

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования «Белгородский государственный национальный
исследовательский университет» (НИУ «БелГУ»)

На правах рукописи

Чуева Александра Александровна

**РАЗРАБОТКА ОСТЕОПЛАСТИЧЕСКОГО ПАСТООБРАЗНОГО
МАТЕРИАЛА НА ОСНОВЕ ВЫСОКООЧИЩЕННОГО КОСТНОГО
КОЛЛАГЕНА ДЛЯ ЗАМЕЩЕНИЯ ДЕФЕКТОВ КОСТНОЙ ТКАНИ В
СТОМАТОЛОГИИ И ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ХИРУРГИИ**

3.1.7. Стоматология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
Иванов Сергей Юрьевич,
член-корреспондент РАН,
доктор медицинских наук, профессор

Белгород – 2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	12
1.1. Костная пластика в хирургической стоматологии: история развития, основные подходы.....	12
1.2. Обзор рынка традиционных остеопластических материалов и особенности их применения.....	18
1.3. Вопрос применения коллагеновых мембран для направленной костной регенерации.....	29
1.4. Современные остеопластические материала и методики костной пластики: опыты и клинические исследования	36
1.5. Необходимость создания пастообразного остеопластического материала	38
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	40
2.1. Дизайн экспериментальных исследований	41
2.1.1. Электронная микроскопия	42
2.1.2. Токсикологические исследования.....	42
2.1.3. Исследования на экспериментальных животных	45
2.1.4. Гистологические методы исследования	48
2.2. Клинические исследования	50
2.2.1. Общая характеристика пациентов.....	50
2.2.2. Методы клинико-лабораторного обследования пациентов	52
2.2.2.1. Метод клинической оценки пациентов после операции	53
2.2.2.2. Лучевые методы обследования.....	54
2.2.3 Методы оперативных вмешательств.....	55
2.2.3.1. Операция: синус-лифтинг с реконструкцией альвеолярного отростка верхней челюсти.....	56

2.2.3.2. Операция: синус-лифтинг с реконструкцией альвеолярного отростка верхней челюсти с одномоментной имплантацией	58
2.3. Методы статистической обработки.....	61
ГЛАВА 3. РАЗРАБОТКА ОТЕЧЕСВЕННОГО БИОКОМПОЗИТНОГО МАТЕРИАЛА В ВИДЕ ПАСТЫ	62
3.1. Разработка и получение остеопластической пасты	62
3.2. Результаты электронной микроскопии	65
3.3. Результаты токсикологических исследований	68
3.4. Результаты эксперимента по имплантации материала в критический дефект черепа крыс	72
3.5. Результаты гистологических испытаний	75
ГЛАВА 4. ВНЕДРЕНИЕ В КЛИНИЧЕСКУЮ ПРАКТИКУ И ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ РАЗРАБОТАННОГО БИОКОМПОЗИТНОГО МАТЕРИАЛА	78
4.1. Результаты использования разработанного биоконпозиционного материала при проведении операции синус-лифтинг с реконструкцией АОВЧ (группа 1).....	78
4.2. Результаты использования разработанного биоконпозиционного материала при проведении операции синус-лифтинг с реконструкцией АОВЧ и одномоментной установкой дентальных имплантатов (группа 2).....	87
ГЛАВА 5. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ И ЗАКЛЮЧЕНИЕ	103
ВЫВОДЫ.....	117
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	119
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	120
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	121

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

По данным Всемирной организации здравоохранения на данный момент в Европейском регионе ВОЗ, который включает страны Евросоюза, Балканского региона, Россию и все страны бывшего СССР, 50,1% людей имеют те или иные заболевания полости рта, а 25,2% людей (примерно 88 миллионов человек от 20 лет) потеряли как минимум один зуб (*Tracking universal health coverage 2023*). Несмотря на достижения профилактической стоматологии и общую тенденцию к увеличению в процентном соотношении количества профилактических мероприятий на рынке стоматологических услуг, актуальными остаются и в обозримой перспективе будут оставаться хирургические услуги, в т.ч. имплантация.

Дентальная имплантация на сегодняшний день является самым эффективным методом лечения адентии, притом это утверждение справедливо как для случаев одномоментного удаления зуба и постановки имплантата, так и для тех ситуаций, когда между удалением и имплантацией проходит значительное время. Кроме того, дентальная имплантация подходит как для восстановления отдельных элементов зубного ряда, так и для постановки конструкций типа ALL-ON-4 и ALL-ON-6, когда большая ортопедическая конструкция, замещающая все зубы или большую их часть, фиксируется на четырёх или шести имплантатах на каждой из челюстей [19; 29; 32; 68]. В пользу дентальной имплантации, как ведущего метода лечения адентии, говорит и достаточно короткий перечень строгих противопоказаний к проведению таких операций [30]. Вместе с тем, такой способ реабилитации пациентов с частичной или полной потерей зубов, несмотря на свою высокую эффективность, широкую распространённость и весомые преимущества, имеет ряд недостатков, широко описанных в научной литературе [68].

Основной задачей врача-стоматолога-хирурга (имплантолога) в период, предшествующий основной операции по постановке имплантата, является лечение атрофии костной ткани [87]. Такое состояние возникает, как правило, в

случаях, если имплантация является не одномоментной, а производится через некоторое время после удаления зуба [51]. Согласно отдельным исследованиям, за период до 18 месяцев после удаления зуба в этой зоне происходит потеря до 2/3 объёма костной ткани, при этом потеря 4/9 части костного объёма происходит в первые 2-4 месяца после удаления [55].

Восстановление костной ткани производится посредством устранения дефицита объёма кости, при этом в части случаев (до 30%) возможна одномоментная реконструкция непосредственно в ходе имплантации, хотя в большинстве случаев такую операцию необходимо проводить заранее с последующим отслеживанием результата посредством рентгенологических исследований [21].

Степень разработанности темы исследования

Современная медицина предлагает широкий спектр подходов к костной пластике, дифференцируемых исследователями на те, которые можно условно назвать «регенерационными» (т.е. целью которых является воздействие на клетку) и те, которые называют «заместительными» (направленными на восстановление прежде всего механической функциональности кости) [72; 59; 82]. Однако можно с уверенностью утверждать, что ряд применяемых в современной имплантологии технологий остеопластики сочетает в себе оба подхода, – ярким примером тому является «одномоментная регенерация», упомянутая выше [80]. В числе регенеративных подходов в костной пластике, наиболее известными и применяемыми являются подходы, при которых активно используются аутогенные (трансплантация собственной кости пациента), аллогенные (изготовленные из кости другого человека) и ксеногенные (использование кости животного) материалы. Помимо этого, применяются и синтетические препараты, созданные искусственно [57; 40; 41].

Среди ксеногенных аугментатов, которые доминируют на рынке остеопластических материалов, наиболее часто используемыми являются препараты в форме блоков и крошки. Они отвечают основной цели применения препаратов для костной пластики, а именно – активизируют регенеративные

процессы и приводят к формированию полноценной кости, способной выдерживать необходимые нагрузки [81]. При этом их применение связано с рядом трудностей и неудобств как для врача-стоматолога, так и для пациента – непосредственно в ходе операции, а также период реабилитации [58]. Использование традиционных материалов для костной пластики сопряжено с рядом дополнительных действий для стоматолога и ассистента, что увеличивает время и уменьшает эффективность операции [37]. Так использование блоков затруднено тем, что перед помещением в дефект их нужно подготовить по размеру и форме, а использование крошки осложнено тем, что она имеет сыпучую структуру, и её сложно удержать в дефекте во время зашивания лоскута слизистой (кроме того, и крошка, и блоки требуют смачивания кровью или физраствором) [12]. При этом стоматологи-хирурги и имплантологи испытывают большую потребность в применении таких материалов, несмотря на все их недостатки, поскольку без них невозможно провести ряд важнейших манипуляций. В их числе – заполнение дефектов после удаления кисты, резекции корня, при проведении операции по наращиванию кости верхней челюсти (синус-лифтинге), операций, связанных с удалением зубов и последующим заполнением лунок, работа с перфорацией гайморовой пазухи и др. [53; 69].

В этой связи представляет интерес создание такого остеопластического материала, который с одной стороны соответствовал бы тем строгим требованиям к препаратам для костной пластики, которые задаёт современная стоматология, а с другой стороны – отвечал бы потребностям стоматологов в удобном для применения препарате, механические и биологические свойства которого упрощали бы работу врача-стоматолога, что в свою очередь сокращало бы время проведения имплантологических манипуляций и реабилитационный период [34]. Перспективным материалом в этом плане представляется остеопластический материал в форме пасты, разработка и внедрение которого позволят решить отдельные указанные выше проблемы. В данной научной работе планируется проведение исследований эффективности такого препарата для аугментации лунок удалённого зуба, проведения синус-лифтинга и иных остеопластических

манипуляций в клинических условиях [92]. Кроме того, такой материал был бы первой в России пастой полностью отечественного производства, что значительно уменьшило бы возможные затраты врачей-стоматологов на проведение операций по аугментации.

Цель исследования

Разработка и внедрение нового отечественного стоматологического остеопластического пастообразного материала на основе высокоочищенного костного коллагена для повышения эффективности хирургических вмешательств при устранении дефектов костной ткани в челюстно-лицевой области.

Задачи исследования

1. Провести анализ методов устранения дефектов (дефицита) костной ткани при имплантологическом лечении, изучить рынок современных остеопластических материалов.
2. Предложить состав и технологию получения нового отечественного стоматологического остеопластического пастообразного материала на основе высокоочищенного костного коллагена;
3. Провести физико-химические, физико-механические и токсикологические исследования разработанного остеопластического пастообразного материала.
4. Изучить в эксперименте биосовместимость и оценить эффективность применения нового отечественного стоматологического остеопластического материала при устранении дефектов костной ткани в челюстно-лицевой области.

Научная новизна

1. Разработан новый отечественный остеопластический ксеногенный пастообразный материал на основе высокоочищенного костного коллагена для устранения дефектов альвеолярной кости. Получен патент на изобретение № 2824989, а также регистрационное удостоверение № ФСР 2010/08031.
2. Впервые проведены физико-химические, физико-механические и токсикологические исследования разработанного материала, доказана его

химическая стабильность, отсутствие токсических проявлений, безопасность, высокие остеоинтегративные свойства.

3. Получены достоверные клинические данные о биосовместимости и эффективности применения разработанного стоматологического остеопластического пастообразного материала, возможности проведения операции синус-лифтинг открытым методом с реконструкцией альвеолярного отростка верхней челюсти без дополнительного применения мембран. Средний показатель прироста высоты альвеолярного отростка составляет 9.39 ± 1.07 мм через 6 месяцев.

4. Результативность дентальной имплантации (одномоментной или отсроченной) после реконструкции альвеолярного отростка верхней челюсти в боковом отделе разработанным материалом через 1 год составил 97,7%.

Теоретическая и практическая значимость работы

Использование нового остеопластического пастообразного материала посредством оптимизации методики предимплантационной подготовки значительно упрощает работу врача-стоматолога-хирурга (имплантолога) при лечении атрофии костной ткани в ходе подготовке к дентальной имплантации.

Применение нового остеопластического пастообразного материала позволяет производить направленную тканевую регенерацию и позволяет объединять в рамках одной операции несколько этапов лечения, что оправдано для применения в широком ряде клинических случаев.

Использование нового остеопластического пастообразного материала возможно без применения коллагеновых мембран поскольку такой материал сохраняет форму за счёт своих механических и физико-химических свойств [76; 77].

Методология и методы исследования

Настоящая работа основана на результатах клинического обследования, включавшего всестороннюю диагностику, лечение и дальнейшее наблюдение 70 пациентов в возрасте от 20 до 65 лет с диагнозом «потеря зубов вследствие несчастного случая, удаления или локализованного пародонтита» (K08.1 по МКБ-

С) в сочетании с диагнозом «атрофия беззубого альвеолярного края» (K08.2 по МКБ-С), которым было показано проведение операции по восстановлению объёма костной ткани с одномоментной или последующей имплантацией. Пациентам проводили операции по аугментации нижней челюсти, реконструкции АОВЧ и заполнения лунки удалённого зуба для дальнейшей костной регенерации с применением остеопластического материала в форме пасты. Результаты хирургического лечения были подвергнуты внимательному изучению и многосторонней оценке. Среди методов оценки выделялись такие, как: общеклинические, лучевые, гистологические и статистические.

Отдельно стоит отметить, что при подготовке к работе с пациентами, был проведён ряд операций на крысах, которым делали отверстие в черепе, замещая его пастообразным материалом, другими остеопластическими материалами, либо не замещая ничем. Результаты этих исследований легли в основу выводов, касающихся безопасности и эффективности работы с остеопластическим материалом в форме пасты, и предшествовали испытаниям на пациентах.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Разработанный отечественный ксеногенный остеопластический материал в форме пасты является оптимальным для широкого перечня задач в хирургической стоматологии. Его применение эффективно восстанавливает объем кости, повышает удобство работы врача (материал готов к применению напрямую из упаковки) и расходы в связи с отсутствием необходимости применения мембраны.

2. Результаты рентгенологических (включая μ -КТ) и гистологических исследований подтверждают успешную интеграцию материала, адекватное течение остеогенеза и формирование новой костной ткани.

3. Клиническое применение нового остеопластического материала безопасно, эффективно, не требует дополнительной фиксации в тканях, что способствует оптимизации проведения. Материал обладает высокой биосовместимостью и остеогенными свойствами.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность данного исследования подтверждается исчерпывающим количеством пациентов, которые вошли в исследование (70 человек), а также методами оценки результатов использования пастообразного остеопластического материала, в частности – рентгенологическими, гистологическими и клиническими исследованиями. Обработка результатов производилась математически.

По результатам данной работы был создан материал в форме пасты, который обрёл коммерческое название «Биопласт-Дент паста». В настоящий момент он выпускается опытно-экспериментальным заводом «ВЛАДМИВА».

Ключевые положения диссертационного исследования обсуждались на:

1. XIV Международной научно-практической конференции «СТОМАТОЛОГИЯ СЛАВЯНСКИХ ГОСУДАРСТВ» (Белгород, 2021);
2. XV Международной научно-практической конференции «СТОМАТОЛОГИЯ СЛАВЯНСКИХ ГОСУДАРСТВ» (Белгород, 2022);
3. XVI Международной научно-практической конференции «СТОМАТОЛОГИЯ СЛАВЯНСКИХ ГОСУДАРСТВ» (Белгород, 2023).

На основе исследования автор принимал участие в конкурсе по программе «УМНИК» (2022-2024 гг.), благодаря победе в котором стало возможно получение соответствующего гранта и собственно разработка остеопластического материала.

Диссертация апробирована 9 октября 2025 г. (№ 0300-34-БУП-4) на заседании кафедры челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы».

Внедрение результатов исследования

Результаты исследований используются в работе ООО СЦ ВЛАДМИВА. Также результаты исследования используются использованы при подготовке лекционного курса «Применение остеопластических материалов» в институте дополнительного стоматологического образования «ВЭЛ».

Публикации материалов диссертации

По теме диссертационного исследования опубликовано 5 научных работ, из которых 1 статья опубликована в изданиях, входящих в Перечень ВАК РФ, 3 публикации – в журналах, индексируемых в международных реферативных базах данных Scopus и Web of Science, 1 патент на изобретение.

Личный вклад автора

Автор является практикующим врачом-стоматологом-хирургом, и 70 пациентов, на основании работы с которыми были сделаны соответствующие выводы в рамках настоящего исследования, были его пациентами. Автор лично проводил предимплантационную подготовку и выполнял установку имплантатов, анализировал результаты исследований. Кроме того, автор лично участвовал в заборе препаратов и в проведении последующих клеточных исследований. Анализ полученных данных по гистологии был проведён автором при участии экспертов-гистологов.

Испытания на животных (крысах) проводились исходя из задач, поставленных автором работы и при его непосредственном участии в лаборатории. При разработке материала и физико-химических испытаниях использовались ресурсы центральной заводской лаборатории ОЭЗ «ВЛАДМИВА», где химиками производилась непосредственная разработка пастообразного материала также при участии автора.

Объём и структура диссертации

Настоящая работа включает в себя введение, четыре главы исследований, обсуждение тех результатов, которые автор получил в ходе исследования, заключения, выводы, практические рекомендации, а также список использованной в работе литературы. Диссертация включает в себя 62 иллюстрации, 10 таблиц, содержит 133 машинописных страниц. Список литературы включает 100 источников, среди которых отечественных – 79, а иностранных – 21.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Костная пластика в хирургической стоматологии: история развития, основные подходы

Костная пластика развивалась с древних времён на протяжении нескольких тысячелетий. При этом вплоть до сегодняшнего дня она остаётся одной из сложнейших отраслей медицины в целом и хирургии в частности. Основная её проблема заключается не столько в фактическом замещении костной ткани, сколько в создании необходимого её объёма для восстановления функциональных свойств с точки зрения гистологической и ортопедической морфологии [45].

Согласно соответствующим историческим данным, впервые операция аугментации была проведена во втором тысячелетии до н.э. В окрестностях озера Севан (Армения) антрополог из Еревана Андраник Джагарян обнаружил череп человека из народа хурритов. В нём 7-миллиметровый посттравматический костный дефект был закрыт фрагментом кости животного. Судя по состоянию останков, после операции человек прожил ещё несколько лет. Это позволяет заключить, что кость полностью интегрировалась, а ксенотрансплантация прошла успешно [71].

Ранние попытки людей использовать для реконструкции костных тканей различные материалы и оптимизировать их применение дали учёным и практикующим врачам богатую базу для понимания процессов трансплантации. Так, золотые пластины, деревянные колышки, штифты из железа и деревянные протезы благополучно и результативно замещали утраченные конечности. Их использование приводило к положительным результатам в долгосрочной перспективе [46].

Одной из самых показательных успешно проведенных процедур по трансплантации костей был опыт Иова ван Меекерена. В 1668 году он заместил фрагментом собачьего черепа поврежденный участок черепа солдата. После операции солдата отлучили от церкви, тогда он попросил хирурга вычленить из своего тела собачью кость. Однако оказалось, что сделать это уже невозможно, так как фрагмент черепа собаки полностью интегрировался в черепе человека.

Таким образом, врач смог оценить успех своего метода и задокументировать процедуру. В качестве остеопластического материала стали использовать кости собак, обезьян, гусей, кроликов, телят и орлов. Но, несмотря на предшествующий удачный опыт, дальнейшие подобные операции проходили с переменным успехом [44].

Не менее значимыми для становления костной пластики как медицинского направления были исследования французского хирурга Луи Леопольда Олье, который в 19 веке впервые употребил слово «костный графт» (*от франц. greffe osseuse*). Этот термин вошёл в основу концепции остеопластики.

Костный графт использовали в качестве каркаса для формирования новой костной ткани в травмированной области. Дело в том, что хирург выявил связь между жизнеспособностью костных фрагментов и наличием надкостницы. Получалось, что после пересадки кость, надкостница и костный мозг отмирают и на их месте остается каркас. Через время он подвергается реабсорбции, а организм замещает содержимое новой костной тканью [42].

Начало XX века ознаменовалось важным прорывом в реконструктивной хирургии. В 1915 году исследователь Ипполит Морестин продемонстрировал клиническую эффективность тканей аллогенного происхождения (полученных от умерших доноров) в качестве пластического материала. Данное открытие существенно расширило хирургический арсенал: у врачей появилась возможность использовать готовые трансплантаты в необходимом объеме, придавая им требуемую форму, что обеспечивало высокие показатели приживления. На протяжении десятилетий аллогенный хрящ, благодаря своим свойствам, оставался материалом выбора для выполнения контурной пластики, в частности для коррекции скуловой области и восстановления формы носа [75].

Современная медицина достигла значительных успехов благодаря инновационным технологиям, открывающим новые горизонты возможностей для специалистов разных направлений. Особенно важным направлением является использование уникальных материалов для реконструктивной хирургии лица. Одним из наиболее перспективных методов стало применение аллогенных

хрящевых тканей, позволяющих восстанавливать утраченные структуры мягких тканей и костных образований.

Аллогенный хрящ – достаточно новый биологический материал, который взят у доноров-людей и обработан таким образом, что может быть использован для последующей трансплантации в пациента [24]. Такой материал существенно расширяет диапазон операций, в частности, аллогенный имплантат может использоваться для коррекции эстетики пациентов: восстановление контура лица, изменение формы носа, объем и форма губ и скул, даже устранение рубцов и складок [15].

Использование аллогенных имплантатов имеет ряд преимуществ в сравнении с традиционными методами реконструкции. Во-первых, такой материал обладает высокой степенью совместимости с тканями организма пациента, что снижает риск инфицирования, отторжения и ускоряет реабилитацию пациентов. Во-вторых, возможность подготовки тканевого материала заранее также позволяет хирургу планировать и выполнять операцию более точно.

Наконец, уникальные свойства ткани позволяют моделировать форму и объем согласно индивидуальным потребностям каждого пациента, обеспечивая оптимальные косметологические результаты [22; 93].

Таким образом, внедрение инновационных технологий в практику медицины открывает совершенно новые возможности для повышения качества жизни пациентов и улучшения их внешнего вида. Использование аллогенных хрящевых имплантатов становится важной частью современной пластической хирургии, способствуя развитию новых подходов и методик лечения различных заболеваний и дефектов внешности [31].

С конца 30-х годов XX века в стоматологии активно используется *os purum*, или «чистая кость», для пластического замещения дефектов костей. Этот биологический материал представляет собой аллогенные имплантаты, в которых после обработки органическими растворителями сохраняется только минеральный компонент. *Os purum* имеет уникальную структуру, благодаря

которой он и обладает такими остеокондуктивными свойствами. То есть материал способствует восстановлению костной ткани, создавая идеальные условия для роста новых клеток. Базируясь на минеральной части *os rigidum* сохраняет свою прочность и стабильность, что является одним из главных достоинств данного продукта при использовании в стоматологии. Одним из центральных достоинств *os rigidum* является его долговременное хранение. Пройдя соответствующую обработку, материал хранится в стерильных условиях, что позволяет стоматологам иметь его в готовности для неожиданных случаев или для плановых операций. Кость, растущая в *os rigidum*, предложено называть *os novum* («новая кость») [50]. Применение *os rigidum* в стоматологии почти открывает широкий простор для восстановления челюстной кости «по-новому». Особенно важен при установке зубных имплантатов, когда мы должны создать надежную прочную базу для их стабильной фиксации. *Os rigidum* обеспечивает необходимую поддержку и способствует интеграции имплантата с окружающими тканями. Однако широкое применение аллопластики началось только с 60-70-х годов XX столетия после появления современных методов консервации. В целях их стандартизации, а также для обеспечения технологического контроля были созданы ассоциации «тканевых банков».

С конца 60-х годов прошлого столетия, после неудачных попыток традиционного многоэтапного лечения тяжелых посттравматических дефектов конечностей, учёные и врачи стали искать способ одномоментного восстановления всех или наиболее важных структур поврежденного сегмента [39; 88]. Остро стоящий вопрос побудил хирургов начать эксперименты и представить свои разработки в этом направлении. Так, впервые васкуляризованный костный трансплантат использовали в клинике Нэнси Хант МакКи в 1970 году. Это были трансплантаты из VI и VII ребер для замещения нижней челюсти [49].

В 1978 году благодаря выдающимся исследованиям и трудам таких ученых, как Д.И. Тейлор и К. Ватсон, была осуществлена первая успешная пересадка костно-кожного лоскута, взятого из гребня подвздошной кости. Использование глубокой окружной подвздошной артерии *a. circum flexa ileum profunda* позволяло

обеспечить надежное кровоснабжение лоскута. На сегодняшний день данная операция стала важнейшим достижением реконструктивной хирургии и широко используется при реконструкции дефектов лица и конечностей. Костно-кожный лоскут из гребня подвздошной кости обладает особыми качествами, позволяющими не только заменить утраченные ткани, но и сохранить эстетику. Его прочность и возможность воссоединения с окружающими тканями избавляют хирургов от надобности избирать менее эффективные методы при сложных травмах, онкологических болезнях и других случаях, когда требуется работа по восстановлению целостности.

Среди преимуществ костно-кожного лоскута: надежное кровоснабжение. В частности, использование глубокой окружной подвздошной артерии позволяет решить проблему стабильного кровоснабжения, что обеспечит успешную приживаемость лоскута; эстетика и функциональность. Костно-кожный лоскут не только покрывает профицитные дефекты, но позволяет добиться высоких эстетических результатов, что, в частности, имеет важное значение при реконструктивных вмешательствах в области лица; широкое применение. Помимо реконструктивной, костно-кожный лоскут широко применялся в пластической хирургии, что подтверждает его универсальность и эффективность [43].

Развитие и становление остеопластики на протяжении многих тысячелетий приводит нас к разработке и апробации новых подходов в области хирургии. Кроме того, постоянные исследования позволяют улучшать состав остеопластических материалов, внедрять новые технологии производства, совершенствовать методы очистки и деминерализации костных тканей [26]. На данном этапе материалы, имеющиеся в арсенале врачей, позволяют добиться стабильно положительных результатов в протекании таких процессов, как остеокондукция, остеиндукция и остеогенез в целом.

Сегодня в научно-медицинском дискурсе активное распространение и развитие получила такая отрасль, как тканевая инженерия. Тканевая инженерия – это медицинская дисциплина, которая с помощью технологий решает проблему создания искусственных биоматериалов: органов, клеток и других частей тела.

Верно подобрав биокomпоненты и активизировав технические процессы, можно получить определённый вид ткани либо полноценный орган [64]. Кроме предоставления возможности оперативно получать донорские органы, тканевая инженерия способна сделать более доступными клинические исследования, а также поиски новых лекарственных препаратов.

Одно из наиболее успешных направлений в этой области – инженерия костной ткани, которая широко распространена в современной стоматологии и челюстно-лицевой хирургии [47]. При регенерировании и ремоделировании кости её структуры полностью интегрируются в близлежащие ткани, не вызывая фиброза и повреждений [39].

Однако для современной перспективной клинической практики всё ещё остаётся нерешенной проблема адаптации больших участков костной ткани. Результаты исследований говорят нам о том, что костные дефекты, образованные в результате травм, инфекций, опухолей или эндокринных заболеваний (таких, как остеопороз, диабет), могут самостоятельно регенерировать лишь в 15% случаев [2]. Состояние, когда костной ткани настолько мало, что она не может восстанавливаться без дополнительного вмешательства, называют критическим дефектом костной ткани. Ключевыми факторами в определении размера подобного дефекта являются его характер и локализация, а также общая реактивность организма [8].

Сейчас в тканевой инженерии для закрытия критических костных дефектов применяют несколько материалов и методов: простейшие скаффолды на основе аутооттрансплантата, мезенхимальные стволовые клетки и факторы роста [60]. Лучше всего себя зарекомендовали трансплантаты на основе фосфата кальция. Они наиболее близки к кости по своему химическому строению и, кроме того, обладают отличной биосовместимостью [33]. Это обуславливает их успешное использование.

Одним из таких материалов является минерал гидроксиапатит, который можно выделить как из живых тканей, так и синтезировать искусственно [94]. В сравнении с синтезированным аналогом натуральный минерал имеет более

высокие osteoconductive показатели за счёт таких своих физико-химических свойств, как структура поверхности, морфология и пористость [23].

Однако никогда нельзя исключать риск того, что донорский материал может быть заражён, и тогда вероятность передачи инфекции от донора реципиенту оказывается крайне велика. Таким образом, синтезирование гидроксиапатита всё же может решить эту проблему. Постоянные исследования и эксперименты в области тканевой инженерии помогают совершенствовать свойства имеющихся материалов, а также добиться идеального результата при использовании искусственных аналогов в клинической практике.

1.2. Обзор рынка традиционных остеопластических материалов и особенности их применения

Остеопластика как медицинское направление активно развивается и ищет новые техники реализации. Несмотря на огромный потенциал её методов, в остеопластике можно выделить два ключевых подхода, опирающихся на различные функциональные процессы, реализуемые в костной ткани. Первые – регенерационные, то есть ориентированные на работу с клеткой, и вторые – заместительные, или нацеленные на воспроизведение исключительно механической функции кости [59].

Если подробнее рассматривать регенерационные подходы, то нужно сказать, что в числе их рабочих инструментов используют аутогенные, аллогенные и ксеногенные материалы. Принцип их действия одинаковый, различаются материалы по своему происхождению. В научной литературе можно столкнуться с несколькими дефинициями этих понятий, поэтому в нашем исследовании предлагаем использовать следующую систему терминов. Аутогенные материалы – это материалы, получаемые из донорской части собственной кости пациента. Аллогенные же материалы получают из донорского участка кости другого человека. И ксеногенные материалы – это материалы, донорами которых являются животные [14].

В данном исследовании наибольший и основной интерес для нас будут представлять регенерационные подходы, и конкретно те из них, методы которых

базируются на использовании ксеногенных материалов. Дело в том, что применение этой группы материалов оказывается наименее травматичным и при этом максимально действенным в плане приживаемости костной ткани [17].

Хирурги, специализирующиеся на восстановлении тканей челюстно-лицевой области, в своей практике уделяют первостепенное внимание свойствам применяемых биоматериалов. Такая скрупулезность продиктована анатомическими особенностями операционного поля – лица, которое представляет собой уникальную по сложности и чувствительности зону. Ксеногенные материалы, применяемые в качестве матрицы для восстановления поврежденной костной структуры, играют ключевую роль в стоматологии и челюстно-лицевой хирургии. Эти материалы находят применение в различных клинических ситуациях, включая: заполнение костных дефектов: Ксеногенные материалы могут быть использованы для восстановления кости после удаления кист или резекции корня зуба, что поддерживает заживление и восстановление функций [78].

Заполнение лунок удаленных зубов: Использование этих материалов помогает предотвратить уменьшение альвеолярного гребня, что важно для сохранения строения челюсти.

Синус-лифтинг: ксеногенные материалы используются для заполнения полостей при синус-лифтинге, что улучшает условия для установки имплантатов и увеличивает шансы на их успешную интеграцию.

Реконструкция альвеолярного отростка: Эти материалы могут быть нужны для восстановления функций и внешнего вида, что особенно важно для пациентов, желающих восстановить улыбку.

Закрытие перфораций: Ксеногенные материалы применимы для закрытия перфораций гайморовой пазухи и нижнечелюстного канала, что предотвращает вероятные осложнения и делает хирургические вмешательства более безопасными.

Заполнение пародонтальных дефектов: Эти материалы могут способствовать улучшению состояния десен и зубов, что важно для поддержания здоровья полости рта.

Разнообразие вариантов применения показывает значимость выбора подходящих материалов для достижения успешных результатов в хирургической практике. Правильный выбор ксеногенных материалов может улучшить результаты операций и повысить качество жизни пациентов, обеспечивая надежное восстановление тканей и эстетически приятные результаты [1].

Ксеногенные аугментаты представляют собой класс биоматериалов животного происхождения, нашедших широкое применение в реконструктивной хирургии и стоматологии. Их основная функция заключается в замещении утраченных или поврежденных тканевых структур (костной и мягкотканной) в самых различных клинических сценариях, обеспечивая опору для регенеративных процессов. Ксеногенные аугментаты могут быть получены из различных животных, наиболее часто используются: Свиньи: Ткани свиней имеют высокую степень совместимости с человеческими тканями; Коровы: Костные и мягкотканевые аугментаты из коров также широко применяются; Другие животные: В некоторых случаях используются ткани других видов, в зависимости от специфических потребностей и доступности, в т.ч. кролики.

Среди преимуществ ксеногенных аугментатов выделяют: биосовместимость, – ксеногенные аугментаты, как правило, хорошо воспринимаются организмом, что снижает риск отторжения; доступность, – они могут быть получены в больших объемах, что делает их доступными для клинического использования; устойчивость, – эти материалы часто обладают высокой прочностью и долговечностью, что делает их идеальными для использования в хирургии.

Кроме того, после процесса депротеинизации ксеногенные аугментаты уже не имеют клеточных элементов и белковых фракций [18].

Ксеногенные аугментаты, то есть материалы, полученные от животных и используемые для восстановления или замещения тканей у человека, играют важную роль в современной медицинской практике. Они применяются в

многочисленных областях, от реконструктивной хирургии до лечения заболеваний опорно-двигательного аппарата. Применение ксеногенных аугментатов позволяет врачам решать сложные задачи, связанные с восстановлением поврежденных или утраченных тканей, когда использование аутологичных (собственных тканей пациента) или аллогенных (тканей другого человека) материалов невозможно или нецелесообразно.

Чтобы отвечать требованиям проведения операций, а также в долгосрочной перспективе иметь высокую степень приживаемости, ксеногенный материал должен совмещать в себе следующие важные биологические свойства:

1. Пористая структура трабекулярной и диафизарной части трубчатых костей. То есть материал должен иметь микропоры, макропоры, гаверсовы каналы;
2. Способность к активизации процессов ангиогенеза, миграции и прикрепления к поверхности гранул стромальных стволовых клеток костного мозга, а также их дифференцировки в остеобласты;
3. Способность к репаративному остеогенезу: дифференцировке клеток, пролиферации, резорбции погибшей ткани и образованию кости с ее ремоделированием, к формированию органического внеклеточного матрикса и его минерализации [86];
4. Остеогенные – остеокондуктивные и остеоиндуктивные – качества;
5. Высокая биологическая совместимость;
6. Возможность сочетания со всеми видами трансплантатов, имплантатов, эндофиксаторов.

На сегодняшний день мировой рынок остеопластических материалов, в той или иной степени отвечающих заданным требованиям, представляет собой следующий ряд материалов (отметим, что в наш список вошли не все, а только основные материалы, предназначенные для костной пластики):

Биопласт-Дент крошка депротенинизированный 200-1000мкм.
 Производитель: ВладМиВа Цена: 1980р за 1 см³. Остеопластический материал на основе костного коллагена.

Материалы Биопласт-Дент предназначены для восстановления структурной целостности костных дефектов и повышения остеогенного потенциала костной ткани в хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии.

Биопласт-Дент – это новый биоматериал, применяемый в стоматологии. Он изготовлен из костного коллагена, что гарантирует его хорошую биосовместимость и надежность. Данный материал предназначен для восстановления костной ткани и используется в различных стоматологических процедурах.

Представляет собой костную ткань КРС, очищенную методом химико-ферментативной обработки с сохранением гидроксиапатита биологического происхождения и пространственной архитектоники, что способствует фиксации биологически активных веществ на структурах биоматериала без снижения их биологической активности.

Биоматериалы являются прочной, резорбируемой во времени матрицей (6-8 месяцев), со скоростью биорезорбции синхронизированной по времени с процессом образования новой ткани.

Биопласт-Дент/блоки. Производитель: ВладМиВа. Цена: 1485р за 0,5 см³; 5х5х10мм; 2 шт.

Материалы «Биопласт-Дент» представляют собой костную ткань КРС, очищенную методом химико-ферментативной обработки с сохранением гидроксиапатита биологического происхождения и пространственной архитектоники, что способствует фиксации биологически активных веществ на структурах биоматериала без снижения их биологической активности.

Гидроксиапатит биологического происхождения способствует ангиогенезу, миграции и прикреплению к поверхности материала стромальных стволовых клеток костного мозга, их дифференцировке в остеобласты и репаративному остеогенезу.

Материалы обладают остеогенными (остеокондуктивными и остеоиндуктивными) свойствами, содержат высокоочищенные сульфатированные гликозаминогликаны в пределах биологической нормы (не менее 800 мкг/см).

Материалы «Биопласт-Дент» обладают высокой биологической совместимостью с окружающими тканями, способствующей отсутствию иммунных реакций организма реципиента, а также сочетаются со всеми видами трансплантатов, имплантатов, эндофиксаторов.

OsteoBiolGen-OsMix 0,25 г. – Гранулы из смеси губчатой и кортикальной кости с коллагеном. Производитель: Tecnooss Италия. Цена: 11 000 руб. за 1 г.

Универсальный материал для имплантологии, лечение гранулем и одонтогенных кист и заполнение внутрикостных и фуркационных дефектов.

Гетерологичная кортикально-губчатая костная смесь. Гранулы со слабовыраженной рентгено-контрастностью. Размер гранул: 250-1000 микрон. Повторное вмешательство: Через 4-5 месяцев, в зависимости от клинической ситуации.

Материал Gen-Os естественного происхождения имеет ту же структуру матрикса и пор, что и аутогенная кость. Gen-Os биосовместим, остеокондуктивен и доступен в неограниченном количестве. Коллаген, содержащийся в препарате, благоприятствует формированию кровяного сгустка и проникновению в аугментат клеток, строящих новые ткани.

Восстановление кости в области дефекта идет по типу полного заживления. Материал гидрофилен, поэтому может служить носителем лекарственных препаратов.

Гибкий губчатый блок OSTEOPLANT FLEX SPONGY изготавливается из костной ткани животного происхождения путем избирательной энзимной деантигенизации и частичной деминерализации. Производитель: Bioteck Италия. Цена: 21500 руб. Полностью сохраняется коллагеновая матрица I типа.

Гибкость позволяет обеспечить лучший контакт с костью пациента, минимизируя риск нарушения развития кровеносных сосудов. Время полной резорбции 6-8 месяцев после подсадки. Нуждается в стабилизации при помощи пинов/винтов, за исключением случаев, когда материал подсаживается в закрытую, окруженную костью полость. Использование закрывающей мембраны – обязательно.

Паста в шприце OsteobiolPutti Цена: 7650 руб. за 0,25 мм³. Производитель: TecnoSS Италия. Увлажненная кортикально-губчатая паста Коллаген: сохранен (20% коллагенового геля). Паста на основе коллагенового геля с 80%-ым содержанием наполнителя в виде измельченной костной смеси. Размер гранул: до 0.3 мм. Повторное вмешательство: через 4 мес.

Подается в зоне дефекта из шприца. Удобен для заполнения узких интактных лунок резцов. Регенерацию кости обеспечивает стабильность аугментата. Поэтому *Putty* целесообразно использовать только тогда, когда область дефекта ограничена стенками. Коллаген, входящий в состав пасты путти способствует образованию кровяного сгустка и проникновению в аугментат клеток, строящих новые ткани. Биоматериал не рекомендуется использовать для заполнения двухстеночных дефектов и присубантральной аугментации.

OsteoBiolSp-block. Производитель: TecnoSS (Италия). Цена от 14000. Показания: вертикальная аугментация (inlay-техника). Блок губчатой кости ксеногенного происхождения. Не подвержен керамизации кристаллов гидроксиапатита, сокращая сроки резорбции. Sp-Block способствует новообразованию кости благодаря своей жесткости и сохранению объема. Коллаген в материале способствует формированию кровяного сгустка и проникновению клеток для новых тканей. Кортикальная пластина bioost cortical lamina. Цена: 6300. Производитель: Кардиопласт (Россия).

Применяется для: переимплантатных дефектов; НКР (горизонтальной аугментации), НКР (вертикальной аугментации). Полужесткая кортикальная пластина с субтотальной степенью деминерализации для вертикальной и горизонтальной аугментации с одномоментной имплантацией, а также для синус-лифтинга. Требуется экспозиции в стерильном физиологическом растворе не менее 10 минут. Для рекомендуется создать перфорационные отверстия диаметром не менее диаметра фиксирующего элемента.

Bio-Oss Spongiosa. Гранулы во флаконе. Цена: 9350 0,5 г. Производитель: GeistlichPharma AG (Швейцария).

Гранулы используются в хирургической стоматологии, пародонтологии, имплантологии и челюстно-лицевой хирургии для заполнения лунки зуба после удаления и для сохранения объема кости для последующей имплантации. Также показан при операции вертикальной и горизонтальной аугментации. Применяется при заполнении зазоров после фиксации блока и нанесение слоя гранул поверх блока с целью улучшения контура аугментата кости.

При одномоментной имплантации предназначен для заполнения зазоров после установки имплантата, в том числе при технике аугментации альвеолярного гребня методом расщепления. Также показан при операциях синус-лифтинга. Заполнение дигисценций и фенестраций кости в области имплантатов.

NovaBonePutty в шприце. Цена: 9500 0,5 см³. Производитель: B&B Dental (Италия). *NovaBonePutty* на 100% синтетический и полностью всасывающийся материал. В его состав входят частицы фосфосиликата кальция с бимодальным распределением по размерам в сочетании со связующим полиэтиленгликолем и глицерином. Связующее улучшает управляемость и способствует сохранению пространства между частицами, что облегчает реваскуляризацию после имплантации. Биоактивный компонент трехмерный пористый каркас, который облегчает диффузию крови и тканевых жидкостей через матрикс. Более мелкие частицы полиэтиленгликоля (CPS) (32-125 мкм) быстрее рассасываются, обеспечивая начальный выброс ионов Са и Р. Впоследствии более крупные частицы (90-710 мкм) вступают в реакцию и, будучи более устойчивыми к рассасыванию, продолжают процесс регенерации кости.

Cerabone. Производитель: BiomaterialsGmbH (Германия). Цена: 6600 0,5 мл. Трансплантационный материал из натуральной бычьей кости (100% минеральный компонент трубчатой бычьей кости). Минеральный состав, трехмерная структура, физико-химические и биологические свойства материала аналогичны таковым человеческой кости. Размер гранул 0,5-1,0 мм. Материал имеет гидрофильную поверхность, поэтому он отлично смешивается с кровью или физиологическим раствором, имеет оптимальную вязкость и пластичность. Трехмерная структура материала способствует быстрому проникновению в него

сыворотки крови и белков и стимуляции роста собственной костной ткани пациента. При его применении в области аугментации происходят в большей степени процессы контролируемой интеграции, чем резорбции.

Остеоматрикс. Остеоматрикс Крошка 0,25-1мм Цена: 2000 0,25 гр. Остеокондуктивный и остеоиндуктивный пористый биоматериал для заполнения объема костного дефекта или полости. Избирательное связывание костными сГАГ тромбоцитов крови (ТК) позволяет создать химически фиксированную, стабильную концентрацию ТК на материале, немедленно запуская каскад реакций формирования костного матрикса, без дополнительных манипуляций с кровью пациента. Материал характеризуется высокой биосовместимостью с костной тканью. Низкая антигенность, не иммуногенен.

Показания:

- заполнение полостей при синус-лифтинге;
- заполнение пародонтальных дефектов;
- реконструкция альвеолярного отростка;
- заполнение дефектов после цистэктомии, резекции корня;
- закрытие перфораций гайморовой пазухи и прободений нижнечелюстного канала;
- заполнение лунок удаленных зубов, для предотвращения атрофии контура альвеолярного гребня.

Таблица 1 – Сравнение цен на остеопластические материалы

Название материала / Производитель	Форма выпуска	Объем / Масса в упаковке	Цена за упаковку	Примерная цена за 1 г/см ³
Биопласт-Дент крошка (ВладМиВа, РФ)	Гранулы	1 см ³	1 980 Р	1 980 Р/см ³
Биопласт-Дент блоки (ВладМиВа, РФ)	Блоки	0,5 см ³ (2 шт.)	1 485 Р	~2 970 Р/см ³

OsteoBiol Gen-Os Mix (Tecnooss, Италия)	Гранулы с коллагеном	0,25 г	11 000 Р	44 000 Р/г
OSTEOPLANT FLEX SPONGY (Bioteck, Италия)	Гибкий блок	н/д (1 блок)	21 500 Р	—
OsteoBiol Putti (Tecnooss, Италия)	Паста в шприце	0,25 см ³	7 650 Р	~30 600 Р/см ³
OsteoBiol Sp-block (Tecnooss, Италия)	Блок	н/д (1 блок)	от 14 000 Р	—
Bio-Ost Cortical Lamina (Кардиоопласт, РФ)	Кортикальная пластина	1 пластина	6 300 Р	—
Bio-Oss Spongiosa (Geistlich, Швейцария)	Гранулы	0,5 г	9 350 Р	18 700 Р/г
NovaBone Putty (B&B Dental, Италия)	Паста в шприце	0,5 см ³	9 500 Р	19 000 Р/см ³
Cerabone (Botiss, Германия)	Гранулы	0,5 мл	6 600 Р	~13 200 Р/см ³
Остеоматрикс (н/д, РФ)	Крошка	0,25 г	2 000 Р	8 000 Р/г

Остеокондуктивные и остеоиндуктивные биоматериалы представляют собой специализированные материалы, используемые в ортопедии и стоматологии для поддержки и стимуляции роста костной ткани. Эти материалы играют ключевую роль в процессе заживления и восстановления поврежденных или утраченных костных структур.

Остеокондуктивные материалы создают соответствующую среду для роста костной ткани и обеспечивают надлежащую опору, являя собой опорный каркас,

по которому распространяются клетки, принимающие участие в образовании новой кости. Они хорошо интегрируются с окружающими тканями и не вызывают иммунного отторжения. Основными свойствами остеокондуктивных материалов являются: структурная поддержка – обеспечение стабильности и опоры для роста костной ткани; совместимость – возможность оптимальной взаимосовместимости с тканями организма, минимизируя вероятность осложнений; пористая структура – благодаря пористой структуре обеспечивается миграция клеток и сосудов, что благоприятно сказывается на процессах заживления.

В отличие от остеокондуктивных материалов, остеоиндуктивные материалы не просто поддерживают рост ткани, но и запускают процесс образования кости, то есть биологически индуцируют клетки к созданию новой кости. В их состав входят факторы роста и другие элементы, важные для регенерации.

Свойства остеоиндуктивных материалов:

- Активируют остеобласты, что ускоряет рост ткани кости;
- Содержат факторы роста, улучшающие заживление;
- Удобны в применении при разных проблемах, включая потерю костной ткани;

Биогидроксиапатиты, как остеокондуктивные, так и остеоиндуктивные, применяются:

- В ортопедии: для восстановления костей после повреждений или операций, а также при установке имплантатов;
- В стоматологии: для увеличения объема кости перед установкой зубных имплантатов и при лечении заболеваний десен;
- В регенеративной медицине: для восстановления тканей и органов.

Остеокондуктивные и остеоиндуктивные биоматериалы – важные инструменты в медицине, которые помогают восстанавливать костную ткань. Их уникальные свойства и возможности применения делают их незаменимыми средствами для врачей, повышающих эффективность лечения и уровень качества жизни пациентов.

1.3. Вопрос применения коллагеновых мембран для направленной костной регенерации

В современной стоматологической практике широкое применение получило использование резорбируемых коллагеновых мембран [83]. В большинстве случаев они изготовлены из свиного коллагена. Но в то же время существует серьезная проблема непереносимости данного материала у многих пациентов. Единственным выходом в сложившейся ситуации становятся композитные мембраны, изготовленные из фибрина, полилактида и/или коллагена I типа, получаемого из крупного рогатого скота [95].

Исследования подтверждают тезис о том, что композитные барьерные мембраны без включения в состав свиного коллагена способны быть эффективными и безопасными в применении, включая самые распространённые клинические случаи направленной тканевой регенерации и направленной костной регенерации [79].

В современной хирургической стоматологии остро стоит вопрос оптимизации регенеративных процессов костной ткани после операции. Для восстановления костной ткани активно используются костнопластические материалы, изготовленные как из коллагена животного происхождения, так и из синтетических аналогов. Также актуальна проблема надёжной фиксации костнопластического материала в костной ране, что может повлечь инфицирование и последующее воспаление мягких тканей.

Вследствие этого особое внимание уделяется средствам направленной регенерации, а именно мембранам, исключающим контакт костнопластического материала с мягкими тканями [27; 57; 46].

Актуальность проблемы, помимо этого, состоит ещё и в том, что огромное количество предлагаемых на рынке материалов для регенерации костной ткани вследствие большого количества факторов, влияющих на успешную регенерацию костей, далеко не всегда дает возможность достичь прогнозируемого результата. Дело и в неэффективности одних мембран в инфицированных тканях, и в технической сложности установки и высокой стоимости других, и в

необходимости хирургического вмешательства для удаления третьих [89; 90]. Не говоря о человеческом факторе непереносимости компонентов мембраны, – в частности свиного коллагена.

Высочайшая требовательность к качеству стоматологических мембран понятна. Это не только гипоаллергенность и нетоксичность, но и технико-физические характеристики: как минимум, упругость и пластичность. Но главное – остеокондуктивность и остеоиндуктивность.

Что касается импортных мембран, то в современных экономических реалиях их использование часто либо невозможно, либо нецелесообразно. Не говоря о том, что импортное происхождение мембраны – далеко не всегда гарантия качества, многие образцы продукции не приносят ожидаемых результатов и не соответствуют высоким потребностям врачей-стоматологов. Поэтому особую актуальность получает разработка и использование российских мембран для направленной регенерации костной ткани с улучшенными характеристиками [96].

Исследования доказывают эффективность и безопасность использования в хирургической стоматологии в области направленной регенерации костей композитных биорезорбируемых мембран. Материалом этих исследований стали композитные биodeградируемые мембраны, которые получают методом электроспиннинга. Он заключается в приведение волокон в состояние субмикронного диаметра. Это возможно при распылении полимерного раствора под воздействием электрического поля.

В следствие такого воздействия волокна материала оседают на электроде, формируя наноплёнку с шероховатостью 100-500 нм, такого же диаметра, как и волокна, которые образуют данную плёнку. В таком же диапазоне и размер пор, образуемых нановолокнами. Такие характеристики плёнки позволяют сделать её идеальной для взаимодействия с тканями.

Благодаря электроспиннингу площадь поверхности изделия становится максимально пористой, а значит очень высокой по отношению к объёму. Это позволяет назвать технико-физические свойства таких мембран значительно

лучшими по качеству. А именно: высокая эластичность, прочность, совместимость с костной и мягкими тканями и адгезивность. Таким образом, полученные с помощью электроспиннинга резорбируемые мембраны без свиного коллагена обладают показателями, превосходящими мембраны с коллагеном из свиной кожи.

Явным преимуществом композитных мембран является их избирательная проницаемость. Это особенно важно при использовании биологически активных низкомолекулярных веществ, способствующих направленной миграции клеток регенерата и их вживление в ткани [84].

Обилие исследовательских работ показывает способность композитных мембран сокращать срок лечения благодаря пропуску этапа формирования хрящевой ткани, сразу формируя костную ткань без потери уровня васкуляризации. Данное свойство композитных мембран на основе фибрина, полилактида и коллагена из КРС говорит о повышенных костноиндуктивных и костнокондуктивных свойств.

Для повышения эффективности остеорепаляции и НКР компанией «Фибрасофт» была разработана и внедрена в производство барьерная биорезорбируемая мембрана (патентная заявка РФ № 2018107439) в двух видах:

- мембрана с содержанием коллагена из бычьих сухожилий (50%), (25% фибрина шёлка, 25% полилактида);
- мембрана без коллагена (фибрин шёлка 50%, полилактид 50%).

При разработке данных материалов специалисты руководствовались следующими требованиями: образец должен быть нетоксичным, совместим с тканями организма и не подвержен влиянию жидкостей при внедрении в рану.

С целью оценки возможного токсического воздействия образцов мембраны было проведено исследование на модели лабораторных животных. Методика включала внутрибрюшинное введение водной вытяжки исследуемого материала белым крысам. В течение всего срока наблюдения у животных экспериментальной группы не были зафиксированы отклонения в поведенческих реакциях, двигательной активности, социальном взаимодействии (коммуникации) и

основных физиологических функциях. Вскрытие животных и исследование тканей внутренних органов под микроскопом также не выявило патологий, связанных с интеграцией вытяжки из мембраны [97].

Также в рамках выявления токсического воздействия проводились многократные эпикутанные аппликации, а внутрикожная сенсibilизация и провокационные внутрикожные пробы с последующим анализом результатов показали отсутствие у композитных мембран сенсibilизирующего действия на ткани. Выводы были сделаны на основе реакции специфического лизиса лейкоцитов и исследовании органо-соматических показателей.

Клиническая картина состояния крыс не претерпела изменений и после вживления под кожу частиц образца мембраны. Микроскопическое исследование не выявило отторжения, воспаления тканей или сепсиса и какого-либо раздражающего эффекта. Также у животных не отмечено внешних признаков интоксикации. Гистологический анализ внутренних органов и органов иммуногенеза выраженных отличий от нормы и от контрольных показателей не обнаружил.

Для доказательства пригодности мембранного материала для дальнейшей обработки с точки зрения микробиологической безопасности проводилась микробиологическая экспертиза согласно требованиями, принятыми ГОСТ 50544.

В ходе проведённых исследований получены исчерпывающие доказательства отсутствия токсичности и апиrogenности, вкупе с полным соответствием нормам для клинической практики.

Исследуемая в данной работе стоматологическая композитная мембрана состоит из фибрина, полилактида и/или коллагена I типа, производится в форме пластин трёх размеров: 16×22 , 25×25 и 30×40 мм. Отпускается в двойном блистере из полиэтилена бренда Tyvek (Люксембург).

Блистер с упакованной мембраной подвергается стерилизации дозой радиационного излучения 19 кГр.

В другом исследовании набор параметров стоматологической мембраны определяется следующим образом: модуль упругости, толщина, поверхностное

натяжение, плотность и напряжение при удлинении. Совокупность данных параметров служит показателем качества и надёжности стоматологической мембраны, а их точные величины позволяют выявить прочность, спрогнозировать срок эксплуатации после имплантации и время резорбции.

Нехватка костной ткани при имплантации зубов неизбежно негативно сказывается на сроке эксплуатации имплантата и качестве его установки. Данная проблема широко распространена и мало разработана, поэтому изучение и формирование методов воссоздания костной ткани является одним из ключевых векторов развития имплантологии сегодня. Логика развития стоматологии в целом и имплантологии в частности направлена на наибольшую малоинвазивность. Ввиду этого большое распространение получил метод направленной костной регенерации, предложенный D. Buser [1]. Кроме того, данный метод считается относительно простым в осуществлении. Особую популярность метод направленной костной регенерации (НКТ) получил в сфере устранения небольших дефектов челюстных костей [98]. Метод НКТ состоит из внедрения постороннего костного материала, которым заменяют изолирующую мембрану и графт. Мембрана служит не допущению контакта мягких тканей и костного материала, поэтому ведущей характеристикой качества мембраны является её долговечность. Важнейшая задача производителей костного материала – исключить токсическое воздействие мембраны на контактирующие с ней ткани и слизисто-надкостничный лоскут, а также не допустить приживания мембраны в месте разреза [85].

Данный фактор зависит от качества используемых в производстве материалов, физических свойств готового продукта и квалификации специалиста, проводящего лечение.

Учёные провели исследование, объектами которого стали следующие образцы мембран: Bio-Gide (Geistlich Pharan AG, Германия), Collprotect membrane (Botiss Biomaterials, Германия), BioPlate Membrane Barrier («Кардиоплант», Россия), Jason Membrane (Botiss Biomaterials, Германия) [1].

Для упомянутого исследования были отобраны исключительно

биорезорбируемые стоматологические мембраны. В следствие разного состава все образцы должны обладать различными характеристиками и сроками эксплуатации, и все предназначены для направленной регенерации тканей и костей.

1. Как утверждает производитель мембраны Jason membrane, collagen, из которого она изготовлена, получен из костей КРС, а указанный срок резорбции составляет 12-24 недели.

2. Collprotect Membrane состоит из collagen свиной кожи, срок резорбции составляет 8-12 недель. Происхождение collagen данного образца обеспечивает ему естественные поры в матриксе. Именно благодаря улучшенной трофике тканей, которая возможна в следствие высокой васкуляризации и уменьшается период резорбции. Данные мембраны особенно актуальны в области парадонтологии.

3. Bio-Gide. Данная стоматологическая мембрана изготовлена из collagen, полученного из свиной кожи, указанный срок резорбции 12-24 недели. Может использоваться в обоих видах направленной регенерации.

4. BioPlate Membrane Barrier. Данная стоматологическая мембрана изготовлена из collagen высокой очистки, полученного из КРС. По своим свойствам она является ближайшим аналогом образцов 1 и 3. Особенностью мембраны BioPlate Membrane Barrier является её децеллюризация. Помимо этого, образец был обезжирен и прошёл лиофилизацию. Период резорбции – 12-24 недели.

Посредством толщинометра с погрешностью 0,001 мм была измерена толщина данных мембран. Также при помощи испытательной системы Instron 5944 были определены такие показатели как модуль упругости и растяжения. Помимо этого, были установлены иные физико-технические свойства, включая плотность.

Данные показания служат индикаторами качества мембран для использования при направленной тканевой регенерации. Также исследуемые образцы могут быть подвержены анализу при использовании на поверхности

клеток таких как аутологичные фибробласты [338].

Исследование показало, что наиболее тонкой стоматологической мембраной является Bio-Gide при толщине 0.2 мм, а наименее тонкой – Jason membrane. Второй по наименьшей толщине стала мембрана Collprotect membrane.

Также исследование выявило, что наибольшей плотностью обладает мембрана Bio-Gide, в то время как наименьшую плотность показал образец Jason membrane. В целом стоит отметить, что в случае с плотностью результаты распределения мест соответствуют результатам исследования толщины, и вторым по плотности стали мембраны Collprotect membrane.

Что касается наименьшей степени напряжения при натяжении, то примерно одинаковые высокие показатели имеют мембраны Jason membrane и Collprotect membrane. Наивысшее же напряжение при натяжении показал образец Bio-Gide.

Сравнивая модуль упругости, исследователи выявили, что наименьший показатель имеет образец Bio-Gide. Наибольшее значение модуля упругости имеет мембрана Jason membrane.

Не выявлено значительных различий между образцами и BioPlate и Collprotect membrane, которые показали средний результат.

Исследование показателей максимального удлинения при растяжении выявило следующие результаты. Наибольшее удлинение имеет образец Jason membrane 46,8%. Наименьший показатель удлинения имеет образец BioPlate. Средние показатели выявлены у мембран Collprotect membrane и Bio-Gide и Bio-Gide.

Сопоставление результатов максимального удлинения и напряжения позволило выявить соотношение данных показателей образцов. Таким образом наибольшее удлинение при наименьшем напряжении показала мембрана Bio-Gide [99].

Исходя из того, что крайние показатели характеристик негативно сказываются на качестве стоматологических мембран, мы делаем вывод, что наиболее пригодными к дальнейшим испытаниям на биологических объектах является образец, у которого выявлены средние показатели. По результатам

исследования такой мембраной стала BioPlate. Данный образец в каждой из характеристик занимал промежуточное место между образцами Bio-Gide и Jason membrane.

Однако отличительной особенностью разрабатываемого нами пастообразного остеопластического материала является то, что этот материал можно применять в остеопластике без использования мембран, избегая связанных с таким использованием осложнений [100].

1.4. Современные остеопластические материалы и методики костной пластики: опыты и клинические исследования

Несмотря на активное развитие остеопластики как медицинского направления и, как следствие, непрерывную научную деятельность учёных в области разработки новых материалов и методик, всё еще не найден метод, позволяющий исправлять любые дефекты, связанные с потерей костной ткани.

Однако на данном этапе мы довольно далеко продвинулись в создании благоприятных условий для регенерации костных структур. Среди множества клинических исследований и научных работ есть некоторые весьма перспективные разработки.

Во-первых, мы можем выделить материал, в особенности представляющий для нас интерес. Это гидрогель, относящийся к группе аллопластических, то есть искусственно синтезированных, материалов. С их помощью можно воспроизводить различные биологические материалы и, что не менее важно, комбинировать свойства, необходимые для адаптации искусственного матрикса к натуральным, живым тканям. Кроме того, гидрогель может воспроизводить такую способность организма, как транспортировка стволовых клеток и биологически активных веществ к повреждённой области.

Среди неоспоримых преимуществ искусственных материалов – их неограниченный объём, отсутствие возможности передачи инфекции от донора к реципиенту, способность вбирать в себя любые заданные характеристики, гибкость к экспериментам по их усовершенствованию.

Собственно гидрогели – это трёхмерные гидрофильные полимерные сети,

которые способны поглощать и удерживать разное количество воды (почти 100%) или биологических жидкостей, сохраняя при этом структуру и свойства твёрдого тела [62]. По своим физико-химическим особенностям они оптимизированы для замещения дефектов костной ткани и отвечают всем требованиям, необходимым для аллопластических материалов. Среди них: а) гидрогели нецитотоксичны и не иммуногенны, не вызывают воспаления; б) обладают остеогенными – остеокондуктивными и остеоиндуктивными – качествами; в) могут становиться средой для размещения клеток-предшественников остеобластов; г) обладают способностью резорбироваться под действием ферментов либо путём гидролиза в целях предоставления пространства для нарастания новой кости; д) структурно стабильны и механически прочны, не подвергаются денатурации и выдерживают большие нагрузки [32].

На основе гидрогелей возможно создавать искусственные органы, нанокompозитные и композитные материалы, биоматериалы для замещения костных дефектов. Также возможно использование гидрогелей в качестве средства доставки факторов роста и сочетание аутотрансплантата с гидрогелями в целях поддержания запущенного аутологической костью процесса репарации.

Во-вторых, примечательным методом возобновления новой костной ткани является применение стволовых клеток вместе с измельчённым аутотрансплантатом. При удалении зубов для восстановления повреждённой костной ткани стоматологи используют трансплантаты. В частности – костные осколки. Они участвуют в формировании новой костной ткани и активируют репаративные свойства остеогенных элементов костного ложа. Судя по успешным результатам исследований, учёные смогли заменить трансплантаты стволовыми клетками.

Клинические испытания показали, что применение стволовых клеток благоприятно воздействует на образование молодой костной ткани. У людей, которым в лунку удалённого зуба подсаживали стволовые клетки, выращенные из пульпы удалённого зуба, спустя 21 день после операции было отмечено активное образование костной ткани вдоль раны; костные балки с ровными краями, без

уступов; единственные живые клетки в зрелой костной ткани – остециты – хаотично располагались над линией цементации; вокруг костного отломка разрасталась зрелая грануляционная ткань – новая соединительная ткань и микроскопические кровеносные сосуды. Разрушительных процессов в костной ткани не наблюдалось.

Через полтора месяца у людей, участвовавших в эксперименте, отмечалось нарастание грануляционной ткани; значительный участок новообразованной костной ткани отделился от старой чёткой линии цементации; костные отломки изолировались гранулёмами инородных тел; снизилась активность образования костной ткани; кровеносные сосуды увеличились в размерах.

По окончании наблюдений за испытуемыми можно было наблюдать такую картину: значительный прирост костной ткани; контуры – чёткие; ткань – зрелая; процессов воспаления и дегенерации нет; вялотекущее образование костной ткани. Как видно по результатам исследований, при применении стволовых клеток активно образовывается молодая костная ткань. Эта и другие работы позволяет нам заключить, что мы близки к становлению новых универсальных подходов к возмещению и образованию костной ткани на месте даже самых серьёзных дефектов.

1.5. Необходимость создания пастообразного остеопластического материала

В настоящее время всё больше пациентов и врачей при выборе способа восстановления утраченных зубов отдают предпочтения дентальной имплантации. Данный метод позволяет решить проблему полноценной реабилитации больных с отсутствием зубов. Во многих случаях применение имплантатов является единственной возможностью рационального протезирования. Однако, при широкой распространенности и востребованности дентальной имплантации, как метода, позволяющего наиболее адекватно проводить реабилитацию пациентов с потерей зубов, все чаще приходится сталкиваться с проблемой недостаточного количества и низкого качества костной ткани в зоне предполагаемой операции. Таким образом, при выборе метода дентальной имплантации, необходимо

проводить профилактику атрофии альвеолярной кости и восстановление костной ткани челюстей не только для обеспечения хорошей биомеханической поддержки протеза, но и для получения лучшего эстетического результата и длительного функционирования реставрационных конструкций.

Разработка технологии производства остеопластического материала в форме готовой пасты расширит ассортимент стоматологических товаров отечественного производства. Использование пастообразного остеопластика упростит операции дентальной имплантации. Консистенция пасты обеспечит удобство работы в различных анатомических условиях и клинических ситуациях. В процессе использования материал в форме пасты останется единым целым, не распадаясь на мелкие частицы, и сохранит приданную форму, что должно улучшить регенерацию костной ткани.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Разработка новых материалов для костной пластики – это сложная задача, требующая знания как биологии, так и инженерии. Такие материалы должны не просто быть опорой, но и помогать костям восстанавливаться, поэтому они важны в стоматологии и ортопедии. Для их создания нужны разные подходы и технологии.

Современные материалы для костной пластики делятся на три типа: природные, искусственные и смешанные. Природные материалы, например коллаген и хитозан, хорошо принимаются организмом и помогают восстанавливать поврежденные участки. Но их не всегда можно использовать, потому что трудно найти надежный источник и есть риск заражения. Искусственные материалы, такие как полимеры и керамика, более стабильны и предсказуемы, поэтому их часто применяют в медицине.

Смешанные материалы, сочетающие плюсы природных и искусственных, становятся все более популярны. Они прочные, пористые и биологически активные, что позволяет создавать материалы, идеально подходящие для роста костей и взаимодействия с тканями.

При изучении новых материалов для костной пластики используют разные способы, чтобы проверить их пользу, безопасность и совместимость с организмом. Важный этап – это испытания на людях, которые разрешают оценить, как материалы ведут себя в реальных условиях, и выявить их сильные и слабые стороны.

Опыты в лаборатории очень важны для оценки новых материалов. В экспериментах *in vitro* ученые наблюдают, как материалы для костной пластики взаимодействуют с клетками, такими как остеобласты и остеокласты. Это помогает понять, как растут кости и как материалы влияют на развитие клеток. Исследования *in vivo* на животных дают возможность проверить, насколько новые материалы совместимы и полезны в условиях, близких к реальным.

Также структуру и свойства материалов оценивают с помощью анализов. Такие методы, как рентгеновская дифракция, электронная микроскопия и

спектроскопия, показывают микроструктуру и состав материалов. Анализ биохимических показателей, таких как факторы роста и цитокины, помогает выяснить, насколько активно идет процесс роста костей и восстановления тканей.

В итоге создание новых материалов для костной пластики требует всестороннего подхода, включая выбор подходящих компонентов и применение современных методов исследования. Это позволит создать действенные и безопасные решения для восстановления костной ткани, что улучшит результаты операций и качество жизни пациентов.

2.1. Дизайн экспериментальных исследований

Экспериментальная часть исследования проходила в несколько этапов:

1. Разработка и получение в условиях производства опытной партии костного минерального компонента и на его основе пасты, которая состоит из КМК и блок-сополимера;
2. Электронная микроскопия полученного материала;
3. Токсикологическое исследование полученного материала;
4. Исследование остеогенных свойств материала на экспериментальных животных (крысах) путем создания критического дефекта костной ткани в черепе крыс, заполнением его биокomпозиционным материалом с последующим рентгенологическим и гистологическим исследованиями.

Эти исследования, проводились на лабораторных животных в научно-исследовательской лаборатории НИУ БелГУ (г. Белгород) в соответствии с приказом № 708 н от 23.08.2010 «Об утверждении правил лабораторной практики» и другими нормативно-правовыми актами, регулирующими этические и санитарно-эпидемиологические аспекты подобных исследований.

Экспериментальная разработка и получение опытной партии происходили в стенах опытно-экспериментального завода ВЛАДМИВА при участии руководителя центральной заводской лаборатории В. Ф. Посоховой и начальника участка остеопластических материалов В.А. Шатерниковой.

2.1.1. Электронная микроскопия

Электронная сканирующая микроскопия позволяет в мельчайших деталях рассмотреть поверхность материала, определить его макро- и микротектонику, выявить структурные основания для последующих остеоинтеграционных и регенерационных процессов. Структура материала является основным фактором его «приживаемости», включающей ангиогенез, последующую резорбцию и замещение натуральной костью, т.е. фактически помещённый в дефект материал является остовом для генерации костной ткани, в связи с чем в первую очередь структура определяет эффективность его применения. Обоснованный прогноз результатов последующих испытаний материала возможен лишь после всестороннего анализа его микроструктуры, полученной методом сканирующей электронной микроскопии (СЭМ). Для комплексного изучения наноматериалов, включая анализ тектоники, рельефа поверхности и элементного состава в приповерхностном слое, нами был применён именно этот метод как наиболее современный и информативный. Электронный сканирующий микроскоп является мощным инструментом для исследования различных материалов на микро- и наноуровне.

Нами использован настольный растровый электронный микроскоп ТМ 3030 с разрешающей способностью от 10 до 300000 нм. Одним из основных преимуществ ЭСМ является способность обеспечивать высокое разрешение изображений, что позволяет проводить исследования по морфологии остеопластического материала с подробной точностью, что имеет особое значение для понимания его взаимодействия с живыми тканями.

Изучение морфологии остеопластического материала с использованием ЭСМ позволяет отслеживать детали его структуры, такие как размер и форма пор и распределение частиц.

2.1.2. Токсикологические исследования

Токсикологические исследования проводились с целью подтверждения безопасности конечного продукта, в частности – отсутствия в материале

остаточных количеств реагентов, использованных на этапах его производства (гидроксида натрия, перекиси водорода, хлороформа и их производных), а также биологически активных компонентов исходной костной ткани (остаточных белков и липидов), способных вызвать нежелательные иммунные или воспалительные реакции.

Технико-экспериментальное изучение нового биокомпозита проводилось на площадке испытательной лаборатории «Токсиколог» ННЦ Токсикологической и Биологической Безопасности Медицинских Изделий. Ключевым направлением деятельности этой лаборатории является комплексная оценка безопасности медицинских изделий, включающая санитарно-химический анализ, токсикологические испытания, проверку на стерильность и пирогенность. Эти исследования служат основанием для регистрации, перерегистрации и последующей сертификации продукции в РФ. Лаборатория работает в этой области с 1995 года, когда впервые получила аккредитацию от Минздрава и Госстандарта России. В настоящее время ее полномочия подтверждены аттестатом Росаккредитации № РОСС RU.0001.21ИМ55 от 25.03.2016, а сама она входит в перечень уполномоченных организаций, проводящих технические испытания медицинских изделий любого происхождения для государственной регистрации. Накопленный за три десятилетия экспертный потенциал позволяет сотрудникам лаборатории не только проводить испытания по утвержденным протоколам, но и активно участвовать в научно-методической работе: разрабатывать новые методы исследований, совершенствовать тестовые методики и создавать системы контроля для всех этапов – от прототипирования до организации массового выпуска медицинских изделий.

Для исследования в рамках настоящей научной работы в лабораторию были предоставлены следующие материалы:

Паста 200-1000 0,5 см³ (1 уп.). Материал «Биопласт-Дент» паста предназначен для восстановления структурной целостности костных дефектов и повышения остеогенного потенциала костной ткани в хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии: заполнение дефектов после

цистэктомии, резекции корня; заполнение лунок удаленных зубов, для предотвращения атрофии контура альвеолярного гребня; заполнение полостей при синус-лифтинге; реконструкция альвеолярного отростка; закрытие перфораций гайморовой пазухи и нижнечелюстного канала; заполнение пародонтальных дефектов; а также в травматологии, ортопедии, офтальмохирургии и других областях медицины. Материал «Биопласт-Дент» предназначен для применения в условиях медицинского учреждения. Материал «Биопласт-Дент» выпускается стерильным, для однократного использования.

Обеззараживание опытных образцов проводилось в полном соответствии с требованиями методических указаний МУ 287-113. Заключительным этапом подготовки являлась радиационная стерилизация, в ходе которой изделия подвергались воздействию гамма-излучения. Поглощённая доза составила $25,0 \pm 3,0$ кГр, что регламентировано стандартом ГОСТ ISO 11137-1 и не превышает максимально допустимого значения в 35,0 кГр.

Исследования проводились в период с 16.10.2020 по 16.11.2020, учитывая соответствие следующим стандартам:

ГОСТ 130 10993-1-2011 Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть. 1. Оценка и исследования;

ГОСТ Р ИСО 10993-2-2009 Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть. 2. Требования к обращению с животными;

ГОСТ 130 10993-4-2011 Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть. 4. Исследования изделий, взаимодействующих с кровью;

ГОСТ 180 10993-5-2011 Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть. 5. Исследования на цитотоксичность: методы;

ГОСТ 130 10993-5-2011 Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 6. Исследования местного действия после имплантации;

ГОСТ 130 10993-10-2011 Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть. 10. Исследование раздражающего и сенсибилизирующего действия;

ГОСТ 130 10993-11-2011 Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть. 11. Исследование общетоксического действия;

ГОСТ 150 10993-12-2015 Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть. 12. Приготовление проб и контрольные образцы;

ГОСТ 130 10993-18-2011 «Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть. 18. Исследование химических свойств материалов»;

ГОСТ 31576-2012 Оценка биологического действия медицинских стоматологических материалов и изделий. Классификация и приготовление проб;

ГОСТ 31209-2003 Контейнеры для крови и ее компонентов. Требования химической и биологической безопасности и методы испытаний;

ГОСТ 31870-2012 Вода питьевая. Определение содержания элементов методами атомной спектроскопии; МУ 1.1.037-95 Биотестирование продукции из полимерных и других материалов;

ГН 2.3.3.972-2000 «Предельно допустимые количества химических веществ, выделяющихся из материалов, контактирующих с пищевыми продуктами».

2.1.3. Исследования на экспериментальных животных

Для оценки остеогенных свойств разработанного материала (пасты) и иммуногенных свойств проводили исследование на основе заполнения критического костного дефекта созданного у экспериментальной модели животного. Крысам линии «Вистар» ($n = 20$) в теменной кости создавали два костных дефекта диаметром по 7 мм, один из которых заполняли пастой, а другой оставляли открытым для контрольного сравнения.

Протокол исследования, в ходе которого проводилась имплантация остеопластического материала в критический дефект черепа крыс, включал в себя следующие пункты:

1. Наркотизация животных препаратом изофлуран с использованием наркозного испарителя;
2. Бритье операционного поля и антисептическая обработка;
3. Помещение крыс на подогреваемый планшет, $t = 37^{\circ}$ градусов цельсия;
4. Выполнить разрез скальпелем 1,5-2 см, не затрагивая надкостницу; тупым и острым путем выделить зону интереса, свободную от надкостницы.
5. Используя костный трепан на скорости 1500 об/мин или меньше произвести трепанацию черепа в 2-ух местах (Рис. 2), не повреждая сагиттальный шов;
6. Удаление костных пластин при помощи лопатки, не повреждая окружающие ткани и головной мозг (Рис. 3 (в));
7. Заполнение сформированных костных дефектов трансплантатом, оставление другого «пустым» (заполнен кровью) для контрольного сравнения (Рис. 3 (г));
8. Ушивание надкостницы монофиламентным рассасывающимся шовным материалом (4-0 или тоньше) для предотвращения миграции трансплантата;
9. Ушивание кожи и антисептическая обработка шва (Рис. 3 (д));
10. Антибиотикопрофилактика в послеоперационном периоде.

Экспериментальная часть исследования выполнена автором лично на базе научно-исследовательской лаборатории НИУ «БелГУ». Гистологическая обработка образцов и морфологический анализ проводились совместно со специалистами лаборатории под руководством д.м.н. Г. А. Демяшкина, С. Ю. Иванова, В. В. Чуева, Ф. Н. Бондаренко и С. А. Суворовой.

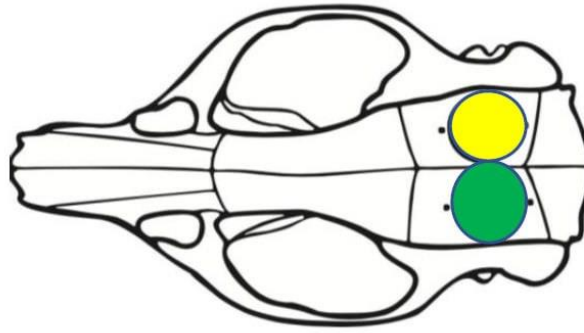


Рисунок 1 – Схематичное изображение костных дефектов в черепе. Желтый – экспериментальный, зеленый – контрольный

На фотографиях А-Д представлен ход операции согласно протоколу (Рис. 2).



Рисунок 2 – Этапы формирования критического дефекта и заполнения его пастой. А – Подготовка поверхности черепа крысы для проведения имплантации. Б – Создание хирургического разреза с организацией доступа к поверхности кости черепа. В – Создание двух критических дефектов. Г – Заполнение одного из критических дефектов остеопластическим материалом. Д – Ушивание ткани, обработка дез. средством

Половину животных выводили из эксперимента через 1 месяц, остальных – через 2 месяца. Крысам проводили плановую эвтаназию путем введения высоких доз анестетика.

Для гистологического исследования образцы черепа в области дефекта фиксировали в 10% нейтральном забуференном формалине, обезвоживали в этаноле и декальцинировали с использованием 5% муравьиной кислоты в течение 2 недель. Затем проводили в гистологическом процессоре, заливали в парафиновые блоки, которые нарезали по 3 мкм, срезы окрашивали гематоксилином и эозином.

2.1.4. Гистологические методы исследования

В рамках исследования остеогенных и иммуногенных свойств было проведено гистологическое исследование костных дефектов. Для этого использовались образцы черепной кости в области дефекта, которые были предварительно подвергнуты фиксации в 10% нейтральном забуференном формалине. Этот этап обеспечил сохранность структурной целостности ткани, что имеет принципиальное значение для дальнейшего его изучения.

После фиксации костные образцы подвергались обработке этанолом для удаления влаги и подготовки к следующим стадиям. Затем в течение двух недель проводилась декальцинация 5% раствором муравьиной кислоты. Это нужно для удаления кальция, что улучшает визуализацию структуры ткани при микроскопии.

После фиксации и декальцинации образцы помещались в гистологический процессор, после чего их заливали в парафин. Срезы толщиной 3 мкм подходят для гистологического анализа. В конце срезы окрашивались гематоксилином и эозином, чтобы выделить компоненты ткани и изменения в костной ткани.

После окрашивания гематоксилином и эозином для получения контрастного изображения клеточных и внеклеточных структур проводилось микроскопическое исследование с вниманием к нескольким важным моментам. Во-первых, анализировались остеобласты и остеокласты, которые играют важную роль в ремоделировании кости. Остеобласты, отвечающие за формирование новой

костной ткани, – это крупные, активные клетки с базофильной цитоплазмой, а остеокласты – многоядерные структуры с эозинофильной окраской.

Во-вторых, оценивается наличие воспалительных клеток в области костного дефекта. Присутствие макрофагов, лимфоцитов и плазматических клеток может указывать на активный воспалительный процесс, который, в свою очередь, может оказывать влияние на остеогенез и интеграцию трансплантата [91]. Хроническое воспаление также может неблагоприятно повлиять на скорость заживления и образование новой костной ткани.

Дополнительный анализ включает в себя оценку сосудистого компонента в исследуемом образце. Образование новых кровеносных сосудов вокруг имплантата может быть признаком активной перфузии, что важно для жизнеспособности клеток, роста и метаболизма. О росте сосудов можно говорить как о нем в дальнейшем остеоинтеграции, так и в целом о процессе заживления.

Обработанные описанным выше способом образцы были подвергнуты визуализации при помощи рентгеновского томографа Bruker Skyscan 1276 (Bruker, Бельгия), полученные проекции были реконструированы в программе NRecon (Bruker, Бельгия) и экспортированы в виде последовательности изображений в формате *.tif в программу с открытым исходным кодом (3D Slicer) для дальнейшего анализа. С целью улучшения качества изображения срезы в двумерных проекциях были суммированы с подбором оптимальных значений электронного окна. Для исследования количественных показателей зона интереса была сегментирована с помощью программного обеспечения 3D Slicer – платформы с открытым исходным кодом для анализа медицинских изображений, визуализации данных и проведения трехмерных измерений, широко применяемой в научных исследованиях. Были определены следующие показатели: объем ткани (мм^3), площадь ткани (мм^2), поверхностная плотность ткани ($\text{мм}^2/\text{мм}^3$). Процентный объем трансплантата оценивали как отношение объёма ткани трансплантата к общему объёму дефекта.

Впоследствии полученные данные обрабатывали с помощью того же программного обеспечения (3D Slicer). Для изучения нормальности

распределения использовали критерий Краскела-Уоллиса и U критерий Манна-Уитни. Для обнаружения статистически значимой разницы между группами использовали парный t-критерий Стьюдента. Статистически значимым считали $p < 0,05$.

2.2. Клинические исследования

В клиническом разделе данного исследования мы проводили изучение возможности и эффективности применения разработанного материала при проведении операции синус-лифтинг. Эта операция представляет собой важную процедуру в хирургической стоматологии, позволяющую создать достаточный объем костной ткани для успешной установки зубных имплантатов.

Критерии включения: возраст в диапазоне от 20 до 65 лет; наличие включенных и концевых дефектов зубных рядов в боковой области верхней челюсти; высота костной ткани между краем альвеолярного гребня и дном верхнечелюстного синуса, соответствующая показаниям для операции синус-лифтинг (менее 5 мм) и операции синус-лифтинг с одномоментной имплантацией (более 5 мм); отсутствие воспалительных процессов в зоне предполагаемой аугментации и имплантации; удовлетворительное состояние гигиены полости рта, отсутствие гормональных нарушений и аутоиммунных заболеваний.

Кроме того, в рамках исследования оценивалась не только клиническая эффективность применения пастообразного остеопластического материала, но и его влияние на заживление тканей, а также возможные осложнения, которые могут возникнуть в процессе реабилитации. Мы также провели анализ удовлетворенности пациентов результатами лечения, что позволило получить более полное представление о целесообразности использования данного материала в клинической практике.

2.2.1. Общая характеристика пациентов

На клинической базе центра стоматологических инноваций «ВЛАДМИВА» (ООО СЦ ВЛАДМИВА) всего было обследовано 70 пациентов с частичной потерей зубов и дефицитом альвеолярной костной ткани верхней челюсти.

Данная патология является распространенной проблемой, требующей комплексного подхода к лечению, так как недостаток костной ткани может значительно осложнить процесс установки зубных имплантатов и последующую ортопедическую реабилитацию.

Всем пациентам была проведена реконструктивная операция для подготовки к ортопедической терапии.

В исследовании участвовали 70 человек: 29 мужчин и 41 женщина в возрасте 20-65 лет. Опираясь на показания к операции, были сформированы две похожие группы, с учетом пола и возраста. В возрастной группе 51-60 лет было зафиксировано больше всего прооперированных. Распределение по возрасту смотрите в таблице 2. Это позволило повысить точность данных и уменьшить влияние сторонних факторов на результаты лечения.

Таблица 2 – Распределение пациентов по возрасту и полу

Возраст	Мужчины Абс., %	Женщины Абс., %
20-30	2 (6,8%)	4 (9,7%)
31-40	4 (13,7%)	6 (14,6%)
41-50	6 (20,6%)	9 (21,9%)
51-60	9 (31%)	12 (29,2%)
61-65	8 (27,5%)	10 (24,3%)
Всего	29 (100%)	41 (100%)

Каждый пациент был предварительно обследован с использованием рентгенографии и конусно-лучевой компьютерной томографии верхней челюсти для точной оценки состояния кости и планирования операции. Во время операции применялись современные методы увеличения костной ткани, что улучшило результаты лечения и сократило время восстановления.

Разработанный остеопластический материал был имплантирован в обе группы. 35 пациентам, вошедшим в первую группу, была выполнена операция открытый синус-лифтинг с реконструкцией альвеолярного отростка верхней челюсти (АОВЧ). 35 пациентам, вошедшим во вторую группу, была выполнена операция открытый синус-лифтинг с реконструкцией альвеолярного отростка верхней челюсти (АОВЧ) и одномоментной имплантацией.

После завершения хирургического этапа пациенты находились под наблюдением, что позволило оценить динамику заживления и выявить возможные осложнения.

Постоянная ортопедическая конструкция изготавливалась через 6-9 месяцев после выполнения хирургической операции.

2.2.2. Методы клинико-лабораторного обследования пациентов

Все пациенты подписывали добровольное информированное согласие на проведение хирургического вмешательства. На предварительном этапе обследования проверялись противопоказания, а также оценивалась общая соматическая патология, что позволяло минимизировать риски и обеспечить безопасность процедуры.

Оценка стоматологического статуса пациентов проводилась как до, так и после хирургического вмешательства. В день обращения каждому пациенту оформлялась амбулаторная карта стоматологического больного по форме (043/У), что обеспечивало систематизацию данных и их дальнейшее использование в процессе лечения. Вот полностью переработанный текст с измененной структурой:

На подготовительном этапе для минимизации периоперационных рисков осуществлялось комплексное предоперационное обследование. Оно включало сбор подробного жизненного и медицинского анамнеза, а также детализированный опрос пациента. Особое внимание уделялось оценке объективных клинических признаков, в частности конфигурации лица и окраски кожных покровов, поскольку их изменения могут служить маркерами системных заболеваний или фоновых патологий. Важными компонентами клинического обследования являлись также оценка амплитуды открывания рта, пальпаторное

исследование регионарных лимфатических узлов и анализ функционального состояния височно-нижнечелюстных суставов Эти сведения требовались для диагностики, планирования операции и оценки рисков.

Важно было узнать об аллергиях, чтобы избежать реакций на лекарства в ходе операции. Это важно для безопасности пациентов.

Тщательно осматривали слизистые оболочки рта на предмет воспалений и болезней. Анализировали прикус и положение зубов для плана лечения. Оценивали повреждения зубов от кариеса и других причин, чтобы понять, что нужно лечить. Проверяли протезы и другие конструкции во рту, чтобы убедиться в их исправности и функциональности для выздоровления пациентов. После осмотра всем пациентам провели санацию полости рта.

В итоге, детальный сбор анамнеза и оценка состояния рта помогли точнее спланировать лечение и сделать его действенным.

2.2.2.1.Метод клинической оценки пациентов после операции

Проводилась оценка состояния пациентов после хирургического вмешательства с целью выявления возможных осложнений и оценки эффективности проведенного лечения. На следующий день после операции проводили осмотр пациента. Далее оценивали состояние на 3-й, 7-й и 10-й день после операции. Сравнивали данные с предыдущими оценками для выявления динамики. Заполняли форму оценки состояния пациента, включая все нижеуказанные параметры.

Параметры оценки

1. Боль:

– Оценка интенсивности боли по визуальной аналоговой шкале (VAS) от 0 до 10.

2. Отек:

– Оценка степени отека по визуальной шкале (незначительный, умеренный, выраженный).

3. Гиперемия тканей:

– Визуальная оценка степени покраснения в области операции.

4. Общее состояние:

– Оценка общего самочувствия пациента по шкале от 1 до 5 (отличное, хорошее, удовлетворительное, плохое, очень плохое).

– Запись наличия или отсутствия системных симптомов (лихорадка, слабость, головная боль и т.д.).

5. Лабораторные исследования:

– Проведение общего анализа крови для оценки уровня гемоглобина, лейкоцитов и тромбоцитов.

– Оценка биохимических показателей (например, уровень С- реактивного белка, лейкоцитов, лимфоцитов).

2.2.2.2. Лучевые методы обследования

Для оперативного планирования и мониторинга результата было выполнено рентгенологическое обследование:

- Предоперационно;
- Через 3 месяца;
- Через 6 месяцев;
- Через 9 месяцев;
- Через 12 месяцев.

В основе обследования лежало:

Конусно-лучевая компьютерная томография (КЛКТ) с указанием аппарата на котором производилось обследование;

Ортопантомография;

Для того чтобы обеспечить высокую точность диагностики использовали:

- современный цифровой КТ-сканер ORTHOPHOS XG 3D (Sirona, Германия);

- специализированное программное обеспечение GALILEOS Implant для пошагового анализа.

Это техническое оснащение позволило детально визуализировать синусы и оценивать плотность и объем костной ткани АОВЧ.

Измерения проводили по такой методике:

1. Определяли контрольную точку на вершине альвеолярного гребня (на расстоянии 20 мм от боковой поверхности корня крайнего зуба и предпологаемо находящейся между двумя имплантатами точкой);
2. Определяли высоту альвеолярного отростка до операции (проводили измерение высоты гребня проводя перпендикуляр от контрольной точки до дна верхнечелюстного синуса);
3. Определяли высоту альвеолярного отростка после операции (измеряли высоту гребня в той же контрольной точке, проводили перпендикуляр от этой точки до пересечения с верхней границей имплантированного материала);
4. Определяли контрольную точку для измерения плотность костной ткани (определяли середину проведенного перпендикуляра от контрольной точки до пересечения с верхней границей имплантированного материала).

Полученные данные позволили определить зону хирургического вмешательства, рассчитать количество имплантированного материала, рассчитать количество и место имплантации, контролировать динамику изменения костной ткани.

Все измерения проводились в идентичных анатомических ориентирах, что гарантировало сопоставимость результатов на различных этапах исследования и обеспечивало объективность сравнительного анализа.

2.2.3 Методы оперативных вмешательств

Пациенты были разделены на две группы в зависимости от исходного объема костной ткани в боковых сегментах верхней челюсти. Для пациентов первой группы (дефицит кости менее 5 мм) одномоментная имплантация была невозможна, поэтому первым этапом лечения выполнялся синус-лифтинг для

аугментации альвеолярного отростка. Вторая группа пациентов имела достаточный для одномоментной процедуры объем кости (более 5 мм), что позволило совместить синус-лифтинг с установкой имплантатов в одну операцию.

Предварительно ротовую полость пациента обрабатывали антисептически – водным раствором «Хлоргексидина» в течение одной минуты.

В качестве препарата, используемого для уменьшения возможного отека после операции, в капельницу вливали «Дексаметазон» в дозе 4 мг. «Кетопрофен» применялся как средство противовоспалительное и обезболивающее в количестве 100 мг.

Препарат «Этамзилат» вводили непосредственно перед операцией для профилактики возможных кровотечений в дозировке 500 мг. В послеоперационном периоде пациентам назначали следующее лечение: в первые сутки местное нанесение холода на место оперативного вмешательства, антибактериальные препараты, препараты из группы НПВП, антигистаминные препараты, противогрибковые препараты, а также препараты из группы пробиотиков, ротовые ванночки антисептическими растворами.

Даны рекомендации: прием назначенных препаратов, ограничение физических нагрузок, запрет посещения саун и бассейнов, посещение осмотров у врача.

2.2.3.1. Операция: синус-лифтинг с реконструкцией альвеолярного отростка верхней челюсти

Пациентам первой группы выполнили операцию открытого синус-лифтинга с применением разработанного остеопластического материала, увлажненного физиологическим раствором.

После проведения проводниковой и инфильтрационной анестезии препаратом на основе артикаина с вазоконстриктором (эпинефрином) приступили к формированию операционного доступа. Скальпелем производили горизонтальный разрез по гребню альвеолярного отростка с рассечением слизистой оболочки и надкостницы, дополненный релаксирующими вертикальными разрезами в области дефекта зубного ряда. Далее с

использованием распатора осуществляли мобилизацию слизисто-надкостничного лоскута и обнажение (скелетирование) костной ткани в зоне планируемой остеотомии: гребня альвеолярного отростка и переднелатеральной стенки верхнечелюстного синуса.

С использованием физиодиспенсера, оснащенного наконечником с шаровидным алмазным бором, формировалось полуовальный костный фрагмент (окно). Производилось подламывание и отделение костного фрагмента от Шнейдеровой мембраны (ШМ) с помощью пьезохирургического аппарата. ШМ отслаивали от стенок и дна верхнечелюстного синуса на высоту не менее 8 мм с помощью остеотома и тупых гладилок.

После создания необходимого объема в верхнечелюстном синусе вновь образованный дефект заполнялся пастообразным остеопластическим материалом. Для избегания натяжения мобилизовался слизисто-надкостничный лоскут, который ушивался полифиламентным шовным материалом.

Снятие послеоперационных швов осуществляли на 10-е сутки. Динамический контроль за состоянием костного регенерата проводили с помощью рентгенологических исследований в различные сроки: от 3 до 24 месяцев после операции.

Этапы операции проиллюстрированы на рисунках 3-8.

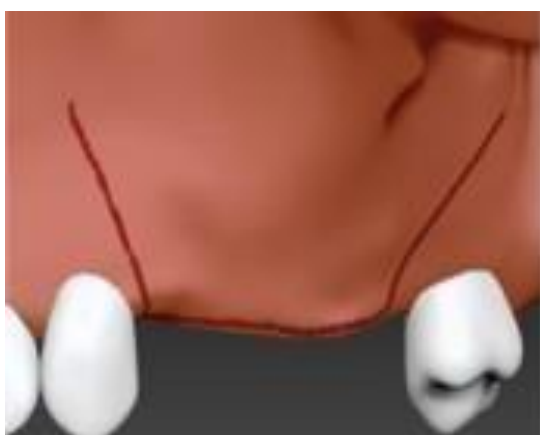


Рисунок 3 – Выкраивание лоскута

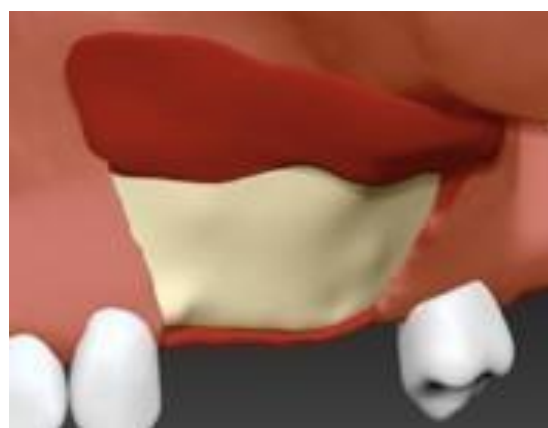


Рисунок 4 – Отслаивание лоскута



Рисунок 5 – Формирование костного окна



Рисунок 6 – Отслаивание слизистой оболочки



**Рисунок 7 – Имплантация
остеопластического материала**

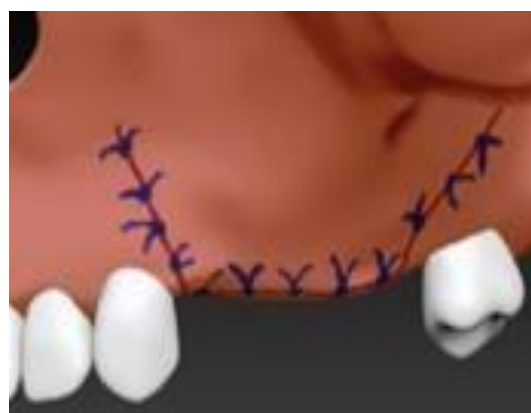


Рисунок 8 – Ушивание раны

2.2.3.2. Операция: синус-лифтинг с реконструкцией альвеолярного отростка верхней челюсти с одномоментной имплантацией

Пациентам второй группы выполнили одноэтапный синус-лифтинг с немедленной дентальной имплантацией.

В ходе операции использовали разработанный остеопластический материал и дентальные имплантаты. После проведения анестезии современным препаратом на основе артикаина с вазоконстриктором (эпинефрином) сформировали хирургический доступ. Для этого скальпелем выполнили трапециевидный разрез: горизонтальный – по центру альвеолярного гребня с рассечением слизистой и надкостницы, и два вертикальных релаксирующих разреза в латеральных отделах в проекции дефекта зубного ряда. Мукопериостальный лоскут отслоили с

помощью распатора, обнажив костную ткань в зоне операции: гребень альвеолярного отростка и переднелатеральную стенку верхнечелюстного синуса. С использованием физиодиспенсера, оснащенного наконечником с шаровидным алмазным бором, формировалось полуовальный костный фрагмент (окно). Производилось подламывание и отделение костного фрагмента от ШМ с помощью пьезохирургического аппарата. ШМ отслаивали от стенок и дна верхнечелюстного синуса на высоту не менее 8 мм с помощью остеотома и тупых гладилок.

После создания необходимого объема в верхнечелюстном синусе вновь образованный дефект заполнялся пастообразным остеопластическим материалом, предварительно проведя контроль целостности ШМ маневром Вальсальвы. Для избегания натяжения мобилизовался слизисто-надкостничный лоскут, который ушивался полифиламентным шовным материалом.

Ложе имплантата формировали с помощью специальных фрез, диаметр увеличивался. Использовали самонарезающие винтовые имплантаты различного диаметра. Расстояние апикальной границы ложа имплантата находилось на 1-2 мм от дна верхнечелюстного синуса. Имплантат устанавливался в альвеолярную кость, а кончик имплантата располагался в области верхнечелюстного синуса.

Для избегания натяжения мобилизовался слизисто-надкостничный лоскут, который ушивался полифиламентным шовным материалом.

Швы снимали на 10 сутки. Контрольную рентгенографию проводили через 3-24 месяца.

Этапы операции проиллюстрированы рисунками 9-15.



Рисунок 9 –
Выкраивание лоскута

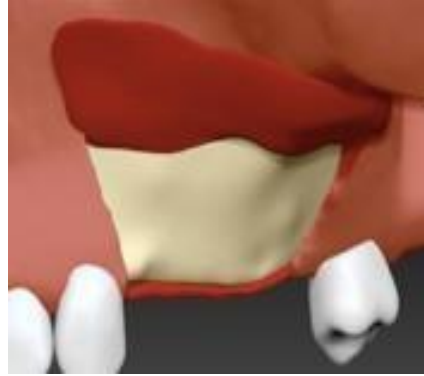


Рисунок 10 – Отслаивание
лоскута



Рисунок 11 –
Формирование костного
окна



Рисунок 12 –
Отслаивание слизистой
оболочки

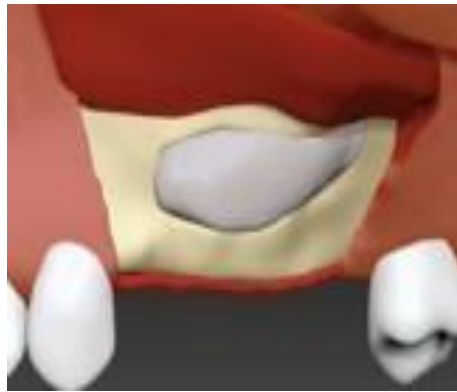


Рисунок 13 – Имплантация
материала



Рисунок 14 – Установка
имплантата

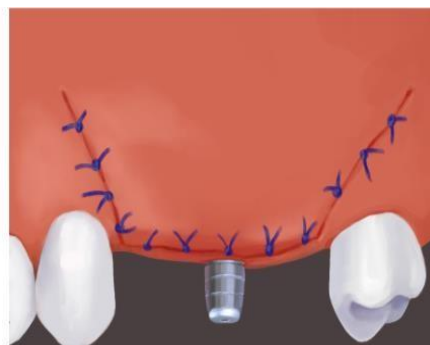


Рисунок 15 – Ушивание раны

2.3. Методы статистической обработки

Для обеспечения объективности и доказательной ценности полученных результатов все экспериментальные и клинические данные были подвергнуты комплексной статистической обработке. На первом этапе с помощью специализированного программного обеспечения (пакет статистических анализаторов в Microsoft Excel и среда для статистических вычислений R Studio) был выполнен первичный анализ характера распределения количественных показателей. Проверка на соответствие нормальному закону распределения с использованием стандартных критериев (например, Шапиро-Уилка или Колмогорова-Смирнова) подтвердила, что исследуемые выборки являются параметрическими. Это ключевое допущение позволило в дальнейшем применять для сравнения групп и оценки значимости различий мощные параметрические методы статистики, такие как t-критерий Стьюдента и дисперсионный анализ (ANOVA). Обработка данных также включала расчет описательных статистик (среднее значение M , стандартное отклонение $\pm SD$) для наглядного представления результатов.

Соотношения однородных параметров без указания их значений в числовом выражении отражались в показателях наглядности, исходная величина которых принималась за 100%, а остальные рассчитывались пропорционально ей. Эти расчёты были необходимы для сравнения групп между собой.

Для сравнения значений внутригрупповых и межгрупповых показателей применяли критерий Краскела-Уоллиса. Различия считали достоверными при данных $p < 0,05$, где p – уровень значимости.

ГЛАВА 3. РАЗРАБОТКА ОТЕЧЕСТВЕННОГО БИОКОМПОЗИТНОГО МАТЕРИАЛА В ВИДЕ ПАСТЫ

3.1. Разработка и получение остеопластической пасты

Основу пастообразного композита составили два компонента: костный минеральный компонент (КМК) в виде гранул фракцией 200-1000 мкм и синтетический термопластичный биodeградируемый блок-сополимер.

Методика синтеза КМК включала последовательные стадии механической и химической обработки. Исходную кость животного освобождали от мягких тканей (мышц, связок) и кортикального слоя для выделения губчатого компонента. Полученную губчатую костную ткань фрагментировали на блоки объемом от 0,008 до 0,125 см³. Далее блоки последовательно обрабатывали: сначала выдерживали в 2% растворе хлорида натрия в течение 24 часов с последующей промывкой водой, затем подвергали щелочному гидролизу в 0,4 М растворе гидроксида натрия на протяжении 24-48 часов, после чего гидролизат удаляли.

Блоки промывают дистиллированной водой до полной нейтрализации гидроксида натрия. Далее осуществляют промежуточный контроль – количественный анализ на белок по Лоури-Барнстеду, который показывает отсутствие резидуальных белков в смыве гидролизата.

Следующим этапом обработки являлось отбеливание и дополнительное удаление органических компонентов. С этой целью блоки погружали в 3-4% раствор перекиси водорода на 10-16 часов с последующей тщательной промывкой дистиллированной водой. Для контроля эффективности деминерализации и удаления протеогликанов проводили промежуточный тест – окрашивание образцов альциановым синим. Отрицательный результат окрашивания подтвердил отсутствие в материале целевых гликозаминогликанов. Далее для полного удаления липидных фракций осуществляли обезжиривание, выдерживая блоки в смеси хлороформа и этанола (соотношение 2:1) в течение 48 часов. После этого образцы подвергали финальной промывке дистиллированной водой при

постоянном механическом перемешивании с использованием магнитной мешалки. Выполняют промежуточный контроль – окрашивание блоков Суданом на наличие жира и липопротеинов. Результат отрицательный. Затем прогревают, равномерно повышая температуру от 600 до 1200°C, и подвергают обжигу при 1200-1300°C в течение 2-5 минут. Проводят промежуточный контроль – на белок по Лоури-Барнстеду. Результат отрицательный. Далее выполняется промежуточный качественный контроль на минеральный компонент, который осуществляют стандартным 1% раствором H₂SO₄. Полученные блоки должны растворяться без остатка и без осадка.

В результате описанной обработки был получен костный минеральный компонент (КМК) в форме блоков белого или слабо-розового оттенка. Рентгенофазовый анализ подтвердил, что материал на 99,9% состоит из природного гидроксиапатита в комплексе с фосфатами и карбонатами. Его удельный вес (73-75% от массы нативной кости) полностью соответствует минеральной фракции естественной костной ткани, что свидетельствует о высокой степени очистки и сохранении естественного минерального соотношения. Полученные блоки фасуют и стерилизуют потоком быстрых электронов. Блоки размельчают до крошки и также фасуют и стерилизуют потоком быстрых электронов. Крошку с выраженным остеокондуктивным эффектом смешивают с синтетическим термопластичным биорезорбируемым блоксополимером в следующем соотношении: 1,0 см³ КМК на 1,0 мл блоксополимера.

Материал в форме крошки (КМК) получил торговое наименование «Биопласт-Дент». Он представляет собой гидроксиапатит биологического происхождения и является достаточно прочной, постепенно резорбируемой матрицей (6-8 месяцев), на поверхности которой в условиях костных дефектов формируется новообразованная кость. В результате депротеинизации материал лишен клеточных элементов и белковых фракций. Материал является идеальным остовом прорастания кровеносных сосудов и врастания клеток из костного ложа, т.к. обладает пористой структурой трабекулярной и диафизарной части трубчатых костей (микропоры, макропоры, гаверсовы каналы). Гидроксиапатит

биологического происхождения способствует ангиогенезу, миграции и прикреплению к поверхности гранул стромальных стволовых клеток костного мозга, их дифференцировке в остеобласты и репаративному остеогенезу. Он обладает остеогенными (остеокондуктивными и остеоиндуктивными) свойствами, а также высокой биологической совместимостью, способствующей отсутствию иммунных реакций организма реципиента, а также сочетается со всеми видами трансплантатов, имплантатов, эндофиксаторов.

Созданный впоследствии материал в форме пасты получил торговое наименование «Биопласт-Дент паста». Он представляет собой смесь, состоящую из увлажненных гранул кортикально-губчатой кости с размером гранул до 300 мкм и 200-1000 мкм. Содержащийся в пасте коллаген способствует формированию первичного кровяного сгустка и проникновению в аугментат клеток, участвующих в процессе заживления и регенерации. Кортикально-губчатая смесь играет роль каркаса. При температуре выше 25°C вязкость пасты увеличивается.

Полученные материалы имеют следующие физико-химические свойства:

1. Внешний вид крошки — лёгкий пористый губчатый материал от белого до светло-жёлтого цвета; внешний вид пасты — паста от белого до светло-жёлтого цвета;
2. Линейные размеры частиц, мм: Крошка: 0,2 – 2,0; Паста: 0,2 – 2,0;
3. Водородный показатель для Крошки – pH 5,8; для пасты – pH 7,5;
4. Массовая доля влаги, % для крошки – не более 2,0; для пасты – н/у;
5. Стерильность для обоих материалов – стерильно.

Важно отметить, что данный остеопластический материал для замещения дефектов костной ткани был запатентован как изобретение под № 2823989. Правообладатель: Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет». Авторы: Чуева Александра Александровна, Трубицын Михаил Александрович, Бузов Андрей Анатольевич.

3.2. Результаты электронной микроскопии

Методы СЭМ благодаря своей высокой информативности и достоверности получаемых результатов уже давно завоевали признание в научном сообществе и широко применяются для решения разнообразных научно-технологических задач. Применение метода СЭМ позволяет получать изображения объектов с выдающимся пространственным разрешением, что становится ключевым аспектом в исследовательской деятельности, требующей детального анализа микро- и наноструктур.

Проведенный анализ методом СЭМ позволил установить, что костный минеральный компонент губчатой кости характеризуется выраженной пористо-ячеистой архитектурой. Представленная морфология – это особая укладка минерализованных коллагеновых фибрилл, что согласуется с данными, полученными ранее другими исследователями. Определение этой структуры не просто подтверждает существующие гипотезы, но и расширяет наше понимание механизмов формирования костной ткани.

Такое строение костной ткани играет важную роль в поддержании прочности и метаболизма. Это указывает на необходимость дальнейшего изучения взаимосвязи между микроструктурой кости и её функциями. Применение СЭМ является экономичным и научно обоснованным способом изучения сложных биологических систем, что позволяет интерпретировать данные и разрабатывать новые подходы в биомедицине и лечении заболеваний костей.

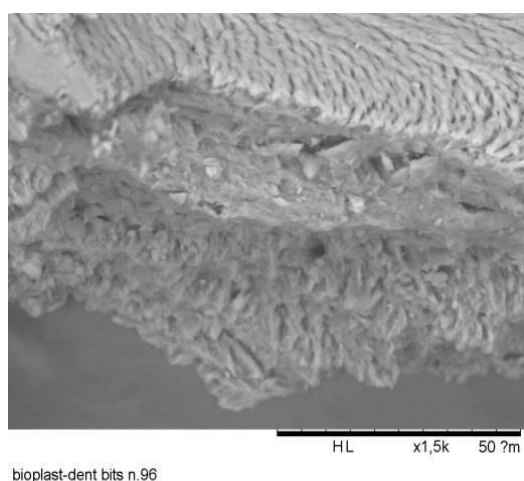
Различные методы СЭМ позволяют изучить микроструктуру костной ткани и её взаимодействие с организмом. Современные методы СЭМ предоставляют возможности для визуализации клеток и костных тканей.

Выявление изменений в микроструктуре может помочь в разработке новых способов диагностики и лечения. Например, при остеопорозе наблюдается уменьшение плотности костей и изменение их микроархитектуры, что делает их более подверженными переломам.

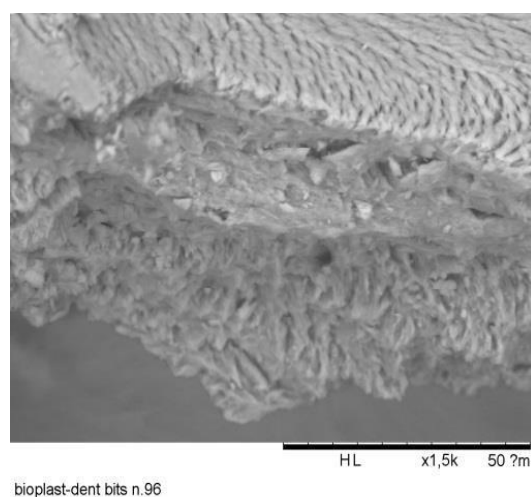
Чаще всего микроскопические структуры считаются простыми, так как

причины роста и превращения этих элементов не очевидны, ровно как и молекулярные процессы, поэтому подобные подходы позволяют создать абсолютно новые биоматериалы для регенерации костей, как правило, позволяющие намного успешнее справляться с различными патологиями.

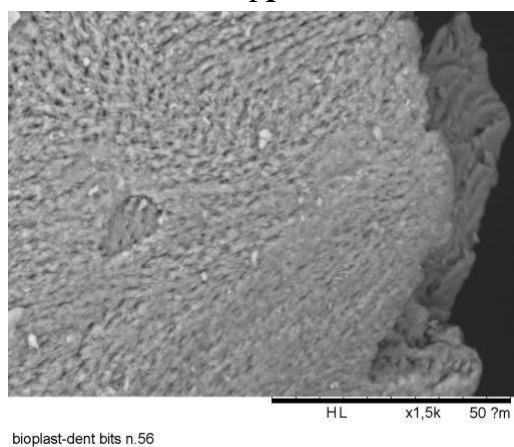
СЭМ-микрофотографии (Рисунок 16) демонстрируют плотную упаковку минерализованного остова губчатой кости, основу которого составляет эндогенный гидроксиапатит. Этот биоминерал является не простой солью, а сложным композитом, определяющим структурную целостность и функциональность кости. Его интеграция в трёхмерную сеть коллагеновых волокон в процессе биоминерализации создаёт композитный материал с оптимальным соотношением прочности и жесткости, что и обуславливает ключевые биомеханические свойства костной ткани.



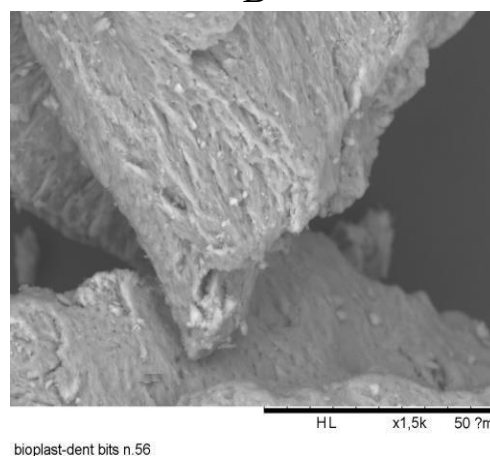
A



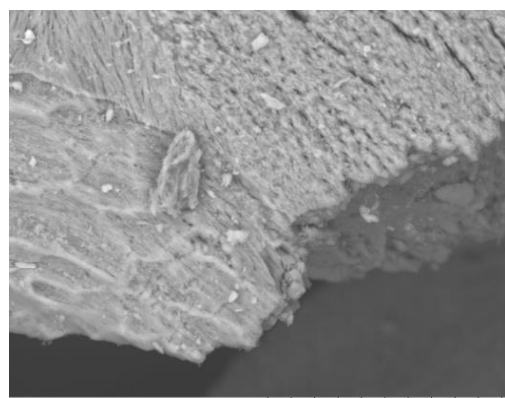
B



C

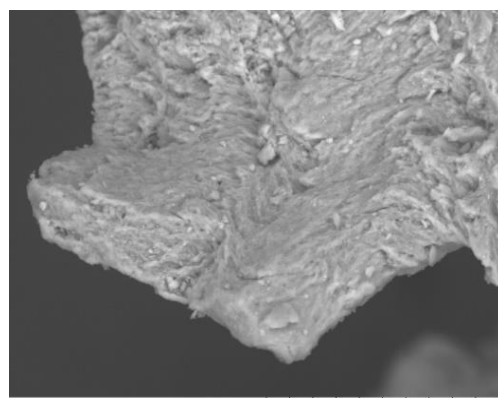


D



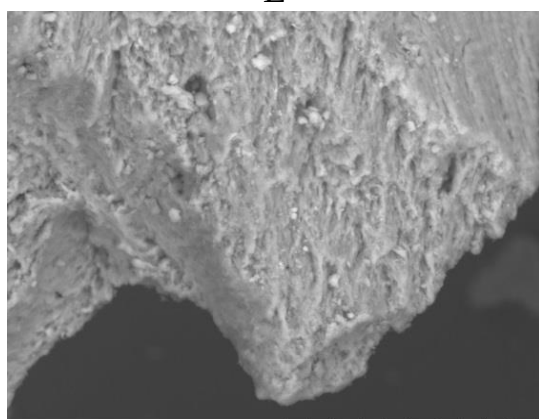
bioplast-dent bits n.03

E



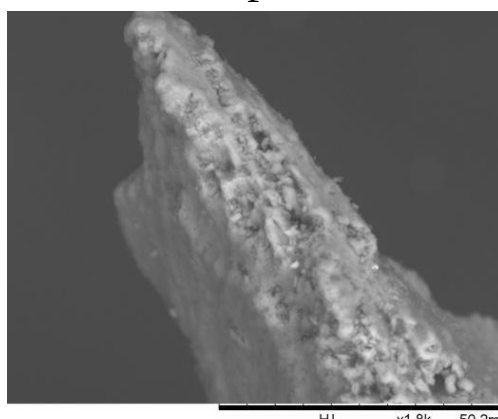
bioplast-dent bits n.03

F



bioplast-dent bits n.87

G



bioplast-dent bits n.87

H

Рисунок 16 – Структурная электронная микроскопия образцов костного минерального компонента (приближение x1,5-x1,8K, различные ракурсы)

Данная структура не только способствует поддержанию жесткости и прочности кости, но и обеспечивает её способность адаптироваться к изменяющимся нагрузкам и условиям, в которых функционирует организм. Например, при физической активности повышается механическая нагрузка на кости, что в свою очередь стимулирует процессы ремоделирования и обновления костной ткани. Сложная и эволюционно адаптированная природа такой упаковки клеточных компонентов и межклеточного матрикса также свидетельствует о высокой степени организации и функциональной специализации губчатой кости.

Более того, векторные соединения между минеральными компонентами и волокнами коллагена играют важнейшую роль в механических характеристиках костной ткани и её способности к быстрому восстановлению после травм.

3.3. Результаты токсикологических исследований

Для оценки безопасности нового биокomпозиционного материала, созданного на основе костного минерального компонента, были проведены комплексные испытания, включавшие проверку на стерильность, пирогенность, токсикологический и санитарно-химический анализ. Работы выполнялись на базе аккредитованной испытательной лаборатории «Токсиколог» (входит в структуру Национального Научного Центра Токсикологической и Биологической Безопасности Медицинских Изделий), обладающей правом проведения технических испытаний медицинской продукции для целей государственной регистрации (Аттестат Росаккредитации № РОСС RU.0001.21ИМ55 от 25.03.2016). Результаты санитарно-химического анализа водных вытяжек материала «Биопласт-Дент» представлены ниже (Таблица 3).

Таблица 3 – Результаты санитарно-химического анализа водных вытяжек материала «Биопласт-Дент»

Параметр / Метод анализа	Результат анализа	Допустимое значение
Восстановительные примеси (титрование)	$0,10 \pm 0,02$ мл 0,02 н. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$	$\leq 1,00$ мл
Оптическая плотность (спектрофотометрия, 220-360 нм)	$0,012 \pm 0,002$	$\leq 0,300$
Ацетальдегид (ВЭЖХ)	Не обнаружено ($< 0,005$ мг/л)	$\leq 0,200$ мг/л
Миграция металлов (атомно- абсорбционная спектрометрия):		
– Свинец (Pb)	$< 0,001$ мг/л	$\leq 0,030$ мг/л

Параметр / Метод анализа	Результат анализа	Допустимое значение
– Кадмий (Cd)	< 0,0005 мг/л	≤ 0,100 мг/л
– Мышьяк (As)	< 0,001 мг/л	≤ 0,050 мг/л
– Цинк (Zn)	0,799 ± 0,199 мг/л	≤ 1,000 мг/л

Все показатели не превышают установленных нормативов, что свидетельствует о химической стабильности материала и отсутствии значимой миграции вредных веществ.

Результаты токсикологических испытаний, проведённые в соответствии с ГОСТ ISO 10993, также подтвердили безопасность материала. Исследования острой, подострой и хронической токсичности на модельных животных не выявили гибели, изменений в поведении, двигательной активности или патологических изменений внутренних органов. Цитотоксичность материала соответствовала допустимым значениям (индекс токсичности 88% при норме 70-120%), а гемолитическая активность *in vitro* была минимальной (гемолиз 0,60% при допустимом < 2%). Сенсибилизирующее и местно-раздражающее действие отсутствовало.

Также лабораторией были представлены следующие результаты токсикологических испытаний (Таблица 4).

Таблица 4 – Результаты токсикологических испытаний

Параметр исследования	Методика проведения	Результат	Нормативный критерий	Вывод
Цитотоксичность	Оценка на суспензионной культуре	Индекс токсичности = 88%	70-120%	Соответствует норме, цитотоксическ

	клеток с расчетом индекса токсичности			ое действие отсутствует.
Гемолитическая активность	<i>In vitro</i> тест с изолированным и эритроцитами кроликов	Уровень гемолиза = 0,60%	< 2%	Гемолитическ ого действия не выявлено.
Подострая токсичность	Многократное внутрибрюшин ное введение вытяжки белым мышам	Гибель животных и изменения в поведении/внеш нем виде отсутствовали. Патологии внутренних органов не обнаружены.	Отсутствие негативных эффектов	Признаков подострой токсичности не выявлено.
Острая токсичность	Однократное внутрибрюшин ное введение вытяжки белым мышам	Гибель, изменения в поведении и двигательной активности отсутствовали. Патологии органов и тканей не выявлены.	Отсутствие негативных эффектов	Признаков острой токсичности не выявлено.

Проведено исследование цитотоксичности материала с использованием суспензионной культуры подвижных клеток и определением индекса токсичности. Индекс токсичности составил 88% при допустимом значении 70-120%.

Изучение острой токсичности материала «Биопласт-Дент» выполняли на модели белых мышей путём внутрибрюшинного введения его вытяжек. За весь срок наблюдения не было зарегистрировано случаев гибели животных. Клиническая картина у подопытной группы не отличалась от контрольной: отсутствовали отклонения в поведении, внешнем виде и двигательных функциях. Макроскопический анализ при патологоанатомическом вскрытии также не выявил каких-либо изменений в морфологии внутренних органов и тканей.

Расчёт органо-соматических показателей (ОСП) не показал статистически значимых различий между опытными и контрольными животными.

Данные исследования хронической токсичности, полученные ранее в ходе эксперимента с подкожной имплантацией образцов белым крысам, подтвердили отсутствие у материала местно-раздражающего, сенсибилизирующего, общетоксического и мутагенного эффектов. На вскрытии животных не выявлено патологических изменений внутренних органов и тканей.

При изучении хронической токсичности материала «Биопласт-Дент», проведенного ранее в условиях подкожной имплантации образцов белым крысам, местно-раздражающего, сенсибилизирующего, общетоксического и мутагенного действия не выявлено. Провокационная внутрикожная проба отрицательная, отсутствует раздражающее действие. Испытание на стерильность показало, что изделие стерильно.

Лаборатория сделала вывод о том, что предоставленный для исследования материал обладает достаточной химической стабильностью, не оказывает какого-либо неблагоприятного воздействия на организм экспериментальных животных и изолированные эритроциты *in vitro*.

3.4. Результаты эксперимента по имплантации материала в критический дефект черепа крыс

Результаты макроскопического анализа костных дефектов черепа экспериментальных животных.

Через месяц после оперативного вмешательства, при проведении макроскопического исследования черепов, в области операционного шва были выявлены признаки умеренного фиброза. Визуализировались фрагменты шовного материала, использованного для ушивания надкостницы. Важно отметить, что в области костных дефектов признаки активного воспалительного процесса отсутствовали.

В отношении самих костных дефектов «контрольный» дефект был покрыт тонкой, но различной соединительнотканной структурой. «Экспериментальный» дефект, заполненный костнозамещающей пастой, демонстрировал хорошее прилегание материала к краям дефекта. Толщина трансплантата соответствовала исходной толщине кости, редукции (уменьшения объема) материала не наблюдалось. Признаки воспаления в данной области также отсутствовали.

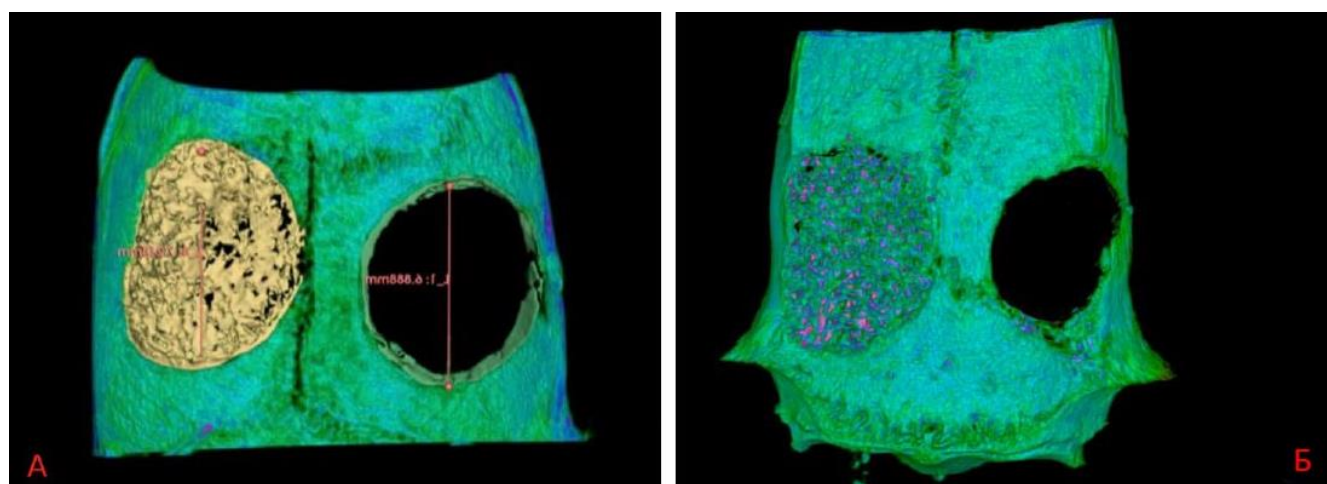
К двухмесячному сроку макроскопическая картина претерпела некоторые изменения. Края контрольного дефекта демонстрировали начальные, очень ограниченные признаки костеобразования, однако основное пространство дефекта оставалось замещённым плотной фиброзной соединительной тканью. В экспериментальной группе дефект, заполненный костным субститутом, визуально сохранял прежние характеристики, наблюдавшиеся на первом месяце эксперимента, что свидетельствует о стабильности имплантированного материала и его роли как каркаса для последующего ремоделирования.

Результаты рентгеновской микротомографии.

Данные, полученные с помощью рентгеновской микротомографии, позволили провести количественную оценку процессов регенерации костной ткани. Было установлено, что средние значения всех исследуемых параметров (объем

ткани, площадь новообразованной кости, поверхностная плотность) в обеих временных точках были существенно выше в «экспериментальном» дефекте, заполненном пастой на основе гидроксиапатита. В частности, объем ткани в экспериментальном дефекте был в 4 раза больше через 1 месяц и в 3,5 раза больше через 2 месяца после имплантации, по сравнению с контрольным дефектом.

Объем и площадь новообразованной ткани как в экспериментальном, так и в контрольном дефектах незначительно увеличились в период между первым и вторым месяцем после эксперимента (Рисунок 17-19).



А

Б

Рисунок 17 – μ -КТ исследование, 3D-реконструкция. А – 1 месяц после имплантация. Б – 2 месяца после имплантации. Желтым цветом выделены участки трансплантата в «экспериментальном» дефекте. Зеленым цветом обозначены границы интактной костной ткани в «контрольном» дефекте

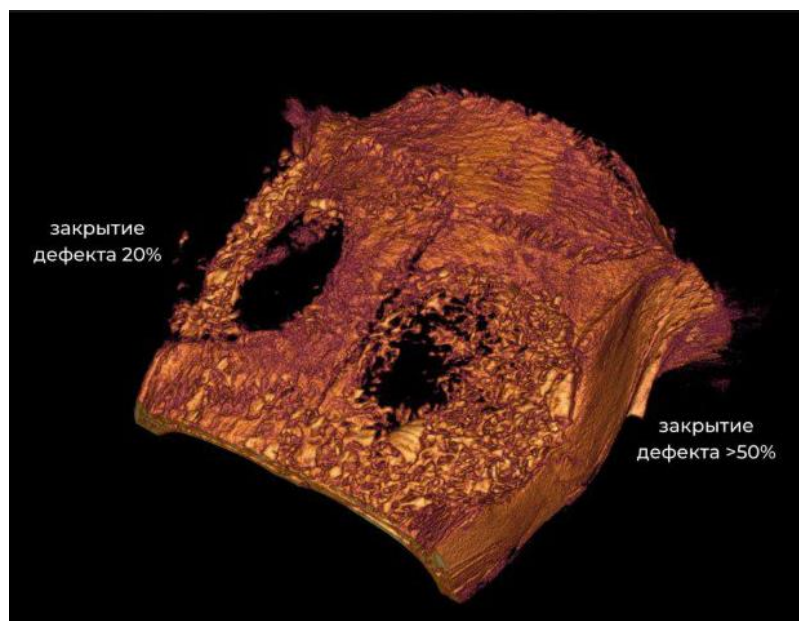


Рисунок 18 – Результаты эксперимента / Микро-КТ. Через 1 месяц

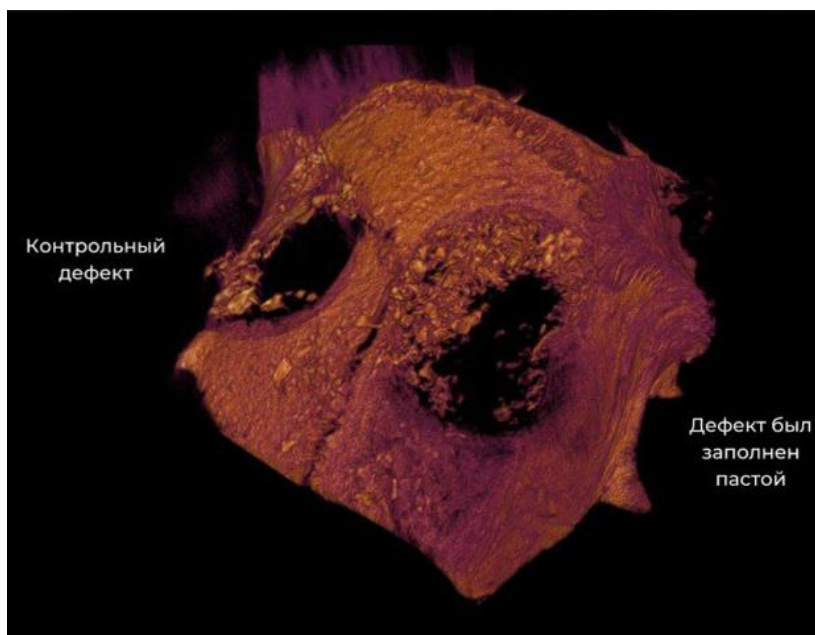


Рисунок 19 – Результаты эксперимента / Микро-КТ

Анализ поверхностной плотности показал, что плотность имплантированного материала (гидроксиапатитной пасты) превышала плотность новообразованной костной ткани в «контрольном» дефекте. Изменения поверхностной плотности в течение двух месяцев наблюдения не были статистически значимыми ($p > 0,05$), что свидетельствует об относительно стабильном состоянии имплантированного материала и формирующейся костной ткани.

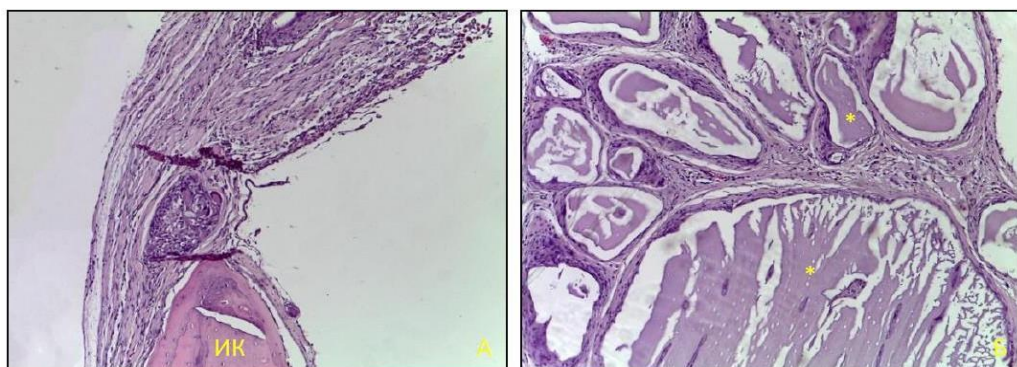
3.5. Результаты гистологических испытаний

При проведении микроскопического исследования образцов костной ткани, полученных из области дефектов, на всех этапах эксперимента четко прослеживалась граница между неповрежденной костью и зоной имплантации. Эта линия служила важным ориентиром для оценки процессов регенерации и интеграции материала.

Через 1 месяц после операции.

Контрольный дефект: В контрольном дефекте, не заполненном костнозамещающим материалом, преобладали соединительнотканые волокна. Были обнаружены единичные остеобласты – клетки, ответственные за формирование новой костной ткани – вблизи границы с интактной костью, что указывало на начальные признаки остеогенеза.

Экспериментальный дефект: В экспериментальном дефекте, заполненном костным трансплантатом на основе гидроксиапатита, визуализировались фрагменты материала, окруженные (инкапсулированные) соединительной тканью. Вокруг этих фрагментов гидроксиапатита наблюдалось скопление остеобластов и небольшие участки новообразованной костной ткани (Рисунок 20). Важно отметить, что признаков резорбции (рассасывания) трансплантата на данном этапе не наблюдалось.



А

Б

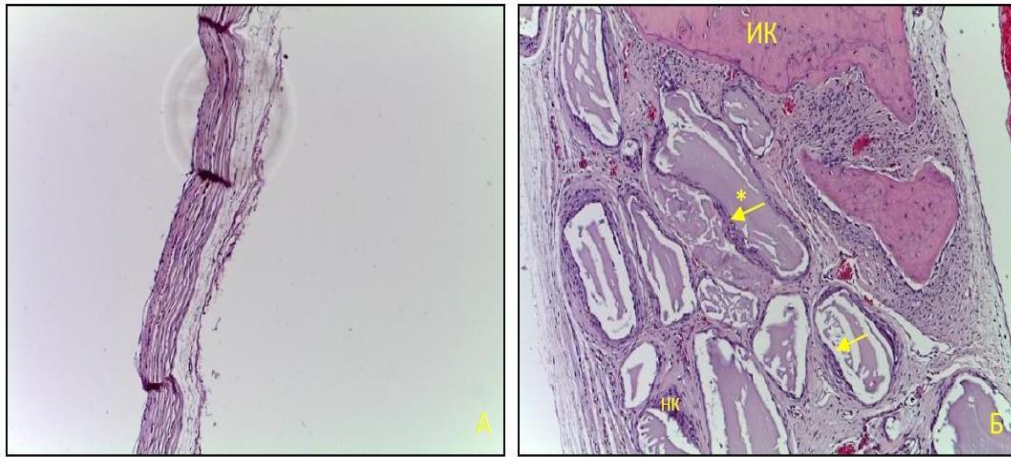
Рисунок 20 – Морфологическая картина костных дефектов через 1 месяц после операции, окраска: гематоксилином и эозином, увелич. x100. А – контрольный дефект, Б – экспериментальный дефект. Фрагменты гидроксиапатита (*); ИК – участок интактной костной ткани

В обоих типах дефектов выявлялись единичные кровеносные сосуды, что свидетельствует о скромной васкуляризации (кровоснабжении) области дефекта на ранних этапах регенерации. Признаки выраженного воспаления отсутствовали: иммунные клетки, такие как макрофаги, плазмоциты, лимфоциты и нейтрофилы, не были обнаружены.

Через 2 месяца после операции.

Контрольный дефект: В контрольном дефекте не наблюдалось значительного прогресса в процессе оссификации (образования кости). Толщина соединительной ткани, заполняющей дефект, оставалась примерно такой же, как и через месяц после операции. Однако по краям трепанационного отверстия визуализировалась новообразованная костная ткань в виде небольших костных балок, что указывало на попытки организма закрыть дефект за счет роста кости с периферии. Было отмечено умеренное увеличение индекса васкуляризации, свидетельствующее об улучшении кровоснабжения данной области.

Экспериментальный дефект: В экспериментальном дефекте, в непосредственной близости от фрагментов трансплантата, наблюдались единичные зоны резорбции материала, связанные с миграцией остеокластов – клеток, разрушающих костную ткань. Этот процесс является нормальным этапом ремоделирования кости и биodeградации костнозамещающего материала. По сравнению с первым месяцем, отмечалось значительное увеличение количества новообразованной костной ткани. Более того, в некоторых участках наблюдались признаки пластинчатой организации кости, представленные остеоцитами (зрелыми костными клетками) и Гаверсовыми каналами (каналами, содержащими кровеносные сосуды и нервы). Параимплантационные участки соединительной ткани были обильно васкуляризованы (Рисунок 21), что свидетельствует об активном кровоснабжении и метаболической активности в зоне имплантации.



А

Б

Рисунок 21 – Морфологическая картина костных дефектов через 1 месяц после операции, окраска: гематоксилином и эозином, увелич. x100. А – контрольный дефект, Б – экспериментальный дефект. Фрагменты гидроксиапатита (*), остеобласты (стрелка); ИК – участок интактной костной ткани, НК – новообразованная костная ткань

В результате проведённой работы был разработан и подвергнут комплексным испытаниям новый биосовместимый материал. Его состав представляет собой композит на основе увлажнённых гранул кортикально-губчатой кости двух фракций: до 300 мкм и 200-1000 мкм. Коллаген, входящий в состав пасты, обеспечивает образование первичного кровяного сгустка и облегчает инфильтрацию аугментата клетками, ответственными за репарацию и регенерацию, в то время как костная матрица выполняет роль остеокондуктивного каркаса.

Материал прошёл через все виды испытаний, включая *in vivo* – на крысах и показал высокие результаты регенерации костной ткани и закрытие дефектов. По результатам этих исследований материал был допущен к испытаниям в клинических условиях на людях.

ГЛАВА 4. ВНЕДРЕНИЕ В КЛИНИЧЕСКУЮ ПРАКТИКУ И ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ РАЗРАБОТАННОГО БИОКОМПОЗИТНОГО МАТЕРИАЛА

4.1. Результаты использования разработанного биокompозиционного материала при проведении операции синус-лифтинг с реконструкцией АОВЧ (группа 1)

Задачей данного исследования является изучение возможности и эффективности применения разработанного материала при проведении операции синус-лифтинг с реконструкцией АОВЧ и операции синус-лифтинг с реконструкцией АОВЧ и одномоментной имплантацией.

На клинической базе центра стоматологических инноваций «ВЛАДМИВА» (ООО СЦ ВЛАДМИВА) всего было обследовано 35 пациентов с частичной потерей зубов и дефицитом альвеолярной костной ткани верхней челюсти.

В исследовании приняли участие 35 пациентов: 17 мужчин и 18 женщин в возрасте от 20 до 65 лет. Учитывая показания к хирургическим методам вмешательства, эти пациенты были определены в первую группу. Им выполнялась операция синус-лифтинг с реконструкцией АОВЧ. Согласно операционному протоколу пациентам имплантировали разработанный пастообразный остеопластический материал на основе высокоочищенного костного коллагена. Приводим типичный для данной группы клинический пример, характеризующий ход и результаты проведения операции синус-лифтинг с реконструкцией АОВЧ.

Клинический пример №1.

Пациентка А., 43 года, обратилась в клиническую базу центра стоматологических инноваций «ВЛАДМИВА» (ООО СЦ ВЛАДМИВА), с жалобами на затрудненное пережевывание пищи. Зубы были удалены вследствие осложненных форм кариеса и его осложнений.

При проведении клинико-диагностического обследования было диагностировано отсутствие зубов 2.6-2.8. В результате внешнего осмотра

патологии челюстно-лицевой области (ЧЛО) не обнаружено. Конфигурация лица не изменена, кожные покровы имеют физиологическую окраску. Открывание рта свободное и полное, поднижнечелюстные лимфатические узлы не пальпируются. Слизистая оболочка альвеолярного отростка верхней челюсти (АОВЧ) была без особенностей, бледно-розового цвета и умеренно увлажнена.

Аллергологический анамнез не отягощен, общие соматические заболевания у пациентки отсутствуют. Из перенесенных ранее заболеваний отмечает ОРВИ и детские инфекции, Covid-19. По результатам медицинских анализов все показатели крови находятся в норме, а серологические реакции отрицательные.

По данным проведенной КЛКТ выявлено снижение высоты альвеолярного отростка в левом сегменте верхней челюсти (рисунки 22-23).

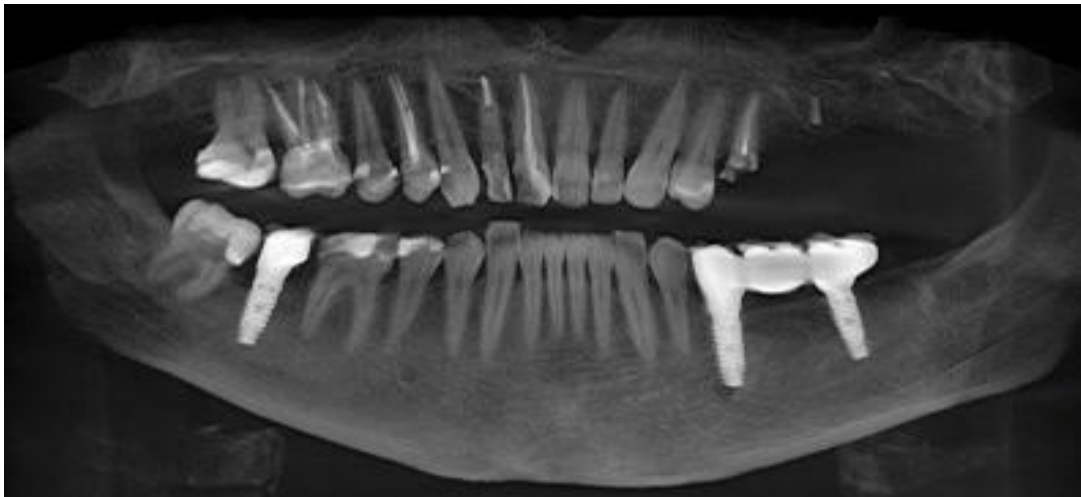


Рисунок 22 – Панорамный срез КЛКТ пациента А. до операции

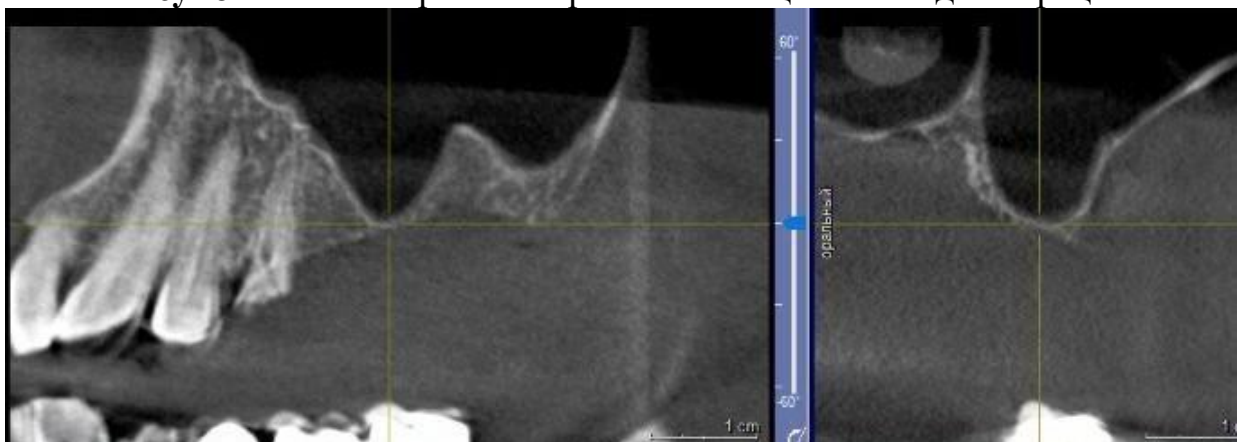


Рисунок 23 – КЛКТ правого сегмента верхней челюсти пациента А. до операции

На основании собранных данных был установлен диагноз: частичная потеря зубов, атрофия альвеолярного гребня верхней челюсти слева IV степени, неограниченный дефект верхней челюсти слева от зуба 2.6.

План лечения: открытый синус-лифтинг с реконструкцией альвеолярного отростка в зоне 2.6-2.7 зуба.

Протокол операции: под местной анестезией произведен внутриротовой разрез по средней линии альвеолярного гребня совместно с вертикальными разрезами для формирования трапециевидного лоскута. Скелетировали латеральную стенку гайморовой пазухи. Выполняли остеотомию овальной формы шаровидным бором, подламывали и отделяли костный фрагмент. Далее отслаивали от стенок и дна гайморовой пазухи ШМ, проверяли ее целостность. Образованное под ШМ пространство заполняли пастообразным остеопластическим материалом. Слизисто-надкостничный лоскут мобилизовали и уложили на место, ушивали полифиламентным шовным материалом.

После операции провели КЛКТ исследование (рисунок 24).

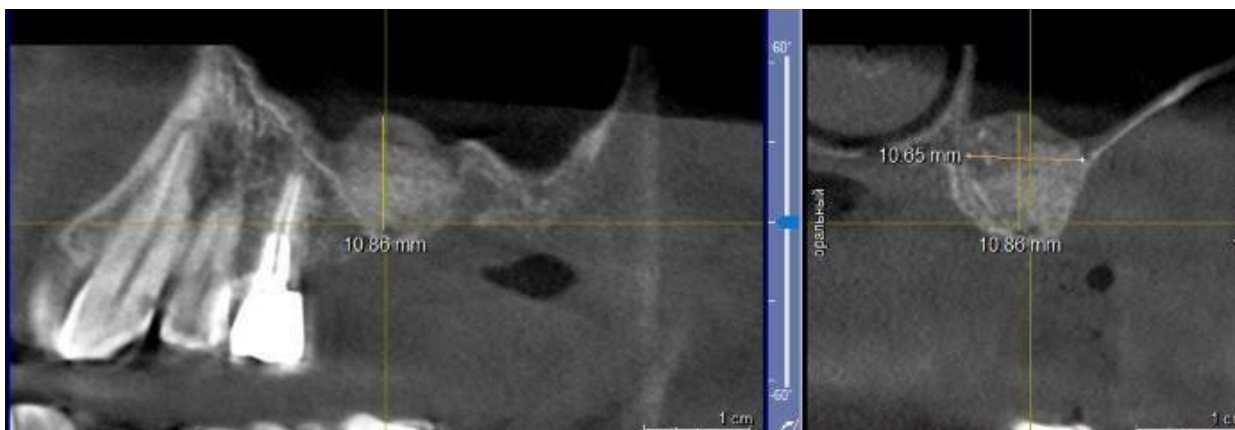


Рисунок 24 – КЛКТ правого сегмента верхней челюсти пациента А. после операции синус-лифтинг

В послеоперационном периоде назначен холод, прием антибиотиков, НПВП, антигистаминов и пробиотиков. Пациентка испытывала интенсивную боль, был отмечен слабый отек и незначительная гиперемия, что является адекватной реакцией организма для данного типа хирургического вмешательства. Общее состояние оценивалось как удовлетворительное.

Через 3-5 месяцев на контрольной КЛКТ выявлены признаки образования новой костной ткани и завершение остеогенеза (рисунки 25-26).



Рисунок 25 – КЛКТ правого сегмента верхней челюсти пациента А. через 3 месяца после операции синус-лифтинг

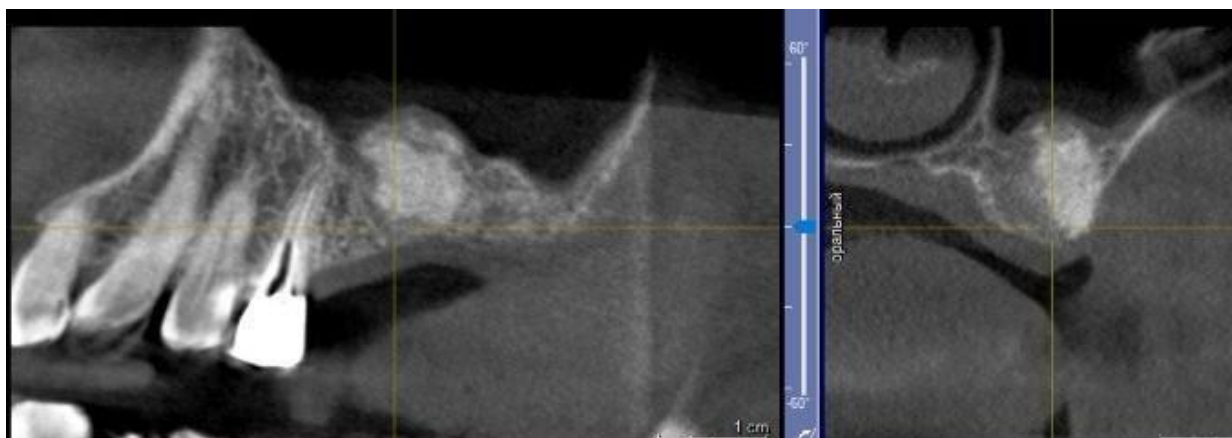


Рисунок 26 – КЛКТ правого сегмента верхней челюсти пациента А. через 5 месяцев после операции синус-лифтинг

Через 5 месяцев проводилась установка имплантатов. Протокол операции: под местной анестезией произведен внутриротовой разрез по средней линии альвеолярного гребня совместно с вертикальными разрезами для формирования трапецевидного лоскута. При помощи боров и фрез формировали ложе и устанавливали имплантаты с помощью имплантовода. Слизисто-надкостничный лоскут мобилизовали и уложили на место, ушивали полифиламентным шовным материалом. После операции провели КЛКТ исследование (рисунок 27).

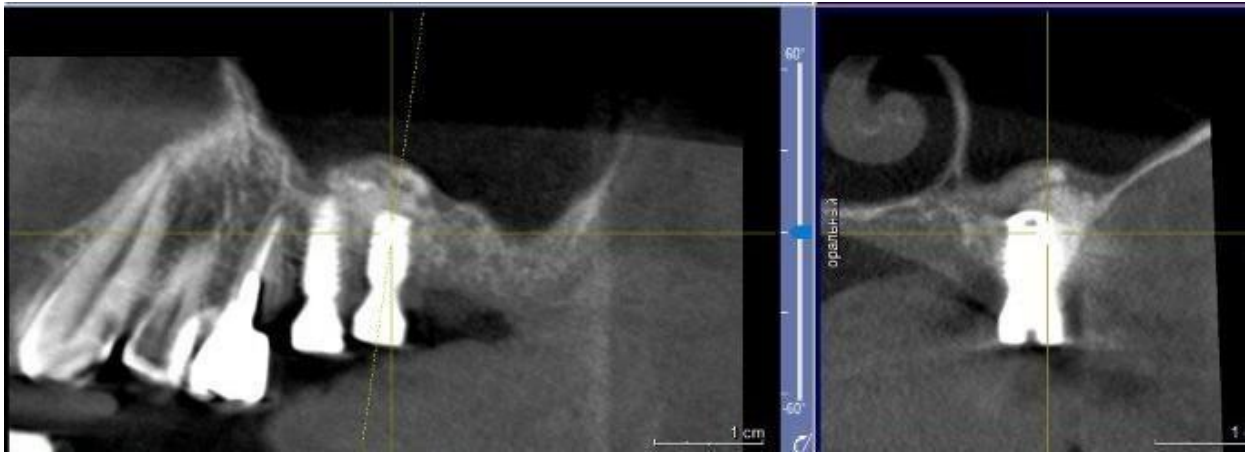


Рисунок 27 – КЛКТ правого сегмента верхней челюсти пациента А. после установки имплантатов

При контрольном осмотре через 6 месяцев после установки имплантатов признаков отторжения имплантатов не наблюдалось (рисунок 28).

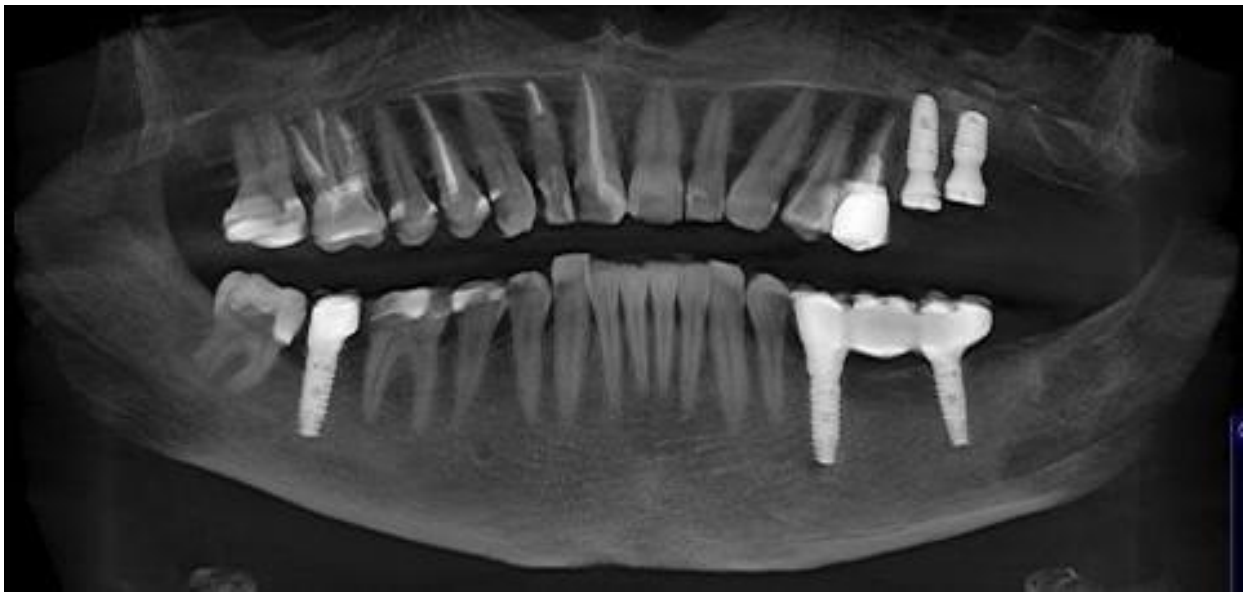


Рисунок 28 – Панорамный срез КЛКТ пациента А. через 6 месяцев после установки имплантатов

Через 1 год на рентгенологическом исследовании наблюдалась стабильность имплантатов (рисунок 29).

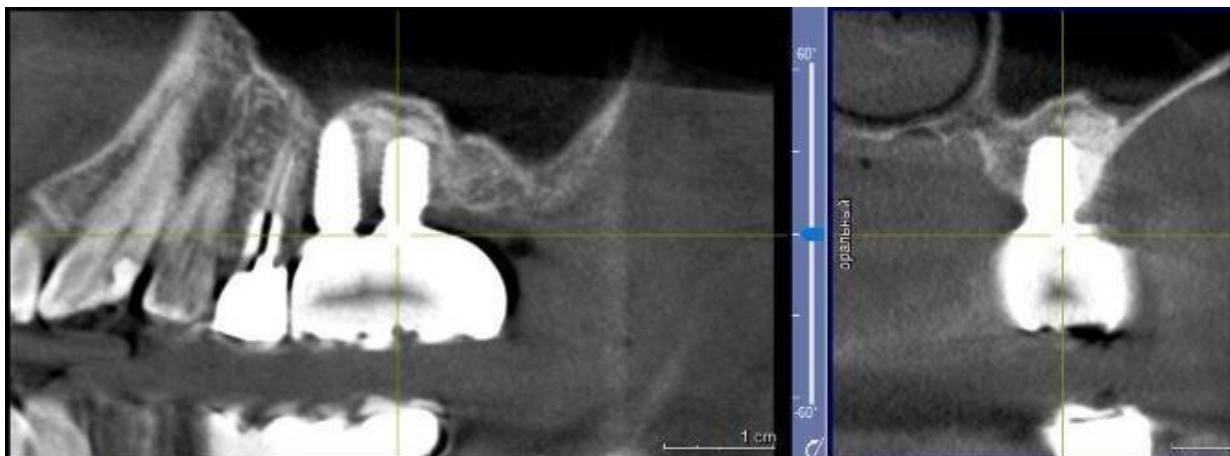


Рисунок 29 – КЛКТ правого сегмента верхней челюсти пациента А. через год 1 после установки имплантатов

Клинический пример:

Пациентка Т., 1969 г.р., обратилась в клиническую базу центра стоматологических инноваций «ВЛАДМИВА» (ООО СЦ ВЛАДМИВА), с жалобами на эстетику и отсутствие зубов в боковом отделе верхней челюсти слева. Зубы были удалены вследствие осложненных форм кариеса и его осложнений.

При проведении клинико-диагностического обследования было диагностировано отсутствие зубов 2.3-2.8. В результате внешнего осмотра патологии ЧЛО не обнаружено. Конфигурация лица не изменена, кожные покровы имеют физиологическую окраску. Открывание рта свободное и полное, поднижнечелюстные лимфатические узлы не пальпируются. Слизистая оболочка АОВЧ была без особенностей, бледно-розового цвета и умеренно увлажнена.

При сборе анамнеза аллергических реакций и хронических соматических патологий выявлено не было. Из перенесенных ранее заболеваний пациентка указала на эпизоды острых респираторных вирусных инфекций и стандартные детские инфекции. Данные лабораторного обследования свидетельствовали о нормальных гематологических показателях и отрицательных результатах серологических тестов.

По данным проведенной КЛКТ выявлено снижение высоты альвеолярного отростка в левом сегменте верхней челюсти (рисунки 30-31).

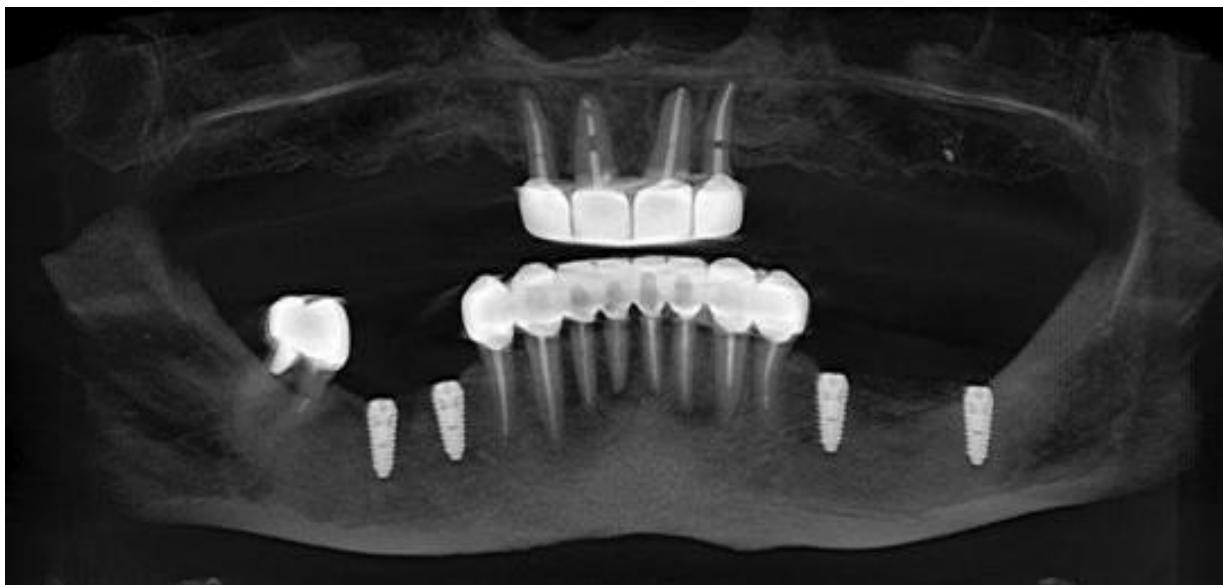


Рисунок 30 – Панорамный срез КЛКТ пациентки Т. до операции



Рисунок 31 – КЛКТ левого сегмента верхней челюсти пациентки Т. до операции

На основании собранных данных был установлен диагноз: частичная потеря зубов, атрофия альвеолярного гребня верхней челюсти слева IV степени, неограниченный дефект верхней челюсти слева от зуба 2.3.

План лечения: открытый синус-лифтинг с реконструкцией альвеолярного отростка в зоне 2.4-2.7 зуба.

Протокол операции: под местной анестезией произведен внутриротовой разрез по средней линии альвеолярного гребня совместно с вертикальными

разрезами для формирования трапецевидного лоскута. Скелетировали латеральную стенку гайморовой пазухи. Выполняли остеотомию овальной формы шаровидным бором, подламывали и отделяли костный фрагмент. Далее отслаивали от стенок и дна гайморовой пазухи ШМ, проверяли ее целостность. Образованное под ШМ пространство заполняли пастообразным остеопластическим материалом. Слизисто-надкостничный лоскут мобилизовали и уложили на место, ушивали полифиламентным шовным материалом. После операции провели КЛКТ исследование (рисунок 32).

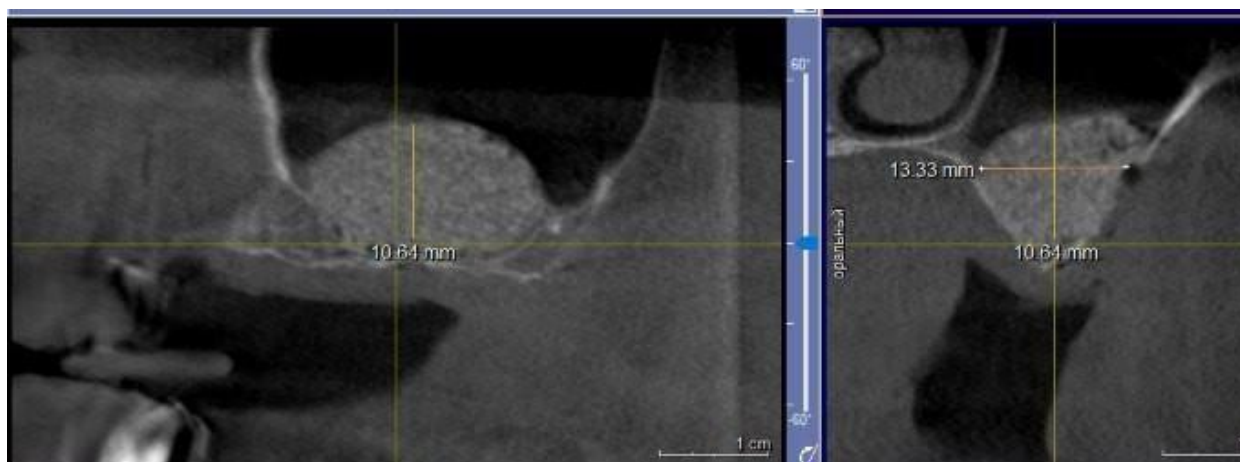


Рисунок 32 – КЛКТ правого сегмента верхней челюсти пациентки Т. после операции синус-лифтинг

В послеоперационном периоде назначен холод, прием антибиотиков, НПВП, антигистаминов и пробиотиков. Пациентка испытывала умеренную боль, был отмечен незначительный отек и слабая гиперемия, что является адекватной реакцией организма для данного типа хирургического вмешательства. Общее состояние оценивалось как удовлетворительное. Через 4 месяца проводилась установка имплантатов.

Протокол операции: под местной анестезией произведен внутриротовой разрез по средней линии альвеолярного гребня совместно с вертикальными разрезами для формирования трапецевидного лоскута. При помощи боров и фрез формировали ложе и устанавливали имплантаты с помощью имплантовода. Слизисто-надкостничный лоскут мобилизовали и уложили на место, ушивали

полифиламентным шовным материалом. После операции провели КЛКТ исследование (рисунок 33).

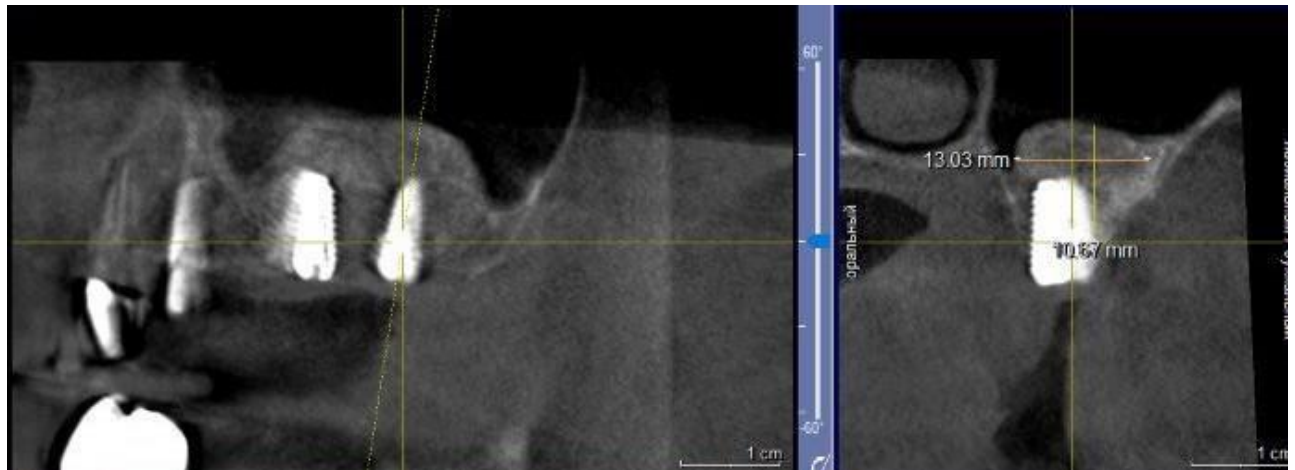


Рисунок 33 – КЛКТ правого сегмента верхней челюсти пациентки Т. после установки имплантатов

Через 4 месяца установлены формирователи десны, произведено протезирование (рисунок 34). Признаков дезинтеграции имплантатов не выявлено.



Рисунок 34 – КЛКТ правого сегмента верхней челюсти пациентки Т. через 4 месяца после установки имплантатов

Через 12 месяцев при контрольном осмотре признаки дезинтеграции имплантата не обнаружены (рисунок 35).

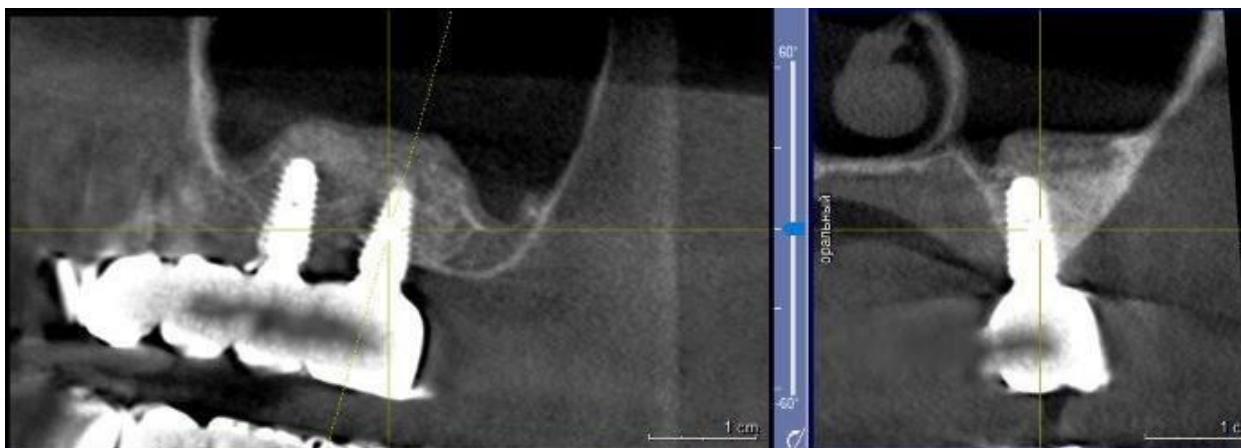


Рисунок 35 – Контрольная КЛКТ правого сегмента верхней челюсти пациентки Т. через 1 год

4.2. Результаты использования разработанного биокomпозиционного материала при проведении операции синус-лифтинг с реконструкцией АОВЧ и одномоментной установкой дентальных имплантатов (группа 2)

Во второй группе задачей исследования является изучение возможности и эффективности применения разработанного материала при проведении операции синус-лифтинг с реконструкцией АОВЧ и одномоментной имплантацией.

На клинической базе центра стоматологических инноваций «ВЛАДМИВА» (ООО СЦ ВЛАДМИВА) всего было обследовано 35 пациентов с частичной потерей зубов и дефицитом альвеолярной костной ткани верхней челюсти.

В исследовании приняли участие 35 пациентов: 18 мужчин и 17 женщин в возрасте от 20 до 65 лет. Учитывая показания к хирургическим методам вмешательства, эти пациенты были определены во вторую группу. Им выполнялась операция синус-лифтинг с реконструкцией АОВЧ и одномоментной имплантацией.

Согласно операционному протоколу пациентам имплантировали разработанный пастообразный остеопластический материал на основе высокоочищенного костного коллагена.

Приводим типичный для данной группы два клинических примера, характеризующий ход и результаты проведения операции синус-лифтинг с реконструкцией АОВЧ и одномоментной имплантацией.

Клинический пример №2.

Пациентка С., 57 лет, обратилась в клиническую базу центра стоматологических инноваций «ВЛАДМИВА» (ООО СЦ ВЛАДМИВА) с жалобами на затрудненный прием пищи и отсутствие зубов на верхней челюсти справа и слева. Зубы были удалены вследствие осложненных форм кариеса и его осложнений.

При проведении клинико-диагностического обследования было диагностировано отсутствие зубов 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, 2.5, 2.6, 2.7 и 2.8. В результате внешнего осмотра патологии ЧЛО не обнаружено. Конфигурация лица не изменена, кожные покровы имеют физиологическую окраску. Открывание рта свободное и полное, поднижнечелюстные лимфатические узлы не пальпируются. Слизистая оболочка АОВЧ была без особенностей, бледно-розового цвета и умеренно увлажнена.

Аллергологический анамнез не отягощен, общие соматические заболевания у пациентки отсутствуют. Из перенесенных ранее заболеваний отмечает ОРВИ и детские инфекции, а также Covid-19. По результатам медицинских анализов все показатели крови находятся в норме, а серологические реакции отрицательные.

По данным проведенной КЛКТ выявлено снижение высоты альвеолярного отростка в правом и левом сегменте верхней челюсти (рисунки 36-38).



Рисунок 36 – Панорамный срез с КЛКТ пациентки С. До операции



Рисунок 37 – КЛКТ до операции

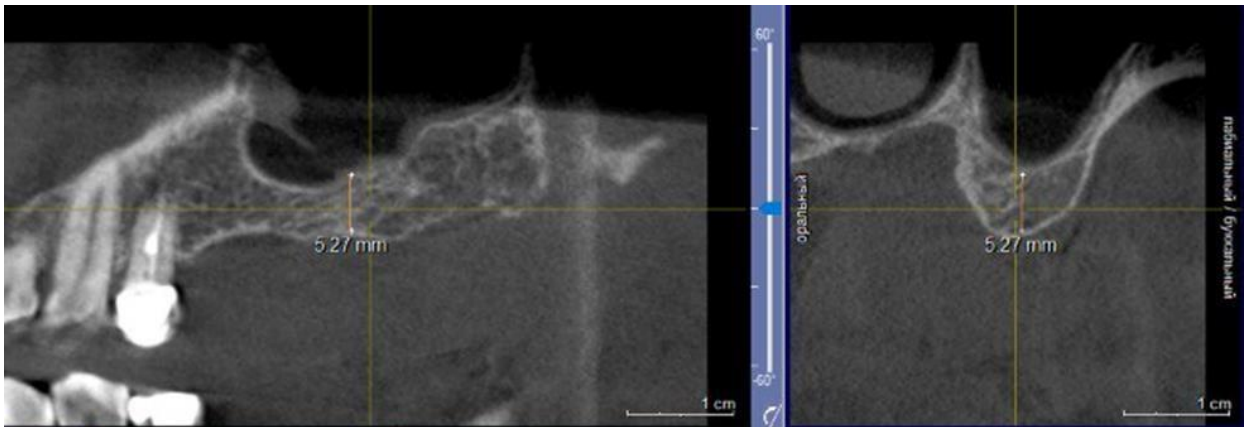


Рисунок 38 – КЛКТ до операции

На основании собранных данных был установлен диагноз: частичная потеря зубов, атрофия альвеолярного гребня верхней челюсти справа и слева II степени, неограниченный дефект верхней челюсти справа от зуба 1.5 и слева от зуба 2.5.

План лечения: открытый синус-лифтинг с реконструкцией альвеолярного отростка и одномоментной установкой имплантатов в зоне 1.5-1.7, а также в зоне 2.5-2.7 зуба.

Вмешательство в правом сегменте верхней челюсти и левом сегменте верхней челюсти проводилось с временной разницей в 3 месяца.

Протокол операции: под местной анестезией произведен внутриротовой разрез по средней линии альвеолярного гребня совместно с вертикальными разрезами для формирования трапециевидного лоскута. Скелетировали латеральную стенку гайморовой пазухи. Выполняли остеотомию овальной формы шаровидным бором, подламывали и отделяли костный фрагмент. Далее отслаивали от стенок и дна гайморовой пазухи ШМ, проверяли ее целостность. Образованное под ШМ пространство заполняли пастообразным остеопластическим материалом. Произвели одномоментную установку имплантатов, закрыли заглушками. Слизисто- надкостничный лоскут мобилизовали и уложили на место, ушивали полифиламентным шовным материалом.

После операции провели КЛКТ исследование (рисунки 39-41).



Рисунок 39 – Панорамный срез с КЛКТ пациентки С. После операции

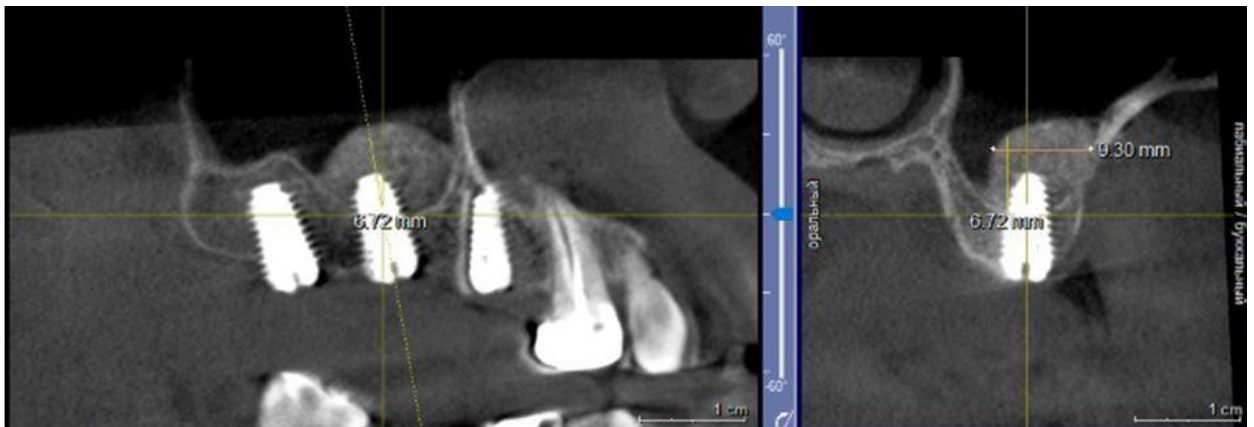


Рисунок 40 – КЛКТ правого сегмента верхней челюсти после операции

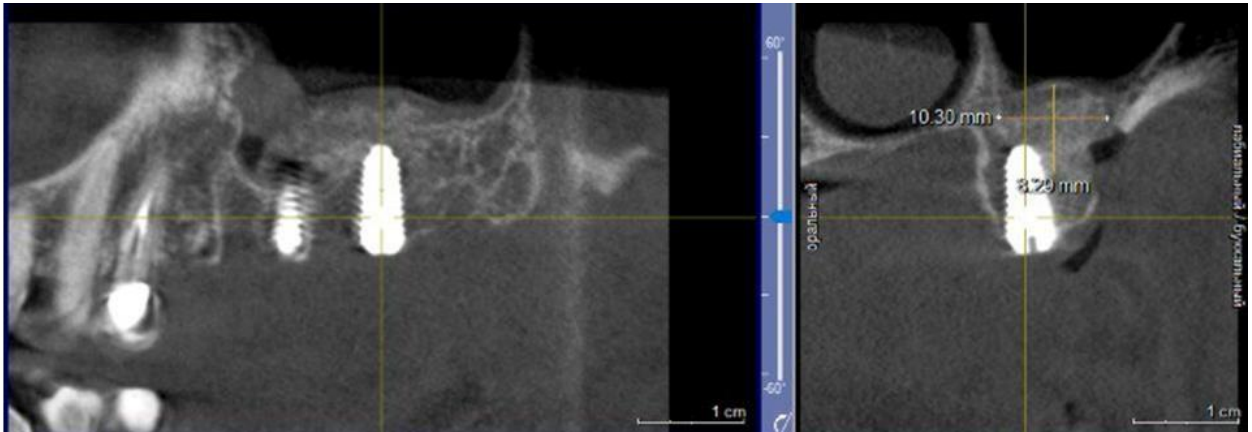


Рисунок 41 – КЛКТ левого сегмента верхней челюсти после операции

В послеоперационном периоде назначен холод, прием антибиотиков, НПВП, антигистаминов и пробиотиков. Пациентка испытывала интенсивную боль, был отмечен умеренные отек и умеренная гиперемия, что является адекватной реакцией организма для данного типа хирургического вмешательства. Общее состояние оценивалось как удовлетворительное.

КЛКТ проводилась в разные сроки. По истечению 3 месяцев мы наблюдали признаки новообразованной костной ткани. Костные дефекты заполнены организуемым регенератом с сетью костных трабекул. Признаков дезинтеграции имплантатов не было обнаружено, все имплантаты были полностью окружены костной тканью со всех сторон (рисунки 42-43).

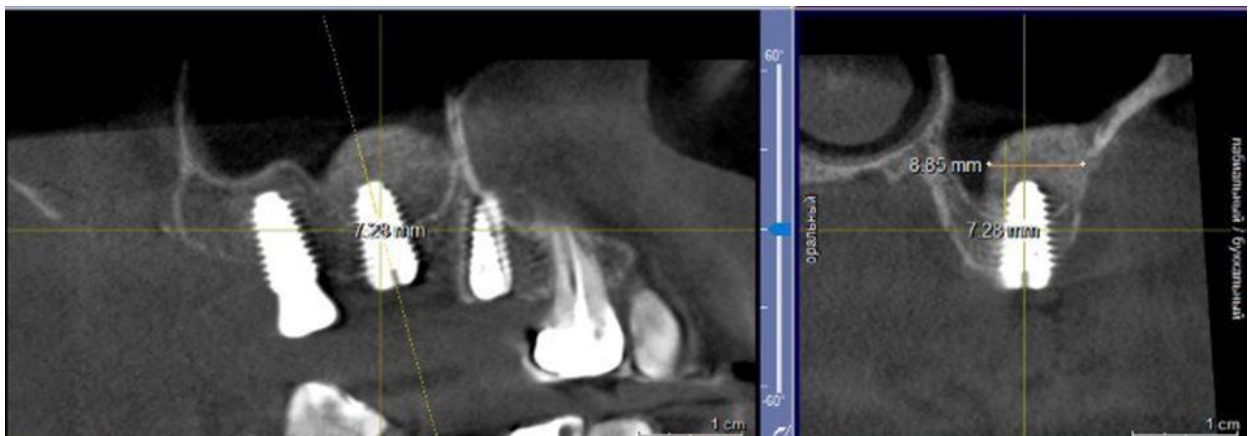


Рисунок 42 – КЛКТ правого сегмента верхней челюсти через 3 месяца

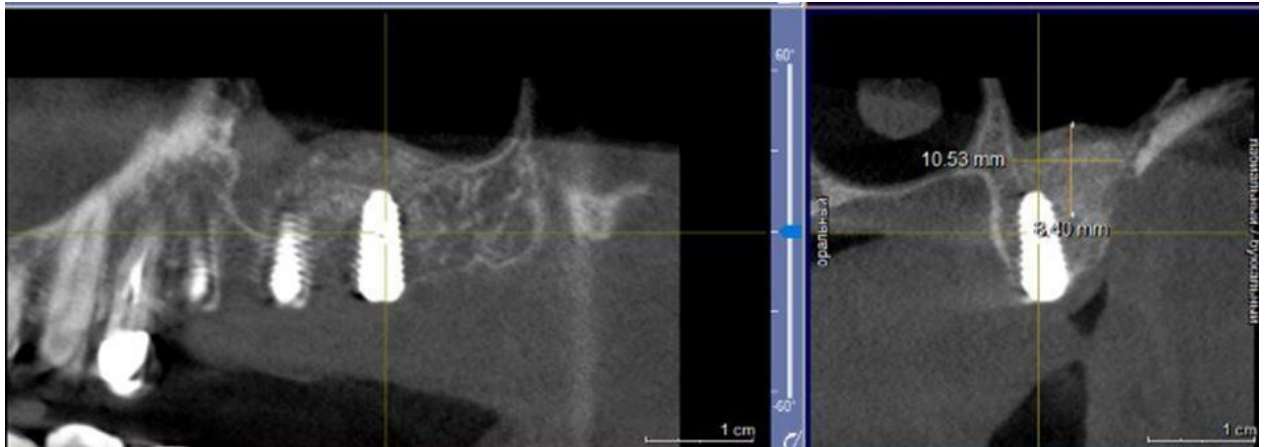


Рисунок 43 – КЛКТ левого сегмента верхней челюсти через 3 месяца

Через 5-6 месяцев наблюдалось завершение остеогенеза, признаков дезинтеграции имплантатов не выявлено (рисунки 44-45).

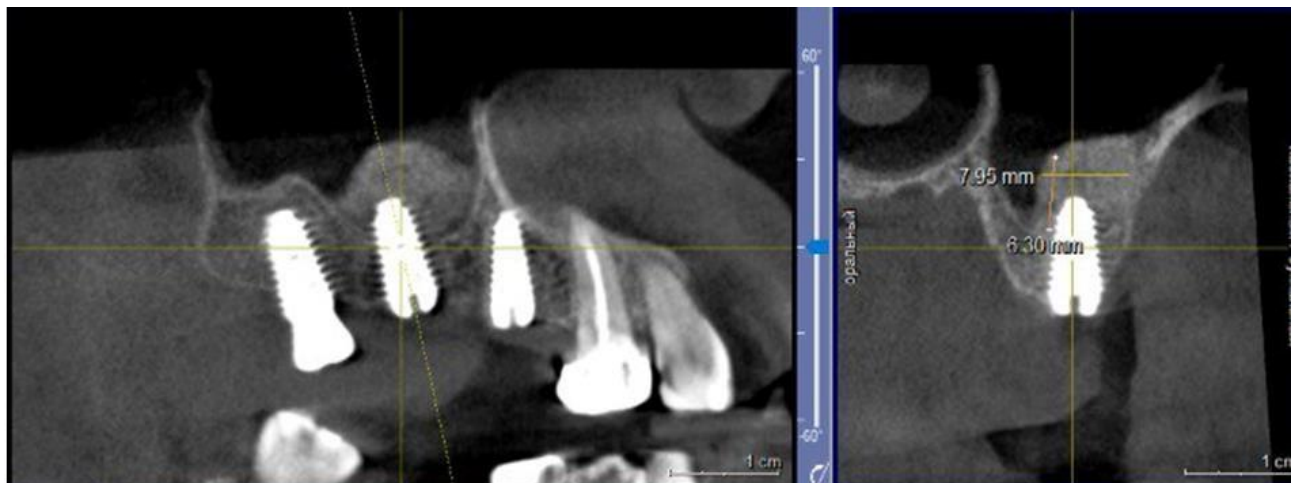


Рисунок 44 – КЛКТ правого сегмента верхней челюсти через 5 месяцев

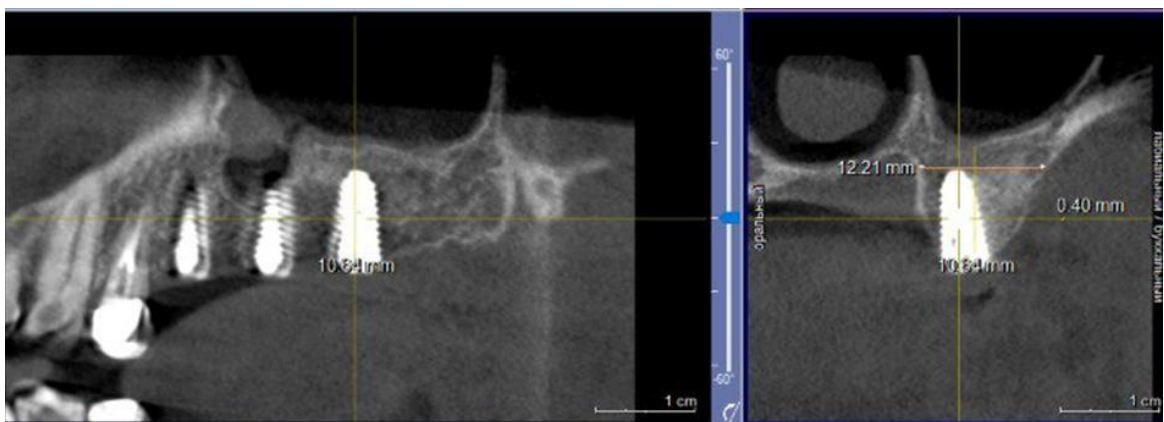


Рисунок 45 – КЛКТ левого сегмента верхней челюсти через 6 месяцев

Через 12 месяцев признаки дезинтеграции имплантатов в правом и левом сегменте верхней челюсти отсутствуют (рисунки 46-48).

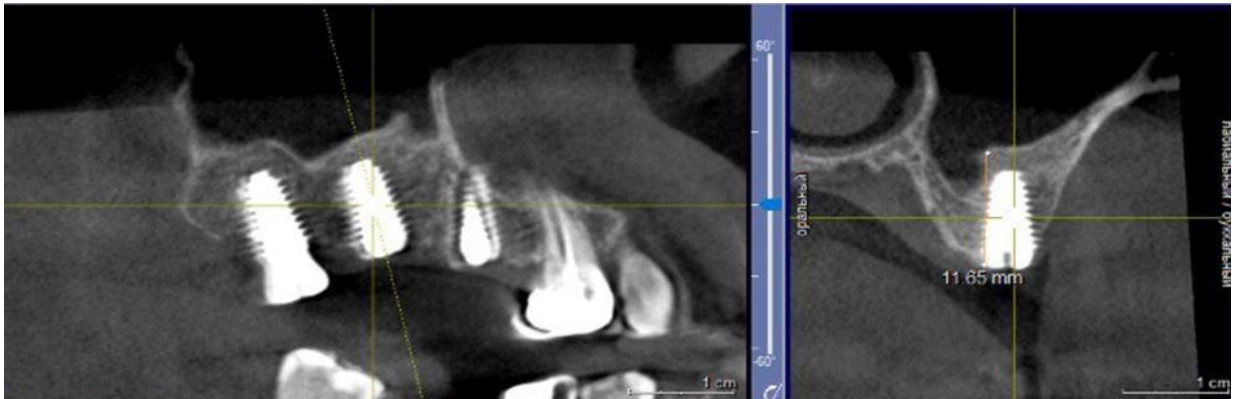


Рисунок 46 – КЛКТ правого сегмента верхней челюсти через 12 месяцев

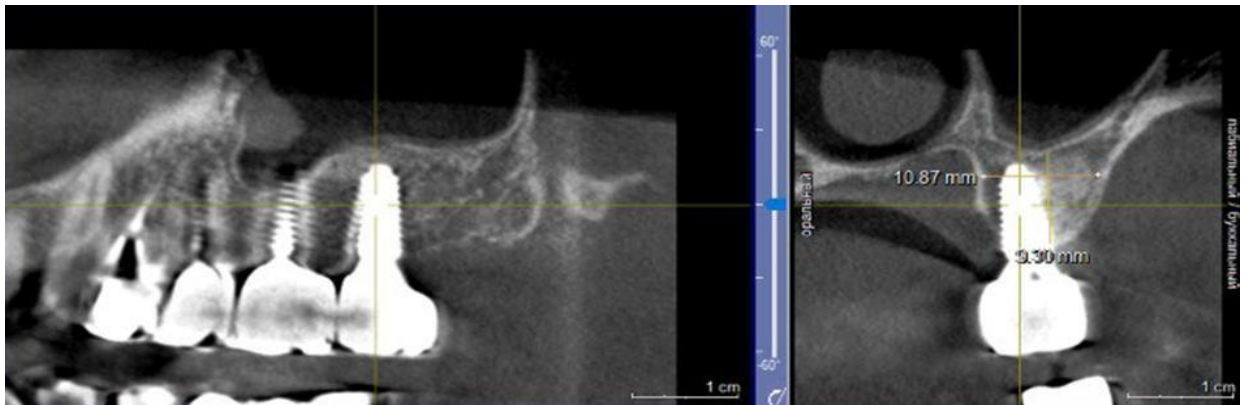


Рисунок 47 – КЛКТ левого сегмента верхней челюсти через 12 месяцев



Рисунок 48 – КЛКТ через 24 месяца

Клинический пример №3.

Пациентка Е., 1970 г.р., обратилась в клиническую базу центра стоматологических инноваций «ВЛАДМИВА» (ООО СЦ ВЛАДМИВА) с целью продолжения лечения, с жалобами на затрудненный прием пищи и отсутствие зубов на верхней челюсти слева. Зубы были удалены вследствие осложненных форм кариеса и его осложнений.

При проведении клинико-диагностического обследования было диагностировано отсутствие зубов 2.7 и 2.8. В результате внешнего осмотра патологии ЧЛО не обнаружено. Конфигурация лица не изменена, кожные покровы имеют физиологическую окраску. Открывание рта свободное и полное, поднижнечелюстные лимфатические узлы не пальпируются. Слизистая оболочка АОВЧ была без особенностей, бледно-розового цвета и умеренно увлажнена. Аллергологический анамнез не отягощен, общие соматические заболевания у пациентки отсутствуют. Из перенесенных ранее заболеваний все показатели крови находятся в норме, а серологические реакции отрицательные.

По данным проведенной КЛКТ выявлено снижение высоты альвеолярного отростка в левом сегменте верхней челюсти (рисунки 49-50).



Рисунок 49 – Панорамный срез с КЛКТ пациентки Е. До операции

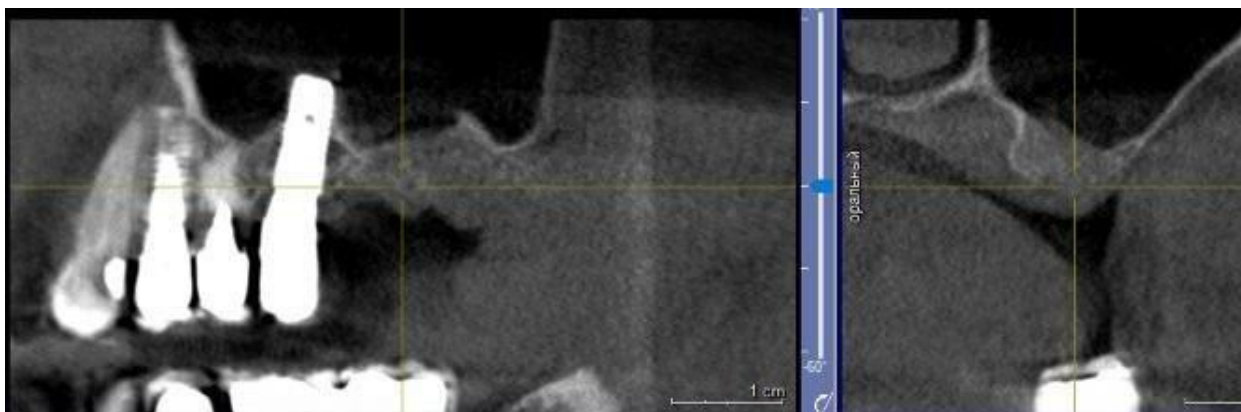


Рисунок 50 – Панорамный срез с КЛКТ пациентки Е. До операции

На основании собранных данных был установлен диагноз: частичная потеря зубов, атрофия альвеолярного гребня верхней челюсти слева II степени, неограниченный дефект верхней челюсти слева от зуба 2.6.

План лечения: открытый синус-лифтинг с реконструкцией альвеолярного отростка и одномоментной установкой имплантатов в зоне 2.7 зуба.

Протокол операции: под местной анестезией произведен внутриротовой разрез по средней линии альвеолярного гребня совместно с вертикальными разрезами для формирования трапецевидного лоскута. Скелетировали латеральную стенку гайморовой пазухи. Выполняли остеотомию овальной формы шаровидным бором, подламывали и отделяли костный фрагмент. Далее отслаивали от стенок и дна гайморовой пазухи ШМ, проверяли ее целостность. Образованное под ШМ пространство заполняли пастообразным остеопластическим материалом. Произвели одномоментную установку имплантата, закрыли заглушками. Слизисто-надкостничный лоскут мобилизовали и уложили на место, ушивали полифиламентным шовным материалом. После операции провели КЛКТ исследование (рисунок 51).

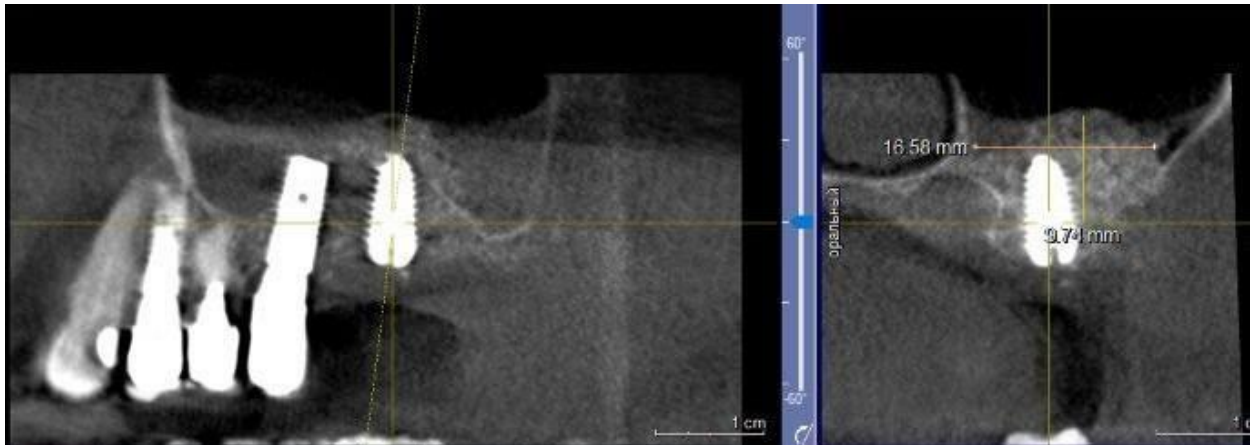


Рисунок 51 – КЛКТ левого сегмента верхней челюсти после операции

В послеоперационном периоде назначен холод, прием антибиотиков, НПВП, антигистаминов и пробиотиков. Пациентка испытывала умеренную боль, был отмечен умеренный отек и умеренная гиперемия, что является адекватной реакцией организма для данного типа хирургического вмешательства. Общее состояние оценивалось как удовлетворительное.

КЛКТ проводилась в разные сроки. По истечению 3 месяцев мы наблюдали признаки новообразованной костной ткани. Костные дефекты заполнены организующимся регенератом с сетью костных трабекул.

Признаков дезинтеграции имплантата не было обнаружено, имплантат полностью окружен костной тканью со всех сторон (рисунок 52).

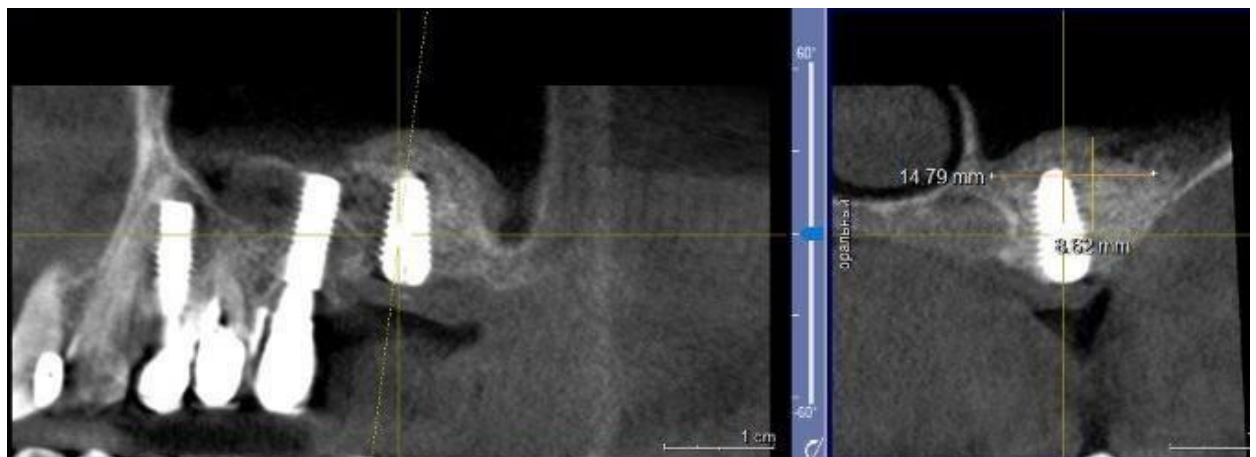


Рисунок 52 – КЛКТ левого сегмента верхней челюсти через 3 месяца

Наблюдалось завершение процесса формирования костной ткани уже через 6-8 месяцев, признаки отторжения имплантатов отсутствуют (рисунок 53).

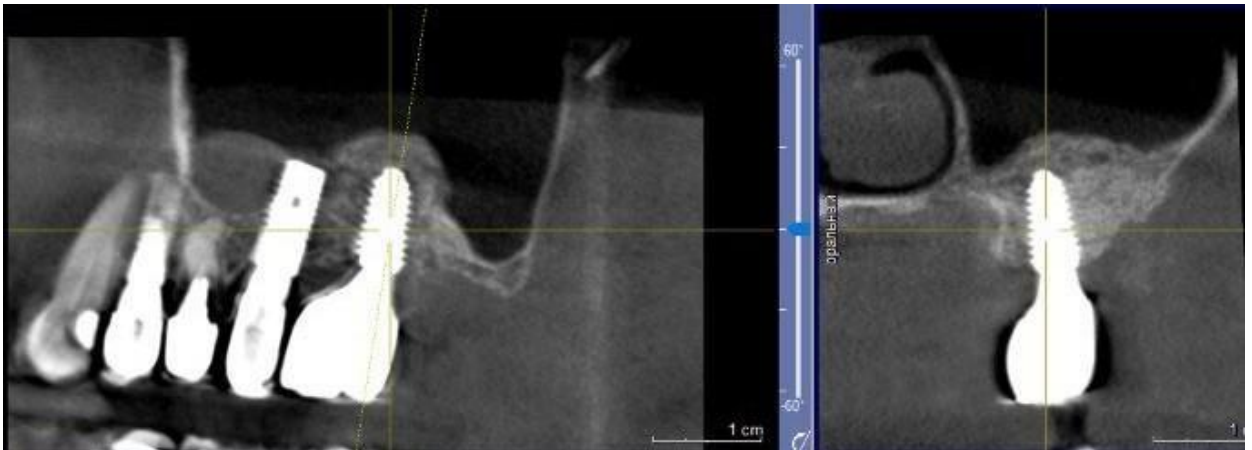


Рисунок 53 – КЛКТ левого сегмента верхней челюсти через 8 месяцев

Через 12 месяцев наблюдалась стабильность имплантата (рисунок 54).



Рисунок 54 – Панорамный срез с КЛКТ пациентки Е. через 12 месяцев

Клинический пример №4.

Пациентка Т., 1969 г.р., обратилась в клиническую базу центра стоматологических инноваций «ВЛАДМИВА» (ООО СЦ ВЛАДМИВА), с жалобами на эстетику и отсутствие зубов в боковом отделе верхней челюсти

слева. Зубы были удалены вследствие осложненных форм кариеса и его осложнений.

При проведении клинико-диагностического обследования было диагностировано отсутствие зубов 2.3-2.8. В результате внешнего осмотра патологии ЧЛО не обнаружено. Конфигурация лица не изменена, кожные покровы имеют физиологическую окраску. Открывание рта свободное и полное, поднижнечелюстные лимфатические узлы не пальпируются. Слизистая оболочка АОВЧ была без особенностей, бледно-розового цвета и умеренно увлажнена.

Аллергологический анамнез не отягощен, общие соматические заболевания у пациентки отсутствуют. Из перенесенных ранее заболеваний отмечает ОРВИ и детские инфекции. По результатам медицинских анализов все показатели крови находятся в норме, а серологические реакции отрицательные.

По данным проведенной КЛКТ выявлено снижение высоты альвеолярного отростка в левом сегменте верхней челюсти (рисунки 55-56).

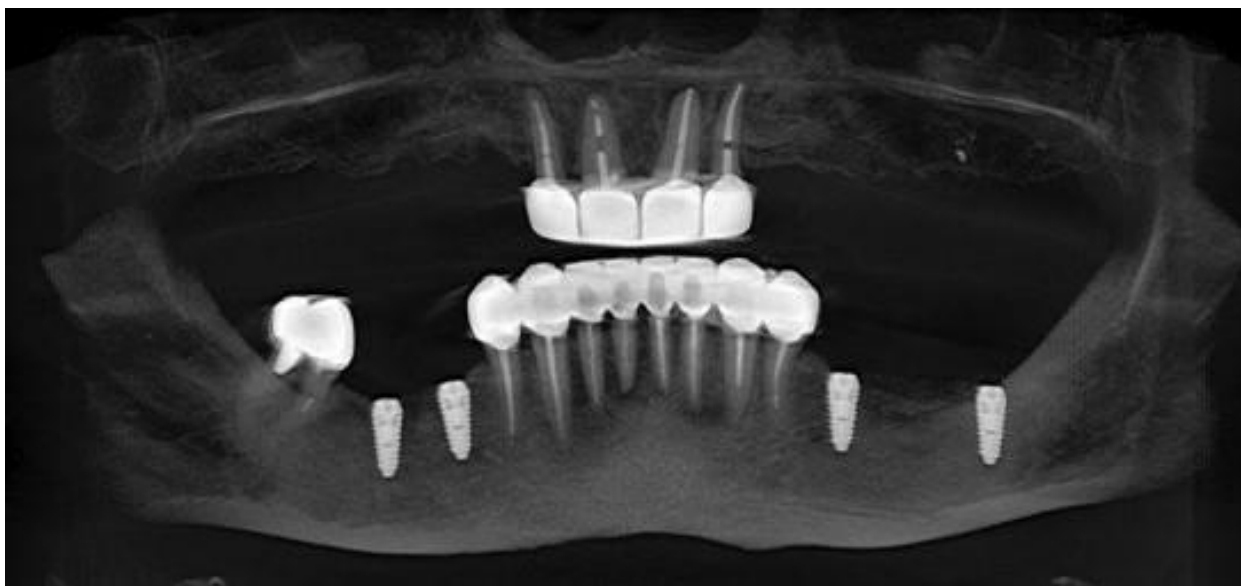


Рисунок 55 – Панорамный срез КЛКТ пациентки Т. до операции



Рисунок 56 – КЛКТ левого сегмента верхней челюсти пациентки Т. до операции

На основании собранных данных был установлен диагноз: частичная потеря зубов, атрофия альвеолярного гребня верхней челюсти слева IV степени, неограниченный дефект верхней челюсти слева от зуба 2.3.

План лечения: открытый синус-лифтинг с реконструкцией альвеолярного отростка в зоне 2.4-2.7 зуба.

Протокол операции: под местной анестезией произведен внутриротовой разрез по средней линии альвеолярного гребня совместно с вертикальными разрезами для формирования трапециевидного лоскута. Скелетировали латеральную стенку гайморовой пазухи. Выполняли остеотомию овальной формы шаровидным бором, подламывали и отделяли костный фрагмент. Далее отслаивали от стенок и дна гайморовой пазухи ШМ, проверяли ее целостность. Образованное под ШМ пространство заполняли пастообразным остеопластическим материалом. Слизисто-надкостничный лоскут мобилизовали и уложили на место, ушивали полифиламентным шовным материалом. После операции провели КЛКТ исследование (рисунок 57).



Рисунок 57 – КЛКТ правого сегмента верхней челюсти пациентки Т. после операции синус-лифтинг

В послеоперационном периоде назначен холод, прием антибиотиков, НПВП, антигистаминов и пробиотиков. Пациентка испытывала умеренную боль, был отмечен незначительный отек и слабая гиперемия, что является адекватной реакцией организма для данного типа хирургического вмешательства. Общее состояние оценивалось как удовлетворительное. Через 4 месяца проводилась установка имплантатов.

Протокол операции: под местной анестезией произведен внутриротовой разрез по средней линии альвеолярного гребня совместно с вертикальными разрезами для формирования трапециевидного лоскута. При помощи боров и фрез формировали ложе и устанавливали имплантаты с помощью имплантовода. Слизисто-надкостничный лоскут мобилизовали и уложили на место, ушивали полифиламентным шовным материалом. После операции провели КЛКТ исследование (рисунок 58).

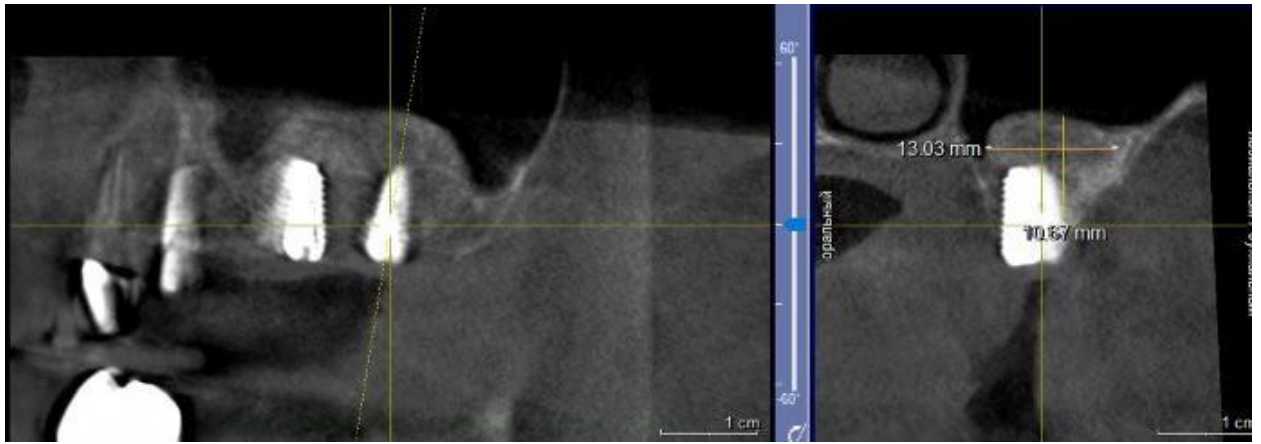


Рисунок 58 – КЛКТ правого сегмента верхней челюсти пациентки Т. после установки имплантатов

Через 4 месяца установлены формирователи десны, произведено протезирование (рисунок 59). Признаков дезинтеграции имплантатов не выявлено.



Рисунок 59 – КЛКТ правого сегмента верхней челюсти пациентки Т. через 4 месяца после установки имплантатов

Через 12 месяцев при контрольном осмотре признаки дезинтеграции имплантата не обнаружены (рисунок 60).



Рисунок 60 – Контрольная КЛКТ правого сегмента верхней челюсти пациентки Т. через 1 год

Результаты клинических испытаний разработанного остеопластического материала подтвердили его высокую биосовместимость и безопасность. Отмечается, что данный материал не вызывает воспалительных реакций при послеоперационном восстановлении, что делает его перспективным для применения в стоматологии.

Большой преимущественной характеристикой биоматериала является возможность проведения операции синус-лифтинг открытым методом с реконструкцией альвеолярного отростка верхней челюсти без необходимости дополнительного применения мембран. Это снижает количество манипуляций, время операции и стоимость, что является важным фактором для хирурга и пациента.

Наблюдения продемонстрировали, что уже через полгода после операции на месте костного дефекта активно формируется новая костная ткань – регенерат, что свидетельствует о его эффективности в процессе остеогенеза.

Через 6 месяцев костная ткань, образовавшаяся на месте дефекта, проявляет удовлетворительное количество и качество, что делает ее хорошим материалом для установки имплантатов и последующего протезирования. Эти данные опять же подчеркивают значение разработанного материала и его потенциал в стоматологической хирургии.

ГЛАВА 5. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ И ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Задачей данного исследования явилось изучение возможности и эффективности применения разработанного материала при проведении операции синус-лифтинг с реконструкцией АОВЧ и операции синус-лифтинг с реконструкцией АОВЧ и одномоментной имплантацией.

На клинической базе центра стоматологических инноваций «ВЛАДМИВА» (ООО СЦ ВЛАДМИВА) всего было обследовано 70 пациентов с частичной потерей зубов и дефицитом альвеолярной костной ткани верхней челюсти.

В исследовании приняли участие 70 пациентов: 29 мужчин и 41 женщина в возрасте от 20 до 65 лет. На основании клинических показаний к хирургическому лечению все участники исследования были распределены на две сопоставимые группы, репрезентативные по полу и возрасту. В первой группе было выполнено изолированное вмешательство – синус-лифтинг с реконструкцией АОВЧ. Пациентам второй группы проводили аналогичную операцию, но в сочетании с одномоментной дентальной имплантацией. В соответствии с утверждённым протоколом всем пациентам обеих групп для аугментации применялся разработанный пастообразный остеопластический материал на основе высокоочищенного костного коллагена.

Для объективной оценки эффективности остеопластики всем пациентам проводилось динамическое лучевое обследование, позволяющее анализировать качество новообразованной костной ткани, а также измерять ключевые морфометрические параметры: высоту, ширину и плотность альвеолярного гребня. Кроме того, в раннем послеоперационном периоде (в течение 10 суток) осуществлялся мониторинг состояния пациентов с оценкой таких субъективных и объективных показателей, как болевой синдром гиперемия тканей, функция, общее состояние, лабораторные исследования.

Применение разработанного ксеногенного остеопластического материала в форме пасты является оптимальным для широкого перечня клинических задач,

включая заполнение дефектов после цистэктомии, резекции корня; заполнение лунок удаленных зубов, для предотвращения атрофии контура альвеолярного гребня; заполнение полостей при синус-лифтинге; реконструкция альвеолярного отростка; закрытие перфораций гайморовой пазухи и нижнечелюстного канала; заполнение пародонтальных дефектов. Оптимальность применения данного материала заключается в эффективном восстановлении объёма костной ткани с последующей удачной имплантацией.

Применение разработанного ксеногенного остеопластического материала в форме пасты способствует упрощению, и как следствие ускорению проведения операции, что делает её более экономически доступной для пациента. Кроме того, при правильном выполнении техники операции с ушиванием надкостницы материал не требует дополнительной фиксации в тканях.

По результатам рентгенологических исследований, включая μ -КТ было отмечено, что объём новообразованной ткани значительно больше в экспериментальном дефекте в обеих временных точках, что говорит об успешной имплантации пасты в область дефекта. Рентгенологические и клинические исследования через 3, 6, 12 и 18 месяцев после операции показали успешную интеграцию материала в организм человека, а проведенная впоследствии имплантация также прошла успешно.

В исследуемой пасте размер частиц составляет 200-1000 мкм, что способствует адекватному формированию кровеносных сосудов и костных пластинок. А гистологические исследования, в свою очередь, показали ожидаемое течение остеогенеза, что также свидетельствует об адекватной остеоинтеграции.

В ходе настоящего исследования было установлено, что материал безопасен и эффективен для применения при пластике костных дефектов: обладает высокой биосовместимостью и остеогенными свойствами.

Результаты проведенного радиологического анализа позволяют сделать ряд значимых выводов относительно эффективности различных остеопластических материалов при синус-лифтинге. В частности, использование ксеногенного материала «Биопласт-Дент паста» обеспечило статистически значимо более

выраженное увеличение высоты альвеолярного отростка верхней челюсти по сравнению с другими комбинациями материалов. Данный фактор имеет ключевое значение, так как создаёт оптимальные предпосылки для последующей дентальной имплантации и улучшает прогноз остеоинтеграции. Применение пастообразной формы материала надёжно увеличивает плотность новой костной ткани, что важно для стабильности имплантатов. Этот материал не просто стимулирует рост кости, но и обеспечивает необходимую механическую поддержку при восстановлении.

Синус-лифтинг – основной способ решения проблемы нехватки костной ткани в жевательной области верхней челюсти. Операция предполагает аккуратное смещение слизистой оболочки дна верхнечелюстной пазухи и заполнение образовавшегося пространства костнопластическим материалом.

Это вмешательство становится обязательным условием успешной имплантации у значительной части пациентов с атрофией альвеолярного отростка. В отличие от аутогенных костных трансплантатов, полученных у самого пациента, имеется меньший риск избыточной травматизации, а восстановление пациентов происходит более быстро, что делает этот подход предпочтительным в клинической практике, особенно для пациентов, желающих ускорить процесс заживления.

Важным аспектом успешного проведения синус-лифтинга является выбор подходящего остеопластического материала, который будет использоваться для заполнения созданного пространства. В данной статье мы проведем сравнительный анализ различных остеопластических материалов, применяемых в синус-лифтинге, с акцентом на их эффективность, биосовместимость и влияние на остеогенез.

Классификация остеопластических материалов.

Остеопластические материалы, применяемые при синус-лифтинге, делятся на три типа: природные, искусственные и смешанные.

К природным относят аутооттрансплантаты, аллотрансплантаты и ксенотрансплантаты. Аутооттрансплантаты, получаемые из тканей самого пациента,

отличаются высокой приживаемостью и способствуют регенерации кости, но требуют дополнительного хирургического вмешательства и связаны с вероятностью осложнений. Алло- и ксенотрансплантаты, такие как деминерализованный костный матрикс и костная ткань животных, также характеризуются биосовместимостью, все же существует риск иммунных реакций, и доступность их ограничена.

Искусственные материалы включают полимеры (полимолочная и полигликолевая кислоты) и керамику (гидроксиапатит и трикальцийфосфат). Они отличаются стабильностью и предсказуемостью характеристик, что делает их удобными в клинической практике. Их параметры, например пористость и прочность, можно контролировать.

Композитные материалы представляют собой сочетание природных и искусственных компонентов, что позволяет объединить преимущества обеих групп. Эти материалы разрабатываются с учетом определенных требований, таких как прочность и остеоинтеграция.

Эффективность остеопластических материалов.

В комплексном обзоре эффективности различных остеопластических материалов для синус-лифтинга принято обращать внимание на факторы, такие как остеогенный потенциал, биосовместимость и длительность действия. В соответствии с данными исследований, наилучшие свойства по показателям остеоинтеграции и пролиферации новой костной ткани у аутогенных трансплантатов в виде пасты.

Уровень биосовместимости остеопластического материала для синус-лифтинга – критическое звено, значение которого в процессе имплантации трудно переоценить. Результаты проведенных на эту тему исследований показывают, что большую биосовместимость и результативность в плане стабильности показывают именно природные материалы, такие как аллогенные и ксеногенные трансплантаты.

Правильный выбор остеопластического материала в синус-лифтинге является ключом к успеху всего вмешательства и последующему эффективному

восстановлению костной ткани. В комплексном сравнении эффективности материалов, аутогенные аугментаты в пасте показывают лучший результат, нежели конкуренты.

Наконец, использование ксеногенных пастообразных остеоматериалов значительно улучшает клинические показатели имплантологического лечения у пациентов с атипичными для них аномалиями полости верхней челюсти.

Это открывает новые горизонты для стоматологической практики, позволяя врачам достигать лучших результатов и обеспечивать пациентам более высокое качество жизни. Таким образом, выбор правильных остеопластических материалов становится ключевым фактором в успешности дентальной имплантации и восстановлении функциональности зубочелюстной системы.

На основании клинического и лабораторного обследования пациентов определялось отсутствие противопоказаний к проведению операций. Выяснялся аллергоанамнез и наличие сопутствующих заболеваний. Все пациенты были ознакомлены с протоколом клинического исследования. Для участия в клинических испытаниях пациенты подписывали добровольное информированное согласие на хирургическое лечение. Оценка стоматологического статуса пациентов проводилась как до, так и после хирургического вмешательства. После завершения обследования всем пациентам была проведена санация полости рта.

После тщательного анализа анамнеза и результатов предоперационного обследования исключались пациенты, имеющие противопоказания к проведению оперативных вмешательств в рамках данного исследования.

После завершения хирургического этапа пациенты находились под наблюдением.

В послеоперационном периоде пациентам назначали следующее лечение: в первые сутки местное нанесение холода на место оперативного вмешательства, антибактериальные препараты, препараты из группы НПВП, антигистаминные препараты, противогрибковые препараты, а также препараты из группы пробиотиков, ротовые ванночки антисептическими растворами. Даны

рекомендации: прием назначенных препаратов, ограничение физических нагрузок, запрет посещения саун и бассейнов, посещение осмотров у врача.

Проводилась оценка состояния пациентов после хирургического вмешательства в течение 10 дней, оценивали следующие показатели: боль, отек, гиперемия тканей, функция, общее состояние, лабораторные исследования.

На следующий день после операции проводили осмотр пациентов. Проводили оценку раннего послеоперационного периода. Швы пациентам снимали на 10 сутки.

Планируя операцию, проводили рентгенологическое обследование. Далее для мониторинга результата через 3, 6, 9 12 месяцев после оперативного вмешательства проводили анализ КЛКТ.

В процессе анализа нам удалось выявить начальные признаки новообразования костной ткани, что свидетельствует о положительной динамике в процессе регенерации костной ткани. Динамическое наблюдение выявило устойчивую тенденцию к сокращению размеров костного дефекта благодаря активному краевому остеогенезу, распространявшемуся от периферии к центру. В кортикальном слое отмечалось сохранение нормальной гистологической архитектоники остеонов, что указывает на структурную сохранность кости и одновременное протекание в ней процессов физиологического ремоделирования.

К 6-8 месяцам послеоперационного периода процесс регенерации достигал завершающей стадии. Костные дефекты оказывались полностью замещены регенератом, который приобретал организованную трабекулярную структуру, характерную для зрелой костной ткани. Контрольные рентгенограммы, выполненные через 6 месяцев, демонстрировали сформированный массив новообразованной кости, что служило рентгенологическим подтверждением успешного восстановления как морфологии, так и предполагаемой функциональной состоятельности костной структуры.

Тип атрофии альвеолярного отростка верхней челюсти по классификации С.Е. Misch и К.В.М. Judi у всех больных первой и второй групп относился к категории В (минимально достаточная костная ткань) и С (недостаточная кость).

После распределения дефектов зубных рядов в соответствии с классификацией по Кеннеди установили, что преимущественно встречались включенные дефекты в боковом отделе: в 1 группе в 57,1% случаев и во 2 группе – в 60% (Таблица 5).

Таблица 5 – Распределение групп пациентов по классификации Кеннеди (абс. (%))

Вид дефекта	1 группа, %	2 группа, %
Включенный дефект альвеолярного гребня верхней челюсти в боковом отделе	20 (57,1%)	21 (60%)
Концевой неограниченный дефект альвеолярного гребня верхней челюсти	15 (42,8%)	14 (40%)
Всего дефектов	35 (100%)	35 (100%)

В исследуемых группах преимущественно встречался односторонний синус-лифтинг: в 1 группе в 82,8% случаев и во 2 – в 74,2% случаев (Таблица 6).

Таблица 6 – Распределение групп пациентов по стороне выполнения синус-лифтинга (абс. (%))

Сторона	Группа		p
	1	2	
Односторонний синус-лифтинг	29 (82,8%)	26 (74,2%)	> 0,05
Двусторонний синус-лифтинг	6 (17,1%)	9 (25,7%)	> 0,05
Всего	35 (100%)	35 (100%)	

Были получены данные клинической оценки пациентов после операции (Таблица 7), которые включали такие параметры как Боль (VAS), Отек (в см.), Гиперемия, Общее состояние, Лабораторные исследования.

Таблица 7 – Данные клинической оценки пациентов после операции

Параметр	Среднее значение	Минимум	Максимум	Количество пациентов с осложнениями
Боль (VAS)	6,8	0	10	46
Отек (см)	3,5	0,2	6	51
Гиперемия	Умеренная	Н/Д	Н/Д	9
Общее состояние	1,94	1	5	32
Лабораторные исследования	Отклонение от нормы	Н/Д	Н/Д	49

Выводы по количеству пациентов с осложнениями:

Боль (VAS):

– Из 70 пациентов, 46 (65,7%) сообщили о значительной боли, оцениваемой на уровне 7 и выше по шкале VAS. Это указывает на необходимость более тщательного контроля за болевым синдромом.

Отек (см):

– 51 пациент (72.8%) имели выраженный отек, превышающий 3 см. Это может свидетельствовать о более сложном процессе заживления или индивидуальных особенностях реакции организма на операцию, что требует дополнительного наблюдения.

Гиперемия:

– У 56 пациентов (80%) была отмечена умеренная гиперемия в области операции. Это может указывать на воспалительный процесс, требующий наблюдения, но не всегда является признаком осложнения.

Общее состояние:

– 32 пациента (45,7%) оценили свое общее состояние как плохое или очень плохое. Это может потребовать более тщательного наблюдения и возможного вмешательства для улучшения состояния.

Лабораторные исследования:

– У 49 пациентов (70%) были выявлены отклонения в лабораторных показателях, что может указывать на наличие сопутствующих заболеваний или осложнений, требующих консультации специалистов.

Большое число пациентов с разными осложнениями показывает, как важно следить за состоянием после операции. К каждому пациенту нужен свой подход, а план лечения и восстановления нужно менять в зависимости от того, какие осложнения проявились. Это главное для успешного восстановления.

Рентгенологические исследования помогают оценить, как прошла операция по восстановлению кости. Он позволяет не только точно измерить плотность, но и проанализировать кость, что важно для планирования установки дентальных имплантатов. С целью измерения высоты, ширины и плотности костной ткани в области реконструкции проводились компьютерные исследования, включающие различные проекции и кросс-секции.

Анализировали полученные данные о высоте альвеолярного отростка до и после операции у пациентов первой группы и второй группы представлены (Таблица 8, Рисунок 61).

Таблица 8 – Средние значения высоты альвеолярного отростка до и после операции у пациентов 1 и 2 групп (мм)

Группы исследования	Средние значения высоты альвеолярного отростка	
	До операции	Через 6 месяцев
Группа 1	3.86±1.06	13.23 ± 1.1
Группа 2	5.13±0.98	14.54 ± 1.16
Достоверность различия результатов	KW = 5,2; P = 0.04	KW = 6,4; P < 0.001

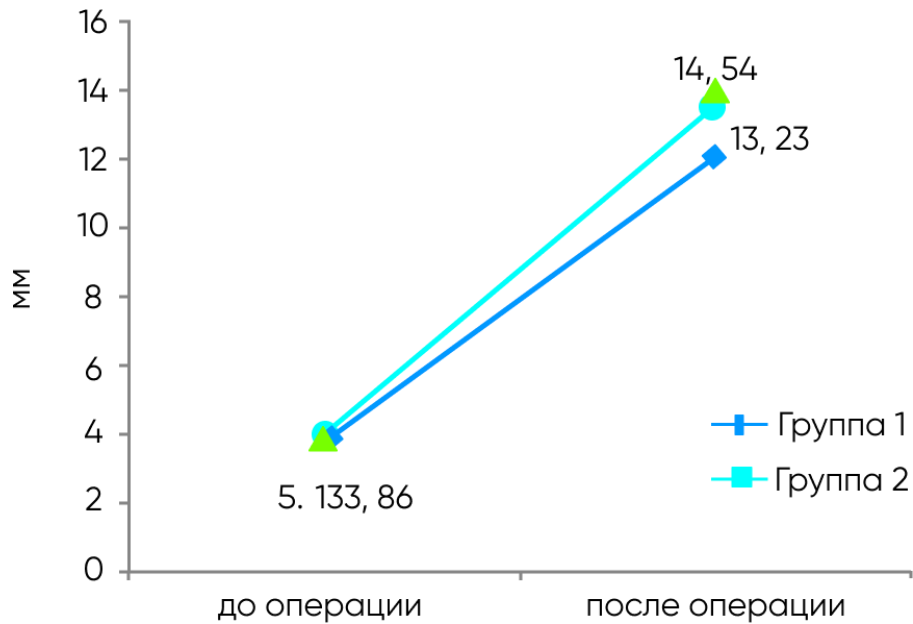


Рисунок 61 – Динамика роста высоты альвеолярного отростка после операции синус-лифтинг с реконструкцией АОВЧ у пациентов 1 и 2 группы (мм)

В течение 5-7 месяцев после хирургического вмешательства наблюдался прирост высоты альвеолярного отростка: в группе 1 в среднем на 9.37 ± 1.08 мм, у пациентов в группе 2 – на 9.41 ± 1.07 мм. Данное увеличение является статистически достоверным и клинически существенным (Рисунок 62).

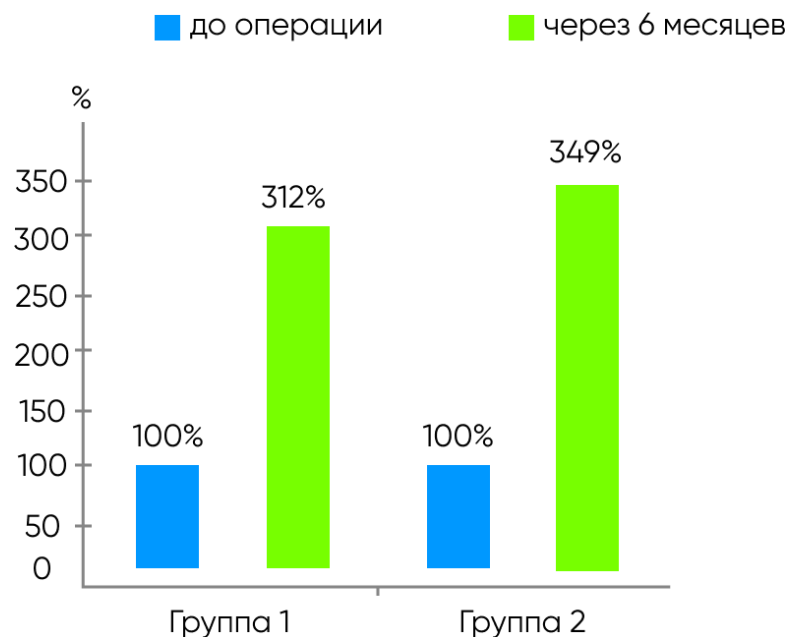


Рисунок 62 – Изменения высоты АОВЧ в 1 и 2 группе в показателях наглядности

На рисунке 63 изменения высоты альвеолярного отростка представлены в показателях наглядности, где исходные значения были взяты за 100%, а значения, полученные в результате операции, рассчитывали в процентном отношении к ним.

Сравнение средних значений показало, что синус-лифтинг с использованием остеопластического пастообразного материала значительно способствует увеличению высоты АОВЧ.

Кроме того, в рамках исследования проводили измерение плотности новообразованной костной ткани. Проведен сравнительный анализ плотности костной ткани у пациентов после операции синус-лифтинг с реконструкцией АОВЧ (группа 1) и пациентов после операции синус-лифтинг с реконструкцией АОВЧ и одномоментной имплантацией (группа 2). Данные представлены в Таблице 9.

Таблица 9 – Средние значения плотности костной ткани у пациентов 1 и 2 групп через 6 месяцев

Группы исследования	Средние значения плотности костной ткани через 6 месяцев условные единицы
Группа 1	1454.6 ± 135.65
Группа 2	1488.2 ± 131.45
Достоверность различия результатов	KW = 33,6; P < 0.001

Из таблицы 9 видно, что средние значения плотности костной ткани в двух группах через 6 месяцев после операции различаются статистически незначимо.

Таблица 10 – Диапазон значений плотности костной ткани у пациентов 1 и 2 групп через 6 месяцев после операции

Значение прироста	Группа 1	Группа 2
Среднее	1454,6	1488,2
Минимальное	1192	1287
Максимальное	1581	1623

Полученные данные (Таблица 10) свидетельствуют о том, что значения показателей плотности костной ткани у пациентов в группе 2 незначительно больше, чем значения тех же показателей у пациентов группы 1, в среднем на 33,6 условных единицы.

Результаты лучевых исследований подтвердили, что синус-лифтинг с применением остеопластического пастообразного материала существенно способствует повышению высоты АОВЧ. Это увеличение высоты является важным фактором для успешной установки дентальных имплантатов, так как обеспечивает необходимую опору для их интеграции и функциональности. Кроме того, применение данного материала способствует улучшению качества новообразованной костной ткани.

Таким образом, возвращаясь к задачам настоящего исследования, можем констатировать, что мы провели анализ методов аугментации костной ткани при имплантологическом лечении и ином хирургическом лечении, требующем восстановления объёма костной ткани, провели анализ рынка остеопластических материалов, являющихся наиболее популярными среди стоматологов, выявили их основные преимущества и недостатки, что стало базой как для разработки пастообразного материала, так и для его маркетингового внедрения. Кроме того, при помощи центральной заводской лаборатории опытно-экспериментального завода ВЛАДМИВА, мы разработали состав остеопластического пастообразного материала, сделанного на основе высокоочищенного костного коллагена, а также разработали технологию получения остеопластического пастообразного материала и наладили производственную линейку. Произведя материал, мы провели физико-химические, физико-механические и клинические исследования разработанного остеопластического пастообразного материала. Также было произведено внедрение в клиническую практику и оценка эффективности применения разработанного остеопластического пастообразного материала при устранении дефектов костной ткани в челюстно-лицевой области.

Разработка нового пастообразного остеопластического материала

представляет собой многообещающий шаг в направлении технологий ортопедии и медицины как таковых. Отбеливающие материалы играют важную роль в реабилитации костной ткани, именно когда речь идет о таких ее состояниях, как вывихи, заболевания и сами операции. Стандартные материалы химиотерапии имеют свои ограничения, такие как сложность имплантатов и недостаточная приспособляемость в биологической среде. Новый пастообразный остеопластический материал сумеет более эффективно интегрироваться в ткани и, наконец, иначе посмотреть на процесс имплантации, способствовать быстрому и эффективному заживлению.

Одним из ключевых преимуществ пастообразного остеопластического материала является его простота и удобство использования. С ним легко работать: паста плавно распределяется внутри дефекта, позволяя врачу-стоматологу-хирургу аккуратно дозировать и распределить остеопластический материал, в особенности в случаях с большими размерами или нестандартными формами дефектов. Контроль врача над объемом и идеальным распределением пасты в дефекте позволяет осуществлять хирургическое вмешательство максимально точно и надежно. Кроме этого, паста способна адаптироваться к форме дефекта, полностью заполняя его внешне, без ступенчатых краев или незаполненных участков, что способствует раннему началу замещения тканью, снижая вероятность вторичных пустот и улучшает репаративный и эстетический результат. Розничная стоимость такого пастообразного материала ниже, чем цена на зарубежные аналоги.

Биосовместимость нового материала также сыграла ключевую роль. Неоднократные исследования и отслеживание исходов показывают, что использование материала, целиком взаимное интегрирующегося с костной тканью, приводит к более ранней активации физиологического замещения в сторону функциональной активации. Новый остеопластический материал в виде пасты позволяет разрабатывать специальные биологически активные формулы с компонентами, стимулирующими регенерацию костной ткани, улучшающими выживаемость имплантатов и оптимизирующими ресурсы. Это открывает новые

перспективы его использования в клинической практике, включая травматологию и реконструктивную хирургию.

И последнее, это запас полезной информации, полученный при самих исследованиях. Новый остеопластический материал в виде пасты, как система лекнементов, является первым звеном сложного многофункционального устройства, объединяющего в себе замещение фрагментов костной ткани, сбалансированных нанокластеров костного калцифицированного покрова, систему дозировки стимуляторов ферментного синтеза, структуру сквозного канала в потоковой системе активного микровоздействия на костную ткань (например, активного наношунтирования стеклоконусов). Эти сведения могут быть использованы для дальнейших научных и прикладных работ и проектов, новые решения и научные открытия, а также для узких фармацевтических и медицинских направлений, таких как молекулярно-биологические технологии и нанофармакология.

Таким образом, исследование разработки нового остеопластического материала-пасты обладает важным значением как для научного сообщества, так и для клинической практики. Результаты такого исследования имеют перспективы для применения инновационных подходов к лечению и восстановлению костной ткани.

ВЫВОДЫ

1. Проведенный анализ методов устранения дефектов костной ткани и изучения рынка остеопластических материалов позволил установить актуальность и необходимость создания пастообразного остеопластического материала.

2. Разработана технология получения нового отечественного стоматологического остеопластического пастообразного материала: крошку с выраженным остеокондуктивным эффектом смешивают с синтетическим термопластичным биорезорбируемым блоксополимером в следующем соотношении: 1,0 см³ КМК на 1,0 мл блоксополимера. Получены патент на изобретение и регистрационное удостоверение. Созданный впоследствии материал в форме пасты получил торговое наименование «Биопласт-Дент паста».

3. Проведенные физико-химические, физико-механические и токсикологические исследования показали, что разработанный остеопластический материал обладает достаточной химической стабильностью, не оказывает токсического воздействия на организм экспериментальных животных и изолированные эритроциты *in vitro*, показал высокие остеоиндуктивные и остеокондуктивные свойства.

4. Клинические исследования разработанного отечественного стоматологического остеопластического материала показали высокую биосовместимость и безопасность материала, возможность проведения операции синус-лифтинг открытым методом с реконструкцией альвеолярного отростка верхней челюсти без дополнительного применения мембран. Средняя высота альвеолярного отростка в процентах наглядности составила 330,5%, где исходные значения были взяты за 100%. В течение 6 месяцев после хирургического вмешательства наблюдался прирост высоты альвеолярного отростка в среднем на 9.39 ± 1.07 мм.

5. Результативность дентальной имплантации (одномоментной или отсроченной) после реконструкции альвеолярного отростка верхней челюсти разработанным материалом в боковом отделе через 1 год составила 97,7%.

Средний уровень пришеечной резорбции в области дентальных имплантатов составил $0 \pm 0.9\text{мм}$.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Разработанный новый отечественный стоматологический остеопластический материал в форме пасты, серийно выпускаемый под торговым наименованием «Биопласт-Дент паста», рекомендуется применять в хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии для замещения костных дефектов (регистрационное удостоверение № ФСР 2010/08031).

2. При выборе объёма нового отечественного стоматологического остеопластического материала необходимо учитывать анатомические особенности бухты верхнечелюстного синуса, ширину и высоту исходной костной ткани, а также ширину и высоту целевого костного регенерата.

3. Остеопластический материал целесообразно вносить в дефект непосредственно из шприца, что позволяет сократить время заполнения костного дефекта.

4. При разрыве слизистой оболочки верхнечелюстного синуса необходимость применения коллагеновой мембраны отсутствует, так как новый отечественный стоматологический остеопластический материал в форме пасты не распадается на мелкие частицы, не мигрирует и сохраняет форму за счёт своих механических и физико-химических свойств.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АОВЧ – альвеолярный отросток верхней челюсти

КЛКТ – конусно-лучевая компьютерная томография

КМК – костный минеральный компонент

КТ – компьютерная томография

НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты

СЦ – стоматологический центр

СЭМ – сканирующая электронная микроскопия

ШМ – шовный материал

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ажибеков, А. С. Виды осложнений при дентальной имплантации (обзор литературы) / А. С. Ажибеков, Ю. А. Менчишева // Вестник Казахского Национального медицинского университета. – № 1. – 2022. – С. 243–249.
2. Ажибеков, А. С. Пластика мягких тканей вокруг дентальных имплантов. Перемещение или ущемление смежных пространств (обзор литературы) / А. С. Ажибеков // Молодой исследователь: вызовы и перспективы: сб. ст. по материалам CCLVII Международной научно-практической конференции «Молодой исследователь: вызовы и перспективы». – № 15 (257). – М.: Изд. «Интернаука», 2022.
3. Аккужин, И. М. Планирование дентальной имплантации в условиях дефицита костной ткани и профилактика послеоперационных осложнений (обзор литературы) / И. М. Аккужин, М. А. Амхадова, Т. К. Хамраев // Медицинский алфавит. – № 23. – 2020. – С. 9-15.
4. Алексеев, Д. Е. Перспективные методы замещения дефектов костей черепа / Д. Е. Алексеев, Д. В. Свистов, А. Е. Коровин [и др.] // Russian Biomedical Research. – 2018. – Т. 3. – № 1. – С. 18-24.
5. Амхадова, М. А. Восстановление жевательной эффективности при комплексном лечении заболеваний пародонта и частичной потере зубов / М. А. Амхадова, З. С. С. Хубаев, С. Н. Гаража [и др.] // Медицинский алфавит. – 2018. – Т. 4. – № 34(371). – С. 24-26.
6. Баринов, С. М. Трехмерная печать керамических матриц для инженерии костной ткани / С. М. Баринов, И. В. Вахрушев, В. С. Комлев [и др.] // Материаловедение. – 2015. – № 2. – С. 50-56.
7. Бездетко, Г. И. Медико-социальная и ценностная результативность инновационного подхода оказания медицинской помощи при дефектах зубных рядов / Г. И. Бездетко, Е. Ю. Шкатова, В. С. Ступак [и др.] // Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. – 2023. – № 3. – С. 571-583.

8. Виноградова, Т. П. Регенерация и пересадка костей / Т. П. Виноградова, Г. И. Лаврищева. – М.: Медицина, 1974. – 247 с.
9. Гендлер, Е. Перфорированный деминерализованный костный матрикс. Новая разновидность остеоиндуктивного биологического материала / Е. Гендлер // Деминерализованный костный трансплантат и его применение: сб. науч. тр. – СПб, 1993. – С. 11–17.
10. Гостев, М. С. Экспериментальное обоснование применения биорезорбируемых персонализированных коллагеновых мембран для закрытия дефектов слизистой оболочки рта / М. С. Гостев, А. В. Бойко, А. А. Кулаков [и др.] // Стоматология. – 2023. – Т. 102, № 6. – С. 37-42.
11. Демяшкин, Г. А. Исследование остеопластических свойств нового материала на основе гидроксиапатита / Г. А. Демяшкин, С. Ю. Иванов, А. А. Чуева [и др.] // Клиническая стоматология. – 2022. – Т. 25. – № 4. – С. 106-113.
12. Демяшкин, Г. А. Морфофункциональные особенности остеорегенерации через два месяца после имплантации «БАК-1000» в комбинации с ангиостимулированными мезенхимальными стволовыми клетками / Г. А. Демяшкин, С. Ю. Иванов, Г. К. Нуруев [и др.] // Стоматология для всех. – 2022. – № 4 (101). – С. 34-38.
13. Добровольская, О. В. Критерии эффективности в дентальной имплантации / О. В. Добровольская, В. В. Рубаненко // Актуальные проблемы медицины: сб. науч. тр. – 2006. – Т. 6. – № 4.
14. Дурново, Е. А. Анализ функционального состояния микроциркуляторного русла в течении раневого процесса слизистой оболочки полости рта при применении двухволновой фотодинамической терапии: доклиническое экспериментальное рандомизированное исследование / Е. А. Дурново, А. В. Бойко, М. С. Гостев [и др.] // Кубанский научный медицинский вестник. – 2023. – Т. 30, № 4. – С. 84-95.

- 15.Дьякова, М. В. Разработка метода немедленной имплантации в эстетической зоне при дефиците костной ткани: дис. ... канд. мед. наук / М. В. Дьякова. – 2019. – 175 с. 31.
- 16.Енукашвили, Н. И. Оценка возможности применения фибринового клея на основе пуповинной крови в качестве скаффолда для мезенхимальных стволовых клеток / Н. И. Енукашвили, А. А. Айзенштадт, В. В. Багаева [и др.] // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова. – 2017. – Т. 9. – № 2. – С. 35-43.
- 17.Жидовинов, А. В. Дентальная имплантация как оптимальный способ фиксации съемных протезов / А. В. Жидовинов, Д. А. Глоденко // Прикаспийский вестник медицины и фармации. – 2021. – Т. 2. – № 2. – С. 57-63.
- 18.Иванов, С. Ю. Метод непосредственной дентальной имплантации / С. Ю. Иванов, А. А. Мураев, Е. А. Рукина [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 5.
- 19.Иващенко, А. В. Анализ методов дентальной имплантации / А. В. Иващенко, А. Е. Яблоков, Я. Э. Антонян [и др.] // Вестник медицинского института «РЕАВИЗ». – 2018. – № 3. – С. 65-75.
- 20.Иващенко, А. В. Негативный опыт применения остеопластических материалов при операции реплантации зуба / А. В. Иващенко, А. Е. Яблоков, И. М. Федяев [и др.] // Медицинский алфавит. – 2018. – № 4 (34). – С. 57-61.
- 21.Иващенко, А. В. Особенности трофики тканей после установки дентальных имплантатов / А. В. Иващенко, А. Е. Яблоков, И. И. Марков [и др.] // Вестник медицинского института «Реавиз»: реабилитация, врач и здоровье. – 2021. – № 3 (51). – С. 79-84.
- 22.Казанцева, И. А. Инновации в стоматологии: клинические перспективы и социальные проблемы / И. А. Казанцева, А. А. Лукьяненко, Н. Н. Седова. – Волгоград: Изд-во Волгоградского ГМУ, 2017. – 208 с.

- 23.Кириллова, И. А. Костно-пластический материал из деминерализованной аллокости в лечении начального и острого пульпита у детей / И. А. Кириллова, П. А. Железный, А. П. Железная [и др.] // Стоматология детского возраста и профилактика. – 2020. – Т. 20, № 2. – С. 105-108.
- 24.Кобец, К. К. Разработка метода компьютерного моделирования индивидуальных имплантатов для устранения деформаций лицевого скелета: дис. ... канд. мед. наук / К. К. Кобец. – 2018. – 132 с.
- 25.Кожевников, В. Ультразвуковая доплерография тазобедренного сустава и коррекция выявленных нарушений у детей с дистрофическими изменениями головки бедренной кости / В. Кожевников, А. Осипов, Л. Григоричева [и др.] // Гений ортопедии. – 2015. – № 1. – С. 47-52.
- 26.Кулаков, А. А. Барьерные мембраны для регенерации костной ткани / А. А. Кулаков, М. С. Гостев, А. В. Бойко [и др.] // Российский стоматологический журнал. – 2020. – Т. 24, № 2. – С. 114-118.
- 27.Кулаков, А. А. Использование аутокостных трансплантатов с целью увеличения альвеолярных отростков и замещения костных дефектов челюстей при дентальной имплантации / А. А. Кулаков, В. М. Королев, А. С. Караян [и др.] // Стоматология. – 2007. – № 2. – С. 30-34.
- 28.Лазишвили, Г. Д. Костная пластика - история и современность / Г. Д. Лазишвили, К. А. Егиазарян, А. П. Ратьев [и др.] // Московский хирургический журнал. – 2015. – № 6 (46). – С. 6-10.
- 29.Лекишвили, М. В. Технологии изготовления костного пластического материала для приготовления в восстановительной хирургии (экспериментальное исследование): дис. ... д-ра мед. наук / М. В. Лекишвили. – М., 2005.
- 30.Лян, Н. А. Джозеф Эдвард Мюррей / Н. А. Лян // Аллергология и иммунология в педиатрии. – 2016. – № 4 (47). – С. 4-8.
- 31.Манагаров, Н. Г. Костная пластика в челюстно-лицевой хирургии / Н. Г. Манагаров // ЗДРАВООХРАНЕНИЕ ЮГРЫ: опыт и инновации. – 2018. – № 3. – С. 24-28.

- 32.Мовчан, К. Н. Возможности дифференцированного использования технологий замещения дефектов костей у больных хроническим остеомиелитом / К. Н. Мовчан, А. Н. Ткаченко, А. А. Чирков [и др.] // Вестник СПбГУ. Сер. 11. – 2013. – № 1. – С. 140-147.
- 33.Мураев, А. А. Новый подход к объемной реконструкции сложных дефектов альвеолярной кости / А. А. Мураев, С. Г. Ивашкевич, В. М. Рябова [и др.] // Современные технологии в медицине. – 2017. – Т. 9, № 2. – С. 38-45.
- 34.Мураев, А. А. Органотипичные костные имплантаты — перспектива развития современных остеопластических материалов / А. А. Мураев, С. Ю. Иванов, С. Г. Ивашкевич [и др.] // Стоматология. – 2017. – № 3. – С. 36-39.
- 35.Мухаметов, У. Ф. Аллопластические и имплантационные материалы для костной пластики: обзор литературы / У. Ф. Мухаметов, С. В. Люлин, Д. Ю. Борзунов [и др.] // Креативная хирургия и онкология. – 2021. – Т. 11, № 4. – С. 343–353.
- 36.Нигматуллин, Р. Т. Некоторые аспекты клинического применения костных и хрящевых аллотрансплантатов / Р. Т. Нигматуллин, Д. А. Щербаков, Л. М. Мусина, А. А. Ткачев // Медицинский вестник Башкортостана. – 2012. – Т. 7, № 4. – С. 78-83.
- 37.Никольский, В. Ю. Оценка степени атрофии костной ткани челюстей после удаления зубов в связи с дентальной имплантацией / В. Ю. Никольский, Л. В. Вельдякова, А. Е. Максютков // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2011. – Т. 7, № 1 (приложение). – С. 306-307.
- 38.Осташко, А. А. Экспериментальное моделирование операции дентальной имплантации для детекции металлических наноразмерных частиц / А. А. Осташко // Актуальные проблемы современной медицины и фармации 2016 : сб. тез. докл. LXX Междунар. науч.-практ. конф. студентов и молодых ученых / Белорус. гос. мед. ун-т; под ред. А. В. Сикорского, О. К. Дорониной. – Минск : БГМУ, 2016. – С. 1402.

- 39.Патлатая, Н. Н. Замещение костных дефектов челюстей с использованием костно-пластического материала "болхитал" : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Н. Н. Патлатая. – Красноярск, 2012. – 22 с.
- 40.Пашкевич, В. Д. Перспектива развития технологии выращивания зубов в стоматологии / В. Д. Пашкевич // Бюллетень медицинских Интернет-конференций. – 2015. – Т. 5, № 11. – С. 1303.
- 41.Попов, Н. В. Клинические аспекты применения индивидуального реконструктивного имплантата из лиофилизированного аллогенного материала при выраженной атрофии костной ткани челюстей / Н. В. Попов // Проблемы стоматологии. – 2018. – Т. 14, № 2. – С. 86-92.
- 42.Редько, Н. А. Обоснование применения костнопластических материалов у пациентов после удаления зуба в предимплантационном периоде : дис. ... канд. мед. наук / Н. А. Редько. – 2021. – 184 с. 68.
- 43.Редько, Н. А. Способ костной пластики при дентальной имплантации / Н. А. Редько. – 2020.
- 44.Ризаев, Э. А. Оптимизация направленной костной регенерации в условиях атрофии костной ткани челюстей / Э. А. Ризаев, Ж. Д. Бузрукзода // Научно-практический журнал. – 2022. – Т. 25, № 4. – С. 4-8.
- 45.Романенко, А. А. Клиническая оценка остеопластического материала Биопласт-Дент (обзор) / А. А. Романенко, В. В. Чуев, А. А. Бузов [и др.] // Клиническая стоматология. – 2020. – № 2(94). – С. 46-54.
- 46.Рубникович, С. П. Костные трансплантаты и заменители для устранения дефектов и аугментации челюстных костей в имплантологии и периодонтологии / С. П. Рубникович, И. С. Хомич // Стоматолог. Минск. – 2014. – № 1(12). – С. 77-86.
- 47.Рубникович, С. П. Применение современных остеопластических материалов в хирургической стоматологии / С. П. Рубникович, И. С. Хомич // Стоматолог. Минск. – 2014. – № 4 (15). – С. 56-57.
- 48.Рыжова, И. П. Анализ современных подходов в лечении воспалительных заболеваний полости рта (обзор) / И. П. Рыжова, Н. М. Погосян, С. Н.

- Гонтарев [и др.] // Клиническая стоматология. – 2023. – Т. 26, № 3. – С. 14-19.
49. Рыжова, И. П. Результаты клинических исследований метода сохранения костной ткани перед имплантацией / И. П. Рыжова, Н. М. Погосян, В. В. Чуев [и др.] // Клиническая стоматология. – 2021. – Т. 24, № 2. – С. 37-42.
50. Стамболиев, И. А. Современные подходы инженерии костной ткани / И. А. Стамболиев, Ю. В. Гажва, С. Г. Ивашкевич, В. М. Рябова // Российский стоматологический журнал. – 2018. – Т. 22, № 2. – С. 113-120.
51. Студеникин, Р. В. Одномоментная дентальная имплантация без ортопедической нагрузки – гистологический и рентгенографический контроль приживаемости / Р. В. Студеникин, А. А. Филин, А. А. Мамедов, К. С. Нифталиев // Медицинский алфавит. – 2022. – № 22. – С. 12-17.
52. ТД ВладМиВа БИОПЛАСТ-ДЕНТ деминерализованный/блоки 5 x 5 x 10 мм/2 шт/0,5 см³. – 2025. – URL: <https://tdvladmiva.ru/product/bioplast-dent-blok-demineraliz-5kh5kh10mm-2sht-0-5kub-sm/> (дата обращения: 23.05.2025).
53. ТД ВладМиВа БИОПЛАСТ-ДЕНТ/Крошка 200-1000 мкм/1 см³. – 2025. – URL: <https://tdvladmiva.ru/product/bioplast-dent-kroshka-nedemineralizirovannaya-1-0kub-sm-200-1000mkm/> (дата обращения: 23.05.2025).
54. Тунева, Н. А. Проблемы дентальной имплантации / Н. А. Тунева, Н. В. Богачева, Ю. О. Тунева // Вятский медицинский вестник. – 2019. – № 2 (62). – С. 86-93.
55. Угланов, Ж. Ш. Особенности сочетания костных материалов и PRF при хирургических методах оперативного лечения кист, проросших в верхнечелюстной синус / Ж. Ш. Угланов, Ю. А. Менчишева, А. Б. Сейткулов [и др.] // Вестник КазНМУ. – 2020. – № 2. – С. 243-247.
56. Хасанов, Р. А. Алловитальная пересадка консервированных зубов / Р. А. Хасанов, Н. И. Хамматов. – Уфа : НИИ пересадки зубов «Витадент», Международный медицинский учебный центр «Витастом», 2007. – 60-65 с.

57. Хачатрян, Е. С. Выбор вида замещения костных полостей при лечении пациентов с хроническим остеомиелитом / Е. С. Хачатрян, К. Н. Мовчан, А. Н. Ткаченко [и др.] // Вестник хирургии. – 2012. – С. 51-53.
58. Чуев, В. В. Клинический опыт использования остеопластического материала «Биопластдент» при хирургическом лечении корневых кист челюстей / В. В. Чуев, В. Ф. Посохова, И. В. Лыкова // Стоматология славянских государств : сборник трудов IX Международной научно-практической конференции. – Белгород, 2016. – С. 476-477.
59. Чуева, А. А. Методика компьютерной внеротовой аксиографии / А. А. Чуева, В. В. Чуев, И. П. Рыжова [и др.] // Стоматология славянских государств : сборник трудов XIV Международной научно-практической конференции. – Белгород, 2021. – С. 323.
60. Чуева, А. А. Новое направление в регенерации / А. А. Чуева, В. В. Чуев, С. Ю. Иванов [и др.] // Стоматология славянских государств : сборник трудов XIV Международной научно-практической конференции. – Белгород, 2021. – С. 322-323.
61. Шевела, Т. Л. Морфологические характеристики механизма биораспада резорбируемой мембраны при восстановительном хирургическом лечении в динамике / Т. Л. Шевела, А. А. Рачков, О. А. Юдина // Стоматология. Эстетика. Инновации. – 2020. – Т. 4, № 3. – С. 310–318.
62. Ясонов, С. А. История краниопластики / С. А. Ясонов // Передовые технологии медицины на стыке веков : сборник статей / под редакцией А. Г. Притыко. – Москва : Эликта принт, 2000. – С. 191-197.
63. Buser, D. Basic surgical principles with ITI implants / D. Buser, T. von Arx, C. ten Bruggenkate [et al.] // Clin Oral Implants Res. – 2000. – Vol. 11 (Suppl. 1). – P. 59-68.
64. Cai, B. N2-Polarized Neutrophils Guide Bone Mesenchymal Stem Cell Recruitment and Initiate Bone Regeneration: A Missing Piece of the Bone Regeneration Puzzle / B. Cai, D. Lin, Y. Li [et al.] // Advanced Science. – 2021. – Vol. 8, № 19. – Art. № e2100584.

- 65.Cancedda, R. A tissue engineering approach to bone repair in large animal models and in clinical practice / R. Cancedda, P. Giannoni, M. Mastrogiacomo // *Biomaterials*. – 2007. – Vol. 28(29). – P. 4240-4250.
- 66.Chappuis, V. Clinical relevance of dimensional bone and soft tissue alterations post-extraction in esthetic sites / V. Chappuis, M. G. Araújo, D. Buser // *Periodontol 2000*. – 2017. – Vol. 73(1). – P. 73-83.
- 67.Chiche, G. J. Esthetics of anterior fixed prosthodontics / G. J. Chiche. – Quintessence Pub. Co., 1994. – 202 p.
- 68.Chrcanovic, B. R. Factors Influencing Early Dental Implant Failures / B. R. Chrcanovic, J. Kisch, T. Albrektsson [et al.] // *Journal of Dental Research*. – 2016. – Vol. 95(9). – P. 995-1002.
- 69.Chrcanovic, B. R. Survival and Complications of Zygomatic Implants: An Updated Systematic Review / B. R. Chrcanovic, T. Albrektsson, A. Wennerberg // *J Oral Maxillofac Surg*. – 2016. – Vol. 74(10). – P. 1949-1964.
- 70.Cucchi, A. Vertical and horizontal ridge augmentation using customized CAD/CAM titanium mesh with versus without resorbable membranes. A randomized clinical trial / A. Cucchi, E. Vignudelli, D. Franceschi [et al.] // *Clinical Oral Implants Research*. – 2021. – Vol. 32, № 12. – P. 1411-1424.
- 71.De la Rosa, G. M. Predictors of peri-implant bone loss during long-term maintenance of patients treated with 10 mm implants and single crowns restorations / G. M. De la Rosa, A. Rodriguez, K. Sierra [et al.] // *Int J Oral Maxillofac Implants*. – 2013. – Vol. 28. – P. 798-802.
- 72.Goodacre, C. J. Clinical complications with implants and implant prostheses / C. J. Goodacre, G. Bernal, K. Rungcharassaeng [et al.] // *J Prosthet Dent*. – 2003. – Vol. 90. – P. 121-132.
- 73.Gu, C. Titanium Mesh Exposure in Guided Bone Regeneration Procedures: A Systematic Review and Meta-analysis / C. Gu, L. Xu, A. Shi [et al.] // *International Journal of Oral Maxillofacial Implants*. – 2022. – Vol. 37, № 1. – P. e29-e40.

- 74.Han, Y. S. Factors affecting the phase and morphology of CaCO₃ prepared by a bubbling method / Y. S. Han, G. Hadiko, M. Fuji [et al.] // Journal of The European Ceramic Society. – 2006. – Vol. 26(4-5). – P. 843-847.
- 75.He, Y. Fabrication of oxidized sodium alginate-collagen heterogeneous bilayer barrier membrane with osteogenesis-promoting ability / Y. He, Y. Tian, W. Zhang [et al.] // International Journal of Biological Macromolecules. – 2022. – Vol. 202. – P. 55-67.
- 76.Joo, G. Tailored alginate/PCL-gelatin- β -TCP membrane for guided bone regeneration / G. Joo, M. Park, S. S. Park [et al.] // Biomedical Materials. – 2022. – Vol. 17, № 4. – Art. № 045006.
- 77.Li, J. Matrix stiffening by self-mineralizable guided bone regeneration / J. Li, J. F. Yan, Q. Q. Wan [et al.] // Acta Biomaterialia. – 2021. – Vol. 125. – P. 112-125.
- 78.Li, S. Hard tissue stability after guided bone regeneration: a comparison between digital titanium mesh and resorbable membrane / S. Li, J. Zhao, Y. Xie [et al.] // International Journal of Oral Science. – 2021. – Vol. 13, № 1. – Art. № 37.
- 79.Linkow, L. I. Macroscopic and microscopic studies of endosteal blade-vent implants (six-month dog study) / L. I. Linkow, P. E. Glassman, S. T. Asnis // Oral Implantol. – 1977. – Vol. 3. – P. 281-309.11. Marolt D., Knezevic M., Novakovic G. V. Bone tissue engineering with human stem cells. Stem Cell Research & Therapy. 2010; 1:10.
- 80.Lizio, G. Guided bone regeneration using titanium mesh to augment 3-dimensional alveolar defects prior to implant placement. A pilot study / G. Lizio, G. Pellegrino, G. Corinaldesi [et al.] // Clinical Oral Implants Research. – 2022. – Vol. 33, № 6. – P. 607-621.
- 81.MacBeth, N. D. Alveolar ridge preservation with guided bone regeneration or socket seal technique. A randomised, single-blind controlled clinical trial / N. D. MacBeth, N. Donos, N. Mardas // Clin Oral Implants Res. – 2022. – Vol. 33. – P. 681-699.

82. Moraschini, V. Evaluation of survival and success rates of dental implants reported in longitudinal studies with a follow-up period of at least 10 years: a systematic review / V. Moraschini, L. A. Poubel, V. F. Ferreira, E. S. Barboza // *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* – 2015. – Vol. 44(3). – P. 377–388.
83. O’Keefe, R. J. Bone Tissue Engineering and Regeneration: From Discovery to the Clinic-An Overview / R. J. O’Keefe, J. Mao // *Tissue Engineering Part B: Reviews.* – 2011. – Vol. 17(6). – P. 389-392.
84. Parikh, S. N. Bone graft substitutes: past, present, future / S. N. Parikh // *J. Postgraduate Medicine.* – 2012. – Vol. 48. – № 2. – P. 142-148.
85. Salai, M. The effect of prolonged cryopreservation on the biomechanical properties of bone allograft: A microbiological, histological and mechanical study / M. Salai, T. Brosh, N. Keller [et al.] // *Cell and Tissue Banking.* – 2013. – № 1. – P. 69-73.
86. Salamanca, E. 3D-Printed PLA Scaffold with Fibronectin Enhances In Vitro Osteogenesis / E. Salamanca, C. S. Choy, L. M. Aung [et al.] // *Polymers (Basel).* – 2023. – Vol. 15, № 12. – Art. № 2619.
87. Sasaki, J. I. Barrier membranes for tissue regeneration in dentistry / J. I. Sasaki, G. L. Abe, A. Li [et al.] // *Biomater Investig Dent.* – 2021. – Vol. 8, № 1. – P. 54-63.
88. Sbricoli, L. Selection of Collagen Membranes for Bone Regeneration: A Literature Review / L. Sbricoli, R. Guazzo, M. Annunziata [et al.] // *Materials (Basel).* – 2020. – Vol. 13, № 3. – Art. № 786.
89. Scavia, S. Vertical Bone Augmentation with GBR Pocket Technique: Surgical Procedure and Preliminary Results / S. Scavia, R. Roncucci, E. Bianco [et al.] // *J Contemp Dent Pract.* – 2021. – Vol. 22, № 12. – P. 1370-1376.
90. Shu, Z. Antibacterial and osteoconductive polycaprolactone/poly(lactic acid)/nano-hydroxyapatite/CuZIF-8 GBR membrane with asymmetric porous structure / Z. Shu, C. Zhang, L. Yan [et al.] // *Int J Biol Macromol.* – 2023. – Vol. 224. – P. 1040–1051.

- 91.Solakoglu, Ö. The use of plasma rich in growth factors (PRGF) in guided tissue regeneration and guided bone regeneration. A review of histological, immunohistochemical, histomorphometrical, radiological and clinical results in humans / Ö. Solakoglu, G. Heydecke, N. Amiri [et al.] // *Ann Anat.* – 2020. – Vol. 231. – Art. № 151528.
- 92.Tracking universal health coverage: 2023 global monitoring report. – Geneva: World Health Organization and International Bank for Reconstruction and Development / The World Bank, 2023.
- 93.Tripathi, G. Physico-mechanical and in-vivo evaluations of tri-layered alginate-gelatin/polycaprolactone-gelatin- β -TCP membranes for guided bone regeneration / G. Tripathi, V. H. Ho, H. I. Jung [et al.] // *J Biomater Sci Polym Ed.* – 2023. – Vol. 34, № 1. – P. 18-34.
94. Trotter, J. F. Transmission of hepatitis C by implantation of a processed bone graft / J. F. Trotter // *J. Bone Joint Surg. (Am).* – 2003. – Vol. 85. – P. 2215-2217.
- 95.Van der Donk, S. Rinsing morselized allografts improves bone and tissue ingrowth / S. Van der Donk, T. Weernink, P. Buta [et al.] // *Clin. Orthop.* – 2003. – N 408. – P. 392- 410.
- 96.Yamanaka, J. S. Collagen membrane from bovine pericardium for treatment of long bone defect / J. S. Yamanaka, A. C. Oliveira, A. R. Bastos [et al.] // *J Biomed Mater Res B Appl Biomater.* – 2023. – Vol. 111, № 2. – P. 261-270.
- 97.Zelikman, H. Bacterial Growth on Three Non-Resorbable Polytetrafluoroethylene (PTFE) Membranes-An In Vitro Study / H. Zelikman, G. Slutzkey, O. Rosner [et al.] // *Materials (Basel).* – 2022. – Vol. 15, № 16. – Art. № 5705.
- 98.Zhang, M. Effect of Different Membranes on Vertical Bone Regeneration: A Systematic Review and Network Meta-Analysis / M. Zhang, Z. Zhou, J. Yun [et al.] // *Biomed Res Int.* – 2022. – Vol. 2022. – Art. № 7742687.
- 99.Zhang, W. Periosteum and development of the tissue-engineered periosteum for guided bone regeneration / W. Zhang, N. Wang, M. Yang [et al.] // *J Orthop Translat.* – 2022. – Vol. 33. – P. 41-54.

100. Zhong, G. Fabrication and characterization of PVA@PLA electrospinning nanofibers embedded with Bletilla striata polysaccharide and Rosmarinic acid to promote wound healing / G. Zhong, M. Qiu, J. Zhang [et al.] // Int J Biol Macromol. – 2023. – Vol. 234. – Art. № 123693.