наблюдалось набухание и распад материалов 3D коллагенового матрикса и высушенной мембраны с сохраненным коллагеном, что ещё к 14-м суткам не было так явно выражено.

При окраске пикросириусом зелёное свечение при поляризованной микроскопии полностью исчезло, образовав тёмные контуры, что свидетельствует о полном разрушении структуры коллагена.

При этом материал объемностабильной пористой коллагеновой матрицы к 21-м суткам сохранял волокнистую структуру и был менее подвержен изменениям структуры.

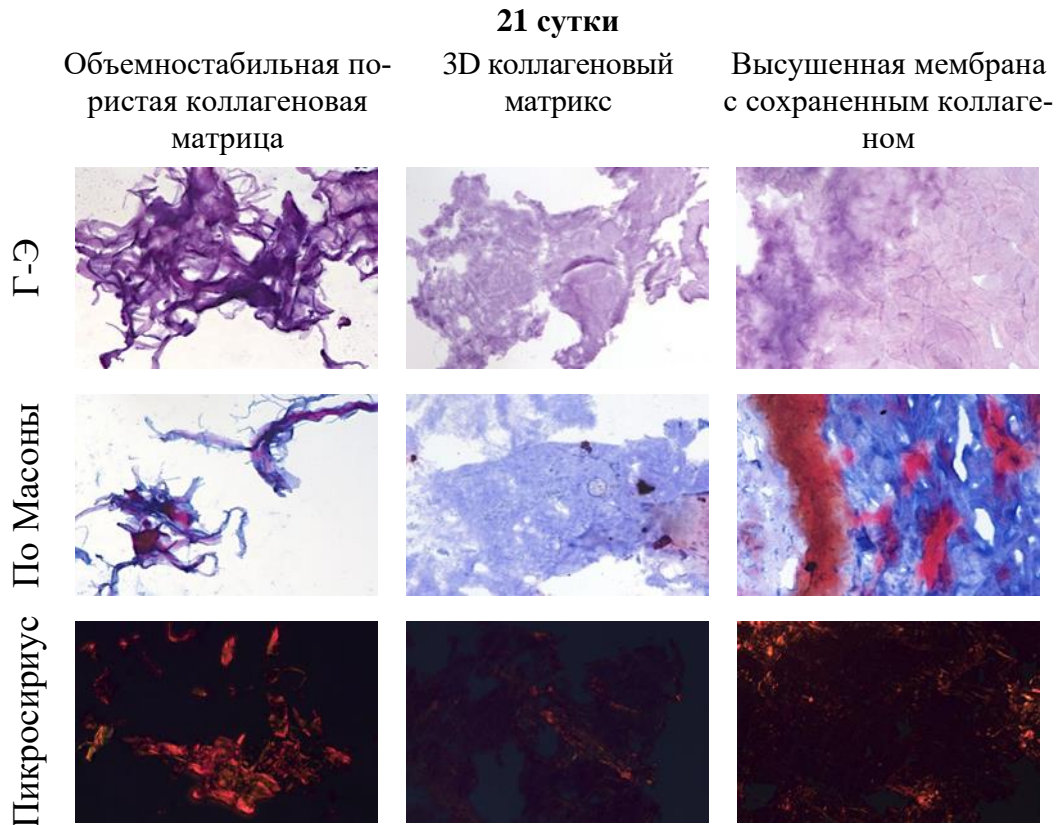


Рисунок 31 – Структура исследуемых материалов после 21 суток культивирования в присутствии микроорганизмов

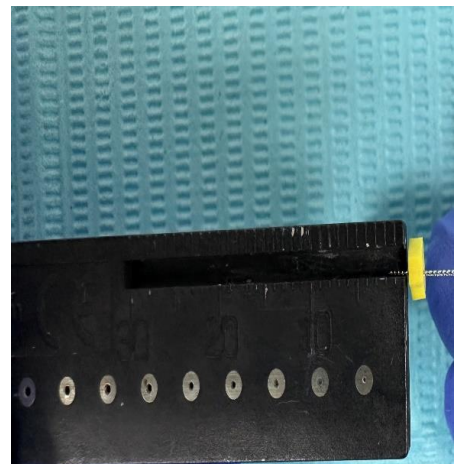
3.4. Клинические примеры

Клинический пример № 1

Пациент А., 35 лет, группа 1. Объективно: толщина кератинизированной десны перед увеличением – 1,8 мм. Пациентке проведена аугментация мягких тканей с помощью субэпителиального соединительнотканного трансплантата на этапе имплантации.



а

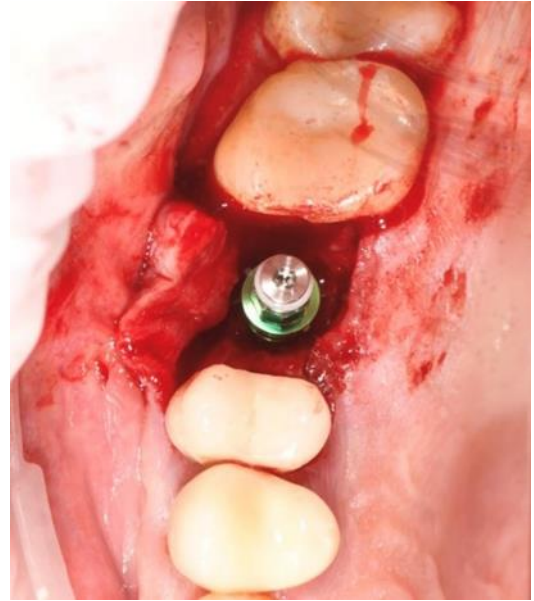


б



В

Примечание – Под инфильтрационной анестезией Sol. Articaini – 1,7ml–4% (1:100000), проведен линейный разрез лезвием 15С по середине альвеолярного гребня в области зуба 26, отслоен слизисто-надкостничный лоскут, сформировано ложе для установки имплантата



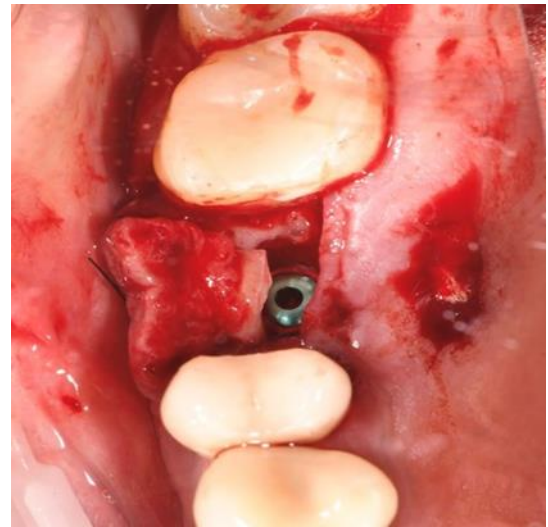
Г

Примечание – Установлен имплантат Osstem 4,5×8,5 с торком 30 Н/см, установлена винт-заглушка



Д

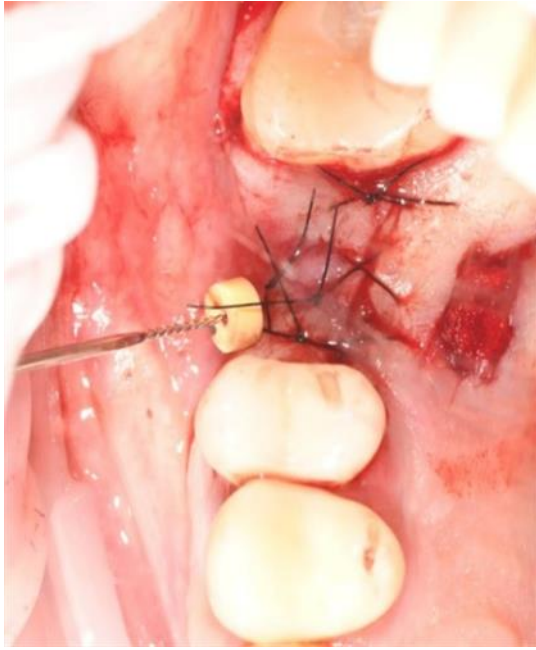
Примечание – Под инфильтрационной анестезией Sol. Articaini – 1,7ml–4% (1:100000), провели забор соединительнотканного трансплантата в области неба на верхней челюсти, новым лезвием скальпеля 15С был обработан трансплантат до необходимых размеров и толщины и деэпителизирован



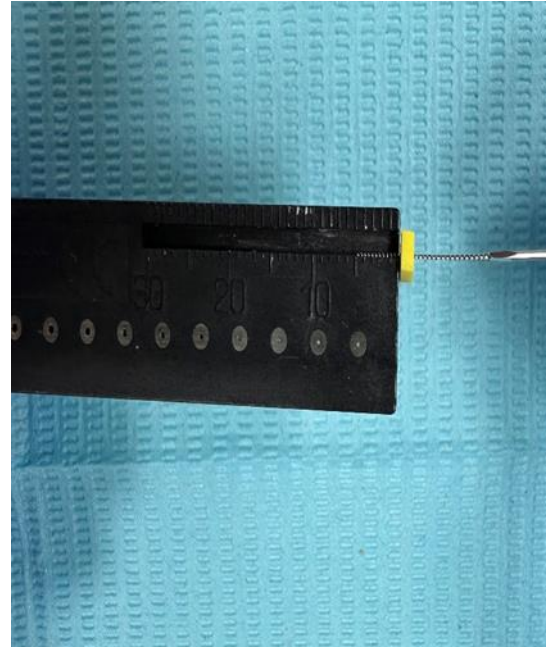
е

Примечание – Трансплантат был уложен вестибулярно под слизисто-надкостничный лоскут в области имплантата, фиксирован узловыми швами нерезорбируемой нитью Prolene 6-0 к слизисто-надкостничному лоскуту

Рисунок 32 – Слизисто-надкостничный лоскут уложен на место и ушит без натяжения нитью Prolene 6-0 (а). Толщина кератинизированной десны после увеличения ее объема в день операции составляла 5 мм (б)



а

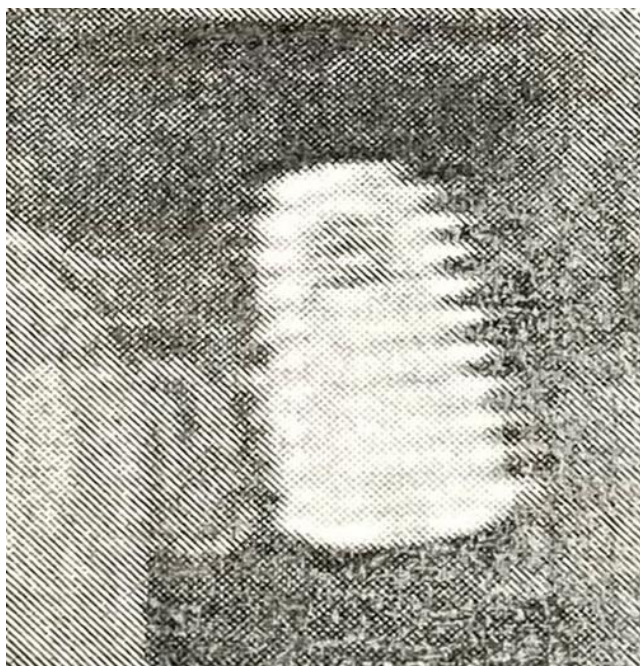


б

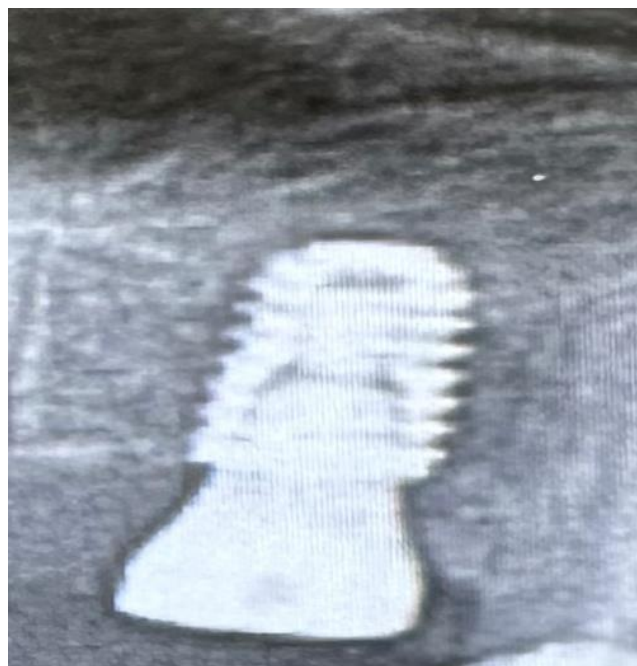


в

Рисунок 33 – Вид после 8 месяцев после этапа протезирования



а



б



в

Рисунок 34 – Рентгеновские снимки на этапе установки имплантата (а), на этапе установки ФДМ (б), через 12 месяцев после этапа протезирования (в)

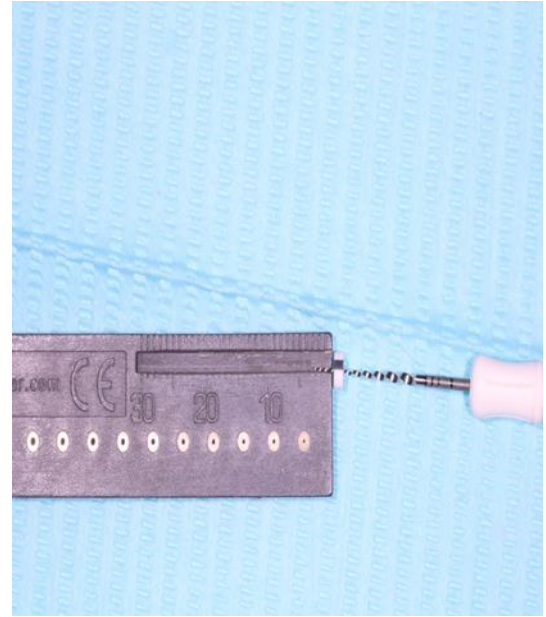
Клинический пример № 2

Пациентка Б., 27 лет, группа 2. Объективно: толщина кератинизированной десны перед увеличением объема тканей составляла 1,9 мм. Пациентке проведена

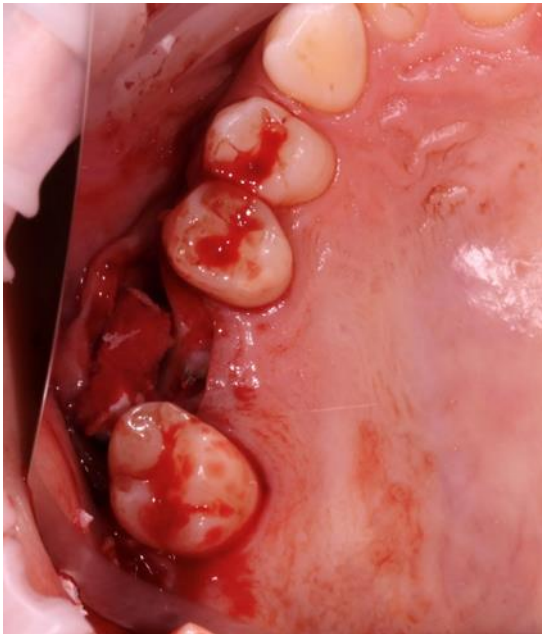
аугментация мягких тканей с помощью объемностабильной пористой коллагеновой матрицей на этапе имплантации.



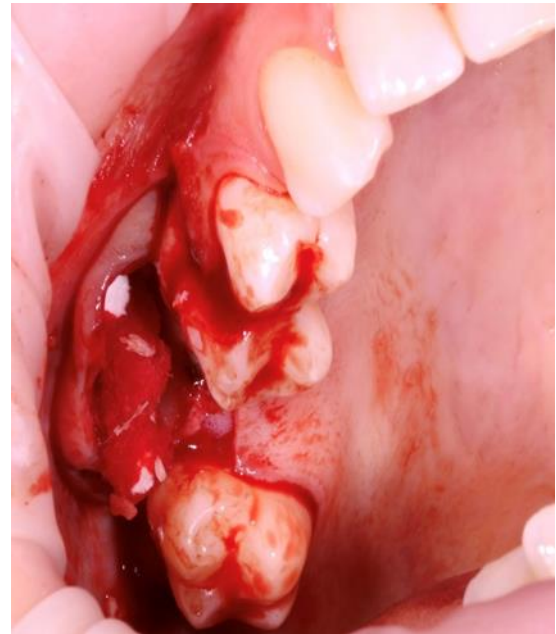
а



б



в



г

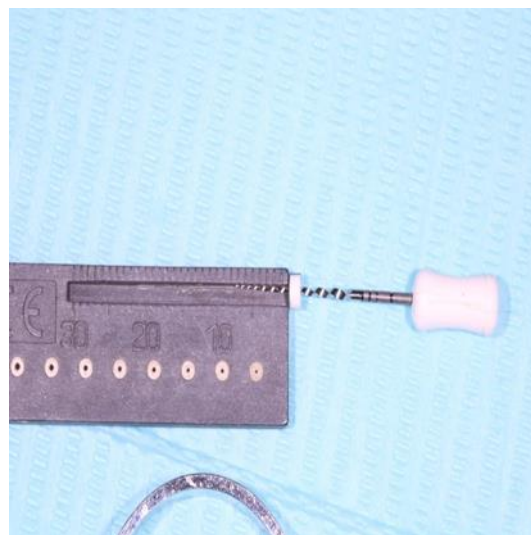
Примечание – Под инфильтрационной анестезией Sol. Articaini – 1,7ml–4% (1:100000), проведен линейный разрез лезвием 15С по середине альвеолярного гребня в области зуба 1.6, отслоен слизисто-надкостничный лоскут, сформировано ложе для установки имплантата, установлен имплантат Straumann 4,1* 10, с торком 30 Н/см, установлена заглушка

Примечание – Объемностабильная пористая коллагеновая матрица новым лезвием скальпеля 15С обработана по необходимой толщине, и несколько большего размера величины дефекта, смочена физиологическим раствором и уложена вестибулярно под слизисто-надкостничный лоскут

Рисунок 35 – Толщина кератинизированной десны после операции составляла 8 мм



а



б

Рисунок 36 – Вид на этапе установки формирователя десневой манжеты



а

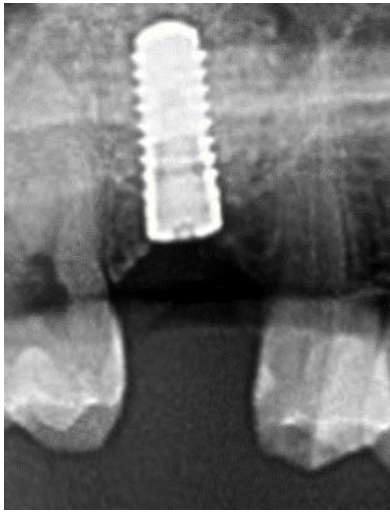


б

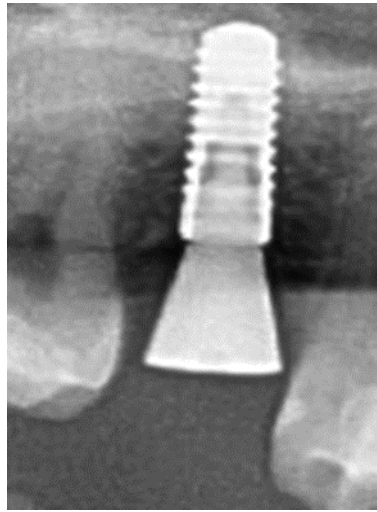


в

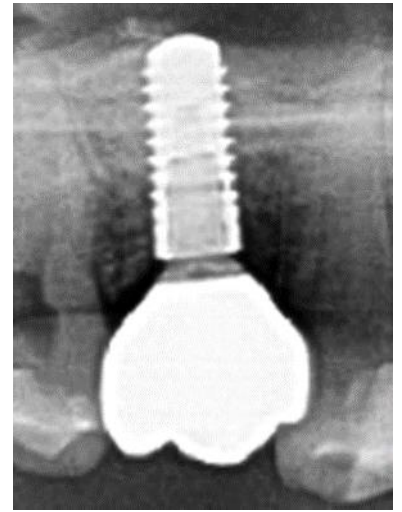
Рисунок 37 – Вид через 4 месяца (а, б) и 8 месяцев (в) после протезирования



а



б



в

Рисунок 38 – Рентгеновские снимки на этапе установки имплантата (**а**), на этапе установки ФДМ (**б**), через 12 месяцев после этапа протезирования (**в**)

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Отсутствие прикрепленной кератинизированной десны вокруг дентальных имплантатов увеличивает восприимчивость периимплантных тканей к альтерации, вызванной бактериальной биопленкой (Frizzera F., 2019) [98].

Последствия отсутствия адекватной кератинизированной десны вокруг зубов и имплантатов широко изучались на протяжении десятилетий (Zweers J., Thomas R., Slot D. et al., 2014; Chiu Y. W., 2015, Deeb J. G., 2018) [203, 78, 91].

Наличие здоровой прикреплённой десны на границе раздела мягких тканей зуба и имплантата коррелирует с долгосрочным успехом, эстетикой и стабильностью работы (Буланов С. И., 2017) [14]. Широкие зоны ороговевшей десны могут привести к увеличению сопротивления силам жевания (Bougi Jr. A., 2008) [69].

Выше сказанное указывает на то, что имплантаты, не окруженные кератинизированной десной, более склонны к накоплению налета и развитию рецессии мягких тканей, несмотря на адекватную гигиену полости рта и поддерживающей пародонтальной терапии (Rossuzzo M., 2016) [153].

В следствие этого первоочередной задачей на этапе имплантологического лечения является устранение дефицита прикреплённой кератинизированной десны, если таковые имеются, так как это чревато вышеуказанными осложнениями.

Существует несколько путей решения этой проблемы, хотя использование аутотрансплантатов (субэпителиальных соединительнотканых трансплантатов) для увеличения мягких тканей в настоящее время является «золотым стандартом», однако, получение аутотрансплантатов не всегда представляется возможным ввиду таких факторов, как ограниченность объёма забора трансплантатов, дополнительное операционное поле в полости рта, что сопровождается усиленной болезненностью в послеоперационном периоде, возможными рисками осложнений, таких как кровотечение, некроз тканей в месте взятия трансплантата, в связи с этим нами в исследовании была изучена и использована в практике альтернатива субэпителиальному соединительнотканному трансплантату – увеличение мягких тканей с помощью объемностабильной пористой коллагеновой матрицы.

В ходе исследования по критериям включения и невключения в рамках клинической части исследования в попытке увеличения кератинизированной десны на этапе имплантологического лечения нами было прооперировано 66 человек в возрасте 24–45 лет, все пациенты были разделены на 2 группы методом случайной выборки.

В первой группе (группа контроля) пациентам проводилась операция по аугментации мягких тканей с помощью ССТ (субэпителиальный соединительнотканый трансплантат) на этапе установки имплантата, во второй группе пациентам проводилась аугментация мягких тканей с помощью объемностабильной пористой коллагеновой матрицей на этапе установки имплантата.

Помимо сбора анамнеза жизни и здоровья, объективного обследования пациента, осмотра полости рта, определения гигиенического статуса, проведения рентгенологических методов обследования всем пациентам назначались такие методы исследования: измерение толщины прикрепленной кератинизированной десны, измерение времени операции, оценка болевого синдрома, оценка фибринозного налета, оценка степени вторичного кровотечения, количественная оценка приема НПВС.

Также на втором этапе имплантологического лечения (установка формирователей десневой манжеты) были взяты биоптаты десны мукотомом над винт-заглушкой десны в области ранее установленных имплантатов с целью проведения гистологических методов диагностики и полимеразной цепной реакции.

По результатам морфологического исследования показано, что, как в группе с использованием субэпителиального соединительнотканного трансплантата, так и с объемностабильной пористой коллагеновой матрицей эпителиальный покров представлен многослойным плоским эпителием с очаговыми явлениями паракератоза в поверхностных отделах, с воспалительной инфильтрацией. Клетки поверхностного и промежуточного слоев без особенностей, в базальном слое овальные эпителиальные клетки, ориентированные перпендикулярно по отношению к базальной пластинке. Собственная пластинка слизистой оболочки представлена рыхлой волокнистой соединительной тканью, клеточные элементы – фибробласты, фиброциты,

единичные лимфоциты, гистиоциты, сосуды с периваскулярной инфильтрацией лимфоцитами и гистиоцитами. В группе с использованием субэпителиального соединительнотканного трансплантата выявлены значительные явления паракератоза по сравнению с группой с использованием объемностабильной пористой коллагеновой матрицей, это подтверждается полуколичественной оценкой, что согласуется с гистологическими и морфометрическими методами исследованиями (Thoma D. S., 2010) [173], где биопсия в группе ССТ выявила относительно рыхлую сеть коллагеновых волокон с небольшим количеством воспалительных клеток. В некоторых образцах присутствовали скопления адипоцитов и небольшое количество железистых клеток. Васкуляризация наблюдалась во всех образцах с относительно большим количеством более мелких кровеносных сосудов, что также согласуется с известными исследованиями (Chappuis V., 2018) [82], где гистологически продемонстрированы хорошие результаты применения объемностабильной пористой коллагеновой матрицы. Через 90 дней остаточный образец объемностабильной пористой коллагеновой матрицы был полностью интегрирован в новообразованную соединительную ткань. Остаточный образец объемностабильной пористой коллагеновой матрицы состоял почти полностью из волокон с красными пятнами. Он состоял из фибробластов красных волокон. Количество кровеносных сосудов в остаточном образце объемностабильной пористой коллагеновой матрицы было уменьшено, лейкоциты были редкими, а многоядерные гигантские клетки отсутствовали. Кровеносные сосуды также присутствовали в новой коллагеновой матрице. Применение объемностабильной пористой коллагеновой матрицы продемонстрировало хорошую стабильность в течение шести различных временных точек в диапазоне от 0 до 90 дней заживления без патологических изменений тканей. 90-дневный гистологический образец демонстрирует возможную замену большей части матрикса новыми волокнами соединительной ткани (Ferrantino L., 2016) [99].

По результатам полимеразной цепной реакции в режиме реального времени показано, что как в группе субэпителиального соединительнотканного трансплантата, так и объемностабильной пористой коллагеновой матрицы уровни экспрессии генов провоспалительного цитокина *TNF α* и *TIMP1* не различались. Экспрессия

MMP2 и *TIMP2* была выше в группе объемностабильной пористой коллагеновой матрицы, что, вероятно, связано с процессами регенерации тканей.

Таким образом, использование объемностабильной пористой коллагеновой матрицы является достойной альтернативой субэпителиальным соединительнотканым трансплантатам, поскольку не вызывает развития выраженного воспаления и повышения экспрессии провоспалительного цитокина *TNF α* , а также способствует увеличению экспрессии генов, регулирующих процессы регенерации, это согласуется с известными исследованиями (Caballé-Serrano J., 2019) [81], где в результате проведения иммуногистохимического исследования было продемонстрировано, что объемностабильная пористая коллагеновая матрица вызвала короткую воспалительную фазу, за которой последовала быстрая интеграция в ткани.

В результате исследования были выявлены следующие различия: в материалах объемностабильной пористой коллагеновой матрицы и 3D-коллагенового матрикса с 1-х суток наблюдалось нарушение структуры: материалы теряли целостность, отмечалось значительное разволокнение. Тем не менее материал объемностабильной пористой коллагеновой матрицы сохранял основные черты своей структуры к окончанию 21-х суток, в то время как материал 3D-коллагенового матрикса и высушенная мембрана с сохраненным коллагеном сохраняли относительную целостность на протяжении всего исследования, однако к 21-м суткам их волокна мембраны значительно набухали и были подвержены деградации. При оценке микробной обсемененности образцов было выявлено, что объемностабильная пористая коллагеновая матрица более активно, по сравнению с другими мембранами, подвергалась обсеменению микроорганизмами, что согласуется с исследованиями Vallecillo C. и соавт. (2021) [187], где была изучена деградация трех матриксов с течением времени (объемностабильная пористая коллагеновая матрица, Mucograft и Mucoderm), их подвергали трем различным тестам на разложение: (1) гидролитическое разложение в фосфатном буферном растворе (PBS); (2) устойчивость к ферментам с использованием 0,25%-го раствора свиного трипсина; (3) устойчивость к бактериальной коллагеназе (*Clostridium histolyticum*) – при раз-

личных периодах погружения до 50 дней. Объемностабильная пористая коллагеновая матрица достигла высочайшей устойчивости ко всем проблемам деградации по сравнению с остальными матриксами.

При измерении толщины кератинизированной прикрепленной десны в первой группе средний показатель прироста был равен 1,5–2,5 мм, что согласуется с исследованиями А. В. Воробьева (2012) [24], где прирост кератинизированной десны составлял с 1,7 мм до 5,1 мм. Это можно обосновать тем, что эффективность при проведении гингиволастики с использованием свободного десневого трансплантата и соединительнотканного ауто трансплантатов позволила исследователю добиться лучших результатов по сравнению с группами, где он не был использован.

Во второй группе средний показатель был равен 0,5–2 мм, что согласуется с исследованиями М. Sanz (2009) [157], где средний прирост кератинизированной десны с помощью объемностабильного пористо-коллагенового матрикса составлял 2,8 мм (± 1 мм), но эти данные нельзя считать статически достоверными, так как в исследуемой группе было всего 10 человек.

При увеличении мягких тканей субэпителиальными соединительнотканными трансплантатами можно добиться утолщения слизистой в среднем от 0,5 мм до 3,2 мм, а объемностабильная пористая коллагеновая матрица позволяет добиться увеличения объема мягких тканей в среднем на 1–2 мм. Субэпителиальный соединительнотканый трансплантат позволяет получить больший объем мягких тканей, однако прирост на 1–2 мм, полученный с помощью объемностабильной пористой коллагеновой матрицы, во многих случаях достаточен для реализации концепции защитного барьера мягких тканей, описанной Cohen и Goldman (1979) [87], что в сочетании с меньшей хирургической травмой является предпочтительным в подходящих случаях.

При измерении времени хирургического вмешательства в первой группе время на проведение операции составляло примерно 36–39 минут. Во второй группе на операцию в среднем уходило 25 минут, что согласуется с данными исследования И. М. Баулина (2015) [9], где при увеличении кератинизированной десны с помощью коллагеновой матрицы длительность операции была меньше,

чем в группе, где увеличивали кератинизированную десну с помощью аутотрансплантатов. Это обусловлено трудозатратностью получения субэпителиального соединительнотканного трансплантата, и на это уходит большее количество времени, тогда как при работе с объемностабильной пористой коллагеновой матрицей врач вырезает необходимую форму по толщине, размерам, что тоже занимает определенное время, хотя меньшее, чем забор трансплантата.

При оценке болевого синдрома пациенты после проведенного анкетирования в послеоперационном периоде в первой группе пациенты выставляли в среднем 6–8 баллов, что соответствует показателям: «сильная боль / очень сильная боль». Все пациенты первой группы, у которых имелся болевой синдром в тех или иных показателях, наблюдали, что максимально болезненные ощущения развивались на 2-е, 3-и сутки после операции, и сохранялись болезненные ощущения в течении 7 дней после операции, что согласуется с исследованиями А. Ю. Февралева (2013), Д. А. Мочалова (2015), А. В. Воробьева (2012) [48, 24], что указывает на то, что болевой синдром был наиболее выражен и не исчезал даже на 7-е сутки после операции у пациентов, которым проводилось увеличение мягких тканей с помощью субэпителиального соединительнотканного трансплантата.

Во второй группе пациенты в среднем выставляли 2–4 баллов, что соответствует показателям: «слабая боль / умеренная боль», что согласуется с данными исследования И. В. Ашурко (2016) [4], где при аугментации мягких тканей с помощью коллагенового матрикса болевой синдром был выражен незначительно. или наблюдали боль умеренной интенсивности. Во второй группе пациенты, у которых имелся болевой синдром в тех или иных показателях, также отмечали, что максимальные болезненные ощущения приходились на 2–3-и сутки, но после 3 дней после операции наблюдали положительную динамику, что согласуется с данными исследования И. В. Ашурко (2016) [4], где после 3 суток после операции болезненные ощущения практически отсутствовали, в связи с чем принятие НПВС для купирования болевого синдрома не требовалось. Это объясняется тем, что для получения субэпителиального соединительнотканного аутотрансплантата в полости рта име-

ется дополнительное операционное поле, что в послеоперационном периоде выражается повышенной болезненностью, тогда как при увеличении мягких тканей с помощью объемностабильной пористой коллагеновой матрицей в этом нет необходимости.

При оценке наличия фибринозного налёта в первой группе показатель был равен в среднем 1 баллу, что соответствует показателю: «наличие легкого фибринозного налёта, швы состоятельны». Пациенты первой группы отметили, что покрытие раневой поверхности фибринозным налетом после операции сохранялось до момента снятия швов.

Во второй группе показатель был равен 0, что соответствует показателю «отсутствие фибринозного налёта», что согласуется с данными исследования И. М. Баулина (2015) [9], где выраженность фибринозного налета в группах, где увеличивали объем кератинизированной десны с помощью субэпителиального соединительнотканного трансплантата и с помощью объемностабильной пористой коллагеновой матрицы, была незначительной и соответствовала 1 и 0,89 баллам, что соответствует показателям: «легкий фибринозный налет по линии разреза. Швы состоятельны» и «отсутствие фибрина по линии разреза. Швы состоятельны».

При получении субэпителиального соединительнотканного трансплантата высоки риски развития осложнений (Баулин И. М., 2015) [9]. В случае увеличения мягких тканей с помощью объемностабильной пористой коллагеновой матрицей эти риски минимизированы.

При оценки степени вторичного кровотечения также после ответов анкетирования в послеоперационном периоде пациенты первой группы в среднем выставляли 0–2 баллов, что соответствует показателям: «кровотечение отсутствует / кровотечение умеренной степени».

Пациенты первой группы, у которых развилось кровотечение, отметили, что чаще кровотечение открылось ночью в день операции, реже под утро на 2-и сутки после операции, купировали кровоостанавливающими таблетками / плотным прижатием марлевого тампона в область кровотечения и прикладыванием холода

местно, как было рекомендовано, и на 2-й день обращались на контрольный осмотр к оперирующему хирургу.

Во второй группе пациенты в среднем выставляли 0 баллов, что соответствует показателю: «кровотечение отсутствует».

Это объясняется тем, что при получении субэпителиального соединительнотканного трансплантата высоки риски развития осложнений, таких как кровотечение в донорской зоне из-за анатомического расположения небных сосудов. В случае увеличения мягких тканей с помощью объемностабильной пористой коллагеновой матрицей эти риски отсутствуют.

При оценке количества принятых НПВС после прохождения анкетирования пациенты в первой группе в среднем выставляли 2-3 баллов, что соответствует показателям: «количество принятых НПВС 2 таблетки в сутки / 3 таблетки в сутки».

Пациенты первой группы принимали НПВС в течении 7 дней в послеоперационном периоде по 2-3 таблетки в сутки.

Пациенты во второй группе выставляли 0-1 баллов, что соответствует показателям: «принятия НПВС не потребовалось / 1 таблетка в сутки».

Пациенты второй группы принимали НПВС первые 3 суток после операции, дальше отмечали, что прием НПВС не требовалось.

Данные согласуются с данными исследования И. М. Баулина (2015) [9], где количество принятых НПВС в группе, где проводилось увеличение мягких тканей с помощью аутооттрансплантатов, в 3,5 раз превышало аналогичное количество в группе, где проводилось увеличение мягких тканей с помощью коллагеновой матрицы. Это объясняется тем, что при повышенном болевом синдроме, как в 1-й группе, количество НПВС для купирования его требовалось больше, соответственно.

Таким образом, при аугментации мягких тканей с помощью объемностабильной пористой коллагеновой матрицы в послеоперационном периоде болевой синдром был менее выражен, а также нужно отметить отсутствие кровотечения в послеоперационном периоде и других послеоперационных осложнений, а также удобство использования в практике, что значительно сокращает время операции.

В итоге, в ходе нашего исследования было подтверждено, что объемностабильная пористая коллагеновая матрица является альтернативой субэпителиальным соединительнотканым трансплантатам, что доказано клиническими, морфологическими, микробиологическими методами исследования.

Данная объемностабильная пористая коллагеновая матрица может быть рекомендована к применению пациентам, у которых исходная ширина кератинизированной десны составляет 1,5–2 мм, и для получения оптимального результата необходимо к имеющемуся объему добиться увеличения толщины мягких тканей на 1–2 мм.

Во всех случаях, когда исходная ширина кератинизированной десны составляет менее 1 мм, и необходимо добиться утолщения кератинизированной десны более чем на 2 мм, использование коллагеновой матрицы при таких исходных данных не будет являться оптимальным решением.

Выводы

1. Исследованные показатели воспалительной реакции и количество принятых НПВС в группе пациентов, кому проводили пластику десны субэпителиальным соединительнотканым трансплантатом были достоверно выше по сравнению с группой пациентов, кому проводили пластику десны с использованием объемностабильной пористой коллагеновой матрицы, в том числе медианное значение по количеству принятых НПВС в группе пациентов, которым проводили пластику десны с применением соединительнотканного трансплантата составило 3 балла, в отличие от группы с применением коллагеновой матрицы – 1 балл.

2. Данные морфологического исследования показали, что в группе пациентов, которым проводили пластику десны с помощью объемностабильной пористой коллагеновой матрицы, явления паракератоза менее выражены по сравнению с группой пациентов, которым проводили пластику десны с применением субэпителиального соединительнотканного трансплантата, по оценке в баллах составило: 2,0 – в первой группе; 0,5 – во второй группе, $p = 0,004$.

3. По уровню экспрессии маркера резорбции коллагена MMP2 и его тканевого ингибитора TIMP2 активность процессов ремоделирования мягких тканей в области аугментации была достоверно ($p = 0,008$ – для MMP2; $p = 0,024$ – для TIMP2) выше в группе пациентов, которым проводили пластику десны с помощью объемностабильной пористой коллагеновой матрицы (MMP2 – 0,0017; TIMP2 – 1,13) по сравнению с группой пациентов, которым проводили пластику десны с применением субэпителиального соединительнотканного трансплантата (MMP2 – 0,0005; TIMP2 – 0,35), различия по экспрессии провоспалительного цитокина TNF α по интенсивности воспалительного ответа не выявлены ($p = 0,10$)

4. К окончанию 21-х суток теста на деградацию основные черты своей структуры сохраняла объемностабильная пористая коллагеновая матрица в отличие от 3D- коллагенового матрикса и высушенной мембраны с сохраненным коллагеном, которые характеризовались значительным набуханием волокон и были подвер-

жены полной деградации, тогда как микробная обсемененность объемностабильной пористой коллагеновой матрицы была выше по сравнению с другими матрицами.

5. В результате оценки отдаленных клинических результатов аугментации мягких тканей путем измерения объема толщины десны у группы пациентов, которым проводили пластику десны с помощью объемностабильной пористой коллагеновой матрицей, сопоставима с результатами группы пациентов, которым проводили пластику десны с помощью субэпителиальных соединительнотканых трансплантатов на этапе установки имплантата, медианное значение в группе пациентов, которым проводили аугментацию мягких тканей с применением объемностабильной пористой коллагеновой матрицы составило 1 мм, а в группе пациентов, которым проводили аугментацию мягких тканей с применением субэпителиального соединительнотканного трансплантата, – 2 мм.

Практические рекомендации

1. Объемностабильная пористая коллагеновая матрица является оптимальной альтернативой соединительнотканному трансплантату в случае невозможности получить субэпителиальный соединительнотканый трансплантат из-за дефицита тканей, сложной анатомии небного свода, ограниченности объема забора необходимого трансплантата.

2. Объемностабильную пористую коллагеновую матрицу применяют пациентам, у которых исходная ширина кератинизированной десны составляет 1,5–2 мм, и для аугментации мягких тканей вокруг имплантатов необходимо добиться прироста до 2–3 мм.

3. Смачивание объемностабильной пористой коллагеновой матрицы перед ее фиксацией может быть проведено как физиологическом раствором, так и кровью пациента.

4. В связи с тем, что объемностабильная пористая коллагеновая матрица дает некоторую усадку, рекомендовано вырезание ее несколько большего размера, чтобы это компенсировать.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ:

А – аутотрансплантат

АСЛ – апикально смещенный лоскут

АФК – аутологичный фибриновый клей

ВСМК – высокопористая стабильная матрица коллагеновая

ВШБ – Визуальная Шкала Боли

КД – кератинизированная десна

КМ – коллагеновая матрица

КМСО – коллагеновая матрица стабильная по объему

КСЛ – коронально смещенный лоскут

МШР – шкалы Рубцевания Манчестера

НКР – направленная костная регенерация

НПВС – нестероидные противовоспалительные средства

ПЦР – полимеразная цепная реакция

ПЭМ – производная эмалевая матрица

СДТ – свободный десневой трансплантат

ССТ – субэпителиальный соединительнотканый трансплантат

Ф – объемностабильная пористая коллагеновая матрица / фиброгайд

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Патент № 2732313 С1 Российская Федерация, МПК А61В 17/00. Способ одномоментного устранения рецессии десны III класса и вестибулопластики: № 2019116559: заявл. 29.05.2019: опубл. 15.09.2020 / Ананьева Л.А., Рунова Г.С.; заявитель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова" Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России).

2. Патент № 2546104 С2 Российская Федерация, МПК А61С 8/00, А61В 17/24. Способ дентальной имплантации одномоментно с пластикой мягких тканей: № 2014109733/14: заявл. 13.03.2014: опубл. 10.04.2015 / Лысова А. Д., М. Д.; заявитель Негосударственное образовательное учреждение высшего профессионального образования "Медицинский институт "РЕАВИЗ".

3. Патент № 2722055 С1 Российская Федерация, МПК А61В 5/107, А61В Экспериментальное исследование применения биорезорбируемых коллагеновых мембран при закрытии послеоперационных дефектов слизистой оболочки рта кроликов / Тарасенко С. В., Шехтер А. Б., Истранова Е. В. [и др.] // Российский стоматологический журнал. – 2019. – Т. 23. – № 5. – С. 192–196.

4. Ашурко И. П., Тарасенко С. В., Шехтер А. Б., Ананьева А. А.. Сравнительный анализ методов увеличения кератинизированной прикрепленной десны в области дентальных имплантатов // Российский вестник дентальной имплантологии. – 2019. – № 1–2(43–44). – С. 48–59.

5. Антипова Е. В., Пономарев О. Ю. Виды десневых трансплантатов и их применение в пародонтологической стоматологии // Пародонтология. – 2016. – Т. 21. – № 2(79). – С. 24–28.

6. Арсенова И.А., Трофимов А.С. Пластика преддверия полости рта различными мукозными трансплантатами // Сибирский медицинский журнал. – 2009. – №85 (2). – С. 48–51.

7.Баландина М.А., Кобозев М.И., Мураев А.А., Иванов С.Ю. Применение свободного соединительнотканного трансплантата, полученного в области третьих моляров, при устранении одиночных рецессий // Медико-фармацевтический журнал «Пульс». – 2016. – № 18 (1). – С. 107–111.

8.Бармашева А. А., Николаенко Н.С., Самусенко И.А. [и др.]. Сравнительное исследование влияния дермальных фибробластов и мультипотентных мезенхимных стромальных клеток, заключенных в коллагеновый гель, на регенерацию десны // Гены и клетки. – 2013. – № 8 (2). – С. 35–43.

9.Баулин И. М. Экспериментально-клиническое обоснование применения коллагеновой матрицы для увеличения объема десны // Дисс.канд. мед. наук. – М., 2015. – С. 126.

10.Беспалова Н. А. Способы закрытия лунки при проведении методики сохранения альвеолярного гребня в боковом отделе нижней челюсти // Научный послы высшей школы – реальные достижения практического здравоохранения : Сборник научных трудов, посвященный 30-летию стоматологического факультета Приволжского исследовательского медицинского университета / Под общей редакцией Успенской О.А., Кочубейник А.В.; Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. – Нижний Новгород: Ремедиум Приволжье, 2018. – С. 240–247.

11.Беспалова Н.А., Дурново Е.А., Шашурина С.В. Возможности хирургического устранения и профилактики рецессии десны с использованием различных видов трансплантационной техники // Медицинский альманах. – 2013. – № 3(38). – С. 150–155.

12.Боловина Я.П., Вологина М.В., Ф. Ибрагим. Особенности подхода к ортодонтическому лечению пациентов с учетом биотипа пародонта // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2020. – № 2(80). – С. 10–13.

13.Брайловская Т.В., Ведяева А.П., Калинин Р.В., Гарибян Э.А., Тангиева З.А., Дениев А.М. Увеличение кератинизированной ширины кератинизированной прикреплённой десны у пациентов при проведении дентальной имплантации // Сеченовский вестник. – 2018. – № 4. – С. 5–15.

14.Буланов С.И., Лысов А.Д., Софронов М.В. Обоснование использования соединительнотканного аутотрансплантата при дентальной имплантации // Вестник медицинского института «Реавиз»: реабилитация, врач и здоровье. – 2017. – №5(29). – С. 81–94.

15.Воробьев А.А., Македонова Ю.А., Венскель Е.В., Афанасьева О.Ю., Ставская С.В. К вопросу о классификации улыбки и ее стоматологических компонентов // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2021. – №1 (77). – С. 178–183.

16.Галкина Е.С., Тараканова В.А., Грехов А.В., Дурново Е.А., Федоричев Е.А. Проблемы реабилитации пациентов после реконструктивных операций на мягких тканях полости рта // Наука молодых – Eruditio Juvenium. – 2020. – №8 (4). – С. 609–616.

17.Горячкин А. М., Сысолятин П. Г., Черданцева Л. А. [и др.]. Влияние геля на основе рекомбинантного ангиогенина человека на заживление донорских ран твердого неба // Стоматология. – 2019. – Т. 98. – № 1. – С. 34–37.

18.Григорьянц Л. А., Ряховский А. Н., Клевно Р. В. [и др.]. Устранение деформаций альвеолярного отростка с использованием соединительно-тканного трансплантата с последующим формированием десневого контура // Клиническая стоматология. – 2009. – № 1(49). – С. 66–69.

19.Гущин Я.А., Кванчиани В.В. Сравнительная анатомия ротовой полости экспериментальных животных и человека // Лабораторные животные для научных исследований. – 2020. – № 1. – С. 9–22.

20.Долгалев А. А., Цогоев В. К., Брусницын Д. А. [и др.]. Метод направленной тканевой регенерации для увеличения площади прикреплённой слизистой полости рта // Пародонтология. – 2017. – Т. 22. – № 4(85). – С. 73–76.

21. Дурново Е. А., Марочкина М. С., Шашурина С. В. [и др.]. Возможности метода резонансной ближнеполюсной сверхвысокочастотной томографии в диагностике состояний слизистой оболочки полости рта при хирургическом лечении рецессии десны // *Стоматология*. – 2018. – Т. 97. – № 5. – С. 41–47.

22. Дурново Е. А., Миронова А. В., Артифексова А. А., Беспалова Н. А. Повышение эффективности гингиволастики с использованием свободных аутотрансплантатов твердого неба // *Стоматология*. – 2013. – Т. 92. – № 6. – С. 33–36.

23. Дурново Е. А., Шашурина С. В., Беспалова Н. А., Андреева М. В. Сравнительный анализ клинической эффективности различных методов устранения рецессий десны. Ближайшие и отдаленные результаты // *Успехи современной науки и образования*. – 2016. – Т. 3. – № 9. – С. 174–181.

24. Дурново Е.А., Артифексова А.А., Воробьева А.В., Беспалова Н.А., Рунова Н.Б., Ярцева А. В. Особенности регенерации слизистой оболочки полости рта при пластике свободным десневым трансплантатом // *Медицинский альманах*. – 2011. – № 4. – С. 173–176.

25. Дурново Е.А., Артифексова А.А., Воробьева А.В., Беспалова Н.А., Рунова Н.Б., Ярцева А.В. (2011). Особенности регенерации слизистой оболочки полости рта при пластике свободным десневым трансплантатом // Особенности регенерации слизистой оболочки полости рта при пластике свободным десневым трансплантатом. *Медицинский альманах*, (4), 173–176.

26. Дьякова М.В., Беспалова Н.А., Ключков А.С., Дурново Е.А. Сохранение костного и мягкотканного компонентов альвеолярного гребня при немедленной имплантации в эстетической зоне челюстей в условиях дефицита костной ткани // *Современные технологии в медицине*. – 2020. – № 12 (1). – С. 57–64.

27. Едранов С.С., Керзиков Р.А. Морфогенез свободного десневого трансплантата // *Российский стоматологический журнал*. – 2017. – № 21 (2). – С. 111–116.

28. Ерошенко Г.А. Характеристика кариометрических показателей межзубного десневого сосочка в норме // *Вестник проблем биологии и медицины*. – 2020. – № 1 (3). – С. 134–135.

29.Зюлькина Л. А., Кобринчук К. Ю., Иванов П. В., Капралова Г. А. Механизмы возникновения и методы устранения рецессии десны // Современные проблемы науки и образования. – 2017. – № 1. – С. 54.

30.Ибрагимов Э.Р. Прогнозирование ширины прикрепленной десны в зоне дентальной имплантации // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н. И. Пирогова. – 2013. – № 8 (3). – С. 36–38.

31.Истранова Е. В., Благушина Н. А., Панькуш С. Б. Исследование применения отечественных биорезорбируемых коллагеновых мембран при закрытии послеоперационных дефектов слизистой оболочки рта в эксперименте // Паринские чтения 2020. Актуальные вопросы диагностики, лечения и диспансеризации пациентов с хирургической патологией челюстно-лицевой области и шеи: Сборник трудов национального конгресса с международным участием, Минск, 07–08 мая 2020 года / Под общей редакцией И.О. Походенько-Чудаковой. Редколлегия: Д.С. Аветиков [и др.]. – Минск: Белорусский государственный университет, 2020. – С. 36–40.

32.Кулаков А. А., Бадалян В. А., Паринов Д. А., Мартиросова А. Ю. Современные подходы увеличения объема мягких тканей в области зубов и имплантатов с использованием соединительнотканых аутотрансплантатов // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2020. – № 2. – С. 69–73.

33.Кутепов С.М., Волокитина Е.А., Гилев М.В., Антониади Ю.В., Помогаева Е.В. Аугментация костных дефектов дистального отдела большеберцовой кости синтетическим b-трикальций фосфатом и ксенопластическим материалом «Остеоматрикс» при хирургическом лечении внутрисуставных импрессионных переломов // Гений ортопедии. – 2016. – № 3. – С. 14–20.

34.Лашко И.С., Александров М.Т., Олесов Е.Е., Степанов А.Ф., Олесова В.Н., Глазкова Е.В. Показатели лазерной конверсионной диагностики состояния пародонта в норме и патологии // Российский стоматологический журнал. – 2019. – № 23 (3–4). – С. 129–132.

35.Леонова Л. Е., Попов А. В. Клинико-функциональная оценка процесса регенерации в области лунок первых нижних моляров после их удаления // Проблемы медицины в современных условиях: Сборник научных трудов по итогам международной научно-практической конференции, Казань, 08 июня 2015 года. – Казань: Инновационный центр развития и образования и науки, 2015. – С. 123–126.

36.Лукьяненко А.А., Кравцова А.В. Эффективность различных методик коррекции преддверия полости рта на этапе подготовки к ортопедическому, имплантологическому, ортодонтическому лечению // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2009. – № 4. – С. 141–143.

37.Лучшева Л. Ф., Кравченко В. А., Шульженко В. Г., Якимов Н. Н. Операция трансплантации полнослойного слизистого трансплантата с области твердого неба // Здоровоохранение Дальнего Востока. – 2013. – № 2(56). – С. 107–111.

38.Макарова Е. С., Рыжова С. А., Фролова К. Е., Иванова В. И. Современный метод диагностики пародонта с использованием Florida probe и современное лечение рецессии десны // Образование и наука в России и за рубежом. – 2019. – № 2(50). – С. 244–254.

39.Перова М.Д., Лапина Н.В., Фомичева Е.А., Карпюк В.Б., Тропина А.В., Взятых А.А. Оценка ауто трансплантации соединительнотканного небного лоскута в сочетании с васкуляростромальноклеточной фракцией липоаспирата при тканевой рецессии (10 лет наблюдений) // Российский стоматологический журнал. – 2016. – № 20 (5). – С. 260–266.

40.Петров А.В., Овсянников М. С., Танрвердиев Д. К., Касимова А. М. Устранение рецессии дёсны туннельным методом на модели свиной челюсти // Мечниковские чтения–2020 : Материалы 93-й Всероссийской научно-практической студенческой конференции с международным участием, Санкт-Петербург, 29–30 апреля 2020 года / Министерство здравоохранения Российской Федерации, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования, Северо-Западный государственный медицинский университет имени

И.И. Мечникова. – Санкт-Петербург: Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова, 2020. – С. 617–618.

41. Разаков Д.Х., Арутюнов Э.И., Нарбеков Р.Р., Нарбекова Э.Р. Реакция тканей пародонта на манипуляции при ортопедическом лечении зубов с полным отсутствием коронковой части зуба // Бюллетень медицинских интернет-конференций. – 2018. – № 8 (7). – С. 295–295.

42. Рубникович С.П., Денисова Ю.Л., Владимирская Т.Э., Андреева В.А., Квачева З.Б., Панасенкова Г.Ю., И.Д. Волотовский. Регенеративные клеточные технологии в лечении рецессии десны. // Современные технологии в медицине. – 2018. – № 10 (4). – С. 94–104.

43. Саркисян В. М. Анатомо-топографические особенности прикрепленной кератинизированной десны и их изменения при проведении операции имплантации: специальность 14.01.14 "Стоматология": автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук // Москва, 2012. – 25 с.

44. Смирнова А.В., Кузьмина Д.А., Прозорова Н.В. Комплексное лечение локализованного пародонтита травматического характера с учетом биологической ширины зуба // Вестник Новгородского государственного университета им. Ярослава Мудрого. – 2017. – № 8 (106). – С. 107–109.

45. Сперанская Е.М., Мухамеджанова Л.Р., Голубцова Н.Н., Кузнецова Р.Г. Эстетические аспекты формирования десневого контура при дентальной имплантации // Бюллетень медицинских интернет-конференций. – 2018. – № 8 (7). – С. 303–303.

46. Сперанская Е.М., Мухамеджанова Л.Р., Голубцова Л.Р., Кузнецова Р.Г. Пролиферативная активность тканей пародонта при воспалительно-деструктивных поражениях // Практическая медицина. – 2016. – № 4 (96). – С. 106–110.

47. Тарасенко С.В., Загорский С.В. Обзор методик и материалов, используемых для увеличения объема десны // Клиническая практика. – 2019. – № 10 (1). – С. 57–62.

48. Февралева А.Ю., Давидян А.Л. Мукогингивальная хирургия // ПолиМедиа-Пресс. – 2013. – С. 232.

49.Федоров С.А..Сравнение результатов применения а-PRF и соединительно-тканного трансплантата при туннельной методике закрытия рецессий // Бюллетень медицинских интернет-конференций. – 2019. – № 9 (7). – С. 281–281.

50.Хабадзе З. С., Коджакова Ф. Р., Минцаев М. М. [и др.]. Сравнительная характеристика эффективности методов трансформации тонкого биотипа десны в толстый // Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и технические науки. – 2019. – № 6. – С. 189–196.

51.Чернегов В. В., Бородулина И. И., Москвин Г. В. [и др.]. Вестибулопластика встречными транспозиционными лоскутами // Известия Российской Военно-медицинской академии. – 2020. – Т. 39. – № S3-5. – С. 230–234.

52.Шашурина С.В. Совершенствование методов хирургического лечения рецессий десны: специальность 14.01.14 "Стоматология": диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук // Тверь, 2017. – 281 с.

53.Шнейдер О. Л., Шимова Е. В. Комплексный подход к восстановлению утраченного объема мягких тканей альвеолярного отростка челюсти перед ортопедическим лечением // Стоматология Большого Урала: материалы Международного конгресса: молодежная научная школа по проблемам фундаментальной стоматологии, Екатеринбург, 29 ноября – 01 2017 года. – Екатеринбург: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Уральский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации, 2017. – С. 138–140.

54.Юсупова С. С., Костригина Е. Д., Скворцова Е. Н. [и др.]. Современные методы лечения рецессии десны // Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и технические науки. – 2020. – № 11. – С. 214–219.

55.Armitage GC. Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. Ann Periodontol 1999;4(1):1–6.

56.Al-Juboori MJ. Flap Designs for Implant-Related Surgical Procedures: A Review. Implant Dent. 2016;25(6):845–854. doi:10.1097/ID.0000000000000460

57. Azaripour A, Lagerweij T, Scharfbillig C, et al. Three-dimensional histochemistry and imaging of human gingiva. *Sci Rep.* 2018;8(1):1647. Published 2018 Jan 26. doi:10.1038/s41598-018-19685-4

58. Ali K, Kay EJ. Which type of soft tissue augmentation at dental implant sites is best supported by evidence?. *Evid Based Dent.* 2020;21(4):140–141. doi:10.1038/s41432-020-0138-y

59. Amid R, Mirakhori M, Safi Y, Kadkhodazadeh M, Namdari M. Assessment of gingival biotype and facial hard/soft tissue dimensions in the maxillary anterior teeth region using cone beam computed tomography. *Arch Oral Biol.* 2017;79:1-6. doi:10.1016/j.archoralbio.2017.02.021

60. Aroca S, Molnár B, Windisch P, et al. Treatment of multiple adjacent Miller class I and II gingival recessions with a Modified Coronally Advanced Tunnel (MCAT) technique and a collagen matrix or palatal connective tissue graft: a randomized, controlled clinical trial. *J Clin Periodontol.* 2013;40(7):713–720. doi:10.1111/jcpe.12112

61. Ayobianmarkazi N. Soft tissue dehiscence coverage around dental implants following an acellular dermal matrix allograft: a case report. *Gen Dent.* 2014;62(4):e1–e4.

62. Azar DE. Dental implant uncovering techniques with emphasis on increasing keratinized mucosa. *Compend Contin Educ Dent.* 2015;36(4):290–297.

63. Ainamo A, Talari A. The increase with age of the width of attached gingiva. *J Periodont Res* 1976; 11: 182–188.

64. Baffone G, Lang NP, Pantani F, Favero G, Ferri M, Botticelli D. Hard and soft tissue changes around implants installed in regular-sized and reduced alveolar bony ridges. An experimental study in dogs. *Clin Oral Implants Res.* 2015;26(1):96–101. doi:10.1111/clr.12306

65. Bengazi F, Lang NP, Caroprese M, Urbizo Velez J, Favero V, Botticelli D. Dimensional changes in soft tissues around dental implants following free gingival grafting: an experimental study in dogs. *Clin Oral Implants Res.* 2015;26(2):176–182. doi:10.1111/clr.12280

66. Bengazi F, Botticelli D, Favero V, Perini A, Urbizo Velez J, Lang NP. Influence of presence or absence of keratinized mucosa on the alveolar bony crest level as it relates

to different buccal marginal bone thicknesses. An experimental study in dogs. *Clin Oral Implants Res.* 2014;25(9):1065–1071. doi:10.1111/clr.12233

67.Barone A, Ricci M, Romanos GE, Tonelli P, Alfonsi F, Covani U. Buccal bone deficiency in fresh extraction sockets: a prospective single cohort study. *Clin Oral Implants Res.* 2015;26(7):823–830. doi:10.1111/clr.12369

68.Barootchi S, Tavelli L, Zucchelli G, Giannobile WV, Wang HL. Gingival phenotype modification therapies on natural teeth: A network meta-analysis. *J Periodontol.* 2020;91(11):1386–1399. doi:10.1002/JPER.19-0715

69.Bouri Jr A, Bissada N, Al-Zahrani MS, Faddoul F, Nouneh I. Width of keratinized gingiva and the health status of the supporting tissues around dental implants. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2008;23:323–6.

70.Bakkali S, Rizo-Gorrita M, Romero-Ruiz MM, Gutiérrez-Pérez JL, Torres-Lagares D, Serrera-Figallo MÁ. Efficacy of different surgical techniques for peri-implant tissue preservation in immediate implant placement: a systematic review and meta-analysis. *Clin Oral Investig.* 2021;25(4):1655–1675. doi:10.1007/s00784-021-03794-y

71.Bimstein E, Machtei E, Eidelman E. Dimensional differences in the attached and keratinized gingiva and gingival SLI-CUS in the early permanent dentition. *J Pedod* 1986; 10: 247–253.

72.Cardaropoli D, Tamagnone L, Roffredo A, Gaveglione L. Treatment of gingival recession defects using coronally advanced flap with a porcine collagen matrix compared to coronally advanced flap with connective tissue graft: a randomized controlled clinical trial. *J Periodontol.* 2012;83(3):321–328. doi:10.1902/jop.2011.110215

73.Chambrone L, Sukekava F, Araujo MG, Pustiglioni FE, Chambrone LA, Lima LA. Root coverage procedures for the treatment of localised recession-type defects. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 2: 1–46.

74.Chen TL, Zhang XH. *Zhonghua Kou Qiang Yi Xue Za Zhi.* 2017;52(2):86–90. doi:10.3760/cma.j.issn.1002-0098.2017.02.007

75.Cairo F. Periodontal plastic surgery of gingival recessions at single and multiple teeth. *Periodontol* 2000. 2017;75(1):296–316. doi:10.1111/prd.12186

76.Cairo F, Nieri M, Pagliaro U. Efficacy of periodontal plastic surgery procedures in the treatment of localized facial gingival recessions. A systematic review. *J Clin Periodontol*. 2014;41 Suppl 15:S44–S62. doi:10.1111/jcpe.12182

77.Cevallos CAR, de Resende DRB, Damante CA, et al. Free gingival graft and acellular dermal matrix for gingival augmentation: a 15-year clinical study. *Clin Oral Investig*. 2020;24(3):1197–1203. doi:10.1007/s00784-019-02983-0

78.Chiu YW, Lee SY, Lin YC, Lai YL. Significance of the width of keratinized mucosa on peri-implant health. *J Chin Med Assoc*. 2015;78(7):389–394. doi:10.1016/j.jcma.2015.05.001

79.Chambrone L, Salinas Ortega MA, Sukekava F, et al. Root coverage procedures for treating localised and multiple recession-type defects. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;10(10):CD007161. Published 2018 Oct 2. doi:10.1002/14651858.CD007161.pub3

80.Childress K, Abrams H, Johnson DT, Roth GI, Matheny JL. Gingivitis and human gingival circulation: videomicroscopy and laser Doppler evaluation. *J Dent Res* 1991; 70: 590, abstr 2593.

81.Caballé-Serrano J, Zhang S, Ferrantino L, Simion M, Chappuis V, Bosshardt DD. Tissue Response to a Porous Collagen Matrix Used for Soft Tissue Augmentation. *Materials (Basel)*. 2019;12(22):3721. Published 2019 Nov 11. doi:10.3390/ma12223721

82.Chappuis, Vivianne et al. “Novel Collagen Matrix to Increase Tissue Thickness Simultaneous with Guided Bone Regeneration and Implant Placement in Esthetic Implant Sites: A Feasibility Study.” *The International journal of periodontics & restorative dentistry* vol. 38,July/August (2018): 575–582. doi:10.11607/prd.3700

83.Cosyn J, Eghbali A, De Bruyn H, Colllys K, Cleymaet R, De Rouck T. Immediate single-tooth implants in the anterior maxilla: 3-year results of a case series on hard and soft tissue response and aesthetics. *J Clin Periodontol*. 2011;38(8):746–753. doi:10.1111/j.1600-051X.2011.01748.x

84.Chen ST, Buser D. Esthetic outcomes following immediate and early implant placement in the anterior maxilla--a systematic review. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2014;29 Suppl:186–215. doi:10.11607/jomi.2014suppl.g3.3

85.Carvalho BAS, Duarte CAB, Silva JF, et al. Clinical and radiographic evaluation of the Periodontium with biologic width invasion. *BMC Oral Health*. 2020;20(1):116. Published 2020 Apr 16. doi:10.1186/s12903-020-01101-x

86.Clarkson E, Hanna M, Puig G. Soft Tissue Injury in Preparation for Implants. *Dent Clin North Am*. 2021;65(1):57–66. doi:10.1016/j.cden.2020.09.004

87.Cohen B. Morphological factors in the pathogenesis of periodontal disease. *Br Dent J* 1959; 107: 31–39.

88.Dhima M. Correction of bone and softtissue deformity of the single implant in the aesthetic zone: a case treated with alveolar ridge preservation, modified roll technique and a digitally coded healing abutment. *Eur J Prosthodont Restor Dent*. 2014;22(2):51–55.

89.de Sanctis M, Clementini M. Flap approaches in plastic periodontal and implant surgery: critical elements in design and execution. *J Clin Periodontol*. 2014;41 Suppl 15:S108–S122. doi:10.1111/jcpe.12189

90.Dragan, I. F. et al. Clinical Outcomes of Comparing Soft Tissue Alternatives to Free Gingival Graft: A Systematic Review and Meta-Analysis // *The journal of evidence-based dental practice* vol. 17,4 (2017): 370-380.e3. doi:10.1016/j.jebdp.2017.05.008

91.Deeb JG, Bencharit S, Loschiavo CA, Yeung M, Laskin D, Deeb GR. Do Implant Surgical Guides Allow an Adequate Zone of Keratinized Tissue for Flapless Surgery? *J Oral Maxillofac Surg*. 2018;76(12):2540-2550. doi:10.1016/j.joms.2018.07.006

92.De Angelis P, Manicone PF, Gasparini G, et al. Influence of Immediate Implant Placement and Provisionalization with or without Soft Tissue Augmentation on Hard and Soft Tissues in the Esthetic Zone: A One-Year Retrospective Study. *Biomed Res Int*. 2021;2021:8822804. Published 2021 Jan 5. doi:10.1155/2021/8822804

93.Esposito M, Maghaireh H, Grusovin MG, Ziounas I, Worthington HV. Soft tissue management for dental implants: what are the most effective techniques? A Cochrane systematic review. *Eur J Oral Implantol*. 2012;5(3):221–238.

94.EMSLIE RD. The architectural pattern of the boundary between epithelium and connective tissue of the gingiva. *Proc R Soc Med*. 1951;44(10):859–864.

95.Eggert FM, Levin L. Biology of teeth and implants: The external environment, biology of structures, and clinical aspects. *Quintessence Int.* 2018;49(4):301–312. doi:10.3290/j.qi.a38544

96.Ferrantino, L.; Bosshardt, D.; Nevins,M.; Santoro, G.; Simion,M.; Kim, D. Tissue Integration of a Volume-Stable Collagen Matrix in an Experimental Soft Tissue Augmentation Model. *Int. J. Periodont. Restor. Dent.* 2016, 36, 807–815.

97.FENEIS H. Gefüge und Funktion des normalen Zahnfleischbindegewebes [Anatomy and physiology of the normal gingiva]. *Dtsch Zahnarztl Z.* 1952;7(8):467–476.

98.Frizzera F, Oliveira GJPL, Shibli JA, Moraes KC, Marcantonio EB, Marcantonio Junior E. Treatment of peri-implant soft tissue defects: a narrative review. *Braz Oral Res.* 2019;33(suppl 1):e073. Published 2019 Sep 30. doi:10.1590/1807-3107bor-2019.vol33.0073

99.Ferrantino, Luca et al. “Tissue Integration of a Volume-Stable Collagen Matrix in an Experimental Soft Tissue Augmentation Model.” *The International journal of periodontics & restorative dentistry* vol. 36,6 (2016): 807–815. doi:10.11607/prd.3066

100.Femminella B, Iaconi MC, Di Tullio M, et al. Clinical Comparison of Platelet-Rich Fibrin and a Gelatin Sponge in the Management of Palatal Wounds After Epithelialized Free Gingival Graft Harvest: A Randomized Clinical Trial. *J Periodontol.* 2016;87(2):103–113. doi:10.1902/jop.2015.150198

101.Fujita T, Yoshimoto T, Kajiya M, Ouhara K, Matsuda S, Takemura T, Akutagawa K, Takeda K, Mizuno N, Kurihara H. Regulation of defensive function on gingival epithelial cells can prevent periodontal disease. *Jpn Dent Sci Rev.* 2018 May;54(2):66–75. - PMC - PubMed

102.Friedman, A. (1962) Mucogingival surgery: the apically repositioned flap. *Journal of Periodontology* 33: 328–340.

103.Garabetyan J, Malet J, Kerner S, Detzen L, Carra MC, Bouchard P. The relationship between dental implant papilla and dental implant mucosa around single-tooth implant in the esthetic area: A retrospective study. *Clin Oral Implants Res.* 2019;30(12):1229–1237. doi:10.1111/clr.13536

104.Gargiulo A, Wentz F, Orban B. Dimensions and relations of the dentogingival junction in humans. *J Periodontol.* 1961;32:261–7.

105.Gürlek Ö, Gümüş P, Nizam N, Buduneli N. Coronally advanced flap with connective tissue graft or xenogeneic acellular dermal matrix in the treatment of multiple gingival recessions: A split-mouth randomized clinical trial. *J Esthet Restor Dent.* 2020;32(4):380–388. doi:10.1111/jerd.12547

106.Guan W, Liao H, Guo L, Wang C, Cao Z. Root coverage using a coronally advanced flap with or without acellular dermal matrix: a meta-analysis. *J Periodontal Implant Sci.* 2016;46(1):22–34. doi:10.5051/jpis.2016.46.1.22

107.Gobbato L, Avila-Ortiz G, Sohrabi K, Wang CW, Karimbux N. The effect of keratinized mucosa width on peri-implant health: a systematic review. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2013;28(6):1536-1545c

108.Gibbs S, Roffel S, Meyer M, Gasser A. Biology of soft tissue repair: gingival epithelium in wound healing and attachment to the tooth and abutment surface. *Eur Cell Mater.* 2019;38:63–78. Published 2019 Aug 14. doi:10.22203/eCM.v038a06

109.Gánti B, Molnár E, Fazekas R, et al. Evidence of spreading vasodilation in the human gingiva evoked by nitric oxide. *J Periodontal Res.* 2019;54(5):499–505. doi:10.1111/jre.12650

110.Hoelscher DC, Simons AM. The rationale for soft-tissue grafting and vestibuloplasty in association with endosseous implants: a literature review. *J Oral Implantol.* 1994;20(4):282–291.

111.Han C, Cai Q, Li B, et al. Keratinized mucosa augmentation guided by double xenogeneic collagen matrix membranes around implants in the posterior mandible: A case report. *Medicine (Baltimore).* 2021;100(3):e23609. doi:10.1097/MD.00000000000023609

112.Huber, Samuel et al. “Non-interventional 1-year follow-up study of peri-implant soft tissues following previous soft tissue augmentation and crown insertion in single-tooth gaps.” *Journal of clinical periodontology* vol. 45,4 (2018): 504–512. doi:10.1111/jcpe.12865

113.Huang JP, Ding PH, Liu JM, Wu YM. Zhonghua Kou Qiang Yi Xue Za Zhi. 2020;55(2):129–134. doi:10.3760/cma.j.issn.1002-0098.2020.02.012

114.Hamasni FM, El Hajj F. Comparison of the Clinical Biological Width with the Published Standard Histologic Mean Values. J Int Soc Prev Community Dent. 2017;7(5):264–271. doi:10.4103/jispcd.JISPCD_261_17

115.Irinakis T, Aldahlawi S. The dome technique: a new surgical technique to enhance soft-tissue margins and emergence profiles around implants placed in the esthetic zone. Clin Cosmet Investig Dent. 2018;10:1–7. Published 2018 Feb 14. doi:10.2147/CCIDE.S154152

116.Judgar R, Giro G, Zenobio E, et al. Biological width around one- and two-piece implants retrieved from human jaws. Biomed Res Int. 2014;2014:850120. doi:10.1155/2014/850120

117.Kang-Ho Lee, Byung-Ock Kim, Hyun-Seon Jang. Clinical evaluation of a collagen matrix to enhance the width of keratinized gingiva around dental implants // J. Periodontal Implant Sci. – 2010. – No 40(2). – P. 96–101.

118.Keceli HG, Aylikci BU, Koseoglu S, Dolgun A. Evaluation of palatal donor site haemostasis and wound healing after free gingival graft surgery. J Clin Periodontol. 2015;42(6):582–589. doi:10.1111/jcpe.12404

119.Kissa J, El Kholti W, Laalou Y, El Farouki M. Augmentation of keratinized gingiva around dental implants. J Stomatol Oral Maxillofac Surg. 2017;118(3):156–160. doi:10.1016/j.jormas.2017.04.003

120.Kızıltoprak M, Uslu MÖ. Comparison of the effects of injectable platelet-rich fibrin and autologous fibrin glue applications on palatal wound healing: a randomized controlled clinical trial. Clin Oral Investig. 2020;24(12):4549–4561. doi:10.1007/s00784-020-03320-6

121.Kuis D, Sciran I, Lajnert V, et al. Coronally advanced flap alone or with connective tissue graft in the treatment of single gingival recession defects: a long-term randomized clinical trial. J Periodontol. 2013;84(11):1576–1585. doi:10.1902/jop.2013.120451

122.Kan JY, Rungcharassaeng K, Lozada JL, Zimmerman G. Facial gingival tissue stability following immediate placement and provisionalization of maxillary anterior single implants: a 2- to 8-year follow-up. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2011;26(1):179–187.

123.Koller A, Sapra A. Anatomy, Head and Neck, Oral Gingiva. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; August 19, 2020.

124.Loe H, Theilade E, Borghlum-Jensen S, Schiott CR. Experimental gingivitis in man 111. The influence of antibodies on gingival plaque development. *J Periodont Res* 1967. 2:282–289

125.Lang NP, Loe H. The relationship between the width of keratinized gingiva and gingival health. *J Periodontol.* 1972;43(10):623–627. doi:10.1902/jop.1972.43.10.623

126.Lu W, Qi G, Ding Z, Li X, Qi W, He F. Clinical efficacy of acellular dermal matrix for plastic periodontal and implant surgery: a systematic review. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2020;49(8):1057–1066. doi:10.1016/j.ijom.2019.12.005

127.Lavu V, Arumugam C, Venkatesan N, Sk B, Valandhan Vedha G. A Present Day Approach to Crown Lengthening – Piezosurgery. *Cureus.* 2019;11(11):e6241. Published 2019 Nov 26. doi:10.7759/cureus.6241

128.Lai YZ, Lu XG, Cai YH. *Zhonghua Kou Qiang Yi Xue Za Zhi.* 2019;54(10):676–682. doi:10.3760/cma.j.issn.1002-0098.2019.10.005

129.Mathes, S.H.; Wohlwend, L.; Uebersax, L.; von Mentlen, R.; Thoma, D.S.; Jung, R.E.; Gorlach, C.; Graf-Hausner, U. A bioreactor test system to mimic the biological and mechanical environment of oral soft tissues and to evaluate substitutes for connective tissue grafts. *Biotechnol. Bioeng.* 2010, 107, 1029–1039

130.McGuire MK, Scheyer ET. Randomized, controlled clinical trial to evaluate a xenogeneic collagen matrix as an alternative to free gingival grafting for oral soft tissue augmentation. *J Periodontol.* 2014;85(10):1333–1341. doi:10.1902/jop.2014.130692

131.Miron RJ, Dard M, Weinreb M. Enamel matrix derivative, inflammation and soft tissue wound healing. *J Periodontal Res.* 2015;50(5):555–569. doi:10.1111/jre.12245

132.Moraschini V, Luz D, Velloso G, Barboza EDP. Quality assessment of systematic reviews of the significance of keratinized mucosa on implant health. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2017;46(6):774–781. doi:10.1016/j.ijom.2017.02.1274

133.Madeley E, Duane B. Coronally advanced flap combined with connective tissue graft; treatment of choice for root coverage following recession?. *Evid Based Dent.* 2017;18(1):6–7. doi:10.1038/sj.ebd.6401215

134.Mayta-Tovalino F, Rosas J, Mauricio F, Luza S, Alvitez-Temoche D, Mauricio-Vilchez C. Management of Peri-implant Mucositis of Multiple Osseointegrated Implants Using a Modified Free Gingival Graft "Punch Technique" in the Total Edentulous Area: A Case Report. *J Int Soc Prev Community Dent.* 2021;11(1):109–113. Published 2021 Jan 30. doi:10.4103/jispcd.JISPCD_292_20

135.Mandarino D, Luz D, Moraschini V, Rodrigues DM, Barboza ESP. Alveolar ridge preservation using a non-resorbable membrane: randomized clinical trial with biomolecular analysis. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2018;47(11):1465–1473. doi:10.1016/j.ijom.2018.06.011

136.Miller PD. A classification of marginal tissue recession. *Int J Periodontics & Restorative Dent* 1985;5:9.

137.Monje A, Blasi G. Significance of keratinized mucosa/gingiva on peri-implant and adjacent periodontal conditions in erratic maintenance compliers. *J Periodontol.* 2019;90(5):445–453. doi:10.1002/JPER.18-0471

138.Mazzotti C, Stefanini M, Felice P, Bentivogli V, Mounssif I, Zucchelli G. Soft-tissue dehiscence coverage at peri-implant sites. *Periodontol 2000.* 2018;77(1):256–272. doi:10.1111/prd.12220

139.Naenni, Nadja et al. "Volumetric and linear changes at dental implants following grafting with volume-stable three-dimensional collagen matrices or autogenous connective tissue grafts: 6-month data." *Clinical oral investigations* vol. 22,3 (2018): 1185–1195. doi:10.1007/s00784-017-2210-3

140.Nugala B, Kumar BS, Sahitya S, Krishna PM. Biologic width and its importance in periodontal and restorative dentistry. *J Conserv Dent.* 2012;15(1):12–17. doi:10.4103/0972-0707.92599

141.Negri B, López Marí M, Maté Sánchez de Val JE, Iezzi G, Bravo González LA, Calvo Guirado JL. Biological width formation to immediate implants placed at different level in relation to the crestal bone: an experimental study in dogs. *Clin Oral Implants Res.* 2015;26(7):788–798. doi:10.1111/clr.12345

142.Norberg O. Ar en utlaknig utan vov-nadsfortus otankbar vid kirugisk behandling av S. K. Alveolarpyorrohoe? *Sven Tandlak Tidskr* 1926 19: 171–172.

143.Noelken R, Moergel M, Pausch T, Kunkel M, Wagner W. Clinical and esthetic outcome with immediate insertion and provisionalization with or without connective tissue grafting in presence of mucogingival recessions: A retrospective analysis with follow-up between 1 and 8 years. *Clin Implant Dent Relat Res.* 2018;20(3):285–293. doi:10.1111/cid.12595

144.Nisha S, Shashikumar P. Periosteal pedicle graft with coronally advanced flap and its comparison with modified coronally advanced flap in the treatment of multiple adjacent gingival recessions-a randomized clinical trial. *J Oral Biol Craniofac Res.* 2021;11(2):99–106. doi:10.1016/j.jobcr.2020.12.003

145.Obreja K, Ramanauskaite A, Begic A, Galarraga-Vinueza ME, Parvini P, Schwarz F. The influence of soft-tissue volume grafting on the maintenance of peri-implant tissue health and stability. *Int J Implant Dent.* 2021;7(1):15. Published 2021 Feb 23. doi:10.1186/s40729-021-00295-1

146.Ozenci I, Ipci SD, Cakar G, Yilmaz S. Tunnel technique versus coronally advanced flap with acellular dermal matrix graft in the treatment of multiple gingival recessions. *J Clin Periodontol.* 2015;42(12):1135–1142. doi:10.1111/jcpe.12477

147.Park SH, Wang HL. Pouch roll technique for implant soft tissue augmentation: a variation of the modified roll technique. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 2012;32(3):e116-e121.

148.Pandolfi A. A modified approach to horizontal augmentation of soft tissue around the implant: omega roll envelope flap. Description of surgical technique. *Clin Ter.* 2018;169(4):e165–e169. doi:10.7417/T.2018.2073

149. Puisys A, Linkevicius T. The influence of mucosal tissue thickening on crestal bone stability around bone-level implants. A prospective controlled clinical trial. *Clin Oral Implants Res.* 2015;26(2):123–129. doi:10.1111/clr.12301

150. Potey AM, Kolte RA, Kolte AP, Mody D, Bodhare G, Pakhmode R. Coronally advanced flap with and without platelet-rich fibrin in the treatment of multiple adjacent recession defects: A randomized controlled split-mouth trial. *J Indian Soc Periodontol.* 2019;23(5):436–441. doi:10.4103/jisp.jisp_387_18

151. Qiao M, Zhang K, Dong J, Xu BH. *Zhonghua Kou Qiang Yi Xue Za Zhi.* 2016;51(10):605–609. doi:10.3760/cma.j.issn.1002-0098.2016.10.007

152. Rokn A, Zare H, Haddadi P. Use of Mucograft Collagen Matrix® versus Free Gingival Graft to Augment Keratinized Tissue around Teeth: A Randomized Controlled Clinical Trial. *Front Dent.* 2020;17(5):1–8. doi:10.18502/fid.v17i1.3965

153. Rocuzzo M, Grasso G, Dalmaso P. Keratinized mucosa around implants in partially edentulous posterior mandible: 10-year results of a prospective comparative study. *Clin Oral Implant Res.* 2016;27(4):491–496.

154. Rajendran V, Uppoor A, Kadakampally D, Mannava Y. Comparison of minimally invasive coronally advanced flap and modified coronally advanced flap for the management of multiple adjacent gingival recession defects: A split mouth randomized control trial. *J Esthet Restor Dent.* 2018;30(6):509–515. doi:10.1111/jerd.12418

155. Ramalingam S, Basudan A, Babay N, et al. Efficacy of Mucograft vs Conventional Resorbable Collagen Membranes in Guided Bone Regeneration Around Standardized Calvarial Defects in Rats: A Histologic and Biomechanical Assessment. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 2016;36 Suppl:s99–s107. doi:10.11607/prd.2277

156. Souza AB, Alshihri A, Kämmerer PW, Araújo MG, Gallucci GO. Histological and micro-CT analysis of peri-implant soft and hard tissue healing on implants with different healing abutments configurations. *Clin Oral Implants Res.* 2018;29(10):1007–1015. doi:10.1111/clr.13367

157. Sanz M, Simion M; Working Group 3 of the European Workshop on Periodontology. Surgical techniques on periodontal plastic surgery and soft tissue regeneration:

consensus report of Group 3 of the 10th European Workshop on Periodontology. *J Clin Periodontol.* 2014;41 Suppl 15:S92–S97. doi:10.1111/jcpe.12215

158.Seibert, J.S. (1983) Reconstruction of deformed, partially edentulous ridges, using full thickness onlay grafts. Part i. Technique and wound healing. *The Compendium of Continuing Education in Dentistry* 4: 437–453.

159.Schmitt CM, Moest T, Lutz R, Wehrhan F, Neukam FW, Schlegel KA. Long-term outcomes after vestibuloplasty with a porcine collagen matrix (Mucograft®) versus the free gingival graft: a comparative prospective clinical trial. *Clin Oral Implants Res.* 2016;27(11):e125–e133. doi:10.1111/clar.12575

160.Spinato S, Stacchi C, Lombardi T, Bernardello F, Messina M, Zaffe D. Biological width establishment around dental implants is influenced by abutment height irrespective of vertical mucosal thickness: A cluster randomized controlled trial. *Clin Oral Implants Res.* 2019;30(7):649–659. doi:10.1111/clar.13450

161.Sullivan HC, Atkins JH. Free autogenous gingival grafts. III. Utilization of grafts III. Utilization of grafts in the treatment of recession. *J Periodontol* 1968;6:153.

162.Shi Y, Segelnick SL, El Chaar ES. A Modified Technique of Tacking Acellular Dermal Matrix to Increase Keratinized Mucosa Around Dental Implants as an Alternative to a Free Gingival Graft: A Case Report. *Clin Adv Periodontics.* 2020;10(4):175–180. doi:10.1002/cap.10113

163.Schmitt CM, Tudor C, Kiener K, et al. Vestibuloplasty: porcine collagen matrix versus free gingival graft: a clinical and histologic study. *J Periodontol.* 2013;84(7):914–923. doi:10.1902/jop.2012.120084

164.Samani MK, Saberi BV, Ali Tabatabaei SM, Moghadam MG. The clinical evaluation of platelet–rich plasma on free gingival graft's donor site wound healing. *Eur J Dent.* 2017;11(4):447–454. doi:10.4103/ejd.ejd_76_17

165.Sriwil M, Fakher MAA, Hasan K, Kasem T, Shwaiki T, Wassouf G. Comparison of Free Gingival Graft and Gingival Unit Graft for Treatment of Gingival Recession: A Randomized Controlled Trial. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 2020;40(3):e103–e110. doi:10.11607/prd.4180

166.Salhi L, Lecloux G, Seidel L, Rompen E, Lambert F. Coronally advanced flap versus the pouch technique combined with a connective tissue graft to treat Miller's class I gingival recession: a randomized controlled trial. *J Clin Periodontol*. 2014;41(4):387–395. doi:10.1111/jcpe.12207

167.Schulze-Späte U, Lee CT. Modified Vestibular Incision Subperiosteal Tunnel Access Procedure with Volume-Stable Collagen Matrix for Root Coverage: Report of Three Cases. *Int J Periodontics Restorative Dent*. 2019;39(5):e181–e187. doi:10.11607/prd.4014

168.Schroeder HE. The periodontium. *Handbook of microscopic anatomy*. Vol V15. Berlin: Springer, 1986

169.Stimmelmayer M, Stangl M, Edelhoff D, Beuer F. Clinical prospective study of a modified technique to extend the keratinized gingiva around implants in combination with ridge augmentation: one-year results. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2011;26(5):1094–1101.

170.Seyssens L, De Lat L, Cosyn J. Immediate implant placement with or without connective tissue graft: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Periodontol*. 2021;48(2):284–301. doi:10.1111/jcpe.13397

171.Soehren S, Allen A, Cutright D, Seibert J. Clinical and histologic studies of donor tissues utilized for free grafts of masticatory mucosa. *J Periodontol* 1973; 44: 727–741.

172.Ten Cate AR. *Oral histology. development, structure and function*. 4th edn. St. Louis: Mosby, 1994: 53.

173.Thoma, Daniel S et al. “Soft tissue volume augmentation by the use of collagen-based matrices: a volumetric analysis.” *Journal of clinical periodontology* vol. 37,7 (2010): 659–66. doi:10.1111/j.1600-051X.2010.01581.x

174.Thoma DS, Naenni N, Figuero E, et al. Effects of soft tissue augmentation procedures on peri-implant health or disease: A systematic review and meta-analysis. *Clin Oral Implants Res*. 2018;29 Suppl 15:32–49. doi:10.1111/clr.13114

175.Tavelli L, Barootchi S, Avila-Ortiz G, Urban IA, Giannobile WV, Wang HL. Peri-implant soft tissue phenotype modification and its impact on peri-implant health: A

systematic review and network meta-analysis. *J Periodontol.* 2021;92(1):21–44. doi:10.1002/JPER.19-0716

176.Trombelli L, Severi M, Pramstraller M, Farina R. A simplified soft tissue management for peri-implant bone augmentation. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2019;34(1):197–204. doi:10.11607/jomi.6959

177.Thoma, D.S.; Nanni, N.; Benic, G.I.; Weber, F.E.; Hammerle, C.H.; Jung, R.E. Effect of platelet-derived growth factor-BB on tissue integration of cross-linked and non-cross-linked collagen matrices in a rat ectopic model. *Clin. Oral Implants Res.* 2015, 26, 263–270.

178.Thoma, D.S.; Zeltner, M.; Hilbe, M.; Hammerle, C.H.; Husler, J.; Jung, R.E. Randomized controlled clinical study evaluating effectiveness and safety of a volume-stable collagen matrix compared to autogenous connective tissue grafts for soft tissue augmentation at implant sites. *J. Clin. Periodontol.* 2016, 43, 874–885.

179.Thoma DS, Naenni N, Figuero E, et al. Effects of soft tissue augmentation procedures on peri-implant health or disease: A systematic review and meta-analysis. *Clin Oral Implants Res.* 2018;29 Suppl 15:32–49. doi:10.1111/clr.13114

180.Thoma, D.S.; Naenni, N.; Benic, G.I.; Hammerle, C.H.; Jung, R.E. Soft tissue volume augmentation at dental implant sites using a volume stable three-dimensional collagen matrix–Histological outcomes of a preclinical study. *J. Clin. Periodontol.* 2017, 44, 185–194.

181.Thoma, Daniel S et al. “Randomized controlled clinical study evaluating effectiveness and safety of a volume-stable collagen matrix compared to autogenous connective tissue grafts for soft tissue augmentation at implant sites.” *Journal of clinical periodontology* vol. 43,10 (2016): 874–85. doi:10.1111/jcpe.12588

182.Tinti C, Vincenzi G, Cocchetto R. Guided tissue regeneration in mucogingival surgery. *J Periodontol* 1993; 64: 1184– 1191

183.Tavelli L, Barootchi S, Nguyen TVN, Tattan M, Ravidà A, Wang HL. Efficacy of tunnel technique in the treatment of localized and multiple gingival recessions: A systematic review and meta-analysis. *J Periodontol.* 2018;89(9):1075–1090. doi:10.1002/JPER.18-0066

184.Thoma DS, Buranawat B, Hasmmmerle CHF, Held U, Jung RE. Efficacy of soft tissue augmentation around dental implants and in partially edentulous areas: a systematic review. *J Clin Periodontol* 2014;41(Suppl. 15):S77–91.

185.Tavelli L, McGuire MK, Zucchelli G, et al. Biologics-based regenerative technologies for periodontal soft tissue engineering. *J Periodontol*. 2020;91(2):147–154. doi:10.1002/JPER.19-0352

186.Ustaoğlu G, Ercan E, Tunali M. The role of titanium-prepared platelet-rich fibrin in palatal mucosal wound healing and histoconduction. *Acta Odontol Scand*. 2016;74(7):558–564. doi:10.1080/00016357.2016.1219045

187.Vallecillo C, Toledano-Osorio M, Vallecillo-Rivas M, Toledano M, Osorio R. In Vitro Biodegradation Pattern of Collagen Matrices for Soft Tissue Augmentation. *Polymers (Basel)*. 2021;13(16):2633. Published 2021 Aug 7. doi:10.3390/polym13162633

188.Vlachodimou E, Fragkioudakis I, Vouros I. Is There an Association between the Gingival Phenotype and the Width of Keratinized Gingiva? A Systematic Review. *Dent J (Basel)*. 2021;9(3):34. Published 2021 Mar 23. doi:10.3390/dj9030034

189.Wennström, Jan & Zucchelli, G. & Prato, G.P.. (2008). Mucogingival therapy – Periodontal plastic surgery. *Clinical Periodontology and Implant Dentistry Vol. 2: Clinical Concepts*.

190.Weigl P, Strangio A. The impact of immediately placed and restored single-tooth implants on hard and soft tissues in the anterior maxilla. *Eur J Oral Implantol*. 2016;9 Suppl 1:S89–S106.

191.Xu CM, Zhang JM, Wu YF, Zhao L. *Hua Xi Kou Qiang Yi Xue Za Zhi*. 2019;37(2):208–213. doi:10.7518/hxkq.2019.02.014

192.Xu LM, Wang MY, Liu LX, Chen X, Wang QT. *Zhonghua Kou Qiang Yi Xue Za Zhi*. 2019;54(4):235–239. doi:10.3760/cma.j.issn.1002-0098.2019.04.005

193.Yukna, R.A. & Sullivan, W.M. (1978) Evaluation of resultant tissue type following the intraoral transplantation of various lyophilized soft tissues. *Journal of Periodontal Research* 13: 177– 184.

194.Yuan J, Guo QQ, Li Q, Sui YJ, Jiang BQ. *Hua Xi Kou Qiang Yi Xue Za Zhi.* 2020;38(4):398–403. doi:10.7518/hxkq.2020.04.008

195.Zuiderveld EG, van Nimwegen WG, Meijer HJA, et al. Effect of connective tissue grafting on buccal bone changes based on cone beam computed tomography scans in the esthetic zone of single immediate implants: A 1-year randomized controlled trial. *J Periodontol.* 2021;92(4):553–561. doi:10.1002/JPER.20-0217

196.Zucchelli G, Mazzotti C, Mounssif I, Mele M, Stefanini M, Montebugnoli L. A novel surgical-prosthetic approach for soft tissue dehiscence coverage around single implant. *Clin Oral Implants Res.* 2013;24(9):957–962. doi:10.1111/clr.12003

197.Zucchelli G, Mazzotti C, Mounssif I, Marzadori M, Stefanini M. Esthetic treatment of peri-implant soft tissue defects: a case report of a modified surgical-prosthetic approach. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 2013;33(3):327–335. doi:10.11607/prd.1632

198.Zuhr O, Rebele SF, Cheung SL, Hürzeler MB; Research Group on Oral Soft Tissue Biology and Wound Healing. Surgery without papilla incision: tunneling flap procedures in plastic periodontal and implant surgery. *Periodontol* 2000. 2018;77(1):123–149. doi:10.1111/prd.12214

199.Zuiderveld EG, Meijer HJA, Vissink A, Raghoobar GM. The influence of different soft-tissue grafting procedures at single implant placement on esthetics: A randomized controlled trial. *J Periodontol.* 2018 Aug;89(8):903–914. doi: 10.1002/JPER.18-0061. PMID: 29756213.

200.Zucchelli G, De Sanctis M. Treatment of multiple recessiontype defects in patients with esthetic demands. *J Periodontol* 2000 71: 1506–1514.

201.Zucchelli G, Marzadori M, Mounssif I, Mazzotti C, Stefanini M. Coronally advanced flap + connective tissue graft techniques for the treatment of deep gingival recession in the lower incisors. A controlled randomized clinical trial. *J Clin Periodontol.* 2014;41(8):806–813. doi:10.1111/jcpe.12269

202.Zeltner, M.; Jung, R.E.; Hammerle, C.H.; Husler, J.; Thoma, D.S. Randomized controlled clinical study comparing a volume-stable collagen matrix to autogenous connective tissue grafts for soft tissue augmentation at implant sites: Linear volumetric soft tissue changes up to 3 months. *J. Clin. Periodontol.* 2017, 44, 446–453.

203.Zweers, Jeroen & Thomas, R. & Slot, Dagmar & Weisgold, Arnold & Weijden, G. (2014). Characteristics of periodontal biotype, its dimensions, associations and prevalence: A systematic review. *Journal of clinical periodontology*. 41. 10.1111/jcpe.12275.

204.Zeltner, Marco et al. “Randomized controlled clinical study comparing a volume-stable collagen matrix to autogenous connective tissue grafts for soft tissue augmentation at implant sites: linear volumetric soft tissue changes up to 3 months.” *Journal of clinical periodontology* vol. 44,4 (2017): 446–453. doi:10.1111/jcpe.12697