

На правах рукописи

ВАРТАПЕТОВ Александр Георгиевич

**РАЗРАБОТКА И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНО-КЛИНИЧЕСКОЕ
ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ АДГЕЗИВНОГО КЛЕЯ ДЛЯ
ФИКСАЦИИ ЭПИТЕЗОВ ЛИЦА, ИЗГОТОВЛЕННЫХ МЕТОДОМ
ОБЪЕМНОЙ ПЕЧАТИ**

3.1.7. Стоматология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва, 2025

Работа выполнена в Институте цифровой стоматологии Медицинского института федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации

Научный руководитель:

Степанов Александр Геннадьевич, доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Нуриева Наталья Сергеевна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой ортопедической стоматологии и ортодонтии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Стафеев Андрей Анатольевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой ортопедической стоматологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Казанский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится « » _____ 2025 г. в 10:00 часов на заседании постоянно действующего диссертационного совета ПДС 0300.028 при ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» по адресу: 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

С диссертацией можно ознакомиться в читальном зале УНИБЦ (Научная библиотека) ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» (117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6) и на сайте <https://www.rudn.ru/science/dissovet/dissertacionnye-sovety/pds-0300028>

Автореферат разослан « » ____ 2025 г.

Ученый секретарь

ПДС 0300.028

кандидат медицинских наук, доцент

Макеева Мария Константиновна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность и степень разработанности исследуемой темы

С увеличением техногенных катастроф в мире, ростом онкологических заболеваний, посттравматических обезображиваний и врожденных пороков развития лица, челюстно-лицевое протезирование приобретает особую актуальность (Арутюнов С.Д., Лебеденко И.Ю. 2010, Апресян С.В., Степанов А.Г. 2023, 2024)

Процесс производства лицевых эпитезов включает множество клинических и лабораторных (технологических) этапов (Чкадуа Т.З. 2017). На данный момент существует два способа производства: традиционный (аналоговый) и цифровой, с применением компьютерных технологий (Харазян А.Э., 2013).

Сегодня стоматологические системы моделирования и производства все активнее привлекают специалистов по протезированию. Производительность, емкость вычислений – критерии, благодаря которым цифровые технологии кажутся лучше, чем ручной труд (Апресян С.В. 2020). Минимизация мануальной врачебной составляющей при использовании цифровых технологий вызывает вопросы относительно персонализации лечебного процесса, что предположительно может сказаться на эффективности лечения (Ряховский А.Н. 2022). Цифровая трансформация диагностического процесса, этапов виртуального конструирования изделий стоматологического назначения позволяют производить трехмерную реконструкцию утраченных анатомических образований (Суонио В.К. 2024)

Однако, на сегодняшний день, отсутствуют унифицированные данные, как о выборе получения виртуального изображения, так и об его обработке.

Так же, открытыми остается вопросы о выборе системы фиксации лицевых эпитезов, влияния фиксирующих агентов на механические и микробиологические характеристики конструкционных материалов и кожных покровов (Игумнов А.И. 2023).

Метод химической фиксации с использованием медицинского клея обеспечивает удовлетворительную фиксацию в течение ограниченного периода времени. Протезы с клеевой фиксацией – метод выбора для больных, которые не могут перенести многоэтапную реконструктивную операцию или установку экстраоральных имплантатов (Арутюнов С.Д., Абакаров С.И. 2023). При данном способе пациенты сталкиваются с рядом неудобств. Так, некоторым трудно самостоятельно правильно установить и зафиксировать протез. Под воздействием пота, факторов окружающей среды, при движении прилежащих тканей, протез может смещаться в течение дня (Николаенко С.А., 2023). Более того, при длительном контакте с клеем нередко возникает раздражение или аллергическая реакция кожных покровов протезного ложа (Mehta S.,2017). В целом, эпитезы с фиксацией посредством клеев

демонстрируют ускоренное старение силикона, что связано с необходимостью их замены ежегодно, а порой и чаще (Поляков Д.И. 2021, Нуриева Н.С. 2022).

В связи с этим, является актуальным вопрос, разработки гипоаллергенного адгезивного клея для фиксации эпитезов лица изготовленных методом объемной печати, не обладающего токсическими и раздражающими свойствами по отношению к тканям лица, и разрушающими свойствами по отношению к конструкционному материалу, что позволит повысить эффективность и доступность протетического лечения пациентов с послеоперационными дефектами средней зоны лица.

Цель исследования

Повышение эффективности лицевого протезирования пациентов с дефектами средней зоны лица путем разработки и подтверждения эффективности отечественного адгезива для фиксации эпитезов.

Задачи исследования:

1. Разработать композицию адгезивного медицинского клея для фиксации эпитезов лица.
2. Изучить в комплексе испытательных физико-механических экспериментов адгезивные свойства разработанного медицинского клея для фиксации эпитезов лица, в сравнении с аналогичными свойствами известных адгезивов соответствующего назначения.
3. Подтвердить токсикологическую безопасность разработанного адгезивного медицинского клея для фиксации эпитезов лица.
4. Оценить адгезивную способность микробиоты кожных покровов и слизистых оболочек лица к конструкционному материалу для производства эпитезов лица изготовленных методом объемной печати, после воздействия разработанного адгезивного медицинского клея в эксперименте *in vitro*.
5. Провести клиническую апробацию разработанного медицинского клея при фиксации имитационной модели эпитеза ушной раковины на кожные покровы добровольцев.

Научная новизна исследования

Разработан отечественный биосовместимый силиконовый адгезив, чувствительный к давлению, для фиксации эпитезов лица в челюстно-лицевой области (Патент РФ № 2800281 от 19.07.2023).

Разработан способ изготовления отечественного биосовместимого силиконового адгезива, чувствительного к давлению, для фиксации эпитезов лица в челюстно-лицевой области (Патент РФ № 2807821 от 21.11.2023).

Впервые в физико-механическом эксперименте изучена прочность сцепления разработанного адгезива к силикону ($20,1 \pm 2,0$ кПа) и полимеру ($28,3 \pm 3,0$ кПа), используемых в производстве эпитезов лица, в сравнении с зарубежным аналогом на силиконовой основе.

Впервые проведено комплексное исследование цитотоксических свойств материала, применяемого в аддитивном производстве лицевых эпитезов, с нанесенным разработанным адгезивом.

Впервые получены количественные данные об адгезии микроорганизмов, входящих в состав микробиоты протезного ложа, пациентов с дефектами лица к конструкционному материалу для производства эпитезов лица методом объемной печати с нанесенным разработанным адгезивом.

Впервые, проведена клиническая апробация разработанного адгезива для фиксации эпитезов лица, по результатам которой были получены данные, что при площади поверхности имитационной модели 20 см² средний диапазон времени фиксации составляет от $45,56 \pm 0,92$ до $41,04 \pm 0,88$ в случаях величины веса 0,05 и 0,15 Н, соответственно, при этом клей не вызывает воспалительных процессов в тканях протезного ложа.

Впервые сформулированы практические рекомендации по использованию и хранению разработанного адгезива для фиксации эпитезов лица.

Теоретическая и практическая значимость

Разработан отечественный биосовместимый силиконовый адгезив, чувствительный к давлению, для фиксации эпитезов лица и способ его изготовления.

Получены новые теоретические данные о прочности сцепления разработанного адгезива к силикону и полимеру используемых в аналоговом и цифровом производстве эпитезов лица.

Получены новые теоретические данные о токсикологической безопасности отечественного силиконового адгезива, чувствительного к давлению для фиксации эпитезов лица изготовленных методом объемной печати.

Получены новые теоретические данные об количественной адгезии микроорганизмов тканей протезного ложа пациентов с дефектами лица, таких как кишечная палочка (*Escherichia coli* ATCC 25982), золотистый стафилококк (*Staphylococcus aureus* ATCC 6538), дрожжевой грибок *Candida albicans* (ATCC 10231) и стрептококк мутанс (*Streptococcus mutans* ATCC 3003) к разработанному отечественному силиконовому адгезиву, чувствительному к давлению для фиксации эпитезов лица изготовленных методом объемной печати.

Проведенная клиническая апробация разработанного медицинского клея при фиксации имитационной модели эпитеза ушной раковины на кожные покровы добровольцев, позволила сформулировать теоретическую модель, определяющую время возможной фиксации эпитезов в зависимости от площади контактной поверхности и его веса.

Даны практические рекомендации по использованию и хранению разработанного адгезива для фиксации эпитезов лица.

Разработаны практические рекомендации по гигиеническому уходу за эпитезами лица изготовленными методом объемной печати при использовании разработанного адгезива, включающие этапы предварительной очистки, антисептической обработки, финальной промывки, фиксации и режима применения.

Методология и методы исследования

Для создания отечественного силиконового адгезива, чувствительного к давлению, предназначенного для фиксации лицевых протезов, изготовленных методом объемной печати, был выполнен анализ 269 научных публикаций из электронных библиотек PubMed, Scopus, eLibrary и базы данных Роспатента за период с 2010 по 2023 годы.

Для оценки адгезивных свойств разработанных клеев был проведён эксперимент по определению прочности на раздир в соответствии с ГОСТ 28966.1-91, с помощью установки на базе твердомера «НаноСкан-NV», работающего в режиме испытательной машины.

Для оценки токсикологических характеристик применялись современные методы *in vitro*, включая прямое наблюдение за живыми клетками. Клетки выделялись из биоптата слизистой оболочки альвеолярного отростка нижней челюсти человека. Исследование проводилось с использованием инвертированного микроскопа Axiovert 40 CFL от компании Zeiss (Германия) и программного обеспечения ZEN. Для окрашивания клеток применялись кальцеин-АМ и йодид пропидия. Оценка метаболической активности клеток осуществлялась с помощью ХТТ-теста. Статистическая обработка данных выполнялась с использованием программы GraphPad Prism 6. Различия считались статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$.

Исследована адгезивная активность условно-патогенных микроорганизмов *Escherichia coli* (ATCC 25982), *Staphylococcus aureus* (ATCC 6538), *Candida albicans* (ATCC 10231) и *Streptococcus mutans* (3003) по отношению к 10 образцам конструкционных материалов. Для анализа данных, полученных с применением методов параметрической и непараметрической статистики, использовалась программа Microsoft Excel 2022.

В клинической апробации медицинского клея для фиксации имитационной модели ушной раковины приняли участие 12 добровольцев — ординаторы Института цифровой стоматологии РУДН (6 мужчин и 6 женщин, возраст 23–27 лет). Добровольцам выдали 12 пластин размером 50x40x5 мм и массой 5 г, изготовленных методом 3D-печати. Они проводили мониторинг отклеивания и фиксировали время адгезии к коже. После гигиенической обработки пластины повторно фиксировались на клей до 15 раз для обеспечения статистической достоверности. Гигиеническое состояние образцов и тканей протезного ложа оценивалось визуально и с использованием индексной оценки через каждые 5 фиксаций. Оценивались мацерация и гиперемия после отклеивания и обработки кожи теплым мыльным раствором.

Статистический анализ данных проводился с использованием программного обеспечения IBM SPSS Statistics 25. Для оценки различий средних значений индексов адгезии микроорганизмов к стоматологическим адгезивам в рамках микробиологических исследований применялся однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) при уровне значимости $\alpha = 0,05$. В случае значимости тестовой статистики ANOVA (p -value $< 0,05$) проводился дополнительный анализ с учетом множественных сравнений. Для этого использовались поправки Бонферрони и критерий Даннета. Этот алгоритм применялся как для сравнения различных культур микроорганизмов, так и для анализа групп адгезивов.

Аналогичные методы анализа применялись для обработки клинических данных. Диссертационная работа выполнена в соответствии с принципами доказательной медицины.

Внедрение результатов исследования

Результаты исследования интегрированы в учебный процесс Медицинского института РУДН, а также внедрены в клиническую практику в клинико-диагностических центрах и стоматологических клиниках Института цифровой стоматологии РУДН, Центре цифровой стоматологии «МАРТИ» и пародонтологическом центре «МаксТрит».

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Разработанный силиконовый адгезив, чувствительный к давлению, демонстрирует высокую биологическую безопасность и адгезивную прочность к стоматологическим силиконам, полимерам для аддитивного производства эпитезов и кожным покровам лица.
2. Разработанный адгезив обеспечивает надежное крепление полимерных конструкций, полученных методом объемной печати и имеющих массу от 5 до 35 граммов, к коже человека на период от 45 до 16 часов.
3. Для минимизации риска микробной контаминации протезов и тканей протезного ложа при использовании разработанного адгезива рекомендуется использовать специализированные гигиенические средства для ухода за эпитезами лица.

Степень достоверности результатов и апробация работы

Основные положения диссертации были представлены и обсуждены на межвузовской конференции «Актуальные вопросы стоматологии» в Московском международном университете РУДН 9 ноября 2023 года. Также они были представлены на Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные вопросы стоматологии», посвященной профессору Исааку Михайловичу Оксману, которая прошла в Казани 13 марта 2024 года. Кроме того, материалы диссертации обсуждались на совместном заседании кафедры ортопедической стоматологии и Института цифровой стоматологии Медицинского института РУДН. Работа прошла апробацию, получила одобрение и рекомендована к защите.

Публикации

По материалам исследования опубликовано 4 печатные работы, из них 2 включены в международные базы цитирования WoS и Scopus, а также получены 2 патента на изобретение.

Личное участие в проведенном исследовании

Автор самостоятельно провел анализ 269 научных источников, включая данные из электронных библиотек PubMed, Scopus, eLibrary и официального сайта Роспатента, за период с 2017 по 2022 год. В результате был выявлен комплекс ключевых характеристик силиконового адгезива, чувствительного к давлению, необходимых для фиксации лицевых эпитезов в челюстно-лицевой хирургии. Также был осуществлен патентный поиск и подготовлены заявки на патентование изобретений.

Организованы и проведены экспериментальные исследования для оценки прочности сцепления разработанного адгезива с силиконовыми и полимерными материалами, используемыми в производстве лицевых эпитезов. Проведено сравнение с зарубежным аналогом на силиконовой основе.

Разработаны и испытаны образцы, подтверждающие токсикологическую и микробиологическую безопасность созданного силиконового адгезива для фиксации лицевых эпитезов.

Проведена клиническая апробация медицинского клея на модели ушной раковины. Автор самостоятельно выполнил все этапы исследований, включая систематизацию, статистическую обработку данных и подготовку публикаций по теме диссертационной работы.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа состоит из введения, обзора литературы, раздела «Материалы и методы исследования» и двух глав с результатами собственных исследований. Завершают исследование заключение, выводы, практические рекомендации и список литературы. Библиографический обзор включает 269 источников: 181 публикаций отечественных авторов и 88 зарубежных. Работа представлена на 145 страницах компьютерного текста и содержит 7 таблиц, 26 рисунков и фотографий.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

Для достижения поставленной цели нами были спланированы и осуществлены теоретические, лабораторные, экспериментальные и клинические исследования, проведение которых обеспечило решение следующих задач:

- Разработка чувствительного к давлению силиконового адгезива для фиксации полимерных медицинских изделий на физиологических тканях челюстно-лицевой области

- Изучение физико-механических свойств разработанного чувствительного к давлению силиконового адгезива для фиксации полимерных медицинских изделий на физиологических тканях челюстно-лицевой области
- Подтверждение биологической безопасности разработанного адгезива для фиксации полимерных медицинских изделий на физиологических тканях челюстно-лицевой области
- Оценка остаточной адгезии микроорганизмов тканей протезного ложа пациентов с дефектами средней зоны лица к конструкционным материалам, используемым в аддитивном производстве эпитезов лица с нанесенным разработанным адгезивом
- Клиническая апробация разработанного медицинского клея при фиксации имитационной модели эпитеза ушной раковины на кожные покровы добровольцев.

Схема дизайна диссертационного исследования представлена на рисунке 1.

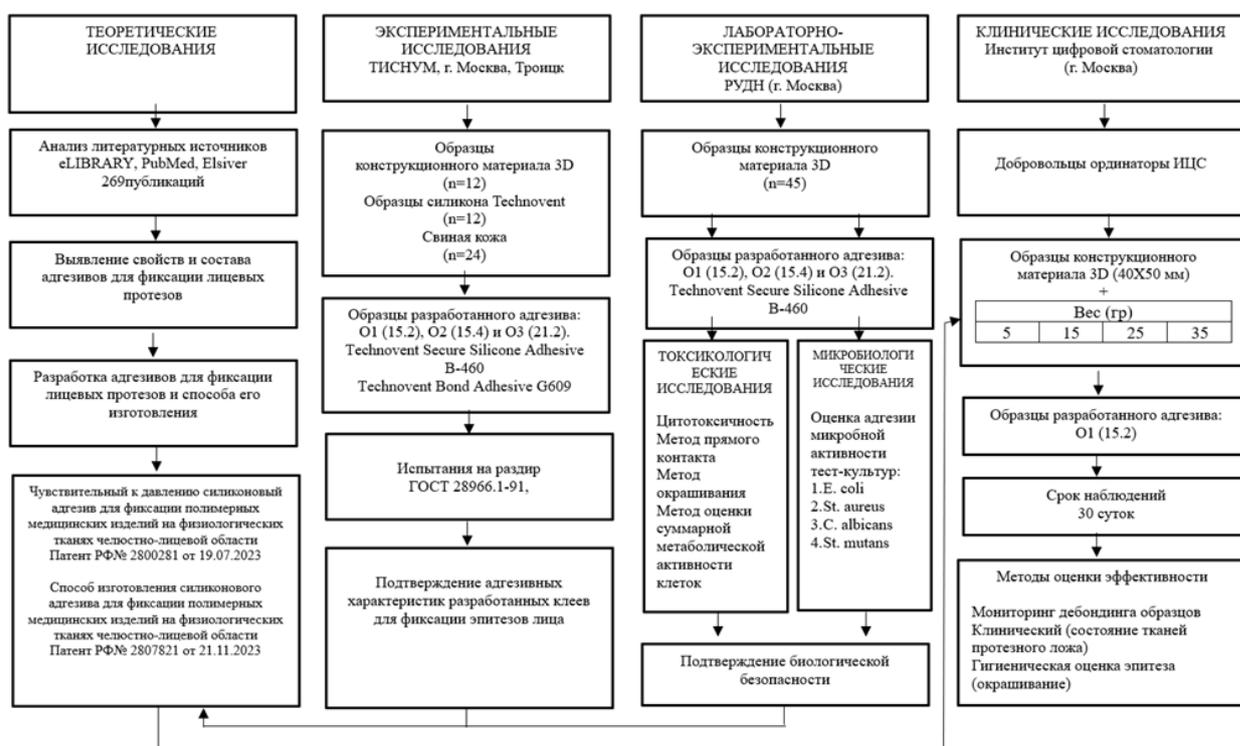


Рисунок 1 – Схема дизайна диссертационного исследования.

Теоретические исследования

На первом этапе исследования был выполнен всесторонний анализ научной литературы, посвященной разработке чувствительного к давлению силиконового адгезива для фиксации полимерных медицинских изделий на физиологических тканях челюстно-лицевой области. Поиск осуществлялся в отечественных и международных научных базах данных, включая eLIBRARY, PubMed и Scopus, за период с 2010 по 2023 год. Также был проведен патентный поиск в электронных базах данных Google Patents и www1.fips.ru. В результате анализа было изучено 269 публикаций, которые охватывали вопросы эпидемиологии лицевых дефектов, современные методы хирургического и ортопедического лечения врожденных и

приобретенных дефектов челюстно-лицевой области. Из них были отобраны 59 источников, посвященных методам фиксации лицевых протезов. Среди них 42 публикации касались механических способов фиксации, а 17 — адгезивных методов.

На заключительном этапе для уточнения характеристик адгезивов использовались ключевые фразы, такие как «физико-механические, биологические свойства и химический состав адгезивов для фиксации лицевых протезов». Анализ 17 отобранных публикаций показал, что химический состав адгезивов был подробно описан во всех источниках. Пять публикаций были посвящены вопросам биологической безопасности, три — физико-механическим свойствам, а в девяти работах проводились комплексные исследования всех вышеуказанных характеристик адгезивов.

Проведенный анализ позволил определить основные требования к адгезивам для фиксации лицевых протезов, включая их химический состав, физико-механические и биологические свойства.

В итоге, в сотрудничестве с коллективом лаборатории полимеров и биологии (руководитель — д.х.н. Генералова А.Н.) Федерального государственного бюджетного учреждения науки Государственного Научного Центра Российской Федерации Института биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова Российской академии наук (директор — академик РАН, д.х.н., профессор Габибов А.Г.) были синтезированы и разработаны три композиции адгезивов для фиксации лицевых трансплантатов (О1 (15.2), О2 (15.4) и О3 (21.2)), которые затем прошли серию лабораторных, экспериментальных и клинических испытаний.

Экспериментальные исследования.

Для оценки адгезионных свойств разработанных клеев проведён эксперимент по определению прочности на раздир. Объектами исследования стали образцы силиконового материала Technovent Ltd. (Великобритания), зарегистрированные в РФ с сертификатом соответствия № 0272750 (РОСС GB.НА34.Н12152), а также образцы из конструкционного материала для аддитивных технологий (Патент РФ № 2790550 от 22.02.2023).

Прямоугольные образцы размером 80×20×5 мм были изготовлены из указанных материалов и полосок нативной свиной кожи с нижней части живота. Образцы кожи предварительно очищались для повышения точности эксперимента.

Эксперимент включал приклеивание образцов к полоскам кожи разработанными клеями и последующее приложение нагрузки для измерения прочности на раздир. Данные сравнивались с контрольными образцами.

В качестве адгезивов использовались клеи Technovent Bond Adhesive G609 (водный), Technovent Secure Silicone Adhesive B-460 (силиконовый) и опытные образцы разработанного

клея. Клеи наносились на половину площади образцов в соответствии с рекомендациями производителя. Для равномерного распределения клеевого слоя образцы прокатывались ручным стальным катком трижды.

Испытания проводились на установке «НаноСкан-NV» в режиме испытательной машины. Прибор позволяет исследовать механические свойства материалов в широком диапазоне нагрузок. Скорость движения траверсы — 3 мм/мин, рабочая поверхность подложек — 12 кв. см.

Лабораторно-экспериментальные исследования.

Для оценки цитотоксичности разработанных клеев была применена первичная культура стромальных клеток, полученных из биопсии слизистой оболочки альвеолярного отростка нижней челюсти человека. Клетки культивировались в стандартных условиях для поддержания их жизнеспособности и фенотипических характеристик. Цитотоксичность оценивалась с использованием методов, основанных на анализе жизнеспособности клеток.

В экспериментах применялась ростовая среда DMEM/F12 (Панэко, РФ) с добавлением эмбриональной телячьей сыворотки (Gibco, США) до 10% и пенициллина-стрептомицина (Панэко, РФ) до 1%. Клетки откреплялись от культуральной подложки с помощью раствора трипсина-ЭДТА (Панэко, РФ), после чего их количество и жизнеспособность определялись с использованием автоматического счетчика TC-20 (Bio-Rad, США).

Образцы клеев помещались в лунки 96-луночного культурального планшета (по одному образцу в лунку), на которые наслаивалась клеточная суспензия из расчета 10 тысяч живых клеток в 250 мкл среды на лунку. Через 48 часов проводилась оценка цитотоксических свойств клеев методом *in vitro*.

Жизнедеятельность клеток и их адгезия к поверхности образцов оценивались с использованием прижизненного наблюдения под инвертированным микроскопом Axiovert 40 CFL (Zeiss, Германия) и программного обеспечения ZEN. Для определения соотношения живых и мертвых клеток образцы окрашивались 2 мкм раствором кальцеина АМ (Santa Cruz, США) и 2,5 мкг/мл раствором иодида пропидия (Santa Cruz, США) в течение 30 минут в темноте при 37°C в культуральной среде без добавления сыворотки. Результаты окрашивания анализировались с помощью флуоресцентного микроскопа Leica DM 4000 B и программного обеспечения LAS AF v.3.1.0 build 8587 (Leica Microsystems, Германия).

Количественная оценка цитотоксичности проводилась с использованием колориметрического ХТТ-теста, позволяющего определить общую метаболическую активность живых клеток в анализируемой лунке. В каждую лунку добавлялся реагент ХТТ (Servicebio, КНР) до конечной концентрации 10% (v/v) и инкубировался при стандартных условиях в течение 4 часов. Реакцию контролировали визуально по образованию окрашенного продукта.

После завершения инкубации из каждой лунки отбирались 100 мкл культуральной среды для дальнейшего анализа.

Оптическая плотность культуральной среды измерялась при длине волны 450 нм с помощью микропланшетного ридера AMR-100T (Allsheng, КНР).

Статистическая обработка данных осуществлялась с использованием программы GraphPad Prism 6 (GraphPad Software, Inc.). Для сравнения оптической плотности между группами применялся ранговый дисперсионный анализ ANOVA on Ranks. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Для исследования адгезии условно-патогенных микроорганизмов к лицевым протезам, обработанным различными клеями, были изготовлены образцы диаметром 5 мм и толщиной 0,5 мм методом 3D-печати на принтере Phrozen. Всего изготовлено 50 образцов, по 10 для каждой группы. После печати образцы очищались в 98% этаноле, высушивались и подвергались полимеризации в бескислородной среде с глицериновым гелем для предотвращения образования пузырьков.

В эксперименте использовались агрессивные микроорганизмы полости рта: *Escherichia coli* (ATCC 25982), *Staphylococcus aureus* (ATCC 6538), *Candida albicans* (ATCC 10231) и *Streptococcus mutans* (ATCC 3003). Культуры выращивались в сердечно-мозговом бульоне при 37°C в течение 24 часов, затем центрифугировались и стандартизировались до концентрации 10^7 КОЕ/мл.

Исследование проводилось в пяти сериях. В первой серии определялась адгезия микроорганизмов к исходному материалу. Образцы инкубировались с культурой в течение 40 минут, затем подвергались ультразвуковой обработке и прикладывались к питательной среде для получения отпечатков. В последующих сериях исследовалась адгезия к клеям O1 (15.2), O2 (15.4), O3 (21.2) и силиконовому адгезиву Technovent Secure Silicone Adhesive B-460.

Индекс остаточной адгезии (Iad) рассчитывался по формуле Давыдовой М. М. (2013).

Клинические исследования.

Для клинической апробации разработанного медицинского адгезива для фиксации лицевых эпитезов было проведено имитационное исследование.

Протокол исследования, методы и форма информированного согласия были одобрены этическим комитетом РУДН (протокол № 5 от 13.05.2025).

Апробацию конструкционного материала для лицевых эпитезов методом 3D-печати проводили на клинических базах Института цифровой стоматологии РУДН. В исследовании участвовали 12 добровольцев (ординаторы Института цифровой стоматологии) в возрасте 23–27 лет (6 мужчин и 6 женщин). Им предоставили образцы материала размером 50×40×5 мм и массой 5 г (всего 12 штук). Участники были разделены на 4 группы по 3 человека. Первая

группа фиксировала образцы адгезивом О1 (15.2), показавшим наилучшие результаты в доклинических испытаниях, на боковой поверхности шеи. Во второй группе к образцам прикрепляли груз 10 г, в третьей — 20 г, в четвёртой — 35 г. Для оценки времени дебондинга и статистической достоверности исследования образцы фиксировали на клей до 15 раз. Гигиенический уход за образцами включал удаление адгезива тёплым мыльным раствором, ополаскивание водой и сушку марлей.

Гигиеническое состояние образцов и тканей протезного ложа оценивали через каждые 5 фиксаций. Для оценки бактериального налёта использовали метод окрашивания 5% раствором эритрозина и последующую фотофиксацию с наложением виртуальной сетки.

Оценку тканей протезного ложа проводили визуально и с помощью индексной оценки. Для количественного анализа бактериального налёта применяли метод окрашивания раствором эритрозина с последующим расчётом площади микробной обсеменённости.

Данные обрабатывали в Microsoft Excel 2019, графическую визуализацию осуществляли с помощью библиотек matplotlib и seaborn в Python 3.0. Статистический анализ проводили в IBM SPSS Statistics 25.

Для сравнения средних значений индексов адгезии микроорганизмов применяли однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) с уровнем значимости $\alpha=0,05$. При $p\text{-value}<0,05$ проводили дополнительный анализ с использованием поправки Бонферрони и критерия Даннета.

Результаты экспериментальных и лабораторных исследований

Результаты физико-механических испытаний.

Изучение адгезивной способности разработанного силиконового адгезива для фиксации полимерных медицинских изделий на физиологических тканях челюстно-лицевой области проводили в сравнительном эксперименте на раздир. Сравнивали опытные образцы с известными клеями на водной и силиконовой основе английской фирмы Technovent к конструкционным материалам используемые в аналоговом и аддитивном производстве эпитезов.

В начальный момент времени сила, регистрируемая датчиком, плавно возрастает и потом начинает медленно спадать, по мере уменьшения площади склеивания вследствие расслоения материала и подложки. На некоторых образцах после начального роста и последующего некоторого спада, сила остается на одном уровне в течение оставшейся дистанции отслаивания. Такое разное поведение может свидетельствовать как об однородности слоя клея, так и о характеристике однородности схватывания по поверхности склейки.

Типичные кривые расслаивания экспериментальных склеек для силикона и фотополимера представлены на рисунке 2.

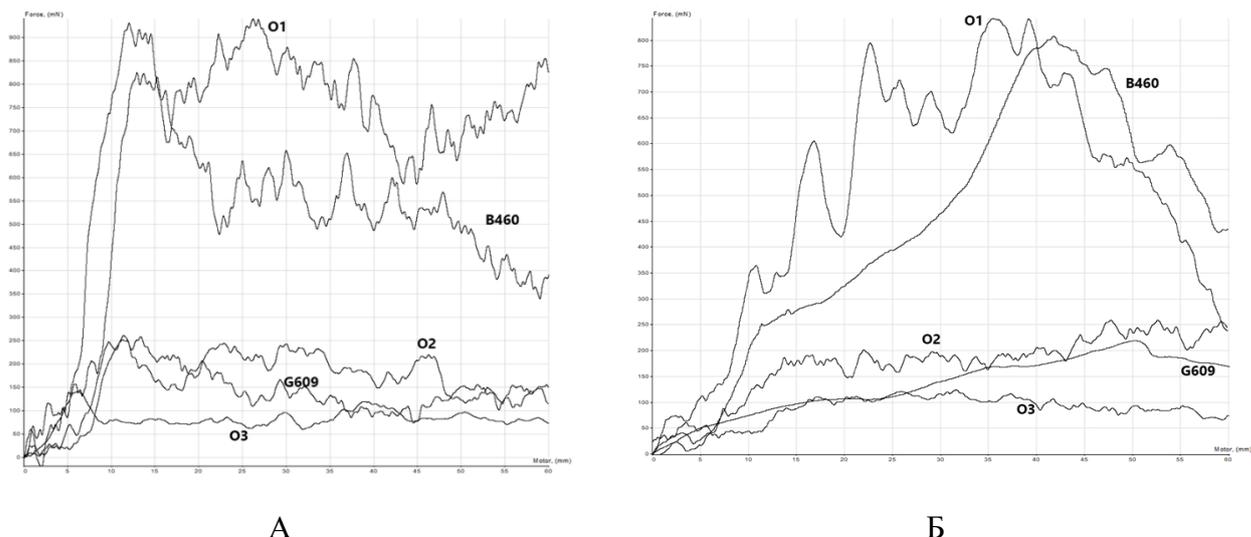


Рисунок 2 – Типичные кривые расслаивания экспериментальных образцов (клеек): А - фотополимер – адгезив – нативная (свиная) кожа; Б - силикон – адгезив – нативная (свиная) кожа.

Результаты исследования приведены в таблице 1.

Таблица 3 – Результаты определения величины прочности в испытаниях на раздир.

Адгезив	Образец	
	Фотополимер Прочность сцепления, кПа	Силикон Прочность сцепления, кПа
Technovent Secure Silicone Adhesive B 460	7,9±0,7	6,8±0,7
Technovent Bond Adhesive G 609	25,1±2,0	18,2±2,0
Образец клея 15.2	28,3±3,0	20,1±2,0
Образец клея 15.4	8,8±0,9	7,5±0,8
Образец клея 21.2	3,7±0,5	3,4±0,4

Экспериментальные данные показали, что средний уровень нагрузки при испытаниях на раздир для силиконовой подложки на 10–14% ниже, чем для фотополимерной. Образец O1 продемонстрировал на 2–3% более высокий уровень нагрузки по сравнению с Technovent Secure Silicone Adhesive B 460 на обеих подложках. Образец O2 также показал на 3–5% более высокий уровень нагрузки по сравнению с Technovent Bond Adhesive G 609 на обеих подложках. Образец O3 значительно уступает всем другим адгезивам, исследованным в рамках эксперимента.

Результаты токсикологических исследований.

Результаты комплексного исследования цитотоксичности разработанных адгезивов для фиксации эпителиальных тканей лица O1(15.2) и O2 (15.4) на образцах конструкционного материала для аддитивного производства *in vitro* методом прямого контакта показали

отсутствие цитотоксического эффекта на первичную клеточную культуру стромальных клеток, выделенных из биоптата слизистой оболочки нижней альвеолярной дуги. Адгезив ОЗ (21.2) стимулирует пролиферацию указанных клеток. В то же время, адгезив Technovent Secure Silicone Adhesive В-460 проявляет выраженную цитотоксичность, приводя к полной гибели клеток при сокультивировании в течение 48 часов.

Результаты микробиологических исследований.

Оценка остаточной адгезии наиболее часто встречающихся представителей микрофлоры тканей протезного ложа пациентов с дефектами средней зоны, а именно, *Streptococcus mutans*, *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans* и *Escherichia coli*, проводилось в эксперименте к образцам конструкционного материала используемого в аддитивной технологии производства эпитезов обработанных тремя разработанными составами адгезива для фиксации и адгезивом на силиконовой основе Technovent Secure Silicone Adhesive В-460. Результаты проведенного эксперимента представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Средние значения индекса адгезии с учетом значений выборочных стандартных отклонений микроорганизмов к исследуемым образцам стоматологических адгезивов

Параметры	Культуры микроорганизмов			
	E. coli	St. aureus	C.albicans	St. mutans
Образец 3D	0,05±0,03	0,29±0,04	0,12±0,03	0,24±0,05
O1 (15.2)	0,14±0,03	0,38±0,03	0,28±0,04	0,33±0,03
O2 (15.4)	0,16±0,03	0,42±0,04	0,26±0,03	0,35±0,05
O3 (21.2)	0,42±0,04	0,61±0,05	0,51±0,05	0,62±0,05
Technovent В-460	0,36±0,05	0,52±0,05	0,39±0,03	0,44±0,05

Примечания:

* – достоверные различия между видами адгезивов ($p \leq 0,05$);

Уровень адгезии: **низкий**, **средний**, **высокий**.

Исследование выявило, что *Streptococcus mutans* и *Staphylococcus aureus* значительно лучше адгезируют к тестируемым образцам по сравнению с *Candida albicans* и *Escherichia coli*.

Образец O1 (15.2) показал наилучшую устойчивость к адгезии микроорганизмов. Средний индекс адгезии *Escherichia coli* увеличился на 280% ($p < 0,05$), *Candida albicans* — на 133%, а *Staphylococcus aureus* и *Streptococcus mutans* — на 300%, что соответствует среднему уровню адгезии. Это делает O1 подходящим для клинических применений, но требует соблюдения гигиены с антисептиками.

Образец O3 (21.2) не прошел испытания из-за критического роста адгезии всех микроорганизмов: *Streptococcus mutans* — на 840%, *Staphylococcus aureus* — на 210%, *Candida albicans* — на 425%, *Escherichia coli* — на 258%.

Промежуточные результаты показали образцы O2 (15.4) и B-460. O2 демонстрирует средний уровень адгезии к *Streptococcus mutans*, высокий — к *Staphylococcus aureus*, низкий — к *Candida albicans* и *Escherichia coli*, а B-460 — высокий уровень адгезии ко всем микроорганизмам (рисунок 3).

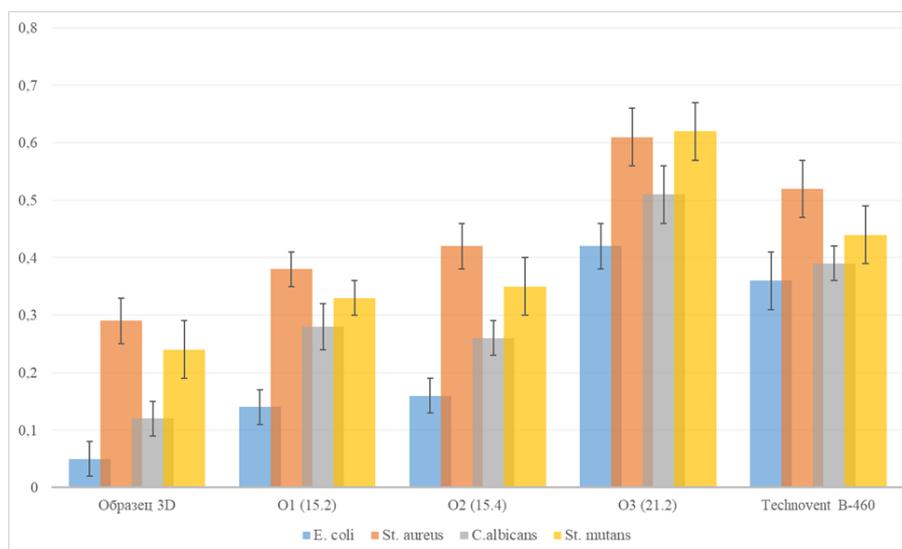


Рисунок 3 – График результатов изучения индекса адгезии микроорганизмов к исследуемым образцам стоматологических адгезивов

Результаты разработки адгезива.

Образец O1 показал высокую устойчивость к адгезии микрофлоры. Это делает его перспективным для создания чувствительного к давлению силиконового адгезива для фиксации медицинских изделий на ткани челюстно-лицевой области. В итоге была запатентована композиция предназначена для медицинского и косметического применения и включает следующие компоненты: силан/силоксановый полимерный компаунд СИЭЛ 159-485мед, пластифицирующий полимер, биоадгезивный полимер, растворитель (этанол, глицерин, этилацетат, циклометикон или другие разрешенные растворители) и противовоспалительный и противомикробный агент (патент РФ № 2800281 от 19.07.2023).

Результаты клинического исследования

В результате статистического анализа не было обнаружено значимых различий (ANOVA $p > 0,05$) между средними значениями времени фиксации имитационных моделей эпитезов лица в рамках рассмотрения отдельно взятого веса – 0,05, 0,15, 0,25, 0,35 Н. Во всех четырех группах, состоящих из трех добровольцев в каждой, среднее время адгезии, а также общее распределение временных точек не позволило выявить каких-либо существенных различий, что позволило сделать вывод об отсутствии влияния особенностей кожного покрова и структуры на степень адгезии имитационных моделей эпитезов лица с геометрическими размерами 50x40x5

мм (10000 мм³). Графическое изображение результатов данного этапа анализа представлено на рисунке 4.

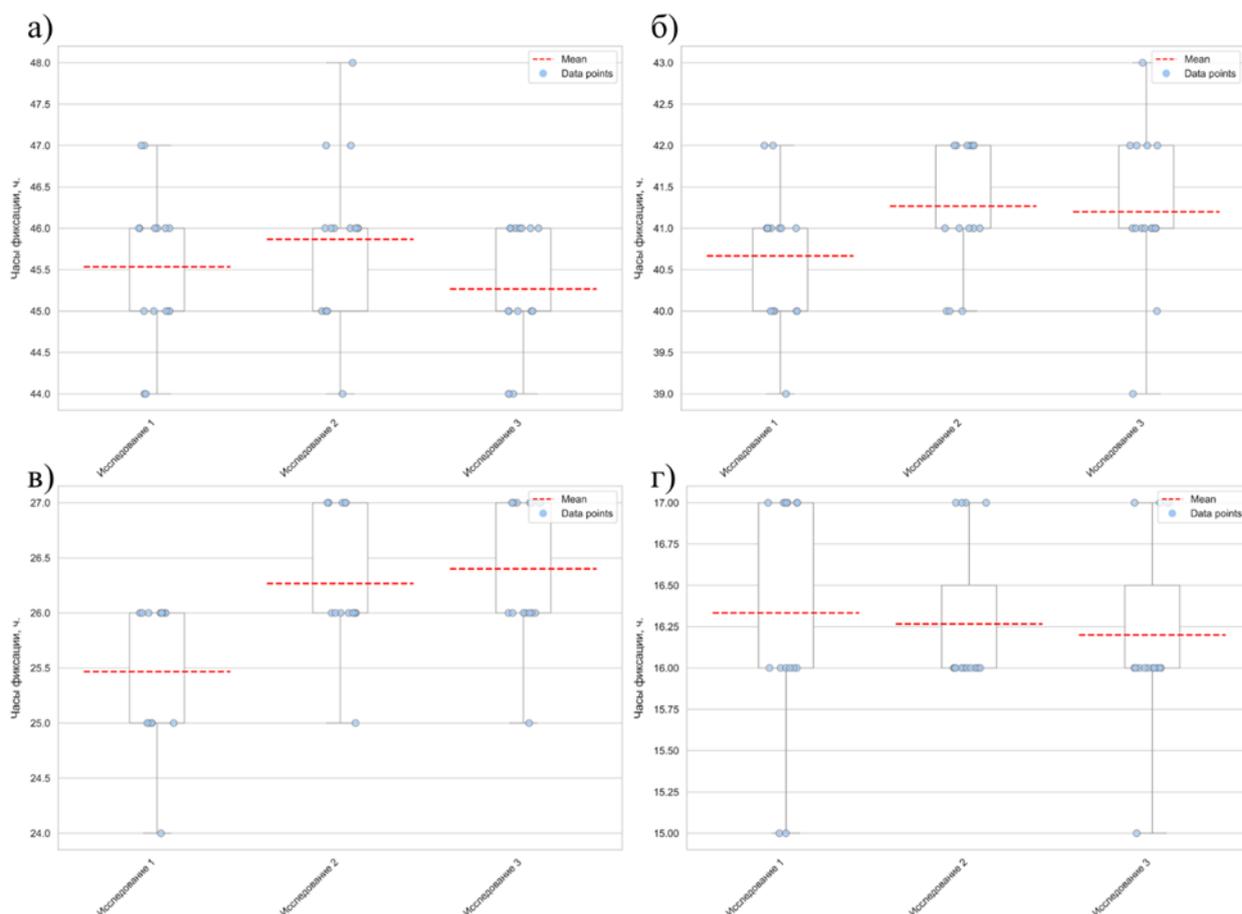


Рисунок 4 – Время фиксации имитационных моделей эпитезов лица различного веса в рамках проведения трех измерений: а) – 0,05 Н; б) – 0,15 Н; в) – 0,25 Н; г) – 0,35 Н

Однако, было выявлено, что увеличение веса имитационной модели лица значимым образом ($p < 0,05$) снижает время ее фиксации на кожном покрове. Таким образом, минимальный вес приводит к максимальному временному значению $45,56 \pm 0,92$ ч. Увеличение веса груза в 3 раза приводит к значимому снижению времени фиксации на кожном покрове от $45,56 \pm 0,92$ до $41,04 \pm 0,88$ ч., что составляет 10 % от начально взятого среднего значения времени фиксации.

Последующее увеличение веса имитационной модели до 0,25 Н инициирует резкое снижение средней величины времени фиксации фактически в 2 раза от начального значения $45,56 \pm 0,92$ до $26,04 \pm 0,74$ ч. (42, 8 %).

Минимальным временем фиксации на кожном покрове обладали имитационные модели с весом в 0,35 Н, для которых было показано снижение средней величины времени до $16,27 \pm 0,58$ ч, что эквивалентно процентному спаду на 64 % от моделей минимального веса в 0,05 Н.

На основании полученных результатов можно сделать вывод о том, что увеличенными сроками фиксации обладали имитационные модели в диапазоне весов от 0,05 до 0,15 Н, а

последующий рост данного параметра приводит к ускоренному разрыву адгезионного взаимодействия между кожной и клеевой структурой.

При площади поверхности имитационной модели 20 см² средний диапазон времени фиксации составлял от $45,56 \pm 0,92$ до $41,04 \pm 0,88$ в случаях величины веса 0,05 и 0,15 Н, соответственно. Вес реального эпитеза уха варьируется в диапазоне от 0,18 до 0,19 Н (масса 18–19 грамм), исходя из чего можно предположить, что при сопоставимости контактной площади (20 см²) время фиксации может быть рассчитано с использованием аппроксимированной линейной зависимости.

В соответствии с полученным уравнением линии тренда $y = -102,87x + 52,80, R^2 = 0,96$, где в качестве аргумента рассматривается вес, а в качестве функции среднее время фиксации (ч.) рассчитывалось среднее значение времени для величины веса реального эпитеза уха 0,19 Н: $y = -102,87 \cdot 0,19 + 52,80$. Откуда было рассчитано, что среднее значение время фиксации реального эпитеза уха при контактной площади 20 см² равняется 33,25 часов. Так как контактная площадь поверхности реального ушного эпитеза обычно составляет 35 см² можно предположить, что среднее значение времени фиксации эпитеза будет превышать 24 часа без необходимости дополнительной подклейки, однако данный вопрос требует более детального анализа с применением материаловедческих и физико-химических моделей анализа.

Результаты оценки гигиенического состояния имитационных протезов представлены в таблице 3.

Таблица 3 – Оценка гигиенического состояния имитационных протезов

Срок наблюдений (кол-во фиксаций)	Результаты динамической оценки гигиенического состояния имитационных протезов			
	1 группа	2 группа	3 группа	4 группа
5	$1,41 \pm 0,6$	$1,45 \pm 0,11$	$1,38 \pm 0,08$	$1,42 \pm 0,07$
10	$2,32 \pm 0,06$	$2,11 \pm 0,09$	$1,99 \pm 0,31$	$2,44 \pm 0,08$
15	$2,11 \pm 0,11$	$2,09 \pm 0,03$	$1,87 \pm 0,05$	$2,11 \pm 0,13$

Несмотря на различия в качественной оценке уровня гигиены, статистически значимых различий в разных клинических группах выявлено не было ($p > 0,05$). Через 5 фиксаций имитационного протеза среднее значение индекса среди добровольцев исследуемых групп варьировалось в диапазоне от 1,38 до 1,45, что соответствовало отличному уровню гигиены. Через 10 фиксаций диапазон значений демонстрировал рост в пределах средних значений от 1,99 до 2,44, что соответствовало удовлетворительному уровню гигиены. В связи с этим, добровольцам были даны рекомендации по более тщательной гигиенической обработке протеза с применением средств разработанных коллективом авторов и описанных в работе Игумнова А.И. в виде спрея и пенки. После чего было выявлено статистически значимое улучшение

гигиенического состояния имитационных протезов, однако полученные средние значения продолжали соответствовать удовлетворительному уровню.

При анализе гигиенического состояния тканей протезного ложа была выявлена картина, аналогичная результатам индексной оценки состояния имитационных протезов. Средняя площадь обсемененности через 5 фиксаций составила 14,7%, а через еще 5 фиксаций этот показатель достиг 49% для всех групп добровольцев, использующих имитационные протезы. Применение специализированных гигиенических средств и обучение добровольцев методам ухода за протезами статистически снизило площадь микробной обсемененности на 13,5% через 5 фиксаций (рисунок 5).

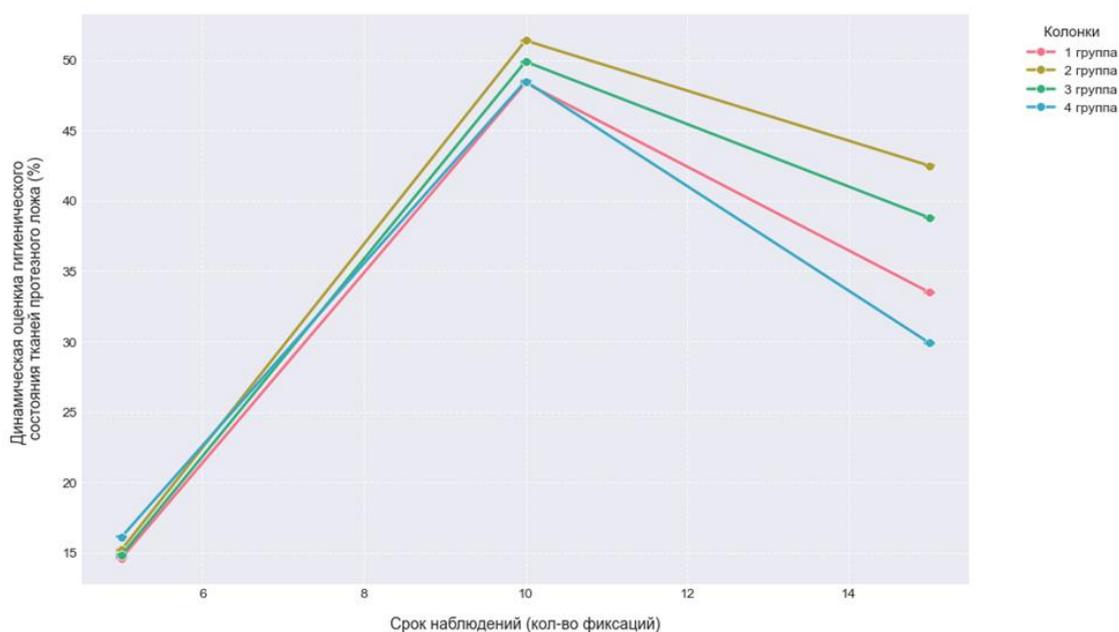


Рисунок 5 – Динамическая оценка гигиенического состояния тканей протезного ложа (%)

Таким образом, использование разработанных адгезивов для фиксации лицевых протезов, изготовленных методом объемной печати, в сочетании с рекомендованными средствами для гигиенического ухода, существенно улучшает гигиеническое состояние протезов. Эти результаты подчеркивают важность комплексного подхода к уходу за протезами для обеспечения их долговечности и комфорта пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Перспективы дальнейшей разработки темы

Полученные результаты могут быть применены в медицинской практике и научных исследованиях. Разработанный адгезив способен надежно фиксировать как протезы из полимеров для аддитивного производства, так и изделия из медицинского силикона, что требует дополнительных физико-механических и микробиологических исследований.

После регистрации нового адгезива необходимо провести клинические испытания для подтверждения его эффективности при протезировании пациентов с различными дефектами

лица и конечностей. Особое внимание следует уделить оценке долгосрочной стабильности адгезионных свойств, поскольку длительное воздействие адгезива на конструкционные материалы может привести к их деградации или изменению свойств.

Для этого рекомендуется провести серию испытаний с различными материалами и временными интервалами. Также необходимо изучить влияние различных факторов, таких как температура, влажность и механические нагрузки, на адгезионные свойства разработанного состава. Это позволит определить оптимальные условия его использования и разработать рекомендации по уходу за протезами.

Дополнительно стоит рассмотреть возможность модификации адгезива для улучшения его биосовместимости и минимизации побочных эффектов, таких как раздражение кожи или аллергические реакции. Это повысит безопасность и комфорт пациентов, а также расширит область применения разработанного продукта.

Таким образом, дальнейшее исследование влияния массы и площади поверхности моделей на адгезию позволит улучшить качество и надежность фиксации протезов, что в итоге повысит качество жизни пациентов с дефектами лица и конечностей.

Выводы

1. Разработан биологически безопасный силиконовый адгезив, чувствительный к давлению, для фиксации эпитезов лица в челюстно-лицевой области и способ его изготовления (Патенты РФ № 2800281 от 19.07.2023 и № 2807821 от 21.11.2023).

2. Разработанный адгезив, статистически достоверно ($p < 0,05$), демонстрирует повышенную прочность сцепления с силиконом ($20,1 \pm 2,0$) и полимером для изготовления эпитезов методом объемной печати ($28,3 \pm 3,0$) по сравнению с зарубежными аналогами на силиконовой основе (на 2–3%) и водной основе (на 66–72%).

3. Разработанный адгезивный медицинский клей не проявляет цитотоксических свойств *in vitro* на первичной клеточной культуре стромальных клеток слизистой оболочки альвеолярного отростка нижней челюсти при прямом контакте с конструкционными материалами, используемыми в аддитивном производстве эпитезов лица.

4. Разработанный адгезив увеличивает индекс адгезии *Escherichia coli* на 0,9 условных единиц (280%) по сравнению с референсным образцом конструкционного материала ($p < 0,05$), адгезию *Candida albicans* на 0,16 единиц, оставаясь в пределах низкого уровня адгезии (с 0,12 до 0,28). Средние значения индекса адгезии к *Staphylococcus aureus* и *Streptococcus mutans* выросли на 0,9 единиц, но из-за их высокой первичной адгезии результаты остались на среднем уровне (*Staphylococcus aureus* – $0,38 \pm 0,03$, *Streptococcus mutans* – $0,33 \pm 0,03$).

5. По результатам клинической апробации, при площади поверхности имитационной модели 20 см² средний диапазон времени фиксации составляет от $45,56 \pm 0,92$ до $41,04 \pm 0,88$ в случаях величины веса 0,05 и 0,15 Н, соответственно, при этом клей не вызывает воспалительных процессов в тканях протезного ложа.

Практические рекомендации

1. Для фиксации эпитеза необходимо нанести адгезив на внутреннюю его поверхность, прилегающую к тканям протезного ложа равномерным тонким слоем распределив пластиковым шпателем. До фиксации выдержать 60 секунд до изменения цвета с прозрачного до светло-белого. Приложить протез к тканям протезного ложа надавливая равномерно и удерживать до 60 секунд.

2. Для предотвращения контаминации имплантата и бактериального инфицирования тканей протезного ложа необходимо регулярно проводить гигиенические процедуры по обработке протеза два раза в сутки с использованием специализированных средств.

3. Для очистки эпитеза от нанесенного адгезива, необходимо использовать теплый мыльный раствор и ватные диски.

4. Гигиенический уход за лицевыми протезами, изготовленными аддитивным способом при использовании разработанного адгезива, необходимо проводить по схеме:

Предварительная очистка:

- Удалить остатки адгезива с поверхности протеза с помощью тёплого мыльного раствора.
- Тщательно промыть протез под проточной тёплой водой для удаления остатков моющего средства.
- Высушить протез чистым полотенцем до полного удаления влаги.

Антисептическая обработка:

- Равномерно распылить гигиеническое средство в виде спрея на всю поверхность протеза, уделяя особое внимание сухим участкам, до их полного увлажнения.
- Оставить протез обработанным на 3 минуты для обеспечения антисептического действия.
- Нанести гигиеническое средство в виде пенки на всю поверхность протеза равномерным слоем.
- Повторить процедуру через 3 минуты.

Финальная промывка:

- Промыть протез тёплой проточной водой в течение 30 секунд для удаления остатков гигиенических средств.

Фиксация:

- Нанести адгезив на поверхность протеза в соответствии с рекомендациями производителя.

- Фиксировать протез к тканям протезного ложа.

Режим применения:

- Проводить процедуру ежедневно для удаления биоплёнки и профилактики её повторного образования.

5. Для предотвращения деградации свойств разработанного адгезива рекомендуется хранить его в герметичной упаковке, исключающей доступ воздуха, в темном месте при температуре от 15 до 25 °С.

6. При площади контакта эпитеза с тканями протезного ложа 35 см² и весе до 20 г однократное нанесение разработанного адгезива обеспечивает стабильную фиксацию в течение 24 часов. При удвоении массы эпитеза рекомендуется двукратное нанесение адгезива для поддержания надежного прилегания.

7. Определение точного времени фиксации эпитеза заданного веса в диапазоне 0,05 - 0,35 Н возможно при использовании уравнения линейного тренда $y = -102,87x + 52,80$, где x - вес протеза (Р), определяемый согласно произведению массы эпитеза, выраженной в килограммах, на величину ускорения свободного падения (10 м/с²).

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ АВТОРОМ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Публикации в изданиях, включенных в международные базы цитирования WoS и Scopus

1. Апресян С.В., Степанов А.Г., Суонио В.К., Канцерова Л.Р., **Вартапетов А.Г.**, Матело С.К. Разработка и оценка физико-механических свойств конструкционного материала, применяемого в технологии производства эпитезов лица методом объемной печати. *Стоматология*. 2023;102(3):23-27. <https://doi.org/10.17116/stomat202310203123>.

2. Степанов А.Г., Апресян С.В., Вельмакина И.В., **Вартапетов А.Г.** Современные методы адгезивной фиксации эпитезов лица. *Стоматология*. 2023;102(6):62–67. <https://doi.org/10.17116/stomat202310206162>.

Патенты:

3. Чувствительный к давлению силиконовый адгезив для фиксации полимерных медицинских изделий на физиологических тканях челюстно-лицевой области: Пат. 2800281 РФ. МПК А61К 8/89 / А.Г. Степанов, С.В. Апресян, А.Ю. Абрамов, А.Н. Генералова, **А.Г. Вартапетов**, К.С. Апресян; заявл.25.05.2023; опуб. 19.07.2023, Бюл. №20 – 10 с.

4. Способ изготовления силиконового адгезива для фиксации полимерных медицинских изделий на физиологических тканях челюстно-лицевой области. Пат. 2807821 РФ. МПК А61К 8/34 / Степанов А.Г., Апресян С.В., Генералова А.Н., Попадюк В.И., **Вартапетов А.Г.**, Апресян К.С. заявл. 27.07.2023; опуб. 21.11.2023, Бюл. №33 –10 с.

Вартапетов А.Г.

«Разработка и экспериментально-клиническое обоснование применения адгезивного клея для фиксации эпитезов лица, изготовленных методом объемной печати»

В рамках исследования создан отечественный биосовместимый силиконовый адгезив, чувствительный к давлению, для фиксации лицевых эпитезов и методика его производства. Проведены доклинические испытания на прочность сцепления с материалами, используемыми в производстве эпитезов, а также оценены токсикологическая и микробиологическая безопасность.

Клиническая апробация на добровольцах подтвердила эффективность фиксации имитационной модели ушного эпитеза. Разработана модель зависимости времени фиксации от площади контакта и веса эпитеза.

Предложены рекомендации по применению и хранению адгезива, а также по уходу за лицевыми эпитезами, изготовленными методом объемной печати, включая очистку, антисептическую обработку, промывку и режим эксплуатации.

Vartapetov A.G.

"Development and experimental and clinical justification of the use of adhesive glue for fixing facial epitheses made by volumetric printing"

As part of the study, a domestic biocompatible silicone adhesive, pressure-sensitive, for fixing facial epitheses and a method of its production were created. Preclinical tests for adhesion strength to materials used in the production of epithets were carried out, as well as toxicological and microbiological safety were assessed.

Clinical testing on volunteers has confirmed the effectiveness of fixing an imitation model of the ear epithesis. A model of the dependence of the fixation time on the contact area and the weight of the epithesis has been developed.

Recommendations are proposed for the use and storage of adhesives, as well as for the care of facial prostheses made by volumetric printing, including cleaning, antiseptic treatment, rinsing and operating mode.