

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

На правах рукописи

Аликов Мирза Хаджисмелович

**ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНО-КЛИНИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ
ПРИМЕНЕНИЯ ХОНДРОИТИНА СУЛЬФАТА ПРИ ДЕНТАЛЬНОЙ
ИМПЛАНТАЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С НИЗКИМИ ОСТЕОГЕННЫМ
ПОТЕНЦИАЛОМ**

3.1.7. Стоматология

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

Степанов Александр Геннадьевич,

доктор медицинских наук, профессор

Москва – 2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	13
1.1. Остеоинтеграция дентальных имплантатов.	16
1.2. Дентальная имплантация у пациентов с низким остеогенным потенциалом.....	22
1.3. Применение хондроитин сульфатов в стоматологии.....	30
1.4. Оценка эффективности дентальной имплантации у пациентов с низким остеогенным потенциалом.....	42
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	46
2.1. Материал и методы теоретического исследования.	46
2.2. Материал и методы экспериментального исследования.	48
2.3. Разработка клинического протокола применения хондроитина сульфата при дентальной имплантации пациентов с низким остеогенным потенциалом.	53
2.4. Материал и методы клинического исследования.	56
2.4.1. Характеристика клинических групп и основные методы исследования. .	56
2.4.2. Хирургический протокол дентальной имплантации пациентов контрольной группы.....	63
2.4.3. Дополнительные методы исследования.	70
2.5. Материал и методы статистической обработки полученных результатов ..	76
2.5.1 Анализ эффективности индивидуальной гигиены полости рта и пародонтологического состояния пациентов.....	76
2.5.2 Сравнительный анализ оптической плотности костной ткани, краевой резорбции в зоне имплантации и интеграции дентальных имплантатов.....	79
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ	80

ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ	104
4.1 Результаты исследования гигиенического состояния пациентов исследуемых групп	104
4.2 Результаты исследования пародонтологического состояния пациентов....	107
4.3 Оценка оптической плотности костной ткани и краевой резорбции в зоне имплантации.....	109
4.4 Сравнительная оценка интеграции дентальных имплантатов	113
4.5 Сравнительная оценка выживаемости дентальных имплантатов.....	116
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	118
ВЫВОДЫ:	128
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ:	130
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	131

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования

Заболевания полости рта, несмотря на достижения современной клинической стоматологии, остаются одними из наиболее распространенных в глобальном масштабе в инфекционном сегменте. Согласно данным ВОЗ, они охватывают более половины мирового населения; по усредненным данным – это 3,5 млрд. человек, три четверти из которых, проживают в странах со средним уровнем дохода (Global oral health status report: towards universal health coverage for oral health by 2030. Geneva: WHO, 2023. 120 p). Наибольшую долю в структуре заболеваний полости рта составляет кариес и его осложнения (53,8-64,8% от общей массы клинических случаев) (Nath S.,2023, Abdalla H.,2024). Наряду с такими инфекционными заболеваниями зубов и слизистой оболочки рта, как пульпит, гингивит, пародонтит, кариес является одной из причин потери зубов среди взрослого населения (Borg-Bartolo R., 2022, Nascimento G.G., 2024). Показатель распространенности потери зубов колеблется от 2,9 до 15,3%, преобладая в странах со средним и низким уровнем дохода, и составляя в совокупности примерно 353 млн. человек (Al-Rafee M.A., 2020, Кесаева Г.А. 2023). Основную группу риска составляют взрослые в возрасте 60 лет и старше (23%), однако отмечается тенденция к снижению данной возрастной границы (Hunter E., 2023). Как следствие, изменяется глобальный запрос на комплексное стоматологическое ортопедическое лечение.

В настоящее время решение морфологических, функциональных и эстетических задач при отсутствии зубов осуществляется путем протезирования с опорой на дентальные имплантаты. Уровень приживаемости дентальных имплантатов в среднем 98% (Saghiri M.A.,2021). Однако, в зоне риска по-прежнему остаются пациенты с костной атрофией, низким остеогенным потенциалом, а также иными предикторами дезинтеграции

зубного имплантата, включая эндокринные заболевания. Так, установлено, что пациенты с сахарным диабетом II типа (СД2) имеют достоверно больший процент неудачи дентальной имплантации, чем лица без данной патологии (Wagner J.,2022, Аверьянов С.В., 2020). В поисках решения проблемы полной реабилитации ортопедических пациентов, в том числе указанных категорий, клиническое сообщество обратило внимание на хондроитин сульфат, описываемый в междисциплинарной медицинской литературе, как универсальный биоматериал, способный в потенциале улучшить результаты дентальной имплантации за счет стимуляции регенерации костной ткани и окружающих тканей, а также усилить кровообращение тканей и, одновременно, оказать антисептический эффект (Ковалева М.А., 2019, Шавловская О.А. 2021).

Хондроитин сульфат – природный полимер, который является основным компонентом гликозаминогликанов в соединительной ткани, синовиальной жидкости, гиалиновых хрящах и костях, способствуя сопротивлению сжатию. В настоящее время он преимущественно используется как хондропротектор, однако имеется и доказательная база положительного влияния хондроитин сульфата на регенерацию костной ткани (Торшин И.Ю., 2020). К спектру его действия относят: антикоагулянтное, восстановление (суставной хрящ), заживляющее (повреждения роговицы), противодиабетическое, антипролиферативное, анти-HSV2, антиангиогенное и антибактериальное (Pal D.,2019). Кроме того, отмечается повышение остеогенного потенциала стволовых клеток, клеток костной и хрящевой тканей, общее улучшение остеогенеза при парентеральном введении хондроитин сульфата (Cheng K.,2020).

Исследование хондроитин сульфата в клинической практике стоматологии в настоящее время ограничено (Быкова Н.И., 2017). В отдельных случаях отмечается незаконченная регенерация объема костной ткани (Marin A., 2023). Вместе с тем обнаруживаются доказательства изменения структурных

костных элементов, увеличение числа нервных волокон в челюстях (Ye J., 2021). Особый интерес представляют результаты исследований, подтверждающих, что применение парентеральных форм хондроитин сульфата позволяет значительно увеличить биодоступность действующего вещества и уровень активных молекул крови, а, следовательно, статистически увеличить эффективность проводимой терапии (Wang Y.,2019, Sahiner M., 2022., Посохова В.Ф., 2013). Учитывая доказательную эффективность хондроитин сульфата, для выявления спектра возможностей, а также ограничений его применения в качестве лечебно-профилактического препарата при дентальной имплантации, требуются продолжение научно-исследовательских изысканий и накопление опытно-экспериментальных данных, что и определило цель проведенного исследования.

Цель исследования – повышение эффективности дентальной имплантации у пациентов с низкими остеогенным потенциалом.

Задачи исследования

1. Провести литературный анализ научных информационных источников по повышению остеогенного потенциала хондроитина сульфата у стоматологических пациентов при хирургическом вмешательстве.

2. Определить остеорепаративные способности хондроитина сульфата в эксперименте *in vivo*.

3. По результатам анализа научной литературы и экспериментальных исследований, разработать клинический протокол применения хондроитина сульфата при дентальной имплантации пациентов с низким остеогенным потенциалом.

4. Подтвердить клиническую эффективность разработанного протокола применения хондроитина сульфата при дентальной имплантации пациентов с низким остеогенным потенциалом.

Научная новизна исследования.

Разработан способ репаративного остеогенеза челюстных костей (Патент РФ № 2025109298 от 14.04.2025) включающий системное и локальное применение хондроитин сульфата, обеспечивающий стабильную остеоинтеграцию дентальных имплантатов в условиях сниженного остеогенного потенциала.

Впервые на экспериментальной модели крыс, с ограниченным остеогенным потенциалом, была доказана эффективность общего и местного применения хондроитинсульфата, о чем свидетельствовало восстановление кортикальной кости ранее сформированного дефекта у 33,3 % животных через восемь недель наблюдений.

Получено экспериментально-клиническое обоснование эффективности внутривенного и локального применения хондроитинсульфата при ограниченных костных дефектах для повышения остеогенного потенциала.

Впервые подтверждена клиническая эффективность внутривенного и местного использования хондроитинсульфата для повышения остеоинтеграции дентальных имплантатов у пациентов с сахарным диабетом типа 2.

Впервые доказано, что комбинированный подход (системное и локальное применение) обеспечивает значимый прирост плотности костной ткани (до +18,3% в группе O1) и снижает резорбцию краевой кости.

Получены новые данные о динамике показателя ISQ в условиях метаболических нарушений и подтверждён остеопротективный эффект хондроитинсульфата на модели краевого костного дефекта.

Теоретическая и практическая значимость

Разработан протокол имплантации с применением хондроитинсульфата обеспечивающий высокий уровень успешности лечения у пациентов с сахарным диабетом 2 типа.

Разработана система дозирования и маршрутизации введения ХС, обеспечивающая фармакологическую поддержку остеоинтеграции на всех её фазах.

Теоретическая значимость работы заключается в расширении представлений о роли хондроитинсульфата в модуляции остеогенеза и остеоинтеграции в условиях метаболических нарушений.

Получены новые экспериментальные данные о стимуляции остеогенеза у животных разных возрастов: у молодых животных костное восстановление наступает быстрее и с более высокой степенью морфологической зрелости по сравнению с крысами в состоянии менопаузы.

Практическая значимость исследования заключается в разработке и апробации клинически применимого протокола имплантационного лечения, включающего фармакологическую остеопротекцию, что повышает эффективность дентальной имплантации у пациентов группы риска.

Доказано, что применение протокола остеоденсификации в сочетании с хондроитинсульфатом в группе О1 обеспечило высокую степень первичной и вторичной стабилизации имплантатов у пациентов с СД 2 типа.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Разработанный протокол имплантации с применением хондроитинсульфата обеспечивает высокий уровень успешности лечения у пациентов с сахарным диабетом 2 типа.

2. Комбинация фармакологической поддержки костной ткани хондроитинсульфатом и остеоденсификации позволяет значительно повысить надёжность имплантационного лечения у пациентов с сахарным диабетом тип 2 с низким остеогенным потенциалом.

3. Предложенная методика фармакологической поддержки имплантационного лечения с использованием хондроитинсульфата является патентованным решением и может быть рекомендована в качестве дополнения к стандартным протоколам имплантации у пациентов с пониженным остеогенным потенциалом на фоне метаболических нарушений.

Методология и достоверность исследования

Методологическая основа диссертации включает системный подход, сочетающий анализ литературных источников, экспериментальные исследования *in vivo* и клинические испытания. Достоверность результатов обеспечена использованием валидированных методов оценки (денситометрия, RFA-анализ, PMA-индекс), статистической обработкой данных (ANOVA, Repeated Measures ANOVA, post-hoc Bonferroni) и соблюдением требований доказательной медицины. Эксперименты соответствовали международным и национальным нормам биоэтики (директива 2010/63/EU, протоколы № 2-00044, № 2-Н-00060).

Клиническая часть проводилась в условиях двойного слепого рандомизированного исследования, включала 72 пациента, стандартизированных по уровню HbA1c, одобренного этическим комитетом РУДН протокол № 7 от 09 сентября 2025 года.

Полученные данные подтверждены публикациями в рецензируемых журналах, включая Scopus/WoS, и защищены патентом Заявка №2025109298 от 14.04.2025, положительное решение.

Внедрение результатов исследования.

Материалы и результаты проведённого исследования были интегрированы в учебный процесс Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», а также нашли практическое применение в лечебной работе клинико-диагностических

подразделений и стоматологических клиник Института цифровой стоматологии того же вуза, Центра цифровой стоматологии «МАРТИ», пародонтологического центра «МаксТрит» и в стоматологической клинике «Доктор Аликов».

Личное участие автора

Автором самостоятельно проведён аналитический обзор актуальной научной литературы с использованием международных и отечественных электронных ресурсов (PubMed, Scopus, eLibrary, база данных Роспатента), в ходе которого обоснована перспективность применения хондроитинсульфата в качестве остеотропного средства, способного улучшать процессы остеointеграции при дентальной имплантации у пациентов с нарушениями минерального обмена.

Осуществлён патентный поиск, по результатам которого подготовлена и подана заявка на изобретение, связанное с применением хондроитинсульфата в имплантологической практике.

Автором организовано и выполнено экспериментальное исследование, целью которого была оценка репаративной активности хондроитинсульфата при его системном (внутримышечном) введении на модели костного дефекта у лабораторных животных разного возраста.

В соавторстве разработан усовершенствованный клинический протокол дентальной имплантации для пациентов с сахарным диабетом 2 типа, предполагающий комплексное применение хондроитинсульфата: предоперационно — в виде внутримышечных инъекций, интраоперационно — для пропитки остеопластического материала, и постоперационно — в форме курсовой инъекционной терапии.

В рамках клинического этапа диссертационной работы автор осуществил проведение дентальной имплантации у пациентов с СД2 и подтверждённым снижением остеогенного потенциала. Эффективность предложенного подхода была объективно оценена с применением современных клинико-

инструментальных методов, включая КЛКТ, радиовизиографию, денситометрию и частотно-резонансный анализ стабильности имплантатов.

Все этапы — от постановки целей и задач, проведения клинико-экспериментальных исследований, сбора и статистической обработки данных до подготовки публикаций — выполнены автором лично.

Список публикаций по теме диссертации

По материалам исследования опубликовано 4 печатные работы, из них 2 включены в международные базы цитирования WoS и Scopus, 1 в журналах, рекомендованных Перечнями РУДН/ВАК, а также получен 1 патент на изобретение.

Апробация работы.

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на научно-практической конференции стоматологов ФМБА России, "Актуальные вопросы профилактики и лечения заболеваний полости рта", приуроченная к 30-летию ФГБУЗ "Клинический центр стоматологии ФМБА России", 26-27 сентября 2025, Москва; на совместном заседании кафедры ортопедической стоматологии и института цифровой стоматологии Медицинского института «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы» протокол № №0300-65-БУП-2 от 17 октября 2025 года.

Работа апробирована, одобрена и рекомендована к защите.

Объем и структура диссертации.

Диссертационная работа изложена на 159 страницах машинописного текста, включает «Введение», «Обзор литературы», «Материалы и методы исследования», две главы, отражающие результаты собственных исследований, «Заключение», «Выводы», «Практические рекомендации» и «Список использованной литературы».

Работа иллюстрирована 34 рисунками и фотографиями, содержит 10 таблиц, что способствует наглядному представлению полученных данных и результатов анализа.

В разделе «Обзор литературы» проанализированы 181 источник научной информации, в том числе 44 отечественных и 137 иностранных публикаций, что свидетельствует о глубокой проработке темы и обоснованности выбора направления исследования.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Отсутствие зубов или наличие значимых дефектов челюстной дуги у значительного числа населения делает крайне актуальными исследования методологии и ее совершенствования дентальной имплантации и комплексной реабилитации стоматологического пациента [37; 50; 63; 75; 134]. При этом комплексная дентальная имплантация по-прежнему имеет значительные сложности в проведении, обусловленными различными факторами, как со стороны пациента, так и со стороны врача [43; 70; 139; 159].

Причинами потери зубов являются разнообразные факторы – от травм до последствий инфекционных заболеваний зубов и слизистой оболочки полости рта (кариес, пульпит, гингивит, пародонтоз) [87]. По оценкам Глобального исследования бремени болезней, проведенного в 2016 г. Всемирной организацией здравоохранения, кариес постоянных зубов встречается у четверти населения мира, порядка 1/8 части населения планеты страдает периодонтитом, причем в тяжелых формах, порядка 50% человек в мире страдают от других патологий полости рта, в числе которых кариес. Последствиями этих заболеваний является потеря зубов [18; 29; 52].

По оценкам экспертов, общая средняя распространенность эдентулизма по странам мира среди взрослого населения достигает 12%. Как правило, проблема потери зубов усугубляется с возрастом, в молодом возрасте (от 20 до 55 лет) распространенность эдентулизма достигает 7,0%. В возрасте 60 лет и старше тотальная потеря зубов распространена значительно чаще и достигает 23,0% [18; 29; 52; 117].

При этом в Индии, Мексике и России показатели распространенности (16,3%-21,7%) выше, чем в Китае и Южной Африке (3,0%-9,0%). Общий уровень эдентулизма, с одной стороны, неуклонно снижается в развитых странах, при этом в развивающихся странах – наоборот, возрастает. При этом увеличение общей продолжительности жизни и возрастания числа пожилых

людей в популяции значительно влияет на распространение эдентулизма, который у пожилых лиц может быть полным. Исследования показывают, что эдентулизм более распространен у женщин, чем у мужчин. В многомерных анализах именно социально-демографические факторы (пожилой возраст, низкий уровень образования) являются основными факторами, приводящими к эдентулизму [52; 84; 92; 99; 155].

Отсутствие зубов или наличие значительных дефектов челюстной дуги пагубно влияет на качество жизни пациента. Данная проблема отражается на изменении пищеварительных функций. Кроме того, существенную часть проблемы отсутствия зубов составляют эстетические функции, снижение качества речи. Человек с отсутствием зубов имеет проблемы с удовлетворенностью своей внешностью, отчего формируется психолого-эмоциональное негативное восприятие, подавленность [62; 101].

Потеря зуба ослабляет и постепенно нивелирует физиологические стимулы, поддерживающие кровообращение и клеточную опору альвеолярной челюстной кости, что приводит к уменьшению костной ткани, которое устанавливается как атрофия кости и выражается в нарушениях ее функций [18; 27; 125; 136; 142].

Общее количество взрослых людей с выраженной потребностью в стоматологической реабилитации варьирует в разных странах в зависимости от доходов населения. В странах с низким доходом число нуждающихся в дентальной имплантации достигает 35,0%, в странах со средненизким уровнем дохода – 60,0%, в странах со средневысоким уровнем дохода – до 75,0%, в странах с высоким уровнем дохода – порядка 82,0% [29]. Учитывая столь высокие показатели необходимости стоматологической помощи, Всемирная ассамблея здравоохранения в 2022 году ратифицировала программу по охране здоровья полости рта, основной концепцией которой является необходимость всеобщего обеспечения всех нуждающихся к 2030 году стоматологическими услугами [29]. Российская Федерация (РФ) также запустила программы

оказания стоматологической помощи людям с частичной и полной потерей зубов.

Традиционные процедуры полной реабилитации челюстной дуги позволяют достичь необходимой стабильности. Однако, возможны различные осложнения имплантации при наличии костной атрофии и низком остеогенном потенциале пациента. В таких случаях возрастают риски расшатывания имплантата. В этой связи существует необходимость поиска лечебно-профилактических средств для эффективности приживления имплантов, успешной реабилитации пациентов после дентальной стоматологической имплантации. Внедрение таких средств потенциально может добиться улучшения общих результатов стоматологического лечения населения и улучшения качества его жизни.

Дентальные имплантаты – это биосовместимые аллопластические изделия, которые вводятся в костный гребень челюстной кости. Использование остеинтегральных имплантатов вошло в практическую стоматологию в 1982 году и легло в основу современной имплантологии [4; 18; 27; 63]. Для замены отсутствующих зубов существуют различные варианты протезирования, которые включают коронки на имплантатах, несъемные зубные протезы на имплантатах, съемные зубные протезы на имплантатах, несъемные зубные протезы и съемные частичные зубные протезы [24; 33].

Современная стоматология свидетельствует о наличии имплантатов у более чем 95% пациентов. Методология имплантации может варьировать в зависимости от индивидуальных особенностей и характеристик пациента. Имплантаты могут быть изготовлены из различных материалов и размещены в зависимости от желаемой эстетики и функциональности. Сегодня показатель успешности дентальной имплантации приближается к 98% [57; 76; 79; 103; 104; 128; 139].

Современная стоматология изыскивает возможности применения фармакологических препаратов, которые могут оказать благотворный эффект

на результаты дентальной имплантации и полной реабилитации стоматологических пациентов за счет стимуляции регенерации костной ткани и связующих тканей, интенсификации кровообращения при совмещении с антисептическими свойствами. Хондроитин сульфат (ХС) зарекомендовал себя как удивительно универсальный биоматериал, который может отвечать описанным требованиям и быть применен для целей дентальной имплантации. Для изучения деталей возможности применения ХС в качестве лечебно-профилактического препарата необходимы исследования.

1.1. Остеоинтеграция дентальных имплантатов.

Дентальные имплантаты применяются для восстановления как одного, так и нескольких или всех утраченных зубов. Основной целью зубопротезирования в современной стоматологии является восстановление как функциональных, так и эстетических характеристик зубочелюстной системы. Имплантаты фиксируются исключительно в костной ткани и не затрагивают прилежащие естественные зубы. Выбор метода протезирования определяется рядом факторов [110; 157]. В контексте дентальных имплантатов ключевыми из них являются:

- анатомическое расположение отсутствующего зуба или зубов [70; 80];
- объём и плотность альвеолярной кости, в которую планируется установка имплантата [145];
- общее состояние здоровья пациента;
- стоимость лечения и индивидуальные предпочтения пациента [38].

Использование дентальных имплантатов обладает рядом преимуществ по сравнению с альтернативными методами. Такой подход отличается консервативностью, поскольку позволяет восполнить дефект без необходимости препарирования или модификации соседних зубов. Более того,

благодаря остеоинтеграции имплантаты обеспечивают высокую стабильность конструкции и внешний вид, сходный с естественными зубами [12; 35].

Исторически сложились два типа дентальных имплантатов: эндостальные и субпериостальные. Эндостальные имплантаты размещаются внутри костной ткани, в то время как субпериостальные располагаются над костью, под слизистой оболочкой десны. В настоящее время субпериостальные имплантаты практически не применяются в клинической практике ввиду их низкой долговременной эффективности по сравнению с эндостальными конструкциями [12; 38].

Хотя основная функция имплантатов заключается в замене утраченных зубов, их применение может быть расширено. Например, они используются для стабилизации и надежной фиксации съемных протезов [16; 75]. Кроме того, мини-имплантаты находят применение в ортодонтии в качестве временных опор, которые удаляются по завершении лечебного этапа [38; 155].

Для пациентов, утративших все зубы в результате стоматологических заболеваний, разработаны методики тотального протезирования с минимальным числом имплантатов. Одной из таких технологий является методика «All-On-4», разработанная компанией Nobel Biocare. Данный подход основан на установке четырёх имплантатов, позволяющих зафиксировать несъемный зубной протез на одной челюсти (верхней или нижней). Имплантаты устанавливаются в участках с достаточным объемом и плотностью костной ткани, что обеспечивает надежную фиксацию тонкой ортопедической конструкции. Метод «All-On-4» обеспечивает более стабильную и физиологичную замену зубов по сравнению с традиционными съемными полными протезами [155].

Остеоинтеграция имплантата представляет собой многоэтапный биологический процесс, включающий вживание имплантата в костную ткань и последующее заживление хирургической раны. Эффективность остеоинтеграции во многом определяется объемом и качеством костной ткани,

способностью кости пациента к регенерации, активностью иммунокомпетентных клеток, а также общим соматическим состоянием организма. Ключевым механизмом остеоинтеграции является формирование прямого структурного и функционального контакта между поверхностью имплантата и костной тканью, что достигается в процессе заживления.

Научные данные указывают на наличие значительных различий в биомеханических и нейрофизиологических характеристиках между дентальными имплантатами и естественными зубами [61; 94; 105; 113; 172]. Подобные различия могут быть выявлены с помощью стандартных методов визуализации, включая традиционную рентгенографию [119], а также с применением других диагностических подходов.

Процесс остеоинтеграции в целом изучен и заключается в следующем [123]. Имплантат помещается в кость, и в течение наносекунд вокруг него образуется слой жидкости, облегчающий всасывание белка и других важных биомолекул [149]. Затем белки межклеточного матрикса, полученные первоначально из интерстициальной жидкости и крови в результате клеточной активности, покрывают поверхность имплантата в зависимости от типа поверхности [130; 137]. Через этот белковый слой инициируются клеточная адгезия, миграция и дифференцировка, способствуя взаимодействию клеток с поверхностью имплантата в течение нескольких дней [170]. Дальнейшие корректировки вносят белки внеклеточного матрикса, белки цитоскелета, белки, связывающиеся с поверхностью клетки, некоторые ионы [133]. Белки внеклеточного матрикса регулируют экспрессию генов, определяя подвижность, полярность, выживаемость и пролиферацию клеток ткани [74; 88; 116]. К таким белкам относятся коллаген I, фибронектин, костный сиалопротеин, минорные коллагены, специфические белки плазмы (α 2HS-гликопротеин), ламинин, остеоонектин и многие другие, которые усиливают клеточную адгезию и клеточно-рецепторные взаимодействия [130; 137]. Белок NIF-1 – это базовый гетеродимерный белок типа "спираль-петля-спираль",

состоящий из двух субъединиц HIF-1 α и HIF-1 β . Первая из этих двух единиц разрушается в условиях достаточной биодоступности O₂ (нормоксия) и остается стабильной в условиях гипоксии [147]. HIF-1 обладает способностью активировать остеогенную дифференцировку стволовых клеток липидного происхождения и объединять остеогенез и ангиогенез посредством сигнального пути факторов роста эндотелия сосудов VEGF / АКТ / mTOR. Ангиогенез и остеогенез улучшают остеоинтеграцию и формирование новой костной ткани вокруг титановых имплантатов [156; 177].

Таким образом, любое состояние, влияющее на качество или количество костной ткани, ее атрофия, малейшие изменения в структуре кости, гипотетически являются факторами влияния на выживаемость и дальнейшее успешное функционирование дентального имплантата [17; 86; 91; 98; 123; 124].

К абсолютным противопоказаниям к проведению дентальной имплантации с последующей полной стоматологической реабилитацией относятся состояния, при которых вмешательство сопряжено с высоким риском для жизни или серьезным ухудшением общего состояния здоровья. К таковым следует отнести: перенесённый в недавнем анамнезе инфаркт миокарда, наличие искусственных клапанов сердца, необходимость постоянного внутривенного мониторинга артериального давления, нарушения мозгового кровообращения, острую или хроническую почечную недостаточность, а также тромбоцитопению. Кроме того, противопоказанием к установке имплантатов являются ВИЧ-инфекция и ряд других инфекционных заболеваний. Имплантационное лечение также не проводится у пациентов, проходящих курс терапии злокачественных новообразований. Дополнительными противопоказаниями выступают психические расстройства, наличие алкогольной или наркотической зависимости, а также выраженная аллергическая реакция на применяемые анестетики [41; 86].

К числу относительных противопоказаний, активно обсуждаемых в научной литературе, относят такие состояния, как подростковый и пожилой возраст, беременность, остеопороз, курение, генетически обусловленный положительный полиморфизм интерлейкина IL-1, заболевания сердечно-сосудистой системы и патологии эндокринного профиля. Эти факторы могут неблагоприятно влиять на прогнозируемый исход комплексной стоматологической реабилитации [4; 11; 17; 26].

Показаниями к дентальной имплантации с полной реабилитацией являются следующие клинические ситуации: полная адентия одной или обеих челюстей, частичная потеря зубов, наличие значительных дефектов зубных рядов, отказ пациента от традиционных методов протезирования, наличие противопоказаний к использованию съемных ортопедических конструкций, а также иные индивидуальные факторы, выявляемые в процессе клинического обследования и обсуждения плана лечения [36; 59; 75]. Особое внимание следует уделять пациентам с повышенной чувствительностью слизистой оболочки полости рта, при которой применение традиционных съемных протезов становится затруднительным или невозможным [75].

Остеоинтеграция является и динамичной защитной реакцией хозяина от инородного тела – имплантата. Иммунная система осуществляет его изоляцию путем нарастания костной ткани вокруг имплантата. В то же время изучение процесса остеоинтеграции привело к предложению новой модели – модели равновесия инородного тела. В рану полости рта вовлекаются мягкие ткани со всеми их врожденными иммунными характеристиками, интеграцию имплантата рассматривают как остеоиммунную реакцию, что влияет на то, как регулируется работа краевой кости. Например, бактерии являются конститутивными компонентами борозды мягких тканей, но, если фронт воспаления и иммунная реакция находятся на некотором расстоянии от краевой кости, устанавливается равновесие. Если воспаление достигает краевой кости, возникает иммунная остеокластическая реакция, и краевая

кость удаляется. Понимание того, что имплантат является инородным телом, вызывающим на себя иммунологическую реакцию хозяина, позволяет дифференцировать норму от патологии при остеоиммунологических состояниях и потерях костной массы после имплантации [48; 162; 167].

Решающую роль в динамике остеоинтеграции играют специфические иммунные клетки, макрофаги [55; 82; 161; 167; 168; 173]. Инфильтрирующие макрофаги и резидентные макрофаги способствуют раннему созданию прорегенеративной среды вокруг имплантатов. Кроме того, многоядерные гигантские клетки на границе раздела кость-имплантат и их способность к поляризации поддерживают иммунологический баланс вокруг имплантата для сохранения целостности остеоинтеграции. Однако зубные имплантаты могут отображать кумулятивные уровни антигенов (ионов, нано- и микрочастиц и бактериальных антигенов) на границе раздела имплантат-ткань, активируя иммунно-воспалительный ответ. При дальнейшем развитии воспаления может возникать последующая потеря костной массы, фиброинтеграция имплантатов, могут присоединяться инфекции [55]. Макрофаги не только способствуют остеоинтеграции посредством иммуномодуляции, но также секретируют различные цитокины, которые играют ключевую роль в ангиогенной и остеогенной фазах остеоинтеграции [47]. Таким образом, в стратегии модификации поверхности имплантата индукция последовательной активации фенотипов макрофагов является перспективной для модификации поверхности имплантата, для поддержания остеоинтеграции и предотвращения потери костной массы имплантатов лучшее понимание остеоиммунологии периимплантной среды привело бы к разработке новых терапевтических подходов [55; 82; 146].

В этой связи особенное внимание при выборе и планировании дентальной имплантации с полной реабилитацией следует уделять пациентам с сопутствующими заболеваниями, способствующими развитию осложнений остеоинтеграции.

1.2. Дентальная имплантация у пациентов с низким остеогенным потенциалом

Процедуры дентальной имплантации с полной реабилитацией челюстной дуги могут иметь осложнения и неудачи. В целом, осложнения могут быть связаны с системными нарушениями пациента, повышенными функциональными потребностями, хирургической техникой, послеоперационным уходом, конструкцией и типом протеза и т.д. [42; 44]. Согласно исследованиям, общий показатель успеха при имплантации зубов составляет от 90 до 100% [75].

Наиболее частыми осложнениями при протезировании после установки протеза с опорой на имплантаты являются: мукозит, ослабление или перелом опорного винта или компонентов протеза, а также разрушение акриловой или фарфоровой конструкции. Хотя большинство осложнений благополучно разрешаются при последующих посещениях, важно разработать адекватный протокол хирургического вмешательства и протезирования для достижения предсказуемых и успешных долгосрочных результатов [75]. Значительно реже встречается перелом импланта [174].

Одним из значительных осложнений дентальной имплантации является периимплантит, который возникает согласно сведениям Н.А. Туновой и данным мировой статистики в 5-14 % от всех устанавливаемых дентальных имплантатов [36]. Наиболее важной причиной периимплантита является некачественно проводимая профилактика и гигиена полости рта [9; 10]. Было показано, что в 2,2 раза увеличивают риск осложнений заболеваний пародонта в анамнезе, в 3,6 раза – цементированные реставрации по сравнению с винтовыми протезами, в 2,4 раза – наличие изнашиваемых граней на коронке протеза и в 16,1 раза – полная реабилитация по сравнению с однократной реабилитацией. Логистический регрессионный анализ не показал

какой-либо связи между характеристиками имплантата и периимплантитом [72].

Низким остеогенным потенциалом могут отличаться стоматологические пациенты, у которых имеются сопутствующие заболевания [89; 171].

В структуре заболеваемости населения сахарный диабет (СД), эндокринные заболевания, заболевания, обусловленные дисфункцией щитовидной железы, занимают значительную долю. Пациенты, страдающие этими заболеваниями, нуждаются в стоматологической помощи чаще, чем здоровые в силу снижения иммунных сил местной защиты слизистых и подверженности инфекциям, кариесу, микротравматизации слизистых [1; 51; 115; 166].

Сахарный диабет сегодня рассматривается как системное состояние, связанное с нарушениями периодонта, потерей зубов вследствие нарушения микроциркуляции крови. В этой связи вопрос о повышенном риске развития осложнений остеоинтеграции имплантатов у этих пациентов является предметом актуальных исследований. Растущую проблему также представляет собой преддиабет, составляя ежегодно 5-10% случаев манифестного сахарного диабета 2 типа. Данные исследований свидетельствуют, что риск развития диабетических микрососудистых осложнений повышается не только у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, но и уже у пациентов с преддиабетом [126].

При наличии проблем, обусловленных СД, в организме отмечается дисбаланс метаболических реакций и уровня гормонов, микроциркуляция снижается. Это отражается на замедлении заживления ран и скорости остеогенеза, что по итогу приводит к определенным сложностям проведения дентальной имплантации и способно привести к отторжению импланта или другим осложнениям [36; 100]. По мере повышения уровня глюкозы может происходить патологическое гликирование циркулирующих белков и образование конечных продуктов гликирования, которые продуцируют выход

воспалительных цитокинов, увеличение количества воспалительных макрофагов и Т-лимфоцитов, что приводит к воспалению тканей и потере костной массы [141].

Исследованиями показано, что пациенты с сахарным диабетом типа 2 (СД2) имеют значительно больший риск отказа имплантата, чем лица без данной патологии [46; 54; 100; 152]. В клиническом исследовании две группы участников с дентальной имплантацией распределились пополам (по 12 пациентов в каждой). 22 имплантата были установлены пациентам с диабетом и 21 имплантат здоровым пациентам из контрольной группы, изучали коэффициент стабильности имплантата (ISQ) (индекс, демонстрирующий уровень остеоинтеграции, варьирует от 1 до 100, по мере увеличения делают вывод о лучшей стабильности имплантата). Значения стабильности (ISQ) у обеих групп были сопоставимы. На момент установки имплантата коэффициенты ISQ составили в группе пациентов с диабетом $55,4 \pm 6,5$ против $59,6 \pm 4,1$ у здоровых пациентов ($p=0,087$). При исследовании через 4 месяца ISQ также мало отличались у обеих групп – $73,7 \pm 3,5$ у лиц с диабетом против $75,7 \pm 3,2$ у здоровых пациентов ($p=0,148$) [166].

В другом ретроспективном исследовании участвовали 257 пациентов. Сахарный диабет имели 121 пациент, 136 пациентов – не имели диабета. Отказ имплантата на этапе остеоинтеграции наблюдался в 17 случаях в группе пациентов с сахарным диабетом (4,5%) и в 16 случаях в контрольной группе (4,4%). Тем самым был сделан вывод о несущественной статистически незначимой разнице ($p=0,365$) [153].

Важным условием для раннего восстановления при дентальной имплантации является высокая первичная стабильность, возможность немедленной нагрузки, эффективная остеоинтеграция и здоровье окружающих имплантат тканей. Дентальная имплантация с немедленной нагрузкой у пациентов с СД 2 типа показала такие же показатели приживаемости, как и лечение с отсроченной нагрузкой через три месяца. В

обоих случаях показатели достигали 100% [66]. Остеоинтеграция при преддиабете показывает аналогичные показатели успеха приживления имплантатов при преддиабете, как и у здоровых лиц [166].

Показано, что выживаемость имплантатов у больных сахарным диабетом не отличается от выживаемости здоровых пациентов в течение первых 6 лет, но при длительном наблюдении до 20 лет у пациентов с СД может быть обнаружена сниженная выживаемость имплантатов. У пациентов с плохо контролируемым диабетом наблюдается задержка остеоинтеграции после имплантации. В этом случае хороший контроль гликемии улучшает остеоинтеграцию и приживаемость имплантатов.

Таким образом, процедуры имплантации зубов представляют собой безопасный способ реабилитации полости рта у пациентов с СД и преддиабетом. В контролируемых условиях противопоказаний для комплексного стоматологического лечения данной группы пациентов нет, однако, необходимо соблюдение соответствующих мер предосторожности.

Тем не менее, необходимо продолжать поиск стратегий для улучшения остеоинтеграции и показателей успеха имплантации у пациентов с СД. По данным исследователей, наименьший риск отсроченных осложнений у данной группы пациентов наблюдался при применении методик и систем, применяющих винтовую фиксацию.

Заболевания щитовидной железы являются вторым по распространенности эндокринным заболеванием, поражающим в основном женщин, и встречаются у 1% населения [141]. Гормоны трийодтиронин (Т3) и тироксин (Т4) вырабатываются щитовидной железой и влияют на метаболические процессы во всем организме. Гипертиреоз связан с повышением уровня Т3 и Т4, в основном вызванным болезнью Грейвса и токсической аденомой. Это оказывает пагубное влияние на костную массу из-за рыхлости костной ткани и увеличения уровня биохимических маркеров костной резорбции [49; 93; 160]. Гипотиреоз, состояние, при котором щитовидная железа не в состоянии

синтезировать достаточное количество гормонов для удовлетворения потребностей всего организма, является еще одной важной метаболической проблемой. Гормоны щитовидной железы оказывают влияние на синтез инсулиноподобного фактора роста 1, который активизирует развитие остеобластов и поддерживает регенерацию и метаболизм костной ткани [73]. Исследования возможности восстановительной реабилитации с помощью дентальной имплантации для пациентов с нарушениями функций щитовидной железы показали, что пациенты с заболеваниями щитовидной железы могут быть реабилитированы с помощью зубных имплантатов с такими же показателями выживаемости, как и пациенты без заболеваний щитовидной железы. В большинстве проведенных исследований выживаемость имплантатов оценена средним значением 92,56% у пациентов с заболеваниями щитовидной железы. [160].

Отечественными авторами отмечено, что наличие гипотиреоза у пациентов ухудшает отдаленный прогноз стоматологического ортопедического лечения. Диспансерное наблюдение пациентов с гипотиреозом должно отличаться от наблюдения здоровых лиц в сторону увеличения частоты профилактических осмотров для своевременного выявления ранних осложнений стоматологического лечения [1; 21].

В работе Дьяченко С. В. с соавт. показано, что пациенты пожилого возраста с гипофункцией щитовидной железы в 100% случаях нуждались в стоматологическом лечении, что было обусловлено неудовлетворительным стоматологическим статусом. Кроме того, у пациентов были значительно снижены защитные свойства эмали зубов за счет недостаточности функций слюнных желез, отсутствия баланса макро- и микроэлементов [15].

У пациентов с дисфункцией щитовидной железы затруднены диагностика и лечение вследствие значительного распространения заболеваний десны и слизистой оболочки полости рта, а также выраженного болевого синдрома. При этом пациенты зачастую не могут точно его выразить [14].

Бисфосфонаты представляют собой класс лекарственных средств, которые в основном ингибируют резорбцию кости, используются при лечении заболеваний костей. Механизм действия бисфосфоната основан на увеличении количества остеобластов и стимулировании апоптоза остеокластов [90; 138]. Было показано, что у пациентов, получавших бисфосфонаты внутривенно, был риск развития остеонекроза челюсти, поэтому таким пациентам не рекомендуется проходить хирургические процедуры, включая лечение зубными имплантатами. Пероральное применение бисфосфонатов в течение короткого времени в анамнезе может помочь снизить риск некроза костей. Для минимизации риска воспалений и некроза пациентам, принимающим пероральные бисфосфонаты, рекомендуется принимать профилактические антибиотики перед любой инвазивной процедурой, например, установка зубных имплантатов, такие как пенициллин или метронидазол, в сочетании с хинолоном в случае аллергии на пенициллин [181]. Однако, до настоящего времени исследователи не пришли к единому мнению о применении этих препаратов и результаты исследований противоречивы.

Иммуносупрессивные и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) применяются для снижения воспаления и боли в ротовой полости после имплантации. Одним из наиболее распространенных иммуносупрессивных препаратов является циклоспорин А (CsA). Считалось, что CsA может влиять на процесс ремоделирования кости и уменьшать активность клеток остеобластов, тем самым влияя на возможность заживления кости [45; 58; 111]. В недавнем исследовании результаты показали высокую выживаемость (98%) при имплантационной терапии в долгосрочной перспективе у пациентов с ослабленным иммунитетом [96]. В исследовании с трехмесячным наблюдением авторы сообщили, что у пациентов, принимающих иммуносупрессивные препараты, наблюдается хорошее заживление костей вокруг зубных имплантатов. Однако, исследования на

животных моделях, которым вводили циклоспорины, показали на рентгеновских снимках, что эти препараты отрицательно сказываются на реминерализации и заживлении костей, приводят к нарушению качества кости, что приводит к снижению успешности имплантационной терапии. НПВП обладают жаропонижающим, обезболивающим и противовоспалительным действием, в то время как аспирин обладает замечательной антитромбоцитарной агрегирующей активностью. Некоторые НПВП, включая ибупрофен и флурбипрофен, обычно используются для облегчения боли после операции по имплантации из-за их противовоспалительного и обезболивающего действия. Результаты показали, что у пациентов, которые получали НПВП до операции по имплантации, было больше неудач, и увеличивалась потеря костной массы вокруг имплантатов [141]. Тем самым, в отношении данной группы препаратов, результаты противоречивы.

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) принимают в связи с депрессивными и тревожными состояниями. В исследованиях было показано, что такого рода препараты приводят к снижению плотности костной ткани [53; 58; 73], что обусловлено увеличением числа остеокластов, замедлением пролиферации остеобластов вследствие блокирования обратного захвата серотонина. Исследователи обнаружили, что СИОЗС могут вызывать нарушение остеоинтеграции, но не являются статистически значимыми [141].

После фиксации имплантата пациенты получают системные препараты, которые могут либо ухудшать, либо усиливать остеоинтеграцию. Анаболически действующие на кости агенты включают пептиды паратиреоидного гормона (ПТГ), симвастатин, антагонист рецепторов простагландина EP4, витамин D и стронция ранелат. Антикатаболически действующие на кости агенты включают такие соединения, как кальцитонин, бифосфонаты, систему RANK/RANKL/OPG и селективные модуляторы

рецепторов эстрогена (SERM). Примеры новых методов лечения включают антитела к DKK1 и антисклеростину. Доказано, что все классы методов лечения оказывают положительное воздействие, такое как увеличение минеральной плотности кости и улучшение остеоинтеграции [6; 17; 18; 58; 75; 114; 155].

Управление остеогенезом и ремоделированием костной ткани основана на ингибировании костной резорбции остеокластами или стимуляции костеобразования остеобластами. Для предотвращения возникновения осложнений после операции назначаются некоторые послеоперационные системные препараты: НПВП (спорные результаты), ингибиторы протонной помпы и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина. Влияние аспирина, ацетаминофена, опиоидов, вспомогательных веществ, антикоагулянтов и антибиотиков при фиксации имплантатов до конца не изучено, но проводятся исследования для изучения потенциальных последствий. Некоторые терапевтические средства, такие как анаболические, антикатаболические или двойные анаболические и антикатаболические средства, могут усиливать остеоинтеграцию и повышать вероятность успеха лечения. Тем самым признано, что системные фармакологические средства могут либо усиливать, либо ухудшать остеоинтеграцию имплантата; поэтому важен правильный выбор препарата [45; 53; 58; 73; 75; 111; 114; 165; 175].

В работе отечественных исследователей показано применение лечебно-профилактического комплекса сопутствующего процедурам стоматологического лечения с использованием дентальных имплантатов. Комплекс включал биологически активную добавку (БАД) «ПОИС», которая рекомендована к курсовому двукратному в год применению в течение одного месяца. БАД оказывает положительное влияние на метаболизм глюкозы, рекомендован пациентам с СД. Разработанный авторами комплекс включает иммуномодулятор-фитоконцентрат, усиливающий локальный иммунитет слизистой оболочки полости рта. К комплексу добавлены минеральные

соединения и витамины, фитомасла, оказывающие позитивный эффект на остеогенез. Эффективность лечения и остеоинтеграции была подтверждена определением активности определенных ферментов и метаболитов в ротовой жидкости пациентов с СД 2 типа. Результаты подтвердили высокую противовоспалительную и антиоксидантную эффективность предлагаемого лечения [34].

1.3. Применение хондроитин сульфатов в стоматологии

Поверхностные характеристики дентальных имплантатов играют ключевую роль в формировании биологического ответа после их установки. Эти напрямую влияют на скорость регенерации костной ткани, время, необходимое для установления контакта с костью, а также на механическую прочность в месте соединения имплант–кость [145] — факторы, жизненно важные для обеспечения успешной функциональной интеграции импланта.

Научно доказано, что параметры поверхности имплантов, а именно тип и качество покрытия, влияют на эффективность остеоинтеграции, а также на скорость регенерации кости и механические свойства тканей, окружающих имплант [77; 137]. Для индуцирования остеогенеза в области контакта импланта могут применяться различные физические, химические и биологические методы модификации поверхности; данный подход направлен на изменение микроархитектуры и состава покрытия импланта [109]

В частности, было установлено, что кальций-фосфатные покрытия обладают высокой степенью биосовместимости и костной проводимости благодаря своему химическому сходству с природной костной тканью [81]. Современные исследования также демонстрируют перспективность применения новых покрытий для дентальных имплантатов, таких как наноструктурированный гидроксиапатит, поверхностные гидроксильные

группы, селенметионин и другие биологически активные соединения [108; 127; 180].

Таким образом, внедрение в структуру титановой поверхности имплантата биоактивных молекул, индуцирующих остеогенез, представляет собой перспективный подход к биологической функционализации имплантатов и повышению их клинической эффективности [178].

Хондроитинсульфат (ХС) является природным полимером, основным компонентом гликозаминогликанов в соединительной ткани, синовиальной жидкости, гиалиновых хрящах и костях, где он способствует сопротивлению сжатию. ХС представляет собой сульфатированный гликозаминогликан с протеогликановыми связями. Линейный ХС состоит из неразветвленных полисахаридов с моносахаридами переменной длины цепи, таких как d-глюкуроновая кислота и N-ацетил-d-галактозамин. Связи существуют между гидроксильными группами сериновых аминокислот белков. Активность полимера связывают с пептидной составляющей [121].

ХС обеспечивает снижение суставной боли и нормализацию функционального состояния костно-мышечной системы, хорошо переносится и применяется в комплексной терапии пациентов с остеоартрозом. ХС может иметь некоторые вариативные различия в структуре и свойствах входящих в его состав полисахаридов в зависимости от источника происхождения. Это в свою очередь оказывает влияние на абсорбцию, биосовместимость и биодоступность, эффективность и безопасность препаратов при пероральном приеме вследствие сродства к некоторым ферментам пищеварительного тракта. ХС взаимодействует с внеклеточным матриксом и проявляет разнообразную активность, такую как противовоспалительную и иммуномодулирующую, а также демонстрирует хорошее воздействие на остеоартрит. Кроме того, ХС отвечает за стимуляцию синтеза протеогликанов, а также ингибирует образование протеолитических ферментов и оксида азота [25; 121].

В клинической медицинской практике ХС используется ограниченно в качестве хондропротектора, его эффективность по-прежнему является предметом исследований.

У экспериментальных животных (крысы и собаки) был отслежен метаболизм ХС в организме с помощью радиоактивного мечения. После введения тритированного ХС перорально и внутримышечно распределение меченых молекул показало значительный тропизм продуктов метаболизма ХС к тканям, богатым гликозаминогликаном, таким как суставной хрящ, синовиальная жидкость, чем в результате был подтвержден хондропротекторный эффект ХС [122].

В исследовании на самцах кроликов по патоморфологическому исследованию сустава в качестве препарата позитивного контроля был использован раствор ХС натрия для внутримышечного введения 100 мг/мл в дозе 6,72 мг/кг. ХС натрия оказал выраженный терапевтический эффект, который заключался в уменьшении окружности сустава и был подтвержден патоморфологическим исследованием [20]. Сходные результаты были получены и на пациентах с артритом, которым вводили препараты с ХС парентерально (внутримышечно) и у которых уменьшились боли и воспаление в суставах [30].

В экспериментальном исследовании костной регенерации на животных (крысы) применяли пасту с ХС для заполнения искусственных прорех в области сустава. Результат показал более эффективную регенерацию костной ткани, лучшее заживление. Показана связь между ХС и увеличением количества остеобластов. Ремоделирование костного дефекта происходило в направлении от стенок к центру, остеобласты более активно превращались в остециты. Уже на 20 сутки эксперимента репаративные процессы преобладали над воспалительными, формировалась зрелая костная ткань, в некоторых случаях отмечали полное зарастание дефектов. Полученные

результаты позволяют рекомендовать данный экспериментальный материал, содержащий ХС для использования в стоматологической практике [3].

В исследовании процесса регенерации костной ткани теменных костей экспериментальных животных исследовали влияние различных материалов. Установлена эффективность использования плазмы, богатой факторами роста и остеогенных препаратов, в числе которых был и ХС. Положительный эффект репаративной регенерации кости выразался в снижении доли провоспалительных клеток, ускорении пролиферации остеобластов и синтеза костного матрикса. Отмечено сокращение срока регенерации костной ткани при активном включении остеопластического материала с ХС [39].

При изучении эффекта остеоинтеграции титановых имплантов было проведено покрытие ортопедических имплантатов компонентами внеклеточного костного матрикса – коллагеном I типа, RGD-пептидом или коллагеном I типа и ХС. Контролем служили штифты без покрытия. Штифты вводили в виде интрамедуллярных гвоздей в большеберцовую кость взрослых самцов крыс линии Вистар. Образцы изучали через 4, 7, 14 и 28 дней. Все имплантаты срослись без осложнений, без побочных реакций. ED 1-позитивные макрофаги появлялись в большем количестве вокруг имплантов с пептидами на 4-й день и вокруг контроля – на 14-й день ($p < 0,05$). Остеокласты и их предшественники были в избытке вокруг имплантов с покрытием ХС на 7-й день ($p < 0,05$), кроме того, вокруг этих имплантов наблюдалось значительное увеличение остеопонтин-позитивных остеобластов на 7 и 14-е сутки ($p < 0,05$). На 28-й день покрытые ХС имплантаты на 89% ($p < 0,05$) были покрыты новообразованной пластинчатой костью, что было выше, чем при других покрытиях и в контроле. Тем самым, добавление компонентов внеклеточного матрикса с ХС убедительно улучшает ремоделирование кости на ранних стадиях заживления вокруг титановых имплантатов, что в итоге приводит к увеличению образования новой кости на поверхности имплантата через 4 недели [131].

Эффекты покрытия титановых имплантатов (винты 5,0 мм) молекулами органического внеклеточного матрикса, включающего в том числе ХС, *in vivo* были исследованы на большеберцовой кости овцы. Для покрытия ХС были показаны лучшие результаты по остеоинтеграции, противодействию активности макрофагов и развитию инфекции. Авторы сделали выводы о том, что покрытие имплантов коллагеном I типа и ХС оказывает положительный эффект в отношении стабильности и заживления кости, что и ГК, но с меньшей активностью остеокластов; результаты были более выражены в условиях нагрузки, чем без нагрузки [132]. Похожие исследования на крысах с покрытием титановых имплантов показаны в работе Dudeck J. et al. Количественная микрокомпьютерная томография с использованием синхротронного излучения выявила наибольшее увеличение общего костеобразования вокруг имплантов, покрытых коллагеном с ХС по сравнению с другими вариантами покрытий, улучшая количество и качество вновь образованной костной ткани [78]. Аналогичные исследования на экспериментальных животных с близкими результатами, свидетельствующими о важном значении ХС для ремоделирования костной ткани и успешности остеоинтеграции при дентальной имплантации были получены и другими авторами [85; 102; 104].

В России доступны парентеральные формы хондропротектора с ХС (Chondroguard) фармацевтического качества, эффективность доказана в рандомизированном клиническом исследовании МЗ РФ. Согласно новым Клиническим рекомендациям Министерства здравоохранения РФ «Хроническая боль у пациентов пожилого и старческого возраста» (2020), пациентам старше 60 лет с болями в суставах и противопоказаниями к назначению нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) или старческой астении рекомендуются препараты ХС с целью обезболивания и профилактики обострений болевого синдрома. Парентеральное введение препарата увеличивает биодоступность ХС [151].

В качестве хондропротектора при терапии остеоартроза в медицине, применяют парентеральное введение препаратов с ХС. Одним из них является Хондрогард. Терапия направлена на замедление прогрессирования заболевания, облегчение боли. Рекомендуемый оптимальный режим дозирования при парентеральных формах включает 3 инъекции по 1 мл (100 мг) хондрогарда для введения в течение 1 недели, 2 мл (200 мг) с 4-й инъекции, 25-30 инъекций по 200 мг через день, со вторым 6-месячным курсом [150]. Для снятия боли в суставах рекомендуется применять парентеральные формы ХС (Chondroguard) в дозе 100-200 мг в сутки, через день, общая продолжительность курса лечения составляет 25-30 инъекций [151].

Также в медицинской практике лечения остеоартроза показана эффективность парентерального введения препаратов ХС в дозе 800 мг/сут; в дозе 1200 мг/сут в виде перорального геля. Данные подтверждают, что препараты ХС являются эффективным и безопасным средством лечения нарушений соединительной и хрящевой ткани, его эффект проявляется уже через 30 дней, благоприятное действие пролонгировано и сохраняется не менее 3 месяцев после отмены препарата, ХС безопасен в применении и практически не имеет побочных эффектов, имеет лучшую переносимость со стороны желудочно-кишечного тракта по сравнению с НПВП, экономически эффективен, поскольку позволяет снизить использование НПВП и их побочные эффекты [65; 71; 97; 135].

Несмотря на то, что потенциал ХС при патологии опорно-двигательной системы, включая артриты и артрозы, показан многочисленными исследованиями, сфера применения данных соединений в стоматологической практике ограничена [7]. Тем не менее, исследования применения ХС для улучшения остеогенеза и регенерации проводятся по всему миру. В настоящее время в стоматологической практике широко применяются синтетические остеопластические инновационные материалы, содержащие в своём составе в различных комбинациях и вариациях доз различные вещества, обладающие

связывающей функцией, в том числе ХС. Применение данных материалов позволяют создать некий каркас, на фундаменте которого формируется репаративная костная ткань. Однако, в за частую не удается получить максимально желательного результата. В некоторых случаях наблюдается неоконченная регенерация объема костной ткани [2; 6; 17; 68; 112].

В экспериментальных исследованиях собак породы бигль влияния ХС на регенерацию костной ткани челюстной кости были приготовлены композитные имплантаты с покрытием из комплекса соединений – фактора роста нейронов, ХС и гидроксиапатита. Комплекс был изготовлен в виде сетчатой структуры с основными компонентами титана и гидроксиапатита. Данное покрытие имплантатов изменяло структуру костных элементов. Кроме того, увеличивало число нервных волокон в челюстной кости собак. Данное покрытие в целом способствовало дифференцировке остеогенеза и остеоинтеграции [178; 179].

Хороший результат был достигнут и при покрытии имплантатов раствором в хлориде натрия гиалуроновой кислоты, ХС и связывающего комплекс гепарина. Покрытие показало выраженные протективные свойства, способствовало репарации костной ткани, сокращению сроков стоматологического лечения и реабилитации при имплантации. Смесь запатентована [22].

В работе Посоховой В.Ф. показано, что материал “Биопласт-Дент”, включающий костный коллаген (не- и деминерализированный), насыщенный сульфатированными гликозаминогликанами, показал свойства биосовместимости, способностью к поддержанию дифференцировки клеток и обеспечению регенерации костной и соединительной ткани. Активный комплекс из коллагена с ХС уменьшал воспалительную иммунологическую реакцию на имплантат, что повышало его устойчивость к биодеструкции. Кроме того, комплекс способствовал репарации костной ткани за счет агрегации тромбоцитов, остеобластов и остеокластов [32].

Методом ионного гелеобразования с использованием $AlCl_3$ получен и оптимизирован с учетом концентрации полимера и сшивающего агента, времени отверждения и скорости перемешивания сульфатированный гликозаминогликановый биополимер с наночастицами ХС, насыщенными катехином. Морфологию поверхности наночастиц изучали методом сканирующей электронной микроскопии, их тепловое поведение – методом дифференциальной сканирующей калориметрии, антиоксидантный эффект наночастиц определяли по хелатообразующей активности ионов железа, жизнеспособность мезенхимальных стволовых клеток определяли биохимическими методами, кальцификацию остеобластов – окрашиванием ализариновым красным. Показано, что оптимизированные наночастицы имели размер частиц 176 нм, дзета-потенциал -20,8 мВ, эффективность загрузки 93,3% и $24 \pm 80,6\%$ RE, показали в 70 раз большую антиоксидантную активность, в 3 раза больший эффект пролиферации и более высокое осаждение кальция в остеобластах, чем свободный катехин [164].

ХС в составе полимерных частиц железа, цинка, гадолиния и меди, использованных для разновекторного биологического применения проявил отличную антибактериальную активность против тестовых микроорганизмов со значениями минимальной концентрации ингибирования (МИК) 2,5-5,0 мг/мл, а также усиливал контрастирование при МРТ с меньшей токсичностью, чем традиционные средства [158].

В работах М. Sahiner и Y. Wang была показана пригодность полиэлектролитного микрогеля на основе ХС, которые представляют значительный интерес в качестве терапевтических носителей из-за их ионной природы и контролируемой способности к разложению в соответствии со степенью использования сшивающего вещества для долговременной доставки лекарств. Микрогели проявляли большую антиоксидантную активность с эквивалентными материалами [140; 169].

Тем самым, получен значительный материал о полезных свойствах ХС в качестве материалов для медицинского применения. При этом применение ХС в дентальных тканях только начинает изучаться.

Pal et al показали, что в одонтобластических процессах, ответственных за секрецию апатитового минерального дентина крупного рогатого скота, который образуется в коллагеновом матриксе (межтрубочковом дентине, ITD), граница раздела между ITD и отростчатой мембраной была покрыта высококальцифицированным минералом (перитубулярным дентином, PTD). Органическая матрица PTD была богата серой, а метод мечения антителами показал наличие сульфатированного органического компонента ХС типа В. Соотношения S/Ca и Ca/P органического матрикса PTD были значительно выше, чем у ITD, что указывало на то, что связанный с полисахаридом ХС снабжал анионные ионы ткани и способствовал образованию апатитового минерала PTD [121].

В экспериментальных моделях гингивита 40 белых крыс линии Вистар исследовали пародонт у интактных животных. Изучали эффект влияния экзогенного ХС на синтез полинуклеотидов по уровню морфофункциональной активности фибробластов и степени дисперсности хроматина. Было показано положительное влияние экзогенного ХС на течение экспериментального воспалительного заболевания у животных [6]. Быкова Н.И. отмечает, что применение препарата ТьюгаАех® снижает уровень свободных радикалов и приводит к нормализации гомеостаза костной ткани. Данные результаты подтверждают целесообразность применения материалов в комбинации с ХС в терапии патологий тканей пародонта [7].

Определение содержания гликозаминогликанов в жидкости периимплантной борозды позволяет отслеживать изменения тканей вокруг имплантатов. Исследования оценки остеоинтеграции с помощью определения гликозаминогликанов жидкости периимплантной борозды – ГК и ХС проводятся с 90-х годов, в том числе на экспериментальных животных. В

исследовании Last K.S. et al изучалась остеоинтеграция титановых дентальных имплантатов на пяти этапах от начального воздействия до окклюзионной нагрузки от протезов на основании оценки уровня гликозаминогликанов. Показано, что по сравнению с имплантатами с более длительным сроком службы содержание ХС на ранних стадиях было выше, а при полной окклюзионной нагрузке – в три раза больше, без существенных изменений содержания ГК, что подтвердило потенциал оценки уровня ХС для выявления неблагоприятных тканевых реакций, в частности резорбции кости [106].

В исследовании Utoh E. et al соотношение ГК к ХС в жидкости периимплантной борозды и во всей слюне в группе пациентов-животных с пародонтитом было значительно ниже, чем в контрольной группе, что указывает на полезность определения содержания ГК в жидкости периимплантной борозды и цельной слюне для оценки состояния тканей пародонта и для мониторинга состояния тканей вокруг зубных имплантатов [163]. В аналогичном исследовании той же научной группы на пациентах - людях было показано, что также определение содержания ХС в жидкости периимплантной борозды и цельной слюне полезно для отслеживания состояния тканей и для мониторинга состояния тканей вокруг зубных имплантатов [120].

Исследования с использованием морфологических и рентгенологических методов показали более раннее заполнение послеоперационных костных полостей соединительной тканью и замещение этой ткани грубоволокнистой костной тканью при заполнении дефектов кости нижней челюсти животным полисахаридом хонсуридов в сравнении с заполнением дефектов кости нижней челюсти сгустками крови. При применении ХС вторичная реструктуризация и минерализация костного регенерата также были усилены [60].

ХС с сульфированными полисахаридными структурами широко присутствует во внеклеточном матриксе и проявляет особую биологическую

активность в отношении регуляции поведения, пролиферации и дифференцировки клеток в организмах. Тем не менее, некоторые внутренние недостатки природного ХС объясняются сложной структурой и неоднородным составом (особенно неконтролируемым содержанием сульфонов), что приводит к явным ограничениям его физиологических функций и применений. В исследовании Chen et al были разработаны и изготовлены гидрогели-аналоги ХС, биоинспирированные ХС для имитации присутствия ХС во внеклеточном матриксе. Гидрогели-аналоги ХС продемонстрировали хорошие механические свойства, способность к набуханию, разложению, а также умеренную цитосовместимость. Гидрогель-аналог ХС с подходящим составом серы в сульфатах и сульфидах оказался способен направлять хондрогенную дифференцировку мезенхимальных стволовых клеток костного мозга в костные и хрящевые клетки [69].

В исследовании Sereda et al была проведена оценка влияния ХС на закупорку дентинных канальцев на дентин. Образцы дентина активировали погружением в водный раствор ХС перед нанесением коммерческой или изготовленной на заказ зубной пасты. После промывания водой и ультразвукового исследования адгезию к дентину и закупорку дентинных канальцев оценивали с помощью сканирующей электронной микроскопии, а элементный состав отложений оценивали с помощью энергодисперсионной рентгеновской спектроскопии. Промывание образца дентина раствором ХС привело к увеличению адгезии средств для чистки зубов, содержащих либо диоксид титана (TiO_2), либо наночастицы на основе кальция (гидроксиапатит или карбонат кальция) к поверхности дентина. Показано, что ХС улучшает адгезию средств для чистки зубов, не содержащих TiO_2 . Способность ХС улучшать качество зубных паст позволяет создавать десенсибилизирующие средства для чистки зубов, которые также доставляют минеральные и органические питательные вещества к поверхности зубов [148].

Тем самым, показано, что ХС обладает антикоагулянтным, восстанавливающим суставной хрящ, заживляющим повреждения роговицы, противодиабетическим, антипролиферативным, анти-HSV2, антиангиогенным и антибактериальным действием. Он также эффективен при лечении остеоартрита и болезни Кашина–Бека. ХС является биомаркером, который может иметь огромное биомедицинское применение. Также можно констатировать, что при парентеральном введении ХС повышается остеогенный потенциал стволовых клеток, клеток костной и хрящевой тканей, улучшается остеогенез. Применение парентеральных форм ХС позволяет значительно увеличить биодоступность действующего вещества и уровень активных молекул в крови. В результате существенно увеличивается эффективность проводимой терапии. При парентеральном введении ХС уже через 30 мин в крови обнаруживается увеличение уровня действующего вещества, достижение максимума происходит через час; в суставной жидкости обнаруживается через 15 мин, достижение максимума в ткани сустава происходит через 48 ч. При остеоартрозе коленных суставов препарат назначается по стандартной схеме, внутримышечно, через день, на протяжении 2 месяцев [19; 40].

Еще 25-30 лет тому назад было показано, что определение дисахаридов ХС в жидкости, образующейся в околоимплантной борозде, может быть эффективным методом мониторинга состояния зубных имплантатов после имплантации. Однако, в современной литературе, крайне мало упоминаний об исследованиях ХС как составного компонента препаратов, которые могут применяться при дентальной имплантации для активизации остеосинтеза, снижения воспалительных инфекций.

1.4. Оценка эффективности дентальной имплантации у пациентов с низким остеогенным потенциалом

Современная дентальная имплантология предоставляет обширные возможности для проведения реабилитационных мероприятий как у стоматологических пациентов без сопутствующей патологии, так и у лиц с различными системными заболеваниями. На сегодняшний день комплексный подход, включающий диагностику состояния пациента при адентии, планирование этапов реабилитации и выполнение хирургического вмешательства с использованием компьютерной навигации, позволяет применять индивидуализированные имплантаты для полной реконструкции челюстной дуги. Такие конструкции изготавливаются преимущественно из титана с модифицированной поверхностью, способствующей эффективной остеоинтеграции. Дополнительно в лечебный протокол могут быть включены скелетные фиксаторы, обеспечивающие стабильность и координированную работу ортопедических элементов при восстановлении полной зубной дуги [75].

Процесс остеоинтеграции и окончательной стабилизации имплантатов в костной ткани в большинстве случаев занимает до одного года. Однако у пациентов с пониженной способностью к остеогенезу этот период может продлеваться до трёх лет. Оценка степени остеоинтеграции дентальных имплантатов имеет важное значение как для прогнозирования эффективности реабилитационных мероприятий, так и для своевременного выбора профилактических и корректирующих терапевтических стратегий.

Методы прямой и косвенной оценки степени остеоинтеграции достигли значительного разнообразия [12; 38].

– метод клинической оценки. Это основной метод визуальной оценки состояния околоимплантатной слизистой оболочки и стабильности имплантов. Метод включает пальпацию десен [8]. С большей тщательностью

и частотой проводят клиническую оценку эффективности установки дентальных имплантов у пациентов с сахарным диабетом и эндокринными заболеваниями, имеющими пониженный остеогенный потенциал. У пациентов с сопутствующими заболеваниями отмечают признаки отека и гиперемии;

– метод расчета индексов кровоточивости. Индекс Loe и Silness показывает степень воспаления в области дентального имплантата [67; 118];

– метод биопотенциалометрии. Применяют для оценки степени воспаления слизистой оболочки и прогноза лечения [64].

– метод люминесцентной диагностики ротовой жидкости с использованием аппаратного обеспечения программного комплекса «ЭнСпектр М» с лазерным излучением с длиной волны 405 нм позволяет определить маркеры воспаления (протопорфирин IX). Также метод позволяет прогнозировать развитие воспаления, возможность планирования лечения и профилактики для предотвращения осложнений [129];

– метод зондирования глубины кости [107];

– метод рентген-исследования для оценки формирования костной ткани вокруг имплантата [83].

– метод компьютерной томографии для получения характеристик резорбции кости в области имплантата [144];

– метод торк-теста с динамометрическим ключом. Метод измеряет момент кручения при фиксации имплантата [31; 143]. Имплантаты, которые прокручиваются при приложении определенного торка, подлежат удалению. Следует учитывать, что поверхность имплантатов может разрушиться под действием торковой нагрузки;

– метод периотестометрии. Применяют для оценки состояния опорных тканей зуба и пародонта. Методика предполагает использование прибора «Периотест» [28];

– метод магнитно-резонансного анализа для оценки стабильности дентальных имплантатов и степени остеоинтеграции [95; 176] с помощью прибора шведской фирмы «Osstell ISQ™» [24]; в РФ этот метод применяется редко.

Одним из методов оценки эффективности восстановительной реабилитации путем дентальной имплантации является опрос или анкетирование пациентов. Ответы пациентов на вопросы анкеты могут дать представление о качестве лечения, степени улучшения уровня комфорта пациентов. Рекомендуется проведение анкетирования до и после лечения для изучения динамики состояния пациента. Метод анкетирования позволяет получать результаты, анализ которых может способствовать улучшению лечения в будущем [5; 13; 23; 56].

Заключение

Современная стоматология предоставляет надежные методики полного восстановления зубов, с обеспечением функциональной и эстетической роли зубных дуг. Для дентальной имплантации в настоящее время применяется несколько методик, при которых наблюдаются высокие показатели успеха даже у пациентов с пониженным остеогенным потенциалом вследствие сопутствующих системных эндокринных заболеваний.

Долгосрочный успех протезирования зависит от адекватной диагностики и выявления возможных клинических трудностей до начала лечения. Планирование эстетических и функциональных протезов требует анализа дополнительных параметров, таких как сопутствующие заболевания пациента, его функционально-анатомические особенности.

В результате проведенного анализа отмечено наличие сведений о множестве диагностических и терапевтических критериев эффективности реабилитации с помощью дентальных имплантатов. Имеется значительный спектр остеогенных, болеутоляющих, противовоспалительных препаратов, которые способствуют формированию остеосинтеза и успешному

приживлению имплантов. Учитывая значительный позитивный опыт применения хондроитин сульфата при лечении пациентов с патологией хрящевой и костной ткани существует необходимость разработки новых материалов для обработки имплантатов и дефектов, расширения клинических показаний и схем применения хондроитин сульфата в стоматологии с целью повышения эффективности дентальной имплантации.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для достижения в рамках проведенного диссертационной работы цели, были проведены ряд теоретических, экспериментальных и клинических исследований.

Задачей теоретического исследования явилась оценка возможности использования хондроитин сульфата в стоматологии при имплантации зубов на основании изучения данных литературных источников.

Следующим этапом исследования явился эксперимент на животных с целью определения влияния хондроитина сульфата на репаративный остеогенез при внутривенном введении.

По результатам анализа литературы и экспериментальных исследований, на следующем этапе был разработан клинический протокол применения хондроитина сульфата при дентальной имплантации пациентов с низким остеогенным потенциалом.

Для подтверждения клинической эффективности разработанного протокола, на заверяющем этапе было проведено клиническое исследование.

2.1. Материал и методы теоретического исследования.

Поиск информации проведен в англо- и русскоязычных базах данных. Проведение литературного поиска оригинальных работ проведено независимо от языка на основе базы данных отечественных и международных научных библиотек: eLIBRARY, PubMed, Scopus, Российской научной библиотеки диссертаций по медицине, фармакологии и ветеринарной медицине (с 1994 г. по 2024 г.), Государственного реестра лекарственных средств (с 2000 по 2024 г.), в печатных источниках информации. Критерии отбора оригинальных статей: рандомизированные контролируемые испытания. Проведен анализ 181 литературного источника, посвященного вопросам имплантации зубов с

использованием разных остеопластических средств. В результате было отобрано 39 источников. Для этого были использованы такие лексические единицы на английском языке: «chondroitin sulfate», «dental implantation», «osteointegration», «diabetes mellitus» и перевод этих слов на русский язык: «хондроитинсульфат», «имплантация зубов», «остеоинтеграция», «сахарный диабет».

Достижения современной стоматологии позволяют решать проблему потери зубов с использованием надежных методик с восстановлением функциональной и эстетической роли челюстных дуг. Проведенный нами анализ отечественной и зарубежной литературы показал, что проблема приживаемости имплантатов по-прежнему является актуальной. Распространенность частичной и полной потери зубов в России и в мире достаточно высока. Долгосрочный успех протезирования зависит от адекватной диагностики и выявления возможных клинических трудностей до начала лечения. Такие противопоказания к проведению имплантации, как соматические заболевания пациента и другие факторы ухудшают прогноз остеоинтеграции имплантатов. Важнейшей задачей стоматолога является функциональных, эстетических протезов зубов, которые существенно улучшают качество жизни пациента.

В настоящее время существует большой арсенал остеогенных, болеутоляющих, противовоспалительных препаратов, которые способствуют улучшению остеосинтеза и успешному приживлению имплантатов. Учитывая значительный позитивный опыт применения хондроитин сульфата в медицине при лечении хрящевой и костной ткани, показана необходимость разработки новых материалов для обработки имплантатов и дефектов, разработки алгоритма использования хондроитин сульфата в стоматологии с целью повышения эффективности дентальной имплантации. ХС является биомаркером, имеющим обширное биомедицинское применение. Также можно отметить, что при парентеральном введении ХС повышается

остеогенный потенциал стволовых клеток, клеток костной и хрящевой тканей, улучшается остеогенез. Применение парентеральных форм ХС позволяет значительно увеличить биодоступность действующего вещества и уровень активных молекул в крови, вследствие чего статистически увеличивается эффективность проводимой терапии.

С учетом сформировавшейся доказательной базы положительный терапевтический эффект хондроитинсульфата не вызывает сомнений.

2.2. Материал и методы экспериментального исследования.

Целью проведённого экспериментального исследования явилось изучение остеорепаративного действия хондроитина сульфата в лекарственной форме раствора для внутримышечного введения «Инъектран» (производитель: ООО «МКНТ Импорт») на модели костного дефекта у лабораторных животных линии Wistar двух возрастных категорий.

Для достижения поставленной цели были сформулированы и последовательно решались следующие задачи:

1. Оценить эффективность хондроитина сульфата в активации репаративного остеогенеза у молодых половозрелых животных.
2. Изучить остеорепаративный потенциал препарата у животных в состоянии менопаузы.

Объекты исследования и условия содержания

В исследование были включены самки крыс линии Wistar (поставщик: ООО «КролИнфо», Московская область), распределённые по возрастным категориям:

- группа молодых половозрелых животных — 20 особей,
- группа животных в менопаузе — 20 особей.

Эксперименты проводились в соответствии с действующими международными и национальными нормативами по биоэтике:

- Директива 2010/63/EU Европейского парламента и Совета о защите животных, используемых в научных целях,
- протокол биоэтической экспертизы № 2-00044 от 24.10.2023 г. И
- протокол № 2-Н-00060 от 28.03.2024 г., утверждённые Комиссией по биоэтическому контролю ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.

Животные содержались в условиях вивария Экспериментально-биологической клиники МНИОИ им. П.А. Герцена, оборудованного операционными, манипуляционными и изолированными помещениями для содержания различных экспериментальных групп. Режим содержания включал:

- постоянную температуру воздуха на уровне 24 °С,
- относительную влажность в пределах 50–60%,
- фотопериод 12 часов свет / 12 часов темноты,
- воздухообмен — 8–10 циклов обновления воздуха в час с помощью приточно-вытяжной вентиляции.

Кормление осуществлялось по принципу *ad libitum* с использованием полнорационного экструдированного комбикорма для лабораторных животных. В качестве питьевой воды использовалась предварительно отфильтрованная вода (фильтр «Аквафор», Россия), с полной её заменой в индивидуальных ёмкостях дважды в неделю.

Маркировка клеток с экспериментальными животными проводилась в соответствии с действующим стандартом операционной процедуры (СОП) «Инструкция по маркировке клеток бирками» и включала сведения о номере протокола исследования, фамилии и инициалах руководителя, дате оперативного вмешательства и принадлежности животного к определённой группе.

Эксперимент проводили по схеме, приведенной на рис.1.



Рисунок 1 – Дизайн эксперимента по оценке остеорепаративных способностей хондроитина сульфата в форме раствора для внутримышечного введения у животных двух возрастных групп.

После прохождения карантинного периода всем лабораторным животным — как молодым половозрелым крысам ($n=20$), так и особям, находящимся в состоянии менопаузы ($n=20$) — была выполнена модельная операция по созданию монокортикального костного дефекта, заключающаяся в краевой резекции большеберцовой кости с последующим заживлением под кровяным сгустком.

Хирургическое вмешательство осуществлялось под общей неингаляционной анестезией с использованием комбинации препаратов:

- Ксиланит (NITA-FARM, Россия) в дозировке 7,5 мг/кг массы тела,
- Золетил 100 (Virbac, Франция) в дозировке 35,0 мг/кг.

Оба препарата вводились однократно, внутримышечно, последовательно.

После выбривания шерстного покрова в средней трети бедра с использованием машинки для стрижки животных (Moser, Германия) и последующей антисептической обработки операционного поля, осуществляли продольный кожный разрез длиной около 2 см по передней поверхности

голени. Мягкие ткани и мышцы тупым способом раздвигали для обнажения наружной поверхности большеберцовой кости на протяжении 1,0–1,5 см.

С применением стоматологического бора в наружной кортикальной пластине формировали «окончатый» дефект следующим образом: выполняли два сквозных отверстия на расстоянии 5–7 мм друг от друга, после чего распиливали участок между ними и удаляли образовавшийся сегмент, включая содержимое костномозгового канала, при помощи шпателя.

Сформированный дефект оставляли открытым, заполняемым кровяным сгустком. После чего мышцы, подкожная клетчатка и кожные покровы послойно ушивались (рисунок 2).

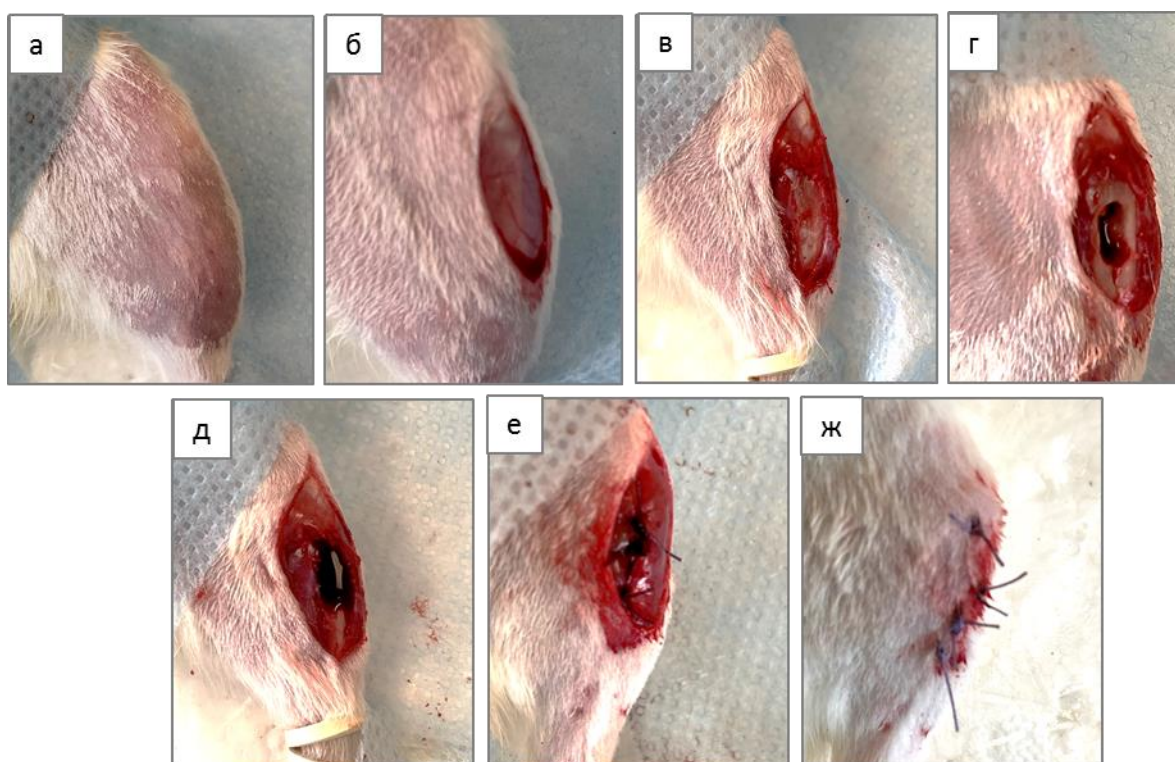


Рисунок 2 – Ход операции по созданию монокортикального дефекта большеберцовой кости крыс: А – бритье шерсти; Б – проведение разреза; В – скелетирование кости; Г – формирование дефекта в кости; Д – формирование кровяного сгустка в дефекте кости; Е – ушивание мышц; Ж- ушивание кожи.

После выполнения оперативного вмешательства все животные были случайным образом рандомизированы по принципу парной сопоставимости в опытные и контрольные группы в пределах каждой возрастной категории:

- I группа — молодые половозрелые крысы, контроль (введение физиологического раствора);
- II группа — молодые половозрелые крысы, опыт (введение хондроитина сульфата);
- III группа — крысы в менопаузе, контроль (введение физиологического раствора);
- IV группа — крысы в менопаузе, опыт (введение хондроитина сульфата).

Животным опытных групп (II и IV) хондроитина сульфат (ампульная форма, объем 2,0 мл, производитель – ООО «МКНТ Импорт», Россия) вводился внутримышечно, начиная с первого дня после операции по следующей схеме:

- 1-й, 3-й, 5-й дни — в дозе 9,0 мг/кг массы тела;
- 7-й, 9-й, 11-й, 13-й, 15-й, 17-й, 19-й, 21-й, 23-й, 25-й, 27-й и 29-й дни — в дозе 18,0 мг/кг массы тела.

Животные контрольных групп (I и III) получали внутримышечные инъекции физиологического раствора (0,9% NaCl) по идентичной временной схеме и в равном объеме.

Послеоперационное сопровождение включало стандартную противомикробную и противовоспалительную терапию: однократное внутримышечное введение 4% раствора Толфедина (Vetoquinol, Польша) в дозировке 4,0 мг/кг, а также ежедневную аппликацию на швы мази Левомеколь (АО «Нижфарм», Россия) в течение первых 7 суток после операции.

На 8-е, 12-е и 16-е недели после начала терапии хондроитином сульфатом осуществляли вывод из эксперимента по три животных из каждой группы.

Эвтаназия проводилась с использованием специализированной CO₂-камеры (Tekhnoplast, Германия). После этого производился забор фрагментов большеберцовой кости в области сформированного дефекта. Материал фиксировали в 10% нейтральном формалине, далее проводили кислотную декальцинацию, стандартную спиртовую проводку с поэтапным обезвоживанием в спиртах возрастающей концентрации, заливку в парафин и изготовление гистологических препаратов по общепринятой методике.

Морфологическое исследование проводилось методом световой микроскопии на микроскопе Nikon Eclipse Ti (Япония).

2.3. Разработка клинического протокола применения хондроитина сульфата при дентальной имплантации пациентов с низким остеогенным потенциалом.

На основании комплексного анализа актуальных научных публикаций, патентных источников и собственных экспериментальных данных был предложен усовершенствованный клинический протокол применения хондроитина сульфата для оптимизации процессов остеоинтеграции в условиях дентальной имплантации у пациентов с нарушениями регенераторной активности костной ткани. Методологический подход базируется на фазовой модели остеоинтеграции и предполагает мультиэтапное воздействие препарата — как системное, так и локальное — с учетом биологических особенностей костной регенерации.

Вопросы компенсации недостаточного объема костной ткани остаются одной из ключевых проблем реконструктивной дентальной хирургии. При ряде клинических сценариев — в частности, у пациентов пожилого возраста с нарушением метаболизма кальция и сниженной минерализацией скелета — физиологическая репарация не обеспечивает необходимого объема остеогенеза. Локальная недостаточность костной ткани на этапе установки

имплантата ограничивает хирургическую тактику, а снижение минеральной плотности препятствует быстрой и надежной остеоинтеграции.

Хондроитина сульфат, как компонент хрящевой матрицы и модулятор минерального обмена, получил широкое применение в терапии дегенеративных поражений суставов. В ряде исследований продемонстрировано его влияние на обмен кальция и фосфора, стимуляцию регенерации хондроцитов, ингибирование ферментативной деградации тканей, а также снижение резорбции кости. Установлено, что препарат также обладает умеренным анальгетическим и противовоспалительным действием, что может быть использовано для контроля постоперационного воспаления.

Проанализированные технические решения, представленные в отечественных патентах (в частности, № 2367475, № 2509554, № 2667468), охватывают подходы к направленной тканевой регенерации и созданию покрытий на имплантатах с пролонгированным высвобождением хондроитина сульфата. Однако отмеченные методы имеют ряд ограничений: кратковременность локального действия, низкая концентрация действующего вещества в тканях и малая площадь взаимодействия препарата с костью. Отсутствие системной поддержки в фазах остеоинтеграции ограничивает эффективность указанных решений.

С учётом вышеуказанных недостатков и результатов экспериментальных наблюдений, был предложен оригинальный клинический протокол стимуляции костной регенерации у пациентов с низким остеогенным потенциалом. Его отличительной особенностью является интеграция локального и системного введения хондроитина сульфата в критические фазы остеоинтеграции.

Основные положения протокола:

Предоперационная активация: за сутки до вмешательства пациенту внутримышечно вводят 100 мг хондроитина сульфата с целью запуска синтеза

хондроитинсерной кислоты и потенцирования кальциевой фиксации в костной ткани.

Интраоперационный этап: после формирования имплантационного ложа в его полость вводится остеопластический материал (например, на основе гидроксиапатита), предварительно пропитанный раствором хондроитина сульфата. Далее производится установка имплантата и герметичное ушивание раны.

Ранняя постоперационная поддержка: в день операции и последующие два дня внутримышечно вводят по 100 мг хондроитина сульфата ежедневно. С 4-го дня, на фоне исчерпания локального действия препарата, дозировка увеличивается до 200 мг через день (всего 12 инъекций), что покрывает третью и четвертую фазы остеоинтеграции.

Ортопедический этап нагрузки планировали через 3 месяца после установки имплантатов в нижней челюсти и через 4 месяца — в верхней. Спустя 10 дней после завершения раннего послеоперационного заживления приступали к изготовлению и фиксации несъемных протезов.

Реализация данного алгоритма получила правовую защиту в виде патента РФ на изобретение № 2193868 «Способ стимуляции репаративного остеогенеза костей челюсти». В формуле изобретения закреплены ключевые технологические новации: предоперационное системное введение препарата, локальное насыщение остеопластического субстрата его раствором, ступенчатое эскалирование дозировок и персонализированный график послеоперационного сопровождения.

Таким образом, внедрение данного протокола обеспечивает фармакологическую поддержку остеоинтеграции на всех её фазах, способствует более быстрой и предсказуемой интеграции имплантатов у пациентов с остеопеническими состояниями и может рассматриваться как клинически обоснованная альтернатива стандартным схемам дентальной имплантации у лиц с нарушенной костной регенерацией.

2.4. Материал и методы клинического исследования.

Для подтверждения клинической эффективности разработанного протокола дентальной имплантации пациентов с низким остеогенным потенциалом было проведено проспективное, рандомизированное, контролируемое клиническое исследование, направленное на оценку влияния хондроитин сульфата на процессы остеоинтеграции дентальных имплантатов. Исследование проводилось на базе института стоматологии медицинского института РУДН, центре цифровой стоматологии МАРТИ (директор института д. м. н., профессор Апресян С.В.) с соблюдением положений Хельсинкской декларации (2013), Федерального закона РФ № 323-ФЗ от 21.11.2011 г. «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» и утверждено локальным этическим комитетом РУДН (протокол № 7 от 09.09.2025).

2.4.1. Характеристика клинических групп и основные методы исследования.

Всего было обследовано 134 пациента с частичным отсутствием зубов на верхней и/или нижней челюсти, состоящие на учете эндокринолога по поводу основного заболевания сахарный диабет тип 2 в стадии компенсации и субкомпенсации. В соответствии с критериями включения и не включения в исследование для лечения и дальнейших наблюдений было отобрано 72 человека.

Критерии включения:

- пациенты в возрасте от 40 до 70 лет, со стоматологическим диагнозом: «Потеря зубов вследствие несчастного случая, удаления или локальной периодонтальной болезни» K08.1. по МКБ 10С (дефект зубных рядов в

боковых отделах верхней челюсти и/или нижней челюсти 1-2 класса по Кеннеди);

- наличие диагноза сахарного диабета 2 типа ($HbA1c \leq 8,0\%$) в стадии компенсации или субкомпенсации;
- снижение минеральной плотности тканей челюстных костей по результатам денситометрии (D3-D4 по классификации Misch C.E).
- отсутствия противопоказаний к дентальной имплантации;
- письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии невключения:

- декомпенсированный диабет ($HbA1c > 8,0\%$);
- тяжелые соматические заболевания (ХПН, онкологические заболевания, ВИЧ);
- острые воспалительные процессы в полости рта;
- курение более 10 сигарет в день;

Критерии исключения:

1. Отказ пациента от лечения в процессе проведения клинического исследования.
2. Развитие у пациентов в процессе лечения состояний, входящих в перечень критерий невключения в исследование.

Пациенты случайным образом были разделены на три равные группы по 24 пациента, две основные и одну контрольную.

Пациентам первой группы (O1) проводилась дентальная имплантация по полному цифровому навигационному протоколу с дополнительным применением хондроитинсульфата по разработанному способу: за 24 часа до операции — 100 мг хондроитинсульфата внутримышечно; в день операции — 100 мг внутримышечно; на 2-й и 3-й день после операции — по 100 мг/сутки; с 4-го дня — 200 мг внутримышечно через день, всего 12 инъекций. Дополнительно остеопластический материал, применяемый для заполнения костных дефектов (Collapan, Россия), предварительно пропитывался

раствором хондроитинсульфата (100 мг/2 мл) и вводился в имплантационное ложе до установки имплантата.

Пациентам второй группы (O2) проводилась дентальная имплантация по полному цифровому навигационному протоколу с внутримышечным введением хондроитинсульфата в послеоперационном периоде по инструкции производителя: в день операции и 2 инъекции через день— 100 мг внутримышечно; с 4-й инъекции – 200 мг внутримышечно через день, всего 30 инъекций.

Пациентам контрольной группы (К) проводилась дентальная имплантация по полному цифровому навигационному протоколу без применения хондроитинсульфата, описанному у в разделе 2.3.2.

Распределение пациентов по полу и возрасту представлено в таблице 1.

Таблица 1 – Распределение пациентов исследуемых групп по полу и возрасту

Группа	Количество пациентов	Мужчины, n (%)	Женщины, n (%)	Средний возраст, лет ± SD
Группа 1 (O1)	24	10 (41,7%)	14 (58,3%)	59,3 ± 6,4
Группа 2 (O2)	24	9 (37,5%)	15 (62,5%)	58,7 ± 7,1
Контрольная группа (К)	24	11 (45,8%)	13 (54,2%)	60,1 ± 6,9
Всего	72	30 (41,7%)	42 (58,3%)	59,4 ± 6,8

Каждому пациенту устанавливали по два дентальных имплантата на верхнюю и/или нижнюю челюсть. Распределение установленных имплантатов по челюстям представлено в таблице 2.

Таблица 2 – Распределение установленных имплантатов по челюстям пациентам исследуемых групп.

Группа	Кол-во пациентов	Кол-во имплантатов	Верхняя челюсть, n (%)	Нижняя челюсть, n (%)
Группа 1 (O1)	24	48	26 (54,2%)	22 (45,8%)
Группа 2 (O2)	24	48	25 (52,1%)	23 (47,9%)

Контрольная группа (К)	24	48	26 (54,2%)	22 (45,8%)
Всего	72	144	77 (53,5%)	67 (46,5%)

На этапе формирования клинических групп всем пациентам с сопутствующей эндокринной патологией проводилась коррекция терапии основного заболевания. Врачи-эндокринологи осуществляли индивидуальную настройку медикаментозного лечения с целью достижения целевых метаболических и гемодинамических показателей. Коррекция касалась уровней гликемии, артериального давления, показателей липидного обмена, а также уровня гликированного гемоглобина.

Для обеспечения стандартизированных условий исследования критерием включения в клинические группы являлось достижение уровня HbA_{1c}, не превышающего 8,0%. Только пациенты, удовлетворяющие указанным метаболическим требованиям, допускались к проведению хирургического этапа дентальной имплантации.

На всех этапах клинического исследования проводилась комплексная стоматологическая диагностика, направленная на отбор пациентов и отслеживание клинико-функционального состояния в процессе и после дентальной имплантации. Диагностика включала визуальный и инструментальный осмотр, выполняемый в соответствии с современными методическими рекомендациями Минздрава РФ и стоматологических обществ.

Первичный клинический осмотр включал:

- оценку общего внешнего вида пациента и характера жевательной активности;
- пальпацию поднижнечелюстных, подподбородочных, переднешейных и затылочных лимфатических узлов с целью исключения признаков воспаления;
- оценку чувствительности и пальпацию зон выхода ветвей тройничного нерва для исключения невралгии;

- пальпацию и функциональную оценку собственных жевательных, височных и медиальных крыловидных мышц;
- пальпацию и аускультацию височно-нижнечелюстных суставов в состоянии покоя и при функциональной нагрузке;
- оценку состояния слизистой оболочки полости рта, преддверия рта и органов ротовой полости;
- пальпацию и оценку функции околоушных, поднижнечелюстных и подподбородочных слюнных желёз;
- визуально-пальпаторную оценку состояния зубных рядов, формы и положения зубов, характера прикуса.

Для исключения мышечно-суставной дисфункции использовался скрининговый Гамбургский тест, позволяющий выявить признаки функциональных нарушений жевательного аппарата. При положительных результатах диагностических тестов пациенты временно отстранялись от хирургического этапа до коррекции выявленных нарушений и стабилизации миофункционального и окклюзионного баланса.

После формулировки предварительного диагноза все пациенты проходили этап предимплантационной подготовки. Он включал комплексную санацию полости рта и профилактические мероприятия, направленные на создание оптимальных условий для последующей установки имплантатов. В рамках подготовки проводилась профессиональная гигиена: ультразвуковое удаление над- и поддесневых отложений с последующей полировкой, лечение кариозных полостей и терапия воспалительных заболеваний пародонта.

Отдельный акцент делался на обучении пациентов индивидуальным методикам ухода и формировании устойчивой мотивации к регулярной гигиене, поскольку именно от этого напрямую зависит долгосрочная стабильность имплантатов и прогнозируемость результатов лечения. Пациенты с неудовлетворительной гигиеной, признаками генерализованного

пародонтита или выраженными воспалительными процессами временно исключались из хирургического этапа до устранения очагов инфекции.

По завершении санационного этапа проводилась повторная оценка стоматологического статуса, на основании которой формулировался окончательный диагноз в соответствии с международной классификацией болезней МКБ-10: K08.1 — Потеря зубов вследствие травмы, удаления или локального поражения пародонта.

Критерием отбора пациентов для включения в исследование являлось наличие малых концевых дефектов зубных рядов, клинически диагностируемых как частичная вторичная адентия, соответствующая I и II классам по классификации Кеннеди.

На этапах формирования клинических групп, а также на сроках 30, 90 и 180 суток после имплантации, проводилась оценка эффективности индивидуальной гигиены полости рта по индексу РНР (Patient Hygiene Performance Index). Оценке подлежали шесть опорных зубов: вестибулярные поверхности зубов 16, 11, 26 и 31; язычные поверхности зубов 36 и 46.

Методика предполагала окрашивание зубного налёта индикаторным раствором, визуальную оценку наличия окрашенных участков и присвоение оценок (0 — отсутствие, 1 — наличие налёта). Расчёт индекса осуществлялся по формуле:

$$\text{РНР} = \frac{\text{сумма кодов всех зубов}}{\text{Кол-во обследуемых зубов}} \quad (1)$$

где N — число обследованных зубов (обычно 6).

Интерпретация результатов:

- 0 — отличная гигиена,
- 0,1–0,6 — хорошая,
- 0,7–1,6 — удовлетворительная,
- $\geq 1,7$ — неудовлетворительная.

При отсутствии одного или нескольких моляров использовались соответствующие заменяющие зубы согласно клинической ситуации.

Диагностика тканей пародонта включала визуальную оценку маргинальной и альвеолярной десны, выявление рецессий, патологических тяжей, прикрепления уздечки нижней губы, определение глубины преддверия полости рта и уровня воспалительных изменений. В качестве количественного критерия использовался папиллярно-маргинально-альвеолярный индекс (РМА), основанный на степени окрашивания тканей десны раствором Люголя.

Критерии оценки:

- балл 1 — окрашивание сосочковой части (Р),
- балл 2 — окрашивание маргинального края (М),
- балл 3 — окрашивание альвеолярной десны (А).

Формула расчёта РМА:

$$\text{РМА}(\%) = \text{сумма баллов} / n * 3 \quad (2)$$

где n — число обследуемых зубов (в большинстве случаев — 30).

Клиническая интерпретация:

- <30 % — лёгкая степень воспаления,
- 31–60 % — средняя,
- 61 % — тяжёлая.

Имплантаты устанавливались по двухэтапному протоколу с ушиванием под слизистой на завершающем этапе оперативного вмешательства. Раскрытие имплантатов с установкой формирователей десны на верхней челюсти осуществлялось через 4, а на нижней через 3 месяца после установки. Через 14 суток после формирования десны осуществлялось постоянное протезирование керамическими коронками из диоксида циркония полной анатомии винтовой фиксации.

2.4.2. Хирургический протокол дентальной имплантации пациентов контрольной группы.

Определение рационального хирургического протокола у пациентов с сахарным диабетом 2 типа имеет решающее значение для обеспечения успешной остеоинтеграции и снижения риска осложнений. В данной категории пациентов предпочтение следует отдавать щадящей методике остеотомии с контролем температуры в зоне сверления для предотвращения перегрева костной ткани. Рекомендуется использование имплантатов с поверхностной модификацией, способствующей ускоренному остеогенезу, а также применение удлинённого протокола заживления до начала функциональной нагрузки. Также у данной категории лиц наблюдаются нарушения ремоделирования и сниженная минерализация кости, что приводит к снижению её плотности, ухудшению остеоинтеграции и повышенному риску микроподвижности имплантатов. Остеоденсификация принципиально меняет механику подготовки ложа: вместо резекции костной ткани происходит её латеральное уплотнение за счёт пластической деформации трабекулярной сети. Подобная техника сохраняет исходный объём кости и обеспечивает высокие показатели первичной стабилизации имплантата сразу после установки. Для пациентов с сахарным диабетом 2 типа данный протокол имеет особое значение. Хронические метаболические нарушения у этой группы замедляют процессы остеоинтеграции и часто сопровождаются исходным снижением минеральной плотности кости. Переход от традиционного резецирующего подхода к остеоденсификации в таких условиях позволяет компенсировать биологические ограничения: минимизируется риск ранней дестабилизации конструкции и создаются более благоприятные условия для долгосрочной фиксации.

Хирургическое планирование выполнялось в рамках цифровой среды. На основе данных конусно-лучевой компьютерной томографии формировали 3D-

модели челюстей, одновременно проводя денситометрический анализ в единицах Хаунсфилда для оценки качества костной ткани. Полученные томографические данные совмещали с результатами внутривисочного сканирования, что обеспечивало точную цифровую фиксацию окклюзионных соотношений и рельефа альвеолярного отростка. Интеграция всех диагностических слоёв осуществлялась в программной среде RealGUIDE (3DIEMME, Италия), где проводилось виртуальное позиционирование имплантатов с учётом анатомических ограничений и протезиологической концепции (рис. 3).

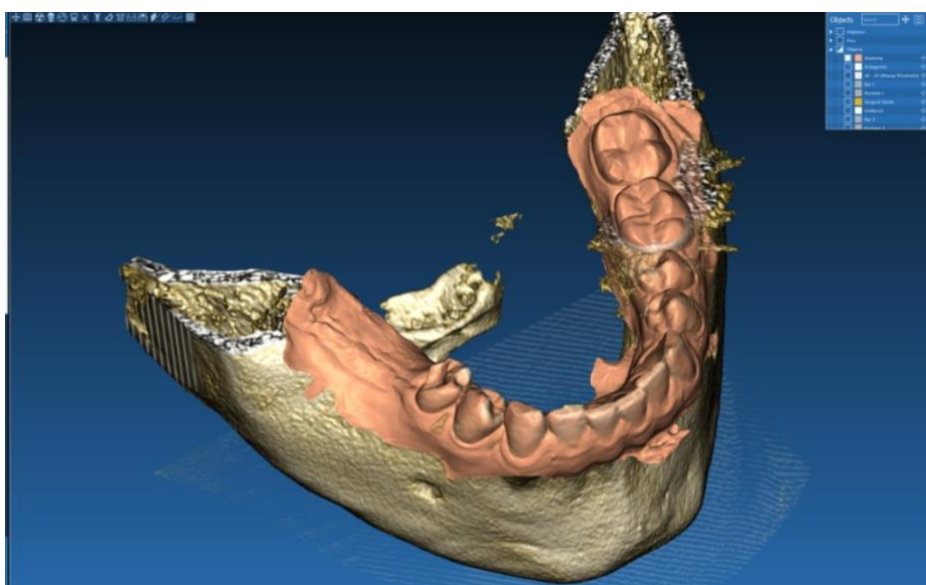


Рисунок 3 – Совмещение цифровых диагностических данных пациента в программе Real GUIDE (3DIEMME, Италия).

На следующем этапе осуществлялось виртуальное моделирование будущих ортопедических конструкций и позиционирование виртуальных имплантатов с учётом анатомических ориентиров (рисунки 4, 5).

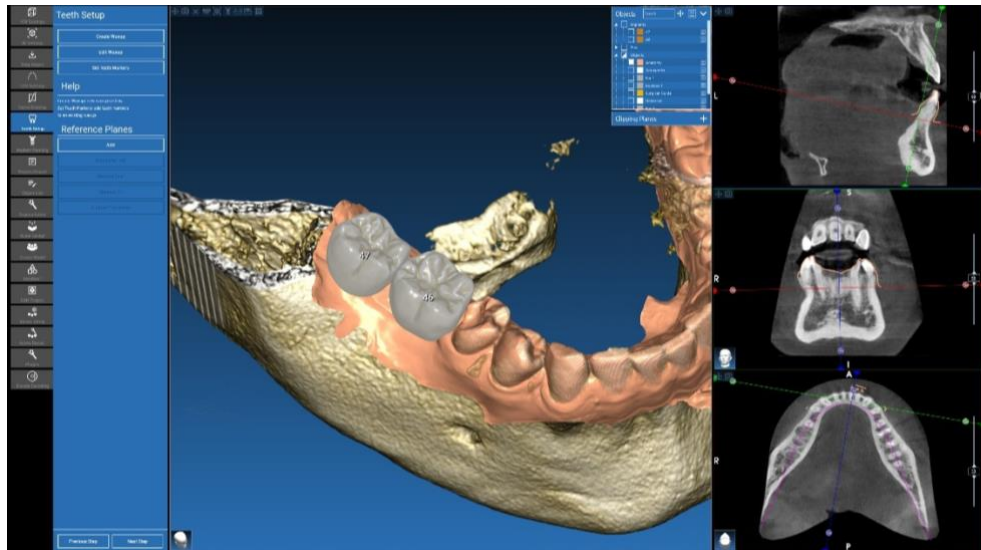


Рисунок 4 – Виртуальное моделирование будущих ортопедических конструкций пациента в программе Real GUIDE (3DIEMME, Италия).

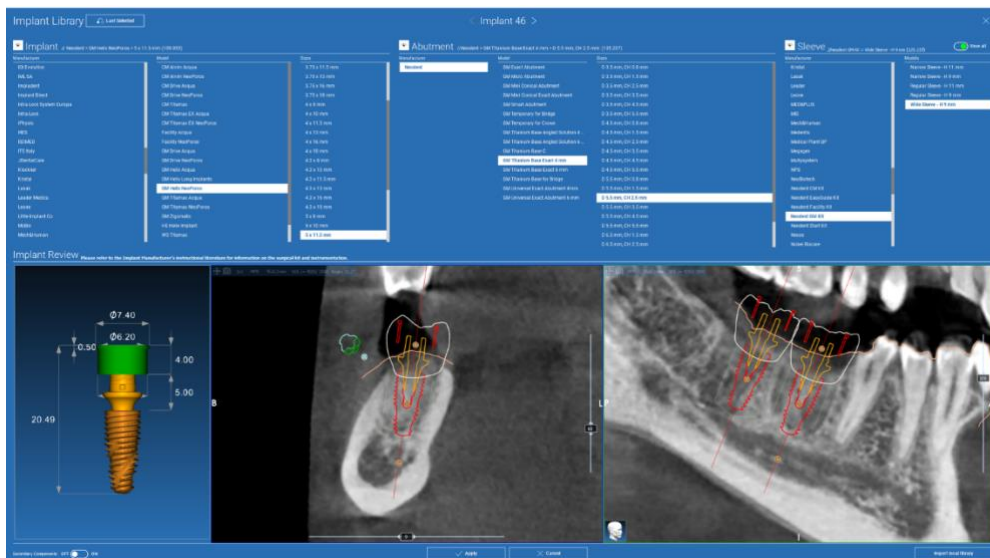


Рисунок 5 – Виртуальное позиционирование дентальных имплантатов в программе Real GUIDE (3DIEMME, Италия).

Позиционирование хирургических навигационных шаблонов осуществлялось таким образом, чтобы остеотомическая шахта имплантата проецировалась строго в область центральной фиссуры виртуальной окклюзионной поверхности планируемой ортопедической конструкции (рис. 6). Данное решение обеспечивало высокую точность имплантации в соответствии с протетическим направлением нагрузки.

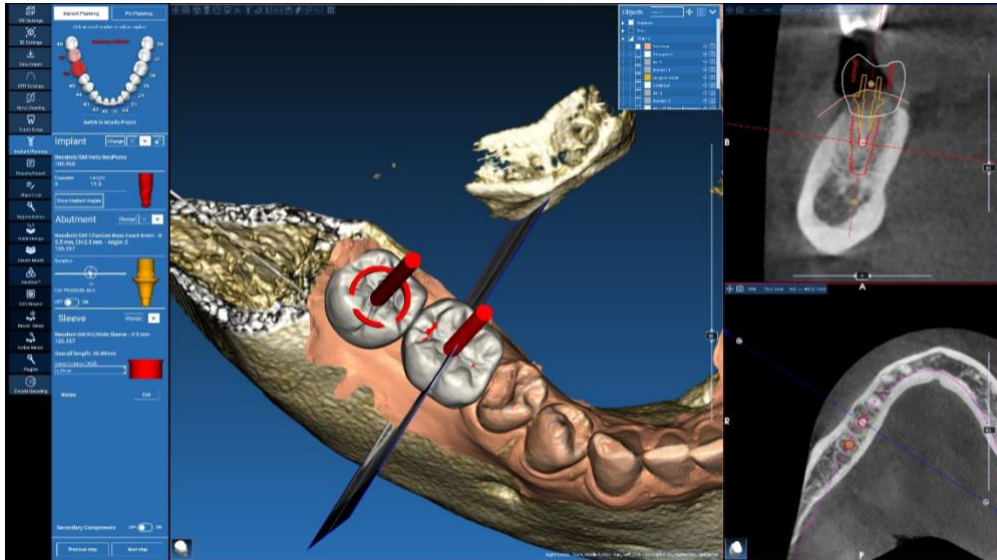


Рисунок 6 – Виртуальное позиционирование дентальных имплантатов.

С учётом клинической ситуации — дистального, неограниченного дефекта зубного ряда (1, 2 классы по Кеннеди), — обязательным конструктивным элементом шаблона являлась втулка под фиксирующий пин, предназначенная для стабилизации дистального края шаблона за счёт его фиксации в костной ткани альвеолярной кости (рис. 7). Наличие данной опоры минимизировало риск смещения шаблона в процессе формирования имплантатного ложа и обеспечивало воспроизводимость запланированной траектории остеотомии.

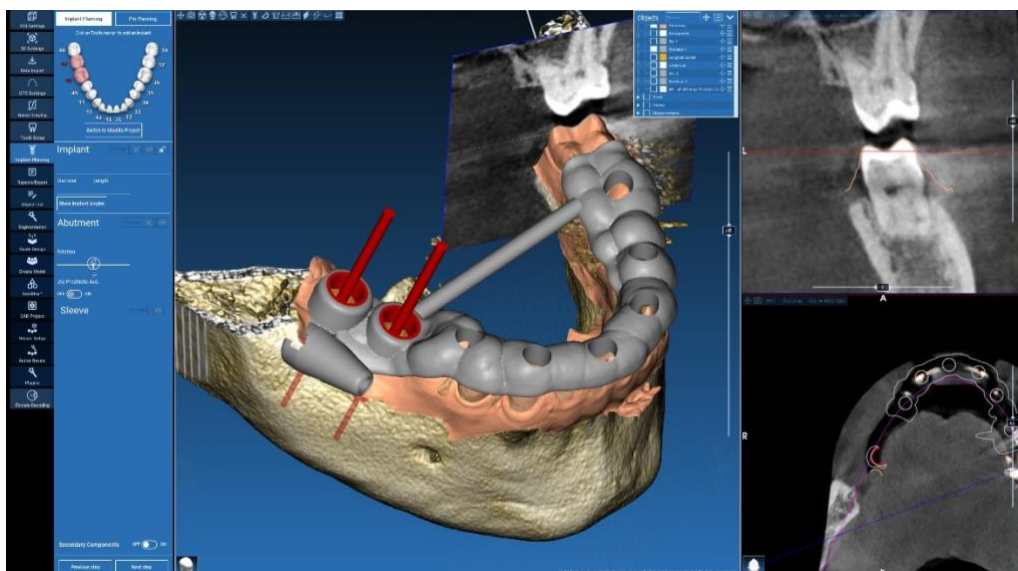


Рисунок 7 – Моделирование втулки под фиксирующий пин, предназначенный для стабилизации дистального края шаблона

Хирургические шаблоны изготавливались методом аддитивного производства из фотополимера, пригодного для автоклавной стерилизации HARZ Labs Yellow Clear PRO (HARZ Labs, Россия).

Формирование костного ложа производилось по протоколу остеоденсификации с применением реверсивных фрез Densah Bur (Versah, США) (рисунок 8), фиксированных в наконечнике физиодиспенсера с контролем скорости вращения и подачей охлаждающего раствора. Все операции проводились с использованием шаблонов, зафиксированных на опорных зубах.



Рисунок 8 – Реверсивные фрезы для остеоденсификации Densah Bur (Versah, США)

Протокол остеотомии включал следующие этапы:

- маркировка ложа с помощью пилотной фрезы $\varnothing 1,5$ мм в стандартном (clockwise) режиме;
- последовательное расширение с использованием остеоденсифицирующих фрез $\varnothing 2,0$ – $4,0$ мм в реверсивном (counter-clockwise) режиме при скорости 800 об/мин;
- соблюдение ограничений по глубине сверления согласно конструкции шаблона;

- установка дентального имплантата с контролем торка не менее 35 Н·см (рисунок 9).

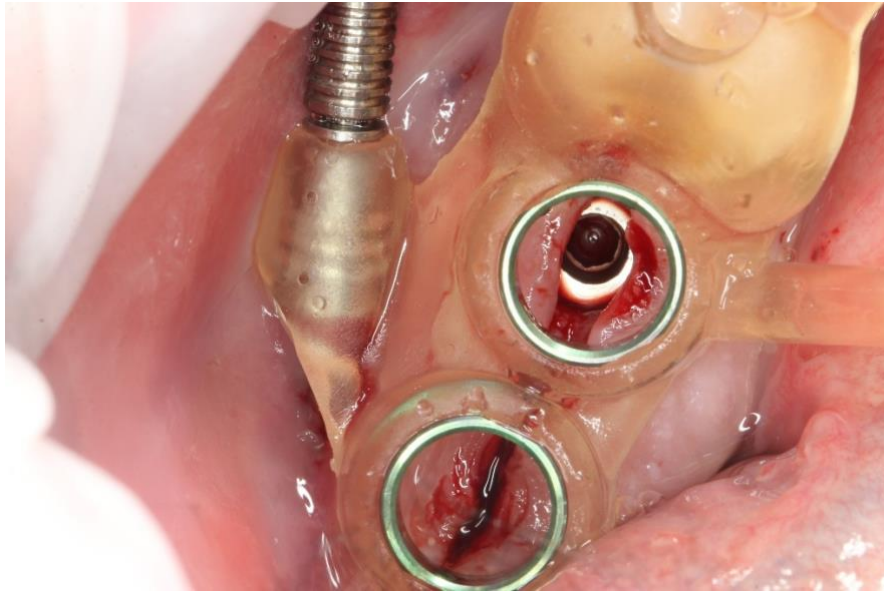


Рисунок 9 – Установка дентального имплантата по цифровому навигационному протоколу пациенту контрольной группы.

- в имплантат фиксировали винт-заглушку и ушивали наглухо (рисунки 10, 11).

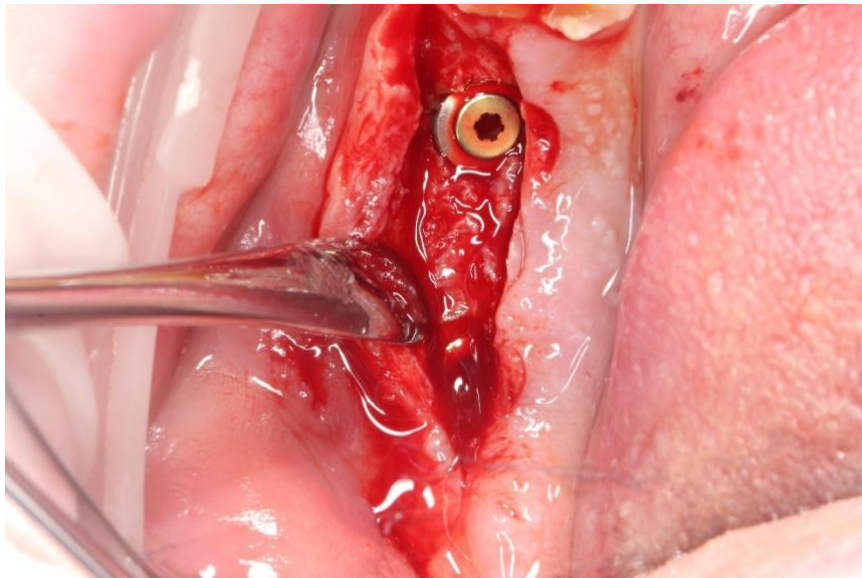


Рисунок 10 – Фиксация винта-заглушки в установленный имплантат пациенту контрольной группы.

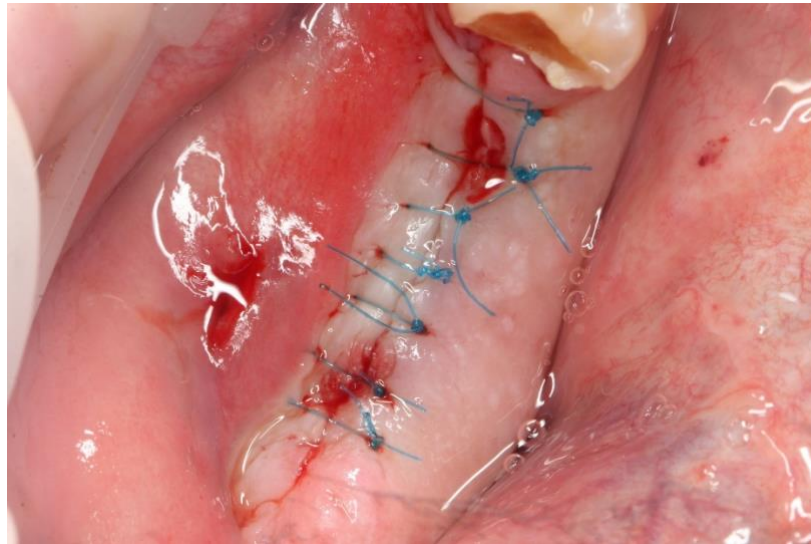


Рисунок 11 – Ушивание дентальных имплантатов.

Для оценки стабильности имплантатов использовался метод частотно-резонансного анализа с регистрацией коэффициента стабильности имплантата (Implant Stability Quotient, ISQ) с применением прибора Penguin RFA (Интеграционная диагностика Швеция АВ, Гетеборг, Швеция) (рисунок 12).



Рисунок 12 – Оценка стабильности дентальных имплантатов с использованием прибора Penguin RFA (Integration Diagnostics Sweden АВ, Гётеборг, Швеция).

Во втором хирургическом этапе имплантационного лечения проводилось раскрытие ранее установленных дентальных имплантатов с последующей установкой формирователей десны. Сроки проведения данной процедуры варьировались в зависимости от локализации: в области верхней челюсти —

спустя 4 месяца после первичной установки, а в области нижней — через 3 месяца, что обусловлено различиями в темпах ремоделирования костной ткани между анатомическими зонами.

Через 14 дней после завершения этапа формирования периимплантатной мягкотканой манжетки осуществлялся переход к постоянному протезированию. В качестве ортопедической конструкции применялись коронки из диоксида циркония, устанавливаемые с помощью винтовой фиксации.

2.4.3. Дополнительные методы исследования.

У лиц с сахарным диабетом 2 типа снижен репаративный потенциал и сосудистая трофика, что нередко проявляется замедленной остеоинтеграцией, воспалительными реакциями в периимплантатной зоне и даже полной дезинтеграцией имплантата.

В связи с этим ключевым аспектом клинического планирования у данной категории пациентов является комплексная предоперационная оценка состояния костной ткани. В качестве основного диагностического метода используется конусно-лучевая компьютерная томография (КЛКТ), дополненная локальным денситометрическим анализом. Это позволяет не только визуализировать анатомические особенности альвеолярного отростка, но и количественно оценить плотность кости в условных единицах Hounsfield (HU), тип трабекулярного строения, толщину компактного слоя и уровень минерализации.

Полученная диагностическая информация является принципиально важной для объективной оценки пригодности участка для имплантации, выбора типа и размеров имплантата, индивидуализации хирургического протокола и прогнозирования сроков функциональной нагрузки. Таким образом, включение морфофункционального анализа костной ткани с

использованием КЛКТ и цифровой денситометрии в этап предоперационного планирования у пациентов с сахарным диабетом 2 типа позволяет существенно повысить надёжность, биологическую совместимость и клиническую эффективность имплантационного лечения.

С целью получения объективной и воспроизводимой рентгенологической информации, определения качества и плотности костной ткани, а также визуализации анатомически значимых структур всем пациентам на этапе формирования клинических групп проводилось исследование методом конусно-лучевой компьютерной томографии (КЛКТ). Томография выполнялась на диагностическом сканере Vatech Green 16 PHT-65LHS (Южная Корея), обладающем низкой дозовой нагрузкой (эффективная доза — 83,3 мкЗв) при высокой диагностической информативности (рисунок 13).



Рисунок 13 – Аппарат для КЛКТ Vatech Green 16 PHT-65LHS (Южная Корея).

Полученные томографические данные экспортировались в формате DICOM и обрабатывались в специализированном программном обеспечении RealGUIDE™ (3DIEMME, Италия), предназначенном для 3D-планирования дентальной имплантации. В рамках функциональных возможностей платформы выполнялись: линейные измерения в области планируемой остеотомии; определение расстояний до анатомически значимых структур:

нижнечелюстного канала, гайморовых пазух, резцового канала; оценка локальной плотности костной ткани в условных единицах Hounsfield (HU).

Оценка плотности костной ткани проводилась как на этапе предоперационного цифрового планирования, так и в динамике после установки дентального имплантата в идентичных анатомических участках. В предоперационный период измерения выполнялись в зоне предполагаемой остеотомии — вокруг виртуальной модели имплантата, размещённой в цифровой челюстной модели, построенной по данным КЛКТ.

На этапах контрольного наблюдения (через 3, 6 и 12 месяцев) аналогичные измерения проводились вокруг физически установленного имплантата на тех же уровнях — апикальном, срединном и маргинальном. Для обеспечения воспроизводимости замеров использовались встроенные инструменты точного позиционирования в программной среде RealGUIDE™ и сопоставление участков по анатомическим и пространственным ориентирам (рисунок 14).



Рисунок 14 – Сравнительная оценка плотности костной ткани в зоне имплантации на этапе цифрового планирования и в процессе клинического наблюдения: А – до имплантации; Б - через год после протезирования имплантата

На этапах последующего динамического наблюдения (через 3, 6 и 12 месяцев) для регистрации возможной краевой резорбции костной ткани в области имплантатов использовался метод прицельной цифровой радиовизиографии. Снимки выполнялись на визиографе Gendex Expert DC (Gendex, KaVo Group, США), обеспечивающем высокое пространственное разрешение и стабильность параметров экспозиции (рисунок 15).



Рисунок 15 – Цифровой визиограф Gendex Expert DC (KaVo Group, США).

Для количественной оценки изменений уровня костной ткани измерения проводились от платформы имплантата до линии краевой кости по медиальной и дистальной поверхностям. Для исключения погрешности изображения калибровка снимков осуществлялась по известной длине установленного имплантата.

Определение уровня стабилизации дентальных имплантатов как на этапе их непосредственной установки, так и в различные сроки послеоперационного наблюдения осуществлялось с применением метода частотно-резонансного анализа (Resonance Frequency Analysis, RFA). В качестве измерительного устройства использовался специализированный прибор Penguin RFA (Integration Diagnostics Sweden AB, Гётеборг, Швеция) (рисунок 16), широко

применяемый в современной имплантологической практике для объективной и неинвазивной оценки устойчивости имплантатов в костной ткани.



Рисунок 16 - Прибор Penguin RFA (Integration Diagnostics Sweden AB, Гётеборг, Швеция) для оценки имплантатной стабильности методом частотно-резонансного анализа.

Метод частотно-резонансного анализа был впервые предложен и апробирован G. Meredith и соавт. в 1996 году и с тех пор зарекомендовал себя как надёжный способ количественного определения жёсткости фиксации имплантата в костном ложе. Принцип метода основан на применении индукционного трансдюсера (SmartPeg), который фиксируется во внутреннее соединение имплантата. На штифт подаётся электромагнитный сигнал, возбуждающий его колебания в определённом диапазоне частот. Частота, при которой наблюдается резонансная амплитуда колебаний, отражает жёсткость связи имплантат–кость и выражается в виде числового показателя — Implant Stability Quotient (ISQ).

Шкала ISQ охватывает значения от 1 до 100 единиц. Чем выше значение, тем выше стабильность имплантата:

- значения ниже 60 указывают на пограничную или недостаточную первичную стабилизацию;

- диапазон 60–69 интерпретируется как удовлетворительная стабильность;
- показатели от 70 и выше отражают высокую степень остеоинтеграции и допустимость раннего протезирования.

В рамках настоящего исследования измерения проводились в стандартных четырёх направлениях (вестибулярно, орально, медиально и дистально) путём троекратного съёма данных на каждой стороне. Для минимизации случайной ошибки рассчитывалось среднее арифметическое значение ISQ, которое фиксировалось в индивидуальном регистрационном листе пациента и использовалось в дальнейшей статистической обработке.

Проведение RFA-контроля осуществлялось сразу после установки имплантата (оценка первичной механической фиксации), и на 3, 4 и 12 месяцах (оценка динамики остеоинтеграции и вторичной биологической стабилизации), что позволяло отслеживать прогресс остеоинтеграции и прогнозировать возможность перехода к протезированию.

Для стандартизации результатов имплантационного лечения использовалась система оценки успешности, предложенная T. Buser и соавт. [65], на сегодняшний день считающаяся одной из наиболее авторитетных и клинически обоснованных.

Имплантат признавался успешным, если одновременно соблюдались следующие пять критериев:

1. Отсутствие клинически определяемой подвижности имплантата.
2. Отсутствие субъективных жалоб на боль, дискомфорт или ощущение давления при жевательной нагрузке.
3. Отсутствие признаков периимплантного воспаления: отёка, гиперемии, выделения экссудата, формирования свищей.
4. Отсутствие рентгенологически выявляемой резорбции кости в области контакта «имплантат–кость».

5. Допустимый уровень краевой резорбции кости: не более 1,5 мм в течение первого года после функциональной нагрузки и не более 0,2 мм ежегодно в последующем периоде.

Оценка проводилась клинически (осмотр, зондирование, пальпация), инструментально (оценка подвижности) и рентгенологически (прицельные снимки в параллельной проекции, КЛКТ при необходимости) в сроки: 1, 3, 6 и 12 месяцев после протезирования.

Имплантаты, не удовлетворяющие одному или нескольким критериям, классифицировались как функционирующие с осложнениями, либо как неуспешные при наличии подвижности или утраты интеграции.

2.5. Материал и методы статистической обработки полученных результатов

Стадии накопления, сборки, систематизации, первичной обработки и визуализации полученных данных реализованы с помощью специализированных программных пакетов Microsoft Excel 2019 и Python 3.0 (pandas, matplotlib.pyplot, numpy, os, seaborn и т.д.). Статистическая обработка данных выполнена с помощью программного пакета IBM SPSS Statistics 25 и Python.

Для всех проводимых статистических тестов принималось, что исследуемые выборки обладают распределениями приближенными к нормальному.

2.5.1 Анализ эффективности индивидуальной гигиены полости рта и пародонтологического состояния пациентов

В рамках выявления межгрупповых во временных различий средних значений пародонтологического состояния пациентов с использованием

папиллярно-маргинально-альвеолярного индекса (РМА), а также эффективности индивидуальной гигиены полости рта на различных сроках наблюдений использовались два статистических подхода.

Использование однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) позволило сравнивать межгрупповые выборочные средние на различных временных интервалах. Нулевой гипотезой выступало утверждение об отсутствии различий между групповыми выборочными средними. Значение тестовой статистики ANOVA вычислялось согласно следующему выражению:

$$F = \frac{\text{Межгрупповая дисперсия}}{\text{Внутригрупповая дисперсия}} \quad (3)$$

Обнаружение конкретных межгрупповых различий проводилось при множественных сравнениях с учетом поправки Бонферрони при уровне значимости 0,05.

Анализ временных различий реализован с помощью дисперсионного анализа повторных измерений (Repeated Measures ANOVA). Принципиальная схема дизайна такого вида анализа представлена на рисунке 17.

Пациент	Временная точка контроля клинического параметра (t)			
	t_1	t_2	t_3	t_4
1	X_{11}	X_{21}
2	X_{12}
3	X_{13}
4	X_{14}
...

Рисунок 17 – Дизайн дисперсионного анализа повторных измерений

Суть данной статистической модели заключается в проверке наличия различий средних значений исследуемого параметра для связанных выборок. К нулевой гипотезе относится предположение о равенстве всех средних

значений. Альтернативной гипотезой выступает предположение о том, что средние значения связанных выборок не равны (по крайней мере два средних значения достоверно различаются).

Расчет F статистики дисперсионного анализа повторных измерений (Repeated Measures ANOVA) производился согласно следующему равенству:

$$F_{\text{Repeated Measures ANOVA}} = \frac{\sum_{i=1}^k n_i (\bar{x}_i - \bar{x})^2 / (k - 1)}{SS_W - k \sum (\bar{y}_i - \bar{x})^2 / (n - 1)(k - 1)} \quad (4)$$

где k – количество временных точек;

n_i – число испытуемых в каждой временной точке;

\bar{x}_i – выборочное среднее, рассчитанное для каждой временной точки;

\bar{x} – среднее значение, рассчитанное по выборочным средним \bar{x}_i

SS_W – внутригрупповая вариация;

\bar{y}_i – межгрупповое среднее (для каждого пациента отдельно).

К основным допущениям, используемым при проведении дисперсионного анализа повторных измерений, относятся:

1. Зависимая переменная должна состоять из связанных выборок и для одних и тех же пациентов;
2. Сферичность данных;
3. Независимая переменная должна быть непрерывной;
4. В связанных выборках не должно находиться большого количества выбросов;
5. Распределение независимой переменной должно быть приближено к нормальному.

2.5.2 Сравнительный анализ оптической плотности костной ткани, краевой резорбции в зоне имплантации и интеграции дентальных имплантатов

В связи с аналогичной структурой данных, статистическая обработка проводилась с использованием подходов, описанных в пункте 2.5.1.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Экспериментальное исследование по изучению остеорепаративных способностей хондроитина сульфата в форме раствора для внутримышечного введения проводилось на крысах-самках линии Wistar, двух возрастных категорий: молодые половозрелые животные (20 голов) и животные в менопаузе (20 голов). Животным была проведена краевая резекция большеберцовой кости, заживление велось под кровяным сгустком.

Указанные животные случайным образом были разделены на 4 равных группы 2 опытные и 2 контрольные. Опытным животным, как молодым, так и в менопаузе, вводили хондроитин сульфат по предложенной схеме. Животным контрольных групп, внутримышечно вводили физиологический раствор. Выводили из эксперимента животных на сроках через 8, 12 и 16 недель после оперативного вмешательства.

Через 8 недель после формирования монокортикального дефекта диафиза большеберцовой кости у животных группы I (молодые крысы, получавшие физиологический раствор) во всех наблюдаемых случаях ($n = 3$) отмечалась сходная морфологическая картина, отражающая начальные этапы репаративного остеогенеза.

В области дефекта снаружи определялся вал рыхлой васкуляризированной соединительной ткани, под которым формировались участки слабо минерализованной кортикальной кости. В толще регенерата обнаруживались костные балки, представленные ретикулофиброзной тканью с единично располагающимися остеоцитами. Более глубоко локализовались лакуны, содержащие элементы костномозгового кроветворения, что свидетельствует о начале восстановления гемопоэтической функции.

По периферии формирующейся костной ткани выявлялись цепочки остеобластов, указывающие на продолжающийся процесс остеогенеза.

Однако, несмотря на наличие признаков костной регенерации, полное замещение дефекта к указанному сроку не произошло — костный дефект оставался незакрытым по всей толщине кости (рисунок 18).

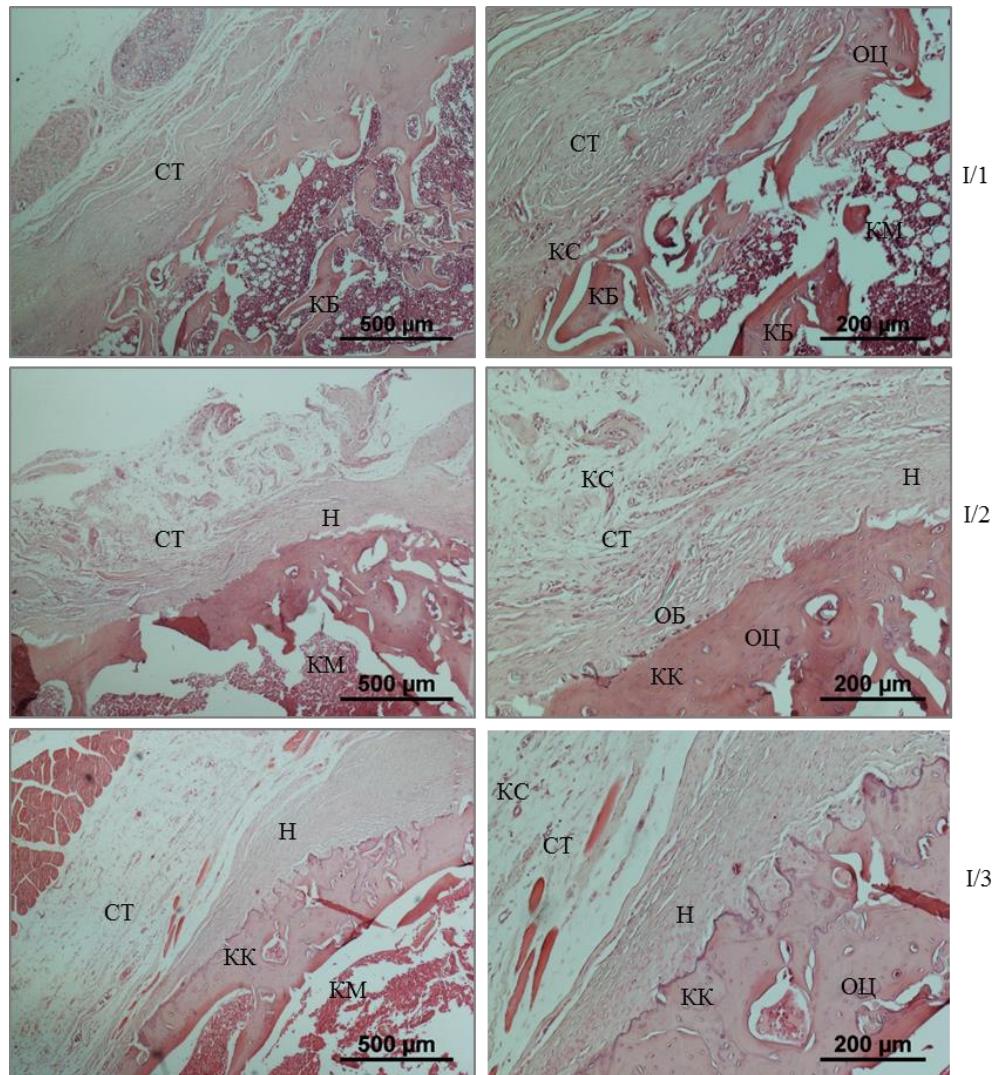


Рисунок 18 – Формирование костного регенерата в области дефекта диафиза большеберцовой кости крыс, I группа (контроль), 8 недель наблюдения. Окраска – азур-эозин. Обозначения: КБ – костные балки; КК – кортикальная кость; КМ – костный мозг; Н – надкостница; СТ – соединительная ткань; КС – кровеносные сосуды; ОЦ – остециты; ОБ – остеобласты

На 8-й неделе наблюдения в группе II (молодые крысы, получавшие хондроитин сульфат) отмечались гетерогенные морфологические изменения в

области костного дефекта, отражающие различные стадии репаративного остеогенеза (рисунок 19).

У животного П.1 костный дефект локализовался под слоем хорошо васкуляризованной рыхлой соединительной ткани. Внутри дефекта определялись формирующиеся костные балки, представленные ретикулофиброзной тканью, с участками слабо минерализованной кортикальной кости. В толще регенерата выявлены очаги костномозгового кроветворения. Полное замещение дефекта к данному сроку не наблюдалось.

У крысы П.2 над зоной резекции формировался выраженный вал рыхлой васкуляризированной соединительной ткани, глубоко вдающийся в область дефекта. Последняя была полностью закрыта вновь образованной органотипически правильной пластинчатой кортикальной костью, содержащей единичные остеоны и линии цементации. При этом толщина новообразованной кости в пределах дефекта была меньше по сравнению с интактными участками диафиза. Отмечено формирование замыкательных пластинок и костномозгового канала, что свидетельствует о высокой степени структурной организации регенерата.

У животного П.3 наружная часть дефекта была покрыта слабо васкуляризованной соединительной тканью, над которой располагались участки жировой ткани. Внутри дефекта происходило формирование новой компактной костной ткани с признаками низкой минерализации. Отмечено начальное формирование замыкательных пластинок, однако остеогенез оставался незавершённым.

Таким образом, введение хондроитина сульфата на ранних этапах постоперационного периода способствует активации репаративных процессов в зоне костного дефекта. Однако степень морфологической зрелости регенерата к 8-й неделе у разных особей варьировала, что может отражать индивидуальные особенности ответа на терапию и фазы остеорепарации.

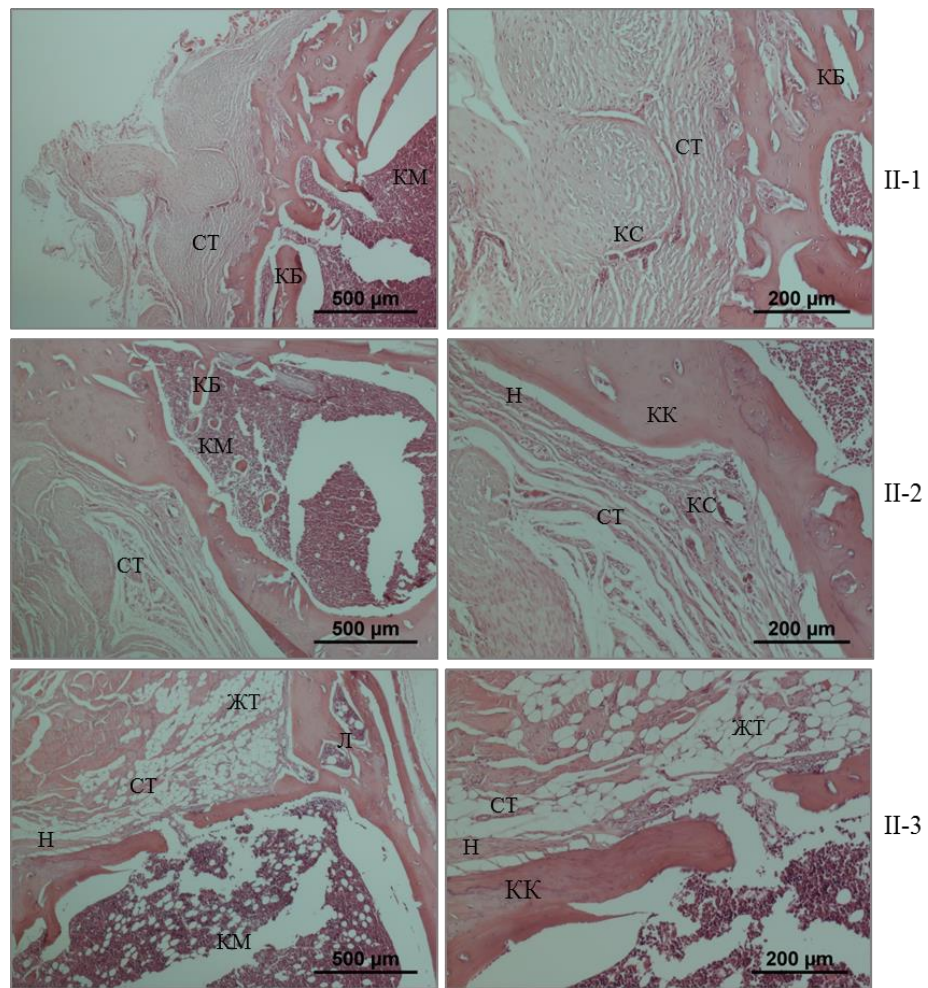


Рисунок 19 – Формирование костного регенерата в области дефекта диафиза большеберцовой кости крыс, II группа (молодые крысы, хондроитин сульфат) 8 недель после операции. Окраска – азур-эозин. Обозначения: КБ – костные балки; КК – кортикальная кость; КМ – костный мозг; Н – надкостница; СТ – соединительная ткань; КС – кровеносные сосуды

На 8-й неделе после формирования костного дефекта у животных группы III (крысы в менопаузе, получавшие физиологический раствор) в области резекции сохранялись признаки ранних стадий репаративного остеогенеза, при этом ни в одном из наблюдаемых случаев не зафиксировано полного закрытия дефекта (рисунок 20).

У крысы III.1 наружная часть дефекта была покрыта рыхлой соединительной тканью с единичными кровеносными сосудами. Формирование полноценной кортикальной пластинки не происходило. В

глубине дефекта выявлены костные балки, представленные ретикулофиброзной тканью с периферическими скоплениями остеобластов, единичными инкапсулированными остеоцитами и лакунами костномозгового кроветворения. Дефект оставался незамещённым по всей толщине.

У животного III.2 дефект снаружи покрыт тонким плотным слоем соединительной ткани, над которым располагался вал жировой ткани с признаками васкуляризации. В зоне дефекта визуализировались участки слабо минерализованной кортикальной кости, костные балки из ретикулофиброзной ткани и отдельные лакуны с элементами кроветворения. Тем не менее, замыкательные структуры не сформированы, костный дефект сохраняется.

У крысы III.3 отмечено частичное закрытие наружной поверхности дефекта гипертрофированной надкостницей. Внутри дефекта наблюдались участки слабо минерализованной кортикальной кости, формирующиеся костные балки из ретикулофиброзной ткани и элементы костномозгового кроветворения. Полного замещения зоны резекции не происходило.

Таким образом, у животных в менопаузе при отсутствии специфической терапии (введение физиологического раствора) на 8-й неделе после формирования костного дефекта наблюдаются признаки замедленного и морфологически незавершённого остеогенеза. Регион дефекта сохраняется открытым, процессы формирования кортикальной пластинки и замыкательных структур не завершены, что указывает на сниженные репаративные способности костной ткани в данной возрастной группе.

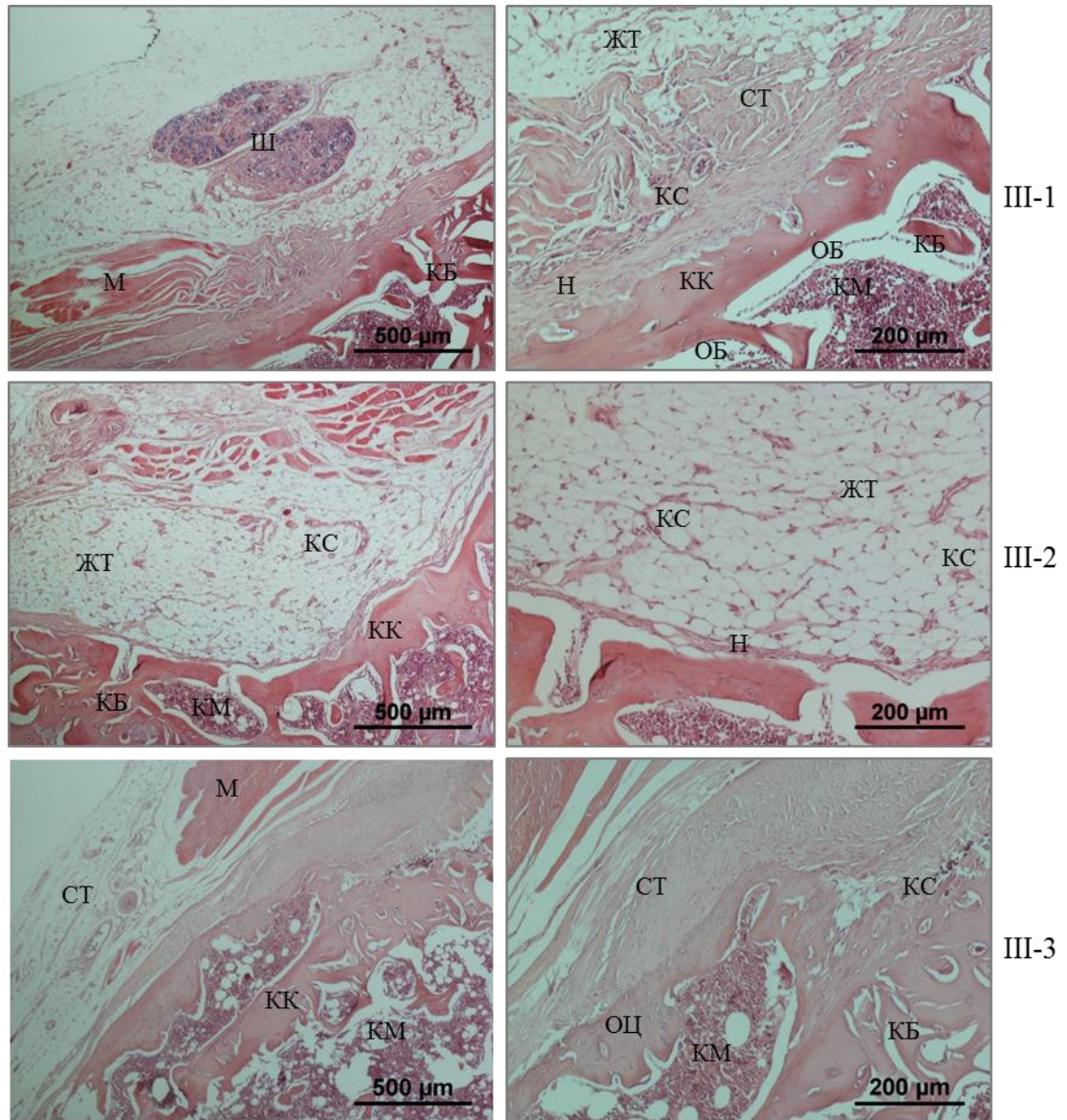


Рисунок 20 – Формирование костного регенерата в области дефекта диафиза большеберцовой кости крыс, III группа (крысы в менопаузе, физиологический раствор), 8 недели после операции. Обозначения: КБ – костные балки; КК – кортикальная кость; КМ – костный мозг; О – остециты; Н – надкостница; СТ – соединительная ткань; КС – кровеносные сосуды; ОБ – остеобласты; ЖТ – жировая ткань; Ш – шовный материал; М – мышцы

На 8-й неделе после формирования костного дефекта у животных группы IV (крысы в состоянии менопаузы, получавшие хондроитин сульфат) отмечались признаки активации репаративного остеогенеза, однако, как и в

других группах, полное морфологическое восстановление структуры кости к данному сроку не наступило (рисунок 21).

У животного IV.1 наблюдался рост надкостницы с краёв дефекта. Зона повреждения прикрыта васкуляризированной соединительной тканью с включениями жировой ткани. В поле зрения выявлены участки слабо минерализованной кортикальной кости с вмурованными остеоцитами. Отмечены признаки начального формирования замыкательных пластинок и костномозгового канала. Костный дефект оставался незакрытым.

У крысы IV.2 наружная часть дефекта была покрыта плотной надкостницей, под которой формировалась рыхлая соединительная ткань, содержащая хорошо выраженные кровеносные сосуды и прослойки жировой ткани. В пределах дефекта идентифицированы участки слабо минерализованной кортикальной кости с инкапсулированными остеоцитами. Формирование замыкательных структур и костномозгового канала находилось в стадии развития. Дефект сохранялся открытым.

У животных IV.3а и IV.3б (две половины одного образца) наблюдалось схожее морфологическое строение. Зона дефекта была покрыта сформированной надкостницей, поверх которой располагались васкуляризированная рыхлая соединительная ткань и слой жировой ткани. В пределах костного дефекта по всей его протяжённости происходило формирование *de novo* костных балок, представленных ретикулофиброзной тканью с включёнными остеоцитами. Несмотря на выраженную активность остеогенеза, морфологически завершённое закрытие дефекта не было достигнуто.

Таким образом, введение хондроитина сульфата крысам в состоянии менопаузы способствует активации остеорепаративных процессов в зоне повреждения, включая рост надкостницы, формирование костных балок и начальные этапы организации кортикальной кости. Тем не менее, степень завершённости костной регенерации к 8-й неделе остаётся недостаточной, что

указывает на необходимость более длительного времени для восстановления морфологической целостности костной ткани в данной возрастной группе даже при наличии стимулятора остеогенеза.

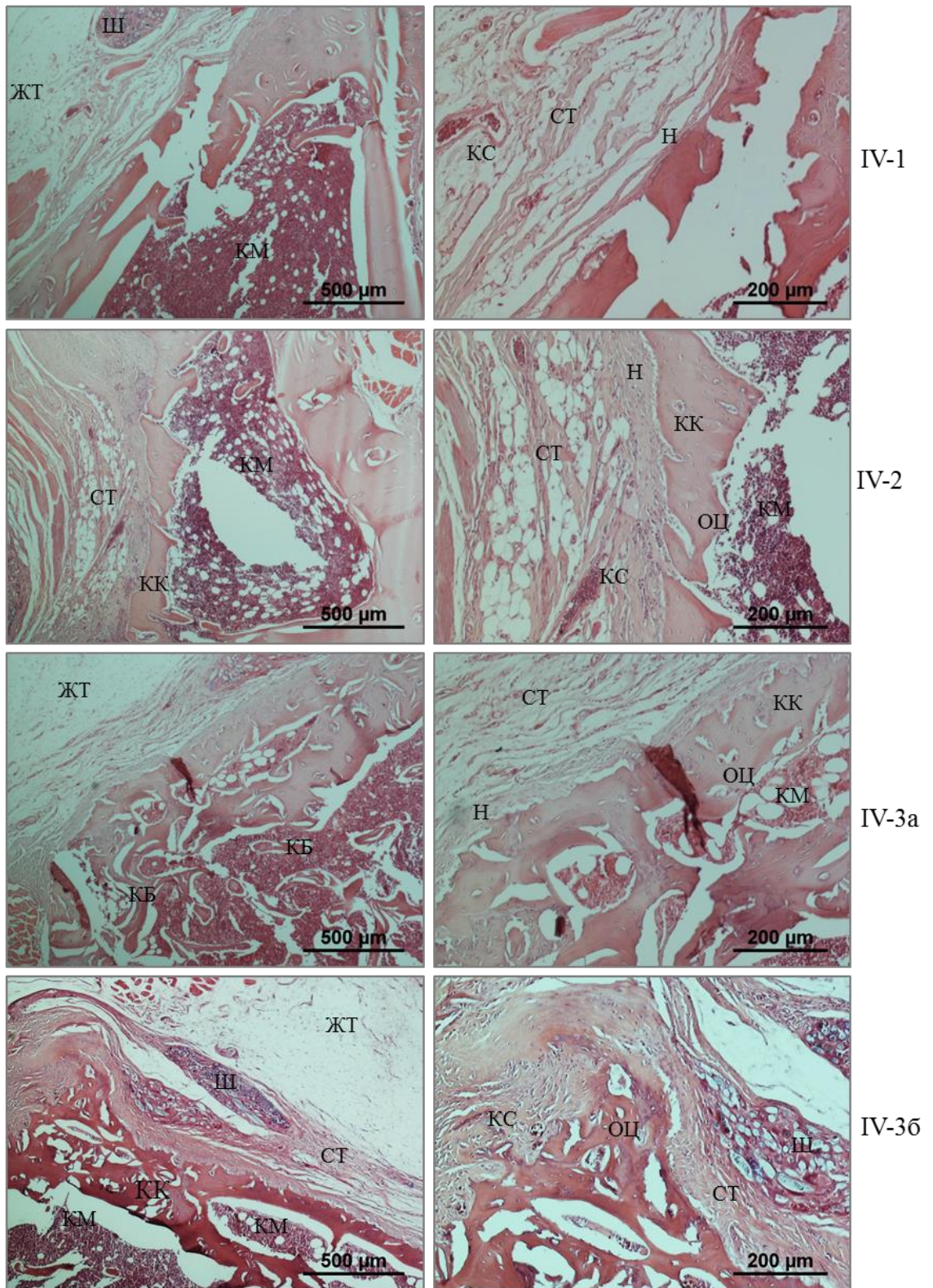


Рисунок 21 – Формирование костного регенерата в области дефекта диафиза большеберцовой кости крыс, IV группа (крысы в менопаузе, хондроитин сульфат), 8 недель после операции. Обозначения: КБ – костные балки; КК – кортикальная кость; КМ – костный мозг; Н – надкостница; СТ – соединительная ткань; КС – кровеносные сосуды; ОЦ – остециты; ЖТ – жировая ткань; Ш – шовный материал

Через 12 недель после оперативного вмешательства у животных группы I (молодые крысы, получавшие физиологический раствор) наблюдались признаки продолжающейся, но преимущественно завершённой репаративной регенерации костной ткани, с различной степенью морфологической зрелости (рисунок 22).

У животного I.4 наружная часть зоны дефекта была покрыта рыхлой соединительной тканью с немногочисленными сосудами, над которой располагалась мышечная ткань. В пределах дефекта выявлялась компактная костная ткань на стадии формирования. В поле зрения отмечались единичные остеоны, остециты, инкапсулированные в остеоидный матрикс, а также участки костных балок с лакунами костномозгового кроветворения. Морфологически зафиксировано почти полное закрытие дефекта.

У крысы I.5 дефект снаружи был прикрыт рыхлой соединительной тканью с небольшим количеством сосудов. Надкостница отсутствовала. В области регенерата визуализировался фронт новообразования костной ткани, местами с линиями цементации и единичными остеоцитами, замурованными в остеоидную матрицу. Тем не менее, полного замещения зоны повреждения не происходило, костный дефект сохранялся.

У животного I.6 по всей длине дефекта была сформирована надкостница. Между ней и подлежащим плотным слоем соединительной ткани располагались участки жировой ткани с развитыми кровеносными сосудами. Дефект практически полностью замещён новообразованной костной тканью, толщина которой варьировала, при этом в центральной части наблюдался

тонкий костный перешеек. В глубинных отделах дефекта идентифицирован формирующийся костномозговой канал. Общая картина свидетельствовала о высоком уровне завершенности регенераторных процессов.

Таким образом, к 12-й неделе у большинства животных контрольной группы I наблюдалось морфологически почти полное закрытие костного дефекта с признаками восстановления как кортикальной структуры, так и элементов костномозгового канала. Однако степень зрелости новообразованной ткани и завершенности ремоделирования оставалась неоднородной, что указывает на продолжающееся восстановление костной архитектоники.

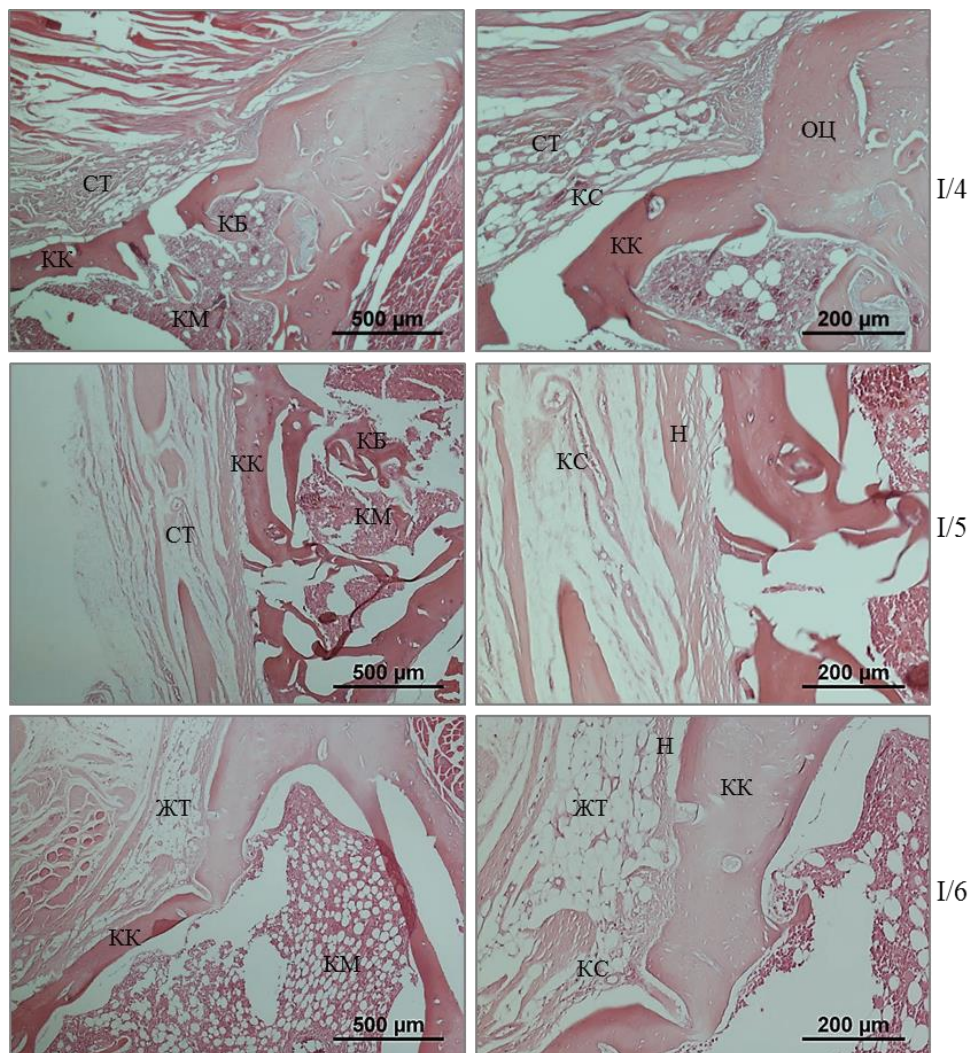


Рисунок 22 – Формирование костного регенерата в области дефекта диафиза большеберцовой кости крыс, I группа (контроль), 12 недель после

операции. Окраска азур-эозином. Обозначения: КБ – костные балки; КК – кортикальная кость; КМ – костный мозг; Н – надкостница; СТ – соединительная ткань; ОЦ – остециты; КС – кровеносные сосуды; ЖТ – жировая ткань

На 12-й неделе наблюдения у животных группы II (молодые крысы, получавшие хондроитин сульфат) отмечены выраженные признаки морфологически зрелой костной регенерации, свидетельствующие о высокой эффективности остеорепаративного процесса под влиянием препарата (рисунок 23).

У крысы II.4 регистрировалось полное закрытие костного дефекта новообразованной кортикальной костной тканью пластинчатого строения. Кость была неравномерной по толщине, содержала формирующиеся остеоны и многочисленные остециты, замурованные в минерализованную матрицу. В глубине — участки активного костномозгового кроветворения. Наружная поверхность дефекта была прикрыта широким валом васкуляризированной соединительной ткани, под которым располагались цепочки остеобластов, указывающие на сохраняющуюся остеогенную активность.

У животного II.5 отмечено почти полное замещение зоны дефекта пластинчатой кортикальной костной тканью, сформированной *de novo*. Кость была равномерной по толщине, содержала многочисленные остециты и формирующиеся остеоны. Внутри костного регенерата наблюдались признаки активного костномозгового кроветворения. Снаружи, в левом крае дефекта, визуализировалась зона гипертрофированной надкостницы с выраженной васкуляризацией.

У крысы II.6 на всем протяжении костный дефект был покрыт рыхлой соединительной тканью, под которой формировалась неравномерная по толщине кортикальная кость пластинчатого строения, содержащая единичные остеоны. Внутри зоны регенерации определялись костные балки с лакунами

костномозгового кроветворения. Закрытие дефекта можно расценивать как морфологически полное.

Таким образом, к 12-й неделе во всех случаях в группе II отмечалось завершение первичного остеогенеза и восстановление морфологической целостности повреждённого участка кости. Новообразованная кортикальная ткань характеризовалась пластинчатым строением с признаками зрелости, формированием остеонов и восстановлением костномозгового канала с активным кроветворением. Полученные данные подтверждают стимулирующее действие хондроитина сульфата на процессы костной регенерации у молодых животных.

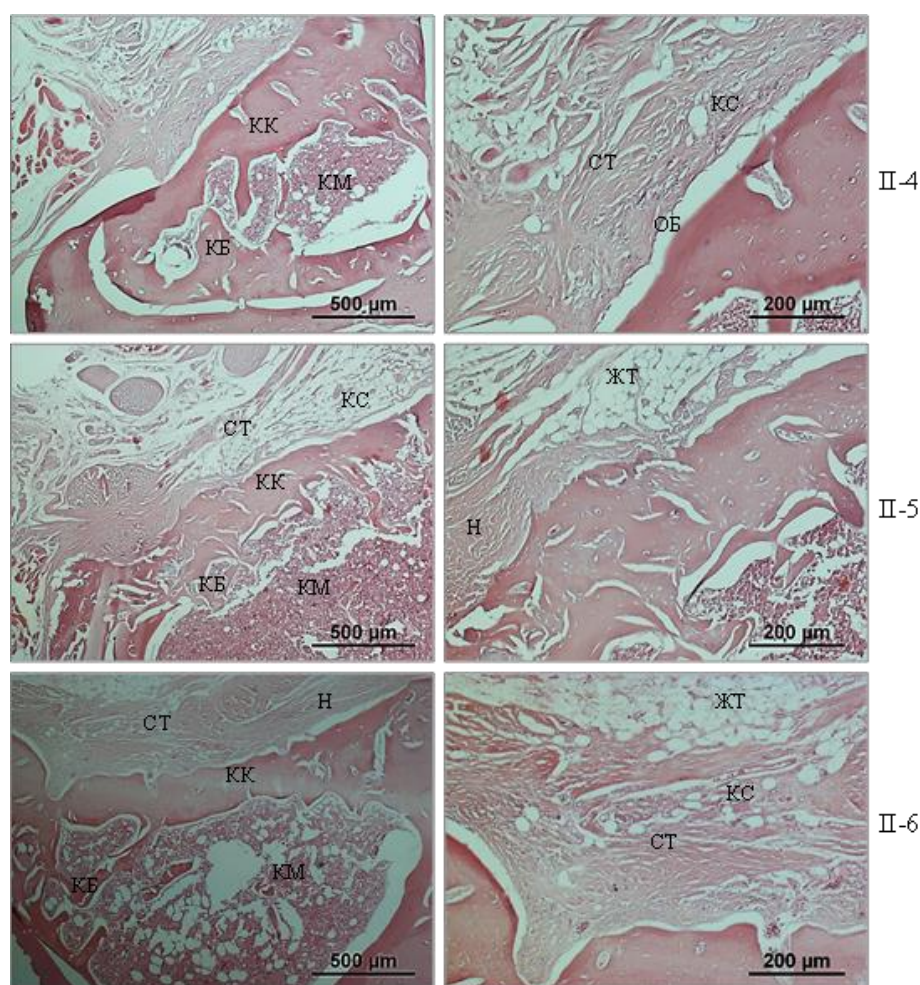


Рисунок 23 – Формирование костного регенерата в области дефекта диафиза большеберцовой кости крыс, II группа (молодые крысы, хондроитин сульфат) 12 недель после операции. Окраска азур-эозином. Обозначения: KB – костные балки; KK – кортикальная кость; KM – костный

мозг; Н – надкостница; СТ – соединительная ткань; ОЦ – остециты; КС – кровеносные сосуды; ЖТ – жировая ткань

На 12-й неделе после моделирования костного дефекта у животных группы III (крысы в состоянии менопаузы, получавшие физиологический раствор) наблюдались признаки прогрессирующего остеогенеза, однако степень зрелости регенерата и полнота восстановления структуры кости варьировали (рисунок 24).

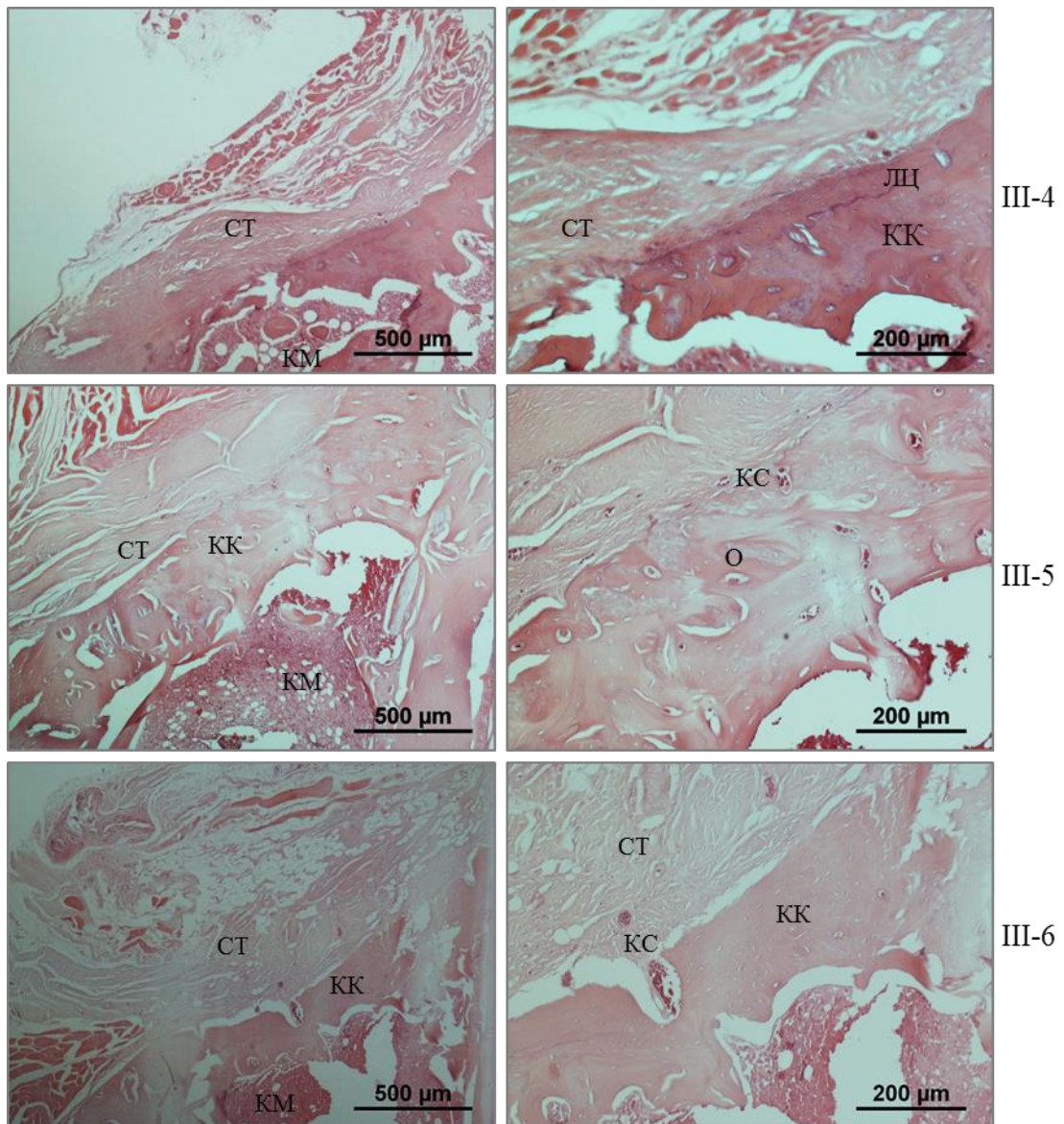


Рисунок 24 – Формирование костного регенерата в области дефекта диафиза большеберцовой кости крыс, III группы (крысы в менопаузе, физиологический раствор) 12 недель после операции. Окраска азурином. Обозначения: КБ – костные балки; КК – кортикальная кость; КМ

– костный мозг; Н – надкостница; СТ – соединительная ткань; ОЦ – остециты; КС – кровеносные сосуды; ЖТ – жировая ткань

У крысы III.4 наружная поверхность дефекта была покрыта рыхлой соединительной тканью с единичными сосудами, над которой располагалась мышечная ткань. В пределах дефекта сформирована кортикальная кость с выраженной неоднородностью толщины. Отмечены единичные формирующиеся остеоны, остециты, инкапсулированные в матрикс, а также линии склеивания (цементации). Несмотря на выраженные признаки репаративного остеогенеза, морфологически полное закрытие дефекта не достигнуто.

У животного III.5 зона дефекта снаружи была покрыта соединительной тканью с участками жировой ткани и умеренной васкуляризацией. Костный дефект замещён кортикальной костной тканью, равномерной по толщине, с наличием формирующихся остеонов и множественных остеоцитов. По краям зоны регенерации визуализировались линии цементации. Внутри регенерата зафиксировано восстановление костномозгового кроветворения, что свидетельствует о высокой степени зрелости восстановленной ткани. Дефект закрыт полностью.

У крысы III.6 наружный слой зоны дефекта был представлен рыхлой соединительной тканью с умеренной степенью васкуляризации. Область повреждения практически полностью замещена равномерной по толщине кортикальной костью пластинчатого строения с формирующимися остеонами и инкапсулированными остеоцитами. Костномозговой канал восстановлен, признаки кроветворной активности выражены. Закрытие дефекта оценивается как практически полное.

Таким образом, к 12-й неделе у животных группы III наблюдается частичная нормализация костной архитектоники с восстановлением морфологических признаков кортикальной кости и костномозгового кроветворения. Однако степень выраженности остеогенеза и полноты

регенерации варьирует между индивидуумами, что отражает более замедленные и гетерогенные репаративные процессы у крыс в состоянии менопаузы при отсутствии остеостимулирующей терапии.

На 12-й неделе эксперимента у животных группы IV (крысы в состоянии менопаузы, получавшие хондроитин сульфат) наблюдалось выраженное морфологическое восстановление структуры костной ткани в зоне дефекта с признаками зрелого остеогенеза и формированием функционально полноценного регенерата (рисунок 25).

У животного IV.4 наружная часть дефекта была покрыта сформированной надкостницей, над которой располагалась умеренно васкуляризированная жировая ткань. Костный дефект по всей протяжённости замещён кортикальной костной тканью пластинчатого строения, варьирующей по толщине. В структуре кости определялись многочисленные остециты и формирующиеся остеоны. Восстановление костномозгового кровотока подтверждено наличием лакун с гемопозитическими элементами. Закрытие дефекта оценивалось как полное.

У крысы IV.5 наружная часть дефекта аналогично была покрыта зрелой надкостницей и васкуляризированной жировой тканью. Во всей области резекции наблюдалось формирование неравномерно утолщённой кортикальной костной ткани с замурованными остеócитами и формирующимися остеонами. Костномозговой канал восстановлен, структура кости характеризовалась признаками высокой степени зрелости. Дефект полностью закрыт.

У животного IV.6 наружная часть зоны повреждения была представлена васкуляризированной рыхлой соединительной тканью с участками жировой ткани. Область костного дефекта замещена неравномерно утолщённой кортикальной костью с наличием формирующихся остеонов и выраженными линиями склеивания. Костномозговое кровотока было восстановлено, что

подтверждает завершённость функциональной перестройки регенерата. Закрытие дефекта оценивалось как практически полное.

Таким образом, к 12-й неделе у всех животных группы IV достигнуто морфологически полное или практически полное восстановление утраченного участка кости. Новообразованная кортикальная ткань характеризовалась пластинчатым строением, признаками ремоделирования, формированием остеонов и восстановлением костномозгового канала с гемопоэтической активностью. Эти результаты свидетельствуют о положительном влиянии хондроитина сульфата на темпы и качество остеорепарации у крыс в состоянии менопаузы.

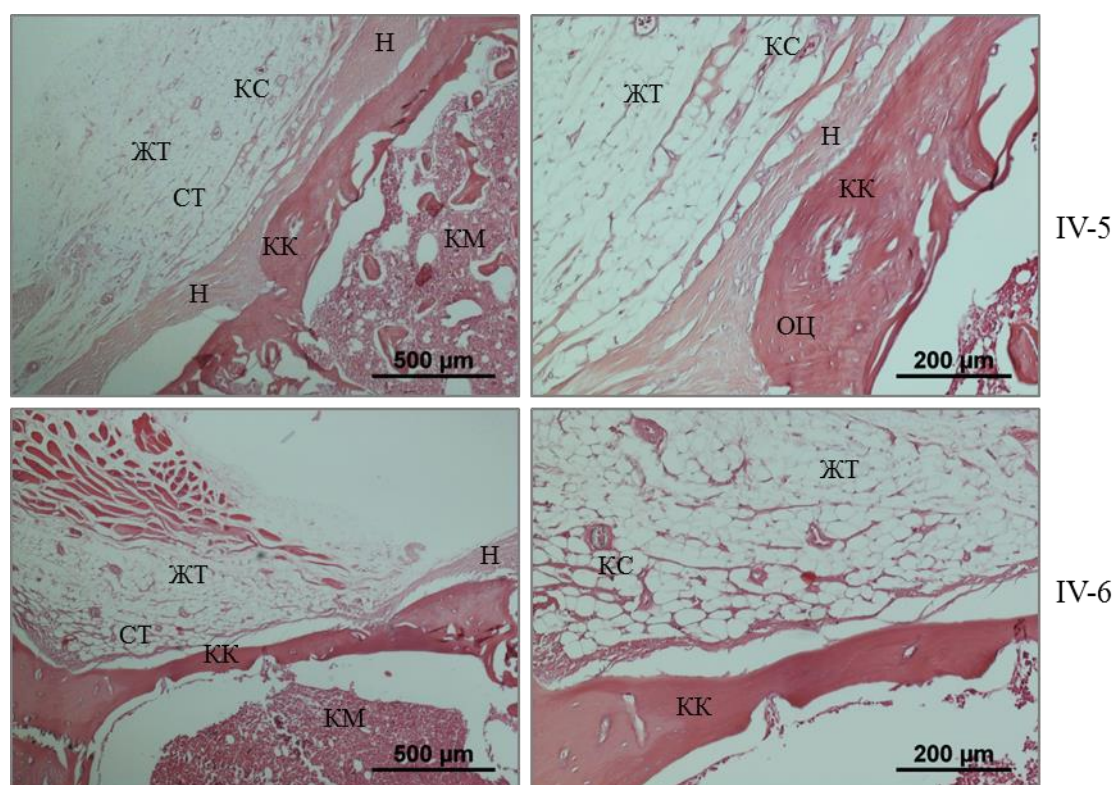


Рисунок 25 – Формирование костного регенерата в области дефекта диафиза большеберцовой кости крыс, IV группы (крысы в менопаузе, хондроитин сульфат) 12 недель после операции. Окраска азур-эозином. Обозначения: КБ – костные балки; КК – кортикальная кость; КМ – костный мозг; Н – надкостница; СТ – соединительная ткань; ОЦ – остециты; КС – кровеносные сосуды; ЖТ – жировая ткань

На 16-й неделе после моделирования костного дефекта у животных группы I (молодые крысы, получавшие физиологический раствор) наблюдалась завершённая остеорепарация с формированием морфологически зрелой кортикальной костной ткани и признаками функциональной перестройки регенерата (рисунок 26).

У животного I.7 костный дефект был полностью закрыт равномерной по толщине кортикальной костью с хорошо сформированными остеонами, окружёнными линиями склеивания (цементации), многочисленными остеоцитами, инкапсулированными в минерализованный матрикс. Васкуляризация костной ткани была выраженной, отмечалось формирование гаверсовых каналов. По наружной поверхности кортикальной пластинки определялись цепочки остеобластов, свидетельствующие о продолжающемся ремоделировании. Ниже располагались костномозговые лакуны с гемопозитическими элементами. Над кортикальной костью – рыхлая соединительная ткань, богатая сосудами, с вкраплениями мышечной ткани. Отмечено активное формирование надкостницы.

У крысы I.8 зона дефекта была полностью замещена недавно сформированной компактной костной тканью с однородной структурой. По наружной поверхности кости определялись участки с цепочками остеобластов. Снаружи — слой рыхлой соединительной ткани с выраженной васкуляризацией и участками жировой ткани. Отмечено начало формирования надкостничной оболочки.

У животного I.9 костный дефект был замещён молодой компактной костной тканью, структурно близкой к пластинчатой. По периферии дефекта визуализировались скопления остеобластов, расположенных цепочками вдоль наружной поверхности кости. В пределах зоны регенерации выявлена васкуляризованная рыхлая соединительная ткань с включениями жировых клеток. Формирование надкостницы находилось в активной стадии.

Таким образом, к 16-й неделе у всех животных контрольной группы I завершено морфологическое закрытие дефекта с образованием компактной кортикальной кости, содержащей остеоны, линии цементации и восстановленный костномозговой канал. Вне зависимости от индивидуальных различий, у всех особей сохранялись признаки продолжающегося ремоделирования, в том числе активность остеобластов и формирование надкостничной ткани, что свидетельствует о высоком регенераторном потенциале костной ткани у молодых животных даже при отсутствии остеостимулирующей терапии.

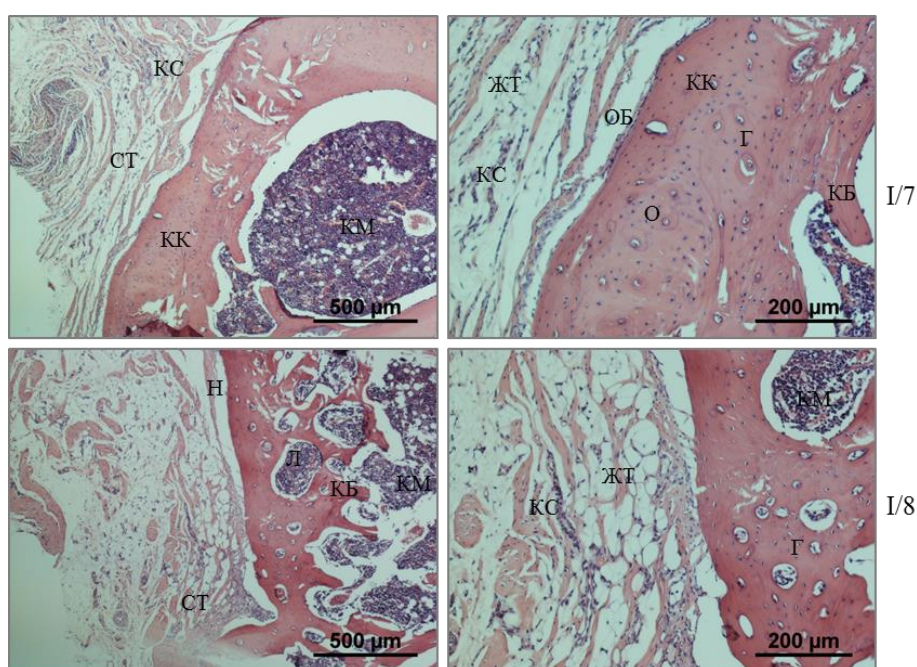


Рисунок 26– Формирование костного регенерата в области дефекта диафиза большеберцовой кости крыс, I группа (контроль), 16 недель после операции. Окраска азур-эозином. Обозначения: КБ – костные балки; КК – кортикальная кость; КМ – костный мозг; Н – надкостница; СТ – соединительная ткань; ОЦ – остециты; КС – кровеносные сосуды; ЖТ – жировая ткань

На 16-й неделе наблюдения у животных группы II (молодые крысы, получавшие хондроитин сульфат) регистрировалась морфологически завершённая регенерация костного дефекта с восстановлением архитектоники

кортикальной кости и признаками продолжающегося ремоделирования (рисунок 27).

У крысы П.7 наружная поверхность дефекта была покрыта гипертрофированной надкостницей с умеренной васкуляризацией. Под ней определялась кортикальная кость, равномерная по толщине, содержащая единичные остеоны с оформленными гаверсовыми каналами и слабо выраженными линиями цементации. Костномозговой канал был полностью восстановлен, его просвет заполнен гемопозитической тканью.

У животного П.8 в области дефекта наблюдалась формирующаяся надкостница, прилегающая к кортикальной кости, широкой и равномерной по толщине. В структуре кости визуализировались остеоны с гаверсовыми каналами. Умеренная степень минерализации новообразованных остеонов подтверждалась слабо-базофильным окрашиванием линий цементации как вокруг отдельных остеонов, так и в поверхностных слоях кортикального слоя. По наружной границе кости регистрировались цепочки остеобластов, свидетельствующие о продолжающейся перестройке кости. Костномозговой канал был полноценно сформирован.

У крысы П.9 справа от зоны дефекта визуализировался участок гипертрофированной надкостницы. На границе между кортикальной костью и надкостницей определялись цепочки остеобластов. Над центральной частью дефекта в зону вновь образованной кортикальной кости вдавался фрагмент васкуляризированной соединительной ткани. Новообразованная кость была широкой, равномерной по толщине, с характеристиками, аналогичными наблюдаемым у животных П.7 и П.8. Костномозговой канал полностью сформирован.

Таким образом, к 16-й неделе у всех животных опытной группы П было достигнуто полное морфологическое закрытие дефекта с образованием зрелой пластинчатой кортикальной костной ткани, включающей остеоны, гаверсовы каналы и восстановленный костномозговой канал. Наряду с этим сохранялись

признаки активного ремоделирования — в виде цепочек остеобластов и незавершённого формирования надкостницы, что указывает на высокую остеорепаративную активность под действием хондроитина сульфата в условиях молодого организма.

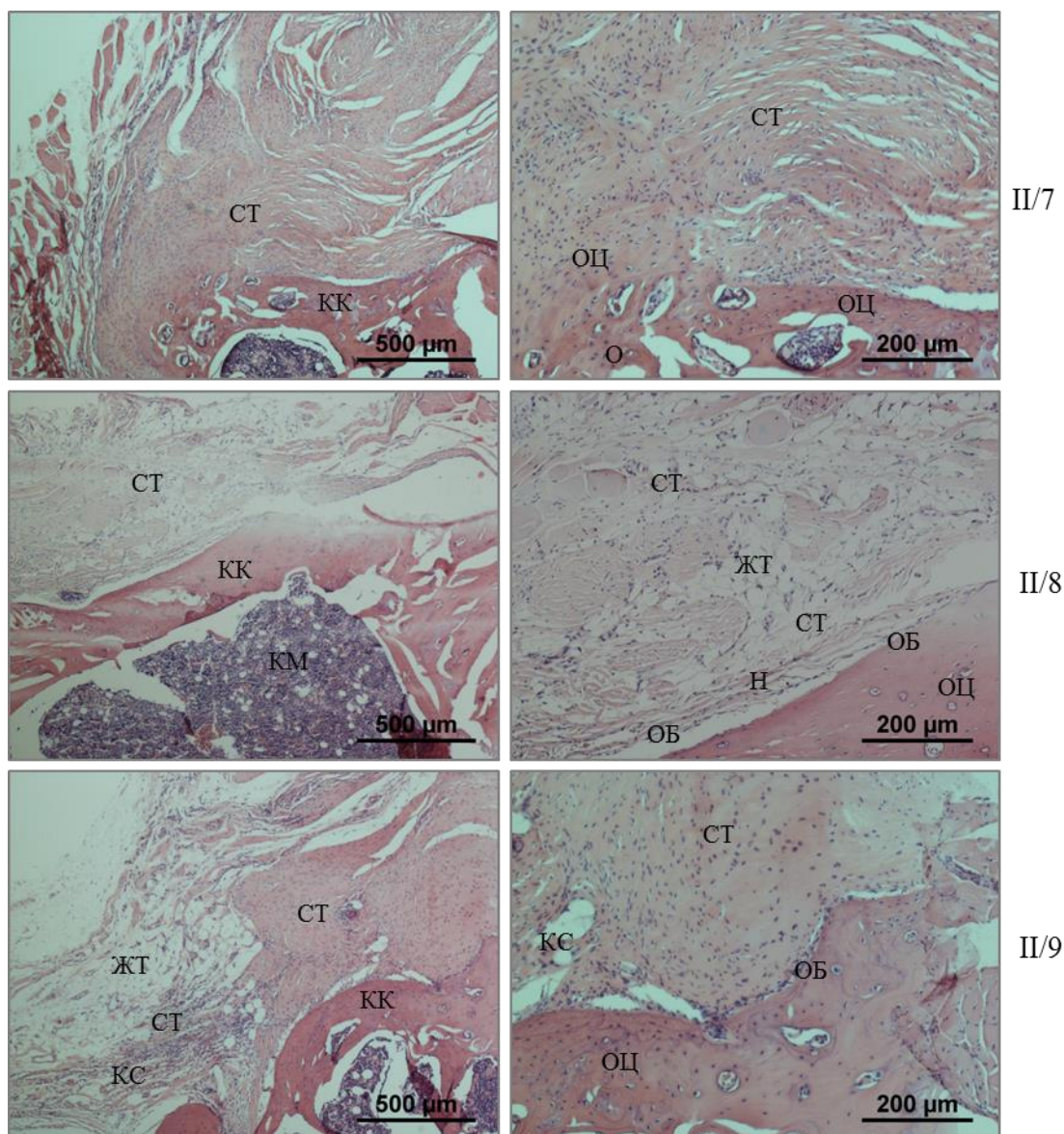


Рисунок 27 – Формирование костного регенерата в области дефекта диафиза большеберцовой кости крыс, II группа (молодые крысы, хондроитин сульфат) 16 недель после операции. Окраска азур-эозином. Обозначения: КБ – костные балки; КК – кортикальная кость; КМ – костный мозг; Н – надкостница; СТ – соединительная ткань; ОЦ – остециты; КС – кровеносные сосуды; ЖТ – жировая ткань

На 16-й неделе наблюдения у животных группы III (крысы в состоянии менопаузы, получавшие физиологический раствор) отмечено полное морфологическое закрытие костного дефекта с различной степенью зрелости костной ткани и признаками завершённой или продолжающейся ремоделляции (рисунок 28).

У крысы III.7 костный дефект был закрыт по всей протяжённости равномерной по толщине плотной кортикальной костной тканью. В структуре кости визуализировались единичные остеоны, оформленные гаверсовыми каналами и чётко выраженные линии цементации, в том числе периваскулярные. На наружной поверхности наблюдались признаки формирования периоста. Костномозговой канал полностью сформирован, просвет заполнен гемопоэтической тканью.

У животного III.8 дефект был также закрыт по всей ширине компактной костной тканью. В правой части выявлялся участок гипертрофированной надкостницы. В составе кортикального слоя присутствовали единичные остеоны, при этом линии цементации имели слабую степень минерализации, что указывает на незавершённость процессов минерализации и перестройки в отдельных участках.

У крысы III.9 костный дефект замещён зрелой компактной костной тканью, содержащей остеоны с оформленными гаверсовыми каналами. Линии цементации были выражены как в продольном направлении, так и концентрически вокруг отдельных остеонов. Над зоной регенерации отмечалась плотная, хорошо сформированная надкостница, под которой визуализировался слой остеобластов, указывающих на активное участие периоста в продолжающемся ремоделировании. Костномозговой канал сформирован, его структура соответствовала норме.

Таким образом, к 16-й неделе у всех животных контрольной группы III достигнуто полное морфологическое закрытие костного дефекта с восстановлением структуры кортикальной пластинки и костномозгового

канала. Однако степень минерализации и зрелости костной ткани оставалась гетерогенной, с признаками остаточной ремоделиции, что отражает замедленные процессы остеорепарации у крыс в состоянии менопаузы при отсутствии остеостимулирующей терапии.

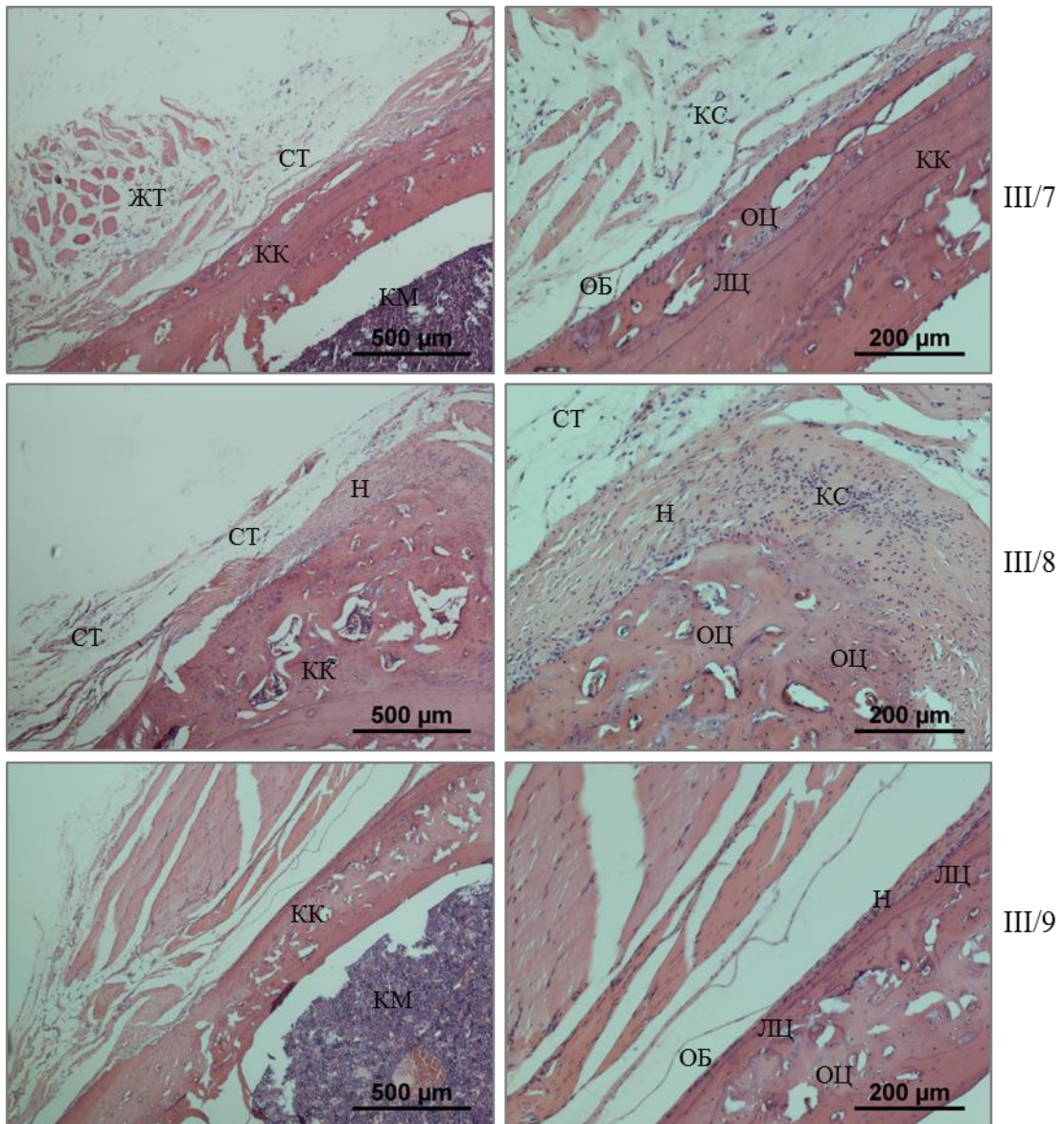


Рисунок 28 – Формирование костного регенерата в области дефекта диафиза большеберцовой кости крыс, III группы (крысы в менопаузе, физиологический раствор) 16 недель после операции. Окраска азур-эозином. Обозначения: КБ – костные балки; КК – кортикальная кость; КМ – костный мозг; Н – надкостница; СТ – соединительная ткань; ОЦ – остециты; КС – кровеносные сосуды; ЖТ – жировая ткань

На 16-й неделе эксперимента у животных группы IV (крысы в состоянии менопаузы, получавшие хондроитин сульфат) наблюдалось полное морфологическое восстановление костного дефекта с формированием зрелой кортикальной костной ткани и восстановлением костномозгового канала. Структура регенерата демонстрировала признаки завершённого остеогенеза и стабильной интеграции вновь образованной ткани (рисунок 29).

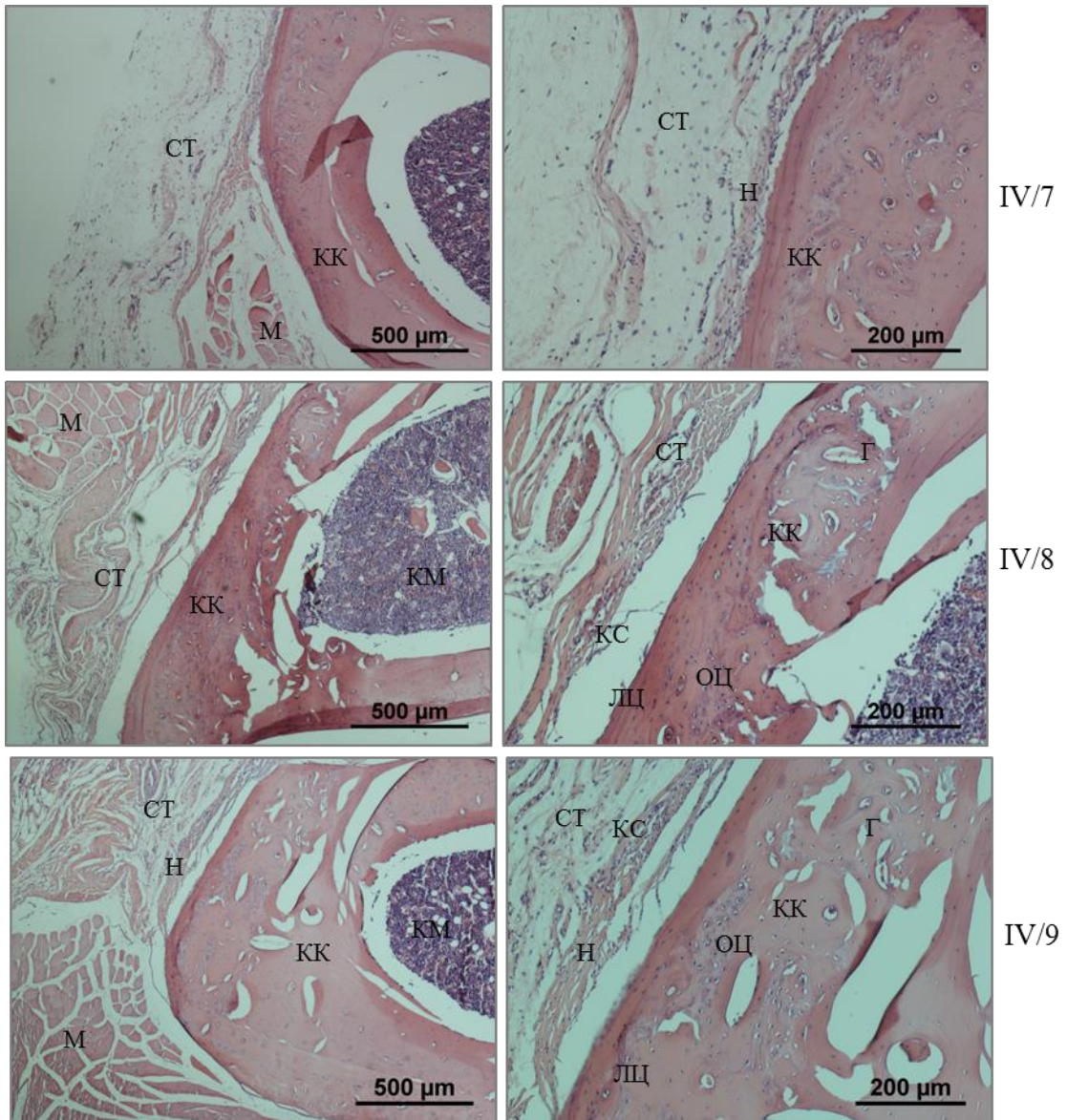


Рисунок 29 – Формирование костного регенерата в области дефекта диафиза большеберцовой кости крыс IV группы (крысы в менопаузе, хондроитин сульфат) 16 недель после операции. Окраска азур-эозином. Обозначения: КБ – костные балки; КК – кортикальная кость; КМ – костный

мозг; Н – надкостница; СТ – соединительная ткань; ОЦ – остециты; КС – кровеносные сосуды; ЖТ – жировая ткань

У крысы IV.7 дефект был полностью замещён плотной кортикальной костной тканью, практически равномерной по толщине по всей длине участка. В структуре кости визуализировались остеоны с оформленными гаверсовыми каналами, а также чётко выраженные линии цементации — как продольные, так и концентрические, окружающие остеоны. На наружной поверхности, под сформированной надкостницей, определялся слой остеобластов, свидетельствующий о сохраняющейся ремоделирующей активности. Костномозговой канал был полностью восстановлен.

У животного IV.8 зона дефекта была замещена зрелой кортикальной костью, содержащей многочисленные остеоны, гаверсовы каналы и остециты, инкапсулированные в минерализованный матрикс. Линии цементации присутствовали в центральных и периферических отделах регенерата. Костномозговой канал сформирован, структура костного мозга соответствовала норме, гемопоэз восстановлен.

У крысы IV.9 костный дефект был полностью замещён морфологически зрелой кортикальной костью, включающей остеоны, гаверсовы каналы, многочисленные остециты и выраженные линии склеивания. Восстановлен костномозговой канал, в котором наблюдались признаки активного гемопоэза.

Таким образом, к 16-й неделе у всех животных группы IV достигнуто полное морфологическое восстановление дефекта с формированием органотипически зрелой кортикальной костной ткани. Регенерат характеризовался полноценной архитектоникой, наличием функционально значимых структур (остеонов, гаверсовых каналов, линий цементации), а также восстановлением костномозгового канала и кроветворной активности. Эти данные свидетельствуют о выраженном остеорепаративном потенциале хондроитина сульфата у животных в условиях сниженного гормонального фона.

ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

4.1 Результаты исследования гигиенического состояния пациентов исследуемых групп

Оценка эффективности индивидуальной гигиены полости рта проводилась в динамике на сроках до операции, 30, 90 и 180 суток после дентальной имплантации с использованием индекса РНР (Patient Hygiene Performance Index). На всех этапах наблюдений гигиеническое состояние полости рта в группах было статистически сопоставимым ($p\text{-value} > 0,05$), что обеспечивалось стандартизированными протоколами предоперационной подготовки, обучением пациентов гигиеническим навыкам и регулярным контролем. Результаты исследования представлены в таблице 3.

Таблица 3 – Динамические показатели индекса РНР пациентов исследуемых групп.

Сроки (сутки)	Группы		
	Группа 1 (O1)	Группа 2 (O2)	Контрольная группа
До операции	$0,5 \pm 0,2$	$0,5 \pm 0,1$	$0,5 \pm 0,2$
30	$0,4 \pm 0,1$	$0,5 \pm 0,1$	$0,5 \pm 0,2$
90	$1,1 \pm 0,3$	$1,2 \pm 0,3$	$1,3 \pm 0,4$
180	$1,0 \pm 0,2$	$1,1 \pm 0,3$	$1,2 \pm 0,3$

До операции средние значения индекса РНР во всех клинических группах составили 0,5, что соответствует хорошему гигиеническому уровню (рисунок 30). Это объясняется тщательной санацией и профессиональной гигиеной в подготовительном этапе, а также исключением из исследования пациентов с неудовлетворительной гигиеной.

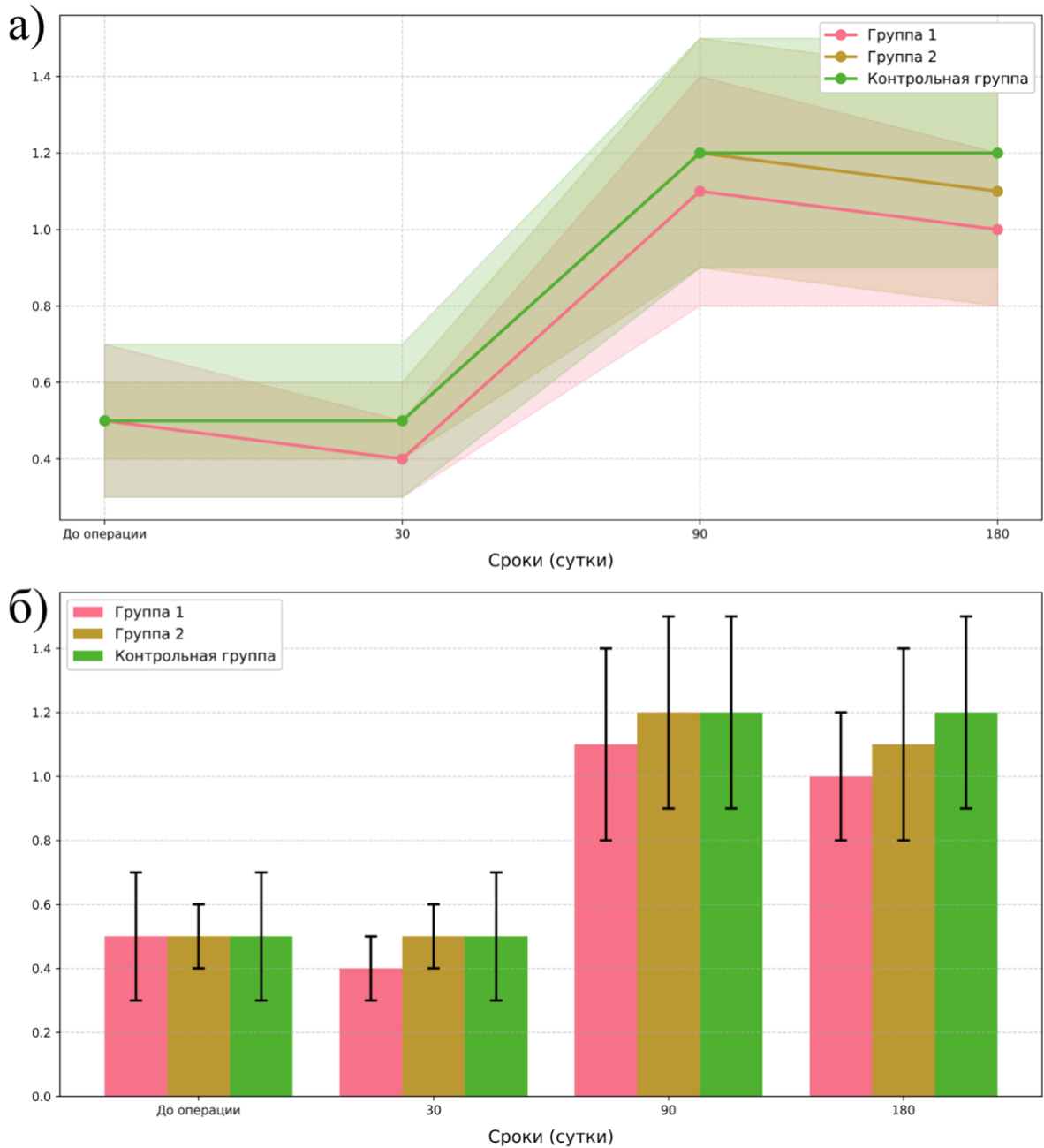


Рисунок 30 – Графическое изображение показателей индекса РНР пациентов исследуемых групп: (а) – линейный график; (б) – столбчатая диаграмма

На первом сроке наблюдения (30-е сутки) среднее значение РНР в группах соответствовало хорошей гигиене: $0,4 \pm 0,1$ в группе 1 (O1); $0,5 \pm 0,1$ в группе 2 (O2); $0,5 \pm 0,2$ в контрольной группе.

Статистический анализ ANOVA не выявил значимых различий между группами ($p > 0,05$), что свидетельствует о сопоставимом уровне

гигиенической мотивации и качества самостоятельного ухода в раннем послеоперационном периоде.

На втором сроке контроля (90-е сутки) отмечено снижение гигиенических показателей у всех пациентов. Средние значения индекса РНР составили $1,1 \pm 0,3$ (группа O1), $1,2 \pm 0,3$ (группа O2) и $1,3 \pm 0,4$ (контроль), что также соответствовало удовлетворительной гигиене. Различия между группами не являлись значимыми ($p > 0,05$).

На третьем сроке контроля (180-е сутки) тенденция к сохранению удовлетворительного уровня гигиены сохранялась (РНР: $1,0 \pm 0,2$ в группе O1; $1,1 \pm 0,3$ в группе O2; $1,2 \pm 0,3$ в контрольной группе). При этом наблюдалось частичное восстановление гигиенических навыков, что можно связать с периодическими профессиональными осмотрами и контролем за гигиеной.

Таким образом, вся динамика гигиенического состояния характеризовалась стабильностью, без резких колебаний и без достижения неудовлетворительного уровня ни в одной из групп. В течение всего наблюдаемого периода значения индекса колебались в пределах от 0,4 до 1,3, а обобщённый итоговый уровень гигиены к 180 суткам можно охарактеризовать как средний между хорошим и удовлетворительным.

В ходе наблюдения за пациентами с компенсированным сахарным диабетом 2 типа, прошедшими дентальную имплантацию по цифровому протоколу, с различными вариантами применения хондроитинсульфата, выявлено, что качество индивидуальной гигиены полости рта сохранялось на приемлемом уровне во всех клинических группах и не имело достоверных межгрупповых различий на каждом сроке наблюдения ($p > 0,05$), согласно итогам однофакторного дисперсионного анализа повторных измерений (Repeated Measures ANOVA).

Статистический анализ не выявил достоверных различий между группами ($p > 0,05$) на всех этапах наблюдения, что позволяет исключить влияние

варианта применения хондроитинсульфата на качество самостоятельного ухода за полостью рта.

4.2 Результаты исследования пародонтологического состояния пациентов

Пародонтологическое состояние пациентов оценивалось с использованием папиллярно-маргинально-альвеолярного индекса (РМА). В исследование были включены 72 пациента с частичной вторичной адентией и сопутствующим сахарным диабетом 2 типа в стадии компенсации или субкомпенсации, допущенные к хирургическому этапу дентальной имплантации только при достижении целевых метаболических показателей ($HbA1c \leq 8,0\%$).

Благодаря тщательно проведённому подготовительному этапу и санации полости рта, пародонтит у всех пациентов находился в стадии ремиссии, что подтверждалось результатами индекса РМА, соответствующего лёгкой степени воспаления ($<30\%$).

До операции средние значения РМА составили: О1 – $27,2 \pm 3,8\%$, О2 – $27,5 \pm 3,9\%$, К – $28,1 \pm 4,1\%$, что свидетельствовало о ремиссии хронического пародонтита при наличии остаточных признаков перенесённого воспалительного процесса. Межгрупповые различия обнаружены не были ($p > 0,05$).

Значения индекса на этапах наблюдения представлены в таблице 4 и на рисунке 31.

Таблица 4 – Динамические показатели индекса РМА пациентов исследуемых групп.

Сроки (сутки)	Группы		
	О1	О2	К
До операции	$27,2 \pm 3,8$	$27,5 \pm 3,9$	$28,1 \pm 4,1$
30	$26,5 \pm 3,5$	$26,5 \pm 3,5$	$28,0 \pm 3,9$
90	$29,5 \pm 3,6$	$30,2 \pm 3,8$	$30,8 \pm 4,2$

180	$27,8 \pm 3,3$	$28,0 \pm 3,5$	$28,5 \pm 3,6$
-----	----------------	----------------	----------------

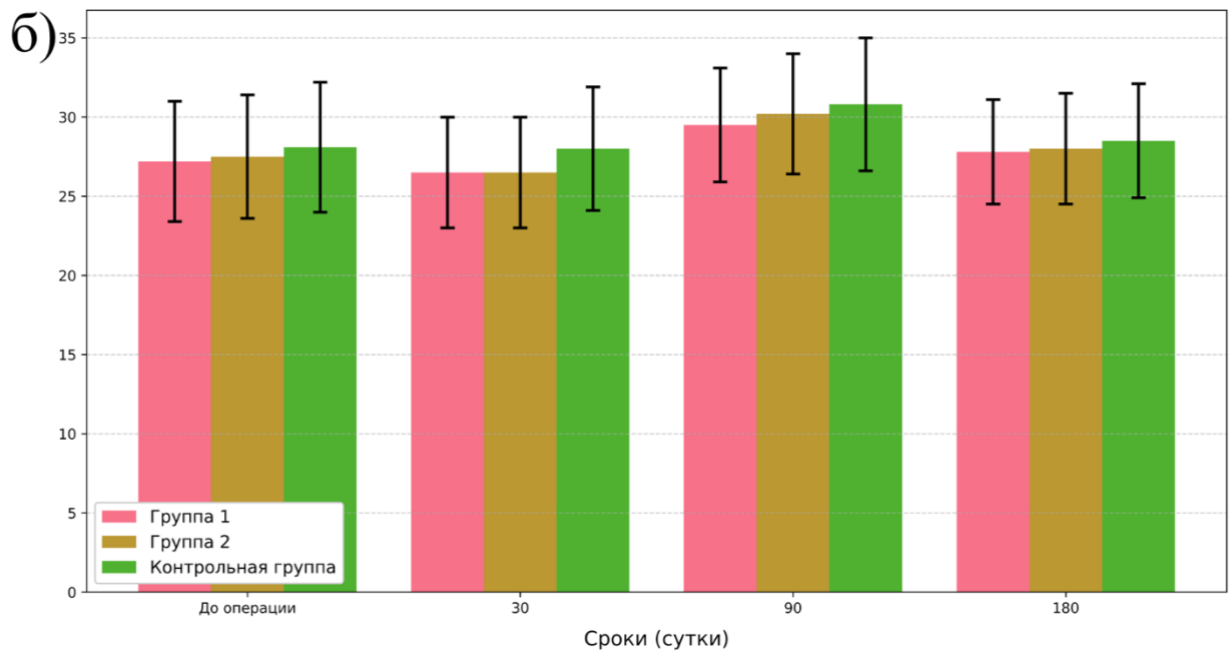
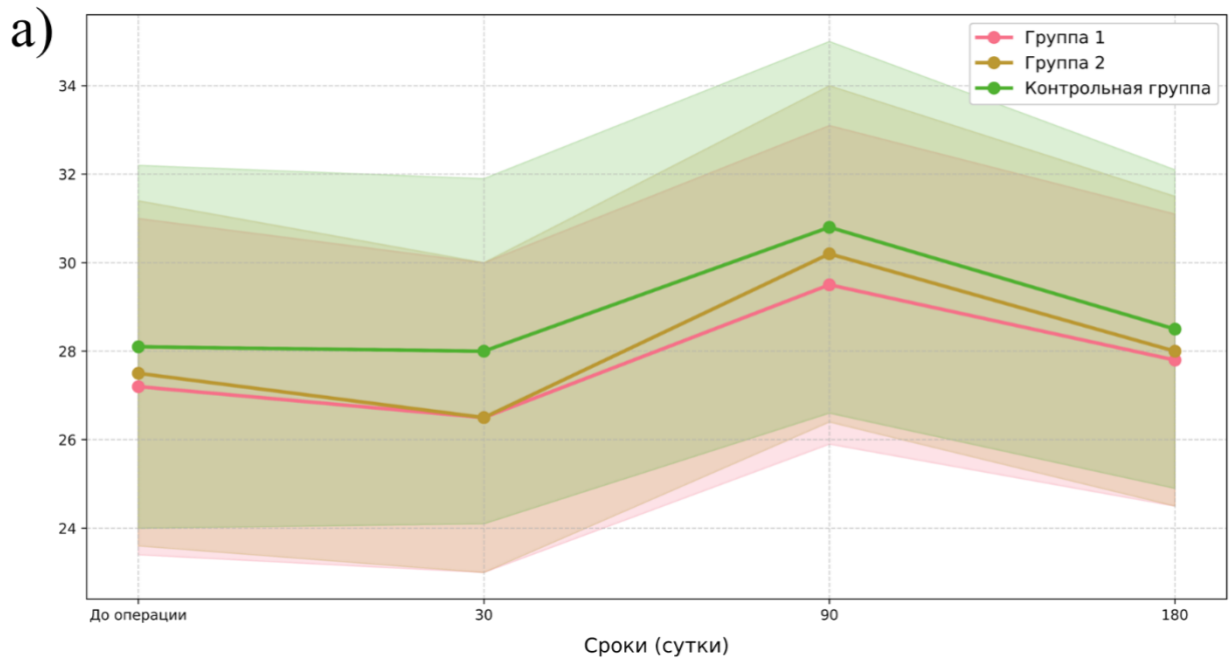


Рисунок 31 – Графическое изображение показателей индекса РМА пациентов исследуемых групп: (а) – линейный график; (б) – столбчатая диаграмма

На 30-е сутки после имплантации средние значения индекса РМА сохранялся в пределах лёгкой степени: Группа 1 (O1) – $26,5 \pm 3,5$ %; Группа 2 (O2) – $27,3 \pm 3,7$ %; Контрольная группа – $28,0 \pm 3,9$ %.

Гигиенический и пародонтологический статус в течение всего периода наблюдения оставался стабильным: обострений не зафиксировано, а межгрупповые различия не достигали порога статистической значимости (ANOVA, $p > 0,05$).

К 90-м суткам отмечалась минимальная положительная динамика по индексным показателям, однако значения по-прежнему укладывались в критерии ремиссии: O1 — $29,5 \pm 3,6$ %, O2 — $30,2 \pm 3,8$ %, контрольная группа — $30,8 \pm 4,2$ %. Клинически это соответствовало компенсированному пародонтальному статусу, причём разброс данных между группами оставался недостоверным ($p > 0,05$).

На 180-е сутки индекс РМА продемонстрировал тенденцию к снижению, что подтверждается выборочными средними: O1 — $27,8 \pm 3,3$ %, O2 — $28,0 \pm 3,5$ %, К — $28,5 \pm 3,6$ %.

4.3 Оценка оптической плотности костной ткани и краевой резорбции в зоне имплантации

Учитывая специфику костного метаболизма у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, особое внимание в настоящем исследовании уделено анализу состояния костной ткани в области дентальных имплантатов.

На этапе дооперационного обследования по данным КЛКТ и денситометрического анализа установлено, что у всех включённых в исследование пациентов костная ткань соответствовала типу D3–D4 по классификации Misch, что характерно для пациентов с метаболически нарушенным ремоделированием кости.

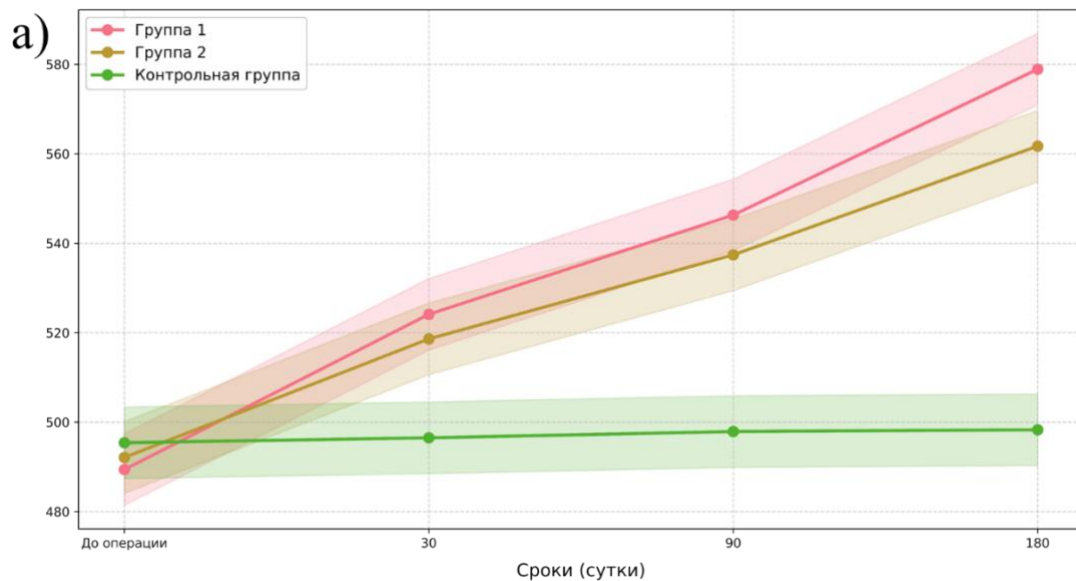
Исходный уровень оптической плотности костной ткани (в HU) составил $492,3 \pm 57,2$, что соответствует состоянию умеренной деминерализации

(остеопении), и может расцениваться как один из предикторов возможных нарушений остеоинтеграции при проведении дентальной имплантации.

Динамика изменений средних значений оптической плотности костной ткани в зонах установки имплантатов на 3, 6 и 12 месяцах послеоперационного наблюдения представлена в таблице 5 и на рисунке 32.

Таблица 5 – Динамические показатели оптической плотности пациентов исследуемых групп

Сроки (сутки)	Группы		
	O1	O2	К
До операции	489,4±8,0	492,1±8,0	495,4±8,0
30	524,1±8,0	518,6±8,0	496,5±8,0
90	546,3±8,0	537,4±8,0	497,9±8,0
180	578,9±8,0	561,7±8,0	498,3±8,0



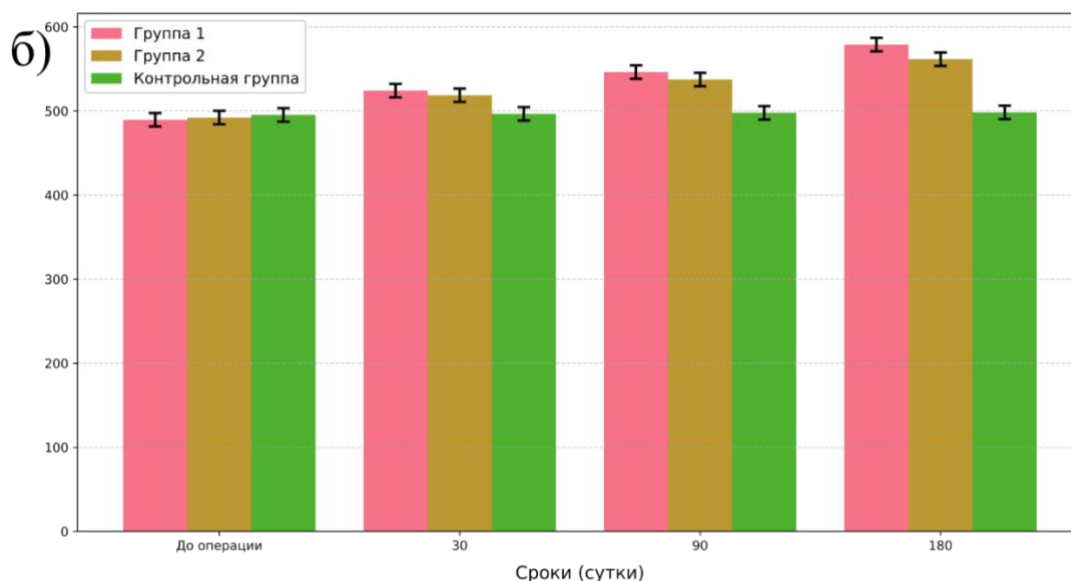


Рисунок 32 – Оптическая плотность костной ткани: А – линейный график;
Б – столбчатая диаграмма

Анализ повторных измерений позволил выявить чётко выраженное и статистически значимое (p -value Repeated Measures ANOVA $<0,05$) увеличение среднего значения оптической плотности в основной группе (O1), где применялся как системный, так и локальный протокол введения хондроитинсульфата. Уже на 3 месяце плотность возросла до 524,1 HU (7,09 %), к 6 месяцу — до 546,3 HU (11,63 %), а к 12 месяцу достигла 578,9 HU, что составило 18,29 % в сравнении с дооперационным показателем. Данный факт отражает активизацию процессов минерализации и ремоделирования губчатой кости. Такая положительная динамика свидетельствует о выраженном остеокондуктивном эффекте применяемой терапии, повышающем качество кости в зоне остеоинтеграции.

В основной группе O2, где хондроитинсульфат применялся только системно, наблюдался аналогичный, статистически значимый эффект (p -value Repeated Measures ANOVA $<0,05$): значения плотности к 3, 6 и 12 месяцам составили 518,6 HU (5,39 %), 537,4 HU (9,21 %) и 561,7 HU (14,14 %), соответственно. Однако, стоит заметить, что прирост плотности кости в данной группе был ниже на 4% чем в группе O1, что подтверждает

эффективность сочетания внутривенного и местного применения хондроитинсульфата. Тогда как, в контрольной группе оптическая плотность костной ткани практически не менялась и к 12 месяцам составила 498,3 НУ (+0,59)%.

Одновременно с плотностью костной ткани при рентгенологическом исследовании изучалась краевая резорбция кости вокруг шейки имплантат. Результаты исследования представлены в таблице 6 и на рисунке 33.

Таблица 6 – Динамические показатели резорбции кости вокруг имплантатов у пациентов исследуемых групп.

Сроки (сутки)	Группы		
	О1	О2	К
30	$0,10 \pm 0,02$	$0,10 \pm 0,02$	$0,20 \pm 0,04$
90	$0,10 \pm 0,02$	$0,10 \pm 0,02$	$0,50 \pm 0,04$
180	$0,10 \pm 0,02$	$0,10 \pm 0,02$	$0,90 \pm 0,04$

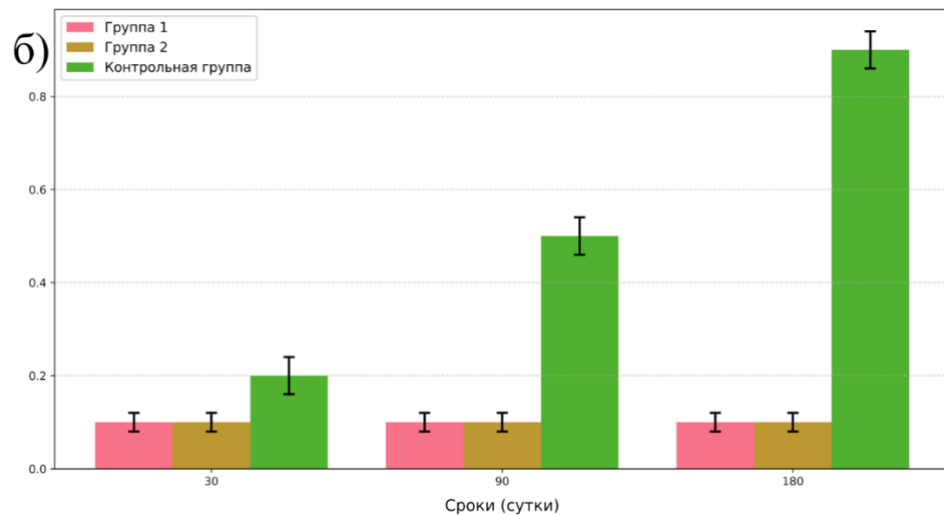
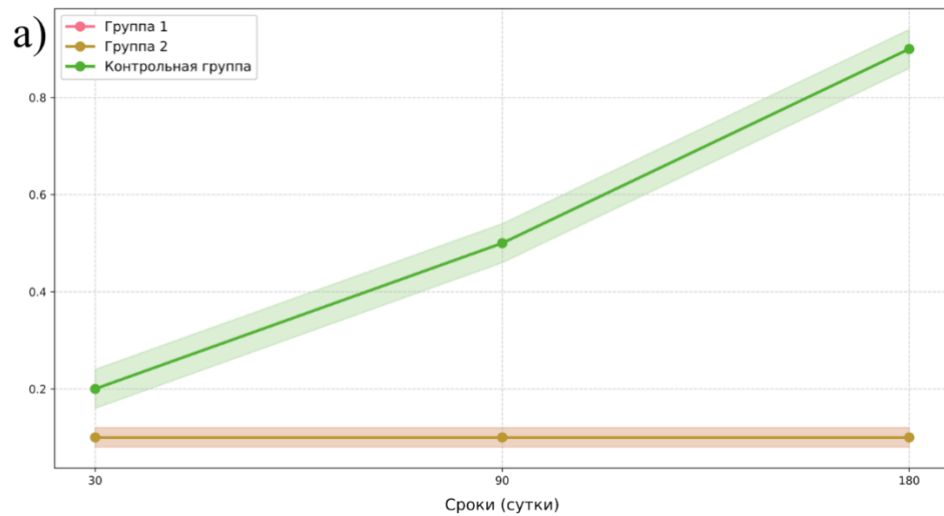


Рисунок 33 – Динамика резорбции краевой костной ткани в исследуемых группах: (а) — линейный график; (б) — столбчатая диаграмма.

Из приведённых данных видно, что у пациентов основных групп показатели краевой резорбции варьировались в пределах физиологического ремоделирования 0,10 мм. Тогда как в контрольной группе к 12 месяцу резорбция вокруг шейки имплантатов достигла $0,90 \pm 0,04$ мм, что является безусловно тревожным показателем. Таким образом, была подтверждена эффективность применения хондроитин сульфата у пациентов с сахарным диабетом типа 2.

4.4 Сравнительная оценка интеграции дентальных имплантатов

Показатели жесткости закрепления дентальных имплантатов в кости на сроках клинического наблюдения у пациентов исследуемых групп представлены в таблице 7 и на рисунке 34. Стоит отметить что не зависимости от исходной плотности костной ткани, имплантаты были установлены с высокими показателями торка, чего добивались с помощью протокола установки имплантатов с помощью фрез для остеоденсификации.

Таблица 7 – Средние значения ISQ при динамическом наблюдении в клинических группах:

Срок наблюдения	Группа 1 (O1)	Группа 2 (O2_	Группа контроля (без ХС)
После установки	$67,4 \pm 1,1$	$66,9 \pm 1,0$	$62,1 \pm 1,1$
Через 3 месяца	$71,2 \pm 1,0$	$69,5 \pm 1,1$	$62,8 \pm 1,0$
Через 6 месяцев	$75,5 \pm 1,1$	$73,2 \pm 1,0$	$63,1 \pm 1,1$
Через 12 месяцев	$78,8 \pm 1,0$	$76,1 \pm 1,0$	$63,3 \pm 1,0$

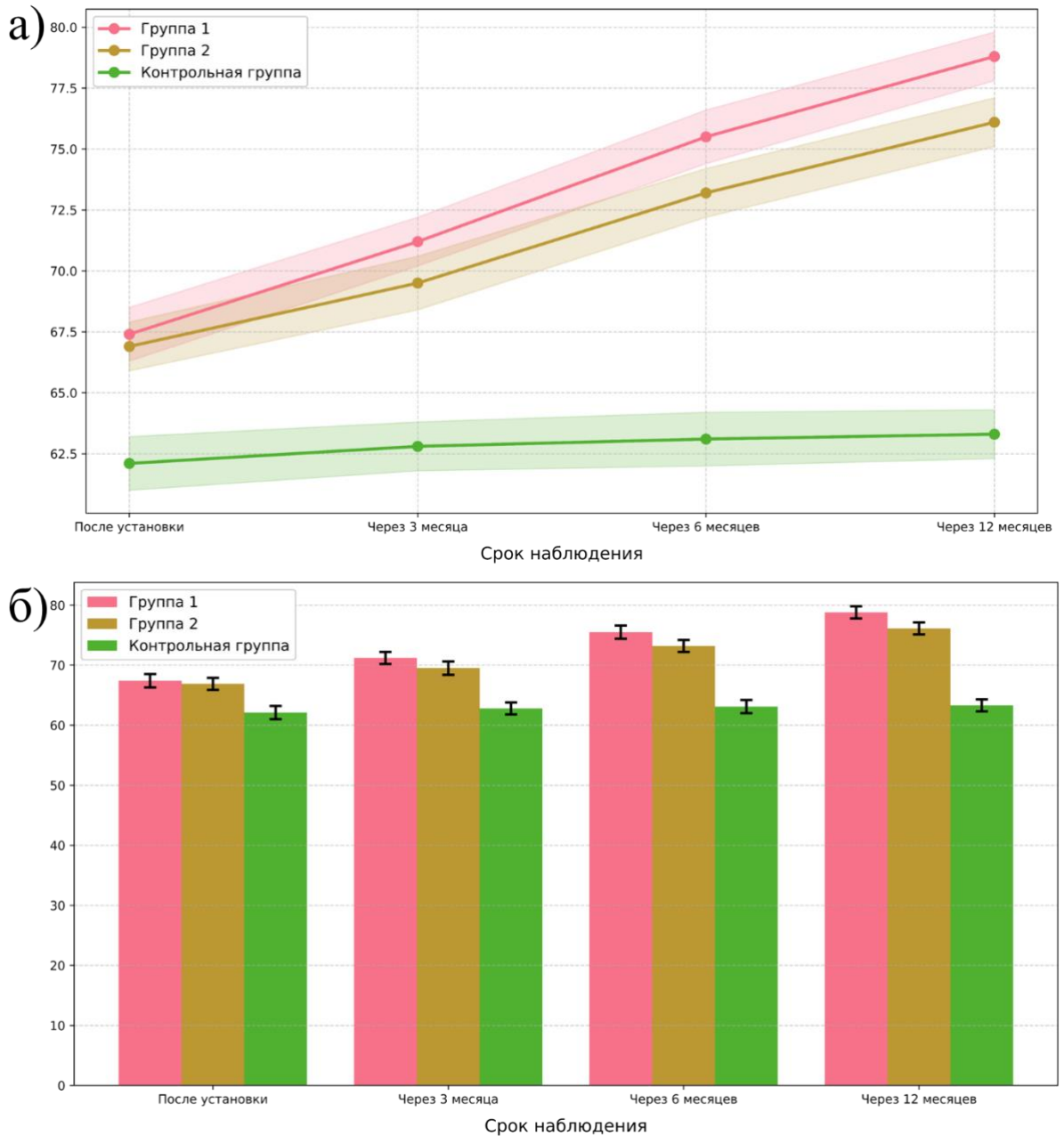


Рисунок 34 – Графическое изображение средних групповых значений ISQ для пациентов исследуемых групп: (а) – линейный график; (б) – столбчатая диаграмма

В исследуемых группах O1 и O2 на всех сроках наблюдения, прослеживалось повышение значений коэффициента стабильности имплантатов, что характеризует остеоинтеграцию.

В контрольной группе динамика ISQ оставалась минимальной: изменения не достигали порога статистической значимости на протяжении всего периода наблюдения (Repeated Measures ANOVA, $p > 0,05$). Фактически это означает,

что без остеопротективной поддержки процессы вторичной стабилизации протекали замедленно, что согласуется с данными о сниженном остеогенном потенциале у пациентов с диабетом 2 типа. Стартовое среднее значение ISQ $62,1 \pm 1,1$ свидетельствовало о пограничной стабилизации. В течение 12 месяцев наблюдения определенное начальное значение ISQ изменилось минимально на 1,93 % до величины $63,3 \pm 1,0$. Подобное изменение может быть обусловлено ограниченным репаративным потенциалом костной ткани у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и отсутствием биомодуляторов ремоделирования.

Итоги однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) демонстрировали наличие статистической разницы между контрольной и первой группой, начиная с временной точки, соответствующей 3-м месяцам наблюдения, что подтверждало влияние комплексной биомодуляции на остеоинтеграцию. Итоги данной стадии анализа представлены в таблице 8.

Таблица 8 – Результаты сравнений контрольной и первой групп с использованием однофакторного дисперсионного анализа на различных временных точках

Временная точка	Группа 1	Контрольная группа	Δ	$\Delta, \%$	p-value ANOVA
После установки	$67,4 \pm 1,1$	$62,1 \pm 1,1$	5,30	8,53	$> 0,05$
Через 3 месяца	$71,2 \pm 1,0$	$62,8 \pm 1,0$	8,40	13,38	$< 0,05$
Через 6 месяцев	$75,5 \pm 1,1$	$63,1 \pm 1,1$	12,40	19,65	
Через 12 месяцев	$78,8 \pm 1,0$	$63,3 \pm 1,0$	15,50	24,49	

Также были показаны значимые межгрупповые различия между контрольной и второй группами, начиная с временной точки контроля “6 месяцев”, что указывает на эффективность хондроитинсульфата только при внутривенном введении (таблица 9).

Таблица 9 – Результаты сравнений контрольной и второй групп с использованием однофакторного дисперсионного анализа на различных временных точках

Временная точка	Группа 2	Контрольная группа	Δ	$\Delta, \%$	p-value ANOVA
После установки	$66,9 \pm 1,0$	$62,1 \pm 1,1$	4,80	7,73	> 0,05
Через 3 месяца	$69,5 \pm 1,1$	$62,8 \pm 1,0$	6,70	10,67	
Через 6 месяцев	$73,2 \pm 1,0$	$63,1 \pm 1,1$	10,10	16,01	< 0,05
Через 12 месяцев	$76,1 \pm 1,0$	$63,3 \pm 1,0$	12,80	20,22	

Значимые различия средних значений ISQ были обнаружены между группами 1 и 2, начиная с временной точки контроля “6 месяцев” и отражая преимущество предоперационного использования ХС и пропитанного им остеопластического материала (таблица 10).

Таблица 10 – Результаты сравнений первой и второй групп с использованием однофакторного дисперсионного анализа на различных временных точках

Временная точка	Группа 1	Группа 2	Δ	$\Delta, \%$	p-value ANOVA
После установки	$67,4 \pm 1,1$	$66,9 \pm 1,0$	0,50	0,75	> 0,05
Через 3 месяца	$71,2 \pm 1,0$	$69,5 \pm 1,1$	1,70	2,45	
Через 6 месяцев	$75,5 \pm 1,1$	$73,2 \pm 1,0$	2,30	3,14	< 0,05
Через 12 месяцев	$78,8 \pm 1,0$	$76,1 \pm 1,0$	2,70	3,55	

4.5 Сравнительная оценка выживаемости дентальных имплантатов

Оценка успешности установленных дентальных имплантатов проводилась в соответствии с системой критериев, предложенной Т. Buser и соавт., включающей как клинические, так и рентгенологические параметры. В исследование было включено 72 пациента, отобранных из числа 134 обследованных лиц с частичным отсутствием зубов и подтверждённым диагнозом сахарного диабета 2 типа в стадии компенсации и субкомпенсации. Все пациенты были предварительно стандартизированы по уровню HbA1c $\leq 8,0\%$, а дентальная имплантация осуществлялась по цифровому навигационному протоколу.

Все 54 имплантата пациентов группы O1, были признаны клинически и рентгенологически успешными на всех сроках наблюдения. Пациенты не предъявляли жалоб, признаки воспаления отсутствовали, показатели краевой резорбции находились в допустимых пределах. Высокий процент успешности обусловлен комплексным подходом к лечению: предоперационное введение хондроитинсульфата, остеопластика с пропиткой ХС, остеоденсификация и цифровое планирование.

Аналогично группе O1, все 51 имплантат в группе O2 соответствовали критериям успешности. Несмотря на менее интенсивный фармакологический протокол, дополнительное введение ХС в послеоперационном периоде обеспечило благоприятные условия для остеоинтеграции у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа.

В контрольной группе из 48 установленных имплантатов 2 были признаны неуспешными — один на сроке 6 месяцев, второй — на 12 месяцах. В обоих случаях регистрировалась утрата интеграции с подвижностью имплантата и выраженной резорбцией кости более 1,5 мм. Таким образом, уровень успешности в данной группе составил 95,8% и является допустимым.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В международной научной литературе имеется значительное количество работ, описывающих действие хондроитинсульфата на репаративный остеогенез. Однако, опубликованные работы демонстрируют положительное влияние на остеогенез, однако их ограничения (небольшая выборка, разнородные протоколы, отсутствие долгосрочного наблюдения) не позволяют сформировать чёткие клинические рекомендации. До сих пор не стандартизированы оптимальный путь введения, дозировки и длительность курсов. Отдельного внимания заслуживает парентеральное применение: системное введение обеспечивает более стабильную биодоступность и пролонгированный терапевтический эффект, что особенно актуально при работе с костными ложами сниженной плотности.

Систематизация имеющихся данных и восполнение указанных пробелов определяют актуальность данной работы. Оценка эффективности хондроитинсульфата в протоколах дентальной имплантации, с фокусом на патофизиологические особенности пациентов с сахарным диабетом 2 типа, требует комплексного подхода.

Именно эти задачи легли в основу диссертационного исследования, структура которого объединяет теоретический анализ литературы, экспериментальную отработку параметров введения и клиническую верификацию результатов в условиях стоматологического приёма. Целью теоретического анализа стало изучение актуальности и перспективности применения хондроитин сульфата в стоматологии, в частности при дентальной имплантации, с акцентом на пациентов с пониженным остеогенным потенциалом. В ходе работы был выполнен системный обзор отечественной и международной научной литературы, охватывающий период с 1994 по 2024 год. Информационный поиск проводился в таких авторитетных библиографических и полнотекстовых базах данных, как eLIBRARY, PubMed,

Scopus, а также в фондах Российской государственной научной библиотеки, базе диссертаций и Государственном реестре лекарственных средств.

Критериями включения публикаций в обзор являлись оригинальные рандомизированные контролируемые исследования, посвященные вопросам остеointеграции дентальных имплантатов при использовании остеопластических препаратов. Отбор осуществлялся независимо от языка публикации. Были использованы ключевые поисковые запросы на английском и русском языках, включая термины: «chondroitin sulfate», «dental implantation», «osseointegration», «diabetes mellitus», а также их русскоязычные аналоги. В результате первичной выборки проанализировано 181 источник, из которых 39 соответствовали установленным критериям включения и были подвергнуты глубокой аналитической обработке.

Современные достижения в области стоматологии позволяют успешно решать задачи протезирования даже при сложной клинической картине. Однако распространённость частичной и полной потери зубов, высокая вариабельность индивидуального ответа организма на имплантационное вмешательство и наличие системных заболеваний остаются факторами, затрудняющими прогнозирование результатов лечения. Долгосрочная стабильность дентальных конструкций напрямую зависит от качества остеointеграции, что, в свою очередь, диктует необходимость использования дополнительных средств, направленных на стимуляцию регенеративных процессов в кости.

Хондроитин сульфат, известный своими репаративными, ангиопротекторными и противовоспалительными свойствами, представляет собой перспективное средство для поддержки остеогенеза в периимплантационной зоне. Показано, что его парентеральные формы обладают высокой биодоступностью и способствуют активизации стволовых и остеогенных клеток, улучшая качество новообразованной костной ткани. Учитывая его широкую биомедицинскую применимость, низкий уровень

системной токсичности и хорошие фармакодинамические свойства, хондроитин сульфат может быть предложен в качестве эффективного компонента терапевтического сопровождения дентальной имплантации, особенно в клинически сложных случаях.

Следующим этапом исследования явилось экспериментальное моделирование, целью которого было оценить влияние хондроитин сульфата на процессы репаративного остеогенеза при его системном (внутривенном) введении. Для этого была разработана соответствующая экспериментальная модель с применением лабораторных животных, что позволило количественно оценить влияние препарата на формирование новой костной ткани.

В рамках экспериментальной части исследования была поставлена задача оценки остеовосстановительного потенциала хондроитин сульфата, применяемого в виде инъекционного раствора, на примере модели костного дефекта у лабораторных животных. Объектом исследования стали крысы линии Wistar, разделённые по возрасту на две группы — молодые особи и животные с признаками возрастных изменений, соответствующих менопаузе.

Целью работы являлось установление степени влияния препарата на регенеративные процессы в костной ткани при системном введении. Для этого в обоих возрастных кластерах была выполнена краевая резекция большеберцовой кости, после чего животные получали либо хондроитин сульфат, либо физиологический раствор по определённой схеме.

Все этапы опытов проводились в соответствии с нормами биоэтического регулирования. Животные содержались в условиях, соответствующих установленным стандартам для экспериментальных исследований. Послеоперационное сопровождение включало базовый курс антимикробной и противовоспалительной терапии. Контрольные и опытные группы наблюдались в течение 8, 12 и 16 недель с последующим морфологическим анализом образцов костной ткани.

В ходе экспериментального исследования на крысах двух возрастных категорий — молодых и животных в состоянии менопаузы — была дана морфологическая оценка репаративного остеогенеза после формирования стандартного монокортикального дефекта большеберцовой кости. Влияние хондроитина сульфата оценивали в динамике через 8, 12 и 16 недель. Установлено, что динамика восстановления костной ткани и степень зрелости регенерата существенно зависели как от возраста животных, так и от применённой терапии.

Через 8 недель после формирования монокортикального дефекта диафиза большеберцовой кости у крыс во всех контрольных и опытных группах наблюдалось начало репаративного остеогенеза, однако полного восстановления объема утраченной костной ткани за данный период не происходило.

В I контрольной группе (молодые интактные крысы) и III контрольной группе (крысы в состоянии менопаузы) костный регенерат к указанному сроку представлен слабо минерализованной ретикулофиброзной тканью, содержащей костные трабекулы и участки формирующейся кортикальной кости. В отдельных зонах отмечены лакуны костномозгового кроветворения, однако признаки формирования замыкательных пластинок и костномозгового канала отсутствуют.

Во II опытной группе (молодые крысы, получавшие хондроитина сульфат по предложенной схеме) у одного из трёх животных наблюдалось полное замещение дефекта тонкой, организованной пластинчатой кортикальной костью с формированием остеонов, линий склеивания, замыкательных пластинок и костномозгового канала с элементами активного кроветворения. У остальных животных этой группы, а также у животных IV опытной группы (крысы в состоянии менопаузы, получавшие хондроитина сульфат), регенерат имел вид слабо минерализованной ретикулофиброзной ткани с лакунами

костномозгового кроветворения; формирование структурных элементов компактной кости оставалось незавершённым.

Через 12 недель после оперативного вмешательства и окончания курса терапии хондроитина сульфатом у всех молодых крыс и у большинства животных в состоянии менопаузы в опытных группах наблюдалось практически полное закрытие костного дефекта. Образовавшаяся костная ткань характеризовалась пластинчатым строением, наличием остеонов, линий склеивания, восстановлением костномозгового канала и признаками активного кроветворения.

Аналогичные морфологические изменения на данном этапе выявлены и у части животных контрольных групп (у двух из трёх крыс в каждой подгруппе). Тем не менее, в указанный период в костном регенерате всех групп сохранялись признаки незавершённого остеогенеза: неравномерная толщина формирующейся кортикальной кости, фестончатые края, слабая выраженность линий цементации, переменная степень минерализации и восстановление костномозгового канала, что указывает на продолжающийся процесс ремоделирования.

На 16-й неделе эксперимента в опытных группах (молодые крысы и крысы в менопаузе, получавшие хондроитина сульфат) было зафиксировано полное морфологическое восстановление структуры костной ткани в зоне дефекта. Сформированная кортикальная кость отличалась равномерной толщиной, пластинчатым строением, наличием остеонов правильной формы, четко выраженных гаверсовых каналов и линий цементации. Костномозговой канал был полностью восстановлен, гемопоэз — активен.

В контрольных группах дефект также замещался морфологически зрелой костной тканью, однако степень её организации, уровень минерализации и выраженность структурных элементов существенно уступали показателям опытных групп.

Экспериментальные данные подтвердили стимулирующее действие хондроитинсульфата на неоостеогенез, причём эффект оказался наиболее выраженным у молодых животных. У них признаки активного костеобразования и восстановления архитектоники ткани фиксировались уже к 8-й неделе наблюдения. В то же время в контрольной группе и у крыс с моделированной менопаузой аналогичные изменения проявлялись лишь к 12-й неделе. К 16-й неделе репаративные процессы завершались во всех группах, однако степень зрелости новообразованной кости у животных, получавших препарат, оставалась статистически значимо выше.

Результаты чётко отражают зависимость темпов и качества регенерации от возраста и наличия остеостимулирующей поддержки. У молодых крыс остеогенез протекал быстрее, а регенерат характеризовался более высокой морфологической зрелостью по сравнению с животными в состоянии менопаузы. Это согласуется с общепринятыми данными о возрастной редукции остеогенного резерва и замедлении костного метаболизма.

Особое внимание при разработке методики уделялось подбору дозировки, способу введения, кратности и продолжительности курса, а также обоснованию показаний и противопоказаний. Акцент делался на категории пациентов с отягощённым соматическим статусом, в том числе страдающих метаболическими нарушениями, такими как сахарный диабет II типа.

В результате анализа научной литературы, патентных источников и полученных экспериментальных данных был сформирован усовершенствованный протокол клинического применения хондроитинсульфата при имплантации зубов у пациентов с пониженным остеогенным потенциалом. Методика базируется на понимании фазного характера процессов остеоинтеграции и предполагает сочетанное воздействие препарата как в системной, так и в локальной форме.

Проблема недостаточности костной ткани, особенно у лиц с нарушениями минерального обмена, остаётся одной из ключевых в реконструктивной

стоматологии. Стандартизированные протоколы лечения в этих клинических ситуациях зачастую не дают предсказуемого результата, особенно при выраженном дефиците остеогенеза.

Хондроитин сульфат, широко применяемый в терапии заболеваний суставов, демонстрирует потенциал к активации процессов костной регенерации за счёт модуляции минерального обмена, стимуляции клеточной активности и снижения воспаления. Современные технические разработки, направленные на его использование в качестве компонента остеопластических материалов, обладают определённой эффективностью, однако ограничиваются кратковременностью действия и отсутствием поддержки системного звена регенерации.

Предложенный клинический подход основывается на включении хондроитинсульфата в терапию на различных этапах имплантации. Предоперационное системное введение, насыщение остеопластического материала раствором препарата и последующее фазовое усиление дозировки обеспечивают комплексное фармакологическое сопровождение всех стадий остеоинтеграции. Результатом такого подхода является оптимизация условий для формирования стабильного костного соединения с имплантатом у пациентов, относящихся к группе риска.

Протокол прошёл патентную регистрацию и может рассматриваться как инновационное решение в сфере имплантологического лечения, ориентированное на повышение клинической эффективности у пациентов с ограниченными регенераторными возможностями костной ткани.

Клиническая апробация предложенного протокола стала заключительным этапом исследования. В рамках проведённого клинического наблюдения была оценена эффективность предложенного подхода к применению хондроитин сульфата в комплексной имплантационной терапии, с анализом показателей приживления имплантатов, качества костной ткани в зоне остеоинтеграции и общей динамики восстановительных процессов.

В рамках клинической части исследования была оценена эффективность хондроитина сульфата при дентальной имплантации у пациентов с нарушением остеогенеза, обусловленным метаболическими изменениями на фоне сахарного диабета 2 типа. Исследование имело проспективный, рандомизированный и контролируемый характер, проводилось с соблюдением международных биоэтических стандартов и нормативов РФ, получив одобрение локального этического комитета.

Из 134 первоначально осмотренных пациентов в финальную выборку вошли 72 человека, соответствующие критериям включения: возраст от 40 до 70 лет, стабильный уровень HbA1c ($\leq 8,0$ %), наличие дефектов жевательной группы зубов (I–II класс по Кеннеди), снижение минеральной плотности костной ткани (D3–D4 по Misch). Пациенты с выраженными соматическими нарушениями, активным воспалительным процессом или вредными привычками исключались из исследования. Участники были рандомизированы на три группы: две опытные (O1 и O2) и одну контрольную (K), по 24 человека в каждой.

Пациентам первой группы (O1) хондроитинсульфат назначался по экспериментальному протоколу — комбинированно, до, во время и после операции, включая локальное пропитывание остеопластического материала препаратом. Вторая группа (O2) получала препарат только системно, согласно стандартной схеме. Контрольной группе (K) препарат не применялся. Имплантация проводилась по единому цифровому навигационному протоколу. Распределение по полу, возрасту и числу имплантатов между группами было статистически сопоставимо.

Всем пациентам проводилась комплексная стоматологическая и системная диагностика, в том числе оценка гигиенических и пародонтальных показателей, КЛКТ, радиовизиография, денситометрия, а также контроль стабильности имплантатов методом RFA. Учет динамики остеоинтеграции позволил объективно оценить биологическую совместимость имплантатов и

влияние исследуемой фармакотерапии на качество восстановления костной ткани. Результаты анализа опирались на признанные международные критерии успешности имплантационного лечения.

Гигиеническое состояние полости рта у пациентов исследуемых групп оценивалось в динамике до и после дентальной имплантации с применением индекса РНР. Показатели на всех сроках наблюдений во всех группах были сопоставимы, что доказывало отсутствие влияния применения хондроитинсульфата на гигиеническое состояние пациентов.

Иными словами, достигнутый уровень самоочищения определялся качеством обучения и мотивации, а не фармакологической поддержкой.

Оценка состояния тканей пародонта проводилась с использованием индекса РМА, что позволило отслеживать уровень воспаления в динамике. Все пациенты, включённые в исследование, имели стабильный метаболический статус ($HbA1c \leq 8,0\%$) и проходили дентальную имплантацию на фоне ремиссии хронического пародонтита. На всех этапах наблюдения значения РМА оставались в пределах лёгкой степени воспаления, подтверждая отсутствие обострений и сохранение пародонтального статуса на стабильном уровне.

Статистический анализ не выявил достоверных межгрупповых различий ($p > 0,05$), что подтверждает сопоставимость условий наблюдения. Незначительные колебания показателей в течение 180 суток не выходили за рамки клинической ремиссии и не указывали на прогрессирование воспалительных процессов. Это свидетельствует о высокой эффективности комплексной предоперационной подготовки и согласованной междисциплинарной тактики ведения пациентов с сахарным диабетом 2 типа.

Состояние костной ткани в зонах дентальной имплантации у пациентов с сахарным диабетом 2 типа предварительно оценивалось методом КЛКТ. У всех обследуемых плотность кости соответствовала типам D3–D4 (Misch), что

подтверждалось исходными показателями в пределах 489,4–495,4 НУ, отражающими признаки остеопении.

При анализе полученных результатов через год после операции было выявлено явное преимущество применения хондроитинсульфата, так в группе О1 показатель составил $578,9 \pm 8,0$, в группе О2 - $561,7 \pm 8,0$, в контрольной группе - $498,3 \pm 8,0$. Аналогичная картина визуализировалась и при анализе краевой резорбции в разных группах через 12 месяцев она составила: О1 и О2 - $0,10 \pm 0,02$ мм, а в контрольной группе $0,90 \pm 0,04$ мм.

Стабильность имплантатов на первых сроках наблюдений во всех группах была сопоставима. Тогда как через 12 месяцев появилась статистически достоверная разница: О1 - $78,8 \pm 1,0$; О2 - $76,1 \pm 1,0$; контрольная группа - $63,3 \pm 1,0$.

По результатам оценки выживаемости имплантатов в группе О1 ($n = 54$ имплантата) на всех этапах наблюдения зафиксирован 100 % успех. Аналогичный показатель (100 %) получен в группе О2 ($n = 51$), несмотря на менее интенсивную схему препаратной поддержки. В контрольной группе ($n = 48$) зарегистрировано два случая потери имплантатов (на 6-м и 12-м месяцах), что дало итоговую успешность 95,8 % — значение, укладывающееся в общепринятые клинические нормы.

Совокупность денситометрических, резонансных и клинических данных подтверждает целесообразность включения хондроитинсульфата в протоколы дентальной имплантации у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Препарат выступает эффективным остеопротектором, снижающим краевую резорбцию и ускоряющим формирование стабильного костно-имплантатного интерфейса. Наибольший клинический выигрыш достигается при комбинированном пути введения, что открывает перспективы для оптимизации реабилитации данной категории пациентов.

ВЫВОДЫ:

1. Систематизация данных литературы подтвердила многокомпонентный остеомодулирующий потенциал хондроитинсульфата. Препарат способен стимулировать экспрессию ключевых остеогенных маркеров (BMP-2, RUNX2, VEGF) и модулировать ангиогенез, что обосновывает его применение в качестве адъюванта для оптимизации остеоинтеграции у пациентов с метаболическими нарушениями костной ткани.

2. В эксперименте *in vivo* на крысах с ограниченным остеогенным потенциалом установлено, что системное введение хондроитинсульфата достоверно усиливает остеорепаративные процессы, обеспечивая на 16 неделе полное восстановление зрелой кортикальной кости с полноценной архитектоникой, наличием функционально значимых структур (остеонов, гаверсовых каналов, линий цементации), а также восстановлением костномозгового канала и кроветворной активности регенерата на 22,4 % по сравнению с контролем ($p < 0,05$).

3. По результатам анализа научной литературы и собственных экспериментальных исследований разработан клинический протокол применения хондроитинсульфата при денальной имплантации у пациентов с низким остеогенным потенциалом, включающий рекомендации по внутривенному и местному введению препарата.

4. Через 12 месяцев наблюдения в группе O1 (комбинированное введение) оптическая плотность периимплантатной кости увеличилась с $489,4 \pm 8,0$ до $578,9 \pm 8,0$ HU (+18,29 %; $p < 0,05$), а индекс стабильности (ISQ) вырос с $67,4 \pm 1,1$ до $78,8 \pm 1,0$ (+16,91 %). В группе O2 (системное введение) прирост составил 14,14 % по денситометрии (с 492,1 до 561,7 HU) и 13,75 % по ISQ (с 66,9 до 76,1). В контрольной группе динамика не достигла статистической значимости (прирост плотности 0,59 %, ISQ — 1,93 %; $p > 0,05$). Показатель клинико-рентгенологической успешности достиг 100 % в опытных группах и 95,8 % в контроле. Совокупность данных доказывает, что хондроитинсульфат

достоверно улучшает морфофункциональные параметры остеоинтеграции, причём максимальный эффект достигается при комбинированном пути введения.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ:

1. Учитывая положительное влияние хондроитинсульфата на процессы остеоинтеграции, рекомендуется включать его в комплексную терапию дентальной имплантации у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, особенно при сниженной плотности костной ткани (D3–D4 по Misch).

2. При наличии факторов риска нарушенной остеоинтеграции рекомендуется использовать комбинированный подход: системное введение хондроитинсульфата до и после операции, а также локальное насыщение остеопластического материала данным препаратом в соответствии с разработанным протоколом.

3. Для улучшения механических характеристик ложа имплантата и повышения первичной стабилизации имплантатов рекомендуется применение протокола остеоденсификации с использованием реверсивных фрез.

4. Контроль остеоинтеграции и динамики ремоделирования костной ткани должен включать КЛКТ-денситометрию, оценку резорбции краевой кости и измерение ISQ методом частотно-резонансного анализа на всех этапах послеоперационного наблюдения.

5. При стабильных метаболических показателях ($HbA1c \leq 8,0\%$) дентальная имплантация у пациентов с сахарным диабетом 2 типа может выполняться по стандартному цифровому протоколу с предшествующей санацией полости рта и контролем пародонтального статуса.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аверьянов, С.В. Взаимосвязь функционального состояния щитовидной железы, минеральной плотности костной ткани скелета и показателей стоматологического статуса пациентов / С.В. Аверьянов, Ф.Х. Камилов, Р.Р. Юнусов //Dental Forum. – 2020. – 1(76). – С.2-8. – URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=42194426> (дата обращения: 03.04.2024).

2. Азарова, О.А. Современные аспекты применения остеопластических материалов в хирургической стоматологии / О.А. Азарова, Е.А. Азарова, Д.Ю. Харитонов [и др.] // Актуальные проблемы медицины. – 2019. – №2. – С. 215-223. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennye-aspekty-primeneniya-osteoplasticheskikh-materialov-v-hirurgicheskoy-stomatologii> (дата обращения: 13.04.2024).

3. Арутюнов, А. Клинико-экспериментальное обоснование к использованию лечебных паст, содержащих холина салицилат и хондроитин сульфат для лечения хронического периодонтита / А. Арутюнов, С. Сирак, Е.В. Щетинин, Н. Быкова //Эндодонтия Today. – 2015. – 13(1). – С.15-18. – URL: <https://www.endodont.ru/jour/article/view/445> (дата обращения: 03.04.2024).

4. Богданова, А.А. Оптимизация результатов несъемного протезирования с применением имплантатов при полной утрате зубов на нижней челюсти / А.А. Богданова, С.Н. Гонтарев, Ю.Н. Котенева [и др.] // Актуальные проблемы медицины. – 2022. – №1. – С.105-113. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/optimizatsiya-rezultatov-nesemnogo-protezirovaniya-s-primeneniem-implantatov-pri-polnoy-utrate-zubov-na-nizhney-chelyu-sti> (дата обращения: 03.04.2024).

5. Бондаренко, Н.А. Диагностика актуального состояния пациента как фактора эффективности дентальной имплантации в критериях качества жизни / Н.А. Бондаренко, Т.Н. Бондаренко, Е.Л. Виниченко, Н.Ю. Перова. //

Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2015. – № 3-4. – С. 508-511. – URL: <https://applied-research.ru/ru/article/view?id=6661> (дата обращения: 13.04.2024).

6. Быкова, Н.И. Влияние экзогенного глюкозамина гидрохлорида и хондроитина сульфата на синтез нуклеиновых кислот в тканях пародонта при экспериментальном воспалении / Н.И. Быкова, А.В. Одольский, В.А. Григорян // Кубанский научный медицинский вестник. – 2017. – №2. – С.29-32. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/vliyanie-ekzogennogo-glyukozamina-gidrohlorida-i-hondroitina-sulfata-na-sintez-nukleinovyh-kislot-v-tkanyah-parodonta-pri> (дата обращения: 04.04.2024).

7. Быкова, Н.И. Экспериментальное обоснование применения глюкозамина гидрохлорида и хондроитина сульфата при заболеваниях пародонта / Н.И. Быкова, А.В. Одольский, В.А. Григорян // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2017. – №2. – С.195-198. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/eksperimentalnoe-obosnovanie-primeneniya-glyukozamina-gidrohlorida-i-hondroitina-sulfata-pri-zabolevaniyah-parodonta> (дата обращения: 12.04.2024).

8. Воробьев, А.А. Взгляд на проблему дентальной имплантации в свете современных научных представлений/ А.А. Воробьев, В.И. Шемонаев, Д.В. Михальченко, А.С. Величко//ВолГМУ. – 2009. – 2(22). – С. 19-24. – URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=21797870> (дата обращения: 12.04.2024).

9. Гараев, З.И. Снижение риска развития осложнений дентальной имплантации/ З.И. Гараев, Р.А. Джавадов, Х.Б. Насибов // Современная стоматология. – 2014. – №2. – С. 74-76. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/snizhenie-riska-razvitiya-oslozhneniy-dentalnoy-implantatsii> (дата обращения: 03.04.2024).

10. Гударьян, А. А. Системный подход к профилактике и лечению дентального периимплантита при выявлении факторов риска его возникновения /А. А. Гударьян //Вестник стоматологии. – 2014. - № 3. – С. 51-

54. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sistemnyy-podhod-k-profilaktike-i-lecheniyu-dentalnogo-periimplantita-p-ri-vyyavlenii-faktorov-riska-ego-vozniknoveniya> (дата обращения: 03.04.2024).

11. Гришин, П.Г. Влияние макро- и микроструктуры поверхности имплантатов на процессы остеоинтеграции и стабилизации/ П.Г. Гришин, Е.А. Калининкова, Ф.З. Савранский [и др.] // Вятский медицинский вестник. – 2020. – №4 (68). – С. 44-48. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/vliyanie-makro-i-mikrostruktury-poverhnosti-implantatov-na-protsessy-osteointegratsii-i-stabilizatsii> (дата обращения: 03.04.2024).

12. Гуськов, А.В. Методология использования реалистичных денто-моделей челюстей для моделирования стоматологического лечения методом дентальной имплантации, подготовки к его этапам и развития методик контроля стабильности имплантатов и их супраструктур / А.В. Гуськов, А.В. Кузнецов, А.А. Олейников [и др.] // Актуальные проблемы медицины. 2021. №2. – С.226-236. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/metodologiya-ispolzovaniya-realisticznyh-dento-modeley-chelyustey-dlya-modelirovaniyastomatologicheskogo-lecheniya-metodom> (дата обращения: 03.04.2024).

13. Добровольская, О.В. Критерии эффективности в дентальной имплантации / О.В. Добровольская, В.В. Рубаненко // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник української медичної стоматологічної академії. – 2006. – №4 (16). – С.13-15. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/kriterii-effektivnosti-v-dentalnoy-implantatsii> (дата обращения: 13.04.2024).

14. Дьяченко, С.В. Оценка болевого симптома заболеваний твердых тканей зубов у пожилых пациентов с гипофункцией щитовидной железы/ С.В. Дьяченко, И.В. Фирсова, Ю.А. Македонова [и др.]// Российский журнал боли. – 2020. – 18(S). – С. 87-88. – URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=44008110> (дата обращения: 04.04.2024).

15. Дьяченко, С.В. Стоматологический статус пожилых пациентов с гипофункцией щитовидной железы/ С.В. Дьяченко, И.В. Фирсова, А.Т.

Яковлев [и др.] // Прикаспийский вестник медицины и фармации. – 2021. – №2. – С. 53-56. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/stomatologicheskiy-status-pozhilyh-patsientov-s-gipofunktsiey-schitovidnoy-zhelezy> (дата обращения: 04.04.2024).

16. Жидовинов, А.В. Дентальная имплантация как оптимальный способ фиксации съемных протезов / А.В. Жидовинов, Д.А. Глоденко // Прикаспийский вестник медицины и фармации. – 2021. – №2. – С. 57-63. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/dentalnaya-implantatsiya-kak-optimalnyy-sposob-fiksatsii-semnyh-protezo> (дата обращения: 03.04.2024).

17. Иванов, П.В. Современные представления об остеоинтеграции дентальных имплантатов (обзор литературы) / П.В. Иванов, Н.И. Макарова, Н.В. Булкина [и др.] // Известия вузов. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2018. – №4 (48). – С. 191-202. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennye-predstavleniya-ob-osteointegratsii-dentalnyh-implantatov-obzor-literatury> (дата обращения: 05.04.2024).

18. Кесаева, Г.А. Сравнительная оценка эффективности использования различных методов костной пластики в дентальной имплантации (обзор литературы) / Г.А. Кесаева // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. – 2023. – №3. – С. 61-67. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sravnitel'naya-otsenka-effektivnosti-ispolzovaniya-razlichnyh-metodov-kostnoy-plastiki-v-dentalnoy-implantatsii-obzor-literatury> (дата обращения: 03.04.2024).

19. Клинические рекомендации – Гонартроз – 2021-2022-2023 (03.09.2021) – Утверждены Минздравом РФ. [Электронный ресурс]. – Режим доступа : <http://disuria.ru/ld/10/1085kr21M17MZ.pdf> (дата обращения: 03.04.2024).

20. Ковалева, М.А. Апробация модели хронического остеоартроза на кроликах / М.А. Ковалева, Я.А. Гущин // Лабораторные животные для научных исследований. – 2019. – №4. – С. 3. – URL: <https://cyberleninka.ru/a>

[rticle/n/aprobatsiya-modeli-hronicheskogo-osteoartrroza-na-krolikah](#) (дата обращения: 04.04.2024).

21. Кошелев, К.А. Влияние гипофункции щитовидной железы на прогноз стоматологического ортопедического лечения/К.А. Кошелев, Н.Н. Белоусов, И.В. Соколова [и др.] //Проблемы стоматологии. – 2021. – 17, № 1. – С. 155-160. – URL: <https://doi.org/10.18481/2077-7566-20-17-1-155-160> (дата обращения: 05.04.2024).

22. Ларионов, Е.В. Раствор для получения покрытия на имплантатах и биоматериалах/ Е.В. Ларионов, С.И. Анисимов, Г. Мейе [и др.] //Патент 2012148738/15, 16.11.2012. – Электронный ресурс. – Режим доступа : file:///C:/Users/O/Downloads/RU2509554C1_20140320.pdf (дата обращения: 03.04.2024).

23. Лепилин, А.В. Результаты анкетирования пациентов стоматологических клиник о применении метода дентальной имплантации / А.В. Лепилин, Д.А. Смирнов, О.С. Мостовая, О.В. Жилкина// Стоматология. – 2013. – 92(3). – С.112-113. – URL: https://www.mediasphera.ru/issues/stomatologiya/2013/3/030039-1735201332_9 (дата обращения: 13.04.2024).

24. Лукьяненко, А.А. Изменение самооценки состояния здоровья пенсионеров после проведения дентальной имплантации/ А.А. Лукьяненко, И.А. Казанцева // Вестник ВолГМУ. – 2020. – №1 (73). – С.93-97. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/izmenenie-samootsenki-sostoyaniya-zdorovya-pensionerov-posle-provedeniya-dentalnoy-implantatsii> (дата обращения: 03.04.2024).

25. Мазукина, Е.В. Изучение эффективности и безопасности препарата хондроитин сульфат в доклинических исследованиях / Е.В. Мазукина, Е. В. Шекунова, В.М. Косман [и др.] // Безопасность и риск фармакотерапии. – 2021. – №1. – С. 43-57. – URL:

<https://cyberleninka.ru/article/n/izuchenie-effektivnosti-i-bezopasnosti-preparata-hondroitin-sulfat-v-doklinicheskikh-issle-dovaniyah> (дата обращения: 04.04.2024).

26. Макарова, Н.И. Гистоморфологическая оценка эффективности протокола временной отмены курения при дентальной имплантации в эксперименте / Н.И. Макарова, Н.В. Булкина, Л.А. Зюлькина // Вестник ПензГУ. – 2020. – №2 (30). – С.71-75. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/gistomorfologicheskaya-otsenka-effektivnosti-protokola-vremennoy-otmeny-kureniya-pri-dentalnoy-implantatsii-v-eksperimente> (дата обращения: 03.04.2024).

27. Машков, К.Н. Применение дентальных имплантатов при полном отсутствии зубов/ К.Н. Машков // БМИК. – 2019. – №6. – С. 243-244. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/primenenie-dentalnyh-implantatov-pri-polnom-otsutstvii-zubov> (дата обращения: 03.04.2024).

28. Перова, М.Д. Результаты мониторинга клинического прикрепления зубов при различных состояниях по данным периостометрии / М.Д. Перова, А.В. Тропина, Е.А. Мельник // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2009. – №4. – С. 9-13. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/rezultaty-monitoringa-klinicheskogo-prikrepleniya-zubov-pri-razlichnyh-sostoyaniyah-po-dannym-periostometrii> (дата обращения: 12.04.2024).

29. Пешков, М.В. Ортопедическая реабилитация с использованием дентальной имплантации в государственной системе здравоохранения / М.В. Пешков, Л.Н. Тишкина, И.В. Успенская // Наука молодых – Eruditio Juvenium. – 2023. – №2. – С. 281-288. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/ortopedicheskaya-reabilitatsiya-s-ispolzovaniem-dentalnoy-implantatsii-v-gosudarstvennoy-sisteme-zdravoohraneniya> (дата обращения: 03.04.2024).

30. Погожева, Е.Ю. Оценка эффективности инъекционной формы хондроитина сульфата при остеоартрите коленного сустава в реальной клинической практике / Е.Ю. Погожева, А.Е. Каратеев // Современная

ревматология. – 2019. – №3. – С. 130-134. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/otsenka-effektivnosti-inektsionnoy-formy-hondroitina-sulfata-pri-osteoartrite-kolennogo-sustava-v-realnoy-klinicheskoy-praktike> (дата обращения: 04.04.2024).

31. Порошин, А.В. Влияние ТЭС-терапии на процесс остеоинтеграции дентальных имплантатов/ Дисс.... канд. мед. наук 14.01.14 – стоматология. – Волгоград, 2014. – 133 с.

32. Посохова, В.Ф. Определение хондроитин сульфата, иммобилизованного на поверхность костного коллагена/ В.Ф. Посохова, В.П. Чуев, С.В. Надеждин, И.В. Лыкова//Материалы в стоматологии. – 2013. – 1. – С.92-93. – URL: <https://studylib.ru/doc/2669843/opredelenie-hondroitin-sul-fata--immobilizovannogo-na-rov> (дата обращения: 04.04.2024).

33. Постников, М.А. История эволюции дентальных имплантатов (Обзор литературы) / М.А. Постников, А.А. Кийко, А.М. Нестеров [и др.] // Клиническая стоматология. – 2022. – 25, № 1. – С. 48-52. – URL: https://doi:10.37988/1811-153X_2022_1_48 (дата обращения: 03.04.2024).

34. Рожко, П.Д. Биохимические показатели воспаления и антиоксидантной защиты в ротовой жидкости пациентов с сахарным диабетом 2 типа в процессе комплексного ортопедического лечения/ П.Д. Рожко, О.В. Деньга, О.А. Макаренко // Colloquium-journal. – 2020. – №24 (76). – С.20-24. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/biohimicheskie-pokazateli-vozpалeniya-i-antio-ksidantnoy-zaschity-v-rotovoy-zhidkosti-patsientov-s-saharnym-diabetom-2-ti-ра-v> (дата обращения: 03.04.2024).

35. Султанов, А.А. Физико-химические свойства имплантатов и их взаимодействие с окружающими тканями и средами полости рта (обзор литературы) / А.А. Султанов, Ю.Ю. Первов, А.К. Яценко // Вятский медицинский вестник. – 2019. – №2 (62). – С.80-86. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/fiziko-himicheskie-svoystva-implantatov-i-ih->

vzaimodeystvie-s-okruzhayuschimi-tkanyami-i-sredami-polosti-rta-obzor-literatury (дата обращения: 16.11.2021).

36. Тунева, Н.А. Проблемы дентальной имплантации/ Н.А. Тунева, Н.В. Богачева, Ю.О. Тунева // Вятский медицинский вестник. – 2019. – Том: 62. – № 2. – С. 86-93. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/problemy-dentalnoy-implantatsii> (дата обращения: 16.11.2021).

37. Хальфин, Р.А. Совершенствование ортопедической стоматологической помощи пациентам с полной и частичной адентией / Р.А. Хальфин, В.В, Шкарин // Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. – 2019. – №1. – С. 276-288. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sovershenstvovanie-ortopedicheskoy-stomatologicheskoy-pomoschi-patsientam-s-polnoy-i-chastichnoy-arentiey> (дата обращения: 12.04.2024).

38. Хафизов, Р.Г. Дентальная имплантология: основы: учебно-методическое пособие / Р.Г. Хафизов, Д.А. Азизова, А.К. Житко [и др.]. – Казань: Казанский федеральный университет, 2021. – 57 с.

39. Хелминская, Н.М. Сравнительная оценка регенерации костной ткани при ограниченных дефектах теменной кости (экспериментальное исследование на моделях животных) / Н.М. Хелминская, А.П. Эттингер, В.И. Кравец // Российский медицинский журнал. – 2018. – 24(4). – Р.180-184. <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2106-2018-24-4-180-184> (дата обращения: 03.04.2024).

40. Хондроитин сульфат. Инструкция по применению. [Электронный ресурс]. – Режим доступа : https://www.vidal.ru/drugs/chondroitin_sulfate_6231 (дата обращения: 03.04.2024).

41. Шаковец, Н.В. Индивидуальное прогнозирование развития осложнений дентальной имплантации на основании оценки клинических факторов риска / Н.В. Шаковец, О.Е. Бекжанова, И.А. Беленова [и др.] // Медицинские новости. – 2022. – №7 (334). – С. 78-82. – URL:

<https://cyberleninka.ru/article/n/individualnoe-prognozirovanie-razvitiya-oslozheniy-dentalnoy-implantatsii-na-osnovanii-otsenki-klinicheskikh-faktorov-risk> а
(дата обращения: 03.04.2024).

42. Шашмурина, В.Р. Протоколы индивидуальной гигиены рта при дентальной имплантации / В.Р. Шашмурина, Г.В. Волченкова, Е.А. Мишутин // Здоровье и образование в XXI веке. – 2022. – №12. – С.5-11. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/protokoly-individualnoy-gigieny-rta-pri-dentalnoy-implantatsii> (дата обращения: 03.04.2024).

43. Шкарин, В.В. Результативность ортопедической стоматологической помощи на фоне ортодонтического лечения при дефектах зубных рядов / В.В. Шкарин // Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. – 2018. – №4. – С. 38-53. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/rezultativnost-ortopedicheskoy-stomatologicheskoy-pomoschi-na-fone-ortodonticheskogo-lecheniya-pri-defektah-zubnyh-ryadov> (дата обращения: 12.04.2024).

44. Шулико, Д.И. Деятельность врача — стоматолога-ортопеда при подготовке и проведении имплантации с применением хирургического шаблона / Д.И. Шулико, И.В. Линченко, Л.Д. Вейсгем // Главврач Юга России. – 2022. – №5 (86). – С. 23-27. <https://cyberleninka.ru/article/n/deyatelnost-vracha-stomatologa-ortopeda-pri-podgotovke-i-provedenii-implantatsii-s-primeneniem-hirurgicheskogo-shablona> (дата обращения: 03.04.2024).

45. Aghaloo, T. The Effects of Systemic Diseases and Medications on Implant Osseointegration: A Systematic Review/T. Aghaloo, J. Pi-Anfruns, A. Moshaverinia [et al]// Int J Oral Maxillofac Implants. – 2019. – 34. – P.35-49. – URL: <https://doi:10.11607/jomi.19suppl.g3> (дата обращения: 03.04.2024).

46. Alasqah, M.N. Peri-implant soft tissue status and crystal bone levels around adjacent implants placed in patients with and without type-2 diabetes mellitus: 6 years follow-up results/ M.N. Alasqah, M. Al Rabiah, K.A. Al-Aali [et

al]// Wedge Implant Dent Relat Res. – 2018. – 20. – P.562-568. . – URL: <https://doi.org/10.1111/cid.12617> (дата обращения: 03.04.2024).

47. Albrektsson, T. An imbalance of the immune system instead of a disease behind marginal bone loss around oral implants: Position paper / T. Albrektsson, C. Dahlin, D. Reinedahl [et al] //Int J Oral Maxillofac Implants. – 2020. – 35(3). – P.495–502. – URL: <https://doi:10.11607/jomi.8218> (дата обращения: 03.04.2024).

48. Albrektsson, T. Osteoimmune regulation underlies oral implant osseointegration and its perturbation/T. Albrektsson, P. Tingwall, L. Amengual [et al]// Review Front Immunol. – 2023. – 24:13. – P. 1056914. – URL: <https://doi:10.3389/fimmu.2022.1056914> (дата обращения: 03.04.2024).

49. Al-Hindi, M. Effect of hypothyroidism medication (T4) on implant osseointegration: A case series and literature search/ M. Al-Hindi, A. Tower, A. Al-Tamimi//Int J Surg Case Rep. – 2021. – 79. – P.255-262. – URL: <https://doi:10.1016/j.ijscr.2021.01.040> (дата обращения: 03.04.2024).

50. Ali, Z. Oral health-related quality of life after prosthodontic treatment for patients with partial edentulism: A systematic review and meta-analysis / Z. Ali, S.R. Baker, S. Shahrabaf [et al] // J Prosthet Dent. – 2019. – 121(1). – P.59-68. – URL: <https://doi:10.1016/j.prosdent.2018.03.003> (дата обращения: 03.04.2024).

51. Almeida, D. Dental implants in Sjögren's syndrome patients: A systematic review. / D. Almeida, K. Vianna, P. Arriaga, V. Moraschini //PLoS One. – 2017. – 12(12). – P.0189507. – URL: <https://doi:0.1371/journal.pone.0189507> (дата обращения: 03.04.2024).

52. Al-Rafee M.A. The epidemiology of edentulism and the associated factors: A literature Review/M.A. Al-Rafee// Review J Family Med Prim Care. – 2020. – 30;9(4). – P.1841-1843. – URL: https://doi:10.4103/jfmprc.jfmprc_1181_19 (дата обращения: 03.04.2024).

53. Altay, M.A. Does the Intake of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors Negatively Affect Dental Implant Osseointegration? A Retrospective Study/ M.A.

Altay, A. Sindel, Ö. Özalp [et al]//O Oral Implantology. – 2018. – 44(4). – P.260-265. – URL: <https://doi:10.1563/aid-joi-D-17-00240> (дата обращения: 03.04.2024).

54. Al Zahrani, S. Crestal bone loss around submerged and non-submerged dental implants in individuals with type-2 diabetes mellitus: a 7-year prospective clinical study / S. Al Zahrani, A.A. Al Mutairi // Med Princ Pract. – 2019. – 28. – P.75–81. – URL: <https://doi.org/10.1159/000495111> (дата обращения: 03.04.2024).

55. Amengual-Penafiel, L. Osteoimmunology drives dental implant osseointegration: A new paradigm for implant dentistry/L. Amengual-Penafiel, L.A. Córdova, M.C. Jara-Sepulveda [et al]// Review Jpn Dent Sci Rev. – 2021. – 57. – P.12-19. – URL: <https://doi:10.1016/j.jds.2021.01.001> (дата обращения: 03.04.2024).

56. Annibale, S. 3Patient satisfaction with oral implant rehabilitation: evaluation of responses to a questionnaire/ S. Annibale, A. Vestri, A. Pilotto, G. La Monaca// Source PubMed. – 2010. – – URL: <https://www.researchgate.net/publication/221741661> (дата обращения: 13.04.2024).

57. Anitua, E., M.H. Alkhraisat, G. Orive Novel technique for the treatment of the severely atrophied posterior mandible/ E. Anitua, M.H. Alkhraisat, G. Orive//Int J Oral Maxillofac Implants. – 2013. – 28(5). – P.1338-1346. – URL: <https://doi:10.11607/jomi.3137> (дата обращения: 03.04.2024).

58. Apostu, D. Systemic drugs that influence titanium implant osseointegration / O. Lucaciu, G.D.O. Lucaciu [et al] // Review Drug Metab Rev. – 2017. – 49(1). – P.92-104. – URL: <https://doi:10.1080/03602532.2016.1277737> (дата обращения: 03.04.2024).

59. Araujo, R.Z. Clinical results of pterygoid implants: a systematic review and meta-analysis/ R.Z. Araujo, J.F. Santiago Junior, K.L. Cardoso [et al] //J

Craniomaxillofac Surg. – 2019. – 47(4). – P. 651-660. – URL: <https://doi:10.1016/j.jcms.2019.01.030> (дата обращения: 03.04.2024).

60. Balin, N. A preclinical study of the effect of the animal polysaccharide chondroitin on reparative osteogenesis of the jaws/ N. Balin, I.V. Gaivoronsky, A.K. Jordanishvili [et al]// Comparative Study Stomatologiiia (Mosk). – 1994. – 73(2). – P.7-11.

61. Bedrossian, E. Treatment Planning the Edentulous Mandible. Review of Biomechanical and Clinical Considerations: An Update/E. Bedrossian, E.A. Bedrossian//Review Int J Oral Maxillofac Implants. – 2019. – 34(3). – P.33–41. – URL: <https://doi:10.11607/jomi.7196> (дата обращения: 03.04.2024).

62. Bhochohibhoya, A. Impact of sociodemographic factors, duration of edentulism, and medical comorbidities on the mental attitudes of individuals with complete edentulism / A. Bhochohibhoya, S.B. Rana, R. Sharma // J Prosthet Dent. – 2021. – 18. – P.217-221. – URL: <https://doi:10.1016/j.prosdent.2021.04.007> (дата обращения: 03.04.2024).

63. Block, M.S. Dental implants: The last 100 years / M.S. Block//J Oral Maxillofac Surg. – 2018. – 76(1). – P.11-26. – URL: <https://doi:10.1016/j.joms.2017.08.045> (дата обращения: 03.04.2024).

64. Brainin, H. Potentiometry as a method of antioxidant activity investigation/ H. Brainin, A.V. Ivanova, E.N. Sharafutdinova, E.L. Lozovskaya// Talanta. – 2007. – 71(1). – P.13-18. – URL: <https://doi:10.1016/j.talanta.2006.03.018> (дата обращения: 03.04.2024).

65. Buser D., Mericske-Stern R., Bernard J. P. et al. Long-term evaluation of non-submerged ITI implants. Part 1: 8-year life table analysis of a prospective multicenter study with 2359 implants. *Clin Oral Implants Res.* 1997;8(3):161–172.

66. Chambrone, L. The current state of dental implant survival and bone loss after implantation in patients with uncontrolled type 2 diabetes mellitus. I continue my opinion on endocrinological diabetes WTO / L. Chambrone, L.F. Palma

– 2019. – 26. – P.219-222. – URL: <https://doi.org/10.1097/med.0000000000000482> (дата обращения: 03.04.2024).

67. Chaves, E.S. The relationship between "probing bleeding" and "gingival index bleeding" as clinical parameters of gum inflammation/E.S. Chaves, R.S. Wood, A.A. Jones [et al]// J. Klin Premier. – 1993. – 20(2). – P.139-143. – URL: <https://doi:10.1111/j.1600-051x.1993.tb00328.x> (дата обращения: 03.04.2024).

68. Cheah, H. Synthetic Material for Bone, Periodontal, and Dental Tissue Regeneration: Where Are We Now, and Where Are We Heading Text?/ H. Cheah, N.M. Al-Namnam, M. NakLau, G.S. Lim// Materials. – 2021. – 14(20). – URL: <https://doi:10.3390/ma14206123> (дата обращения: 03.04.2024).

69. Cheng, K. Biomimetic synthesis of chondroitin sulfate-analogue hydrogels for regulating osteogenic and chondrogenic differentiation of bone marrow mesenchymal stem cells/K. Cheng, Y. Zhu, D.Q. Wang// Mater Sci Eng C Mater Biol Appl. – 2020. – 117. – P.111368. – URL: <https://doi:10.1016/j.msec.2020.111368> (дата обращения: 03.04.2024).

70. Cheptanaru, O. Implant supported restoration in single-tooth replacement / O. Cheptanaru // The Moldovan Medical Journal. – 2018. – №1. – P. 55-62. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/implant-supported-restoration-in-single-tooth-replacement> (дата обращения: 12.04.2024).

71. Chevalier, X. Access to highly purified chondroitin sulfate for appropriate treatment of osteoarthritis: a review /X. Chevalier, T. Conrozier // Med Access @ Point Care. – 2017. – 1. – P.22. – URL: <https://doi.org/10.5301/maapoc.0000022> (дата обращения: 03.04.2024).

72. Dalago, H.R. Risk indicators for Peri-implantitis. A cross-sectional study with 916 implants/H.R. Dalago, G.S. Filho, M.A.P. Rodrigues, S. Renvert, M.A. Bianchini // Clin Oral Implants Res. – 2017. – 28(2). – P.144-150. – URL: <https://doi:10.1111/clr.12772> (дата обращения: 03.04.2024).

73. D'Ambrosio, F. Do systemic diseases and medications influence dental implant osseointegration and dental implant health? An umbrella review/ F. D'Ambrosio, A. Amato, A. Chiacchio [et al] // *Dent J (Basel)*. – 2023. – 11. – P.146. – URL: <https://doi.10.3390/dj11060146> (дата обращения: 03.04.2024).
74. Damsky, C.H. Signal transduction by integrin receptors for extracellular matrix: cooperative processing of extracellular information /C.H. Damsky, Z. Werb// *Current Opinion in Cell Biology*. – 1992. – 4(5). – P. 772–781. – URL: [https://doi:10.1016/0955-0674\(92\)90100-q](https://doi:10.1016/0955-0674(92)90100-q) (дата обращения: 03.04.2024).
75. Diaz-Suarez, L. An overview of modern concepts of complete rehabilitation of the arch using dental implants/L. Diaz-Suarez// *Reviewed*. – 2021. – URL: <https://doi:10.5772/open.99704> (дата обращения: 03.04.2024).
76. Di Francesco, F. The number of implants required to support a maxillary overdenture: a systematic review and meta-analysis / F. Di Francesco, G. De Marco, U.A. Gironi Carnevale, M. Lanza, A. Lanza//*J Prosthodont Res*. – 2019. – 63(1). – P.15–24. – URL: <https://doi:10.1016/j.jpor.2018.08.006> (дата обращения: 03.04.2024).
77. DivyaRani, V.V. Osseointegration of titanium implant is sensitive to specific nanostructure morphology/V.V. DivyaRani, L. Vinod-Kumar, V.C. Anitha[et al] // *Acta Biomaterialia*. – 2012. – 8(5). – P.1976-1989. – URL: <https://doi:10.1016/j.actbio.2012.01.021> (дата обращения: 03.04.2024).
78. Dudeck, J. Increased bone remodelling around titanium implants coated with chondroitin sulfate in ovariectomized rats/ J. Dudeck, S. Rehberg, R. Bernhardt [et al] // *Acta Biomater*. – 2014. – 10(6). – P.2855-2865. – URL: <https://doi:10.1016/j.actbio.2014.01.034> (дата обращения: 03.04.2024).
79. Eckert, S.E. Immediately Loaded Fixed Full-Arch Implant-Retained Prosthesis: Clinical Analysis When Using a Moderate Insertion Torque/ S.E. Eckert, G. Hueler, N. Sandler // *Int J Oral Maxillofac Implants*. – 2019. – 34(3). – P.737–744. – URL: <https://doi:10.11607/jomi.7193> (дата обращения: 03.04.2024).

80. Elias, C.N. Factors influencing the success of dental implants/C.N. Elias // Published, 2011. – URL: <https://doi:10.5772/18746> (дата обращения: 03.04.2024).
81. Eliaz, N. Calcium Phosphate Bioceramics: A Review of Their History, Structure, Properties, Coating Technologies and Biomedical Applications/N. Eliaz, N. Metoki // Review Materials (Basel). – 2017. – 24;10(4). – P.334. – URL: <https://doi:10.3390/ma10040334> (дата обращения: 03.04.2024).
82. Fang, X. Macrophages in the process of osseointegration around the implant and their regulatory strategies/ X. Fang, D. Sun, Y. Li [et al] // Connect Tissue Res. – 2024. – 65(1). – P.1-15. – URL: <https://doi:10.1080/03008207.2023.2300455> (дата обращения: 03.04.2024). 1.
83. Fatima, N. Role of X-Rays in Assessment of Bone Mineral Density—A Review/ N. Fatima, R. Tamilselvi, M.P. Beham// In book: Innovations in Electronics and Communication Engineering. – 2019. – P. 51-59. – URL: https://doi:10.1007/978-981-13-3765-9_6 (дата обращения: 03.04.2024).
84. Fayad, M.I. Prevalence and pattern of partial edentulism among dental patients attending College of Dentistry, Aljouf University, Saudi Arabia/ M.I. Fayad, M.N. Baig, A.M. Alruwaili//J Int Soc Prev Community Dent. – 2016. – 6(3). – P.187-191. – URL: <https://doi:10.4103/2231-0762.197189> (дата обращения: 03.04.2024).
85. Förster, Y. Surface modification of implants in long bone/ Y. Förster, C. Rentsch, W. Schneiders [et al] //Biomatter. – 2012. – 2(3). – P.149-157. – URL: <https://doi:10.4161/biom.21563> (дата обращения: 03.04.2024).
86. Gabriel, S. Osteointegration of dental implants and osteoporosis/ S. Gabriel, H.K. Mohammed, A.R. Sura, S. Anil //Reviewed. – 2021. – URL: <https://www.intechopen.com/chapters/78703#B34> (дата обращения: 03.04.2024).
87. Giacaman, R.A. Understanding dental caries as a non-communicable and behavioral disease: Management implications/R.A. Giacaman, C.E. Fernandez,

C. Munoz-Sandova // *Front. Oral. Health.* – 2022. – 3. – URL: <https://doi.org/10.3389/froh.2022.764479> (дата обращения: 03.04.2024).

88. Globus, R.K. Fibronectin is a survival factor for differentiated osteoblasts /R.K. Globus, S.B. Doty, J.C. Lull [et al] // *Journal of Cell Science.* – 1998. – 111(10). – P. 1385–1393. – URL: <https://doi:10.1242/jcs.111.10.1385> (дата обращения: 03.04.2024).

89. Gómez-Pedraza, A. Maxillofacial rehabilitation with Zygomatic implants in an oncologic patient: A case report / A. Gómez-Pedraza, V. González-Cardín, L. Díez-Suárez, M. Herrera-Villalva // *J Oral Maxillofac Surg.* – 2020. – 78(4). – P.547-556. – URL: <https://doi:10.1016/j.joms.2019.10.006> (дата обращения: 03.04.2024).

90. Graham, R. Bisphosphonates: the first 40 years/ R. Graham, G. Russell // *Review Bone.* – 2011. – 49(1). – P.2-19. – URL: <https://doi:10.1016/j.bone.2011.04.022> (дата обращения: 03.04.2024).

91. Guglielmotti, M.B. Research on implants and osseointegration/ M.B. Guglielmotti, D.G. Olmedo, R.L. Cabrini//*Periodontol 2000.* – 2019. – 79(1). – P.178-189. – URL: <https://doi:10.1111/prd.12254> (дата обращения: 03.04.2024).

92. Gutierrez, B. Adventism and selected factors of active aging in Colombia/ B. Gutierrez, A. Martinez, Y. Zulaga // *Ann Geriatrician, MD.* – 2024. – 28(1). – P.46-56. – URL: <https://doi:10.4235/agmr.23.0158> (дата обращения: 03.04.2024).

93. Hammouri, M.H. Dental implants osseointegration in patients with osteoporosis. RUDN / M.H. Hammouri, K.M. Salekh // *Journal of Medicine.* – 2022. – 26(4). – P.422-430. – URL: <https://doi:10.22363/2313-0245-2022-26-4-422-430IntroductionBone> (дата обращения: 03.04.2024).

94. Hämmerle, C.H.F. The etiology of hard- and soft-tissue deficiencies at dental implants: A narrative review/C.H.F. Hämmerle, D. Tarnow // *Review J Periodontol.* – 2018. – 89(1). – P.291-303. – URL: <https://doi:10.1002/OPEN.16-0810> (дата обращения: 03.04.2024).

95. Hériveaux, Y. Assessment of dental implant stability using resonance frequency analysis and quantitative ultrasound methods/ Y. Hériveaux, R. Veyron, M. Fraulob [et al] // J Prosthodont Res. – 2021. – 21;65(3). – P.421-427. – URL: https://doi:10.2186/jpg.JPG_D_20_00052 (дата обращения: 03.04.2024).
96. Hernández, G. Implant treatment in immunosuppressed renal transplant patients: a prospective case-controlled study/ G. Hernández, V. Paredes, R.M. López-Pintor [et al] // Clin Oral Implants Res. – 2019. – 30. – P.524-530. – URL: <https://doi:10.1111/clr.13437> (дата обращения: 03.04.2024).
97. Honvo, G. Efficacy of chondroitin sulfate in patients with knee osteoarthritis: a comprehensive meta-analysis exploring inconsistencies in randomized, placebo-controlled trials/ G. Honvo, O. Bruyère, A. Geerinck [et al] // Adv Ther. – 2019. – URL: <https://doi.org/10.1007/s12325-019-00921-w> (дата обращения: 03.04.2024).
98. Insua, A. Basis of bone metabolism around dental implants during osseointegration and peri-implant bone loss/ A. Insua, A. Monje, H.L. Wang, R.J. Miron // Review J Biomed Mater Res A. – 2017. – 105(7). – P.2075-2089. – URL: <https://doi:10.1002/jbm.a.3660> (дата обращения: 03.04.2024).
99. Jeyapalan, V. Partial Edentulism and its Correlation to Age, Gender, Socio-economic Status and Incidence of Various Kennedy's Classes- A Literature Review/V. Jeyapalan, C.S. Krishnan // Review J Clin Diagn Res. – 2015. – 9(6). – P.14-17. – URL: <https://doi:10.7860/JCDR/2015/13776.6124> (дата обращения: 03.04.2024).
100. Jiang, X. Association between diabetes and dental implant complications: a systematic review and meta-analysis/X. Jiang, Y. Zhu, Z. Liu [et al] // Acta Odontol Scand. – 2021. – 79(1). – P.9-18. – URL: <https://doi:10.1080/00016357.2020.1761031> (дата обращения: 03.04.2024).
101. Julkunen, L. Oral frailty among dentate and edentate older adults in long-term care/L. Julkunen, R. Saarela, H.M. Roitto [et al] // BMC Geriatr. – 2024.

– 11;24(1). – P.:48. – URL: <https://doi:10.1186/s12877-023-04605-7> (дата обращения: 03.04.2024).

102. Kellesarian, S.V. Does incorporating collagen and chondroitin sulfate matrix in implant surfaces enhance osseointegration? A systematic review and meta-analysis/ S.V. Kellesarian, V.R. Malignaggi, T.V. Kellesarian, A.H. Bashir, F. Javed //Int J Oral Maxillofac Surg. – 2018. – 47(2). – P.241-251. – URL: doi:10.1016/j.ijom.2017.10.010 (дата обращения: 03.04.2024).

103. Koh, R.U. Immediate implant placement: positives and negatives/ R.U. Koh, I. Rudek, H.L.Wang //Implant Dent. – 2010. – 19(2). – P.98-108. – URL: <https://doi:10.1097/ID.0b013e3181d47eaf> (дата обращения: 03.04.2024).

104. Korn, P. Chondroitin sulfate and sulfated hyaluronan-containing collagen coatings of titanium implants influence peri-implant bone formation in a minipig model/ P. Korn, M.C. Schulz, V. Hintze [et al] // J Biomed Mater Res A. – 2014. – 102(7). – P.2334-2344. – URL: <https://doi:10.1002/jbm.a.34913> (дата обращения: 03.04.2024).

105. Korsch, M. Evaluation of the surgical and prosthetic success of All-on-4 restorations: a retrospective cohort study of provisional vs. definitive immediate restorations/ M. Korsch, W. Walther, M. Hannig, A. Bartoli //Int J Implant Dent. – 2021. – 31;7(1). – P.48. – URL: <https://doi:10.1186/s40729-021-00330-1> (дата обращения: 03.04.2024).

106. Last, K.S. Monitoring of IMZ titanium endosseous dental implants by glycosaminoglycan analysis of peri-implant sulcus fluid /K.S. Last, S. Smith, N. Pender // Comparative Study Int J Oral Maxillofac Implants. – 1995. – 10(1). – P.58-66.

107. Levy, D. A Comparison of Radiographic Bone Height and Probing Attachment Level Measurements Adjacent to Porous-Coated Dental Implants in Humans/ D. Levy, D. Deporter, M. Pharoah// The International journal of oral & maxillofacial implants. – 1997. – 12(4). – P.541-546. – URL:

<https://www.researchgate.net/publication/13946614> (дата обращения: 03.04.2024).

108. Li, Y. Selenomethionine protects oxidative-stress-damaged bone-marrow-derived mesenchymal stem cells via an antioxidant effect and the PTEN/PI3K/AKT pathway/Y. Li, Y. He, G. Chen [et al] // *Exp Cell Res.* – 2021. – 15;408(2). – P.112864. – URL: <https://doi:10.1016/j.yexcr.2021.112864> (дата обращения: 03.04.2024).

109. Liu, Y. Role of implants surface modification in osseointegration: a systematic review //Y. Liu, B. Rath, M. Tingart, J. Eschweiler // *J Biomed Mater Res A.* – 2020. – 108(3). – P.470–484. – URL: <https://doi:10.1002/jbm.a.36829> (дата обращения: 03.04.2024).

110. Lombardi, T. Factors Influencing Early Marginal Bone Loss around Dental Implants Positioned Subcrestally: A Multicenter Prospective Clinical Study/T. Lombardi, F. Berton, S. Salgarello [et al]// *J Clin Med.* – 2019. – 4;8(8). – P.1168. <https://doi:10.3390/jcm8081168> (дата обращения: 03.04.2024).

111. Luo, J.D. The effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on the osteogenic activity in osseointegration: a systematic review/J.D. Luo, C. Miller, T. Jirjis, M. Nasir, D. Sharma // *International Journal of Implant Dentistry.* – 2018. – 4 (30). – URL: <https://journalimplantdent.springeropen.com/articles/10.1186/s40729-018-0141-7> (дата обращения: 03.04.2024).

112. Marin, A. The history of dental biomaterials: biocompatibility, durability and unresolved issues/A. Marin//*Scientific Heritage.* – 2023. – 11(207). – URL: <https://heritagesciencejournal.springeropen.com/articles/10.1186/s40494-023-01046-8> (дата обращения: 03.04.2024).

113. Mendes, G.C.B. Dental Implants Can Facilitate Orthognathic Surgery in a Patient With Severe Maxillary Atrophy/G.C.B. Mendes, C. Laskarides, E.A. Ayub, P.D. Ribeiro-Junior // *Case Reports J Oral Maxillofac Surg.* – 2019. – 77(4). – P.730-739. – URL: <https://doi:10.1016/j.joms.2018.11.004> (дата обращения: 03.04.2024).

114. Mohammadi, A. Effects of Drugs and Chemotherapeutic Agents on Dental Implant Osseointegration: Narrative Review/A. Mohammadi, N.R. Dehkordi, S. Mahmoudi // *Curr Prev Clin Exp Pharmacol.* – 2022. – 7. – URL: <https://doi:10.2174/2772432817666220607114559> (дата обращения: 03.04.2024).
115. Mori, G. Implant-supported prostheses in patient with Sjögren's syndrome: Clinical report with 3-year follow-up / G. Mori, T. Kobayashi, T. Ito, Y. Yajima// *Bull Tokyo Dent Coll.* – 2018. – 59(3). – P.201-206. – URL: <https://doi:10.2209/tdcpublication.2017-0036> (дата обращения: 03.04.2024).
116. Moursi, A.M. Fibronectin regulates calvarial osteoblast differentiation/ A.M. Moursi, C.H. Damsky, J. Lull [et al] // *Journal of Cell Science.* – 1996. – 109(6). – P. 1369–1380. – URL: <https://doi:10.1242/jcs.109.6.1369> (дата обращения: 03.04.2024).
117. Muller, F. What are the prevalence and incidence of tooth lost in the adult and elderly population in Europe?/F. Muller, M. Navarro, G. Karlsson// *Review Clean Oral Implants Research.* – 2007. – 18(3). – P.2-14. – URL: <https://doi:10.1111/j.1600-0501.2007.01459.x> (дата обращения: 03.04.2024).
118. Newbrun, E. Indices to measure gingival bleeding/E. Newbrun // *Review J Periodontol.* – 1996. – 67(6). – P.555-561. – URL: <https://doi:10.1902/jor.1996.67.6.555> (дата обращения: 03.04.2024).
119. Oh, S. Deep learning-based prediction of osseointegration for dental implant using plain radiography/ S. Oh, Y.J. Kim, J. Kim [et al] // *BMC Oral Health.* – 2023. – 8;23(1). – P.208. – URL: <https://doi:10.1186/s12903-023-02921-3> (дата обращения: 03.04.2024).
120. Okazaki, J. Disaccharide analysis of chondroitin sulfate in peri-implant sulcus fluid from dental implants/ J. Okazaki, Y. Gonda, A. Kamada // *Eur J Oral Sci.* – 1996. – 104. – P.141-143.
121. Pal, D. Chondroitin: a natural biomarker with immense biomedical applications/D. Pal, S. Saha// *RSC Advances.* – 2019. – 48. – URL:

<https://pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/2019/ra/c9ra05546k> (дата обращения: 03.04.2024).

122. Palmieri, L. The metabolic rate of exogenous chondroitin sulfate in experimental animals/L. Palmieri, L. Giovannini // The purpose of the study. – 1990. – 40(3). – P.319-323.

123. Pandey, C. Contemporary Concepts in Osseointegration of Dental Implants: A Review/ C. Pandey, D. Rokaya, B.P. Bhattarai //Biomed Res Int. – 2022. – 14. – P.6170452. – URL: <https://doi:10.1155/2022/6170452> (дата обращения: 03.04.2024).

124. Plonka, A.B. Decision Tree for Vertical Ridge Augmentation / A.B. Plonka, I.A. Urban, H.L. Wang//Int J Periodontics Restorative Dent. – 2018. – 38(2). – P.269-275. – URL: <https://doi:10.11607/prd.3280> (дата обращения: 03.04.2024).

125. Perkas, S. The effect of tooth loss on the morphometric characteristics of the upper jaw/ S. Perkas, N. Voivode//Acta Stomatol Covers. – 1991. – 25(4). – P.199-205.

126. Perrault, L. Regression from prediabetes to normal glucose regulation and the prevalence of microvascular diseases in the study of the results of the diabetes prevention Program (DPPOS) / L. Perrault et al. //Diabetes treatment. – 2019. – 42. – P.1809-1815. – URL: <https://doi.org/10.2337/dc19-0244> (дата обращения: 03.04.2024).

127. Pinto, T.S. Nano hydroxyapatite-Blasted Bioactive Surface Drives Shear-Stressed Endothelial Cell Growth and Angiogenesis/ T.S. Pinto, B.R. Martins, M.R. Ferreira, F. Bezerra, W.F.Zambuzzi //Biomed Res Int. – 2022. – 23. – P.1433221. – URL: <https://doi:10.1155/2022/1433221> (дата обращения: 03.04.2024).

128. Pjetursson, B.E. Improvements in implant dentistry over the last decade: comparison of survival and complication rates in older and newer publications / B.E. Pjetursson, A.G. Asgeirsson, M. Zwahlen, I. Sailer// Int J Oral

Maxillofac Implants. – 2014. – 29(1). – P.308–324. – URL: <https://doi:10.11607/jomi.2014suppl.g5.2> (дата обращения: 03.04.2024).

129. Prikupe, D.V. Noninvasive Digital Method for Determining Inflammation after Dental Implantation/ D.V. Prikupe, V.F. Prikuls, V.I. Kukushkin // Biophysica. – 2022. – 2(4). – P.412-416. – URL: <https://doi:10.3390/biophysica2040036> (дата обращения: 03.04.2024).

130. Puleo, D.A. Understanding and controlling the bone-implant interface/ D.A. Puleo, A. Nanci //Biomaterials. – 1999. – 20(23-24). – P. 2311–2321. – URL: [https://doi:10.1016/s0142-9612\(99\)00160-x](https://doi:10.1016/s0142-9612(99)00160-x) (дата обращения: 03.04.2024).

131. Rammelt, S. Coating of titanium implants with collagen, RGD peptide and chondroitin sulfate/S. Rammelt, T. Alert, S. Bierbaum [et al] // Biomaterials. – 2006. – 27(32). – P.5561-5571. – URL: <https://doi:10.1016/j.biomaterials.2006.06.034> (дата обращения: 03.04.2024).

132. Rammelt, S. In vivo effects of coating loaded and unloaded Ti implants with collagen, chondroitin sulfate, and hydroxyapatite in the sheep tibia/ S. Rammelt, C. Heck, R. Bernhardt [et al] //J Orthop Res. – 2007. – 25(8). – P.1052-1061. – URL: <https://doi:10.1002/joc.20403> дата обращения: 03.04.2024).

133. Ratner, B.D. Biomaterials: where we have been and where we are going /B.D. Ratner, S.J. Bryant//Annual Review of Biomedical Engineering. – 2004. – 6 (1). – P. 41–75. – URL: <https://doi:10.1146/annurev.bioeng.6.040803.140027> (дата обращения: 03.04.2024).

134. Rehman, M.S.U. Oral health related quality of life of patients after implant treatment: a prospective cohort study in a private dental practice/ M.S.U. Rehman/ International Journal of Medical and Biomedical Studies. – 2019. – 3(4). – URL: <https://doi:10.32553/ijmbs.v3i4.193> (дата обращения: 03.04.2024).

135. Register, J.Y. Highly purified chondroitin sulfate: a literature review on clinical efficacy and pharmacoeconomic aspects in osteoarthritis treatment/J.Y. Register, N. Veronese //Review Aging Clin Exp Res. – 2021. – 33(1). – P.:37-47. – URL: <https://doi:10.1007/s40520-020-01643-8> (дата обращения: 03.04.2024).

136. Reich KM, Huber CD, Lippnig WR, Ulm C, Watzek G, Tangl S. Atrophy of the residual alveolar ridge following tooth loss in an historical population. *Oral Dis.* 2011 Jan;17(1):33-44. URL: <https://doi:10.1111/j.1601-0825.2010.01699.x> (дата обращения: 03.04.2024).
137. Rupp, F. Surface characteristics of dental implants: a review/F. Rupp, L. Liang, J. Geis-Gerstorfer, L. Scheideler, F. Hüttig // *Dent Mater.* – 2018. – 34(1). – P.40–57. – URL: <https://doi:10.1016/j.dental.2017.09.007> (дата обращения: 03.04.2024).
138. Russell, R.G. Bisphosphonates: mode of action and pharmacology/R.G. Russell // *Pediatrics.* – 2007. – 119(2). – P.150-162. – URL: <https://doi:10.1542/peds.2006-2023H> (дата обращения: 03.04.2024).
139. Saghiri, M.A. Current technology for identifying dental implants: a narrative review/M.A. Saghiri, P. Freag, A. Fakhrzadeh, J. Reid// *Springeropen Review.* – 2021. – URL: <https://bnrc.springeropen.com/articles/10.1186/s42269-020-00471-0> (дата обращения: 03.04.2024).
140. Sahiner, M. Polyelectrolyte Chondroitin Sulfate Microgels as a Carrier Material for Rosmarinic Acid and Their Antioxidant Ability/M. Sahiner, S.S. Suner, A.S. Yilmaz, N. Sahiner // *Polymers (Basel).* – 2022. – 14;14(20). – P.4324. – URL: <https://doi:10.3390/polym14204324> (дата обращения: 03.04.2024).
141. Samara, W. Dental Implant Placement in Medically Compromised Patients: A Literature Review / W. Samara, O. Moztarzadeh, L. Hauer [et al] // *Cureus.* – 2024. – 16(2). – P.54199. – URL: <https://doi:10.7759/cureus.54199> (дата обращения: 03.04.2024).
142. Sanfilippo, F. Osteoporosis: the effect on bone resorption of the upper jaw and therapeutic possibilities with the help of prosthetics on implants - a review of the literature and clinical considerations/ F. Sanfilippo, A.E. Bianchi // *Journal of Periodontology and Restorative Dent.* – 2003. – 23(5). – P.447-457.
143. Sato, Y. Device for easily measuring of the torque of an implant hand driver/Y. Sato, T. Sava, K. Set// *Technical note.* – 2016. – URL:

<https://springerplus.springeropen.com/articles/10.1186/s40064-016-3071-y> (дата обращения: 03.04.2024).

144. Schwarz, M.S. Computed tomography in dental implantation surgery/M.S. Schwarz, S.L. Rothman, N. Chafetz, M. Rhodes //Review Dent Clin North Am. – 1989. – 33(4). – P.555-597.

145. Schwarz, F. It is all about period-implant tissue health/ F. Schwarz, A. Ramanauskaite // Periodontol 2000. – 2022. – 88(1). – P.9-12. – URL: <https://doi:10.1111/prd.12407> (дата обращения: 03.04.2024).

146. Schwarz, F. Peri-implantitis /F. Schwarz, J. Derks, A. Monje, H.L. Wang //J Clin Periodontol. – 2018. – 45(20). – P.246–266. – URL: <https://doi:10.1111/jcpre.12954> (дата обращения: 03.04.2024).

147. Semenza, G.L. HIF-1 and mechanisms of hypoxia sensing / G.L. Semenza// Curr Opin Cell Biol. – 2001. – 13(2). – P.167–171. – URL: [https://doi:10.1016/s0955-0674\(00\)00194-0](https://doi:10.1016/s0955-0674(00)00194-0) (дата обращения: 03.04.2024).

148. Sereda, G. Pre-treatment of dancing with chondroitin sulfate or L-arginine modulates dentin tubule occlusion by toothpaste components/ G. Sereda, S. Saedi // Am J Dent. – 2019. – 32(2). – P.81-88. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31094142/> (дата обращения: 03.04.2024).

149. Shard, A.G. Biocompatibility and the efficacy of medical implants/A.G. Shard, P.E. Tomlins //Regenerative Medicine. – 2006. – 1(6). – P. 789–800. – URL: <https://doi:10.2217/17460751.1.6.789> (дата обращения: 03.04.2024).

150. Shavlovskaya, O.A. Chondroitin sulfate injection in neurological practice/ O.A. Shavlovskaya, S.L. Kuznetsov // The Neurol Psychiatrist Named After S. S. Korsakov. – 2019. – 119(5). – P.126-133. – URL: <https://doi:10.17116/jnevro2019119051126> (дата обращения: 03.04.2024).

151. Shavlovskaya, O.A. Chondroitin sulfate role in the complex rehabilitation of elderly people with chronic pain syndrome/ O.A. Shavlovskaya, A.N. Razumov, I.A. Bokova, N.I. Shavlovskiy, Y.D. Yukhnovskaya//Vopr Kurortol

Fizioter Lech Fiz Kult. – 2021. – 98(1). – P.71-78. – URL: <https://doi:10.17116/kurort20219801171> (дата обращения: 03.04.2024).

152. Shi, S. Construction and performance of exendin-4-loaded chitosan-PLUS microspheres for enhancing implant osseointegration in type 2 diabetic rats/ S. Shi, S. Song, X. Liu [et al] //Deliv's friend. – 2022. – 29 (1). – P. 548–560. – URL: <https://doi:10.1080/10717544.2022.2036873> (дата обращения: 03.04.2024).

153. Sgairin, M.G. A comparative assessment of dental implant failures among healthy and well—controlled patients with diabetes mellitus is a 3-year retrospective study/ M.G. Sgairin, // International public health. – 2020. – URL: <https://doi.org/10.3390/ijerph17145253> (дата обращения: 03.04.2024).

154. Silva Junior, M.F. Correction: Risk factors for tooth loss in adults: A population-based prospective cohort study / M.F. Silva Junior Batista, M.J. de Sousa// Plos one. – 2019.- 14(12). – P.0226794. – URL: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0226794> (дата обращения: 03.04.2024).

155. Singh, R.K. Concept of all on four for dental implants: A review/ R.K. Singh, S. Sharma, K. Sultan//IP International Journal of Maxillofacial Imaging. – 2021. – 6(4). – P.93-96. – URL: <https://doi:10.18231/j.iji.2020.023> (дата обращения: 03.04.2024).

156. Song, S. HIF-1 α increases the osteogenic capacity of ADSCs by coupling angiogenesis and osteogenesis via the HIF-1 α /VEGF/AKT/mTOR signaling pathway/ S. Song, G. Zhang, X. Chen [et al] //J Nanobiotechnology. – 2023. – 7;21(1). – P.257. – URL: <https://doi:10.1186/s12951-023-02020-z> (дата обращения: 03.04.2024).

157. Spinato, S. Biological width establishment around dental implants is influenced by abutment height irrespective of vertical mucosal thickness: A cluster randomized controlled trial / S. Spinato, C. Stacchi, T. Lombardi [et al] // Clin Oral Implants Res. – 2019. – 30(7). – P.649-659. – URL: <https://doi:10.1111/clr.13450> (дата обращения: 03.04.2024).

158. Suner, S.S. Physically Crosslinked Chondroitin Sulfate (CS)-Metal Ion (M: Fe(III), Gd(III), Zn(II), and Cu(II)) Particles for Versatile Applications and Their Biosafety/ S.S. Sumner, M. Sahiner, E. Umut [et al] // *Pharmaceuticals (Basel)*. – 2023. – 23;16(4). – P.483. – URL: <https://doi:10.3390/ph16040483> (дата обращения: 03.04.2024).

159. Taghsimi, K. Area of Hyperdense Jaw Lesions: A Narrative Review/ K. Taghsimi, A.V. Vasiliev, V.S. Kuznetsova, A.V. Galtsova// *Dentistry Journal*. – 2022. – 10(6). – P.107. – URL: <https://doi:10.3390/dj10060107> (дата обращения: 03.04.2024).

160. Torrejon-Maya, A. Patients with Thyroid Disorder, a Contraindication for Dental Implants? A Systematic Review/A. Torrejon-Maya, K. Izquierdo-Gomez, M. Perez-Sayans [et al] // *Review J Wedge Honey*. – 2022. – 25;11(9). – P.2399. – URL: <https://doi:10.3390/jcm11092399> (дата обращения: 03.04.2024).

161. Trindade, R. The reaction of a foreign body to biomaterials: on the mechanisms of accumulation and violation of osseointegration/ R. Trindade, T. Albrektsson, P. Tengvall, A. Wennerberg // *Wedge Implant*. – 2016. – 18(1). – P.192-203. – URL: <https://doi:10.1111/cid.12274>.

162. Trindade, R. Osseointegration and foreign body reaction: Titanium implants activate the immune system and suppress bone resorption during the first 4 weeks after implantation/ R. Trindade, T. Albrektsson, S. Galli // *Clin Implant Dent Relat Res*. – 2018. – 20(1). – P.82–91. – URL: <https://doi:10.1111/cid.12578> (дата обращения: 03.04.2024).

163. Utoh, E. Analysis of hyaluronic acid in human gingival crevicular fluid using high-performance liquid chromatography/E. Utoh, J. Okazaki, Y. Gonda// *J Osaka Dent Univ*. – 1998. – 32(1). – P.1-7.

164. Varshosaz, J. Preparation and in vitro evaluation of novel cross-linked chondroitin sulphate nanoparticles by aluminium ions for encapsulation of green tea flavonoids / J. Varshosaz, H. Asefi, B. Hashemi-Beni, S. Ghaffari, A. Davoudi // *IET*

Nanobiotechnol. – 2018. – 12(6). – P.757-763. – URL: <https://doi:10.1049/iet-nbt.2017.0298> (дата обращения: 03.04.2024).

165. Vinnakota, D.N. Effect of proton pump inhibitors on dental implants: A systematic review and meta-analysis/ D.N. Vinnakota, R. Kamatham // J Indian Prosthodont Soc. – 2020. – 20(3). – P.228-236. – URL: https://doi:10.4103/jips.jips_283_19 (дата обращения: 03.04.2024).

166. Wagner, J. Systematic review on diabetes mellitus and dental implants: an update/J. Wagner, J.H. Spille, J. Wiltfang, H. Naujokat // Review Int J Implant Dent. – 2022. – 3;8(1). – P.1. – URL: <https://doi:10.1186/s40729-021-00399-8> (дата обращения: 03.04.2024).

167. Wang, T. Engineering immunomodulatory and osteoinductive implant surfaces via mussel adhesion-mediated ion coordination and molecular clicking /T. Wang, J. Bai, M. Lu [et al] // Nat Commun. – 2022. – 13(1). – P.160. <https://doi:10.1038/s41467-021-27816-1> (дата обращения: 03.04.2024).

168. Wang, X. Polarization of macrophages during aseptic bone resorption around dental implants caused by titanium particles in a marine model/ X. Wang, Y. Li, Feng, H. Cheng [et al] // Periodontological Research. – 2019. – 54(4). – P.329-338. – URL: <https://doi:10.1111/jre.12633> (дата обращения: 03.04.2024).

169. Wang, Y. Microgels in biomaterials and nanomedicine/ Y. Wang, L. Guo, S. Dong [et al] // Adv Colloid Interface Sci. – 2019. – 266. – P.1-20. – URL: <https://doi:10.1016/j.cis.2019.01.005> (дата обращения: 03.04.2024)

170. Wilson, C.J. Mediation of biomaterial-cell interactions by adsorbed proteins: a review /C.J. Wilson, R.E. Clegg, D.I. Leavesley, M.J. Pearcy// Tissue Engineering,. – 2005. – 11(1-2). – P. 1–18. – URL: <https://doi:10.1089/ten.2005.11.1> (дата обращения: 03.04.2024).

171. Zaidi, M. Skeletal remodeling in health and disease/M. Zaidi// Review Nat Med. – 2007. – 13(7). – P.791-801. – URL: <https://doi:10.1038/nm1593> (дата обращения: 03.04.2024).

172. Zhao, B. Influence of Simvastatin-Strontium-Hydroxyapatite Coated Implant Formed by Micro-Arc Oxidation and Immersion Method on Osteointegration in Osteoporotic Rabbits /B. Zhao, X. Li, H. Xu //Int J Nanomedicine. – 2020. – 15. – P. 1797-1807. – URL: <https://doi:10.2147/IJN.S244815> (дата обращения: 03.04.2024).

173. Zhao, J. Research progress in the function of monocyte/macrophage-lineage origin cells in the peri-implant osseointegration interface/ J. Zhao, X. Huang //Zhonghua KouQiang YiXue ZaZhi. – 2018. – 9;53(1). – P.66-70. – URL: <https://doi:10.3760/cma.j.issn.1002-0098.2018.01.014> (дата обращения: 03.04.2024).

174. Zhou, Y.F. Evaluation of the 5-year clinical restoration effect of implants retained complete overdenture with Locator attachments in 48 patients/Y.F. Zhou, X. Yang, H. Zhang, Z.Y. Zhang, Q. Chen// Shanghai Kou Qiang Yi Xue. – 2024. – 33(1). – P.90-96. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38583032/> (дата обращения: 03.04.2024).

175. Zidrou, C. The effect of drugs on implant osseointegration- A narrative review/ C. Zidrou, A. Kapetanou, S. Rizou //Injury. – 2023. – 54(8). – P.110888. – URL: <https://doi:10.1016/j.injury.2023.110888> (дата обращения: 03.04.2024).

176. Zix, J. Measurement of dental implant stability by resonance frequency analysis and damping capacity assessment: Comparison of both techniques in a clinical trial / J. Zix, S. Hug, G. Kessler-Liechti, R. Mericske-Stern // Int J Oral Maxillofac Implants. – 2008. – 23. – P.525–530. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18700378/> (дата обращения: 03.04.2024).

177. Yang, C. HIF-1: structure, biology and natural modulators/ C. Yang, Z.F. Zhong, S.P. Wang [et al] // Chin J Nat Med. – 2021. – 19(7). – P.521–527. – URL: [https://doi:10.1016/S1875-5364\(21\)60051-1](https://doi:10.1016/S1875-5364(21)60051-1) (дата обращения: 03.04.2024).

178. Ye, J. NGF-CS/HA-coating composite titanium facilitates the differentiation of bone marrow mesenchymal stem cells into osteoblast and neural cells/ J. Ye, P. Gong//Biochem Biophys Res Commun. – 2020. – 531(3). – P.290–

296. – URL: <https://doi:10.1016/j.bbrc.2020.06.158> (дата обращения: 03.04.2024).

179. Ye, J. Nerve growth factor-chondroitin sulfate/hydroxyapatite-coating composite implant induces early osseointegration and nerve regeneration of peri-implant tissues in Beagle dogs/ J. Ye, B. Huang, P. Gang//J Orthop Surg Res. – 2021. – 13;16(1). – P.51. – URL: <https://doi:10.1186/s13018-020-02177-5> (дата обращения: 03.04.2024).

180. Yu, M. Surface hydroxyl groups regulate the osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells on titanium and tantalum metals/ M. Yu, J. Gong, Y. Zhou [et al] // J Mater Chem B. – 2017. – 7;5(21). – P.3955-3963. – URL: <https://doi:10.1039/c7tb00111h> (дата обращения: 03.04.2024).

181. Yu, R.Q. Effects of bisphosphonates on osseointegration of dental implants in rabbit model / R.Q. Yu, J.Y. Wang, N.J. Rao [et al] //Biomed Res Int. – 2021. – P. 6689564. – URL: <https://doi:10.1155/2021/6689564> (дата обращения: 03.04.2024).