

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

На правах рукописи

Захарян Георгий Каренович

**КЛИНИКО-ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ
ЭФФЕКТИВНОСТИ НОВЫХ ОТЕЧЕСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ДЛЯ
НАПРАВЛЕННОЙ ТКАНЕВОЙ РЕГЕНЕРАЦИИ В
ЗУБОСОХРАНЯЮЩИХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЯХ**

3.1.7. Стоматология

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
Степанов Александр Геннадьевич,
доктор медицинских наук, профессор

Москва – 2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	16
1.1 Направленная костная регенерация в стоматологии.....	16
1.2 Физико-механические и биологические свойства резорбируемых мембран	22
1.3 Клиническое применение коллагеновых резорбируемых мембран в стоматологической практике	29
1.4 Современные рентгенологические методы оценки эффективности остеогенеза послеоперационных дефектов	36
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	44
2.1 Характеристика материалов, применяемых в исследовании	48
2.2 Материал и методы физико-механических испытаний	53
2.3 Материал и методы экспериментального исследования	54
2.3.1 Оценка биосовместимости исследуемых мембран в экспериментах <i>in vivo</i>	55
2.3.2 Оценка способности образцов исследуемых мембран поддерживать остеогенную дифференцировку мск км	61
2.3.3 Оценка остеопластических потенциалов исследуемых мембран в экспериментах <i>in vivo</i>	68
2.4 Материал и методы клинического исследования	71
2.4.1 Характеристика клинических групп	73
2.4.2 Клинический протокол оперативного вмешательства пациентов исследуемых групп	76
2.4.3 Методы оценки клинической эффективности	81
2.4.3.1 Определение гигиенического и пародонтального статуса пациента.....	83
2.4.3.2 Метод оценки послеоперационной боли	86
2.4.3.3 Метод оценки раннего заживления послеоперационных ран	87

2.4.3.4 Клинический мониторинг раннего послеоперационного отека.....	89
2.4.4 Методы рентгенологического обследования	90
2.4.4.1 Конусно-лучевая компьютерная томография	90
2.4.4.2 Определение оптической плотности костной ткани	92
2.4.4.3 Метод оценки размеров периапикального дефекта костной ткани	94
2.4.5 Метод оценки микроциркуляции в тканях пародонта	94
2.5 Статистическая обработка результатов клинических исследований	95
2.5.1 Оценка нормальности.....	96
2.5.2 Анализ повторных измерений	97
2.5.3 Межгрупповые сравнения.....	100
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ЛАБОРАТОРНО-ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ	101
3.1 Результаты физико-механических исследований.....	101
3.2 Результаты экспериментальных исследований	105
3.2.1 Оценка степени набухания мембран для направленной регенерации <i>in vitro</i>	105
3.2.2 Оценка скорости деградации мембран для направленной регенерации в экспериментах <i>in vitro</i>	106
3.2.3 Изучение биосовместимости мембран для направленной регенерации в экспериментах <i>in vivo</i>	112
3.2.4 Синтез щелочной фосфатазы и отложения внеклеточного кальция мск км донора при их культивировании в присутствии бесколлагеновых и коллагеновых мембран при направленной остеогенной дифференцировке <i>in</i> <i>vitro</i>	120
3.2.5 Экспрессия маркерных генов остеогенной дифференцировки мск км донора при их культивировании в присутствии бесколлагеновой и коллагеновой мембран при направленной остеогенной дифференцировке <i>in</i> <i>vitro</i>	123
3.2.6 Оценка остеопластических потенциалов исследуемых мембран в экспериментах <i>in vivo</i>	125

ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ	137
4.1 Результаты оценки гигиенического и пародонтального статуса пациентов на этапах клинического исследования	137
4.2 Результаты оценки послеоперационной боли у пациентов исследуемых групп	143
4.3 Результаты оценки раннего заживления послеоперационных ран у пациентов исследуемых групп.....	145
4.4 Результаты оценки послеоперационного отека у пациентов исследуемых групп	148
4.5 Результаты рентгенологических обследований.....	150
4.5.1. Анализ изменения оптической плотности костной ткани.....	150
4.5.2 Оценка изменения размеров периапикального дефекта костной ткани ...	157
4.6 Результаты оценки микроциркуляции в тканях пародонта.....	162
4.6.1 Уровень и интенсивность тканевого кровотока	162
4.6.2 Коэффициент вариаций.....	168
4.7 Клинические примеры	177
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	205
ВЫВОДЫ	212
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	214
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	216
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	217

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования

Регенерация костной ткани остаётся одной из приоритетных задач современной хирургической стоматологии (Farzad, Mohammadi, 2012; Степанов А.Г. и др., 2020; Alqahtani et al., 2023). Восстановление объёма альвеолярного отростка необходимо при ряде клинических ситуаций — после удаления зубов, проведения зубосохраняющих операций, лечения заболеваний пародонта, а также в рамках подготовки к дентальной имплантации, включая направленный остеосинтез и синус-лифтинг (Mohammadi, Farzad, 2012; Григорянц Л.А. и др., 2022;).

Метод направленной костной регенерации (НКР) представляет собой наиболее широко применяемую и клинически обоснованную технологию восстановления костных дефектов челюстно-лицевой области. Он основан на использовании остеопластических материалов природного или синтетического происхождения, обладающих остеокондуктивными или остеоиндуктивными свойствами (Urist, 1965; Mishra et al., 2017; Ломакин М.Ю. и др., 2020). Однако изолированное применение остеопластических материалов без барьерной защиты может приводить к осложнениям — инфицированию, коллапсу мягких тканей, а также к их врастанию в зону регенерации, что нарушает процессы остеогенеза (Buser et al., 1990; Амхадова М.А. и др., 2023).

Для решения данных задач применяются барьерные мембраны, которые обеспечивают защиту раневой зоны от мягких тканей, создают необходимое пространство для формирования костного матрикса и регулируют клеточную миграцию (Larsson, Dahlin, 2017; Иванов С.Ю. и др., 2021). Мембраны классифицируются по происхождению (природные, синтетические), типу материала (коллаген, полилактид, фиброин), срокам и способу резорбции. Наибольшее распространение получили биорезорбируемые коллагеновые и синтетические мембраны, обладающие биосовместимостью, контролируемой

деградацией и механической стабильностью (Caballé-Serrano et al., 2020; Geistlich Pharma, 2020).

Современные технологии позволяют варьировать свойства мембран в зависимости от клинических потребностей: мембраны с высокой жесткостью и медленной резорбцией предпочтительны при обширных дефектах, в то время как мягкие и быстро рассасывающиеся — при ограниченных зонах реконструкции (Xue et al., 2021). Кроме того, перспективными являются мультифункциональные мембраны, содержащие факторы роста (например, rhBMP-2), антимикробные агенты (AgNPs, ZnO), а также биомиметические покрытия, стимулирующие ангио- и остеогенез (Lee et al., 2023; Pouroutzidou et al., 2022).

Отечественная компания ООО «Фибрасофт» разработала инновационные биорезорбируемые мембраны на основе технологии электроспиннинга. Мембраны представлены в двух вариантах: коллагеновая (50% коллаген, 25% фиброин шелка, 25% полилактид) и бесколлагеновая (50% фиброин шелка, 50% полилактид). Такие комбинации обеспечивают высокую эластичность, гидрофильность и прочностные характеристики, а также биodeградацию в физиологических условиях (Степанов А.Г. и др., 2020).

Несмотря на достижения в разработке резорбируемых мембран, остаётся актуальной проблема отсутствия унифицированных клинических алгоритмов, учитывающих индивидуальные характеристики пациента и параметры материала. Это затрудняет стандартизированный подход к выбору мембран и требует от специалиста высокой квалификации (Амхадова М.А. и др., 2023; Alqahtani et al., 2023).

Целью настоящего исследования является лабораторно-экспериментальная оценка эффективности резорбируемых мембран и формулировка критериев их рационального выбора. Исследование направлено на определение показаний к применению конкретных типов мембран с учётом их физико-механических и биологических характеристик, а также клинической ситуации.

Разработка научно обоснованных клинических рекомендаций по применению резорбируемых мембран с учётом их структуры, материала и взаимодействия с тканями является важной задачей современной хирургической стоматологии (Boda et al., 2020, Lee et al., 2023; Григорянц Л.А. и др., 2022).

Цель исследования – повышение эффективности направленной костной регенерации у пациентов с послеоперационными дефектами челюстей при проведении зубосохраняющих операций.

Задачи исследования

1. Определить при статических нагрузках на растяжение и разрыв условную прочность, деформацию разрушения и предельный модуль упругости новых отечественных биорезорбируемых мембран для направленной тканевой регенерации.

2. Определить в эксперименте *in vivo* токсикологическую безопасность и биосовместимость отечественных мембран для направленной тканевой регенерации, содержащих коллаген и полилактид шелка.

3. Определить в экспериментах *in vivo* остеогенный потенциал, динамику деградации, способности поддерживать остеогенную дифференцировку мезенхимальных стромальных клеток костного мозга донора и барьерную функцию отечественных средств для направленной тканевой регенерации, содержащих коллаген и полилактид шелка.

4. По результатам проведенных лабораторных и экспериментальных исследований дать клинические рекомендации по применению отечественных коллагеновых и бесколлагеновых мембран для направленной тканевой регенерации у пациентов с послеоперационными дефектами челюстей при проведении зубосохраняющих операций.

5. Оценить клиническую эффективность использования отечественных коллагеновых и бесколлагеновых мембран для направленной тканевой

регенерации у пациентов с послеоперационными дефектами челюстей при проведении зубосохраняющих операций.

Научная новизна исследования

1. Впервые проведено комплексное сравнительное исследование отечественных биорезорбируемых мембран «Фибрасофт» (коллагеновой и бесколлагеновой) и референтной коллагеновой мембраны «Bio-Gide» с определением их физико-механических параметров (условной прочности, деформации разрушения, предельного модуля упругости) в сухом и влажном состоянии, что позволило объективно охарактеризовать влияние состава и структуры на эксплуатационные свойства.

2. Впервые в экспериментах *in vivo* изучена токсикологическая безопасность и биосовместимость отечественных мембран: получены количественные данные о толщине соединительнотканной капсулы ($84,6 \pm 6,2$ мкм для коллагеновой и $96,2 \pm 7,1$ мкм для бесколлагеновой) и подтверждено отсутствие выраженной воспалительной инфильтрации и некроза.

3. Впервые получены экспериментальные данные о способности мембран «Фибрасофт» поддерживать остеогенную дифференцировку мезенхимальных стромальных клеток костного мозга, что доказано увеличением экспрессии остеокальцина на $+45-52\%$ по сравнению с контролем ($p < 0,05$).

4. Впервые установлена динамика деградации и барьерной функции мембран: сохранение барьерных свойств до 6 недель и равномерная резорбция без локального воспаления, что соответствует фазам начального остеогенеза.

5. Впервые на клиническом материале (пациенты с послеоперационными дефектами челюстей) доказана эффективность применения отечественных мембран «Фибрасофт»; объём регенерации кости через 6 месяцев составил $83,5 \pm 4,2\%$ для коллагеновой и $87,9 \pm 3,8\%$ для бесколлагеновой против $62,4 \pm 5,1\%$ в контроле ($p < 0,01$), а данные доплерографии показали повышение микроциркуляции в зоне регенерации на $28-32\%$ в ранние сроки послеоперационного периода.

6. Разработаны и обоснованы практические клинические рекомендации по выбору и применению коллагеновых и бесколлагеновых мембран при проведении зубосохраняющих операций с учётом типа костного дефекта и биотипа мягких тканей.

Теоретическая и практическая значимость

Впервые получены количественные данные о взаимосвязи состава биорезорбируемых мембран на основе коллагена, фиброина и полилактида с их физико-механическими характеристиками, что расширяет представления о влиянии структурных компонентов на прочность, модуль упругости и деформационные свойства материалов для направленной тканевой регенерации.

Доказано, что гидратация мембран приводит к снижению прочности и модуля упругости в 1,5–3 раза и одновременно увеличивает деформацию разрушения, что имеет фундаментальное значение для понимания адаптивных механизмов биополимеров в условиях *in vivo*.

Экспериментально установлены особенности деградации и биосовместимости отечественных мембран: формирование соединительнотканной капсулы определённой толщины, равномерная резорбция без некроза и воспалительной инфильтрации, что уточняет механизмы взаимодействия композитных биополимеров с тканями организма.

Получены данные о способности мембран поддерживать остеогенную дифференцировку мезенхимальных стромальных клеток костного мозга, что расширяет теоретические основы регенеративной стоматологии и подтверждает роль полилактида и фиброина как факторов, усиливающих остеогенный потенциал.

Подтверждена токсикологическая безопасность и высокая биосовместимость мембран «Фибрасофт», что позволяет рекомендовать их к клиническому применению у пациентов с послеоперационными дефектами челюстей при проведении зубосохраняющих операций.

Установлено, что коллагеновый вариант мембраны обладает высокой пластичностью, формирует герметичный барьер до 6 недель и подходит для лечения небольших и контейнированных дефектов, а бесколлагеновый вариант обеспечивает пространственную стабильность и рекомендуется при обширных и неконтейнированных дефектах.

Клиническое применение мембран «Фибрасофт» продемонстрировало достоверное увеличение объёма регенерации костной ткани через 6 месяцев ($83,5 \pm 4,2\%$ при коллагеновой и $87,9 \pm 3,8\%$ при бесколлагеновой против $62,4 \pm 5,1\%$ в контроле, $p < 0,01$), что подтверждает их эффективность.

По данным ультразвуковой доплерографии зафиксировано улучшение микроциркуляции в зоне имплантации мембран на 28–32% к 14-м суткам, что коррелирует с ускоренным заживлением мягких тканей и ранним формированием грануляций.

Разработаны и обоснованы клинические рекомендации по выбору типа мембраны в зависимости от характера дефекта, биотипа мягких тканей и необходимости пространственной стабильности, что позволяет повысить предсказуемость исходов направленной костной и тканевой регенерации.

Полученные результаты могут быть использованы в образовательных программах для врачей-стоматологов, а также при разработке новых отечественных биополимерных материалов для костной регенерации.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Разработанные отечественные мембраны «Фибрасофт» (коллагеновые и бесколлагеновые) обладают токсикологической безопасностью и биосовместимостью, что подтверждает возможность их клинического применения при реконструкции послеоперационных дефектов челюстей.

2. Коллагеновый и бесколлагеновый варианты мембран «Фибрасофт» имеют различные показания к применению: коллагеновый вариант обеспечивает пластичность и надёжное барьерное действие до 6 недель, что делает его

предпочтительным при небольших контейнированных дефектах; бесколлагеновый вариант обеспечивает пространственную стабильность и показан при обширных и неконтейнированных дефектах.

Методология и достоверность исследования

Методологическая основа работы базируется на комплексном подходе, включающем лабораторные испытания *in vitro*, экспериментальные исследования *in vivo* и клиническую апробацию. На доклиническом этапе определялись физико-механические свойства мембран, такие как условная прочность, модуль упругости и деформация при разрушении в различных условиях, что позволило выявить зависимость эксплуатационных характеристик от состава материала. Экспериментальные исследования на животных были направлены на оценку токсикологической безопасности, биосовместимости и остеогенного потенциала мембран, а также на изучение динамики их деградации и тканевого ответа. Клиническая часть включала обследование и лечение пациентов с послеоперационными дефектами челюстей при проведении зубосохраняющих операций, где анализировались результаты костной регенерации, состояние микроциркуляции и динамика заживления мягких тканей.

Достоверность полученных данных обеспечивается достаточным объёмом материала, репрезентативностью выборок, применением современных методов исследования, включая морфометрию, электронную микроскопию и доплерографию, а также статистической обработкой результатов с использованием методов вариационной статистики, подтверждающих значимость выявленных различий ($p < 0,05$). Сопоставление результатов *in vitro*, *in vivo* и клинических наблюдений позволило всесторонне оценить эффективность предложенных материалов и обеспечить высокий уровень доказательности сделанных выводов.

Внедрение результатов исследования.

Полученные в ходе работы результаты нашли практическое применение как в образовательной, так и в клинической сфере. Основные положения и выводы исследования интегрированы в учебный процесс Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» и используются при подготовке ординаторов и аспирантов по направлению «Стоматология». Клиническая часть работы внедрена в деятельность лечебных подразделений института цифровой стоматологии Медицинского института РУДН, а также в практику Центра цифровой стоматологии «МАРТИ» и пародонтологического центра «МаксТрит». Это позволило не только расширить арсенал средств направленной тканевой и костной регенерации в условиях стоматологической практики, но и повысить уровень подготовки специалистов за счёт применения современных научно обоснованных технологий.

Личное участие автора

Автором самостоятельно проведён анализ отечественной, зарубежной литературы и патентный поиск. Автором были спланированы и реализованы экспериментальные исследования, включающие определение физико-механических свойств и морфологическую оценку мембран в условиях *in vitro* и *in vivo*, а также разработаны модели для изучения остеогенного потенциала и динамики деградации материалов. Все этапы клинической апробации, включающие обследование и лечение пациентов с послеоперационными дефектами челюстей, выполнение хирургических вмешательств, оценку отдалённых результатов, выполнены при непосредственном участии автора. Сбор, систематизация и статистическая обработка данных, а также подготовка научных публикаций и оформление диссертационного исследования осуществлены автором самостоятельно.

Список публикаций по теме диссертации

По материалам исследования опубликовано 7 печатных работ, из них 4 в журналах, рекомендованных Перечнями РUDН/BAK, и 3 публикации в иных изданиях.

Публикации в изданиях, рекомендованных Перечнями РUDН/BAK

1. Захарян Г.К., Степанов А.Г., Апресян С.В. Барьерные мембраны в стоматологической практике. Российский вестник дентальной имплантологии. 2022; 3-4(57-58): 66-75.

2. Захарян Г.К., Степанов А.Г., Апресян С.В., Берсенев С.В. Исследование остеопластических потенциалов отечественных биорезорбируемых мембран для направленной регенерации в экспериментах *in vivo* // Институт стоматологии. – 2024. - №2. – С. 80-84.

3. Захарян Г.К., Степанов А.Г., Апресян С.В. Физико-механические свойства биорезорбируемых мембран, используемых для направленной костной регенерации // Российский вестник дентальной имплантологии. - 2023;2(60):18-24.

4. Степанов А.Г., Апресян С.В., Захарян Г.К., Берсенев С.В. Исследование динамики биодеградации отечественных мембран для направленной регенерации в экспериментах *in vivo* // Российский стоматологический журнал. - 2024. - Т. 28. - №4. - С. 337-347. doi: 10.17816/dent630662

Публикации в иных изданиях:

5. Захарян Г.К., Степанов А.Г., Апресян С.В. Физико-механические свойства биорезорбируемых мембран, используемых для направленной костной регенерации. IV Международная конференция молодых ученых стоматологов «ученики-учителям». Сборник тезисов. ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского. 31.05.2023 г. С. 79-82.

6. Захарян Г.К. Оценка способности образцов отечественных биорезорбируемых мембран для направленной тканевой регенерации поддерживать остеогенную дифференцировку *in vitro*. V Международная

научно-практическая конференция молодых ученых стоматологов «ученики-учителям». Сборник тезисов. ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского. 23.04.2024 г. С. 8-10.

7. Захарян Г.К. Оценка способности биорезорбируемых мембран поддерживать дифференцировку мезенхимальных стромальных клеток в остеогенном направлении *in vitro*. Сборник материалов 78-й Международной научно-практической конференции «Достижения фундаментальной, прикладной медицины и фармации». Сборник тезисов: / Под редакцией: профессора Ризаева Ж.А., Самарканд, 2024. С. 1413-1414.

Апробация работы

Материалы исследования нашли отражение в выступлениях на научных форумах: в рамках конференции «Актуальные вопросы стоматологии» (Медицинский институт РУДН, 09.11.2023 и 28.03.2024); на IV Международной конференции молодых ученых стоматологов «Ученики-учителям» в ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, г. Москва, 31.05.2023 г.; на V Международной научно-практической конференции молодых ученых-стоматологов «Ученики – учителям» в ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, г. Москва, 23.04.2024 г. А также на 78-й Международной научно-практической конференции «Достижения фундаментальной, прикладной медицины и фармации», Самарканд, 17-18 мая 2024 г. Апробация диссертационной работы осуществлялась на совместном заседании кафедры ортопедической стоматологии и Института цифровой стоматологии Медицинского института РУДН им. Патриса Лумумбы 29.04.2025 (протокол № 0300-65-БУП-1). По итогам обсуждения исследование получило положительную оценку и было рекомендовано к защите.

Объем и структура диссертации

Диссертационная работа изложена на 246 страницах машинописного текста, содержит 85 рисунков, 41 таблиц и список литературы из 221 источников, включая 78 отечественные и 143 зарубежные публикации. Структурно работа состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, разделов с результатами собственных экспериментальных и клинических исследований, их обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Направленная костная регенерация в стоматологии

Концепция направленной костной регенерации (НКР), представленная в виде хирургической операции восстановления костных дефектов с использованием остеопластических материалов и барьерных мембран, была предложена в 80-х годах XX века [6]. На сегодняшний день использование костнозаместительного материала для аугментации дефектов альвеолярного гребня с закрытием области аугментации мембраной является международным стандартом [5].

Метод направленной костной регенерации представляет собой совокупность процедур, направленных на создание оптимальных условий для восстановления костной ткани. Это достигается за счет заполнения дефекта специальным остеопластическим материалом и изоляции зоны регенерации от мягких и эпителиальных тканей. Основой применения остеопластических биоматериалов служат их остеокондуктивные свойства, способствующие поддержанию роста костной ткани, и остеоиндуктивные свойства, которые стимулируют процесс остеогенеза. Основная цель направленной костной регенерации заключается в восстановлении кости, которая по морфологическим и функциональным характеристикам аналогична природной костной ткани [63, 72, 74, 77, 103, 130].

Для регенерации и остеокондукции могут использоваться различные биоматериалы, костная стружка, а также препараты крови, содержащие факторы роста или клеточные культуры, которые способствуют остеогенезу, такие как обогащенная тромбоцитами плазма, тромбоцитарный и фибриновый гель, а также тромбоцитарный концентрат. Трансплантат выполняет роль проводника сосудов из окружающей костной ткани, что способствует его активной васкуляризации. Новообразованная сосудистая сеть обеспечивает поступление в трансплантат полипотентных мезенхимальных стволовых клеток, которые под влиянием микроокружения дифференцируются в хондроциты и остеобласты. В качестве

барьерных мембран используют титановые конструкции, синтетические пленки и мембраны, а также их различные комбинации [1, 8, 79, 149, 216].

Исследования подтвердили, что успешное формирование костных структур методом НКР требует учета нескольких ключевых факторов. Важно обеспечить наличие жизнеспособной кости в зоне дефекта, которая будет служить источником остеогенных клеток. Во время заживления необходимо поддерживать механическую стабильность раневой области и хорошее кровоснабжение. Также важно создать необходимый объем под мембраной для восстановления костной ткани. Защита зоны аугментации и имплантируемых материалов от воздействия содержимого полости рта и предотвращение прорастания эпителия в течение периода регенерации кости являются критичными. Необходимо обеспечить плотное первичное закрытие зоны аугментации мягкими тканями без натяжения [56, 92, 218].

Направленная костная регенерация применяется для восстановления или увеличения объема костной ткани в местах ее дефектов различной этиологии, а именно образовавшихся вследствие травм, воспалительных и опухолевых процессов или в результате атрофии. Также НКР используется для профилактики атрофии альвеолярного гребня после удаления зубов, широко применяется для заполнения костных дефектов вокруг дентальных имплантатов, для увеличения вертикального размера альвеолярного отдела верхней челюсти, при зубосохраняющих операциях и реконструктивных пародонтологических вмешательствах. Данный метод позволяет восстановить объем кости в любом участке, по любому необходимому вектору регенерации. [2, 15, 16, 17, 23, 122, 128].

Метод НКР позволяет сохранить геометрию костного регенерата в соответствии с анатомическими требованиями реконструкции и успешно устранить костный дефект. Барьерные свойства используемых мембранных материалов препятствуют врастанию соединительной (грануляционной, а затем фиброзной) и эпителиальной ткани в формирующуюся костную структуру. Такое временное разделение тканевых структур, а также источников кровоснабжения в

пределах операционной раны, создает оптимальные условия для миграции и размножения предшественников костных клеток из окружающей дефект витальной ткани, таких как остеобласты, фибробласты, экспрессирующие щелочную фосфатазу, эндотелиальные клетки и другие. В итоге это дает возможность получить прогнозируемый клинический результат, и создаются условия для последующего протезирования [113].

Основная задача мембраны заключается в создании оптимальных условий для максимального раскрытия естественного биологического потенциала функциональной регенерации [100]. В стоматологии мембраны должны обладать следующими обязательными характеристиками:

- Полная биосовместимость;
- Барьерная функция (предотвращение пролиферации мягких тканей);
- Способность к интеграции с окружающими тканями;
- Биоактивные свойства (способствуют заживлению ран и тканевой интеграции);
- Поддержание пространства для формирования новой альвеолярной кости;
- Иммунологическая инертность;
- Простота использования.

Мембрана должна быть устойчивой к жевательной нагрузке и уменьшать напряжение тканей. Важнейшим качеством мембраны является её способность интегрироваться с сохранением окружающих тканей и эффективное предотвращение миграции эпителия [94].

Мембраны выполняют не только разделительную функцию, но и способствуют удержанию костнопластического материала в заданной позиции. Барьерные мембраны подразделяются на два типа в зависимости от способности к резорбции: резорбируемые и нерезорбируемые [104].

Нерезорбируемые мембраны представляют собой плотные не рассасывающиеся материалы, которые требуют удаления хирургическим путем на определенном этапе лечения. Эти мембраны замедляют и предотвращают апикальную миграцию эпителия на начальных этапах заживления благодаря

«контактному задержанию», при котором эпителиальные клетки распознают соединительную ткань, прикрепленную к открытой микроструктуре мембраны, и не проникают под неё [7].

Использование нерезорбируемых мембран имеет ряд преимуществ: выраженные барьерные свойства, достаточная механическая устойчивость, способность поддерживать необходимое пространство, биосовместимость и эффективность в регенерации костной ткани [127]. Мембраны, усиленные титаном, остаются незаменимыми в клинической практике, особенно при лечении больших, неограниченных дефектов кости или при проведении вертикальных аугментаций [100].

Однако нерезорбируемые мембраны имеют два серьезных ограничения для клинического использования. Одним из таковых является жесткость, которая может привести к расхождению мягких тканей, и впоследствии к обнажению мембраны и инфицированию, что в итоге приводит к отторжению имплантата [126, 217]. Вторым ограничением является необходимость проведения дополнительного оперативного вмешательства для удаления мембраны, что наносит травму регенерируемой ткани [205].

Резорбируемые мембраны представляют собой материалы, которые постепенно рассасываются в организме. Основным преимуществом этих барьерных мембран перед нерезорбируемыми является их способность к биодеградации, что устраняет необходимость проведения второй операции для их удаления. Это значительно повышает удобство применения, снижает общие затраты на лечение и уменьшает риск возникновения хирургических осложнений [199].

Однако, у резорбируемых мембран существует недостаток — невозможность точного соотнесения скорости биоабсорбции материала с периодом регенерации тканей. Слишком быстрая биодеструкция мембраны может привести к клинической неудаче НКР [204]. Одним из наиболее значимых клинических ограничений является недостаточная стабильность объема, вызванная более

низкой механической прочностью резорбируемых мембран по сравнению с нерезорбируемыми [182].

Резорбируемые мембраны классифицируются по происхождению на две основные группы: мембраны, изготовленные из природных полимеров, таких как коллаген, и мембраны из синтетических полимеров, представленных алифатическими полиэфирами, включая полимолочную кислоту (PLA), полигликолевую кислоту (PGA) и поли-ε-капролактон (PCL) [112, 120, 123, 161]. Синтетические полимеры обладают высокой степенью регулируемости, что позволяет точно контролировать форму барьерной мембраны, толщину, пористость, механическую прочность и свойства деградации путем регулирования химической структуры и условий изготовления [167, 168].

Хотя большинство синтетических полимеров считаются нецитотоксичными и поддающимися деградации, однако синтетические мембраны имеют недостатки в виде сильных воспалительных реакций, вызванных олигомерами и побочными кислотными продуктами, выделяющимися в процессе деструкции, а также слишком длительным периодом деградации для НКР (2–3 года) у некоторых полимеров (например, PCL) [116]. Как и многие другие синтетические полимеры, мембрана из полимолочной кислоты (PLA) имеет низкую степень рассасывания и требует удаления после завершения процесса регенерации костной ткани. Обычно синтетический полимер окружён фиброзной капсулой [214]. В отличие от коллагеновых мембран, синтетическая полимерная мембрана не обладает остеоиндуктивными свойствами без включения биологически активных молекул, что существенно влияет на процесс формирования костного регенерата [215].

Природные полимерные мембраны отличаются внутренней биоактивностью, что обеспечивает высокую биосовместимость и создает благоприятную среду для процесса регенерации тканей. Однако использование природных полимеров сопряжено с возникновением новых проблем, таких как локальные иммуногенные реакции, сложные процедуры очистки, а также риск передачи инфекционных заболеваний. Коллаген и хитозан, среди природных полимерных

мембран, используют в наибольших количествах исследований, в частности, применение коллагена доминирует в клинической практике [170, 179, 210, 212].

Как основной компонент внеклеточного матрикса, коллаген демонстрирует отличную биосовместимость благодаря своей структуре и регенеративным свойствам [219]. Среди более чем двадцати известных типов коллагена наиболее часто используемыми в качестве источников биоматериалов являются коллагены I и III типов, полученные из дермы свиней и быков [90]. Коллаген обладает множеством свойств, которые делают его идеальным для использования в мембранах, применяемых в НКР. Помимо того, что коллагеновые мембраны позволяют проводить одноэтапные операции, они также способствуют клинически ускоренному заживлению ран и быстрому закрытию дефекта [129].

У коллагеновых мембран наблюдаются низкие показатели экспозиции, особенно по сравнению с нерезорбируемыми мембранами, и их быстрая биоабсорбция после фиксации способствует профилактике развития бактериальной инфекции [185, 187]. Кроме того, коллаген является единственным материалом животного происхождения, чья низкая иммуногенность, а также адгезия и хемотаксис к фибробластам и остеобластам могут способствовать превосходной интеграции тканей и ангиогенезу [181]. Было также показано, что коллагеновые мембраны адсорбируют высвобождаемые клетками различные факторы роста (например, TGF- β), которые способствуют регенерации кости [169].

Многие исследователи подчеркивают преимущества органических коллагеновых мембран по сравнению с синтетическими, отмечая их лучшую интеграцию с тканями по сравнению с полимерными материалами. Однако процесс управления регенерацией костной ткани усложняется из-за вариативности сроков, в течение которых мембраны сохраняют свои барьерные свойства [12].

Таким образом, как резорбируемые, так и нерезорбируемые мембраны могут быть успешно применены для регенерации костной ткани. Однако большинство специалистов и врачей считают, что использование резорбируемых мембран

связано с меньшим числом осложнений по сравнению с нерезорбируемыми [11, 103].

1.2 Физико-механические и биологические свойства резорбируемых мембран

К мембранам всех типов предъявляются общие требования, такие как биосовместимость, токсикологическая безопасность, оптимальная скорость биодеградации (либо её отсутствие) и эргономичность. Также при выборе мембран учитываются их физико-механические и биологические свойства, оценивают барьерную функцию и остеогенный потенциал [136]. Исследование свойств и особенностей применения резорбируемых мембран в стоматологии остается актуальным и на сегодняшний день [151].

По данным литературы, в экспериментальных и клинических исследованиях коллаген оказался оптимальным выбором материала для создания регенеративного барьера, так как он соответствует большинству требований, предъявляемых к биорезорбируемым мембранам.

Radenković M. и et al. (2021) провели исследование коллагеновой мембраны Bio-Gide, состоящей из коллагенов I и III типа, полученных из свиной ткани. Мембрана имеет двухслойную структуру, включающую плотный и пористый слои. Исследователи обнаружили, что плотный слой Bio-Gide сохраняет свою целостность до 60 дней после установки, тогда как пористый слой полностью разрушается. Такая двухслойная структура способствует миграции и дифференциации остеобластов, одновременно предотвращая проникновение фибробластов [174].

Электроспиннинг (или электроформование) — это современный метод, используемый для получения полимерных волокон и мембран, применяемых в направленной костной регенерации. Применение этого метода позволяет улучшить механические свойства и биосовместимость мембран за счет их точной настройки

и программирования структуры на микро- и наноуровне. Основным преимуществом мембран, изготовленных методом электроспиннинга, является возможность управлять скоростью биodeградации и механической стабильностью мембран, что делает их эффективными в сложных клинических случаях [14, 218].

He Y. et al. (2022) выявили, что коллагеновые сшитые мембраны с крупными порами (240–310 мкм) лучше способствуют остеогенной дифференциации, в то время как мембраны с мелкими порами (30–60 мкм) демонстрировали более выраженную барьерную функцию. Двухслойная мембрана, полученная путем объединения двух разных диаметров пор, продемонстрировала лучшую стимуляцию к остеогенезу и барьерную функцию для фибробластов [131].

Вместе с тем, мембраны, изготовленные методом электроспиннинга, могут быть как коллагеновыми, так и бесколлагеновыми. Коллагеновые мембраны обладают хорошими механическими свойствами, такими как устойчивость к растяжению и разрыву, но быстро резорбируются, что ограничивает их использование при больших дефектах костной ткани. Бесколлагеновые мембраны, такие как мембраны из полимолочной кислоты (ПМК) или поликапролактона (ПКЛ), обладают более высокой прочностью и медленной биodeградацией, что позволяет использовать их в более сложных хирургических случаях. Однако синтетические мембраны могут вызывать воспалительные реакции из-за изменения кислотности среды в процессе деградации [163].

Кроме того, для создания многослойных мембран применяются различные материалы. Например, Zhou и et al. (2021) разработали двухслойную мембрану на основе рыбьего коллагена и поливинилацетата (Col/PVA). Слой PVA обеспечивает необходимую механическую поддержку, тогда как коллагеновый слой не только обладает отличной цитосовместимостью, но и стимулирует экспрессию генов, ответственных за остеогенную дифференцировку (RUNX2, ALP, OCN и COL1), а также протеинов (ALP) в стромальных клетках костного мозга [221].

Мембраны, полученные методом электроспиннинга, также обладают улучшенной адгезивностью и способностью к регенерации тканей. В

исследованиях показано, что мембраны из фиброина шелка, полученные электроспиннингом, демонстрируют превосходные результаты в отношении механической стабильности и биосовместимости по сравнению с традиционными коллагеновыми мембранами [76, 135].

Множество исследований было посвящено Jason мембране, которая является второй по популярности клинической коллагеновой мембраной. Эта барьерная мембрана, изготовленная из свиного перикарда, известна своей длительной барьерной функцией, сохраняющейся от 8 до 12 недель [124]. Её высокое сопротивление разнонаправленным разрывам связано с сохранением естественной структуры коллагена перикардальной ткани в процессе производства [176]. Мембрана Jason отличается очень малой толщиной, от 0,05 до 0,35 мм, благодаря чему она не набухает после регидратации [204]. Её внутренняя структура демонстрирует естественное ячеистое расположение коллагеновых волокон, что обеспечивает медленную деградацию [174].

В настоящее время основными недостатками коллагеновых мембран являются их низкая жесткость и быстрая деградация *in vivo*. После размещения коллагеновые мембраны могут подвергаться ферментативной деградацией, опосредованной коллагеназами, бактериальными протеазами и ферментами, синтезируемые макрофагами [91, 178].

Метод электроспиннинга позволяет создавать композитные мембраны, которые включают как коллаген, так и другие биоматериалы, такие как полилактид и фиброин шелка. Эти мембраны демонстрируют более длительную резорбцию и обеспечивают стабильную поддержку для регенерации костной ткани благодаря своей высокой механической прочности и устойчивости к воздействию ферментов. В исследованиях показано, что такие мембраны значительно улучшают остеогенез и предотвращают миграцию мягких тканей в область дефекта [17, 111].

Таким образом, модификация коллагеновых мембран была необходима для улучшения клинических показателей. В исследованиях начали применять эффективный метод в виде внесения поперечных сшивок в мембраны для

повышения долговечности и механической прочности. Исследования показали, что сшивание коллагена подавляет скольжение между его молекулами за счет образования внутримолекулярных и межмолекулярных ковалентных или нековалентных связей. Этот процесс увеличивает жесткость и прочность на разрыв, повышает модуль сжатия и уменьшает растяжимость коллагеновых волокон [125]. Кроме того, межмолекулярное сшивание делает коллаген более устойчивым к ферментативной деградации, так как оно маскирует участки, подверженные расщеплению [143, 155].

Сшивание коллагена может быть вызвано различными методами: физическими (дегидротермальное (DHT) и ультрафиолетовое (UV) облучение) [88, 101, 214], химическими (глутаральдегид) [139], включение биоактивных молекул (цитокины, факторы роста, ионы металлов, антимикробные препараты и антибиотики) [176].

Исследовано, что кросс-линк технологии улучшают механическую прочность коллагеновых мембран. Radenkovic M et al. (2021) исследовал плотно структурированную рибозно-сшитую мембрану, которая рассасывалась через восемь месяцев *in vivo* [174]. Ряд авторов экспериментально изучили, что сшитые коллагеновые мембраны демонстрируют лучшую устойчивость к ферментам, механическим воздействиям и достаточную интеграцию в периферические ткани по сравнению с несшитыми [88, 209].

В 2020 г. Степанов А.Г., Апресян С.В. и соавторы провели экспериментальную оценку эффективности применения новых отечественных биорезорбируемых мембран компании ООО «Фибрасофт» для направленной регенерации тканей в хирургической стоматологии. Методом электроспиннинга в композиционную структуру этих мембран были включены такие компоненты, как более прочный и эластичный полилактид, фиброин шелка, обладающий отличной гидрофильностью и более стабильной кинетикой деградации, чем коллаген и сам коллаген. В экспериментах использовались мембраны в двух вариантах: «Коллагеновая» (коллаген - 50 %; фиброин шелка – 25 %; полилактид – 25 %) и

«Бесколлагеновая» (фиброин шелка – 50 %; полилактид марки – 50 %). Способность разработанных мембран поддерживать адгезию и пролиферацию клеток для оценки возможности их использования в качестве матриксов при создании продуктов тканевой инженерии и регенеративной медицины проводили в экспериментах *in vitro* на культурах мезенхимальных стромальных клеток жировой ткани человека. Острую токсичность изучали в условиях внутрибрюшинного введения белым мышам вытяжек из коллагеновой и бесколлагеновой мембран. Регенераторный потенциал разработанных мембран оценивали в эксперименте *in vivo* на 36 лабораторных крысах-самцах линии Вистар. В условиях экспериментов было доказано, что биорезорбируемые барьерные обладают достаточной химической стабильностью, не оказывают неблагоприятного воздействия на организм экспериментальных животных, не обладают сенсibiliзирующим действием. При гистологическом исследовании проявляли свойства биоинертного материала с возможностью биоинтеграции и биodeградации стимулирующего остеогенез.

He Y. et al. (2022) подготовили двухслойную коллагеновую мембрану сшитую альгинатом натрия с контролируемым размером пор и значительно улучшенной механической прочностью. Это исследование показало, что сшивание альгинатом натрия значительно улучшило прочность на растяжение и разрыв коллагеновых мембран и продлило период деградации [131].

Гурин А. Н. (2021) установил, что разработанная альгинатная мембрана соответствует всем критериям, предъявляемым к мембранам: она обладает биосовместимостью, не вызывает воспалительных реакций, эффективно блокирует прорастание соединительной ткани в область дефекта и предотвращает миграцию гранулярного имплантата в мягкие ткани. Применение изолирующей мембраны достоверно сокращает размер костного дефекта по сравнению с контрольной группой в эксперименте. Альгинатная мембрана также продемонстрировала способность к минерализации (благодаря разрыву связей сшивающего агента на

основе солей Ca^{2+}) в условиях критического костного дефекта теменной кости у крыс [19].

Результаты ряда исследований, посвященных толщине мембран, показывают, что более толстые мембраны, будь то расположенные в несколько слоев или в один, обладают лучшей барьерной функцией и дольше сохраняются в тканях, медленно разлагаясь и способствуя улучшенной оссификации костного дефекта [114, 162, 165].

Хотя объяснить это открытие до сих пор не удалось, предполагается, что значительное увеличение толщины мембраны и долговечности приводит к увеличению ангиогенеза и клеточной популяции коллагенового матрикса, обуславливая пролиферацию, дифференцировку клеток и активную оссификацию [134].

В последнее время включение факторов роста и дифференциации в мембрану вызывают пристальный интерес исследователей. Существует достаточно доказательств того, что определенные факторы роста и аналогичные медиаторы могут влиять на регенерацию многих тканей, в том числе на регенерацию костей. Примером является разработка комбинированных мембран, которые могут контролировать высвобождение трансформирующего фактора роста ($\text{TGF-}\beta$) [192].

Местное введение различных факторов роста, включая тромбоцитарные факторы роста (PDGF) и костные морфогенетические белки, которые обладают остеоиндуктивными свойствами, уже успешно применяется в стоматологии. Эти вещества способны дополнительно стимулировать миграцию, пролиферацию и дифференциацию клеток. Многочисленные исследования, проведенные *in vitro*, на животных моделях и с участием людей, подтвердили преимущества использования этих факторов в сочетании с коллагеновыми мембранами [174]. Такие инновационные подходы могут значительно улучшить результаты направленной регенерации костной ткани без существенного увеличения затрат.

В связи с низкими механическими свойствами современных биорезорбируемых полимеров была разработана новая биорезорбируемая

мембрана на основе полилактида (PLA), армированного магнием, для использования в критических дефектах при НКР. Мембрана PLA-FAZ91 была изготовлена путем объединения двух мембран PLA с сердечником из магниевых сплава AZ91 (FAZ91) с фторидным покрытием путем горячего прессования. В качестве контрольной группы использовалась комбинированная двухслойная мембрана PLA. Было проведено испытание на трехточечный изгиб для сравнения их максимальной нагрузки и жесткости [112].

В результате PLA-FAZ91 показала значительно более высокую максимальную нагрузку и жесткость, чем неармированная мембрана PLA. Потеря веса PLA-FAZ91 была намного быстрее, так как FAZ91 показала значительную деградацию и полностью деградировала после 16–20 недель погружения. Деградация оболочки PLA была ускорена FAZ91. Механическое превосходство PLA-FAZ91 над PLA сохранялось в течение как минимум 3 недель во время погружения. pH, концентрация ионов магния и фторида в группе PLA-FAZ91 увеличивались с соответствующей скоростью. Жизнеспособность клеток не была отрицательно затронута добавлением FAZ91 к PLA. Таким образом, биорезорбируемая армированная магнием мембрана PLA имеет потенциал для использования в качестве хорошей альтернативы чистой мембране PLA в НКР [112].

Синтетические и природные биоматериалы с успехом используются в стоматологии более 20 лет, при этом их механические свойства и скорость биodeградации продолжают совершенствоваться [3, 20].

Несмотря на то, что поиски улучшенных барьерных мембран продолжаются, на данный момент биосовместимость, биodeградируемость и низкая иммуногенность коллагеновых мембран делают их перспективными для использования не только в фармацевтической и биотехнологической сферах, но и при направленной костной регенерации в стоматологической практике [35, 41, 57].

1.3 Клиническое применение коллагеновых резорбируемых мембран в стоматологической практике

Коллагеновые резорбируемые мембраны нашли широкое применение в стоматологии, особенно в области НКР. Их уникальные свойства, такие как биосовместимость, управляемая резорбция, и способность поддерживать пространство для регенерации, делают их предпочтительным выбором в ряде клинических ситуаций. В данной главе мы рассмотрим показания к применению коллагеновых мембран в зависимости от их характеристик, таких как жесткость, биодеструкция, гидрофильность и другие параметры [7, 9, 10].

Жесткость коллагеновой мембраны является одним из ключевых факторов, определяющих её выбор для конкретной клинической ситуации. Жесткость мембраны влияет на её способность поддерживать пространство для регенерации, предотвращая коллапс мягких тканей в зоне дефекта. Мембраны с высокой жесткостью применяются в ситуациях, где требуется значительная механическая поддержка, например, при больших костных дефектах или при необходимости длительного поддержания объема кости до завершения процесса регенерации. Эти мембраны способны выдерживать нагрузки и поддерживать стабильность области регенерации, что критически важно при установке дентальных имплантатов. Примером таких ситуаций может быть реконструкция альвеолярного гребня после удаления нескольких зубов или травмы челюсти [18].

Мембраны средней жесткости часто используются при менее значительных дефектах, где требуется определенная поддержка тканей, но чрезмерная жесткость может затруднять адаптацию мембраны к анатомическим контурам области дефекта. Эти мембраны обеспечивают баланс между необходимой поддержкой и адаптивностью, что делает их универсальным выбором для большинства процедур направленной костной регенерации [26, 31].

Мембраны с низкой жесткостью применяются в случаях, где важна высокая адаптивность мембраны к форме дефекта, например, при минимально инвазивных

процедурах или небольших дефектах. Эти мембраны легче адаптируются к сложным анатомическим поверхностям, что снижает риск образования складок и улучшает их интеграцию с окружающими тканями [94, 117].

Биодеструкция мембраны, или её способность к резорбции, играет важную роль в планировании лечения, так как определяет продолжительность поддержания барьерной функции мембраны. Этот параметр тесно связан с процессом регенерации тканей и должен быть тщательно подобран в зависимости от клинической ситуации. Мембраны с медленной резорбцией предпочтительны в ситуациях, где необходима продолжительная защита и поддержание пространства для регенерации. Эти мембраны подходят для сложных случаев, таких как лечение значительных костных дефектов или применение в сочетании с костными заменителями, где процесс заживления может затянуться на несколько месяцев. Они обеспечивают длительное сохранение барьерной функции, предотвращая проникновение мягких тканей в область костной регенерации. Мембраны с умеренной скоростью резорбции применяются в стандартных ситуациях, когда требуется умеренная продолжительность барьерной функции. Они обеспечивают достаточное время для начала и поддержания процесса регенерации, но разрушаются до завершения длительного периода восстановления. Эти мембраны находят применение при имплантации зубов, где важен баланс между поддержкой и постепенным удалением мембраны по мере завершения процесса заживления [8, 39, 123].

Быстрорезорбирующиеся мембраны применяются в случаях, когда процесс заживления проходит быстро, и нет необходимости в длительной поддержке барьерной функции. Они используются при небольших дефектах или в комбинации с методами, ускоряющими регенерацию тканей. Быстрая резорбция мембраны предотвращает возможность её воздействия на окружающие ткани после завершения процесса регенерации, минимизируя риск осложнений [108].

Гидрофильность мембраны, или её способность к взаимодействию с жидкостями, является важным параметром, влияющим на интеграцию мембраны с

тканями и её способность обеспечивать равномерное распределение клеток и факторов роста по поверхности [94].

Мембраны с высокой гидрофильностью способствуют улучшенному взаимодействию с биологическими жидкостями и тканями, что ускоряет адгезию клеток и процесс регенерации. Эти мембраны особенно эффективны в лечении влажных ран и используются в ситуациях, где важно быстрое начало заживления. Их применение оправдано при пародонтальных вмешательствах и направленной костной регенерации, особенно в условиях, требующих быстрого контакта с кровью и другими биологическими жидкостями [56].

Мембраны с умеренной гидрофильностью обеспечивают оптимальный баланс между взаимодействием с жидкостями и сохранением своих структурных характеристик. Эти мембраны хорошо подходят для большинства стандартных случаев НКР, где важно, чтобы мембрана сохраняла свою целостность и поддерживала процесс регенерации в течение необходимого времени [26].

Гидрофобные мембраны используются реже, однако они могут быть полезны в специфических клинических ситуациях, таких как предотвращение чрезмерной адгезии или контроль распределения жидкости. Эти мембраны используются при работе в сухих полостях или в случаях, где важно минимизировать контакт мембраны с жидкостью для предотвращения её преждевременной резорбции [44].

Помимо указанных выше характеристик, на выбор коллагеновых мембран могут влиять и другие параметры, такие как толщина мембраны, её пористость и состав. Эти характеристики могут определять, как мембрана будет взаимодействовать с клетками и тканями, и как долго она сможет выполнять свою барьерную функцию. Более толстые мембраны могут обеспечивать лучшую механическую поддержку и дольше сохранять барьерную функцию, однако они могут быть сложнее в адаптации и интеграции с окружающими тканями. Тонкие мембраны, напротив, легче адаптируются к анатомическим особенностям, но быстрее резорбируются [18, 45, 156].

Мембраны с высокой пористостью способствуют лучшему проникновению клеток и факторов роста, ускоряя процесс регенерации. Однако чрезмерная пористость может ослаблять механическую прочность мембраны, что следует учитывать при выборе для сложных клинических случаев [110].

В составе коллагеновых мембран могут использоваться дополнительные компоненты, такие как гидроксиапатит или другие биоматериалы, что может улучшить их остеоинтеграционные свойства. Эти комбинированные мембраны могут использоваться в случаях, где требуется не только барьерная функция, но и активное участие мембраны в процессе костной регенерации [26].

Коллагеновые резорбируемые мембраны представляют собой multifunctional инструменты в арсенале стоматологов, позволяя адаптировать лечение под индивидуальные потребности пациента. Выбор мембраны должен основываться на тщательной оценке клинической ситуации, включая характеристики дефекта, требования к продолжительности барьерной функции и ожидаемую скорость регенерации. Гибкость в выборе мембраны в зависимости от её жесткости, биодеструкции, гидрофильности и других характеристик позволяет обеспечить оптимальные условия для заживления и улучшить клинические исходы при проведении направленной костной регенерации [58].

Рассмотрим некоторые клинические примеры применения коллагеновых резорбируемых мембран в стоматологической практике. Научное исследование Fahimipour, F., Bastami, F. et al. (2020) включало в себя оценку эффективности использования коллагеновых резорбируемых мембран в НКР на основе биохимических маркеров, таких как уровень лактатдегидрогеназы (ЛДГ). В исследовании участвовало 60 пациентов, которые были разделены на две группы. Первая группа использовала коллагеновые мембраны, вторая — синтетические аналоги. Исследование проводилось в течение шести месяцев с регулярной оценкой уровня ЛДГ в регенерируемых тканях, что позволяло оценить активность клеток и интенсивность процесса заживления [121].

Пациенты, использовавшие коллагеновые мембраны, продемонстрировали значительное повышение уровня ЛДГ в первые две недели после операции, что свидетельствовало о более активной регенерации костной ткани по сравнению с группой, использовавшей синтетические мембраны. К третьему месяцу уровень ЛДГ начал снижаться, что указывало на завершение активной фазы заживления. Конечные результаты показали, что коллагеновые мембраны способствуют более успешной и быстрой регенерации костной ткани [121].

Исследование Haghghat A., Shakeri S., Mehdikhani M. et al. (2019) было направлено на изучение субъективного восприятия пациентами процесса заживления после проведения направленной костной регенерации с использованием коллагеновых мембран. В исследовании приняли участие 80 пациентов, которым проводили оценку болевых ощущений с помощью визуальной аналоговой шкалы (ВАШ) на разных этапах послеоперационного периода: на первый, третий и седьмой дни, а также на вторую и четвертую недели [132].

Результаты исследования показали, что пациенты, у которых использовались коллагеновые мембраны, отметили значительное снижение уровня болевых ощущений по сравнению с контрольной группой. Показатели ВАШ были значительно ниже в течение всего периода наблюдения, что свидетельствует о лучшем восприятии процесса заживления и меньшем уровне дискомфорта. Эти данные подтверждают, что коллагеновые мембраны способствуют улучшению субъективного состояния пациентов в послеоперационный период [132].

Зарубежные авторы Kim E.V., Petronyuk Y.S. et al. (2021) провели рандомизированное контролируемое исследование, которое включало 100 пациентов с альвеолярными дефектами, возникшими после удаления зубов. Основной целью исследования была оценка эффективности применения коллагеновых мембран для восстановления альвеолярного гребня. Оценка проводилась с использованием рентгенологических методов (таких как денситометрия и компьютерная томография), а также биохимических маркеров (уровень ЛДГ) и субъективных показателей ВАШ [145].

Результаты показали, что пациенты, использовавшие коллагеновые мембраны, продемонстрировали значительное улучшение объема и плотности костной ткани по сравнению с группой контроля. Уровень ЛДГ был значительно выше в группе с коллагеновыми мембранами в первые недели после операции, что свидетельствует о более активном процессе заживления. Показатели ВАШ также были ниже, что указывает на меньшую степень болевых ощущений и лучший субъективный опыт пациентов [145].

По данным авторов Rodríguez, L., Ortega-Martínez, J. et al. (2020) было опубликовано исследование, которое проводилось на 150 пациентах, которым была проведена направленная костная регенерация с использованием коллагеновых мембран для подготовки к установке дентальных имплантатов. Пациенты наблюдались в течение пяти лет, что позволило оценить долгосрочные результаты применения коллагеновых мембран. Оценка эффективности включала рентгенологические методы для измерения объема и плотности костной ткани, а также показатели ЛДГ и ВАШ [178].

Результаты исследования показали, что использование коллагеновых мембран приводит к стабильному увеличению объема и плотности костной ткани, обеспечивая высокую долгосрочную стабильность имплантатов. Уровень ЛДГ оставался высоким в течение первых месяцев после операции, что свидетельствовало о продолжающемся активном процессе заживления. Показатели ВАШ также оставались на низком уровне, что указывает на хорошую переносимость и минимальные болевые ощущения у пациентов [178].

Научное исследование под названием "Evaluation of Collagen Membranes in Combination with Bone Substitutes for Guided Bone Regeneration: A Systematic Review and Meta-Analysis," проведенное авторами Duarte P. M., Sanchez M. A. et al. (2018), представляет собой систематический обзор и метаанализ 45 клинических исследований, посвященных оценке эффективности использования коллагеновых мембран в сочетании с костными заменителями для направленной костной регенерации. В исследовании основное внимание уделялось таким показателям,

как объем и плотность вновь образованной костной ткани, уровни ЛДГ, а также субъективные ощущения пациентов, оцененные по ВАШ [113].

Результаты метаанализа показали, что комбинированное использование коллагеновых мембран и костных заменителей значительно улучшает результаты направленной костной регенерации. Мембраны показали способность увеличивать активность клеток, что подтверждалось повышенными уровнями ЛДГ. Также пациенты, использовавшие эти мембраны, отмечали снижение болевых ощущений, что отражалось в низких показателях на ВАШ [113].

Анализ современных исследований демонстрирует, что коллагеновые резорбируемые мембраны занимают важное место в стоматологической практике, особенно в сфере НКР. Эти мембраны показывают высокую эффективность благодаря таким уникальным свойствам, как биосовместимость, управляемая резорбируемость и способность поддерживать структурную целостность тканей в процессе заживления [121, 113, 132, 145, 178].

Таким образом, использование коллагеновых мембран позволяет достигать значительных улучшений в регенерации костной ткани при различных клинических сценариях, таких как восстановление альвеолярного гребня после удаления зубов, подготовка к дентальной имплантации и лечение пародонтальных заболеваний. Важнейшими параметрами, определяющими выбор мембраны в конкретной ситуации, являются её жесткость, скорость биодеструкции и гидрофильность. Эти характеристики позволяют адаптировать применение мембран под индивидуальные потребности пациента, обеспечивая оптимальные условия для регенерации [54].

Объективные методы оценки, такие как уровень ЛДГ, и субъективные методы, включая ВАШ, доказали свою эффективность в мониторинге процесса заживления и оценки клинических исходов. Данные исследований подтверждают, что коллагеновые мембраны способствуют повышению клеточной активности и улучшению субъективного восприятия пациентами послеоперационного периода, что приводит к общему повышению качества лечения [68].

Несмотря на развитие альтернативных технологий, коллагеновые мембраны остаются актуальным и востребованным средством в стоматологии. Их применение значительно расширяет возможности современной стоматологической практики, обеспечивая прогнозируемые и стабильные результаты при проведении зубосохраняющих операций и других вмешательств, связанных с восстановлением костной ткани. В связи с этим можно заключить, что использование коллагеновых резорбируемых мембран представляет собой важное направление в области регенеративной стоматологии, требующее дальнейшего изучения и совершенствования [22, 76, 111].

1.4 Современные рентгенологические методы оценки эффективности остеогенеза послеоперационных дефектов

Восстановление костной ткани после хирургических вмешательств в челюстно-лицевой области представляет собой сложный и многоэтапный процесс, требующий тщательного контроля. Современные рентгенологические методы играют ключевую роль в оценке эффективности остеогенеза, обеспечивая возможность неинвазивного мониторинга процесса восстановления кости, количественного анализа параметров костной ткани и прогнозирования исходов лечения. В этой подглаве рассматриваются современные рентгенологические методы, используемые для оценки остеогенеза в послеоперационных дефектах, включая денситометрию, трёхмерную компьютерную томографию (3D-КТ), применение искусственного интеллекта (ИИ) для анализа объема костной ткани, а также другие методики, используемые в клинической практике [13, 30].

Денситометрия (от лат. *densitas* — плотность) является одним из наиболее распространённых методов, применяемых для количественного измерения плотности костной ткани. Этот метод позволяет проводить мониторинг восстановления костной структуры и её минерализации после хирургических вмешательств. Основной принцип денситометрии основан на измерении плотности

минералов в кости (Bone Mineral Density, BMD) с использованием рентгеновского излучения низкой интенсивности [48, 151, 186].

Метод денситометрии, чаще всего реализуемый с использованием двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DXA), отличается высокой точностью и воспроизводимостью. DXA позволяет количественно оценить плотность костной ткани в различных областях скелета, включая челюстно-лицевую область, что важно для диагностики остеопороза, оценки риска переломов и контроля эффективности лечения в процессе остеогенеза. Этот метод обладает высокой чувствительностью к изменениям плотности костной ткани, что делает его незаменимым инструментом для мониторинга процесса заживления после костной пластики или имплантации [48, 151, 186].

Денситометрия активно используется в стоматологии для оценки эффективности НКР. В исследовании, проведенном Марковым А.Д. и соавторами (2019), денситометрия была применена для оценки восстановления костной ткани после имплантации зубов с использованием коллагеновых мембран. Результаты показали, что денситометрия эффективно выявляет ранние изменения в плотности костной ткани, что имеет критическое значение для своевременной корректировки лечебного протокола и предотвращения возможных осложнений. Денситометрия также позволяет отслеживать динамику изменений плотности костной ткани на протяжении всего периода регенерации, что даёт возможность объективно оценить эффективность применяемых методик [33, 151, 186].

В исследовании Akhlaghi, F., Hesami, N. et. al. (2019) денситометрия использовалась для мониторинга плотности костной ткани у пациентов после проведения направленной костной регенерации с использованием синтетических и коллагеновых мембран. Результаты показали, что пациенты, которым применялись коллагеновые мембраны, имели более высокий уровень плотности костной ткани через 6 месяцев после операции, что подтверждает высокую эффективность этих мембран в стимулировании остеогенеза [83].

Трёхмерная компьютерная томография (3D-КТ) является одним из наиболее информативных и широко применяемых методов визуализации в стоматологической практике. Этот метод позволяет получать высококачественные трёхмерные изображения костной ткани с высоким разрешением, что даёт возможность не только визуализировать состояние костной структуры, но и проводить её количественный анализ. 3D-КТ играет ключевую роль в диагностике и планировании хирургических вмешательств, а также в оценке эффективности остеогенеза [104].

Метод 3D-КТ основывается на использовании рентгеновского излучения, которое проходит через тело пациента и регистрируется детекторами, создавая подробные слои изображения костной структуры. Эти изображения затем обрабатываются компьютером, что позволяет воссоздать трёхмерную модель исследуемой области. Одним из ключевых преимуществ 3D-КТ является возможность оценки объема костной ткани, плотности кости, а также выявления микроархитектурных изменений, что имеет большое значение для оценки состояния и прогнозирования исходов лечения [165].

3D-КТ активно используется в стоматологии для планирования имплантации, оценки состояния альвеолярного гребня, а также для мониторинга процессов остеогенеза. В исследовании Berton, F. Porrelli, D. et. al. (2019), 3D-КТ использовалась для оценки объема и плотности костной ткани у пациентов после установки дентальных имплантатов. Авторы отметили, что применение 3D-КТ позволило выявить значительные изменения в объеме костной ткани, что подтверждало успешность направленной костной регенерации. Этот метод также позволил более точно оценить пространственное расположение имплантатов относительно анатомических структур, что имеет решающее значение для планирования последующих этапов лечения [96].

В исследовании Maraghelli D., Pietragalla M. et al. (2022) проводилось сравнение эффективности различных типов мембран для направленной костной регенерации с помощью 3D-КТ. Результаты показали, что использование

коллагеновых мембран способствовало лучшему восстановлению объема и плотности костной ткани по сравнению с другими типами мембран. 3D-КТ позволила точно измерить объем новообразованной кости, что подтвердило высокую эффективность данного метода для мониторинга остеогенеза [196].

Применение искусственного ИИ в анализе объема костной ткани является инновационным инструментом, который находит всё большее применение в медицине, включая стоматологическую практику. Применение ИИ в анализе рентгенологических изображений позволяет автоматизировать процесс диагностики и значительно повысить точность оценки состояния костной ткани. Особенно актуальным является использование ИИ для оценки объема костной ткани после проведения направленной костной регенерации. ИИ, основанный на методах глубокого обучения и нейронных сетях, способен анализировать большие массивы данных и автоматически сегментировать костные структуры на рентгенологических изображениях. Это позволяет значительно сократить время анализа данных и повысить точность диагностики. Использование ИИ для оценки объема костной ткани обеспечивает высокую точность измерений и воспроизводимость результатов, что важно для клинической практики [75].

Клиническое применение ИИ в стоматологии активно используется для анализа данных, полученных с помощью 3D-КТ, МРТ и других рентгенологических методов. В исследовании Шаниной А.Ю. (2023), ИИ использовался для автоматической сегментации костной ткани на трёхмерных изображениях и оценки её объема после проведения направленной костной регенерации. Авторы отметили, что применение ИИ позволило значительно ускорить процесс анализа данных и получить более точные результаты по сравнению с традиционными методами [75].

В исследовании Fahimipour, F., Bastami, F. et al. (2020), ИИ был использован для автоматизированного анализа рентгенологических изображений пациентов, проходивших лечение с использованием направленной костной регенерации. Результаты показали, что применение ИИ значительно улучшило точность оценки

объема костной ткани и позволило более точно прогнозировать исходы лечения [121].

В дополнение к денситометрии, 3D-КТ и применению ИИ, существует ряд других рентгенологических методов, которые используются для оценки остеогенеза в стоматологической практике. Микро-КТ представляет собой методику, которая позволяет создавать трёхмерные изображения костной ткани с высоким разрешением на микроуровне. Этот метод в основном используется в экспериментальных исследованиях для анализа микроархитектуры костной ткани и оценки качества вновь образованной кости. Примером может служить исследование Kim E.V., Petronyuk Y.S. et al. (2021), в котором микро-КТ использовалась для оценки остеогенеза в экспериментальных моделях с применением различных мембран [145].

Ортопантомография представляет собой панорамный рентгенологический метод, который используется для получения изображения всей челюстно-лицевой области. Хотя этот метод не предоставляет трёхмерной информации, он широко используется для начальной оценки состояния костной ткани и контроля за процессом остеогенеза. В исследовании Kunz A., Stellzig-Eisenhauer F. et al. (2020), ОПТГ использовалась для оценки состояния альвеолярного гребня после установки имплантатов, что позволило выявить изменения в структуре костной ткани на ранних стадиях [150].

Магнитно-резонансная томография используется в стоматологии для оценки мягкотканевых структур, а также для оценки состояния костной ткани в случаях, где необходимо минимизировать использование ионизирующего излучения. МРТ позволяет получить детализированное изображение сосудистых компонентов и мягких тканей вокруг зоны остеогенеза, что может быть полезно при оценке состояния окружающих тканей после костной пластики или имплантации [191].

Анализ современных научных исследований показывает, что рентгенологические методы, такие как денситометрия, 3D-КТ и применение ИИ, являются ключевыми инструментами для оценки эффективности остеогенеза

послеоперационных дефектов в стоматологии. Эти методы позволяют получать не только качественные, но и количественные данные, что существенно улучшает точность диагностики и повышает эффективность лечения [13, 75, 121, 145, 150, 191].

Исходя из вышесказанного, можно заключить, что современные рентгенологические методы, включая денситометрию, трёхмерную компьютерную томографию и применение ИИ, являются неотъемлемой частью диагностики и мониторинга остеогенеза в стоматологической практике. Эти методы обеспечивают высокую точность и воспроизводимость данных, что играет ключевую роль в прогнозировании результатов лечения и оптимизации терапевтических стратегий. Интеграция таких технологий в рутинную клиническую практику значительно улучшает качество диагностики и повышает эффективность стоматологического лечения, особенно в контексте направленной костной регенерации [30, 33].

Заключение

Анализ современной научной литературы и обобщение результатов клинических исследований позволяют заключить, что, несмотря на стремительное развитие клеточных технологий, биоинженерии и цифровых подходов в стоматологии, применение резорбируемых барьерных мембран в целях направленной тканевой регенерации (НТР) остаётся актуальным и клинически востребованным направлением. Эти материалы прочно заняли своё место в арсенале средств реконструктивной стоматологии, предоставляя широкие возможности для восстановления как твёрдых, так и мягких тканей в условиях различной степени сложности клинической ситуации (Alqahtani et al., 2023; Степанов А.Г. и др., 2020).

Современные биорезорбируемые мембраны, изготовленные на основе коллагена, фиброина, полилактида и других биосовместимых соединений,

демонстрируют целый ряд преимуществ, обуславливающих их широкое применение в хирургической стоматологии. К числу наиболее значимых характеристик относятся высокая биосовместимость, управляемая скорость деградации, а также способность обеспечивать изолированное пространство для тканевой регенерации без необходимости повторного оперативного вмешательства для удаления материала (Larsson & Dahlin, 2017; Ломакин М.Ю. и др., 2020). Эти свойства обуславливают стабильные и воспроизводимые клинические результаты, что подтверждается многочисленными многоцентровыми исследованиями и метаанализами (Xue et al., 2021; Caballé-Serrano et al., 2020).

Одним из ключевых факторов, определяющих клиническую ценность резорбируемых мембран, является их технологическое и конструктивное разнообразие. Благодаря достижениям в области нанотехнологий, биоматериаловедения и инженерии тканей, стало возможным создавать мембраны с заданными физико-механическими, резорбционными и биологическими параметрами. Это обеспечивает более точное соответствие свойств мембраны конкретным клиническим задачам (Lee et al., 2023; Иванов С.Ю. и др., 2021). Например, мембраны с выраженной жёсткостью и замедленной резорбцией предпочтительны для восстановления крупных костных дефектов, где требуется длительная пространственная стабилизация, тогда как более мягкие и быстро резорбирующиеся варианты показаны при коррекции ограниченных по объёму дефектов или в условиях низкой нагрузки.

Тем не менее, несмотря на достигнутые успехи, остаются нерешёнными вопросы, связанные с объективизацией и стандартизацией применения резорбируемых мембран. На сегодняшний день отсутствуют унифицированные клинические протоколы, систематизирующие выбор мембраны с учётом как индивидуальных особенностей пациента (возраст, сопутствующие заболевания, тип костного дефекта), так и характеристик конкретного материала (толщина, пористость, степень гидрофильности, наличие функциональных покрытий) (Амхадова М.А. и др., 2023; Pouroutzidou et al., 2022). Это обстоятельство

затрудняет принятие обоснованных клинических решений и требует от специалиста высокой степени компетентности, а также глубокого понимания принципов тканевой инженерии.

Учитывая указанные проблемы, целью настоящего исследования стало изучение клинической эффективности применения различных типов резорбируемых мембран в хирургической стоматологии. Основное внимание было сосредоточено на определении показаний к использованию тех или иных мембран в зависимости от их физических, механических и биологических свойств, а также на формулировке критериев, позволяющих осуществлять рациональный выбор материалов в рамках индивидуализированного терапевтического подхода.

Таким образом, несмотря на наличие большого ассортимента резорбируемых барьерных конструкций, эффективное, объективное и научно обоснованное применение этих материалов остаётся приоритетной задачей современной стоматологической науки и практики. Решение данной задачи требует дальнейших исследований, направленных на разработку алгоритмов клинического выбора мембран, их оптимизации с учётом современных биоинженерных решений и интеграции в систему клинических рекомендаций.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для достижения поставленной цели и решения исследовательских задач был разработан комплексный дизайн исследования, включающий теоретические, лабораторно-экспериментальные, доклинические и клинические этапы. В ходе работы реализован следующий алгоритм научного поиска и верификации:

- проведён аналитический обзор отечественной и зарубежной научной литературы с целью выявления наиболее применяемых резорбируемых мембран в хирургической стоматологии, в частности при проведении зубосохраняющих вмешательств и направленной костной регенерации (НКР). Особое внимание уделялось материалам, получившим широкое клиническое признание и подтверждённым терапевтическим эффектом в реконструктивной стоматологии;
- выполнены сравнительные лабораторные исследования физико-механических характеристик биорезорбируемых мембран, применяемых в тканевой инженерии, включая: коллагеновую мембрану «Фибрасофт», бесколлагеновую мембрану «Фибрасофт» и коллагеновую мембрану «Bio-Gide».
- проведена доклиническая экспериментальная оценка биосовместимости и остеопластических свойств отечественных мембран (коллагеновой и бесколлагеновой «Фибрасофт») в условиях *in vivo* на лабораторных животных. Дополнительно исследовались показатели набухания, скорости биodeградации и способность поддерживать остеогенную дифференцировку мезенхимальных стромальных клеток костного мозга (МСК КМ) донора в экспериментальных моделях *in vitro*.
- проведено клиническое исследование, направленное на подтверждение эффективности применения отечественных биорезорбируемых мембран «Фибрасофт» в составе комплексной терапии пациентов с послеоперационными дефектами челюстей при осуществлении зубосохраняющих хирургических вмешательств.

Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

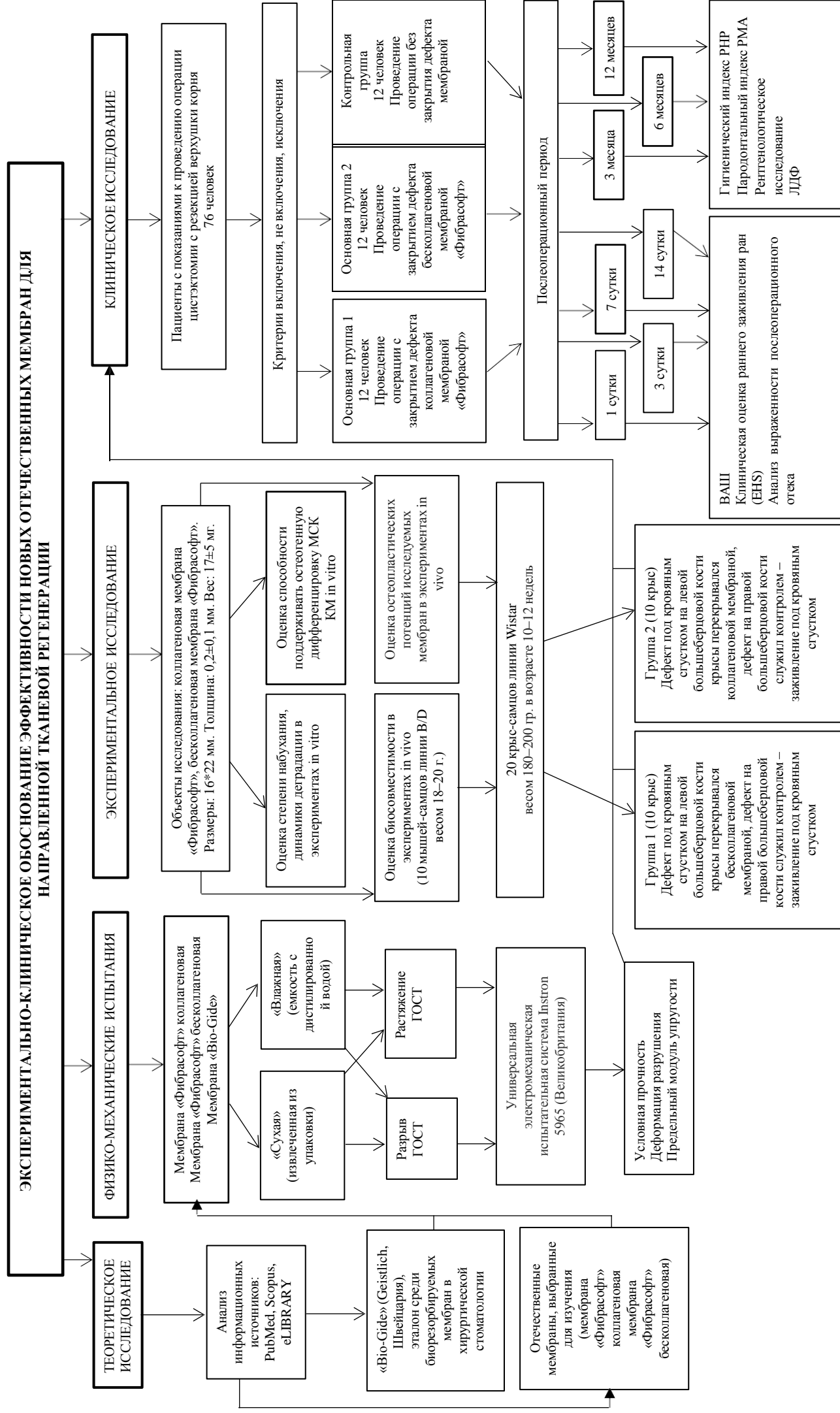


Рисунок 1 – Дизайн экспериментально-клинических исследований

С целью выявления наиболее распространённых типов барьерных мембран, применяемых в хирургической стоматологии, в частности при зубосохраняющих операциях и методике направленной костной регенерации (НКР), был проведён систематический информационно-аналитический поиск в ведущих международных и отечественных научно-медицинских базах данных — PubMed, Scopus и eLIBRARY — за период с 2020 года. Поиск осуществлялся с использованием ключевых слов: «*guided bone regeneration*», «*resorbable membrane*», «*electrospinning*», а также их русскоязычных эквивалентов. В результате было проанализировано 319 публикаций, включая 193 зарубежных и 126 российских источников.

Результаты аналитического обзора показали, что наибольшее распространение в современной стоматологической практике получили биорезорбируемые коллагеновые мембраны, отличающиеся высокой клинической эффективностью и биосовместимостью. Среди них лидирующую позицию занимает мембрана Bio-Gide® (Geistlich Pharma, Швейцария), широко применяемая как в стоматологической имплантологии, так и при комплексной реконструкции альвеолярного отростка. Высокая востребованность данного продукта обусловлена его подтверждёнными эксплуатационными и биологическими характеристиками, включая прочность, пористость, способность к направленному биодеградированию и отсутствие иммуногенных эффектов. Эти данные подтверждаются результатами многочисленных клинических, гистологических и токсикологических исследований.

Коллагеновые мембраны, производимые из природных биоматериалов (обычно бычий или свиной коллаген), обладают рядом важных преимуществ: выраженной прочностью на растяжение, эластичностью, адаптивностью к анатомическим контурам дефекта и высокой тканевой интеграцией. Однако, ограничивающим фактором их применения является ускоренная резорбция, что может снижать эффективность регенерации в случаях обширных или сложных дефектов, требующих продолжительной пространственной стабилизации

В условиях современных логистических и экономических ограничений, связанных с доступом к импортной продукции, особую актуальность приобрёл поиск и внедрение высокотехнологичных отечественных аналогов. Одной из таких разработок является резорбируемая барьерная мембрана, созданная компанией ООО «Фибрасофт» в 2016 году. Мембрана производится по технологии электроспиннинга, что позволяет формировать ультратонкие волокна с высокой удельной площадью поверхности и контролируемой структурой. Продукт представлен в двух модификациях:

- коллагеновая мембрана, содержащая нити полилактида (для повышения гидрофильности) и фиброина шёлка (для придания эластичности и прочности);
- бесколлагеновая мембрана, состоящая из комбинации фиброина шёлка и полилактида, и обладающая аналогичными функциональными свойствами.

Экспериментальные и клинические испытания, проведённые в 2020 году под руководством Степанова А.Г., Апресяна С.В. и соавторов, подтвердили биологическую безопасность и эффективность отечественных мембран. Авторы выявили их химическую стабильность, отсутствие сенсibiliзирующего действия, а также способность к биоинтеграции и постепенной биодеградации в тканях организма без индукции воспалительных реакций. Гистологический анализ показал наличие остеогенного потенциала, реализующегося в активации пролиферации и дифференцировки остеогенных клеток в зоне имплантации (Степанов и др., 2020).

Вместе с тем, проведённый анализ литературных источников показал отсутствие достаточных данных о физико-механических характеристиках указанных мембран, таких как предел прочности, эластичность, скорость деградации, набухаемость и гидроскопичность. Также не представлены объективные критерии дифференцированного выбора между коллагеновой и бесколлагеновой модификациями в зависимости от клинической ситуации.

Указанные пробелы и неопределённости в научной и клинической информации послужили основанием для формирования задач настоящего исследования, направленного на комплексную сравнительную оценку

структурных, физико-химических и биологических характеристик отечественных биорезорбируемых мембран, а также на разработку обоснованных рекомендаций по их рациональному применению в хирургической стоматологии.

2.1 Характеристика материалов, применяемых в исследовании

Барьерная резорбируемая мембрана, выпускаемая под торговым наименованием «Фибрасофт» и соответствующая техническим условиям ТУ 32.50.50-001-16046411-2017, разработана для применения в технологиях направленной тканевой регенерации (НТР). Изготовление изделия осуществляется методом электростатического формования (электроспиннинга), что обеспечивает формирование ультратонких волокон и высокую удельную поверхность материала. Мембрана предназначена для реализации барьерной функции: она эффективно препятствует миграции эпителиальных и соединительнотканых клеток в зону остеогенеза, обеспечивая тем самым изолированное пространство, необходимое для формирования костного матрикса.

Разработка принадлежит российскому производителю — ООО «Фибрасофт», на продукцию которого выдано регистрационное удостоверение РЗН №2020/9593 от 03.02.2020 года. Мембрана выпускается в двух модификациях: коллагеновой и бесколлагеновой, что позволяет учитывать особенности клинической ситуации и предпочтения врача.

Коллагеновая версия содержит коллаген I типа животного происхождения (50%), полученный из ахиллова сухожилия крупного рогатого скота, в сочетании с фиброином шёлка (25%) и полилактидом (25%). Такое композиционное строение придаёт материалу выраженные эластические свойства, а также улучшает его гидрофильность и резорбционные характеристики. В бесколлагеновом варианте мембраны основными структурными компонентами выступают фиброин шелка и полилактид в равных пропорциях, что обеспечивает достаточную гибкость и прочность при полном отсутствии коллагеновой фазы (Рисунок 2).



Рисунок 2 – Коллагеновая мембрана «Фибрасофт»

Бесколлагеновая модификация барьерной мембраны торговой марки «Фибрасофт» представляет собой композитный наноструктурированный материал, выполненный в виде эластичной пластины с равномерно гладкой поверхностью с обеих сторон (Рисунок 3). Изделие характеризуется белым цветом и волокнистой текстурой, обеспечивающей его адаптивность к анатомическим контурам операционного поля. Структура мембраны формируется методом электроспиннинга, что позволяет получать однородное волокно с наноразмерными характеристиками и высокой площадью межфазного взаимодействия, критически важной для регенеративных процессов.

Материал композиционно состоит из двух биосовместимых полимеров в равных соотношениях:

- фиброин шелка — 50%,
- полилактид (PLA) — 50%.

Фиброин, представляющий собой структурный белок, извлечённый из коконов шелкопряда *Bombyx mori*, придаёт мембране эластичность, мягкость и устойчивость к растяжению, а также обладает биологической активностью, способствующей клеточной адгезии и миграции. Полилактид, в свою очередь,

выполняет роль пространственного стабилизатора, обеспечивая формуустойчивость и контролируемую биodeградацию материала в физиологических условиях.

Благодаря сбалансированной комбинации указанных компонентов, бесколлагеновая мембрана «Фибрасофт» обладает комплексом свойств, необходимых для обеспечения эффективной направленной регенерации тканей: биосовместимость, отсутствие иммуногенности, механическая прочность, способность к биоразложению и постепенному замещению регенераторными тканями. Конструкция мембраны способствует изоляции зоны костного дефекта от окружающих мягких тканей, предотвращая их прорастание и создавая благоприятные условия для остеогенеза.



Рисунок 3 – Бесколлагеновая мембрана «Фибрасофт»

С точки зрения морфологии обе разновидности представляют собой плоские, гибкие пластины волокнистой структуры с однородной, гладкой поверхностью, окрашенной в белый цвет. Структурная организация материала обеспечивает высокую степень адаптации к рельефу раневой поверхности и анатомическим особенностям области имплантации. Благодаря электроспиннинговой технологии

полученные волокна обладают диаметром в нанометровом диапазоне, что способствует клеточной адгезии и ускоряет процессы регенерации.

Мембраны «Фибрасофт» демонстрируют высокий уровень биосовместимости, что позволяет минимизировать риск развития воспалительных реакций и иммунного отторжения. Материал полностью биodeградируем и не требует хирургического удаления, распадаясь на нетоксичные метаболиты в течение времени, достаточного для завершения остеогенеза. Дополнительно изделия характеризуются стабильными механическими свойствами, включая прочность на растяжение, устойчивость к разрыву и стабильность при контакте с биологическими жидкостями, что обеспечивает их функциональную надёжность в условиях клинического применения.

Таким образом, мембраны «Фибрасофт» могут рассматриваться как эффективные барьерные конструкции в составе комплексных протоколов направленной костной регенерации, особенно в условиях ограниченного доступа к импортным материалам и необходимости использования отечественных разработок, соответствующих международным стандартам качества.

Двухслойная биорезорбируемая мембрана, выпускаемая под торговым наименованием «Bio-Gide», представляет собой современный барьерный материал, предназначенный для использования в процедурах направленной костной и тканевой регенерации (Рисунок 4).



Рисунок 4 – Коллагеновая мембрана «Bio-Gide»

Мембрана изготавливается на основе коллагена I и III типов, полученного из соединительной ткани свиней и прошедшего высокоуровневую очистку. При производстве не применяются процессы поперечного сшивания (cross-linking), что обеспечивает сохранение природной структуры белка, улучшает биосовместимость материала и снижает риск воспалительной реакции в зоне имплантации.

Мембрана «Bio-Gide» характеризуется двуслойной структурой, каждая сторона которой выполняет строго определённую функцию: гладкая, плотно упакованная поверхность препятствует миграции эпителиальных клеток и инвазии мягких тканей, а рыхлая, пористая сторона способствует пролиферации и прикреплению остеогенных клеток, а также ангиогенезу, что способствует ускоренной регенерации тканей. Такой подход обеспечивает селективную клеточную проницаемость и способствует формированию благоприятной среды для восстановления костной структуры.

Материал обладает высокой степенью биологической инертности, полной резорбируемостью и не требует удаления после завершения регенеративных процессов. Период деградации мембраны составляет, как правило, от 4 до 6 месяцев, что соответствует срокам остеогенеза и позволяет сохранить барьерную функцию на всём протяжении регенерации.

Юридическое и медицинское использование изделия на территории Российской Федерации подтверждено регистрационным удостоверением ФСЗ № 2009/04748 от 14 июля 2009 года, а также удостоверением РЗН № 2020/11743 от 17 августа 2020 года. Эти документы свидетельствуют о соответствии продукции требованиям национального законодательства в сфере медицинских изделий и подтверждают её безопасность и клиническую эффективность.

Благодаря высокому качеству мембрана «Bio-Gide» широко применяется в стоматологической имплантологии, пародонтологии и челюстно-лицевой хирургии, выступая эталонным образцом в группе резорбируемых коллагеновых мембран.

2.2 Материал и методы физико-механических испытаний

Цель настоящего исследования заключалась в проведении комплексного сравнительного анализа физико-механических параметров биорезорбируемых мембран, применяемых в клинической практике для направленной регенерации тканей в хирургической стоматологии. Основное внимание было сосредоточено на определении таких характеристик, как условная прочность, деформация при разрушении и предельный модуль упругости при воздействии статических нагрузок растягивающего типа. Измерения проводились как в исходном («сухом»), так и в гидратированном («влажном») состоянии образцов, что позволило объективно оценить влияние водной среды на прочностные и упругие свойства исследуемых материалов. Дополнительно была изучена динамика изменения указанных показателей в зависимости от времени, прошедшего после имитации условий имплантации.

Объектами исследования выступали следующие образцы барьерных резорбируемых мембран:

- коллагеновая мембрана «Фибрасофт», содержащая 50% коллагена, выделенного из ахиллова сухожилия крупного рогатого скота, 25% фиброина шелка и 25% полилактида;
- бесколлагеновая мембрана «Фибрасофт», представленная композитом из фиброина шелка (50%) и полилактида (50%);
- мембрана «Bio-Gide» (Geistlich, Швейцария), состоящая из коллагена I и III типов, полученного из свиного дермиса.

Экспериментальная часть работы проводилась с использованием универсальной электромеханической испытательной системы Instron 5965 (Великобритания), оснащённой тензодатчиком с пределом измерения ± 50 Н. Испытания выполнялись в режиме одноосного растяжения с постоянной скоростью раздвижения зажимов, установленной на 10 мм/мин. Для стандартизации методики были использованы образцы прямоугольной формы с размерами 5×25 мм и

расстоянием между захватами 10 мм. Все испытания проводились в лабораторных условиях при температуре $(21 \pm 2)^\circ\text{C}$ и относительной влажности $(40 \pm 10)\%$.

Для каждой мембраны были сформированы две группы образцов:

- сухие образцы — исследуемые непосредственно после вскрытия индивидуальной упаковки;
- влажные образцы — предварительно выдержанные в дистиллированной воде при комнатной температуре в течение одного часа.

Механические испытания проводились до момента полного структурного разрушения материала. На основе анализа полученных нагрузочно-деформационных кривых были рассчитаны следующие параметры:

- условная прочность, определённая на основе максимальной приложенной силы с учётом геометрии и плотности образца;
- деформация разрушения, зафиксированная в момент достижения предельной нагрузки;
- предельный модуль упругости, вычисленный по углу наклона линейного участка кривой в зоне упругих деформаций.

Результаты исследования представляют собой важный вклад в объективную оценку эксплуатационных характеристик барьерных мембран, предназначенных для направленной регенерации тканей, и могут быть использованы при формировании клинических рекомендаций по выбору материала в зависимости от индивидуальных потребностей пациента и условий операционного вмешательства.

2.3 Материал и методы экспериментального исследования

В рамках экспериментального этапа исследования были использованы коммерчески доступные образцы биорезорбируемых барьерных мембран для направленной тканевой регенерации, разработанные отечественным производителем — ООО «Фибрасофт» (Россия). Изделия были представлены в двух вариантах: коллагеновом и бесколлагеновом исполнении. Размеры мембран составляли 16×22 мм, при средней толщине $0,2 \pm 0,1$ мм и массе 17 ± 5 мг. Все

образцы применялись в оригинальном, заводском виде, без проведения дополнительных физико-химических или биологических модификаций, что обеспечивало чистоту эксперимента и соответствие клиническим условиям использования.

Целью настоящего исследования являлась комплексная биомедицинская оценка указанных мембран с применением *in vitro* и *in vivo* моделей, направленная на всесторонний анализ их регенеративного потенциала и клинической применимости в условиях направленной остеогенеза. В соответствии с поставленными задачами были выделены следующие направления экспериментального анализа:

- Оценка биосовместимости коллагеновых и бесколлагеновых мембран в условиях *in vivo* на животных моделях, а также изучение свойств набухания и резорбционной динамики в условиях *in vitro* при различной кислотности среды (pH), с использованием фосфатно-солевого буферного раствора (ФСБ), имитирующего физиологические условия;
- Исследование способности образцов поддерживать остеогенную дифференцировку мезенхимальных стромальных клеток костного мозга (МСК КМ) человека в экспериментах *in vitro*. Для этого проводился анализ экспрессии остеоспецифических маркеров (Runx2, ALP, OCN) на различных этапах индукции, что позволило определить наличие индуктивного воздействия со стороны материалов на остеогенный путь дифференцировки;
- Оценка остеопластического потенциала исследуемых мембран *in vivo*, включающая макроскопическое, гистологическое и морфометрическое изучение регенерации костной ткани в зоне имплантации материала. Особое внимание уделялось взаимодействию мембран с окружающими тканями, формированию костного матрикса и воспалительному ответу.

2.3.1 Оценка биосовместимости исследуемых мембран в экспериментах *in vivo*

Для достижения поставленной цели исследования была сформулирована система взаимосвязанных экспериментальных задач, направленных на комплексную оценку физико-химических и биологических характеристик резорбируемых барьерных мембран, предназначенных для направленной регенерации тканей. Основные этапы исследования включали следующее:

1. Изучение гидрофильных свойств и способности к набуханию двух типов мембран в условиях моделирования физиологической и патологической микросреды. Для этого проводилась оценка изменения массы образцов после 24-часовой инкубации в фосфатно-солевом буферном растворе (ФСБ) с различными показателями кислотности: pH 6,5, имитирующим среду острого или хронического воспаления, и pH 7,37, соответствующим физиологическим параметрам здоровых тканей.

2. Оценка спонтанной деградации мембран во времени при выдержке в растворе ФСБ с указанными уровнями pH. Наблюдение проводилось в динамике на временных интервалах 1, 2, 4 и 8 недель, с фиксацией потери массы образцов как критерия интенсивности деструкции материала под влиянием гидролитических процессов, характерных для биологической среды.

3. Определение степени биосовместимости исследуемых образцов мембран в условиях *in vivo* при их имплантации в подкожную жировую клетчатку лабораторных животных (мыши-самцы линии В/D). Исследование проводилось на сроках 2, 4 и 8 недель, с обязательной морфологической верификацией реакции тканей и оценкой признаков воспаления, интеграции и резорбции материала.

Определение степени набухания мембран для направленной регенерации in vitro.

Для количественной оценки способности мембран к водопоглощению использовалась методика расчёта степени набухания после 24-часовой экспозиции в растворе ФСБ при температуре, соответствующей физиологической (37 °C). Мембраны типоразмера 16×22 мм были предварительно разделены на 6 идентичных фрагментов, каждый из которых помещался в отдельную, предварительно взвешенную криопробирку. Измерения проводились с

использованием высокоточных аналитических весов Mettler AT (Япония). Для повышения достоверности данных каждая серия образцов тестировалась в тройном повторе ($n=3$).

После фиксации исходной массы образцов в сухом состоянии в каждую пробирку добавляли 1 мл ФСБ соответствующего значения pH (6,4 или 7,37), после чего проводилась 24-часовая инкубация в термостате при температуре +37 °C. По завершении экспозиции мембраны извлекались из раствора, осушались фильтровальной бумагой и повторно взвешивались. Все значения фиксировались в лабораторном журнале, а степень набухания рассчитывалась по формуле, учитывающей разницу между массой гидратированного и исходного сухого образца.

Коэффициент степени набухания образца (K) в процентах рассчитывали по формуле:

$$K = \frac{m-M}{m} (\%), (1)$$

где m – вес образца через 24 часа выдержки в растворе ФСБ, M – исходный вес образца мембраны.

Методика исследования спонтанной деградации мембран для направленной регенерации in vitro.

Оценка деградационной устойчивости мембранных материалов проводилась в стерильных условиях с моделированием биологических сред, различающихся по уровню кислотности. Для имитации физиологических и воспалительных условий применялся фосфатно-солевой буфер (ФСБ) с контролируемыми значениями pH 7,37 (норма) и pH 6,5 (соответствующий показателю при острых и хронических воспалительных процессах). Экспозиция образцов проводилась в течение 1, 2, 4 и 8 недель — с целью изучения кинетики деградации во временной динамике.

Подготовка мембран к исследованию проводилась по идентичному протоколу, как и в опытах по оценке степени набухания: каждый образец нарезали на стандартизированные фрагменты и помещали в предварительно промаркированные криопробирки, снабжённые крышками с плотным

прилеганием. Каждая проба представлялась в тройном повторе ($n=3$) для обеспечения статистической достоверности результатов. В каждую пробирку добавляли 1 мл соответствующего буферного раствора, после чего пробирки инкубировали при температуре $+37\text{ }^{\circ}\text{C}$ в лабораторном термостате, строго соблюдая установленные интервалы времени — 1, 2, 4 и 8 недель.

По достижении каждого из контрольных временных интервалов мембраны аккуратно извлекали из раствора, помещали в стерильные чашки Петри, где с помощью фильтровальной бумаги осторожно удаляли избыточную влагу, не нарушая целостности структуры материала. Далее образцы переносили в 24-луночные планшеты (Corning Costar, США), каждая лунка которых предварительно маркировалась в соответствии с номером образца и сроком инкубации. Сушка мембран проводилась в термостате при $+37\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 5 суток, до достижения стабильной массы, что свидетельствовало о полном удалении влаги.

После завершения этапа сушки мембраны повторно взвешивали с использованием аналитических весов высокой точности, а полученные данные регистрировали в лабораторном журнале. Потеря массы образцов за период инкубации служила интегральным показателем степени деградации материала в заданных условиях, отражая его устойчивость к гидролизу и потенциальную продолжительность функционирования в биологической среде.

Показатель потери массы образца (N) в процентах рассчитывали по формуле:

$$N = \frac{M-m}{M} 100 (\%), (2)$$

где M – исходный вес образца мембраны, m – вес образца мембраны после замачивания и высушивания.

Определение степени биосовместимости исследуемых образцов мембран.

Оценка биосовместимости резорбируемых мембран, предназначенных для направленной тканевой регенерации, проводилась с использованием модели подкожной имплантации у лабораторных животных. В качестве биологических объектов использовали мышей-самцов линии В/Д массой 18–20 г,

предоставленных ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий» ФМБА России, филиал «Андреевка».

Содержание животных осуществлялось в условиях специализированного экспериментально-биологического комплекса, оснащённого операционным блоком, манипуляционными помещениями и зонами для раздельного содержания грызунов. Обеспечивались стандартные параметры среды: температура 24 °С, относительная влажность воздуха 50–60%, круглосуточный доступ к воде и корму, а также функционирующая система приточно-вытяжной вентиляции.

Проведение доклинических испытаний осуществлялось в соответствии с международными стандартами этического обращения с лабораторными животными, включая положения Директивы Европейского парламента 2010/63/EU «О защите животных, используемых в научных целях», а также на основании положительного заключения Комиссии по биоэтической экспертизе ФГБУ «НМИЦ радиологии», протокол № 2-Н-00049 от 21.12.2023 г.

Имплантацию осуществляли под комбинированной общей анестезией, включавшей Золетил 100 (30 мг/кг, внутривентрально; Virbac, Франция) и Ксиланит (7,5 мг/кг, внутривентрально; Nita-Farm, Россия). На дорсальной поверхности туловища в межлопаточной области выполнялся поперечный разрез кожного покрова, после чего с помощью анатомического пинцета осуществлялось бережное отслаивание кожи от подлежащих тканей с формированием подкожного ложа. В образованное пространство вводился предварительно увлажнённый физиологическим раствором образец мембраны. Края раны адаптировались при помощи операционного шовного материала, после чего животное возвращалось в клетку под наблюдение до окончания периода восстановления (Рисунок 5).

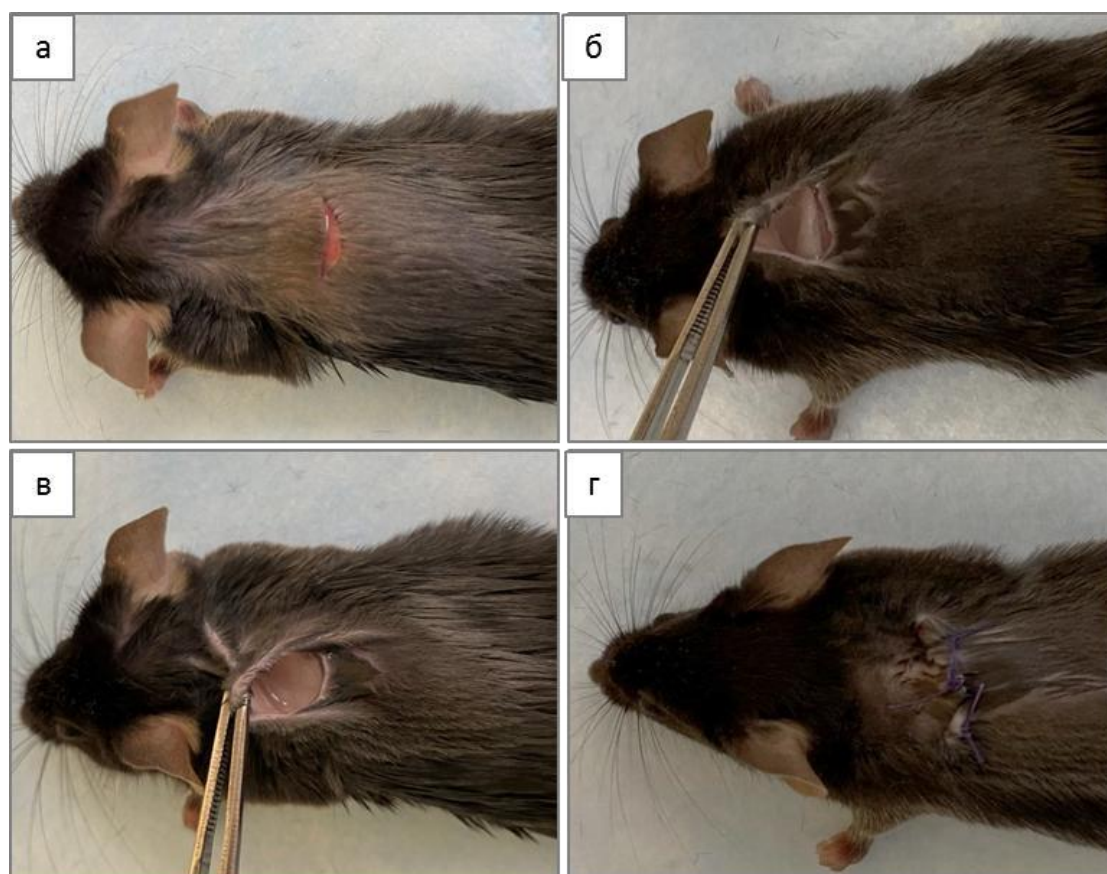


Рисунок 5 – Ход операции для исследования биосовместимости образцов мембран для направленной регенерации: а – поперечный разрез кожи; б, в – установленный подкожно образец мембраны; г – ушивание раны

На контрольных временных интервалах — 2, 4 и 8 недель после вмешательства — осуществлялось выведение животных из эксперимента путём эвтаназии с использованием CO₂-камеры (Technoplast, Италия). Для каждого временного интервала отбиралось по три особи. Извлечённые биоматериалы вместе с прилегающим участком кожи подвергались визуальной макроскопической оценке с применением стереомикроскопа и цифровой камеры (Olympus, Япония). Далее образцы фиксировались в 10% нейтрально-буферном формалине, обезвоживались и заключались в парафиновые блоки по стандартному гистологическому протоколу. Срезы окрашивались гематоксилином и эозином, а микрофотографирование проводилось с использованием микроскопа Nikon Eclipse Ti, оснащённого цифровой системой визуализации DS-Fi1c (Япония).

Анализ полученных морфологических данных сопровождался статистической обработкой с применением вариационно-статистических методов, реализованных в среде Microsoft Excel 2000. Для оценки различий между группами применялся параметрический t-критерий Стьюдента, при этом различия считались статистически значимыми при уровне $p < 0,05$.

2.3.2 Оценка способности образцов исследуемых мембран поддерживать остеогенную дифференцировку МСК КМ

В рамках реализации поставленной цели исследования была сформулирована система экспериментальных задач, направленных на оценку остеоиндуктивного потенциала исследуемых биорезорбируемых мембран в условиях *in vitro* с использованием культуры мезенхимальных стромальных клеток костного мозга (МСК КМ) человека. Последовательно были решены следующие задачи:

1. Инициация и подготовка клеточной культуры: осуществлено получение и экспансия первичной культуры МСК КМ донора с доведением до необходимого клеточного количества. Проведена паспортизация клеток с использованием метода проточной цитофлуориметрии, включающей анализ экспрессии стандартных кластеров дифференцировки — CD73, CD90, CD105 (положительные маркеры мезенхимного происхождения) и CD34, CD45 (отрицательные маркеры, указывающие на отсутствие гемопоэтической примеси), что подтвердило фенотипическую однородность и мультипотентный статус полученной клеточной популяции.

2. Оценка способности мембран индуцировать остеогенную дифференцировку МСК КМ *in vitro*, включающая два основных аналитических подхода:

а) Цитохимический анализ, включающий:

– окрашивание на щелочную фосфатазу (ALP) как ранний маркер остеогенной активности;

– детекцию кальциевых отложений методом окрашивания ализариновым красным S, отражающим степень минерализации внеклеточного матрикса в культурах, инкубированных на поверхности исследуемых мембран.

б) Качественно-количественная оценка экспрессии остеогенных генов методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (qRT-PCR). Анализ включал изучение транскрипционной активности следующих остеоспецифичных маркеров:

- RUNX2 (*Runt-related transcription factor 2*) — главный регулятор остеобластной дифференцировки на ранних этапах остеогенеза;
- SP7 (*osterix*) — транскрипционный фактор, определяющий переход мезенхимных предшественников в остеобластный и остеоцитарный фенотип;
- ALPL (*alkaline phosphatase*) — мембранно-связанный фермент, активно вовлечённый в процессы минерализации внеклеточного матрикса.

Ведение культуры МСК КМ донора.

Исследование проводилось с использованием первичной культуры мезенхимальных стромальных клеток костного мозга (МСК КМ) человека, полученной от донора и прошедшей 3–4 пассажей. Забор и применение биологического материала осуществлялись в соответствии с этическими стандартами: информированное согласие было получено в установленном порядке, а проведение работы одобрено Локальным этическим комитетом МНИОИ им. П.А. Герцена (филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Москва), протокол № 637 от 15.02.2021 года.

Клетки культивировали в составе полной ростовой среды (ПРС), включающей: DMEM с пониженным содержанием глюкозы/среду F12 (ПанЭко, Россия), 10% эмбриональной телячьей сыворотки (HyClone, США), L-глутамин (60 мг/мл), гентамицин (50 мкг/мл) и Нерес-буфер (20 мМ) — все реагенты производства «ПанЭко», Россия. Смену среды осуществляли дважды в неделю, что соответствовало стандартному протоколу поддержки культуры в стабильном пролиферативном состоянии.

Клетки, достигшие 80% конфлюэнтности, обрабатывались смесью 0,25% трипсина и 1М раствора версена в соотношении 1:1 (ПанЭко, Россия) для перевода в суспензионное состояние. После отделения от поверхности культуры осуществляли подсчёт клеток с использованием автоматического анализатора Countess II FL (Invitrogen, Thermo Fisher Scientific, США), после чего клетки повторно высевали в культуральные флаконы (Corning, США) в соотношении 1:3 в ту же ПРС. Для проведения экспериментов отбирались клетки, находящиеся в логарифмической фазе роста, то есть до наступления полной конфлюэнтности, что обеспечивает максимальную активность биологических процессов.

Все манипуляции с клеточным материалом проводились в условиях стерильности с использованием ламинарного шкафа II класса биологической безопасности (HeraSafe, Heraeus, Германия). Инкубация клеток осуществлялась в CO₂-инкубаторе Thermo Fisher Scientific 8000WJ (США), поддерживающем стабильные параметры микросреды: температура 37 °С, атмосфера с содержанием 5% углекислого газа и высокой влажностью.

Паспортизация культуры МСК КМ донора.

Для верификации фенотипа мезенхимальных стромальных клеток костного мозга (МСК КМ) человека использовался метод проточной цитофлуориметрии, выполненный в соответствии с минимальными критериями, установленными Международным обществом клеточной терапии (ISCT) для идентификации мультипотентных мезенхимальных клеток (Dominici M. et al., 2006. *Cytotherapy*). В исследовании использовались клетки третьего пассажа, находящиеся в фазе предконфлюэнтного роста.

Клетки отделяли от поверхности культуральных флаконов с использованием смеси 0,25% трипсина и 1 М раствора версена в соотношении 1:1 (ПанЭко, Россия). После ферментативной обработки клеточную массу ресуспендировали в большом объёме культуральной среды и подвергали центрифугированию. Полученный осадок ресуспендировали в 1 мл фосфатно-солевого буфера (PBS), содержащего 2% эмбриональной телячьей сыворотки (ЭТС), и производили подсчёт живых клеток.

Полученную суспензию делили на аликвоты объемом 50 мкл, содержащие по 2×10^5 клеток, и инкубировали в течение 30 минут при $+4^\circ\text{C}$ с флуорохром-конъюгированными моноклональными антителами (МАТ) производства Miltenyi Biotec (Германия). Для идентификации характерного иммунного профиля МСК использовались антитела, меченные флуорохромами PE, FITC, APC и PerCP, специфичные к поверхностным антигенам CD73, CD90 и CD105 — положительным маркерам мезенхимального фенотипа. Одновременно проводилась реакция с МАТ к CD34 и CD45 для исключения контаминации гемопоэтическими клетками. В качестве отрицательного контроля применялись изотипические антитела, конъюгированные с теми же флуорохромами.

Цитометрический анализ проводился на проточном цитофлуориметре Cytotflex (Beckman Coulter, США), оснащённом лазерами с длинами волн 488 нм (синий) и 638 нм (красный). Управление прибором и регистрация данных осуществлялись с использованием специализированного ПО CytExpert. В каждой пробе анализировали не менее 10 000 событий. Обработка и визуализация полученных данных выполнялись в программной среде FlowJo v.10 (Tree Star Inc., США).

Для последующих этапов *in vitro*-экспериментов отбирались клетки, удовлетворяющие фенотипическим критериям: CD90^+ , CD105^+ , CD73^+ , CD34^- , CD45^- , что соответствовало принятым стандартам идентификации МСК КМ человека. Эти клетки использовались в дальнейших биологических тестах по оценке

Методика направленной остеогенной дифференцировки МСК КМ донора.

Оценка остеогенного потенциала мезенхимальных стромальных клеток костного мозга (МСК КМ) донора проводилась путём их индукции в специализированной среде для направленной дифференцировки в остеобластный тип. В качестве дифференцирующей среды применялся коммерчески доступный реагентный набор StemPro Osteogenesis Differentiation Kit (Gibco, Life Technologies, США). Культивирование осуществлялось в присутствии тестируемых образцов мембранного материала (коллагеновая и бесколлагеновая мембраны «Фибрасофт»)

в 24-луночных планшетах (Thermo Scientific, США), что обеспечивало локализованный контакт клеток с материалом и адекватную имитацию условий взаимодействия в системе "клетка-материал".

На 14-е сутки индукции выполняли цитохимическую детекцию активности щелочной фосфатазы (ЩФ) — раннего маркера остеогенной дифференцировки. Для окрашивания использовали набор для визуализации ЩФ производства Sigma Diagnostics (Sigma-Aldrich, США), в соответствии с рекомендациями производителя.

На 21-е сутки проводили окрашивание на кальциевые отложения, отражающие степень минерализации внеклеточного матрикса. Для этого применялся набор EZStain Osteocyte Staining Kit (HiMedia Laboratories Pvt., Индия), основанный на использовании ализаринового красного S, специфически связывающего кальциевые соли.

Контрольной группой служили клетки, культивированные в условиях полной ростовой среды (ПРС) без добавления остеоиндуктивных факторов, что позволило исключить эффекты спонтанной дифференцировки и сопоставить индуктивное воздействие исследуемых мембран с базовой экспрессией остеогенных признаков.

Методика постановки ПЦР РВ для оценки экспрессии генов остеогенной дифференцировки.

На 21-е сутки культивирования мезенхимальных стромальных клеток костного мозга (МСК КМ) в условиях остеогенной индукции дополнительно проводилась оценка влияния исследуемых биорезорбируемых мембран (коллагеновой и бесколлагеновой) на уровень экспрессии остеогенных маркерных генов методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (qRT-PCR). В качестве целевых транскриптов анализировали RUNX2, SP7 (osterix) и ALPL, ассоциированные с ключевыми этапами остеобластной дифференцировки.

Для нормализации экспрессии исследуемых генов использовался домашний ген контроля — GAPDH, кодирующий глицеральдегид-3-фосфат-дегидрогеназу. Все манипуляции с нуклеиновыми кислотами проводились в стерильных условиях,

в чистом боксе класса биологической защиты I (производства ООО «ДНК-Технология», Россия), оборудованном бактерицидной УФ-лампой.

МСК КМ культивировали в 6-луночных планшетах (SPL Life Sciences, Республика Корея) при плотности посева 5×10^3 клеток/см². Объём ростовой среды в каждой лунке составлял 5 мл, площадь культивируемой поверхности — 9,8 см². После завершения периода индукции производили экстракцию тотальной РНК из клеток с применением лизирующего реагента Qiazol (Qiagen, Германия) методом фенол-хлороформного разделения фаз, с последующей очисткой на колоночной системе RNeasy Mini Kit (Qiagen, Германия). Элюцию РНК осуществляли двумя порциями RNase-free воды, общий объём элюата составлял 40 мкл на пробу.

Концентрацию и чистоту выделенной РНК оценивали при помощи спектрофотометра NanoDrop ND-2000 (Thermo Scientific, США). Полученный РНК-материал использовали для реакции обратной транскрипции с целью синтеза кДНК с применением коммерческого набора MMLV RT Kit (Евроген, Россия) и случайных декануклеотидных праймеров (Random d(N)₁₀), что обеспечивало эффективную транскрипцию при низком входном содержании РНК.

Для постановки амплификации в режиме реального времени использовали набор qPCRmix-HS SYBR с включением интеркалирующего красителя SYBR Green I (Евроген, Россия). Реакции проводились на амплификаторе DTLite (ДНК-Технология, Россия), оснащённом системой флуоресцентной детекции.

Протокол амплификации включал следующие стадии:

- активация Taq-полимеразы («горячий старт») при 94 °С в течение 10 минут;
- 50 циклов, включающих этапы: денатурации при 94 °С (20 секунд), отжига праймеров при 64 °С (10 секунд) и элонгации ампликонов при 72 °С (15 секунд).

Флуоресцентный сигнал регистрировался в реальном времени на стадии удлинения.

Каждая проба (опытные и контрольные культуры, а также ген GAPDH) анализировалась в трёх технических повторах ($n = 3$). Относительное изменение экспрессии целевых генов оценивалось по методу $\Delta\Delta C_t$, где нормализация осуществлялась относительно GAPDH, а дальнейшее сравнение — по отношению

к контролю (МСК КМ, культивируемые без мембранного материала). В результате вычисляли кратность изменения экспрессии (fold difference, FD) каждого из маркерных генов, что отражало степень индукции остеогенной дифференцировки под влиянием тестируемых мембран.

Синтез олигонуклеотидных последовательностей праймеров целевых и нормировочных генов был осуществлен компанией Евроген (Россия) (Таблица 1).

Таблица 1 – Обозначения и последовательности праймеров анализируемых генов

№ п/п	Символ гена	Кодируемый белок	Последовательности F и R праймеров 5'-3'
1	RUNX2	Runt-ассоциированный фактор транскрипции 2 – один из ключевых регуляторов клеток остеобластического ряда	F: tca-acg-atc-tga-gat-ttg-tgg-g R: ggg-gag-gat-ttg-tga-aga-cgg
2	SP7	Остерикс – транскрипционный фактор, участвующий в дифференцировке мезенхимных предшественников в остеобласты и остециты	F: ccc-acc-tac-cca-tct-gac-tt R: gct-gcc-cac-tat-ttc-cca-ct
3	ALPL	Щелочная фосфатаза – связанный с мембраной гликозилированный фермент, участвующий в минерализации матрикса	F: acc-acc-acg-aga-gtg-aac-ca R: cgt-tgt-ctg-agt-acc-agt-ccc
6	GAPDH-1	Глицеральдегид-3-фосфат дегидрогеназа, ген «домашнего хозяйства» (человека)	F: gaa-ggt-gaa-ggt-cgg-agt-c R: gaa-gat-ggt-gat-ggg-att-tc

2.3.3 Оценка остеопластических потенциалов исследуемых мембран в экспериментах *in vivo*

Целью данного этапа исследования являлась комплексная оценка функциональных свойств резорбируемых барьерных мембран — коллагеновой и бесколлагеновой — в условиях *in vivo*, включая их барьерную эффективность, остеопластический потенциал и характеристики биodeградации на различных сроках после имплантации (2, 4 и 8 недель).

Экспериментальная модель включала создание стандартного костного дефекта на большеберцовой кости у лабораторных животных — половозрелых самцов крыс линии Wistar массой 180–200 г. Животные предоставлены ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий» ФМБА России, филиал «Андреевка». Содержание и уход за животными осуществлялись в условиях специализированного вивария с соблюдением санитарно-гигиенических норм, в помещениях, оснащённых операционными и манипуляционными блоками, при температуре 24 °С, относительной влажности 50–60%, с постоянным доступом к воде и стандартному корму. Система приточно-вытяжной вентиляции обеспечивала необходимый уровень микроклимата.

Все манипуляции с животными проводились в строгом соответствии с Директивой Европейского парламента 2010/63/EU «О защите животных, используемых в научных целях», а также согласно одобренному биоэтическому заключению Комиссии по этике ФГБУ «НМИЦ радиологии», протокол № 2-Н-00049 от 21.12.2023.

Оперативные вмешательства осуществлялись под комбинированной общей анестезией: Золетил-100 (35 мг/кг, в/м; Virbac, Франция) в сочетании с Ксиланитом (7,5 мг/кг, в/м; ООО «Нита-Фарм», Россия). Животных укладывали в дорсальное положение, после чего в проекции медиальной поверхности левой голени выполнялся продольный разрез кожи и подлежащих мягких тканей длиной 2–2,5 см, с последующим обнажением диафиза большеберцовой кости (рисунок 6 а). Надкостница аккуратно отслаивалась, и на границе верхней и средней трети кости

создавался стандартный краевой дефект типа «окончатое окно» размерами 5,0–6,0 мм по длине и 3,0 мм по ширине, с проникновением в костномозговой канал. Остеотомия выполнялась при помощи портативной бормашины Strong 210/108BNE (Saeshin, Республика Корея), оснащённой твердосплавным бором (КИМЗ, Казань, Россия) (Рисунок 6 б–г).

После формирования дефекта область заполнялась кровяным сгустком, а сверху, в зависимости от группы, накладывалась одна из исследуемых мембран, согласно протоколу. Фиксация осуществлялась сшиванием мембраны к краям мышечной оболочки (Рисунок 6 д–ж). Завершающим этапом являлось послойное ушивание кожного разреза (Рисунок 6 з). В качестве контроля использовалась контралатеральная конечность (правая голень), где аналогичный по размеру дефект заполнялся исключительно кровяным сгустком, без использования мембранного покрытия.

После оперативного вмешательства животным однократно вводили внутримышечно 4% раствор Толфедина (Vetoquinol Biovet, Польша) из расчёта 4 мкг/г массы тела. Препарат применялся в качестве противовоспалительного и анальгезирующего средства для обеспечения постоперационного комфорта и минимизации болевой реакции. В течение первых 7 суток после операции область хирургического доступа ежедневно обрабатывалась наружным антисептическим средством — мазью «Левомеколь» (Ветторг, Москва, Россия) — с целью профилактики вторичного инфицирования и ускорения заживления кожного шва.

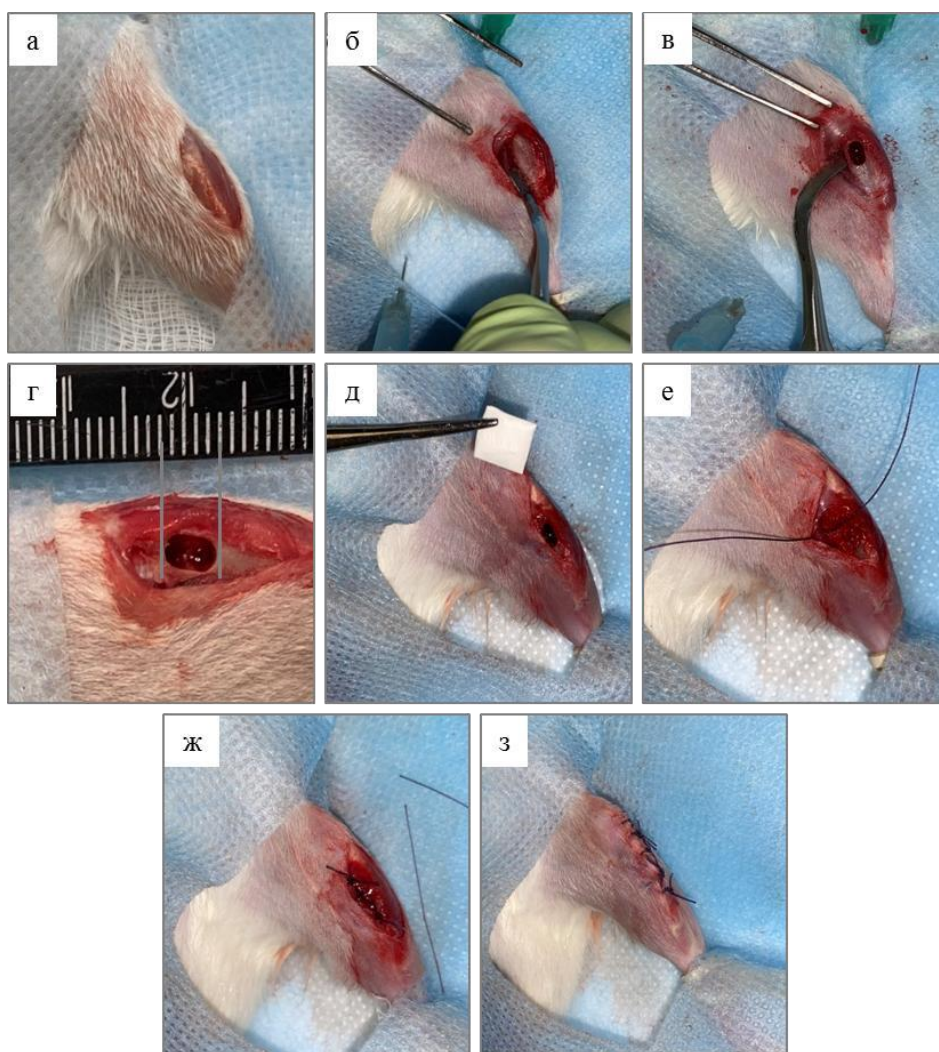


Рисунок 6 – Этапы проведения операции по исследованию остеопатических потенциалов мембран на модели костного дефекта – краевой резекции большеберцовой кости у крыс: а – разрез кожи и прилегающих мышц; б – очищение большеберцовой кости от надкостницы; в, г – формирование костного дефекта; д, е – установка мембраны «Фибрасофт) поверх костного дефекта; ж – ушивание мышц; з – ушивание кожи

Экспериментальные животные были рандомизированы на две основные группы (по 10 особей в каждой) в соответствии с типом имплантируемого материала:

- Группа 1 (n = 10) — в области дефекта на левой большеберцовой кости имплантировалась бесколлагеновая резорбируемая мембрана, тогда как дефект на

контралатеральной (правой) конечности оставался без покрытия, заживая под кровяным сгустком и служа в качестве внутреннего контроля;

- Группа 2 ($n = 10$) — аналогичный подход применялся с использованием коллагеновой мембраны, имплантированной в зону дефекта левой большеберцовой кости, при этом правая сторона, как и в предыдущем случае, выполняла роль контроля, регенерация осуществлялась под сгустком крови.

Согласно протоколу исследования, в контрольные сроки наблюдения — на 2, 4 и 8 неделе — по три животного из каждой группы подвергались выведению из эксперимента путём ингаляционного введения летальной дозы углекислого газа (установка Technoplast, Италия). После эвтаназии осуществляли эксплантацию сегмента большеберцовой кости, включающего область дефекта с прилегающими мягкими тканями. Полученный материал фиксировали в 10% нейтрально-буферном растворе формалина, после чего проводили декальцинацию в слабокислом растворе, последующую обезвоживающую обработку в спиртах возрастающей концентрации и заливку в парафин.

Сформированные парафиновые блоки подвергались стандартной гистологической обработке, после чего изготавливались серийные срезы толщиной 4–6 мкм. Препараты окрашивали методом гематоксилин-эозин и изучали с применением оптического микроскопа Nikon Ti Eclipse (Япония). Проведённый морфологический анализ позволил оценить особенности остеогенеза, степень воспалительной инфильтрации, структуру вновь сформированной ткани и взаимодействие с материалом мембраны.

2.4 Материал и методы клинического исследования

На основании проведённых физико-механических испытаний, а также данных *in vitro* и *in vivo* экспериментов, была получена объективная характеристика исследуемых резорбируемых мембран, что позволило сформировать обоснованные критерии для их клинического применения в хирургической стоматологии. В частности, установлено, что бесколлагеновая

мембрана, в силу своего состава (50% фиброин шелка и 50% полилактид), характеризуется высокой прочностью, выраженной жесткостью и продолжительным сроком биodeградации, что делает её перспективной для применения при обширных костных дефектах, требующих длительной стабилизации регенерационного субстрата.

Одновременно была выявлена критическая граница растяжения мембран во влажной среде, за пределами которой происходит потеря структурной целостности. Установлено, что увеличение длины образцов более чем на 10% от исходной при использовании во влажном состоянии недопустимо, так как это может привести к нарушению их барьерных свойств в клинических условиях. Данный результат служит основанием для ограничения чрезмерного натяжения материала во время хирургической установки, особенно в анатомически труднодоступных зонах.

На основе совокупности полученных экспериментальных данных сформулированы рекомендательные показания к применению конкретных типов мембран. Так, при костных дефектах до 7 мм оптимальной оказалась коллагеновая мембрана, благодаря её высокой биосовместимости, умеренной прочности и способности к быстрой биodeградации, что обеспечивает эффективную регенерацию при минимальных вмешательствах. В свою очередь, бесколлагеновая мембрана показала наилучшие результаты при дефектах от 7 до 15 мм, где требуется более длительное сохранение барьерной функции и устойчивость к механическим нагрузкам.

Для подтверждения клинической применимости и эффективности исследуемых материалов было инициировано открытое, когортное, контролируемое, проспективное клиническое исследование, направленное на разработку и научное обоснование клинических протоколов по использованию инновационных отечественных биорезорбируемых мембран в стоматологической хирургии. Работа проводилась в рамках совместного проекта кафедры стоматологии факультета непрерывного медицинского образования Медицинского института Российского университета дружбы народов и Центра цифровой стоматологии МАРТИ в период 2023–2025 гг.

Исследование осуществлялось в соответствии с установленными нормативными документами, на основании разрешения Росздравнадзора на проведение клинических испытаний медицинского изделия «Мембрана барьерная биорезорбируемая для тканевой регенерации» (ТУ 32.50.50-001-16046411-2017), выданного 17 сентября 2018 года (регистрационный №715/2018, приказ №6254) и с разрешения локального этического комитета РУДН (протокол №6/2 от 10.06.2025 г.).

2.4.1 Характеристика клинических групп

В рамках клинической части исследования было проведено обследование 76 пациентов, обращавшихся за специализированной стоматологической помощью по поводу периапикальных деструктивных очагов воспалительной природы, требующих выполнения зубосохраняющего хирургического вмешательства — цистэктомии в сочетании с резекцией верхушки корня.

Критерии включения:

1. Пациенты мужского и женского пола в возрасте от 25 до 45 лет.
2. Наличие диагноза хронический апикальный периодонтит фронтальных зубов верхней челюсти при размерах очага деструкции от 3 до 15 мм по данным КЛКТ.
3. Стабильный уровень гигиены полости рта, соответствующий индексу гигиены не более 1,2.
4. Отсутствие воспалительных и дегенеративных заболеваний пародонта в зоне оперативного вмешательства.
5. Отсутствие окклюзионных нарушений, дефектов зубных рядов и артикуляционных дисгармоний.
6. Отсутствие соматических заболеваний, способных оказывать влияние на обмен минералов, регенеративные процессы и остеогенез.
7. Отсутствие психических и неврологических заболеваний, подтвержденное медицинской документацией.

Критерии не включения:

1. Возраст пациента младше 25 или старше 45 лет.
2. Локализация очага в области жевательной группы зубов верхней или нижней челюсти, а также наличие признаков обострения хронического периодонтита.
3. Размеры очага деструкции менее 3 мм или более 15 мм.
4. Низкий уровень гигиены полости рта.
5. Наличие воспалительных заболеваний пародонта в зоне вмешательства.
6. Наличие вредных привычек (регулярное курение, злоупотребление алкоголем).
7. Выраженные деформации зубных рядов и нарушения прикуса.
8. Общесоматические заболевания, влияющие на обмен кальция и фосфора.
9. Психоневрологические нарушения или история психических расстройств.

Критерии исключения:

1. Добровольный отказ пациента от дальнейшего участия в исследовании на любом этапе.
2. Развитие острых воспалительных процессов в полости рта, а также дебют или обострение общесоматической или психосоматической патологии, способной повлиять на течение постоперационного периода.

На основании заранее сформулированных критериев включения, не включения и исключения для участия в исследовании было отобрано 36 пациентов, которые после получения информированного согласия прошли рандомизированное распределение по трем клиническим группам:

Основная группа 1 (O1) (n = 12): хирургическое вмешательство проводилось с использованием коллагеновой мембраны «Фибрасофт», предназначенной для покрытия и стабилизации костного дефекта размером от 3 до 7 мм.

Основная группа 2 (О2) (n = 12): применялась бесколлагеновая мембрана «Фибрасофт» для герметизации и пространственной стабилизации более крупных дефектов — в диапазоне от 8 до 15 мм.

Контрольная группа (К) (n = 12): костный дефект размером от 3 до 7 мм не закрывался мембраной и оставался под кровяным сгустком, что соответствовало традиционному подходу к проведению резекции верхушки корня.

Характеристика пациентов по полу и возрасту после распределения по группам исследования представлена в таблице 2.

Таблица 2 – Характеристика клинических групп по полу и возрасту.

Возраст (лет)	Основная группа 1		Основная группа 2		Контрольная группа	
	М	Ж	М	Ж	М	Ж
25-30	3	2	2	3	1	2
35-40	2	2	3	2	2	2
40-45	1	2	1	1	3	2
Всего:	12		12		12	

Характеристика пациентов по типу зубов после распределения по группам исследования представлена в таблице 3.

Таблица 3 – Характеристика клинических групп по типам зубов

Типы зубов	Основная группа 1	Основная группа 2	Контрольная группа
Центральный резец	5	4	6
Боковой резец	6	6	5
Клык	1	2	1
Всего:	12	12	12

Хирургическое лечение пациентов, включённых как в основные исследуемые, так и в контрольную группы, осуществлялось в строгом соответствии с клинико-операционными алгоритмами, детально изложенными в последующем разделе настоящей научной работы. Протоколы вмешательства предусматривали стандартизированные этапы оперативной техники и соблюдение единых условий

выполнения процедур, что обеспечивало воспроизводимость результатов и сопоставимость данных между группами наблюдения.

2.4.2 Клинический протокол оперативного вмешательства пациентов исследуемых групп

Оперативные манипуляции у пациентов всех исследуемых групп осуществлялись по единому стандартизированному протоколу:

Оперативное вмешательство:

На первом этапе осуществляли проведение местной инфильтрационной анестезии с использованием раствора Убистезина в объёме 1,7 мл, содержащего вазоконстриктор в концентрации 1:100000 ЕД, с целью достижения адекватной анальгезии и гемостаза в области вмешательства (Рисунок 7).



Рисунок 7 – Проведение инфильтрационной анестезии

Производилось формирование слизисто-надкостничного лоскута в проекции корня поражённого зуба, с последующим его бережным отслаиванием с использованием распатора (Рисунок 8).



Рисунок 8 – Парамаргинальный (субмаргинальный) трапециевидный разрез и отслоение слизисто-надкостничного лоскута

После обнажения операционного поля проводили идентификацию вершины корня и трепанацию вестибулярной кортикальной пластинки в области проекции воспалительного очага (Рисунок 9).



Рисунок 9 – Создание доступа к периапикальному очагу инфекции

Апикальная резекция осуществлялась с применением вращающейся фиссурной фрезы на прямом наконечнике, при непрерывной ирригации стерильным физиологическим раствором. Удаление вершины корня производили

в пределах 2–3 мм с формированием скоса под углом 20–30° по отношению к продольной оси зуба. Далее осуществляли удаление периапикального патологического очага, с обязательным механическим кюретажем и последующей антисептической обработкой сформировавшегося костного дефекта. После визуализации апикального отверстия и его ревизии стоматологическим зондом выполняли ретроградное препарирование канала с применением ультразвукового наконечника, оснащённого изогнутыми насадками с алмазным напылением. Манипуляции проводили на минимальной мощности, с охлаждением физиологическим раствором, чтобы избежать микротрещин дентинных стенок. Глубина ретроградной подготовки составляла 3 мм (Рисунок 10).



Рисунок 10 – Резекция корня зуба и энуклеация (вылущивание) периапикального очага инфекции

После обеспечения гемостаза и высушивания ретроградной полости бумажными адсорбентами осуществляли ретроградное пломбирование корневого канала биосовместимым материалом МТА ProRoot (Рисунок 11).



Рисунок 11 – Ретроградное пломбирование резецированной части корня

Для закрытия костного дефекта и предотвращения инвагинации эпителиальных клеток применяли барьерную биорезорбируемую мембрану «Фибрасофт» соответствующего типа в зависимости от размера дефекта (Рисунок 12). Индуцированное кровотечение в зоне дефекта способствовало усилению остеогенного потенциала. Во всех случаях мембрана к кости фиксировалась поднадкостничными обвивными швами.



Рисунок 12 – закрытие костного дефекта коллагеновой мембраной
«Фибрасофт»

Для обеспечения герметичности операционного поля и оптимизации условий заживления проводилась иммобилизация слизисто-надкостничного лоскута с

последующим наложением узловых швов с использованием рассасывающегося шовного материала Vicryl 6-0 (Рисунок 13).



Рисунок 13 – Ушивание операционной раны

По завершении хирургического вмешательства осуществлялось контрольное рентгенологическое исследование для верификации положения структур в зоне операции (Рисунок 14).

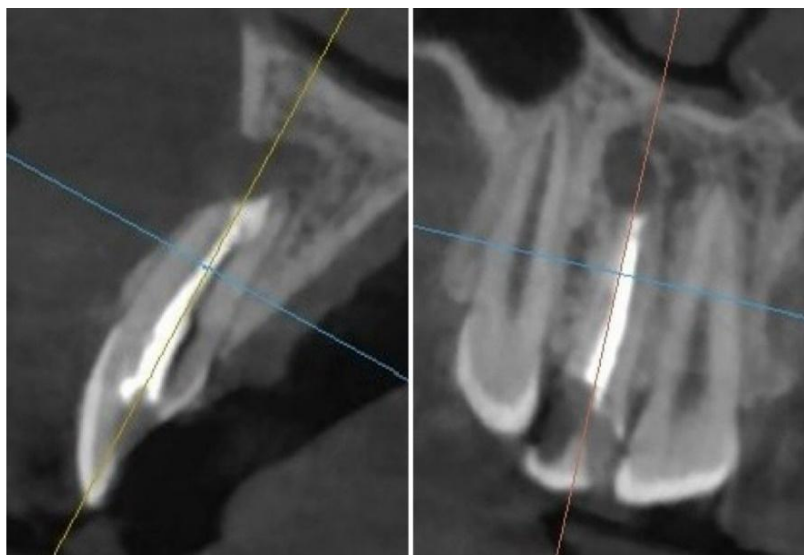


Рисунок 14 – Конусно-лучевая компьютерная томография после закрытия костного дефекта коллагеновой мембраной «Фибрасофт»

Программа медикаментозного сопровождения

С целью профилактики инфекционных осложнений и купирования воспалительного ответа пациентам назначался комплекс медикаментозной терапии, включающий:

- Амоксициллин/Клавулановая кислота (Амоксиклав, 500 + 125 мг) – по одной таблетке дважды в сутки, курсом 7 дней;
- Пробиотик Бифиформ – по одной капсуле дважды в сутки на протяжении 7 дней;
- Нимесулид (Нимесил) – по одному саше при необходимости купирования болевого синдрома, но не более четырёх раз в сутки;
- Хлоропирамин (Супрастин) – по одной таблетке перед сном в течение 3 дней;
- Хлоргексидина биглюконат 0.05% – в виде полоскания ротовой полости после приёма пищи, ежедневно в течение недели.

Динамическое наблюдение и клиническая оценка

В послеоперационном периоде, на 1, 3, 7 и 14 сутки, осуществлялась оценка интенсивности болевого синдрома по рейтинговой шкале, а также анализ выраженности отёка мягких тканей и степени заживления операционной раны.

Долгосрочное наблюдение

На сроках 3, 6 и 12 месяцев после операции выполнялись контрольные рентгенографические исследования, а также проводилась оценка состояния микроциркуляторного русла в тканях пародонта в области ранее проведённого вмешательства. Дополнительно оценивались гигиенические и воспалительные индексы (РНР, РМА), а также глубина зондирования пародонтального кармана.

2.4.3 Методы оценки клинической эффективности

На первоначальном этапе формирования исследуемых клинических групп была проведена многоступенчатая комплексная диагностика стоматологического статуса каждого пациента. Диагностические мероприятия включали как общий

внешний осмотр, так и внутриротовое обследование, направленные на всестороннюю оценку состояния структур челюстно-лицевой области.

В ходе внешнего осмотра осуществлялась визуализация общего соматического состояния обследуемого, включая оценку окраски и структуры кожных покровов, выраженности отечности, асимметрий и других внешних признаков, указывающих на возможные патологические процессы. Пальпаторное исследование регионарных лимфатических узлов (включая подчелюстные, подбородочные, околоушные, заушные, затылочные и поверхностные шейные) с целью выявления воспалительных или инфильтративных изменений. Оценка тонуса и болезненности жевательной и височной мускулатуры, направленная на выявление миофасциальных нарушений. Аускультативно-пальпаторная диагностика височно-нижнечелюстного сустава (ВНЧС), позволяющая обнаружить дисфункции в его работе (щелчки, крепитацию, ограничение амплитуды движений и пр.).

При внутриротовом обследовании особое внимание уделялось анализу морфологии преддверия рта с определением глубины, формы и расположения уздечек верхней и нижней губ. Исследованию слизистых оболочек различных отделов полости рта: щёк, дёсен (свободного и прикрепленного края), дна полости рта, языка, твердого и мягкого нёба — с целью выявления признаков воспаления, травм, гиперплазии или других патологий. Осмотру зубных рядов с оценкой целостности зубов, наличия кариозных полостей, зубного налета и камня, а также других признаков заболеваний твёрдых тканей. Применению функциональных диагностических тестов, в том числе Гамбургского теста, позволяющего оперативно оценить состояние ВНЧС и исключить его дисфункцию.

Все пациенты ($n = 36$), включенные в исследование, прошли этап профессиональной подготовки полости рта за 14 суток до предстоящей хирургической процедуры. Эта подготовка включала удаление мягких и твердых зубных отложений с последующим обучением пациентов индивидуализированным методикам гигиены.

За 48 часов до планируемого вмешательства выполнялось эндодонтическое лечение причинного зуба с применением метода латеральной конденсации гуттаперчи. Контроль качества пломбирования осуществлялся посредством прицельной рентгенографии, что позволяло детально визуализировать состояние корневых каналов и подтвердить адекватность проведенной терапии.

Непосредственно перед проведением хирургического вмешательства всем пациентам была выполнена конусно-лучевая компьютерная томография (КЛКТ). Этот метод визуализации обеспечивал получение трёхмерных реконструкций анатомических структур челюстно-лицевой области высокой точности, способствуя детальному предоперационному планированию и снижению вероятности интра- и послеоперационных осложнений.

2.4.3.1 Определение гигиенического и пародонтального статуса пациента

Гигиеническое состояние полости рта и пародонтальных тканей оценивалось на различных этапах наблюдения: в процессе первичного формирования клинических групп, до выполнения хирургического вмешательства, а также в отдалённые сроки после операции — через 3, 6 и 12 месяцев. В рамках данной диагностики использовались два валидированных индекса: индекс оценки эффективности индивидуальной гигиены полости рта РНР (*Patient Hygiene Performance*) и папиллярно-маргинально-альвеолярный индекс РМА (*Papilla-Marginal-Alveolar*), позволяющие проводить количественную и качественную интерпретацию клинического состояния мягких тканей.

Индекс РНР применялся с целью определения уровня гигиенического ухода за полостью рта, обеспечиваемого самим пациентом. Диагностическая процедура включала окрашивание зубного налета с использованием специальных индикаторных растворов, таких как раствор Шиллера–Писарева, фуксин или эритрозин, позволяющих визуализировать зоны скопления зубных отложений.

Для оценки использовались шесть индексных зубов: вестибулярные поверхности зубов 1.6, 2.6, 1.1, 3.1 и язычные поверхности 3.6, 4.6. Каждый зуб условно делился на пять секторов: медиальный, дистальный, срединно-окклюзионный, центральный и пришеечный. В случае отсутствия одного из индексируемых элементов в анализ включались ближайшие по расположению зубы. Наличие окрашенного налета оценивалось бинарной системой:

- 0 баллов — отсутствие налета;
- 1 балл — наличие окрашенного участка.

Расчёт интегрального значения индекса проводился по формуле:

$$PНР = \frac{\text{сумма кодов всех зубов}}{\text{Кол — во обследованных зубов}}. \quad (3)$$

На основании полученных значений осуществлялась градация гигиенического состояния:

- 0,0–0,6 — высокий (отличный) уровень гигиены;
- 0,7–1,6 — удовлетворительный (хороший);
- 1,7–2,3 — пограничный (удовлетворительный);
- $\geq 2,4$ — неудовлетворительный уровень.

Такая система позволяет не только объективно оценить эффективность гигиенических мероприятий, но и корректировать профилактические рекомендации с учётом индивидуальных особенностей пациента.

Для оценки выраженности воспаления в пародонтальных тканях использовался индекс РМА, позволяющий охарактеризовать распространённость и степень гингивита. Индекс отражает вовлечение в воспалительный процесс трёх анатомических зон десны:

- межзубных сосочков (Р),
- маргинальной (краевой) десны (М),
- альвеолярной (прикреплённой) десны (А).

Диагностика осуществлялась после предварительного окрашивания тканей раствором Шиллера–Писарева, что позволяло локализовать зоны воспаления. Оценка проводилась с использованием балльной системы:

- 0 баллов — отсутствие воспалительных проявлений;
- 1 балл — признаки воспаления сосочков;
- 2 балла — вовлечение маргинальной десны;
- 3 балла — поражение прикреплённой десны.

Расчёт РМА-индекса проводился по следующей формуле:

$$\text{РМА} = \frac{\text{сумма показателей в баллах}}{3 * n} \times 100, \quad (4)$$

где n — количество обследованных зубов, а «3» отражает число оцениваемых участков на каждом зубе. Учитывая возрастную характеристику выборки, среднее количество сохранившихся зубов составляло 30. В случаях адентии расчёт производился на основании реально присутствующих зубов.

Классификация воспалительного процесса по индексу РМА выражалась в процентах:

- до 30% — лёгкая степень воспаления;
- 31–60% — средняя степень;
- более 61% — тяжёлая степень поражения пародонта.

Дополнительно для оценки степени деструкции пародонта использовалась методика измерения глубины пародонтальных карманов с помощью градуированного пародонтального зонда. Зондирование проводилось в шести анатомических точках на каждом зубе: медиально-щёчной, срединно-щёчной, дистально-щёчной, медиально-оральной, срединно-оральной и дистально-оральной. При этом зонд удерживался параллельно продольной оси зуба, давление на ткани минимизировалось для избежания артефактов.

Оценка степени тяжести пародонтального поражения проводилась по следующим критериям:

- глубина до 3,5 мм — лёгкая степень;
- от 3,5 до 5,0 мм — средняя степень;

- свыше 5,0 мм — выраженное поражение (тяжёлая степень).

Таким образом, использование интегральных показателей РНР и РМА, а также клинической пародонтометрии, обеспечивало комплексный подход к оценке состояния гигиены и пародонта, позволяя не только зафиксировать исходные параметры, но и отслеживать динамику в процессе лечения и реабилитации.

2.4.3.2 Метод оценки послеоперационной боли

Современные подходы к оценке болевых ощущений в клинической медицине преимущественно опираются на субъективные самооценки пациентов. В частности, одним из наиболее распространённых и валидированных инструментов количественной оценки боли является визуально-аналоговая шкала (ВАШ, *Visual Analog Scale*, VAS), позволяющая пациенту обозначить интенсивность болевого синдрома на условной континуальной шкале (Рисунок 15). В настоящем исследовании данный метод применялся для регистрации болевых ощущений в ключевые временные точки — на 1, 3, 7 и 14 сутки после хирургического вмешательства.

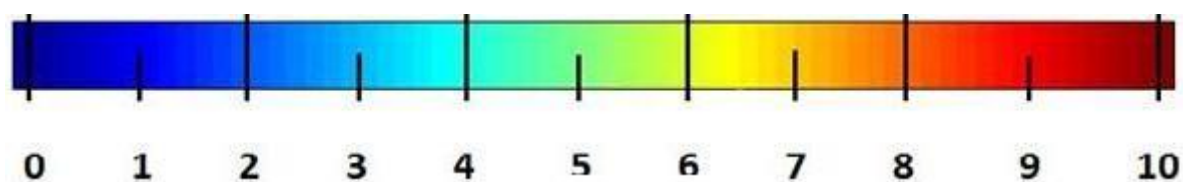


Рисунок 15 – Визуальная аналоговая шкала интенсивности боли (ВАШ)

Альтернативной методикой, применявшейся в рамках исследования, выступала цифровая рейтинговая цветная шкала — инструмент визуального самооценивания, упрощающий процесс фиксации болевых ощущений. ЦРЦШ представляет собой линейную шкалу — горизонтального или вертикального типа — градуированную от 0 до 10 с интервалом в 10 мм между делениями. Цветовая индикация шкалы способствует более интуитивному выбору пациентом соответствующего уровня дискомфорта.

Пациенту предлагалось отметить на шкале ту точку, которая, по его мнению, наиболее точно отражает интенсивность ощущаемой боли в конкретный момент

времени. Оценка проводилась на 1, 3, 7 и 14 сутки после вмешательства. Полученные значения интерпретировались по следующей градации:

- 0–2 балла — отсутствие выраженного болевого синдрома;
- 2–4 балла — умеренный болевой дискомфорт;
- 4–6 баллов — выраженная боль;
- 6–8 баллов — интенсивный болевой синдром;
- 8–10 баллов — максимально выраженные, труднопереносимые болевые ощущения.

Использование цифровых визуальных шкал, таких как ЦРЦШ и ВАШ, демонстрирует высокую клиническую эффективность благодаря простоте применения и высокой степени воспринимаемости пациентами. Однако стоит учитывать, что подобные инструменты отражают исключительно субъективную компоненту болевого восприятия и не охватывают всей палитры болевых ощущений, включая эмоционально-аффективные и когнитивные аспекты. Индивидуальные различия в болевом пороге, психоэмоциональном фоне и социокультурной среде также могут оказывать значительное влияние на интерпретацию данных.

Все данные, полученные на основе шкальных оценок пациентов, фиксировались в специализированной таблице субъективной оценки болевых ощущений, разработанной для анализа послеоперационного периода. Это обеспечивало возможность динамического отслеживания изменений в интенсивности болевого синдрома и позволило объективно оценить эффективность применяемых анальгезирующих протоколов в различных исследуемых группах.

2.4.3.3 Метод оценки раннего заживления послеоперационных ран

Для объективной оценки процессов репарации в послеоперационном периоде применялась шкала раннего заживления ран (*Early Wound Healing Score, EHS*), разработанная в качестве стандартизированного инструмента оценки клинических

параметров регенерации мягких тканей в первые дни после хирургического вмешательства [9].

Оценка состояния послеоперационной раны проводилась у пациентов как основной, так и контрольной групп на 1, 3, 7 и 14 сутки после оперативного вмешательства. Методология основывалась на комплексной интерпретации трёх ключевых параметров: степени краевого сращения раневой поверхности (CSR), показателей гемостаза (CSH) и выраженности воспалительной реакции (CSI).

Формирование первичного краевого натяжения раны имеет критическое значение для запуска регенераторных процессов, в том числе остеогенеза. В связи с этим параметр CSR — эпителизация краев разреза — имел приоритетное значение в расчёте общего индекса EHS, составляя 60% итоговой оценки.

Каждый из трёх клинических критериев оценивался по цифровой шкале:

CSR (эпителизация и сближение краёв разреза):

- 0 баллов — визуально различимое расстояние между краями раны;
- 3 балла — отмечается соприкосновение краёв, но линия разреза выражена;
- 6 баллов — полное схождение краёв, линия разреза едва различима.

CSH (оценка гемостатического статуса):

- 0 баллов — наличие активного кровотечения в зоне шва;
- 1 балл — присутствие фибринозного налёта вдоль линии разреза;
- 2 балла — полное отсутствие следов кровотечения и фибрина.

CSI (клинические признаки воспаления — гиперемия, отёк):

- 0 баллов — эритема занимает более 50% длины шва и/или выраженный отёк;
- 1 балл — покраснение распространяется менее чем на половину длины шва;
- 2 балла — отсутствуют выраженные воспалительные признаки.

Общий балл по шкале EHS рассчитывался как сумма значений по трем указанным параметрам. Максимально достижимый балл, свидетельствующий о благоприятном течении процессов заживления, составлял 10. Минимально возможный балл — 0 — отражал неблагоприятную динамику регенерации. Особенностью шкалы EHS является то, что при наличии признаков гнойного

воспаления в области операционного шва общая оценка автоматически приравнивалась к 0, независимо от значений по каждому из трёх компонентов.

Таким образом, EHS представляет собой удобный, валидированный и клинически значимый инструмент для динамической оценки качества раннего послеоперационного заживления, позволяющий стандартизировать подход к наблюдению за состоянием мягких тканей и оперативно реагировать на возможные отклонения от нормального репаративного процесса.

2.4.3.4 Клинический мониторинг раннего послеоперационного отека

Динамическое наблюдение за проявлениями отечности мягких тканей в послеоперационном периоде проводилось на 1, 3, 7 и 14 сутки после хирургического вмешательства. Основной методикой служил визуально-оценочный анализ состояния лица и тканей полости рта, который осуществлялся с применением стандартизированной цифровой шкалы, адаптированной для оценки интенсивности отека.

Визуальная шкала включала три уровня градации:

- 0 баллов — отсутствие клинически заметного отека;
- 1 балл — наличие незначительной отечности, не сопровождающейся изменением конфигурации лицевого овала;
- 2 балла — выраженная отечность, сопровождающаяся видимой асимметрией или деформацией лицевого контура.

Наряду с визуальной регистрацией отека учитывались субъективные жалобы пациента, касающиеся чувства давления, напряжения или болезненности в зоне оперативного вмешательства. Особое внимание уделялось функциональным показателям — в частности, степени открывания рта, выраженности ограничений в движении нижней челюсти, а также возможному наличию лицевой асимметрии.

Такая комплексная оценка, сочетающая визуальные, функциональные и субъективные параметры, позволяла объективизировать состояние мягких тканей

в послеоперационном периоде и оценивать динамику восстановления с учётом индивидуальной клинической картины.

2.4.4 Методы рентгенологического обследования

В рамках комплексного обследования пациентов применялись методы рентгеновской визуализации, направленные на получение объективной информации о состоянии зубочелюстной системы и изменениях в твердых тканях в ходе и после проведённого лечения. На этапе первичного распределения испытуемых по клиническим группам осуществлялась ортопантомография, позволявшая получить обзорное изображение верхней и нижней челюстей с целью оценки анатомических и патологических особенностей.

Для углублённой диагностики и динамического наблюдения за процессами остеогенеза применялась конусно-лучевая компьютерная томография (КЛКТ), обладающая высокой пространственной разрешающей способностью и минимальной лучевой нагрузкой. Исследование с использованием КЛКТ проводилось в несколько этапов: — до хирургического вмешательства (для предоперационного планирования); — в раннем послеоперационном периоде (для оценки исходов вмешательства); — на контрольных сроках в отдалённом периоде — через 3, 6 и 12 месяцев.

Применение данных методик визуализации позволило обеспечить комплексную оценку состояния костных структур, контролировать репаративные процессы и верифицировать клиническую эффективность проведённого вмешательства на каждом этапе наблюдения.

2.4.4.1 Конусно-лучевая компьютерная томография

Всем пациентам ($n = 36$), участвовавшим в исследовании, проводился контрольный рентгенологический анализ с использованием конусно-лучевого компьютерного томографа *Vatech PaX-i 3D* (Республика Корея) с установленной дозовой нагрузкой 0,114 мЗв (Рисунок 16). Выбор данной модели оборудования

был обусловлен её высокой точностью визуализации при оптимизированной лучевой экспозиции, что обеспечивало безопасное и информативное обследование пациентов.



Рисунок 16 – Компьютерный томограф Vatech (PaX-i 3D).

Оценка проводилась в области зуба, послужившего причиной для хирургического вмешательства, и включала следующие параметры:

- определение качества ранее выполненного эндодонтического лечения (герметичность и протяжённость пломбировки корневых каналов);
- анализ состояния кортикальной пластинки альвеолярного отростка (сохранность, наличие признаков резорбции);
- выявление и характеристика пародонтальных карманов, включая их глубину и локализацию;

- визуализация очагов периапикальной деструкции воспалительного генеза и измерение их линейных размеров;
- оценка показателей плотности костной ткани в области предполагаемой или проведённой хирургической коррекции.

Использование КЛКТ позволило получить трехмерную реконструкцию исследуемой зоны с высокой точностью, что обеспечило возможность объективной интерпретации анатомо-функциональных изменений и повышения диагностической ценности проведенного анализа.

2.4.4.2 Определение оптической плотности костной ткани

Измерение плотностных характеристик костной ткани проводилось с использованием метода рентгеновской денситометрии, основанного на способности тканей различной структуры ослаблять рентгеновское излучение. Количественная интерпретация результатов осуществлялась с применением шкалы Хаунсфилда (*Hounsfield units*, HU), которая является общепринятым стандартом для выражения степени рентгеновского затухания.

Для всех пациентов, включённых в исследуемые группы, на этапах дооперационного, раннего послеоперационного и отдалённого наблюдения (через 3, 6 и 12 месяцев) проводилась конусно-лучевая компьютерная томография (КЛКТ) с обязательным определением оптической плотности костной ткани в зоне хирургического вмешательства. Полученные значения плотности в единицах HU позволяли проводить объективный анализ репаративных процессов и оценивать динамику ремоделирования костной структуры (Рисунок 17).

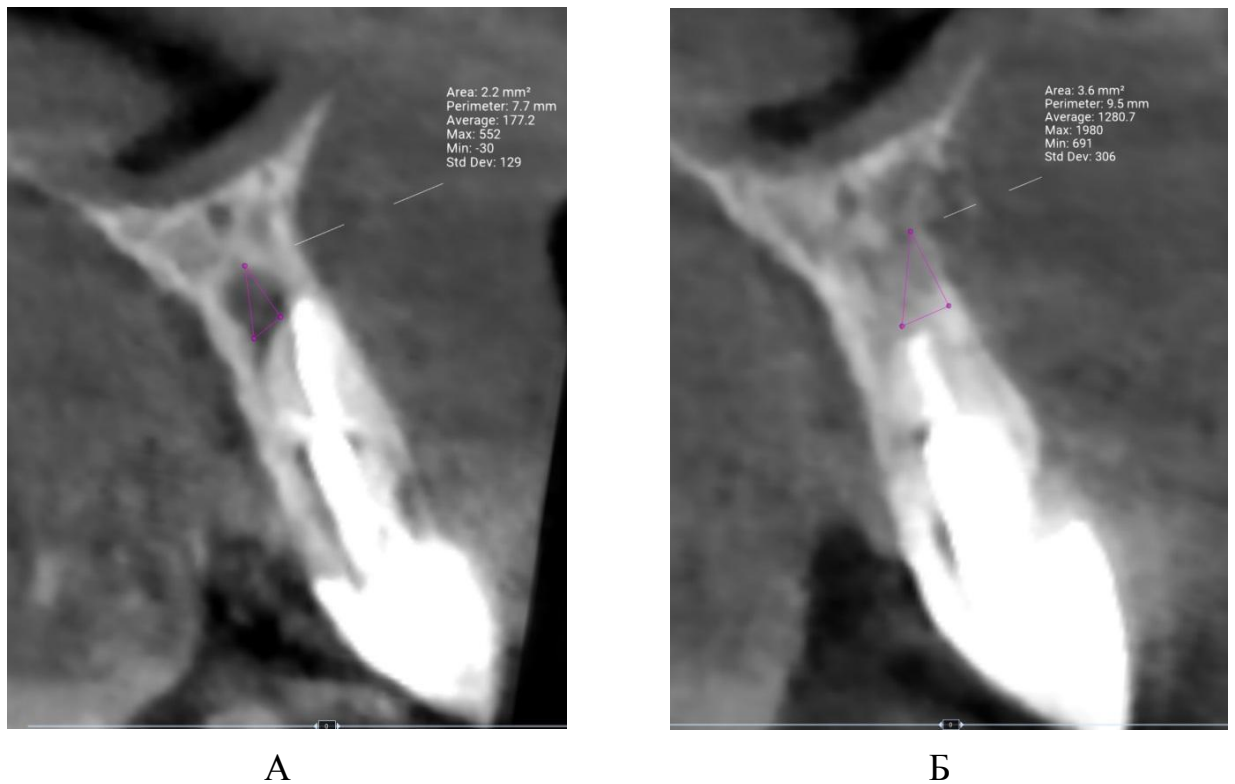


Рисунок 17 – Определение плотности костной ткани в программе RealGuade: А – до операции; Б - через 12 месяцев после операции

Шкала Хаунсфилда основывается на сравнении плотности исследуемых тканей с плотностью воды, значение которой принято за 0 HU. Более плотные структуры (например, кортикальная кость) имеют положительные значения, тогда как менее плотные — отрицательные. Для ориентировочной характеристики тканей применялись следующие значения (Таблица 4).

Таблица 4 – Примерная плотность различных тканей по шкале Хаунсфилда (HU).

Воздух	Легкие	Жировая ткань	Вода	Киста	Кровь	Губчатая кость	Компактная кость
-1000	-900-500	-100	0	0+20	30-50	30-230	Более 250

Вариабельность плотности костной ткани в различных анатомических зонах верхней и нижней челюстей была учтена при анализе результатов. В соответствии

с классификацией, предложенной С.Е. Misch в 1993 году, плотность костной ткани подразделяется на следующие категории:

- Тип D1 — высокоминерализованная кость: > 700 HU;
- Тип D2 — умеренно плотная кость: 350–700 HU;
- Тип D3 — кость средней плотности: 150–350 HU;
- Тип D4 — кость с низкой степенью минерализации: 50–150 HU.

Применение денситометрического метода позволило стандартизировать количественную оценку качества костной ткани, обеспечив высокую степень достоверности и воспроизводимости результатов при сравнительном анализе эффективности проведённых хирургических вмешательств.

2.4.4.3 Метод оценки размеров периапикального дефекта костной ткани

Оценка размеров периапикального дефекта костной ткани в области причинного зуба проводилась на результатах КЛКТ в аксиальном срезе до и после операции, и на сроках 3, 6, 12 месяцев.

2.4.5 Метод оценки микроциркуляции в тканях пародонта

Анализ функционального состояния микрососудистого русла в области пародонта у пациентов исследуемых групп проводился с использованием метода лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) [5]. Данный метод представляет собой неинвазивную оптическую технологию, основанную на регистрации изменений частоты лазерного излучения при его отражении от форменных элементов крови, преимущественно эритроцитов, находящихся в движении.

В основе ЛДФ лежит использование гелий-неонового лазера, направленного на исследуемую зону. При взаимодействии с кровотоком излучение рассеивается, и его частотные характеристики изменяются в зависимости от скорости и плотности эритроцитов в зоне зондирования. Полученные сигналы позволяют количественно определить параметры локальной перфузии тканей.

Для проведения исследования использовался многокомпонентный диагностический комплекс «ЛАКК-М» (разработан ООО НПП «ЛАЗМА», Москва; регистрационное удостоверение № ФСР 2009/05953), предназначенный для регистрации, обработки и визуализации ЛДФ-грамм. Система осуществляла сбор информации, её последующую цифровую обработку и отображение спектров кровотока в реальном времени на экране монитора.

Регистрация показателей осуществлялась в области переходной складки, соответствующей проекции костного дефекта причинного зуба. Оценка проводилась согласно формуле:

$$\text{ПМ} = V_{\text{эр}} \times H_t \times N_k \text{ (перф. ед.)}, \quad (5)$$

где $V_{\text{эр}}$ — средняя скорость движения эритроцитов, H_t — показатель капиллярного гематокрита, N_k — число функционирующих капилляров.

Дополнительно анализировалась вариабельность кровотока — величина σ (среднеквадратичное отклонение), отражающая амплитуду колебаний скорости движения форменных элементов. Этот параметр позволяет судить о состоянии сосудистой регуляции и степени адаптивности микроциркуляторного русла. Для комплексной оценки вазомоторной активности вычислялся коэффициент вариации (K_v), рассчитываемый по формуле:

$$K_v = \sigma / M \times 100(\%), \quad (6)$$

где M — среднее значение микроциркуляции (перфузии).

Представленные в амплитудно-частотном спектре ЛДФ-граммы колебания укладываются в диапазоне частот от 0,05 до 2 Гц.

Измерение микроциркуляции кровотока проводилось до операции и через 3, 6, 12 месяцев после хирургического вмешательства.

2.5 Статистическая обработка результатов клинических исследований

Описание результатов оценки гигиенического и пародонтального статуса пациентов, послеоперационной боли, раннего заживления послеоперационных ран, а также послеоперационного отека на этапах клинического исследования

производилось с помощью таблиц описательной статистики, в которых отображались значения выборочных средних, медиан, а также стандартных отклонений. Расчет выборочных средних сопровождался указанием верхней и нижней границ 95% доверительных интервалов согласно следующей схеме:

$$\bar{X} \pm t_{(\text{critical})} \cdot SE \quad (7)$$

где \bar{X} – значение выборочного среднего;

$t_{(\text{critical})}$ - критическое значение t (двусторонний вариант);

SE – стандартная ошибка выборочного среднего.

Критическое значение t определялось исходя из заданного уровня значимости $\alpha = 0,05$ и значения степеней свободы 11, что соответствовало числу 2,201.

2.5.1 Оценка нормальности

С целью оценки нормальности распределений, участвующих в анализе, был разработан специализированный код на языке программирования Python. Данное решение обеспечивало комплексный подход к проверке нормальности, посредством сочетания различных статистических тестов: тест Шапиро-Уилка (W), тест Андерсона-Дарлинга (A^2), тест Д'Агостино (K^2).

На основании рассчитанных значений для тестовых статистик (W , A^2 , K^2) и соответствующему p -value при уровне значимости $\alpha = 0,05$ принималось решение о принятии нулевой гипотезы (H_0 = исследуемое распределение является нормальным) или ее отклонении. Типовой пример результатов анализа в рамках исследования одной выборки представлен на рисунке 18.

```

=====
Группа Группа -> 1 колонка 'До
операции'
Размер выборки: 12
Среднее: 185.61, Медиана: 180.71
Стандартное отклонение: 47.48
Асимметрия: 1.39 (0 для нормального распределения)
Экссесс: 1.95 (0 для нормального распределения)

Статистические тесты:
Шапиро-Уилка: W=0.869, p=0.064 Нормальность не отвергается
Андерсона-Дарлинга: A²=0.574
На уровне значимости 15.0%: Нормальность отвергается (A² >= 0.497)
На уровне значимости 10.0%: Нормальность отвергается (A² >= 0.566)
На уровне значимости 5.0%: Нормальность не отвергается (A² < 0.679)
На уровне значимости 2.5%: Нормальность не отвергается (A² < 0.792)
На уровне значимости 1.0%: Нормальность не отвергается (A² < 0.942)
Д'Агостино K²: K²=10.804, p=0.005 Нормальность отвергается

Заключение:
Большинство тестов не отвергают нормальность
Рекомендации: можно использовать параметрические тесты
Альтернатива: robust-методы или непараметрические аналоги

```

Рисунок 18 – Пример окна вывода результатов статистических тестов по оценке нормальности распределений, реализованного в программной среде Python

2.5.2 Анализ повторных измерений

Анализ результатов повторных рентгенологических обследований, а также микроциркуляций в тканях пародонта проводился с использованием одного из двух тестов: теста Фридмана или дисперсионного анализа повторных измерений (Repeated Measures ANOVA).

Тест Фридмана применялся в случаях показанной ненормальности хотя бы одной выборки, участвующей в анализе (в рамках одной группы). При наличии факта подтвержденной нормальности всех выборок использовался дисперсионный анализ повторных измерений.

Тестовая статистика критерия Фридмана определяется согласно следующему уравнению:

$$Q = \frac{12n}{k(k+1)} \sum_{j=1}^k (\bar{r}_{\cdot j} - \frac{k+1}{2})^2 \quad (8)$$

где n – количество строк матрицы (пациенты отдельно взятой группы);

k – количество колонок матрицы (временные точки анализа);

$\bar{r}_{\cdot j}$ – сумма рангов для каждой временной точки, определяемая как $\bar{r}_{\cdot j} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n r_{ij}$.

Вычисленное значение тестовой статистики (Q) сравнивалось с критическим с помощью специальной таблицы распределения χ^2 для заданного уровня значимости и степеней свободы ($df = k - 1$, где k – количество временных точек контроля). При уровне значимости 0,05 и количестве временных точек 4 критическое значение обладало величиной 7,815. В свою очередь, для 5-ти временных точек данное значение соответствовало 9,488.

Нулевой гипотезой выступало предположение об идентичности исследуемых параметров (например: плотность костной ткани, объем костного дефекта, уровень тканевого кровотока, интенсивность тканевого кровотока, коэффициент вариаций) на рассматриваемом временном интервале. Альтернативной гипотезой являлось наличие хотя бы одного временного промежутка, в котором клинический параметр отличался от других.

Реализация анализа повторных измерений с использованием теста Фридмана сопровождалась следующими допущениями:

1. Независимость наблюдений;
2. Данные представляют повторные измерения на одной и той же группе пациентов;
3. Непрерывность данных (могут быть представлены в виде рангов);
4. Отсутствие требований к нормальности распределения;
5. Сравнению подлежат три и более связанных группы.
6. Требования однородности дисперсии (не обязательны).

Доказанная нормальность выборок в рамках одного клинического параметра и одной группы исследования, принимающей участие в повторных исследованиях, привела к возможности использования дисперсионного анализа повторных измерений (Repeated Measures ANOVA). Принципиальная схема дизайна такого вида анализа представлена на рисунке 19.

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

Рисунок 19 – Дизайн дисперсионного анализа повторных измерений

Суть данной статистической модели заключается в проверке наличия различий средних значений исследуемого параметра для связанных выборок. К нулевой гипотезе относится предположение о равенстве всех средних значений. Альтернативной гипотезой выступает предположение о том, что средние значения связанных выборок не равны (по крайней мере два средних значения достоверно различаются).

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

$$F_{\text{Repeated Measures ANOVA}} = \frac{\sum_{i=1}^k n_i (\bar{x}_i - \bar{x})^2 / (k - 1)}{SS_W - k \sum (\bar{y}_i - \bar{x})^2 / (n - 1)(k - 1)} \quad (9)$$

где k – количество временных точек;

n_i – число испытуемых в каждой временной точке;

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

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

SS_W – внутригрупповая вариация;

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

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

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

Тест по оценке сферичности реализовывался с помощью теста Мокли (Mauchly's sphericity test) и был направлен на проверку нулевой гипотезы о равенстве дисперсии разностей. В случае обнаружения нарушения предположения о сферичности с помощью теста Мокли применялась поправка Грингауза-Гайссера.

С целью выявления значимых различий между выборочными средними использовались парные сравнения, основанные на оцененных маргинальных средних. Учет факта множественных сравнений реализован с помощью поправки Бонферрони при уровне значимости 0,05.

2.5.3 Межгрупповые сравнения

Выявление межгрупповых различий на различных временных интервалах проводилось с использованием однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA). Суть данного подхода заключается в сравнении величины вариации межгрупповых средних с величиной вариации внутри каждой группы с помощью F-теста. Однофакторный дисперсионный анализ обеспечивает статистическую проверку того, равны ли два или более средних значения рассматриваемых выборок. По своей природе алгоритм математической реализации данного анализа схож с описанным в пункте 2.5.2. Обнаружение конкретных межгрупповых различий проводилось при множественных сравнениях с учетом поправки Бонферрони при уровне значимости 0,05.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ЛАБОРАТОРНО-ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1 Результаты физико-механических исследований.

В рамках проведенного исследования были определены численные значения механических параметров биорезорбируемых мембран, включая условную прочность, деформацию при разрушении и предельный модуль упругости. Испытания проводились как в сухом, так и во влажном состоянии образцов, а результаты представлены в таблице 5.

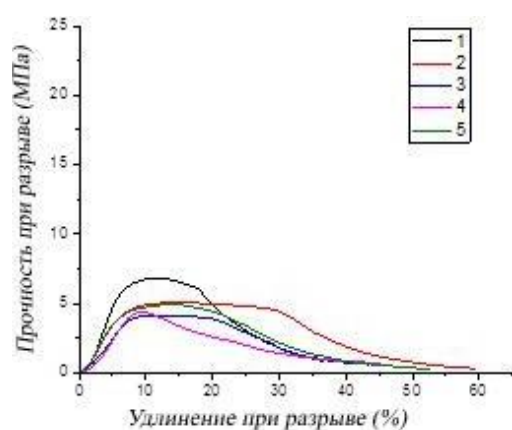
Таблица 5 – Механические свойства исследованных материалов

Материал	Состояние	Условная прочность, МПа	Деформация разрушения, %	Предельный модуль упругости, МПа
«Фибрасофт» (коллаген-50%; фиброин шелка-25%; полилактид-25%)	Сухой	5,10±0,73	12,8±1,7	90,6±16,8
	Влажный	2,61±0,34	99,8±9,4	24,1±7,6
«Фибрасофт» (фиброин-50%; полилактид-50%)	Сухой	19,68±1,14	8,6±0,3	469,0±40,1
	Влажный	11,93±0,77	75,9±5,0	260,9±20,1
«Bio-Gide»	Сухой	16,90±0,9	37,1±0,1	62,3±2,5
	Влажный	5,36±0,91	68,0±3,9	19,4±1,8

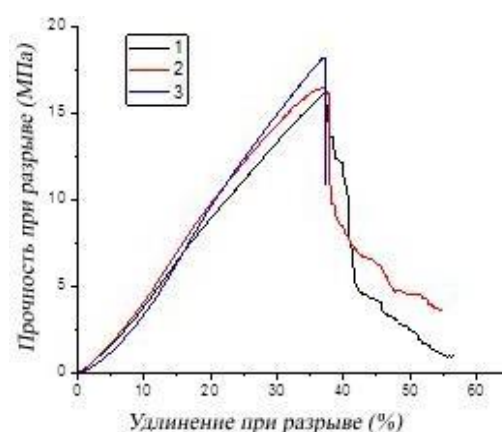
Полученные данные указывают на схожесть поведения коллагенсодержащих мембран («Фибрасофт» и «Bio-Gide») при воздействии влаги: наблюдается снижение механической прочности, увеличение удлинения при разрушении и падение модуля упругости. Это свидетельствует о снижении структурной стабильности и повышении податливости материала после гидратации. В то же

время в обоих состояниях мембрана «Bio-Gide» превосходит по прочностным характеристикам вариант «Фибрасофт», тогда как последняя демонстрирует значительно более высокий модуль упругости как в сухом, так и во влажном виде.

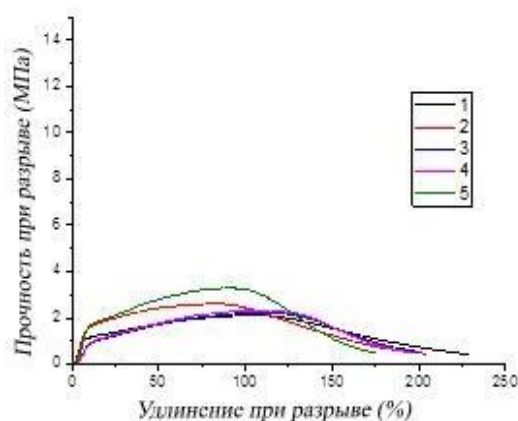
Что касается деформационных свойств, сухие образцы «Фибрасофт» проявляют меньшую пластичность по сравнению с «Bio-Gide», тогда как при увлажнении этот параметр становится выше, чем у «Bio-Gide». Соответствующие графики представлены на рисунке 20.



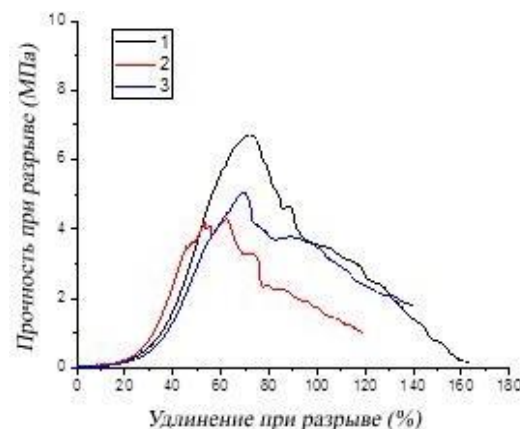
А



В



Б



Г

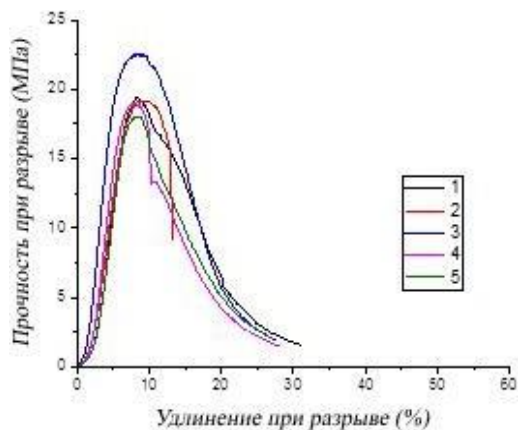
Рисунок 20 – Деформационные кривые коллагеновой мембраны «Фибрасофт» в сухом (А) и во влажном (Б) состоянии, коллагеновой мембраны «Bio-gide» в сухом (В) и во влажном (Г) состоянии

Однако простое сопоставление числовых параметров не даёт полного представления о механическом поведении материалов. Существенным отличием

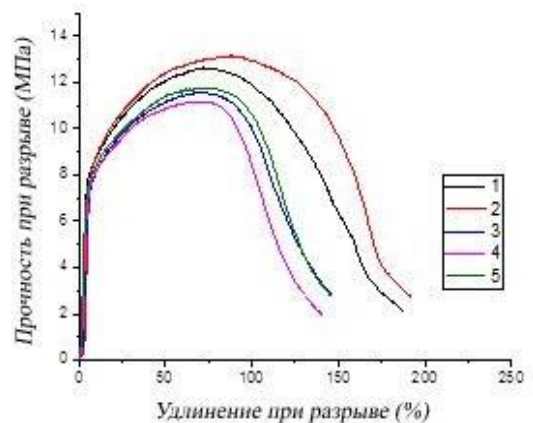
между ними является форма деформационной кривой. У материала «Bio-Gide», особенно в увлажнённом виде, характерна J-образная форма зависимости напряжения от деформации, типичная для мягких биологических тканей. Это объясняется его природной основой — децеллюляризованным матриксом. Данный тип поведения указывает на наличие продолжительной обратимой деформации до самого разрушения, а при умеренной нагрузке (до 30% деформации) напряжения не превышают 10–15% от критического уровня.

В отличие от этого, мембраны «Фибрасофт» демонстрируют поведение, характерное для пластифицированных термопластов. Деформационная кривая включает чётко выраженную упругую область, которая, в зависимости от состава, ограничивается значениями 7–10% по удлинению. После этого наступает стадия необратимых деформаций. Практически это означает, что при превышении упругого диапазона возникает риск прогрессирующего структурного разрушения, особенно при длительном воздействии нагрузки.

Модификация состава — увеличение доли полилактида и фиброина — способствовала значительному росту прочности и модуля упругости, однако не повлияла на расширение диапазона обратимой деформации. Графики, иллюстрирующие поведение бесколлагеновой мембраны, представлены на рисунке 21.



А



Б

**Рисунок 21 – Деформационные кривые бесколлагеновой мембраны
«Фибрасофт» в сухом (А) и во влажном (Б) состоянии**

Существенным ограничением для клинического применения бесколлагенового варианта «Фибрасофт» является его чрезмерно высокий модуль упругости, который усложняет манипуляции с материалом, особенно при необходимости его предварительного растяжения. При этом важно учитывать, что даже минимальное превышение границ упругой деформации может привести к локальному разрушению. Тем не менее, прочностной запас материала после перехода в пластическую зону остаётся выше (3–4 МПа) по сравнению с коллагеновой мембраной (1–1,5 МПа), что может рассматриваться как его преимущество.

Ключевыми структурными компонентами, влияющими на свойства мембран, являются полилактид и фиброин. Рост доли полилактида в составе прямо коррелирует с увеличением прочности и жёсткости, как в сухом, так и во влажном виде. Фиброин, обладающий более высокими механическими характеристиками по сравнению с коллагеном, также способствует укреплению мембраны.

Обобщённая характеристика поведения материалов «Фибрасофт»:

- низкая деформация разрушения в сухом состоянии;
- значительное увеличение удлинения при увлажнении;
- форма деформационной кривой, типичная для модифицированных термопластов;
- резкое снижение прочности после увлажнения (до 40–50%).

Такое поведение обусловлено общностью композиционной структуры: жёсткий компонент в виде полилактида, не подверженного гидратационной пластификации, сочетается с биополимерами (коллаген и фиброин), чувствительными к воздействию влаги, что приводит к выраженному изменению механических характеристик материала при переходе из сухого состояния во влажное.

На практике это означает следующее: если растянуть мембрану более чем на 10% и оставить под нагрузкой она неизбежно со временем разрушится или, как минимум, в ней появятся слабые места. Усугубляет ситуацию то, что при растяжении на эти 10%, напряжение, возникающее в мембране, составляет 40-60% от критического.

3.2 Результаты экспериментальных исследований

3.2.1 Оценка степени набухания мембран для направленной регенерации *in vitro*

В ходе исследования набухаемости бесколлагеновых мембран, предназначенных для направленной тканевой регенерации, было установлено, что данный показатель зависит от кислотно-щелочного баланса окружающей среды. При физиологически нейтральных значениях pH наблюдалась более выраженная степень набухания: коэффициент составил 7,7 при pH 7,37, тогда как при слабокислой реакции (pH 6,5) он снижался до 7,2. В случае коллагенсодержащих мембран аналогичной зависимости зафиксировано не было: значения коэффициента набухания сохранялись практически неизменными и находились в пределах 5,5–5,6 вне зависимости от pH (Таблица 6).

Дополнительно была выявлена корреляция между компонентным составом мембран и их способностью к набуханию. Образцы, сформированные на основе равных количеств фиброина шелка, и поли-D,L-лактида, демонстрировали значительно более высокие значения набухания по сравнению с композитами, содержащими 50% коллагена, 25% фиброина и 25% поли-D,L-лактида.

Предположительно, наличие коллагена в структуре ограничивает способность материала к водопоглощению, тогда как мембраны, не содержащие коллаген, но обладающие высоким содержанием фиброина и поли-D,L-лактида, проявляют более выраженную гидрофильность и активно взаимодействуют с фосфатно-солевым буфером (ФСБ), способствуя интенсивной гидратации.

Таблица 6 – Коэффициент набухания образцов мембран через 24 часа их выдержки в забуференном ФСБ при разных показателях pH

Наименование образца материала	pH ФСБ	Вес обезвоженного образца, мг	Вес набухшего образца, мг	Коэффициент набухания
I. Мембрана безколлагеновая	6,5	7,5±0,3	61,6±0,6	7,2
	7,37	6,7±0,3	58,3±1,7	7,7
II. Мембрана коллагеновая	6,5	6,7±0,3	43,8±1,2	5,5
	7,37	6,4±0,5	42,3±3,7	5,6

Таким образом, различия в степени набухания обусловлены не только внешними факторами, такими как уровень pH среды, но и внутренней структурной организацией полимерной матрицы, что необходимо учитывать при выборе материала для клинических целей направленной регенерации тканей.

3.2.2 Оценка скорости деградации мембран для направленной регенерации в экспериментах *in vitro*

Одним из ключевых параметров, определяющих клиническую применимость барьерных мембран в процедурах направленной регенерации костной ткани, является скорость их деградации. В данном разделе представлены результаты *in vitro* эксперимента, направленного на изучение динамики биодеструкции двух типов мембран — коллагенсодержащей и бесколлагеновой — в зависимости от продолжительности экспозиции в фосфатно-солевом буфере (ФСБ) и уровня кислотно-щелочного баланса.

Изучение проводилось в течение 1, 2, 4 и 8 недель при двух значениях pH модельной среды: 6,5 (условия, имитирующие воспалительную реакцию) и 7,37 (приближённые к физиологическим).

Для бесколлагеновой мембраны при pH 6,5 величина потери массы оставалась относительно стабильной вне зависимости от продолжительности

экспозиции в растворе и варьировалась от 18,4% до 26,0%. Медианное значение деградации составило 20,6%, что указывает на низкую чувствительность материала к данной среде.

При нейтральном значении pH 7,37 в течение первых двух недель наблюдалась аналогичная потеря массы (~20%), однако на сроках 4 и 8 недель отмечалось увеличение этого показателя до 28%, при медианном значении 24,6% (Таблица 7). Эти данные указывают на возможное замедленное развитие процессов деградации в более щелочной среде, проявляющееся на поздних сроках.

Таким образом, прямой зависимости между скоростью массопотери бесколлагеновой мембраны и значением pH среды *in vitro* установлено не было. Однако предполагается, что различия в механизме деградации могут быть обусловлены различной скоростью разрушения структурных компонентов: при pH 6,5 (условно-воспалительная среда) может деградировать преимущественно один из полимеров в составе, тогда как при нормализации кислотно-щелочного баланса (pH 7,3–7,4) продолжается более равномерный и медленный распад оставшихся структурных элементов.

Эти наблюдения подчеркивают необходимость учитывать локальные биохимические параметры тканей в зоне имплантации при выборе мембран для регенеративных вмешательств, особенно в условиях хронического воспаления или нестабильного заживления.

Таблица 7 – Деградация бесколлагеновой мембраны для направленной регенерации при выдержке в ФСБ разного pH в динамике наблюдения *in vitro*

Показатель pH	pH 6,5				pH 7,37			
Сроки наблюдения, недели	1	2	4	8	1	2	4	8
Вес образцов мембран ($n=3$) до выдержки в растворе	8,3±1, 1 100%	7,7±0, 3 100%	7,6±1, 8 100%	6,2±1, 2 100%	8,0±0, 7 100%	7,0±1, 5 100%	6,8±1, 1 100%	4,5±0, 5 100%

ФСБ, мг ($M \pm m$)								
Вес образцов мембран ($n=3$) после их выдержки в растворе ФСБ и дегидратаци и, мг ($M \pm m$)	$6,5 \pm 1,0$	$5,7 \pm 0,4$	$6,2 \pm 1,6$	$5,0 \pm 1,1$	$6,3 \pm 0,7$	$5,6 \pm 0,5$	$4,9 \pm 0,9$	$3,2 \pm 0,4$
Средний показатель потери веса образцов мембран (%)	21,7%	26,0%	18,4%	19,4%	21,2%	20,0%	27,9%	28,9%
Медиана показателя потери веса образцов мембран (%), (min ÷ max))	20,6% (18,4 ÷ 26,0)				24,6% (20,0 ÷ 28,9)			

В рамках *in vitro* эксперимента была проведена оценка скорости массопотери коллагеновой барьерной мембраны в фосфатно-солевом буфере (ФСБ) при двух уровнях кислотно-щелочного баланса — pH 6,5 и pH 7,37. Исследование направлено на изучение особенностей биодеструкции материала в условиях, моделирующих воспалительную и физиологическую среду.

При экспозиции образцов в ФСБ с pH 6,5 наиболее выраженное снижение массы мембраны зафиксировано уже на первой неделе наблюдения и составило 32,8%. В последующие временные точки (2, 4 и 8 недель) потери массы не демонстрировали нарастания, а медианное значение параметра за весь период составило 29,6%. Эти данные указывают на быстрое начало деградации материала в кислой среде с последующей стабилизацией массы.

В условиях нейтрального pH 7,37 динамика деградации характеризовалась более равномерным характером: показатели массопотери на 1-й, 2-й и 4-й неделях составили 32,4%, 39,7% и 34,8% соответственно, при медианном значении 33,6%.

Это свидетельствует о незначительно более выраженной общей деградации материала в физиологически близкой среде, особенно в интервале до 2 недель.

Тем не менее, при статистическом сопоставлении данных для обеих буферных сред достоверных различий в скорости биодеструкции коллагеновой мембраны не установлено (Таблица 8), что указывает на относительную независимость процесса деградации от вариаций pH в диапазоне, соответствующем воспалительным и физиологическим условиям.

Таким образом, полученные результаты подтверждают, что коллагеновая мембрана демонстрирует быстрый начальный распад в обеих средах, после чего темпы деградации стабилизируются. Это следует учитывать при прогнозировании длительности барьерной функции материала в клинической практике, особенно в условиях раннего воспаления.

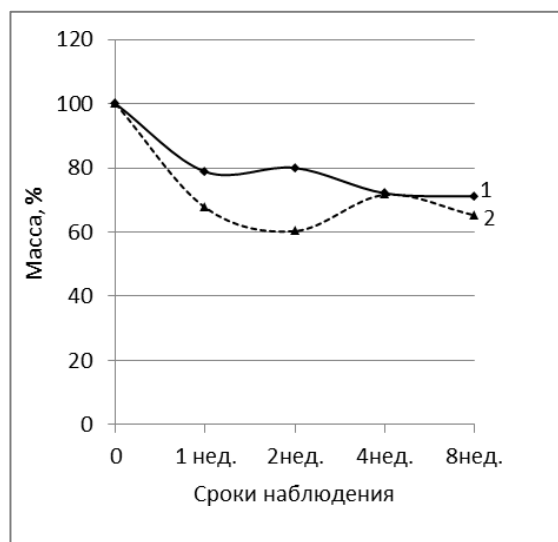
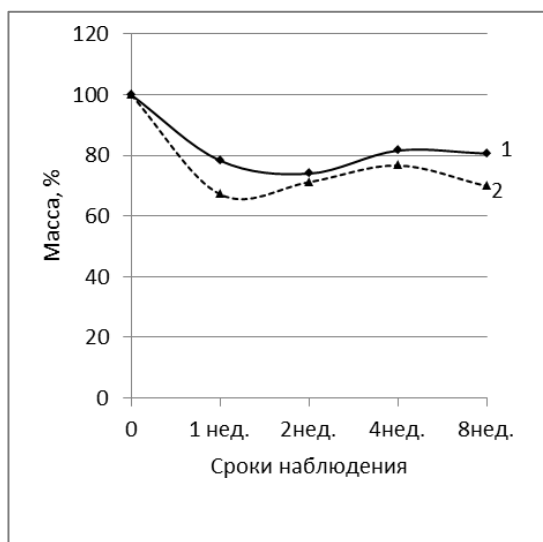
Таблица 8 – Деградация *in vitro* коллагеновой мембраны для направленной регенерации при выдержке в ФСБ разного pH в динамике наблюдения

Показатель pH	pH 6,5				pH 7,37			
Сроки наблюдения, неделя	1	2	4	8	1	2	4	8
Вес образцов мембран до замачивания, мг ($M \pm m$)	6,7 \pm 0,5 100%	5,2 \pm 0,8 100%	4,3 \pm 0,9 100%	6,9 \pm 0,5 100%	6,8 \pm 1,6 100%	6,3 \pm 1,0 100%	7,4 \pm 0,9 100%	6,6 \pm 1,5 100%
Вес образцов мембран (n=3) после их выдержки в растворе ФСБ и дегидратации, мг ($M \pm m$)	4,5 \pm 0,6	3,7 \pm 0,6	3,3 \pm 0,6	4,8 \pm 0,2	4,6 \pm 1,1	3,8 \pm 0,6	5,3 \pm 0,6	4,3 \pm 1,0
Средний показатель потери веса образцов мембран (%)	32,8%	28,8%	23,3%	30,4%	32,4%	39,7%	28,4%	34,8%

Медиана показателя потери веса образцов мембран (%), (min ÷ max)	29,6 (23,3÷32,8)	33,6 (28,4÷39,7)
--	---------------------	---------------------

При анализе кинетики биодеструкции двух типов барьерных мембран, предназначенных для направленной регенерации костной ткани, в условиях различного pH буферной среды не было выявлено статистически значимых различий между величинами потери массы коллагеновой и бесколлагеновой мембран при экспозиции в фосфатно-солевом буфере с pH 6,5 на протяжении восьминедельного наблюдения. Это свидетельствует о сходном характере деградации данных материалов в условиях, моделирующих воспалительную среду (Рисунок 22).

Однако в нейтральной среде (pH 7,37), имитирующей физиологические условия организма, уже на ранних сроках — через 1 и 2 недели — выявлены статистически достоверные различия между изучаемыми образцами. В эти временные точки коллагеновая мембрана демонстрировала значительно более высокую скорость массопотери по сравнению с бесколлагеновой, что указывает на большую чувствительность коллагенсодержащего материала к гидролитической деструкции в нейтральной среде на начальных этапах.



А

Б

Рисунок 22 – Динамика деградации образцов бесколлагеновой (1) и коллагеновой мембраны (2) в ФСБ при рН 6,5 (А) и рН 7,37 (Б) *in vitro*

На основании полученных *in vitro* данных установлено, что коллагеновая мембрана при нейтральном значении рН среды (рН 7,37) демонстрирует несколько более высокую скорость резорбции в течение первых двух недель наблюдения по сравнению с бесколлагеновым аналогом. Эти различия наиболее выражены на ранних этапах гидролитического воздействия и могут быть обусловлены большей чувствительностью коллагена к гидратации и деструкции в условиях, приближенных к физиологическим.

Однако полученные результаты следует рассматривать как предварительные. Окончательные выводы о кинетике деградации указанных материалов возможны только после проведения дополнительных *in vivo* исследований. В биологических условиях разрушение природных полимеров, таких как коллаген и фиброин шелка, может происходить не только за счёт гидролиза, но и посредством ферментативного воздействия со стороны тканевых протеаз — в частности, коллагеназы и других протеолитических ферментов. Такой фермент-зависимый путь биодеструкции может значительно изменять как темп, так и характер резорбции материалов, влияя на продолжительность их барьерной функции и интеграцию в ткани.

Полученные данные подчеркивают важность учета не только состава, но и микроструктурных особенностей мембран при прогнозировании их поведения в условиях различного биохимического окружения, а также подтверждают необходимость индивидуального подхода к выбору барьерного материала в зависимости от клинической ситуации и предполагаемой динамики тканевого ответа.

3.2.3 Изучение биосовместимости мембран для направленной регенерации в экспериментах *in vivo*

Изучение биосовместимости коллагеновых и бесколлагеновых барьерных мембран осуществлялось в динамике на 2, 4 и 8 недели после их имплантации в подкожную клетчатку лабораторных животных.

По данным макроскопического анализа, проведенного на всех этапах наблюдения, признаки острого или хронического воспаления, а также проявления отека или других локальных нежелательных реакций в зоне имплантации отсутствовали. Визуально имплантированные образцы сохраняли целостность, окружались тонкой, васкуляризированной соединительнотканной капсулой, что свидетельствует о физиологически благоприятном течении процесса адаптации ткани к инородному материалу.

К восьмой неделе наблюдения отмечалось умеренное уменьшение размеров имплантатов, что может свидетельствовать о проявлениях резорбции. Эта трансформация выражалась в частичной контрактуре и незначительной модификации геометрии мембран, при сохранении структуры и четкой демаркации от окружающих тканей (Рисунок 23).

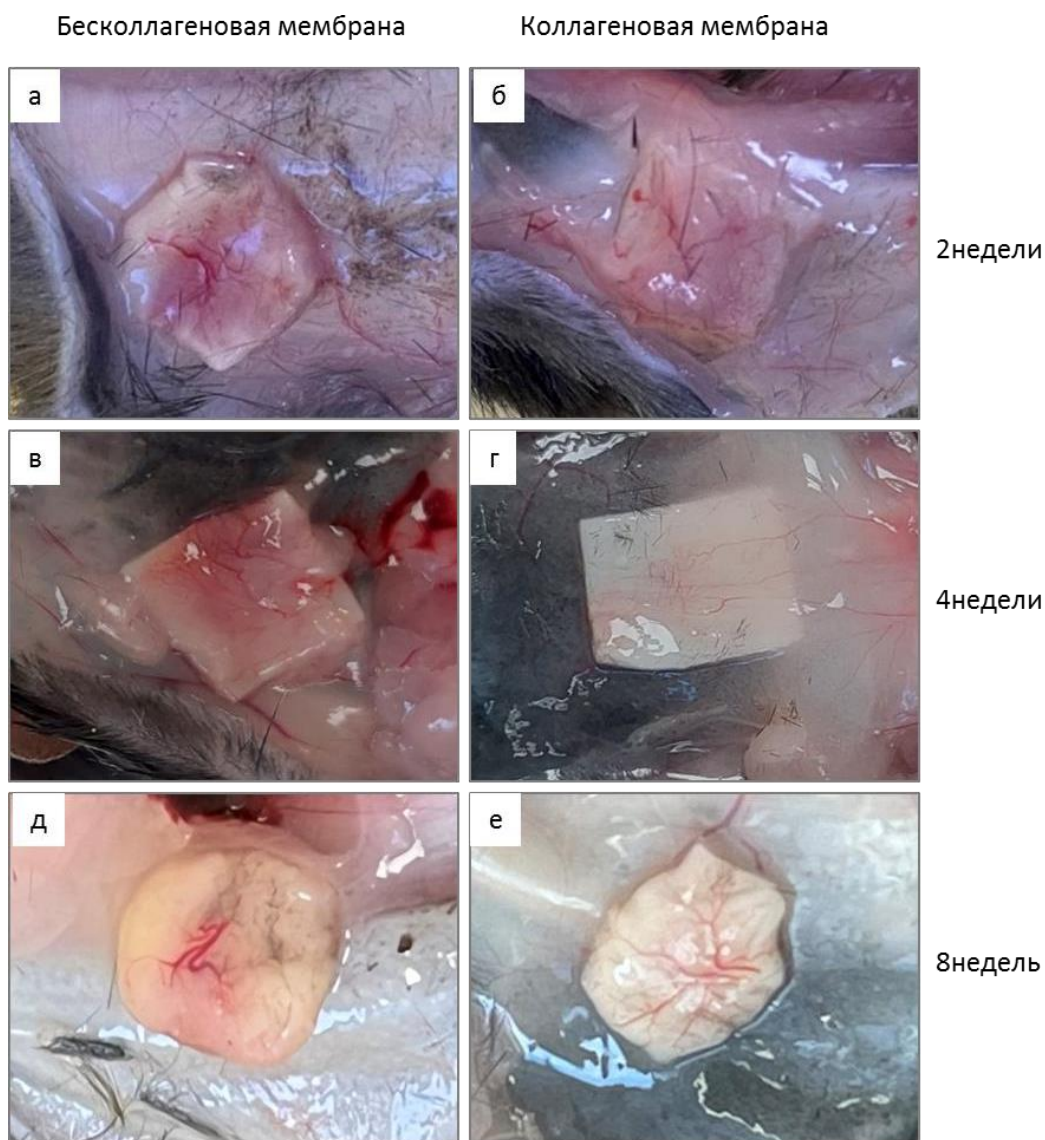


Рисунок 23 – Макропрепарат мембран для направленной регенерации при подкожной имплантации мышам в разные сроки наблюдения

При гистологическом исследовании образцов подкожной имплантации бесколлагеновой мембраны на 14-е сутки после введения выявлены морфологические признаки формирования гранулематозной ткани по типу классической реакции на инородное тело. Вокруг имплантата формируется четко ограниченная гранулема, включающая макрофаги, лимфоциты и фибробласты. По поверхности мембраны определяются единичные гигантские многоядерные клетки, соответствующие морфологии клеток инородных тел, а также клетки типа Пирогова—Лангханса, что указывает на начало клеточной реакции на материал (Рисунок 24).

Структура мембраны характеризуется умеренным разрыхлением по всей толщине, при сохранении общей однородности. Эти изменения свидетельствуют о начальной фазе биоразрушения материала, сопровождающейся активацией клеточного звена воспалительного ответа в пределах допустимой физиологической нормы, характерной для резорбируемых биоматериалов.

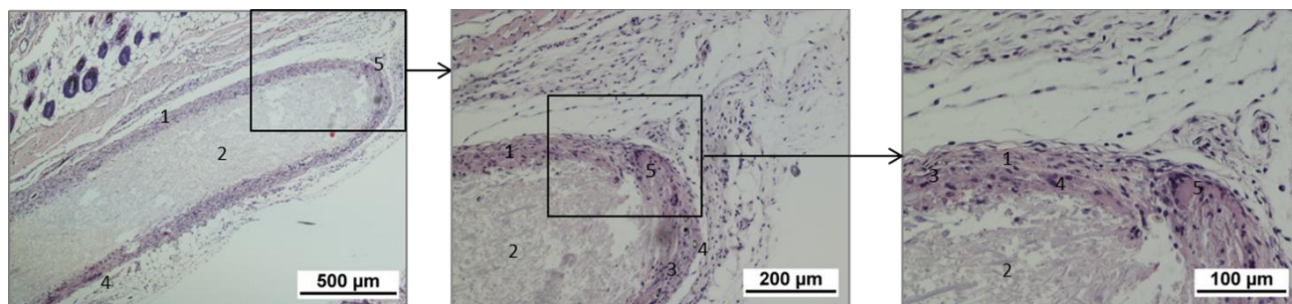


Рисунок 24 – Микрофотография бесколлагеновой мембраны через 2 недели после ее подкожной имплантации, окраска – азур-эозин: 1 – гранулема инородного тела; 2 – бесколлагеновая мембрана; 3 – кровеносные сосуды; 4 – гигантские клетки инородных тел; 5 - гигантские клетки Пирогова-Лангханса

На 28-е сутки после подкожной имплантации бесколлагеновой мембраны в гистологических препаратах сохраняется гранулематозное воспаление, характеризующееся выраженной клеточной инфильтрацией. Гранулематозное образование демонстрирует неоднородность по толщине: с одной стороны капсула представлена тонким, компактным слоем, тогда как на противоположной — отмечается ее фокальное утолщение, сопровождающееся рыхлой организацией ткани.

В строме гранулемы визуализируются многочисленные мононуклеарные клетки воспалительного ряда, преимущественно моноциты и макрофаги, а также большое количество гигантских многоядерных клеток — как типа инородных тел, так и клеток Пирогова—Лангханса. Отмечена активная васкуляризация в периимплантационной зоне, указывающая на вовлечение ангиогенеза в процесс тканевого ремоделирования.

Наблюдается прогрессирующая деградация мембранного материала, выражающаяся в уменьшении его площади и частичной потере структурной

целостности. Эти изменения, по-видимому, обусловлены активным фагоцитозом продуктов распада полимерной основы, осуществляемым макрофагальными и многоядерными клетками. Полученные данные свидетельствуют о нарастающей биологической активности в зоне имплантации и переходе реакции на инородное тело в фазу деградации материала (Рисунок 25).

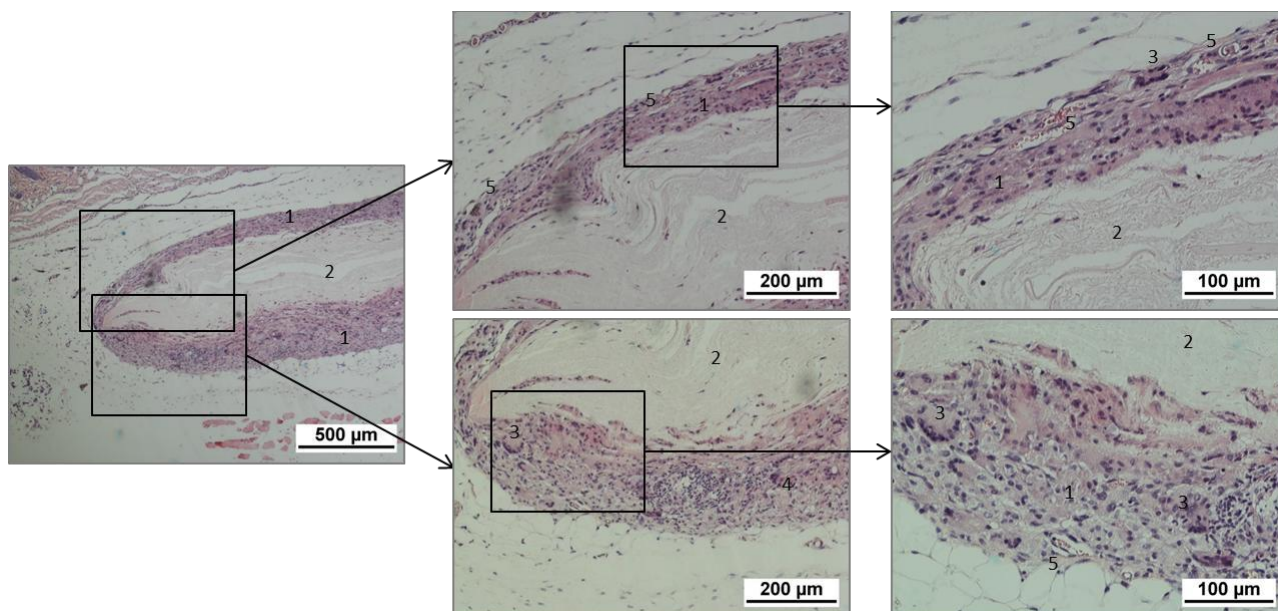


Рисунок 25 – Микрофотография бесколлагеновой мембраны через 4 недели после ее подкожной имплантации, окраска – аzur-эозин: 1 – гранулема инородного тела; 2 – бесколлагеновая мембрана; 3 – гигантские клетки Пирогова-Лангханса; 4 – гигантские клетки инородных тел; 5 – кровеносные сосуды

На 56-е сутки после подкожной имплантации бесколлагеновой мембраны наблюдается завершение основного этапа её биodeградации. Гистологическое исследование демонстрирует, что область, соответствующая первоначальной локализации мембранного материала, полностью замещена гранулематозной тканью, без визуализируемых остатков исходной структуры мембраны.

В центре и по периферии сформированной гранулемы определяются многочисленные скопления гигантских многоядерных клеток, морфологически идентифицируемых как клетки Пирогова—Лангханса, что свидетельствует о сохраняющейся клеточной активности в ответ на предшествующее присутствие

инородного материала. Дополнительно в препаратах чётко визуализируются сосуды различного калибра, отражающие активные процессы неоангиогенеза в зоне ремоделирования тканей.

Полученные морфологические данные указывают на завершение биорезорбции мембраны с последующим замещением места имплантации зрелой васкуляризированной гранулематозной тканью и свидетельствуют о контролируемом характере биодеструкции материала в условиях *in vivo* (Рисунок 26).

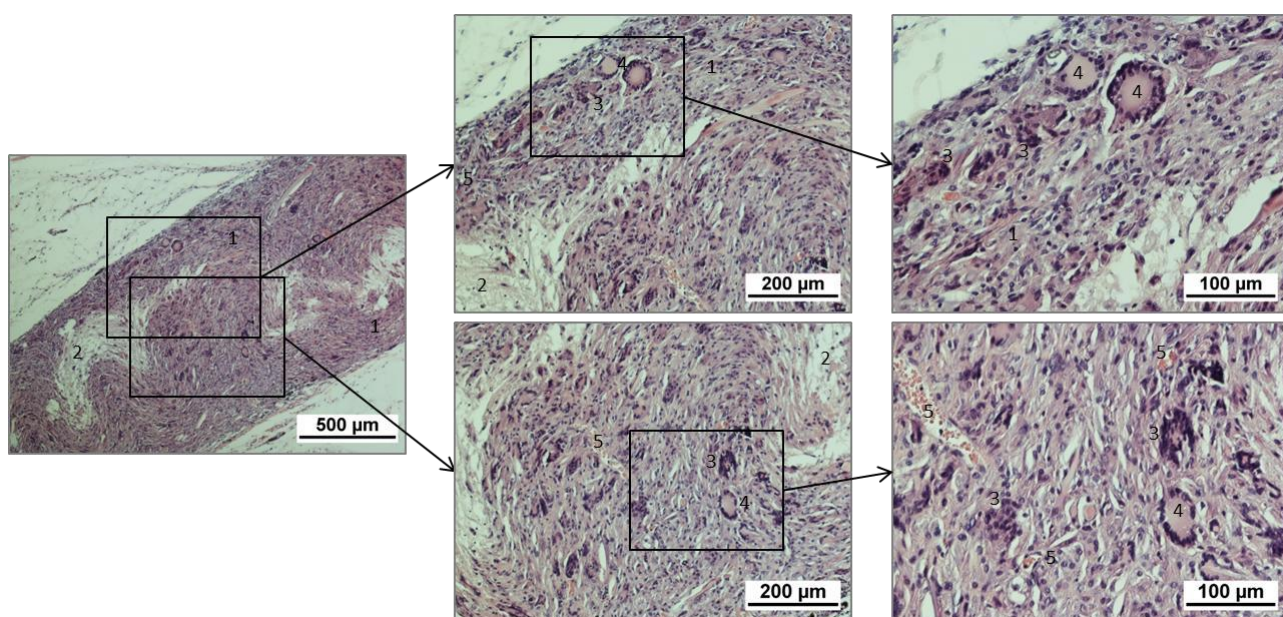


Рисунок 26 – Микрофотография бесколлагеновой мембраны через 8 недель после ее подкожной имплантации, окраска – азур-эозин: 1 – гранулема инородного тела; 2 – остатки бесколлагеновой мембраны; 3 – гигантские клетки инородных тел; 4 – гигантские клетки Пирогова-Лангханса; 5 – кровеносные сосуды

Через 14 суток после имплантации коллагеновой мембраны в подкожную клетчатку наблюдается формирование гранулематозной ткани, характеризующейся выраженной неоднородностью по толщине. Гранулема умеренно инфильтрирована клетками моноцитарно-макрофагального ряда, среди которых визуализируются как макрофаги, так и единичные моноциты.

В толще гранулематозной капсулы определяются гигантские многоядерные клетки, включая как клетки типа инородных тел, так и клетки Пирогова—Лангханса, что свидетельствует о начальной фазе клеточного ответа на присутствие биоматериала. Также в зоне реакции выявляется наличие кровеносных сосудов различного калибра, указывающее на вовлечение ангиогенного компонента в процессы адаптации ткани.

Указанные морфологические изменения отражают типичную тканевую реакцию на биodeградируемый материал и подтверждают формирование контролируемого воспалительного ответа без признаков острого повреждения (Рисунок 27).

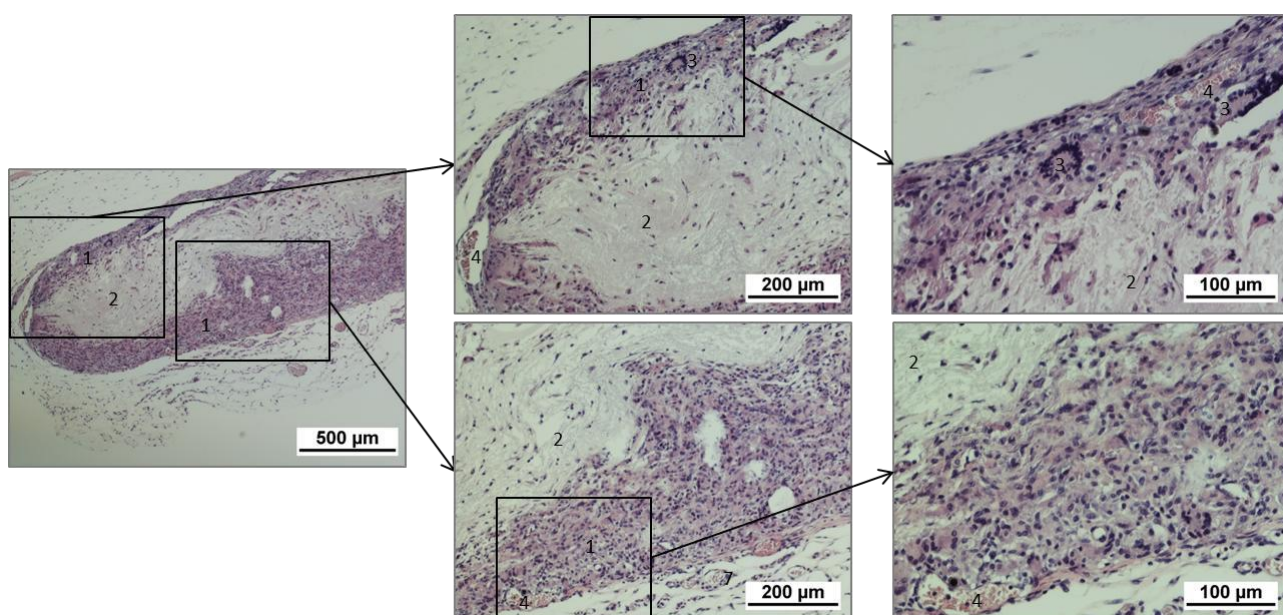


Рисунок 27 – Микрофотография коллагеновой мембраны через 2 недели после ее подкожной имплантации, окраска – азур-эозин: 1 – гранулема инородного тела; 2 – коллагеновая мембрана; 3 – гигантские клетки Пирогова-Лангханса; 4 – кровеносные сосуды

На 28-е сутки после подкожной имплантации коллагеновой мембраны в гистологических препаратах сохраняются отдельные фрагменты мембранного материала, окружённые сформировавшейся гранулематозной тканью. Гранулема характеризуется высокой клеточной плотностью и выраженной воспалительной инфильтрацией. В её структуре преобладают макрофаги, а также многочисленные

гигантские клетки инородных тел и клетки Пирогова—Лангханса, что указывает на активный фагоцитарный и иммуномодулирующий ответ на остатки биоматериала.

Кроме того, в строме гранулемы чётко определяются кровеносные сосуды различного диаметра, свидетельствующие о продолжающемся ангиогенезе и репаративной активности тканей в зоне имплантации. Эти данные позволяют судить о контролируемом, физиологически допустимом характере биодеструкции материала и вовлечении местных клеточных и сосудистых механизмов в процесс его резорбции (Рисунок 28).

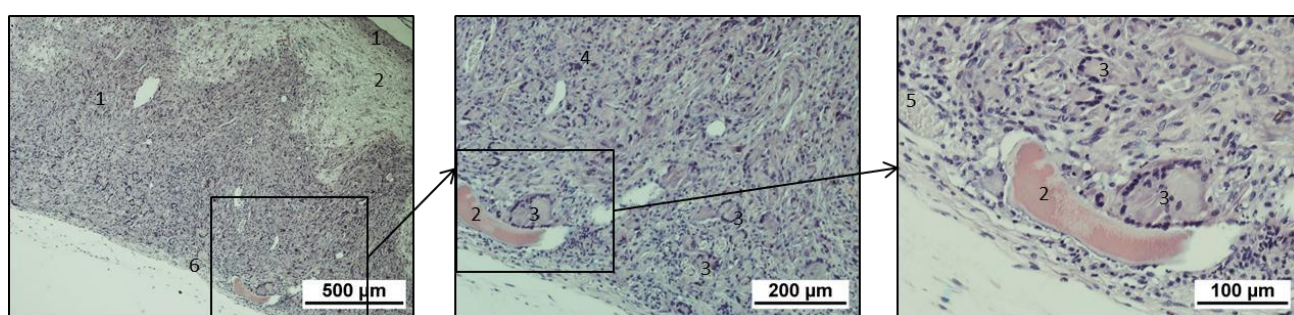


Рисунок 28 – Микрофотография коллагеновой мембраны через 4 недели после ее подкожной имплантации, окраска – азур-эозин: 1 – гранулема инородного тела; 2 – остатки коллагеновой мембраны; 3 – гигантские клетки Пирогова-Лангханса; 4 – гигантские клетки инородных тел; 5 – кровеносные сосуды

На 56-е сутки после подкожного введения коллагеновой мембраны отмечается сохраняющееся присутствие её фрагментов, занимающих порядка одной трети от первоначальной площади имплантата, что свидетельствует о незавершённости процессов её биорезорбции. Остатки мембранного материала инкапсулированы в гранулематозную ткань, в которой определяется большое количество многоядерных клеток, включая гигантские клетки инородных тел и клетки Пирогова—Лангханса, формирующие характерный морфологический паттерн реакции на биодеградируемый полимер.

В структуре периимплантационной зоны также наблюдается выраженная сосудистая сеть, представленная сосудами различного калибра, что указывает на

активные процессы неоангиогенеза и участие сосудистого компонента в ремоделировании ткани. Полученные данные свидетельствуют о пролонгированном характере деградации коллагеновой мембраны и сохранении умеренного воспалительного и резорбционного ответа тканей на позднем этапе наблюдения (Рисунок 29).

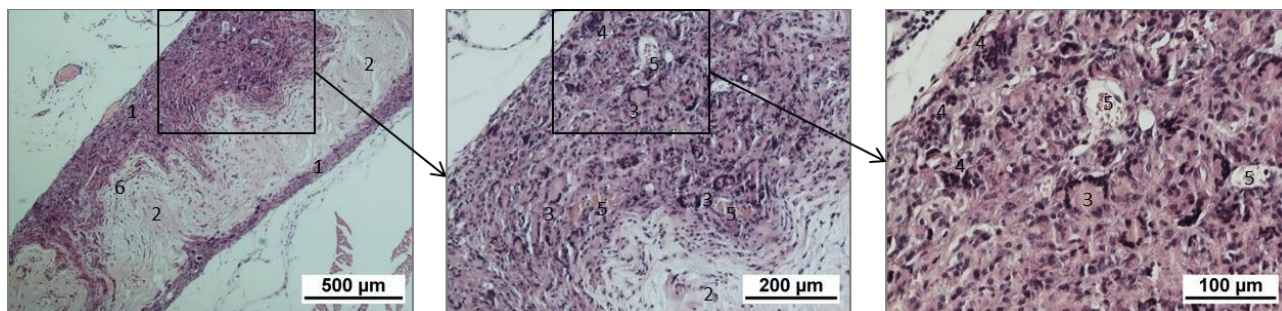


Рисунок 29 – Микрофотография коллагеновой мембраны через 8 недель после ее подкожной имплантации, окраска – азур-эозин: 1 – гранулема инородного тела; 2 – коллагеновая мембрана; 3 – гигантские клетки Пирогова-Лангханса; 4 – гигантские клетки инородных тел; 5 – кровеносные сосуды

Таким образом, уже на 14-е сутки после подкожной имплантации как коллагеновых, так и бесколлагеновых мембран наблюдается формирование гранулематозной ткани типа реакции на инородное тело с чётко выраженными контурами. В её клеточной инфильтрации идентифицируются макрофаги, моноциты, а также единичные гигантские многоядерные клетки инородных тел и клетки Пирогова—Лангханса. По мере увеличения сроков наблюдения отмечается прогрессирующее накопление указанных клеточных элементов.

Выявленные морфологические изменения указывают на то, что имплантация данных образцов стимулирует активацию врожденного иммунного ответа, прежде всего со стороны макрофагального звена. Макрофаги, поступающие в зону имплантации, подвергаются пролиферации и дифференцировке, с последующей трансформацией в многоядерные клетки — как инородных тел, так и типа Пирогова—Лангханса.

Эти элементы формируют ключевой клеточный компонент периимплантационного воспалительного микроокружения и отражают как

реакцию тканей на введенный материал, так и активное участие в деградации и утилизации его продуктов распада. Кроме того, гигантские клетки Пирогова—Лангханса обладают способностью продуцировать широкий спектр противовоспалительных медиаторов и факторов роста, способствуя модуляции воспалительного процесса и регенерации. Увеличение их численности в динамике наблюдения может рассматриваться как положительный прогностический показатель, свидетельствующий о физиологическом характере тканевого ответа и адаптации организма к имплантируемому биоматериалу.

3.2.4 Синтез щелочной фосфатазы и отложения внеклеточного кальция МСК КМ донора при их культивировании в присутствии бесколлагеновых и коллагеновых мембран при направленной остеогенной дифференцировке *in vitro*

В рамках оценки направленной остеогенной дифференцировки мезенхимальных стромальных клеток костного мозга (МСК КМ) донора в условиях контакта с исследуемыми биоматериалами (коллагеновыми и бесколлагеновыми мембранами) был проведён цитохимический анализ активности щелочной фосфатазы. На 14-е сутки культивирования в контрольной среде (ПРС без остеоиндуцирующих добавок) во всех исследуемых группах отмечена слабая спонтанная экспрессия фермента (Рисунок 30 а, в, д). Данный результат соответствует литературным данным и объясняется гетерогенностью культуры МСК, содержащей малую субпопуляцию клеток остеобластического направления дифференцировки.

Добавление специализированной остеогенной среды, а также наличие мембран в культуральной системе способствовали существенному усилению экспрессии щелочной фосфатазы, что свидетельствует об индукции остеогенной дифференцировки (Рисунок 30 б, г, е). При этом уровень ферментативной активности в группе с коллагеновой мембраной оказался несколько ниже по сравнению с бесколлагеновой, что может свидетельствовать о различной степени

влияния компонентов исследуемых мембран на остеоиндуктивные свойства среды культивирования.

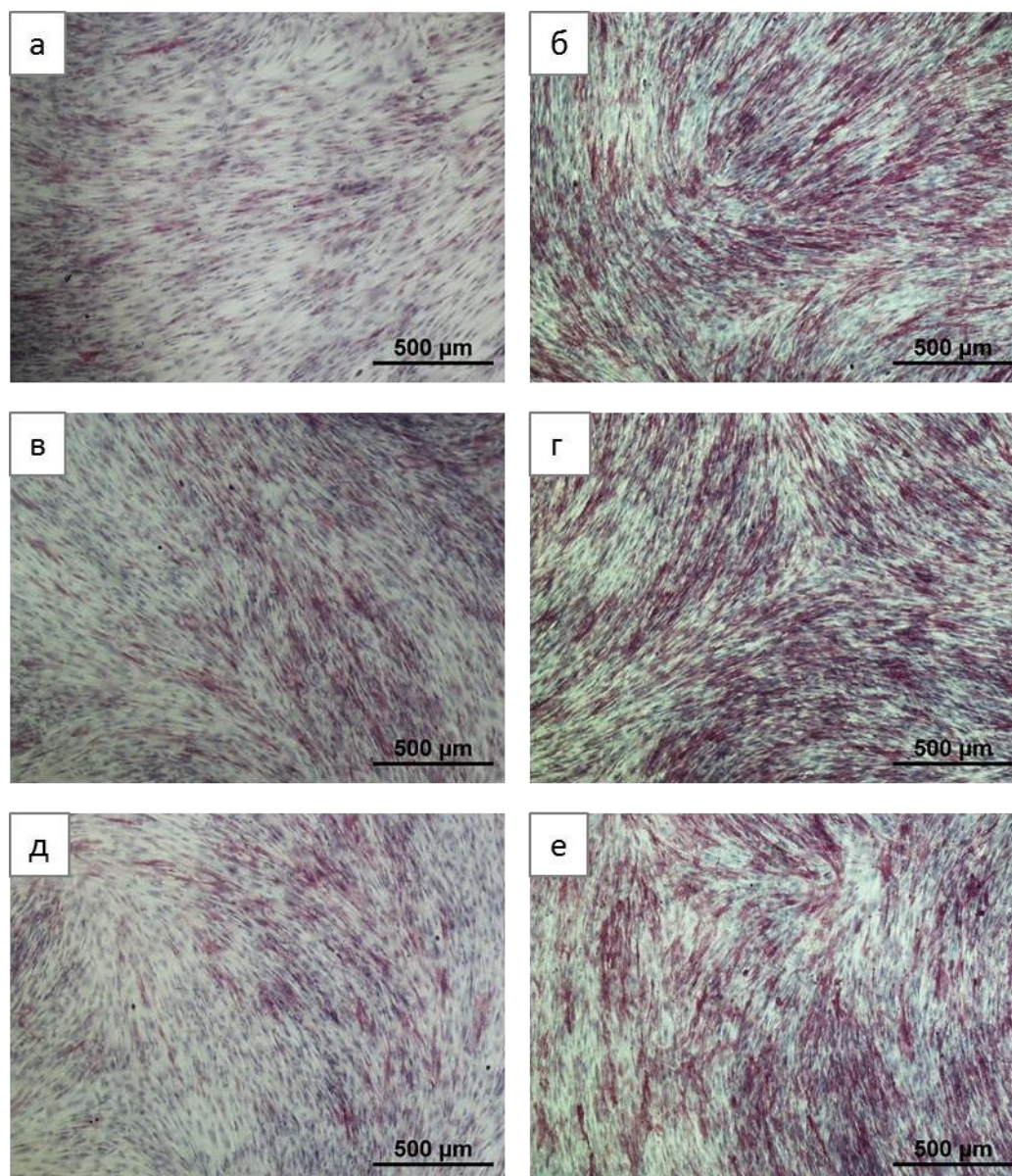


Рисунок 30 – Остеогенная дифференцировка культуры МСК КМ донора при культивировании в ПРС без индукторов остеогенной дифференцировки: а – контроль, в – в присутствии бесколлагеновой мембраны, д – в присутствии коллагеновой мембраны; ПРС с индукторами остеогенной дифференцировки: б – контроль, г – в присутствии бесколлагеновой мембраны, е – в присутствии коллагеновой мембраны. Окраска на щелочную фосфатазу.

Окрашивание культур мезенхимальных стромальных клеток костного мозга (МСК КМ) ализариновым красным на 14-е сутки эксперимента продемонстрировало усиленное отложение кальциевых солей во внеклеточном

матриксе при культивировании в присутствии как бесколлагеновой, так и коллагеновой мембраны по сравнению с контрольной группой, где клетки инкубировались исключительно в остеогенной среде (Рисунок 31 г, е, б). Эти результаты свидетельствуют о потенцировании процессов минерализации исследуемыми мембранами. В условиях отсутствия остеоиндуцирующих факторов (ПРС без добавок) отложения кальция в культуральной системе не выявлено (Рисунок 31 а, в, д), что подтверждает зависимость остеогенной активности МСК КМ от наличия индуктивных стимулов.

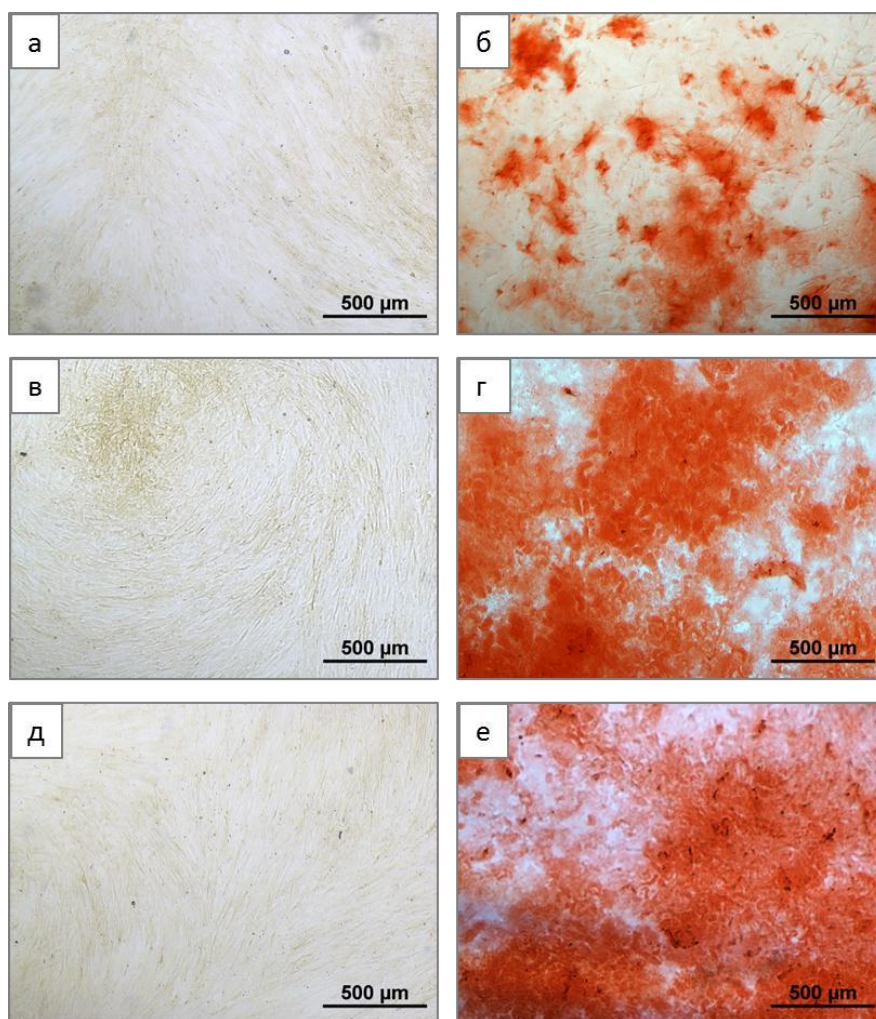


Рисунок 31 – Отложение внеклеточного кальция МСК КМ при культивировании в ПРС без индукторов остеогенной дифференцировки: а – контроль, в – в присутствии бесколлагеновой мембраны, д – в присутствии коллагеновой мембраны; ПРС с индукторами остеогенной дифференцировки: б

– контроль, г – в присутствии бесколлагеновой мембраны, е– в присутствии коллагеновой мембраны. Окраска – ализариновый красный

Таким образом, результаты 14-дневного культивирования мезенхимальных стромальных клеток костного мозга (МСК КМ) в остеоиндуцирующей среде в присутствии коллагеновой и бесколлагеновой мембран свидетельствуют о формировании признаков остеогенной дифференцировки, подтверждаемых активной экспрессией щелочной фосфатазы и отложением кальциевых солей во внеклеточном матриксе. Эти данные указывают на способность исследуемых мембран поддерживать и усиливать направленную остеогенную дифференцировку МСК КМ *in vitro*.

3.2.5 Экспрессия маркерных генов остеогенной дифференцировки МСК КМ донора при их культивировании в присутствии бесколлагеновой и коллагеновой мембран при направленной остеогенной дифференцировке *in vitro*

На завершающем этапе лабораторного эксперимента, с применением метода количественной ПЦР в режиме реального времени, на 21-е сутки остеогенной дифференцировки мезенхимальных стромальных клеток костного мозга донора (МСК КМ) в присутствии бесколлагеновой и коллагеновой мембран была проведена оценка транскрипционной активности ключевых остеогенных маркеров: RUNX2, SP7 (osterix) и ALPL (щелочная фосфатаза), отражающих степень направленной дифференцировки клеток по остеобластическому типу (Рисунок 32).

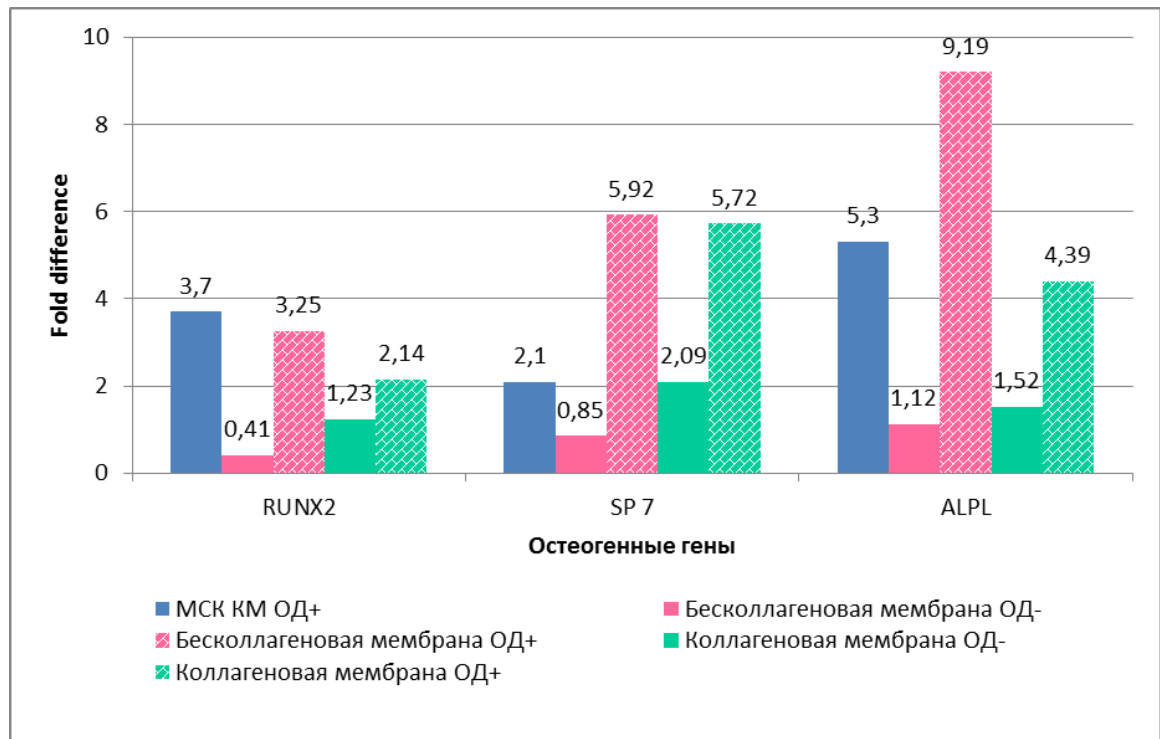


Рисунок 32 – Экспрессия генов остеогенной дифференцировки в МСК КМ донора при культивировании в присутствии бесколлагеновой и коллагеновой мембран в среде, обогащенной факторами остеодифференцировки (ОС+) и без них (ОС–).

В условиях культивирования мезенхимальных стромальных клеток костного мозга (МСК КМ) без остеоиндукции, но в присутствии бесколлагеновой и коллагеновой мембран, отмечен слабый уровень экспрессии остеогенных маркеров, что свидетельствует о незначительной спонтанной дифференцировке. При добавлении остеогенной среды к культуре МСК КМ спустя 21 сутки регистрировалась активация всех трёх ключевых генов остеобластической дифференцировки — ALPL, RUNX2 и SP7, с максимальной экспрессией гена щелочной фосфатазы, умеренной — RUNX2 и минимальной — SP7, что подтверждает мультипотентность клеточной популяции.

Инкубация клеток с исследуемыми мембранами в условиях остеогенной индукции привела к модуляции профиля генетической экспрессии: экспрессия гена *SP7* усиливалась почти втрое в обеих группах по сравнению с контролем, тогда как экспрессия *RUNX2* несколько снижалась (в меньшей степени в присутствии

бесколлагеновой мембраны). При этом уровень транскрипции *ALPL* возрастал в группе с бесколлагеновой мембраной и оставался на уровне контроля при использовании коллагеновой.

Суммируя полученные результаты, можно заключить, что как коллагеновая, так и бесколлагеновая мембраны способствуют остеогенной дифференцировке МСК КМ, активируя экспрессию специфических маркерных генов и процессы минерализации внеклеточного матрикса, при этом бесколлагеновая мембрана проявляет более выраженный остеоиндуцирующий потенциал.

3.2.6 Оценка остеопластических потенциалов исследуемых мембран в экспериментах *in vivo*

Анализ макроскопических препаратов, полученных от животных 1-й и 2-й групп, показал отсутствие выраженной воспалительной реакции и признаков отторжения при использовании как бесколлагеновой, так и коллагеновой мембраны для закрытия костного дефекта, что свидетельствует о хорошей тканевой биосовместимости данных материалов на ранних сроках наблюдения.

Гистологическое исследование образцов из группы 1 (применение бесколлагеновой мембраны) спустя 14 суток после вмешательства выявило, что область дефекта покрыта наружной мембранной структурой, характеризующейся неоднородной толщиной и плотным прилеганием к краевым участкам дефекта. Мембрана представлена двумя морфологически различимыми зонами: тонкой, сплюснутой — обращённой к костному дефекту, и более массивной — на противоположной стороне. Клеточный состав представлен преимущественно мононуклеарными элементами фагоцитарного ряда, при этом в утолщённой зоне мембраны наблюдаются локальные скопления гигантских многоядерных клеток, преимущественно клеток типа Пирогова–Лангханса, что отражает локальную реакцию врожденного иммунного ответа. Область над дефектом демонстрирует выраженную васкуляризацию, а в центральной части мембраны сохраняется

участок неполной биодеградации, представленный рыхлой, малоцеллюлярной массой исходного материала.

Внутри костного дефекта признаки репаративного остеогенеза на данном сроке представлены формированием новых трабекул вдоль краев и на дне дефекта; между ними — костномозговые лакуны с элементами кроветворения. В проекции углового участка дефекта визуализируются признаки хондрогенеза, что указывает на активацию как прямого, так и непрямого (энхондрального) остеогенеза. Соединительнотканых элементов в центральной зоне дефекта не обнаружено, что подтверждает сохранение барьерной функции бесколлагеновой мембраны на этом этапе. При этом зафиксировано краевое прорастание соединительной ткани под мембрану, не нарушающее её изоляционную способность (Рисунок 33).

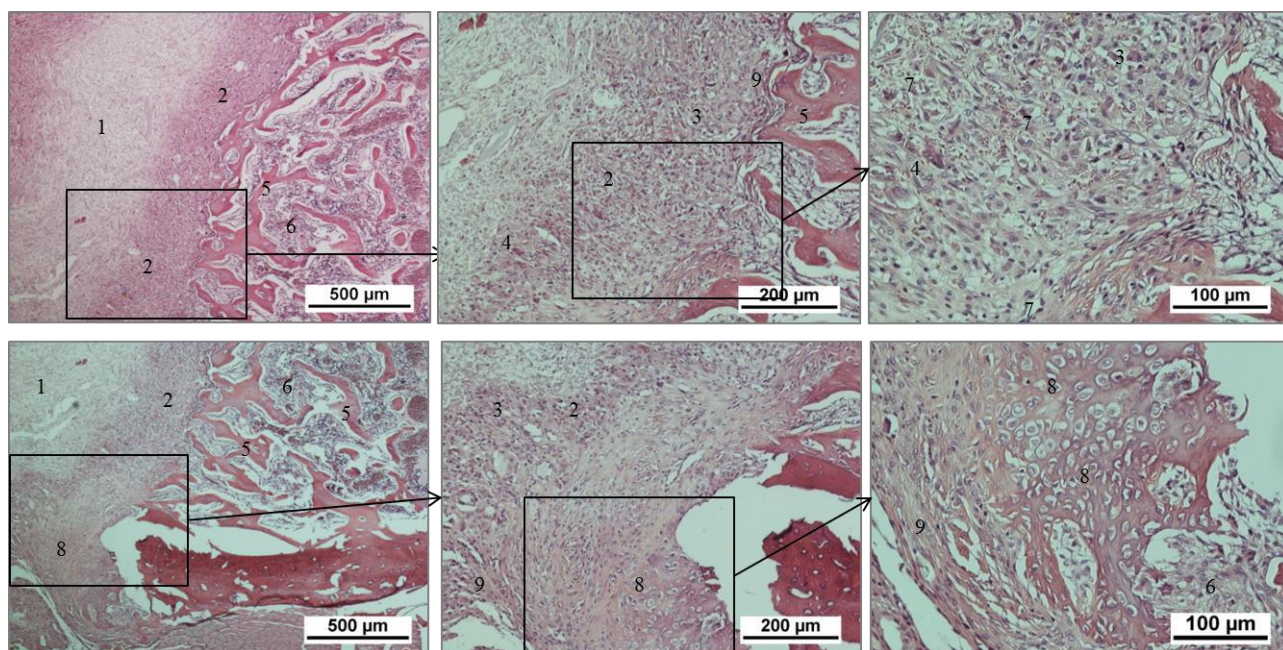


Рисунок 33 – Формирование костного регенерата под бесколлагеновой мембраной через 2 недели после остеотомии большеберцовой кости крысы: 1 – участок интактной мембраны; 2 – участок биодеградированной мембраны; 3 – моноциты; 4 – гигантские клетки инородных тел; 5 – костные балки; 6 – костномозговое кроветворение; 7 – кровеносные сосуды; 8 – участок хондрогенеза; 9 – соединительнотканная прослойка. Окраска – гематоксилин-эозин

Через 28 суток после моделирования костного дефекта полное его закрытие не зафиксировано. Бесколлагеновая мембрана сохраняет признаки неполной биodeградации: в центральной зоне структуры сохраняются участки интактного материала, слабо колонизированные клеточными элементами. На данном сроке наблюдения гигантоклеточная реакция выявляется не только в утолщённой части мембраны, как это отмечалось ранее, но и в области, непосредственно прилегающей к зоне остеорепарации, что может свидетельствовать о продолжающемся участии врожденного иммунного ответа в процессе утилизации материала. Интенсивность васкуляризации в мембране снижена по сравнению с более ранними сроками наблюдения.

В субмембранной зоне выявляется активный процесс формирования костной ткани — неоостеогенез, характеризующийся присутствием новообразованных трабекул различной степени зрелости, часть из которых демонстрирует тенденцию к слиянию. В правом краевом сегменте дефекта под мембраной обнаружен локальный участок волокнистой соединительной ткани, что может быть следствием локального нарушения барьерной функции или индивидуальных особенностей ремоделирования тканей (Рисунок 34).

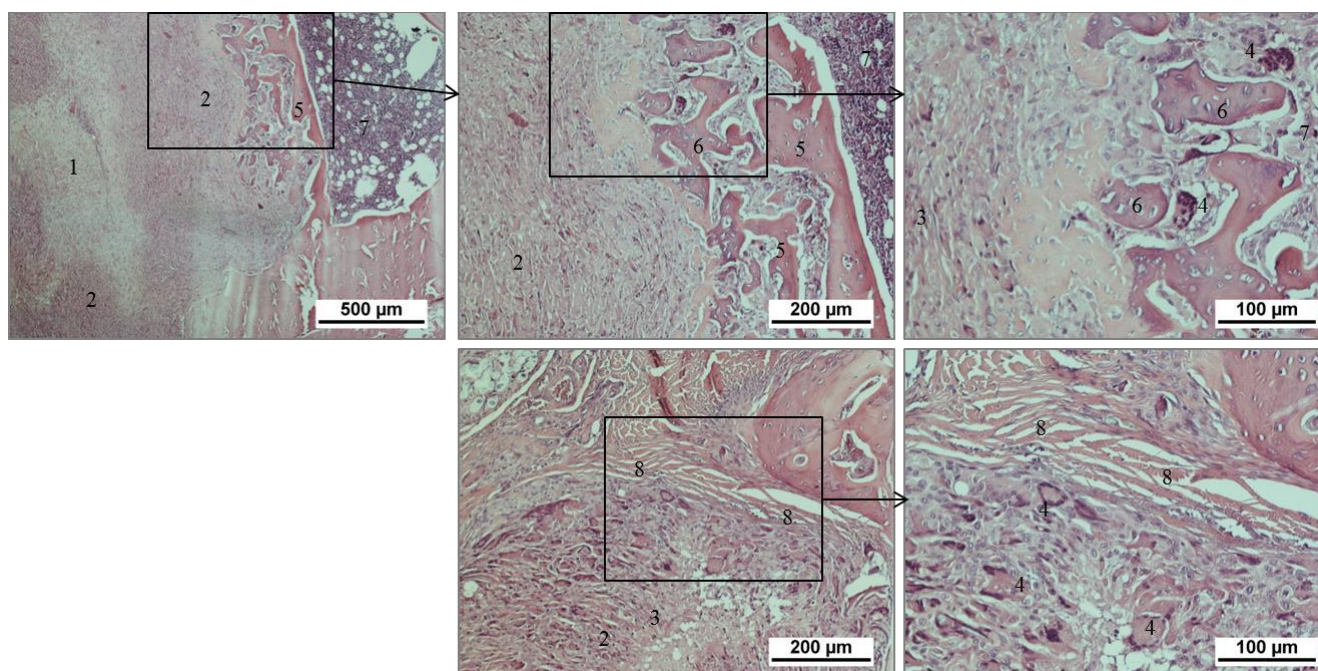


Рисунок 34 – Формирование костного регенерата под бесколлагеновой мембраной через 4 недели после остеотомии большеберцовой кости крысы: 1 –

участок интактной мембраны; 2 – участок биodeградирующей мембраны; 3 – моноциты; 4 – гигантские клетки Пирогова-Лангханса; 5 – сформированные костные балки; 6 – молодые костные балки; 7 – костномозговое кроветворение; 8 – соединительнотканная прослойка. Окраска – гематоксилин-эозин

На 56-е сутки после операции в зоне под бесколлагеновой мембраной завершается процесс репаративной регенерации костного дефекта. Несмотря на продолжающееся наличие фрагментов не полностью биodeградирующей мембраны, барьерная структура сохраняет целостность. Клеточная инфильтрация представлена преимущественно элементами моноцитарно-макрофагального происхождения, среди которых преобладают гигантские клетки типа Пирогова-Лангханса, указывая на завершение этапа клеточной утилизации. Васкуляризация мембраны значительно снижена и носит очаговый характер.

В зоне под мембраной наблюдается полное восстановление костного контура дефекта. Костный регенерат по всей площади дефекта представлен зрелой компактной костной тканью с характерной органотипической структурой. В подлежащих слоях обнаруживаются очаги активного костномозгового кроветворения, что свидетельствует о восстановлении не только костного матрикса, но и функциональной гемопоэтической ниши (Рисунок 35).

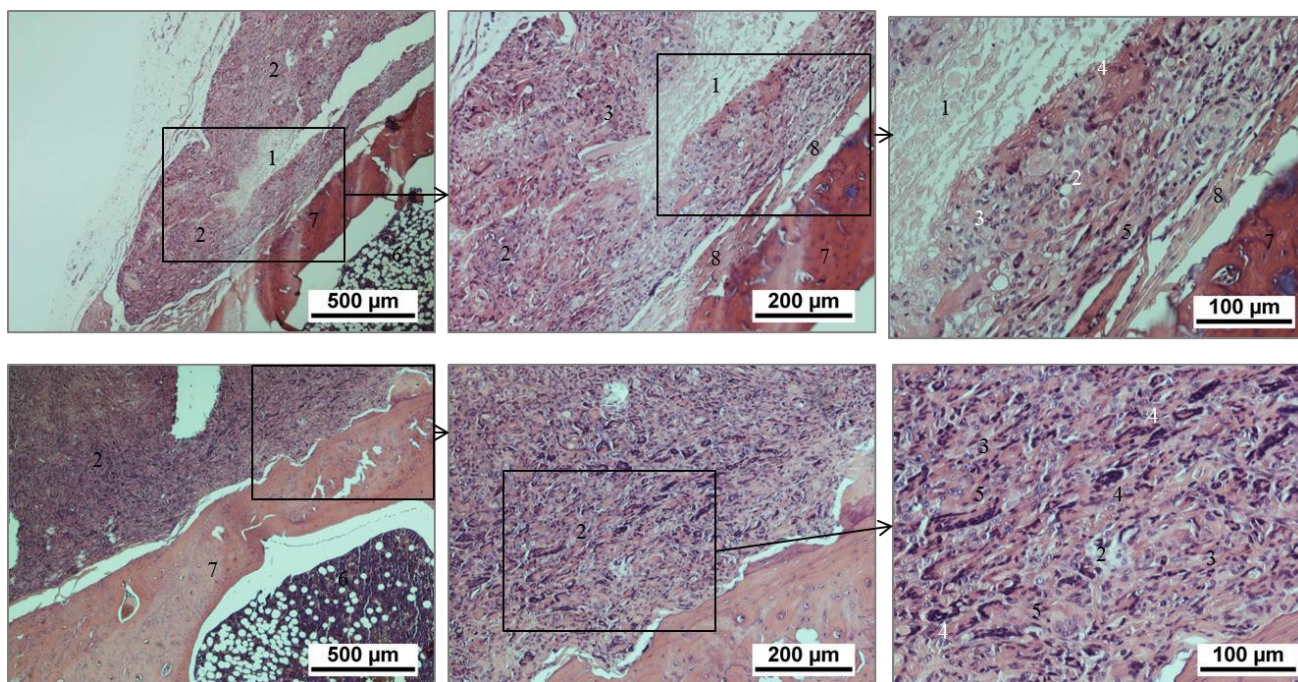


Рисунок 35 – Формирование костного регенерата под бесколлагеновой мембраной через 8 недель после остеотомии большеберцовой кости крысы: 1 – участок интактной мембраны; 2 – участок биодеградированной мембраны; 3 – моноциты; 4 – гигантские клетки инородных тел; 5 – гигантские клетки Пирогова-Лангханса; 6 – костномозговое кроветворение; 7 – компактная костная ткань; 8 – соединительнотканная прослойка. Окраска – гематоксилин-эозин

Через 14 суток после проведения оперативного вмешательства у животных второй группы коллагеновая мембрана сохраняет частичную структуру, демонстрируя признаки набухания и начальной биодеградации. Она погружена в зону дефекта и плотно прилежит к его краевым отделам. Гистологически в структуре мембраны отчётливо дифференцируются три слоя: наружный и внутренний демонстрируют очаговую гигантоклеточную реакцию с присутствием клеток Пирогова–Лангханса и гигантских клеток инородных тел, тогда как срединный слой сохраняет морфологическую целостность, оставаясь малоклеточным и лишённым признаков распада. Степень васкуляризации мембраны на данном этапе минимальна.

В зоне дефекта под мембраной формируется костный регенерат, представленный трабекулами новообразованной костной ткани различной степени зрелости. Между ними визуализируются элементы восстанавливающегося костномозгового кроветворения. Отсутствие прослойки соединительной ткани между мембраной и регенератом свидетельствует о благоприятном взаимодействии материала с окружающими тканями и эффективности барьерной функции мембраны на раннем этапе остеогенеза (Рисунок 36).

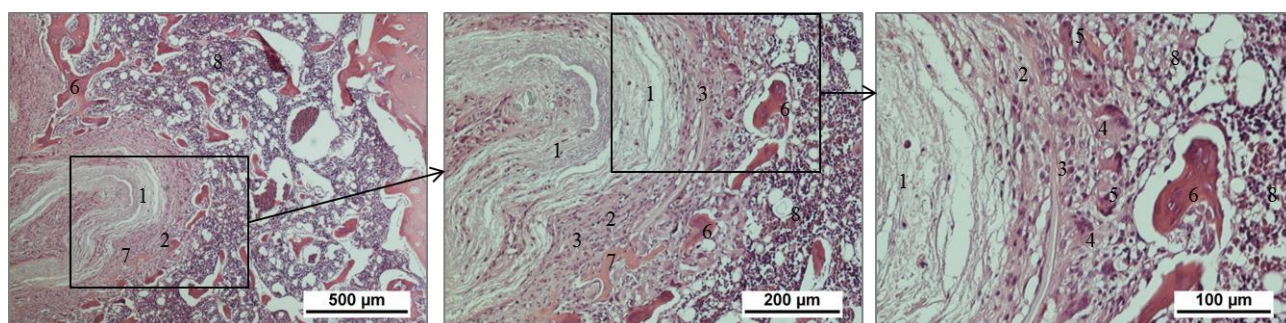


Рисунок 36 – Формирование костного регенерата под коллагеновой мембраной через 2 недели после остеотомии большеберцовой кости крысы:

Обозначения: 1 – участок интактной мембраны; 2 – участок биodeградированной мембраны; 3 – моноциты; 4 – гигантские клетки инородных тел; 5 – гигантские клетки Пирогова-Лангханса; 6 – сформированные костные балки; 7 – молодые костные балки; 8 – костномозговое кроветворение; 9 – соединительнотканная прослойка. Окраска – гематоксилин-эозин

Через 4 недели после имплантации коллагеновая мембрана сохраняет признаки выраженного набухания и плотно прилежит к области костного дефекта, обеспечивая непосредственный контакт с краями дефекта. Гистологически в её структуре преобладает клеточный инфильтрат моноцитарно-макрофагального ряда, включая многочисленные гигантские клетки Пирогова–Лангханса, при этом доля бесклеточных, морфологически интактных участков заметно уменьшилась, что свидетельствует о продолжающемся процессе биodeградации.

В зоне под мембраной регистрируется активный неоостеогенез: формируются костные балки различной степени зрелости, между которыми развиваются элементы костномозгового кроветворения. Несмотря на это, полное закрытие дефекта на данном этапе еще не завершено. В пределах мембраны, вне зоны дефекта (в левой части препарата), выявляется участок соединительнотканной прослойки, что может указывать на частичное проникновение фиброзной ткани при недостаточном прилегании материала в отдельных участках (Рисунок 37).

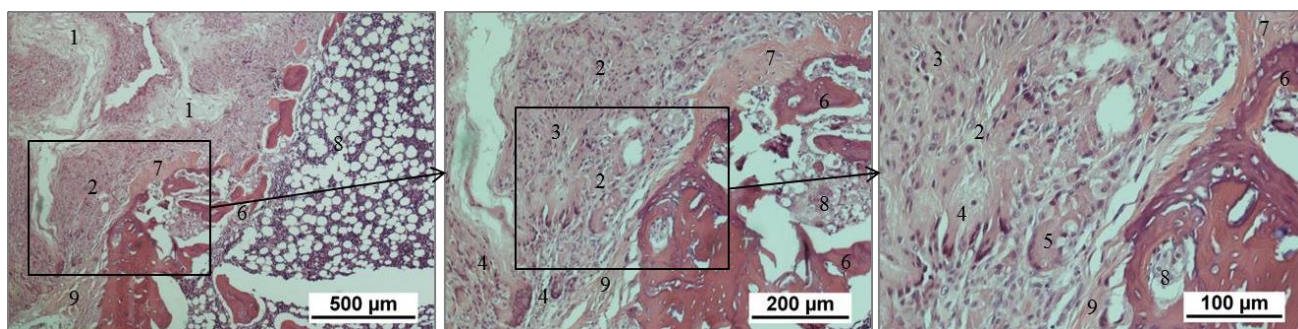


Рисунок 37 – Формирование костного регенерата под коллагеновой мембраной через 4 недели после остеотомии большеберцовой кости крысы: 1 – участок интактной мембраны; 2 – участок биодеградированной мембраны; 3 – моноциты; 4 – гигантские клетки инородных тел; 5 – гигантские клетки Пирогова-Лангханса; 6 – сформированные костные балки; 7 – молодые костные балки; 8 – костномозговое кроветворение; 9 – соединительнотканная прослойка.

Окраска – гематоксилин-эозин

Через 8 недель после имплантации в группе 2 коллагеновая мембрана сохраняет плотный контакт с областью костного дефекта и сохраняет признаки выраженной очаговой гигантоклеточной реакции, что указывает на продолжающийся, но ещё не завершённый процесс её биодеградации. Характерной особенностью на данном сроке наблюдения является наличие участка синовита, визуализируемого на гистологических препаратах, а также наличие соединительнотканной прослойки между краем мембраны и интактной костью вблизи границ дефекта.

В подлежащих тканях регистрируется активный, морфологически зрелый остеогенез, охватывающий весь объем дефекта. Новообразованная костная ткань представлена органотипически организованными костными балками, между которыми формируются очаги костномозгового кроветворения. В левой части области регенерата в толще вновь образованной компактной кости определяется канал Фолькмана, соединяющий между собой гаверсовы каналы, что свидетельствует о функциональном ремоделировании и становлении васкуляризованной костной структуры (Рисунок 38).

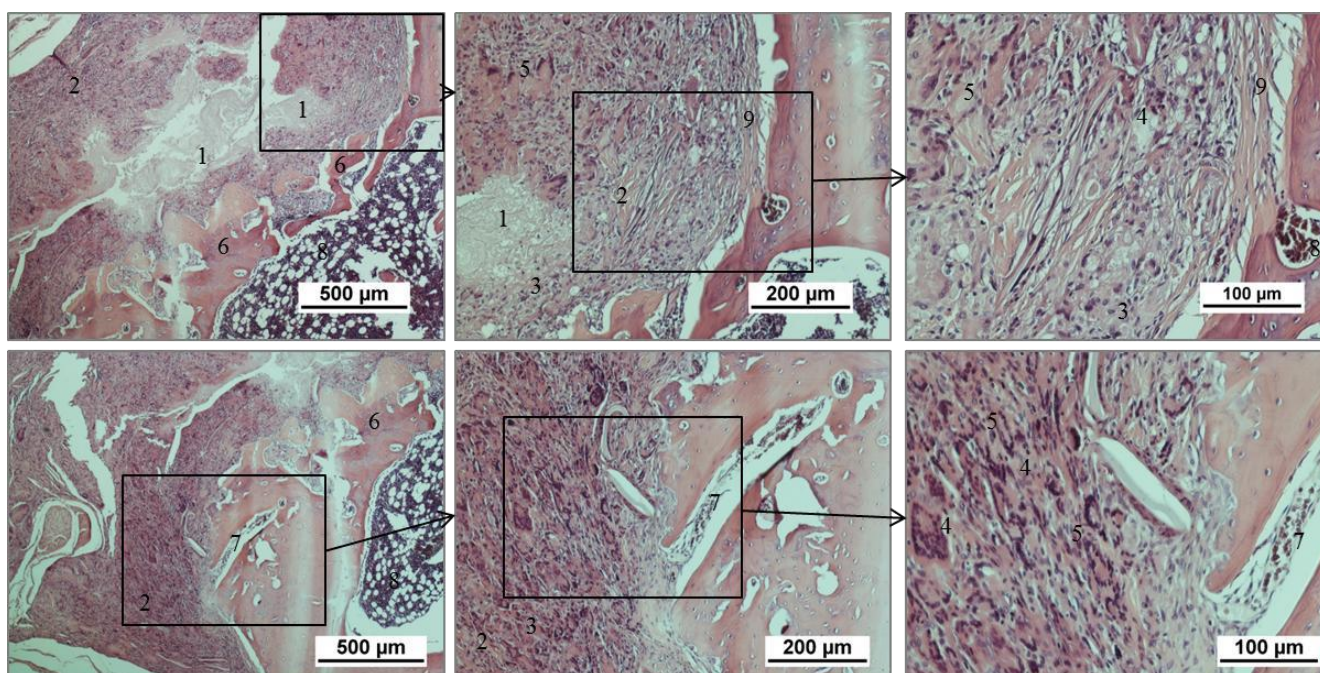


Рисунок 38 – Формирование костного регенерата под коллагеновой мембраной через 8 недель после остеотомии большеберцовой кости крысы: 1 – участок интактной мембраны; 2 – участок биodeградированной мембраны; 3 – моноциты; 4 – гигантские клетки инородных тел; 5 – гигантские клетки Пирогова-Лангханса; 6 – костные балки; 7 – канал Фолькмана; 8 – костномозговое кроветворение; 9 – соединительнотканная прослойка. Окраска – гематоксилин-эозин

В контрольной группе, где костный дефект заживал под кровяным сгустком без использования барьерных мембран, через 2 недели наблюдения на гистологических препаратах определяется выраженное формирование

многослойного соединительнотканного вала, характеризующегося активной васкуляризацией и слабо выраженной нейтрофильной инфильтрацией, что свидетельствует об отсутствии выраженной воспалительной реакции.

По периферии кратерообразного дефекта костной ткани наблюдается начальный этап репаративного остеогенеза, проявляющийся формированием вновь образованных костных балок и лакун костномозгового кроветворения, что указывает на запуск эндогенных регенераторных процессов в отсутствие барьерного материала (Рисунок 39).

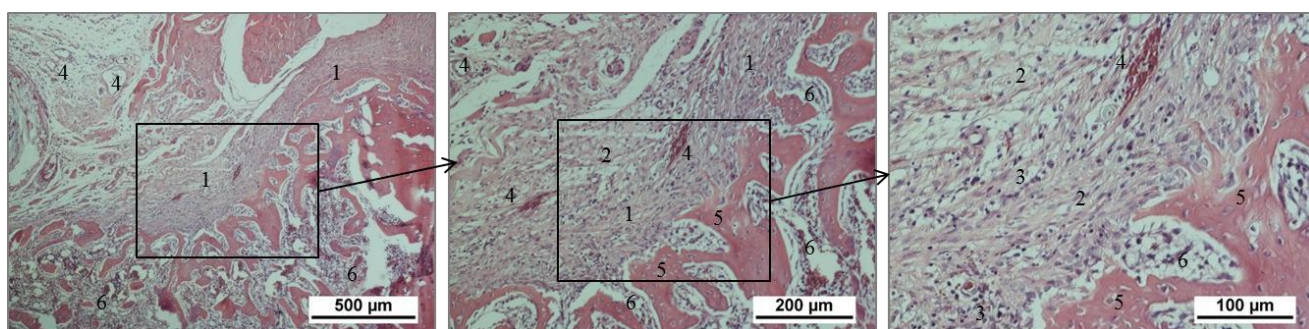


Рисунок 39 – Формирование костного регенерата в контрольной группе через 2 недели после остеотомии большеберцовой кости крысы: 1 – соединительнотканый вал; 2 – фибробласты; 3 – моноциты; 4 – кровеносные сосуды; 5 – молодые костные балки; 6 – костномозговое кроветворение.

Окраска – гематоксилин-эозин

Через 4 недели после начала эксперимента в области дефекта у животных контрольной группы продолжается ремоделирование соединительнотканного вала, в толще которого определяется развитая сосудистая сеть с сосудами различного диаметра, а также очаги слабовыраженной нейтрофильной инфильтрации, что свидетельствует о сохранении минимальной воспалительной реакции.

Формирование костного регенерата на данном этапе наблюдается преимущественно в нижней трети дефекта, где идет активный репаративный остеогенез с образованием костных трабекул различной степени зрелости и костномозговых лакун. В поверхностных отделах области дефекта, над соединительнотканым валом, выявляется шовная нить, окружённая гигантскими

клетками инородных тел, что указывает на локальную реакцию тканей на инородный материал, не препятствующую при этом общему ходу регенеративных процессов (Рисунок 40).

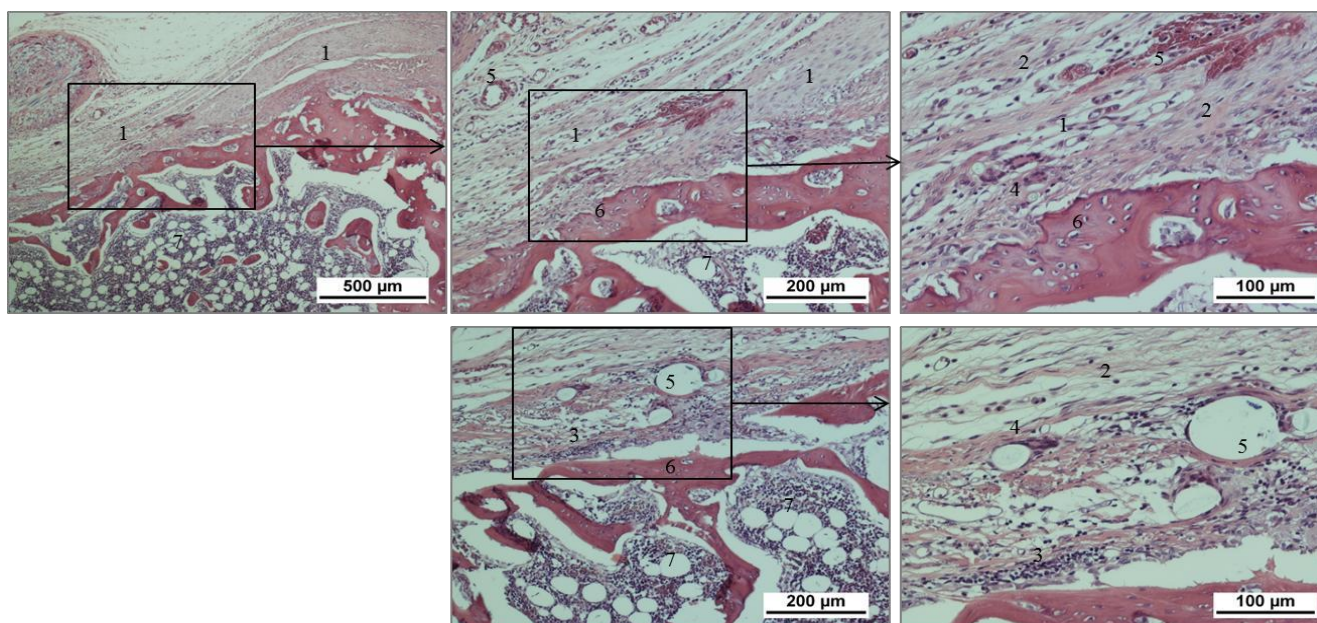


Рисунок 40 – Формирование костного регенерата в контрольной группе через 4 недели после остеотомии большеберцовой кости крысы: 1 – соединительнотканый вал; 2 – фибробласты; 3 – нейтрофилы; 4 – гигантские клетки инородных тел; 5 – кровеносные сосуды; 6 – молодые костные балки; 7 – костномозговое кроветворение. Окраска – гематоксилин-эозин

Спустя 8 недель после хирургического вмешательства в контрольной группе животных наблюдается частичное закрытие кратерообразного дефекта: костный регенерат формируется на уровне нижней трети — половины его объема. Новообразованная костная ткань представлена компактной костью с выраженной органотипичностью, в центральной части которой определяется костный мозг. В латеральных участках дефекта обнаруживаются костные трабекулы с лакунами, содержащими элементы костномозгового кроветворения.

Над зоной остеогенеза визуализируется жировая ткань, содержащая сосуды и фрагменты поперечнополосатой мускулатуры. Периферически и снаружи от костного дефекта определяется фиброзная ткань. Таким образом, через 8 недель спонтанный остеогенез под кровяным сгустком в контрольной группе не

обеспечивает полного восстановления объема дефекта, в отличие от групп с использованием барьерных мембран (Рисунок 41).

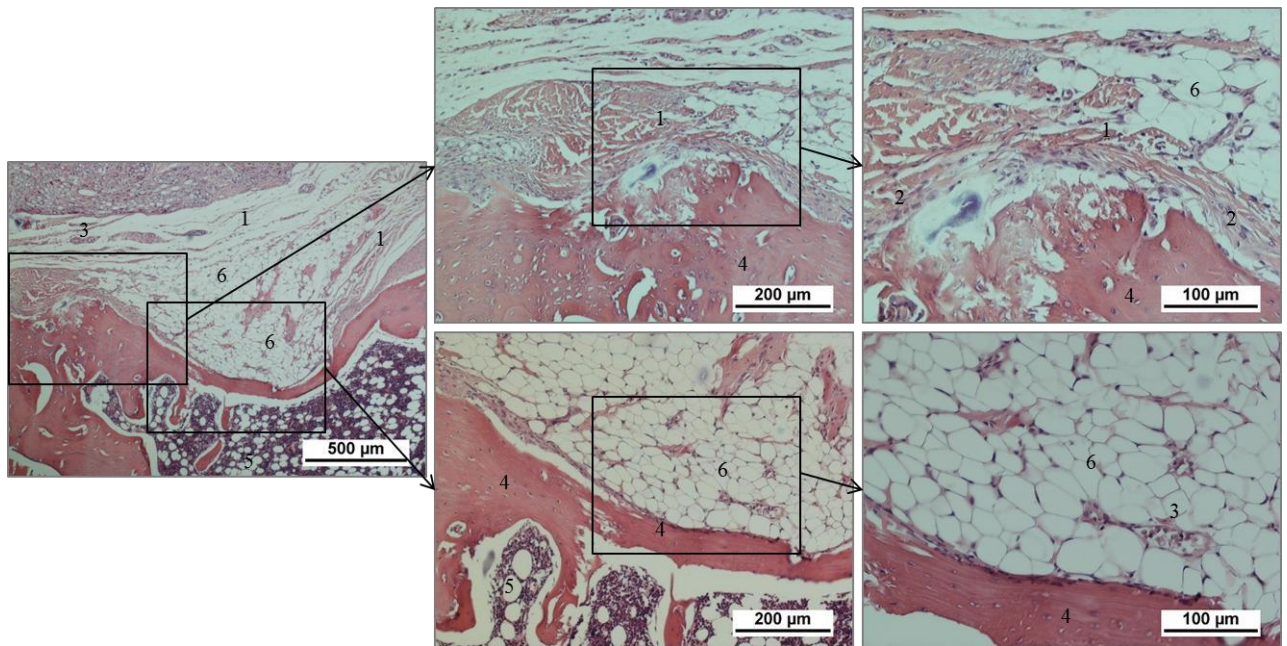


Рисунок 41 – Формирование костного регенерата в контрольной группе через 8 недель после остеотомии большеберцовой кости крысы: 1 – соединительная ткань; 2 – фибробласты; 3 – кровеносные сосуды; 4 – компактная костная; 5– костномозговое кроветворение; 6 – жировая ткань

Обобщённый анализ результатов *in vivo* эксперимента по оценке остеопластических свойств исследуемых барьерных мембран показал, что как бесколлагеновая, так и коллагеновая мембраны способствовали более полному и организованному восстановлению костной ткани по сравнению с контролем. Уже на 4-й неделе в группах с мембранами наблюдалось формирование костных балок различной степени зрелости, а к 8-й неделе:

- в группе с бесколлагеновой мембраной костный дефект был полностью закрыт, регенерат представлял собой компактную органотипичную кость с костномозговым кроветворением;
- в группе с коллагеновой мембраной закрытие дефекта также было практически полным, при этом в сформированной кости визуализировались функциональные структуры, включая каналы Фолькмана;

- в контрольной группе дефект закрывался лишь на 30–50% объёма, остеогенез шёл преимущественно с дна дефекта и был менее организованным, а сформированная ткань отличалась меньшей зрелостью и отсутствием полноценной костной архитектуры.

Таким образом, обе исследуемые мембраны демонстрируют выраженные остеопластические свойства, обеспечивая на 50–70% более полное восстановление объема и структуры костной ткани, чем в контрольной группе, что подтверждает их клинический потенциал для направленной регенерации костных дефектов.

ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Нами были обследованы 76 пациента с показаниями к проведению зубосохраняющей операции цистэктомии с резекцией верхушки корня зуба. В соответствие с критериями включения не включения в исследование были отобраны 36 человек и рандомизировано разделены на три равные группы (основная группа 1, основная группа 2, контрольная).

Пациентам основной группы 1 зубосохраняющую операцию цистэктомии с резекцией верхушки корня зуба проводили с закрытием дефекта коллагеновой мембраной «Фибрасофт». Пациентам основной группы 2 - с закрытием дефекта бесколлагеновой мембраной «Фибрасофт». В контрольной же группе заживление костного дефекта проходило под кровяным сгустком.

4.1 Результаты оценки гигиенического и пародонтального статуса пациентов на этапах клинического исследования

Во всех группах наблюдения — как в контрольной, так и в двух основных — пациентам предварительно была выполнена профессиональная гигиеническая обработка полости рта. Кроме того, каждому участнику исследования была проведена индивидуальная гигиеническая консультация, включающая обучение методике самостоятельного ухода за полостью рта и подбор персонализированных средств гигиены.

Оценка гигиенического состояния полости рта осуществлялась на основании индекса РНР в динамике: до хирургического вмешательства, а также в отдалённые сроки — через 3, 6 и 12 месяцев после операции. Результаты данного этапа клинической оценки представлены в виде описательной статистики в таблице 9, а визуализация полученных изменений проиллюстрирована на рисунке 42.

Таблица 9 – Средние значения результатов оценки эффективности гигиены полости рта (РНР) у пациентов исследуемых групп

Временной промежуток	Параметр	Контрольная группа (кровяной сгусток)	Коллагеновая мембрана «Фибрасофт»	Бесколлагеновая мембрана «Фибрасофт»
До операции	\bar{X}	$0,150,23_{0,32}$	$0,160,22_{0,28}$	$0,180,26_{0,34}$
	σ	0,13	0,09	0,13
	M	0,20	0,20	0,25
3 месяца	\bar{X}	$0,550,67_{0,78}$	$0,530,63_{0,72}$	$0,600,70_{0,80}$
	σ	0,18	0,15	0,17
	M	0,65	0,65	0,70
6 месяцев	\bar{X}	$0,981,08_{1,19}$	$0,921,02_{1,11}$	$0,941,04_{1,15}$
	σ	0,16	0,15	0,17
	M	1,10	1,05	1,00
12 месяцев	\bar{X}	$1,401,48_{1,55}$	$1,341,42_{1,50}$	$1,351,43_{1,51}$
	σ	0,11	0,13	0,14
	M	1,50	1,40	1,40

где \bar{X} – выборочное среднее с верхней и нижней границами 95% доверительного интервала;

σ – выборочное стандартное отклонение;

M – медиана выборки.

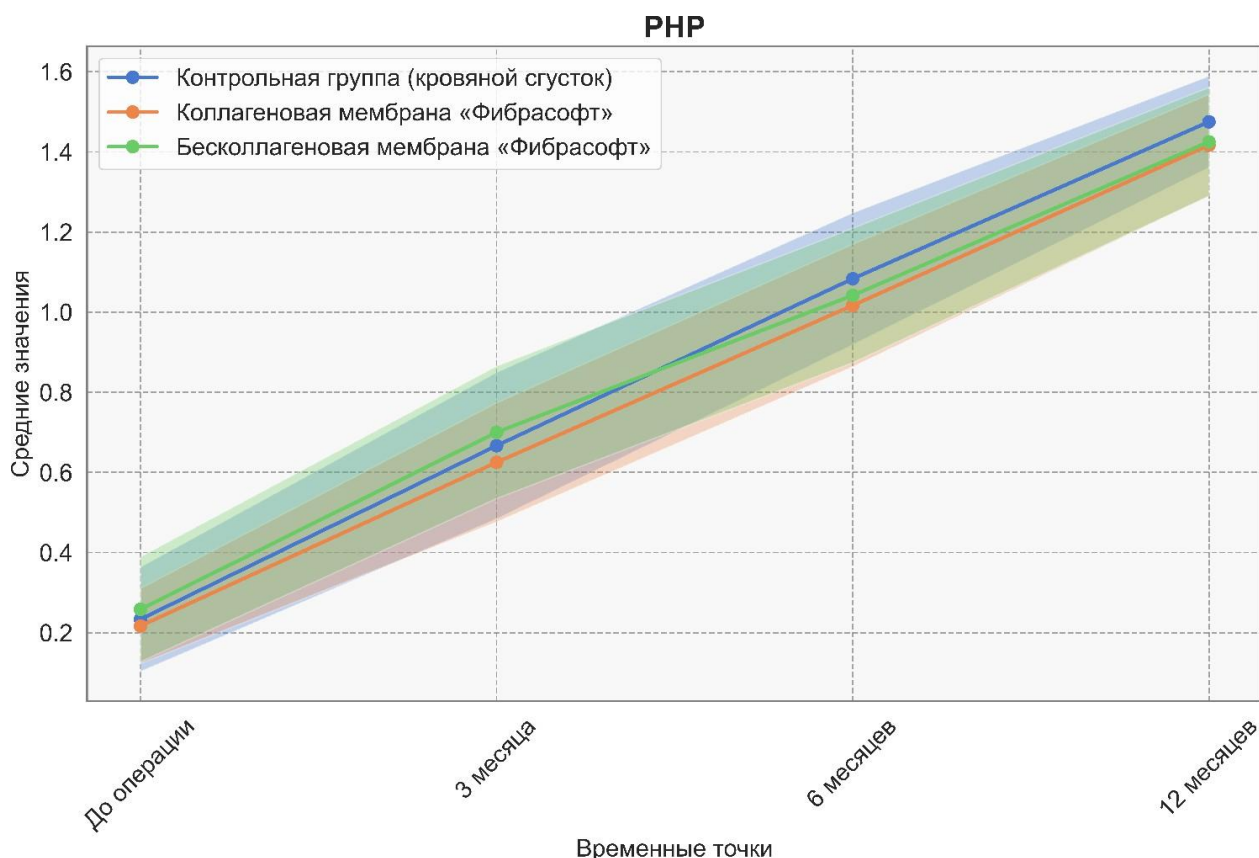


Рисунок 42 – Оценка эффективности гигиены полости рта (RHR) у пациентов исследуемых групп

Тяжесть воспалительного процесса в тканях пародонта у пациентов исследуемых групп оценивалась с помощью пародонтального индекса РМА (Таблица 10) и измерения глубины пародонтальных карманов (Таблица 11) до оперативного вмешательства и в послеоперационном периоде через 1, 3, 6, 12 месяцев. Графические зависимости отображены на рисунках 43, 44.

Таблица 10 – Средние значения результатов оценки тяжести воспалительного процесса (РМА) у пациентов исследуемых групп

Временной промежуток	Параметр	Контрольная группа (кровяной сгусток)	Коллагеновая мембрана «Фибрасофт»	Бесколлагеновая мембрана «Фибрасофт»
До операции	\bar{X}	1,40 ^{1,58} _{1,76}	1,22 ^{1,39} _{1,56}	1,28 ^{1,43} _{1,57}
	σ	0,29	0,26	0,23
	M	1,60	1,35	1,40
3 месяца	\bar{X}	6,02 ^{6,61} _{7,19}	5,80 ^{6,34} _{6,89}	5,67 ^{6,23} _{6,80}

	σ	0,92	0,86	0,89
	M	6,50	6,20	6,25
	X	10,10 _{11,24} _{12,38}	9,92 _{10,60} _{11,28}	10,16 _{10,58} _{11,01}
6 месяцев	σ	1,79	1,07	0,67
	M	10,60	10,60	10,50
	X	17,04 _{18,10} _{19,16}	16,98 _{17,65} _{18,32}	17,00 _{17,53} _{18,07}
12 месяцев	σ	1,67	1,05	0,84
	M	17,60	17,55	17,50
	X			

где X – выборочное среднее с верхней и нижней границами 95% доверительного интервала;

σ – выборочное стандартное отклонение;

M – медиана выборки.

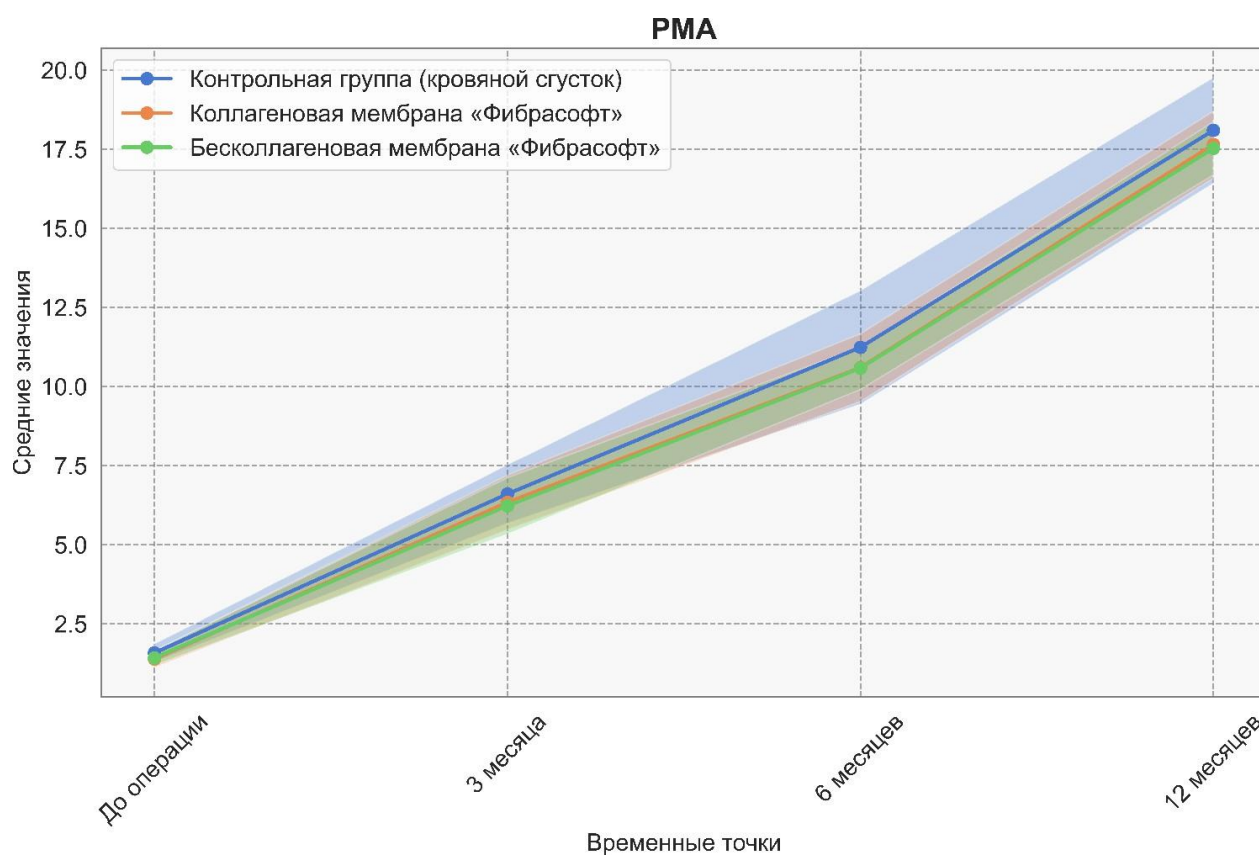


Рисунок 43 – Оценка пародонтального индекса PMA

Таблица 11 – Средние значения результатов измерения глубины пародонтальных карманов у пациентов исследуемых групп

Временной промежуток	Параметр	Контрольная группа (кровяной сгусток)	Коллагеновая мембрана «Фибрасофт»	Бесколлагеновая мембрана «Фибрасофт»
До операции	\bar{X}	1,36 ^{1,60} _{1,84}	1,47 ^{1,68} _{1,90}	1,48 ^{1,72} _{1,95}
	σ	0,38	0,34	0,37
	M	1,50	1,65	1,70
3 месяца	\bar{X}	1,51 ^{1,75} _{1,99}	1,63 ^{1,84} _{2,05}	1,64 ^{1,87} _{2,10}
	σ	0,38	0,33	0,36
	M	1,70	1,75	1,90
6 месяцев	\bar{X}	1,75 ^{2,00} _{2,25}	1,87 ^{2,08} _{2,28}	1,86 ^{2,09} _{2,33}
	σ	0,40	0,32	0,37
	M	2,00	2,00	2,10
12 месяцев	\bar{X}	2,07 ^{2,31} _{2,55}	2,25 ^{2,39} _{2,53}	2,12 ^{2,36} _{2,59}
	σ	0,38	0,22	0,37
	M	2,45	2,40	2,40

где \bar{X} – выборочное среднее с верхней и нижней границами 95% доверительного интервала;

σ – выборочное стандартное отклонение;

M – медиана выборки.

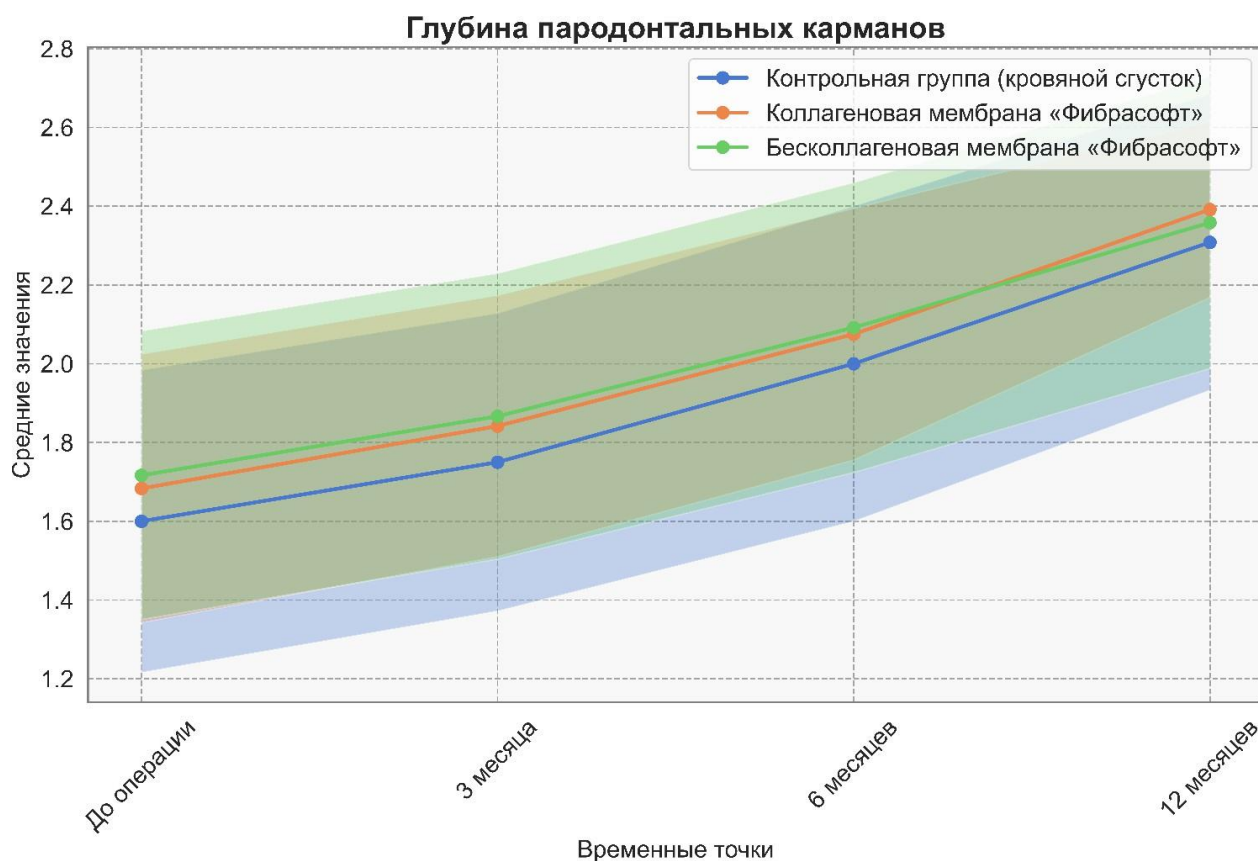


Рисунок 44 – Глубина пародонтальных карманов у пациентов исследуемых групп

Во всех клинических группах — как в контрольной, так и в двух основных — до проведения хирургического вмешательства была осуществлена профессиональная гигиеническая подготовка полости рта, включавшая не только удаление зубного налёта и минерализованных отложений, но и индивидуальное обучение пациентов методике самостоятельной гигиены с подбором персонализированных средств ухода. Оценка гигиенического состояния проводилась с использованием индекса РНР до операции, а также в отдалённые сроки — через 3, 6 и 12 месяцев после вмешательства. Дооперационные показатели индекса находились в пределах $\bar{X} = 0,15-0,18$ во всех группах, что указывает на удовлетворительный гигиенический статус. В течение года после вмешательства наблюдался постепенный рост значений РНР, достигший к 12 месяцам следующих величин: контрольная группа — $\bar{X} = 1,48$; коллагеновая мембрана — $\bar{X} = 1,42$; бесколлагеновая мембрана — $\bar{X} = 1,43$. Эти данные демонстрируют адекватное поддержание гигиены при отсутствии значимых межгрупповых различий.

Состояние тканей пародонта оценивалось по индексу РМА, фиксирувавшему степень воспалительного процесса. Дооперационные значения РМА находились в диапазоне $\bar{X} = 1,22-1,58$. Через 3 месяца индекс возрастал до $\bar{X} \approx 6,0-6,2$, а к 12 месяцам достигал максимума: в контрольной группе — $\bar{X} = 18,10$, в группе с коллагеновой мембраной — $\bar{X} = 17,65$, с бесколлагеновой мембраной — $\bar{X} = 17,53$. Несмотря на повышение значений, различия между группами были незначительными и отражали физиологическую реакцию тканей на операционное вмешательство без признаков патологического воспаления.

Глубина пародонтальных карманов во всех исследуемых группах до начала лечения варьировала в пределах $\bar{X} = 1,36-1,72$ мм. В течение года наблюдалось умеренное увеличение глубины карманов: к 12 месяцам в контрольной группе показатель составил $\bar{X} = 2,31$ мм, при использовании коллагеновой мембраны — $\bar{X} = 2,39$ мм, бесколлагеновой мембраны — $\bar{X} = 2,36$ мм. Эти изменения

укладываются в диапазон адаптивных постоперационных реакций и не свидетельствуют о развитии патологических изменений.

Проведённый клинический анализ продемонстрировал, что включение этапов профессиональной и индивидуальной гигиены в комплексную реабилитацию пациентов после зубосохраняющих операций эффективно предотвращает развитие выраженного воспалительного ответа со стороны пародонта. Использование барьерных мембран («Фибрасофт» коллагеновой и бесколлагеновой) не оказывало отрицательного влияния на состояние гигиены полости рта, воспалительный индекс и глубину пародонтальных карманов по сравнению с контролем.

4.2 Результаты оценки послеоперационной боли у пациентов исследуемых групп

Клиническая оценка интенсивности боли в послеоперационном периоде проводилась с помощью визуальной аналоговой шкалы (ВАШ, Visual Analog Scale, VAS) на 1, 3, 7 и 14-ые сутки. Пациентам предлагалось сделать на этой линии отметку, соответствующую испытываемых в данный момент болевых ощущениям, где цифра «0» характеризовала отсутствие боли, а цифра «10» – невыносимую боль.

Сравнительный анализ результатов клинической оценки послеоперационной боли у пациентов исследуемых групп показал, что средний балл уровня болевых ощущений во всех трех группах был одинаков, существенной разницы отмечено не было (Таблица 12).

Таблица 12 – Средние значения результатов клинической оценки послеоперационной боли у пациентов исследуемых групп

Послеоперационный период	Параметр	Контрольная группа (кровяной сгусток)	Коллагеновая мембрана «Фибрасофт»	Бесколлагеновая мембрана «Фибрасофт»

1 день	\bar{X}	2,86 ^{3,50} _{4,14}	3,20 ^{3,75} _{4,30}	2,77 ^{3,33} _{3,90}
	σ	1,00	0,87	0,89
	M	3,50	4,00	3,00
3 день	\bar{X}	1,38 ^{1,83} _{2,29}	1,53 ^{2,00} _{2,47}	1,27 ^{1,75} _{2,23}
	σ	0,72	0,74	0,75
	M	2,00	2,00	2,00
7 день	\bar{X}	0,00		
	σ			
	M			
14 день	\bar{X}	0,00		
	σ			
	M			

где \bar{X} – выборочное среднее с верхней и нижней границами 95% доверительного интервала;

σ – выборочное стандартное отклонение;

M – медиана выборки.

Во всех группах наиболее выраженный болевой синдром отмечался в первые 3 дня после оперативного вмешательства и в среднем составлял 3 балла. К третьим суткам пациенты отмечали улучшение самочувствия и менее интенсивный характер боли, а к 7 суткам жалобы на болевые ощущения отсутствовали (Рисунок 45).

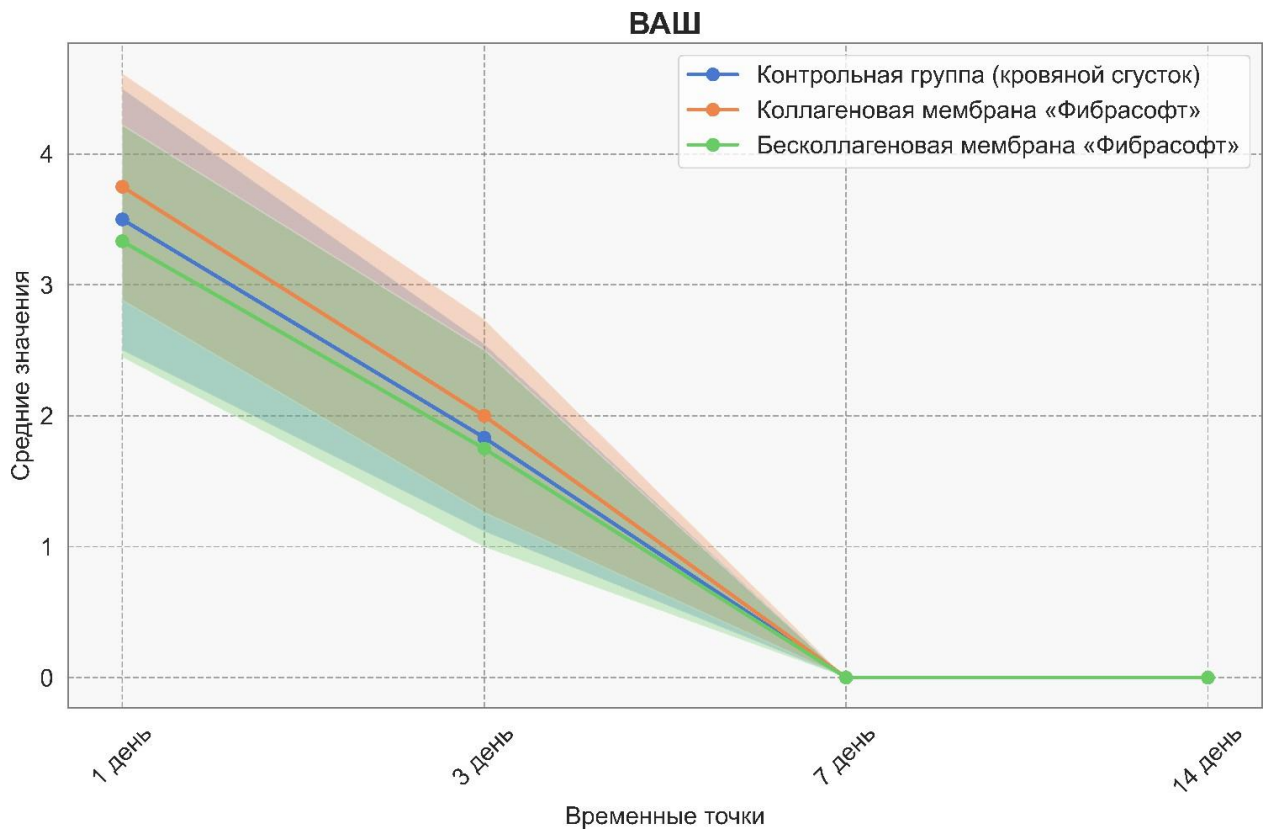


Рисунок 45 – Оценка интенсивности боли в послеоперационном периоде

Анализ результатов клинической оценки интенсивности болевого синдрома с использованием визуальной аналоговой шкалы (ВАШ) продемонстрировал схожие показатели во всех трёх исследуемых группах. На 1-е сутки после операции средние значения боли колебались в диапазоне от 2,86 до 4,14 баллов, медианные значения — 3,0–4,0, что указывает на лёгкую или умеренную боль. Уже к 3-м суткам уровень болевых ощущений существенно снизился: средние значения составили 1,27–2,47 баллов, что отражает слабовыраженные субъективные ощущения и удовлетворительное течение послеоперационного периода. Начиная с 7-х суток, пациенты не предъявляли жалоб на боль (ВАШ = 0 во всех группах), что также подтверждено отсутствием межгрупповых различий.

4.3 Результаты оценки раннего заживления послеоперационных ран у пациентов исследуемых групп

Клиническая оценка раннего заживления ран проводилась у пациентов исследуемых групп на 1, 3, 7 и 14-е сутки после операции с помощью индекса EHS по клиническим признакам эпителизации (CSR), гемостаза (CSH) и воспаления (CSI). Результаты клинической оценки приведены в таблице 13 и на рисунке 46.

Таблица 13 – Статистические значения результатов клинической оценки раннего заживления ран у пациентов исследуемых групп согласно индексу EHS

Послеоперационный период	Параметр	Контрольная группа (кровяной сгусток)	Коллагеновая мембрана «Фибрасофт»	Бесколлагеновая мембрана «Фибрасофт»
1 день	\bar{X}	4,16 ^{4,58} _{5,01}	4,41 ^{4,92} _{5,42}	4,30 ^{4,83} _{5,36}
	σ	0,67	0,79	0,83
	M	4,50	5,00	5,00
3 день	\bar{X}	6,07 ^{6,50} _{6,93}	6,46 ^{6,75} _{7,04}	6,35 ^{6,67} _{6,98}
	σ	0,67	0,45	0,49
	M	7,00	7,00	7,00
7 день	\bar{X}	9,46 ^{9,75} _{10,04}	9,59 ^{9,83} _{10,08}	9,73 ^{9,92} _{10,10}
	σ	0,45	0,39	0,29
	M	10,00	10,00	10,00
14 день	\bar{X}	10,00 ^{10,00} _{10,00}	10,00 ^{10,00} _{10,00}	10,00 ^{10,00} _{10,00}
	σ	0,00	0,00	0,00
	M	10,00	10,00	10,00

где \bar{X} – выборочное среднее с верхней и нижней границами 95% доверительного интервала;

σ – выборочное стандартное отклонение;

M – медиана выборки.

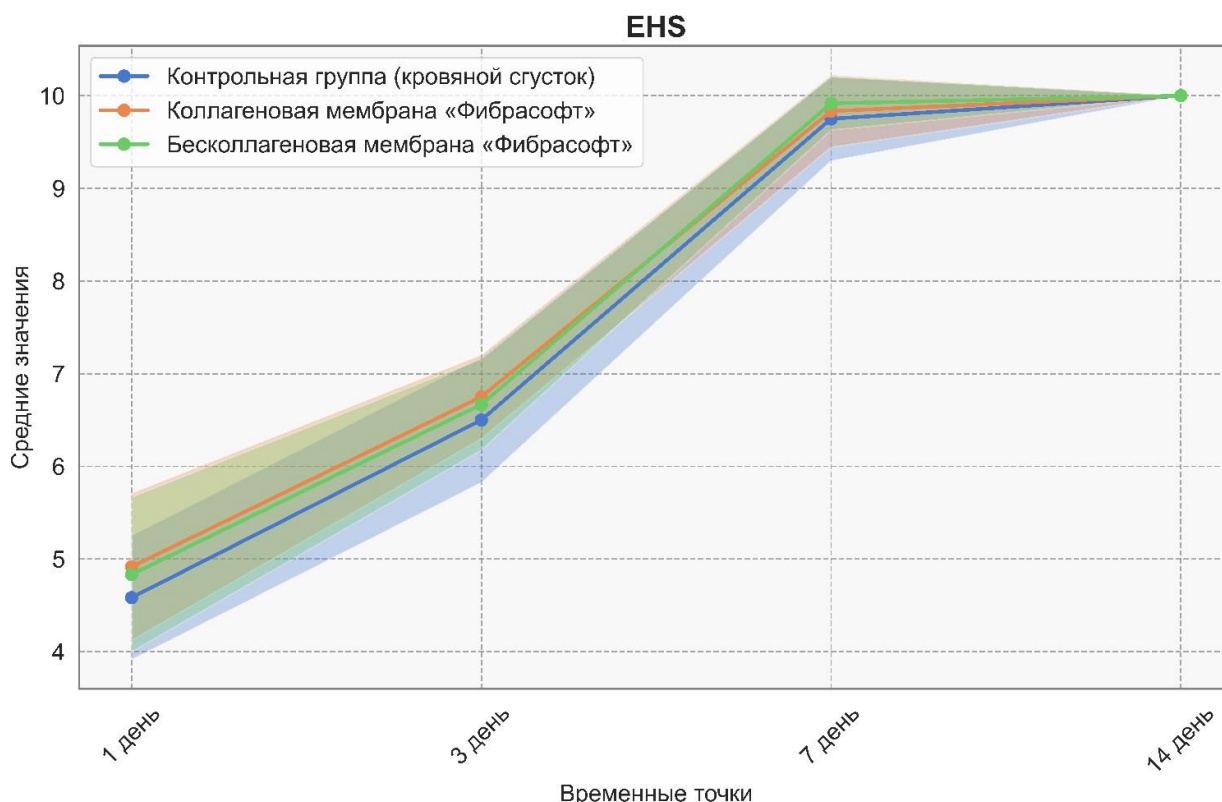


Рисунок 46 – Результаты клинической оценки раннего заживления ран у пациентов исследуемых групп согласно индексу EHS

Полученные данные демонстрируют, что заживление послеоперационной раны во всех трёх исследуемых группах происходило по типу первичного натяжения, без признаков воспаления или осложнений, с полным прилеганием краёв раны и отсутствием кровоточивости. Швы были сняты на 7-е сутки у всех пациентов. Уже к 14-м суткам послеоперационный рубец становился практически незаметным.

Фибриновый налёт наблюдался у ограниченного числа пациентов: на 1-е сутки у 2 (8,3%) и 3 (12,5%) пациентов в группах с коллагеновой и бесколлагеновой мембранами соответственно, тогда как в контрольной группе — у 6 (25%). На 3-и сутки фибрин сохранялся у 1 (4,1%) и 2 (8,3%) пациентов основных групп, и у 5 (20,8%) — в контрольной. К 7-му дню фибрин отсутствовал у всех.

Покраснение по линии разреза в контрольной группе сохранялось у >50% пациентов до 7 суток, а у 25% — даже до 14 суток. В основных группах к 7-му дню

гиперемия исчезала у >85% пациентов, а к 14-м суткам наблюдалась полная эпителизация у всех.

4.4 Результаты оценки послеоперационного отека у пациентов исследуемых групп

Оценка выраженности послеоперационного отека у пациентов всех трёх исследуемых групп проводилась визуально при наружном осмотре и осмотре полости рта на 1, 3, 7 и 14 сутки после хирургического вмешательства. В первые сутки после операции отек в проекции зоны вмешательства отмечался во всех группах, однако выраженность отека была умеренной и не сопровождалась изменением конфигурации лица (Таблица 14, Рисунок 47).

Таблица 14 – Параметры описательной статистики результатов оценки послеоперационного отека у пациентов исследуемых групп

Послеоперационный период	Параметр	Контрольная группа (кровяной сгусток)	Коллагеновая мембрана «Фибрасофт»	Бесколлагеновая мембрана «Фибрасофт»
1 день	\bar{X}	$0,961,25_{1,54}$	$0,921,17_{1,41}$	$0,901,08_{1,27}$
	σ	0,45	0,39	0,29
	M	1,00	1,00	1,00
3 день	\bar{X}	$1,091,42_{1,74}$	$1,021,33_{1,65}$	$1,021,33_{1,65}$
	σ	0,51	0,49	0,49
	M	1,00	1,00	1,00
7 день	\bar{X}	0,00		
	σ			
	M			
14 день	\bar{X}	0,00		
	σ			
	M			

где \bar{X} – выборочное среднее с верхней и нижней границами 95% доверительного интервала;

σ – выборочное стандартное отклонение;

M – медиана выборки.

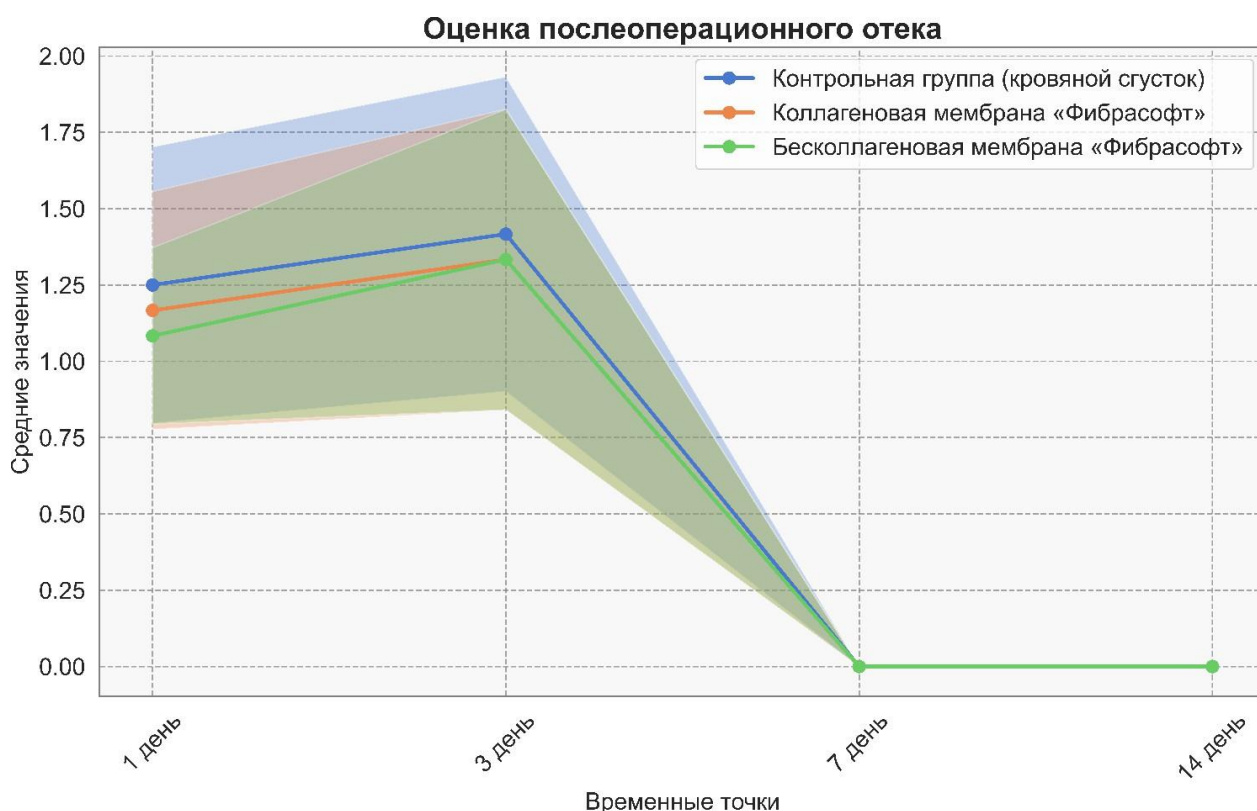


Рисунок 47 – Оценка послеоперационного отека у пациентов исследуемых групп

По шкале визуальной аналоговой оценки средние значения отека на 1 сутки составили: 1,25 (95% ДИ: 0,96–1,54) в контрольной группе, 1,17 (95% ДИ: 0,92–1,41) — у пациентов с применением коллагеновой мембраны «Фибрасофт» и 1,08 (95% ДИ: 0,90–1,27) — в группе с бесколлагеновой мембраной «Фибрасофт». К третьим суткам отек незначительно усиливался, но разница между группами оставалась статистически незначимой: 1,42 — в контрольной группе, 1,33 — при использовании коллагеновой мембраны и 1,33 — при использовании бесколлагеновой мембраны. К 7-м и 14-м суткам отёк был полностью купирован у всех пациентов во всех группах. Отек верхней губы в раннем послеоперационном периоде отмечался у 11 (15,2%) пациентов: 6 — в контрольной группе (25%), 2 — в основной группе 1 (8,3%) и 3 — в основной группе 2 (12,5%). Все случаи регрессировали самостоятельно к 4–5 суткам после вмешательства без необходимости дополнительной терапии.

4.5 Результаты рентгенологических обследований

4.5.1. Анализ изменения оптической плотности костной ткани

Гистограммы частот, отображающие распределение значений для каждой исследуемой выборки в различных временных точках контроля (до лечения, 3, 6 и 12 месяцев), представлены на рисунке 48. Стоит отметить, что до операционного вмешательства распределения значений оптической плотности костной ткани располагались в сопоставимом интервале значений. В последующих временных точках такого явления не наблюдалось, что привело к смещениям распределений относительно друг друга.

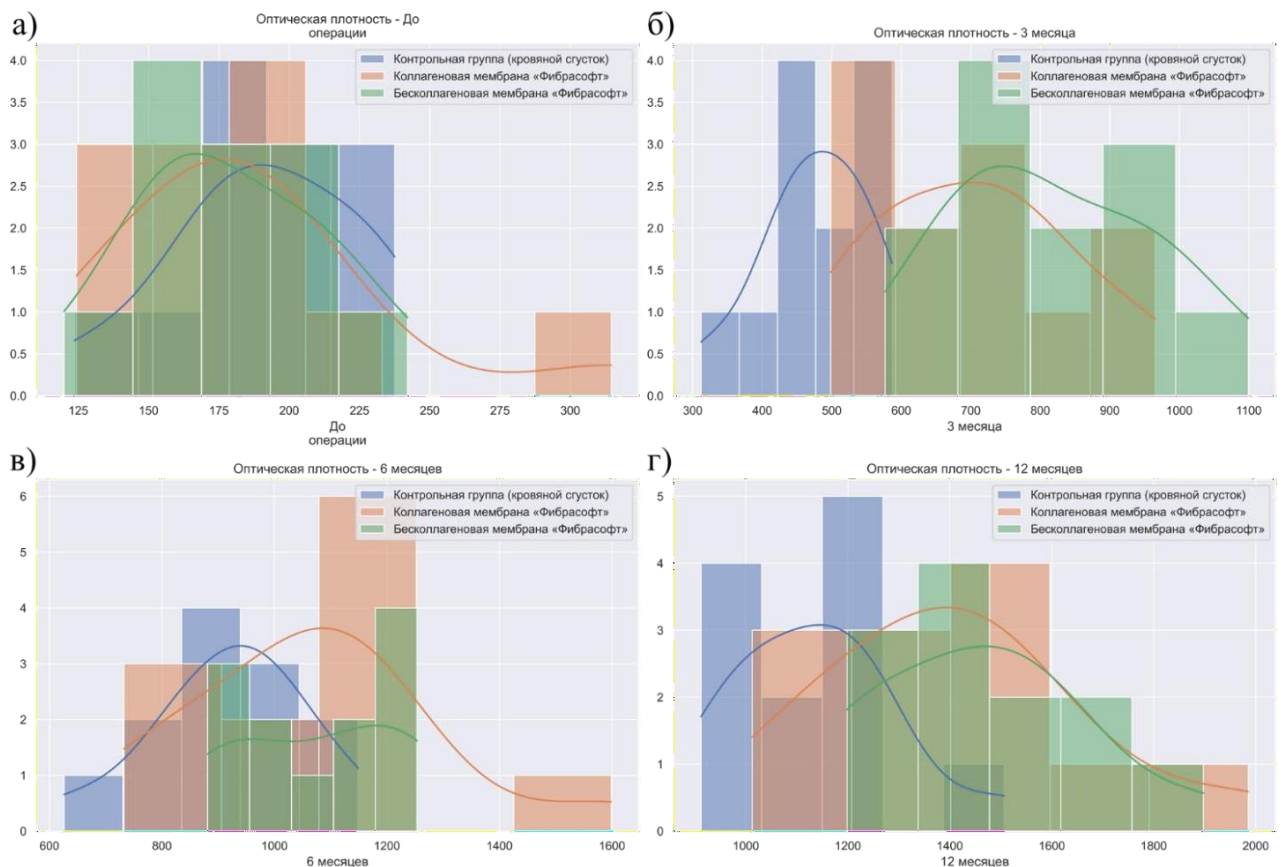


Рисунок 48 – Гистограммы частот распределения значений параметра оптической плотности костной ткани для контрольной группы, группы, где использовалась коллагеновая мембрана, а также группы воздействия с помощью

бесколлагеновой мембраны в различных временных точках контроля: а) – до операции; б) – 3 месяца после операции; в) – 6 месяцев после операции; г) – 12 месяцев после операции

Согласно проведенному анализу повторных измерений (Repeated Measures ANOVA) было показано, что для всех трех групп (контрольная группа; группы в которых использовались коллагеновые и бесколлагеновые мембраны «Фибрасофт») повторный анализ ANOVA с поправкой Грингауз-Гайссера выявил статистически значимые различия средней величины оптической плотности костной ткани между исследуемыми временными точками:

- Контрольная группа: $F = 526,091$; $p < 0,05$;
- Коллагеновая мембрана: $F = 328,451$; $p < 0,05$;
- Бесколлагеновая мембрана: $F = 511,472$; $p < 0,05$.

Детальное представление результатов данного этапа статистического анализа представлено в таблице 15.

Таблица 15 – Результаты анализа повторных измерений (Repeated Measures ANOVA) для трех групп анализа

Контрольная группа			Коллагеновая мембрана			Бесколлагеновая мембрана		
Критерий сферичности Мокли								
$\chi^2(5)$	p-value	Грингауз - Гайссер	$\chi^2(5)$	p-value	Грингауз - Гайссер	$\chi^2(5)$	p-value	Грингауз - Гайссер
37,06 2	0,000	0,449	35,11 2	0,000	0,399	14,04 8	0,016	0,519
Критерии внутригрупповых эффектов (Грингауз-Гайссер)								
df	F	p-value	df	F	p-value	df	F	p-value
3	526,09 1	0,000	3	328,45 1	0,000	3	511,47 2	0,000

Согласно результатам post-hoc анализа с поправкой Бонферрони, представленным в таблице 16, было показано, что среднее значение оптической плотности костной ткани в области интраоперационного дефекта статистически

значимо увеличивается ($p < 0,05$) на протяжении всего послеоперационного периода вне зависимости от того, какая структура использовалась для интраоперационного дефектного восполнения: коллагеновая мембрана «Фибрасофт»; бесколлагеновая мембрана «Фибрасофт» или кровяной сгусток.

Таблица 16 – Результаты парных сравнений, основанных на оцененных маргинальных средних с использованием поправки Бонферрони

Контрольная группа				
(I) Временные точки		Средняя разность (I-J)	Стандартная ошибка	p-value ^b
До операции	3 месяца	-283,40 [*]	13,19	0,00
	6 месяцев	-726,94 [*]	31,79	0,00
	12 месяцев	-948,09 [*]	38,63	0,00
3 месяца	До операции	283,40 [*]	13,19	0,00
	6 месяцев	-443,54 [*]	19,36	0,00
	12 месяцев	-664,69 [*]	27,59	0,00
6 месяцев	До операции	726,94 [*]	31,79	0,00
	3 месяца	443,54 [*]	19,36	0,00
	12 месяцев	-221,15 [*]	18,93	0,00
12 месяцев	До операции	948,09 [*]	38,63	0,00
	3 месяца	664,69 [*]	27,59	0,00
	6 месяцев	221,15 [*]	18,93	0,00
Коллагеновая мембрана				
(I) Временные точки		Средняя разность (I-J)	Стандартная ошибка	p-value ^b
До операции	3 месяца	-521,96 [*]	28,86	0,00
	6 месяцев	-884,74 [*]	51,42	0,00
	12 месяцев	-1224,18 [*]	61,61	0,00
3 месяца	До операции	521,96 [*]	28,86	0,00
	6 месяцев	-362,78 [*]	32,14	0,00
	12 месяцев	-702,21 [*]	38,45	0,00
6 месяцев	До операции	884,74 [*]	51,42	0,00
	3 месяца	362,78 [*]	32,14	0,00
	12 месяцев	-339,43 [*]	15,60	0,00

12 месяцев	До операции	1224,18 [*]	61,61	0,00
	3 месяца	702,21 [*]	38,45	0,00
	6 месяцев	339,43 [*]	15,60	0,00
Бесколлагеновая мембрана				
(I) Временные точки		Средняя разность (I-J)	Стандартная ошибка	p-value ^b
До операции	3 месяца	-639,84 [*]	34,28	0,00
	6 месяцев	-900,06 [*]	33,40	0,00
	12 месяцев	-1282,51 [*]	51,49	0,00
3 месяца	До операции	639,84 [*]	34,28	0,00
	6 месяцев	-260,22 [*]	19,88	0,00
	12 месяцев	-642,66 [*]	27,82	0,00
6 месяцев	До операции	900,06 [*]	33,40	0,00
	3 месяца	260,22 [*]	19,88	0,00
	12 месяцев	-382,44 [*]	26,71	0,00
12 месяцев	До операции	1282,51 [*]	51,49	0,00
	3 месяца	642,66 [*]	27,82	0,00
	6 месяцев	382,44 [*]	26,71	0,00
Основано на оцененных маргинальных средних				
*. Средняя разность значима на уровне 0,05.				
b. Корректировка для нескольких сравнений: Бонферрони.				

Таким образом, процентный рост средней величины оптической плотности костной ткани в области интраоперационного дефекта в течение 12-месячного контроля составил (Таблица 17):

- 495 % для интраоперационного дефектного восполнения кровяным сгустком от $191,47 \pm 33,77$ до $1139,57 \pm 163,46$;
- 660 % для интраоперационного дефектного восполнения коллагеновой мембраной «Фибрасофт» от $185,61 \pm 49,59$ до $1409,80 \pm 261,62$;
- 717 % для интраоперационного дефектного восполнения бесколлагеновой мембраной «Фибрасофт» от $178,94 \pm 34,49$ до $1461,45 \pm 208,30$.

Стоит отметить, что при использовании мембран «Фибрасофт» процентное увеличение оптической плотности обладало более высокими значениями по сравнению с вариацией восполнения кровяным сгустком.

Среднее процентное изменение значения плотности в течение одного года составило $624 \pm 115,29 \%$ вне зависимости от способа восполнения интраоперационного дефекта.

Таблица 17 – Результаты определения оптической плотности костной ткани в области интраоперационного дефекта при проведении компьютерной томографии до операции и в послеоперационном периоде для трех групп анализа

Временной промежуток	Параметр	Контрольная группа (кровяной сгусток)	Коллагеновая мембрана «Фибрасофт»	Бесколлагеновая мембрана «Фибрасофт»
До операции	\bar{X}	170,01 191,47 _{212,92}	154,11 185,61 _{217,12}	157,03 178,94 _{200,85}
	σ	33,77	49,59	34,49
	M	191,84	180,72	172,60
3 месяца	\bar{X}	425,12 474,87 _{524,62}	616,55 707,58 _{798,61}	721,48 818,79 _{916,09}
	σ	78,31	143,27	153,14
	M	481,16	706,79	782,63
6 месяцев	\bar{X}	829,73 918,41 _{1007,09}	926,35 1070,36 _{1214,37}	987,05 1079,01 _{1170,96}
	σ	139,57	226,65	144,72
	M	932,27	1098,11	1109,66
12 месяцев	\bar{X}	1035,71 1139,57 _{1243,43}	1243,57 1409,80 _{1576,03}	1329,10 1461,45 _{1593,80}
	σ	163,46	261,62	208,30
	M	1133,97	1422,86	1465,03

где \bar{X} – выборочное среднее с верхней и нижней границами 95% доверительного интервала;

σ – выборочное стандартное отклонение;

M – медиана выборки.

Однофакторный дисперсионный анализ ANOVA, проведенный с целью выявления межгрупповых сравнений средних значений оптической плотности различных групп при заданных временных точках, не выявил различий выборочных средних показателей плотности костной ткани в дооперационном

периоде и на временной точке контроля 6 месяцев. Однако, показаны различия на временных точках контроля 3 и 12 месяцев, как показано в таблице 18.

В результате данного анализа было выявлено, что использование мембран «Фибрасофт» (вне зависимости от наличия коллагена) приводит к более высокому изменению средних значений показателя оптической плотности в послеоперационных периодах контроля 3-х и 12-ти месяцев. Для временной точки контроля 3 месяца данные абсолютные различия составили 232,70 (49 %) и 343,91 (72 %) для коллагеновой и бесколлагеновой мембран «Фибрасофт», соответственно. В случае временной точки контроля равной 12-ти месяцам рассматриваемые различия выборочных средних составляли 270,23 (24 %) и 321,88 (29 %) для тех же групп исследования.

Наличие коллагена в мембранах не привело к обнаружению значимых различий.

Таблица 18 – Результаты однофакторного дисперсионного анализа с использованием множественных сравнений с учетом поправки Бонферрони

ANOVA						
		Сумма квадратов	df	Средний квадрат	F	p-value
До операции	Между группами	943,100	2	471,550	0,295	0,746
	Внутри групп	52680,595	33	1596,382		
	Всего	53623,694	35			
3 месяца	Между группами	739191,283	2	369595,642	22,127	0,000
	Внутри групп	551200,595	33	16703,048		
	Всего	1290391,879	35			
6 месяцев	Между группами	195813,958	2	97906,979	3,200	0,054
	Внутри групп	1009763,715	33	30598,900		
	Всего	1205577,673	35			

12 месяце в	Между группами	717211,662	2	358605,8 31	7,765	0,00 2
	Внутри групп	1524112,253	33	46185,22 0		
	Всего	2241323,915	35			
Множественные сравнения						
Зависимая переменная				Средняя разность (I-J)	Стандарт ная ошибка	p- valu e
3 месяца	Бонферро ни	Контрольная группа	Коллагеновая мембрана	-232,70 [*]	52,76	0,00 0
			Бесколлагено вая мембрана	-343,91 [*]	52,76	0,00 0
		Коллагеновая мембрана	Контрольная группа	232,70 [*]	52,76	0,00 0
			Бесколлагено вая мембрана	-111,20	52,76	0,12 8
		Бесколлагено вая мембрана	Контрольная группа	343,91 [*]	52,76	0,00 0
			Коллагеновая мембрана	111,20	52,76	0,12 8
12 месяце в	Бонферро ни	Контрольная группа	Коллагеновая мембрана	-270,23 [*]	87,73	0,01 2
			Бесколлагено вая мембрана	-321,88 [*]	87,73	0,00 3
		Коллагеновая мембрана	Контрольная группа	270,23 [*]	87,73	0,01 2
			Бесколлагено вая мембрана	-51,65	87,73	1,00 0
		Бесколлагено вая мембрана	Контрольная группа	321,88 [*]	87,73	0,00 3
			Коллагеновая мембрана	51,65	87,73	1,00 0
*. Средняя разность значима на уровне 0.05.						

Графическая интерпретация полученных результатов наглядно представлена на рисунке 49. Показано, во всех случаях изменение выборочных средних параметра оптической плотности в течение 12 месяцев носило линейный характер.

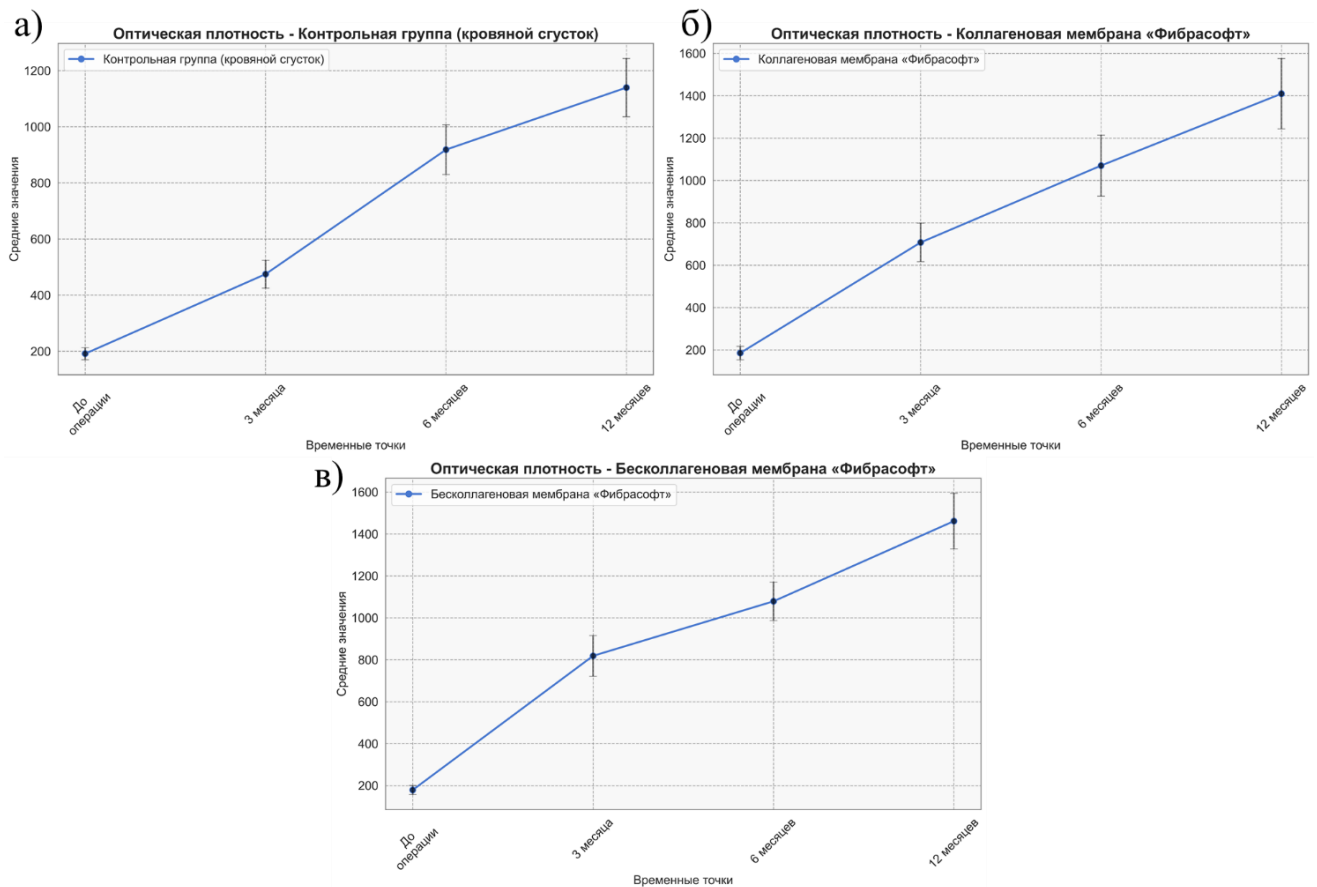


Рисунок 49 – Графическое изображение временного изменения средних значений оптической плотности костной ткани с учетом величины 95% доверительного интервала: а) – контрольная группа; б) – коллагеновая мембрана «Фибрасофт»; в) – бесколлагеновая мембрана «Фибрасофт»

4.5.2 Оценка изменения размеров периапикального дефекта костной ткани

Частотное распределение значений, полученных в ходе измерения размеров диаметра костного дефекта в области причинного зуба в аксиальном срезе, представлено на рисунке 50.

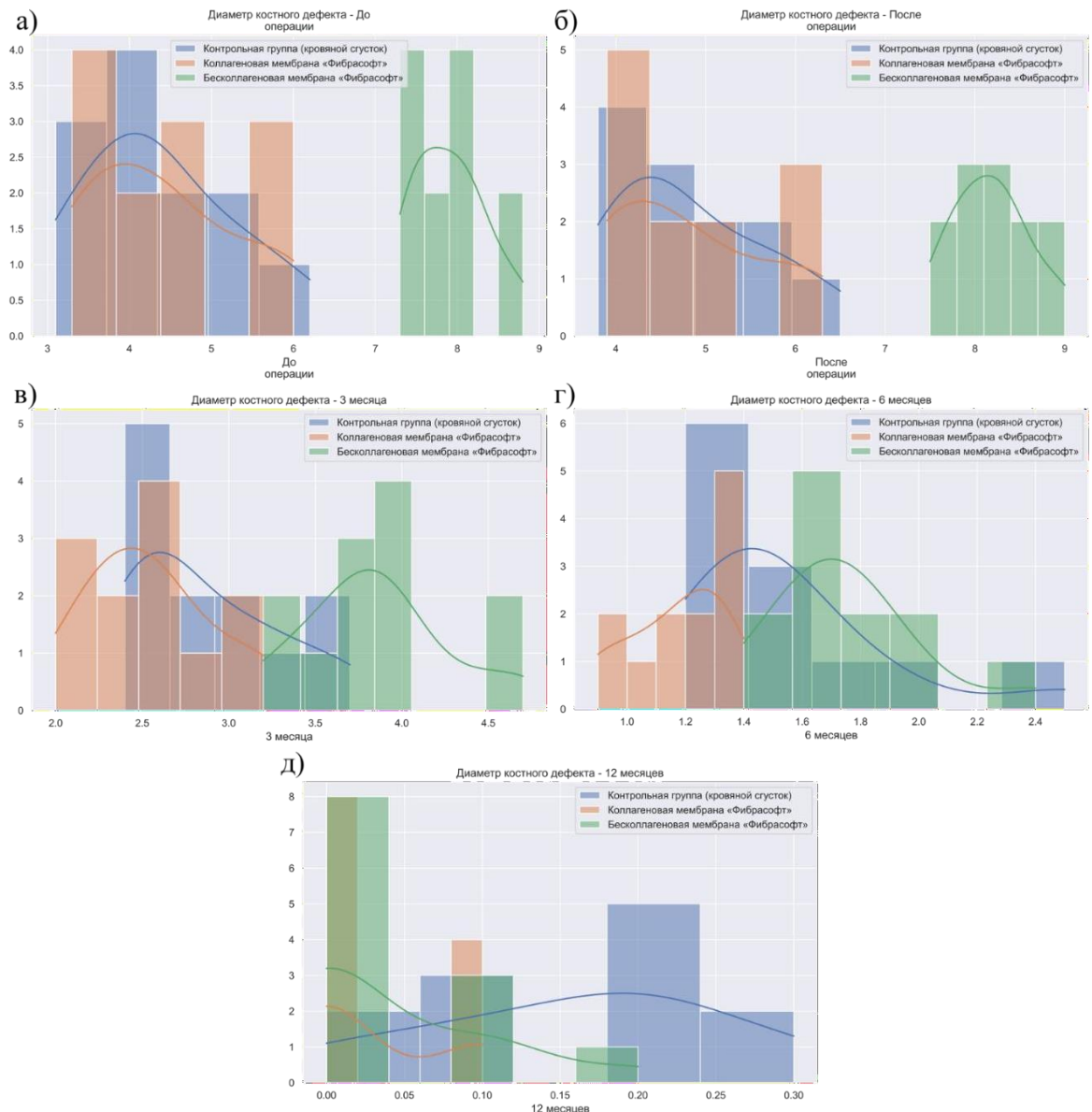


Рисунок 50 – Гистограммы распределений значений диаметра костного дефекта в области причинного зуба в аксиальном срезе для контрольной группы, группы, где использовалась коллагеновая мембрана, а также группы воздействия с помощью бесколлагеновой мембраны в различных временных точках контроля: а) – до операции; б) – после операции; в) – 3 месяца после лечения; г) – 6 месяцев после лечения; д) – 12 месяцев после лечения

Стоит отметить, что распределение значений диаметра костного дефекта у пациентов, лечение которых проводилось с помощью бесколлагеновой мембраны «Фибрасофт» сильно смещено правее распределений, соответствующих контрольной группе и группе, лечение в которой проводилось с помощью

коллагеновой мембраны «Фибрасофт». Аналогичный характер расположения распределений наблюдался и для временной точки, соответствующей моменту контроля диаметра костного дефекта после операции. На протяжении последующего временного контроля показан общий тренд снижения размера диаметра костного дефекта для всех групп анализа до предельной величины в 0,3 мм, достигнутой через год после проведения оперативного вмешательства.

Согласно принципам, описанным в пункте 2.5.2, выявление различий между 5-ю временными интервалами контроля диаметра костного дефекта причинного зуба в аксиальном срезе проводилось с использованием теста Фридмана. Полученные результаты, отраженные в таблице 19, демонстрируют, что вне зависимости от клинической группы анализа обнаружены значительные различия ($\chi^2(4) = 48, p = 0,000$) между пятью временными точками контроля диаметра костного дефекта (хотя бы одна временная точка контроля статистически отличается от других).

Таблица 19 – Результаты статистического анализа с использованием теста Фридмана для трех клинических групп

Статистические критерии					
Контрольная группа (кровяной сгусток)		Коллагеновая мембрана «Фибрасофт»		Бесколлагеновая мембрана «Фибрасофт»	
N	12	N	12	N	12
χ^2	48,000	χ^2	48,000	χ^2	48,000
df	4	df	4	df	4
Асимп. знач.	0,000	Асимп. знач.	0,000	Асимп. знач.	0,000
а. Критерий Фридмана					

Графическое представление выборочных средних диаметра костного дефекта, полученных для различных временных точек и клинических групп, а также с учетом границ 95% доверительного интервала представлено на рисунке 51.

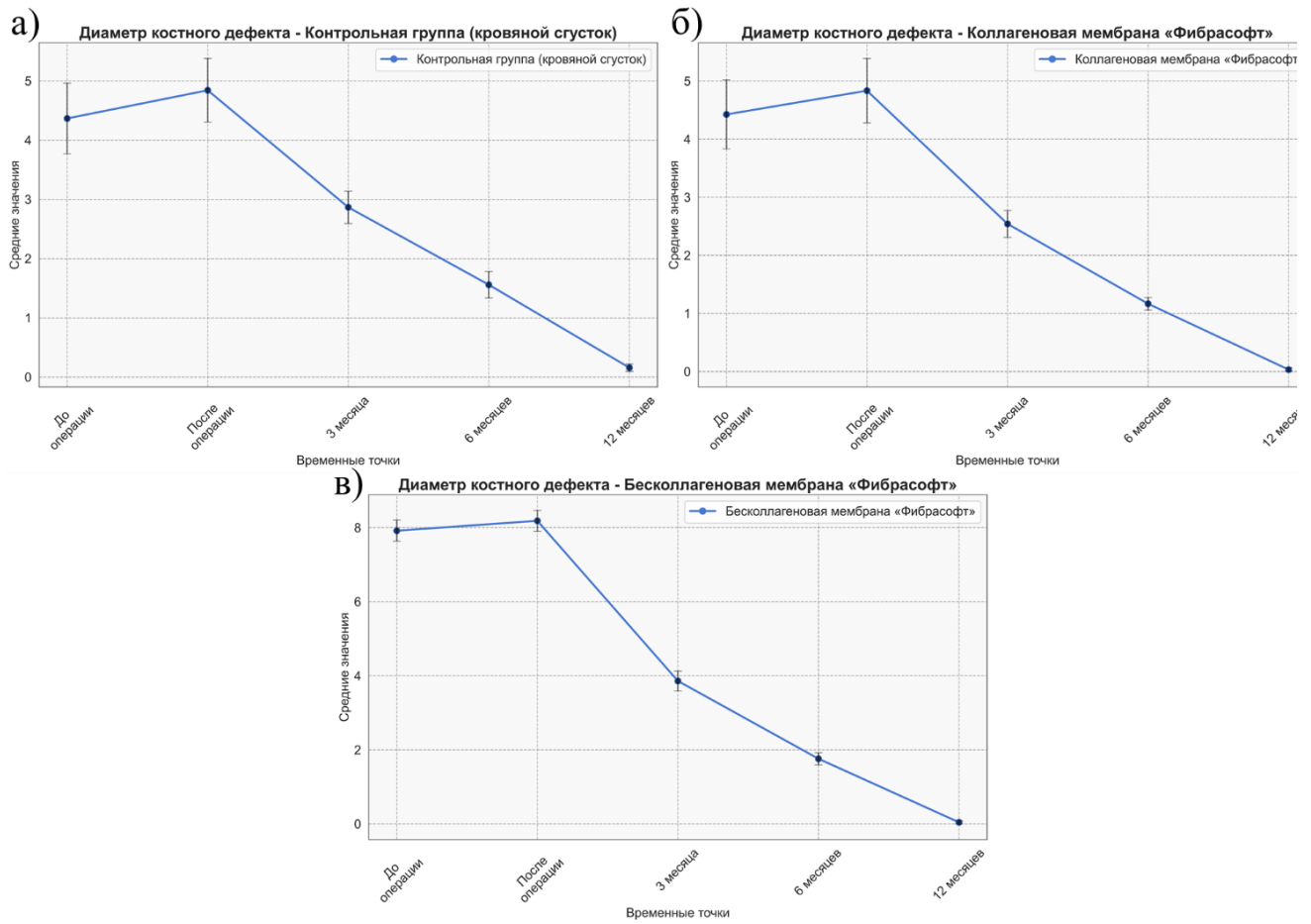


Рисунок 51 – Графическое изображение изменения средней величины диаметра костного дефекта в области причинного зуба в аксиальном срезе при проведении компьютерной томографии до операции и в послеоперационных периодах с учетом величины 95% доверительного интервала: а) – контрольная группа; б) – коллагеновая мембрана «Фибрасофт»; в) – бесколлагеновая мембрана «Фибрасофт»

Явным образом показаны незначительные изменения диаметра костного дефекта до оперативного вмешательства и после него. С увеличением временного диапазона средние значения диаметра имеют явный тренд к снижению до минимальных околонулевых значений, которые достигаются в течение одного года. Аналогично результатам, полученным в главе 4.5.1, можно судить о том, что значимые различия присутствуют для всех временных точек контроля, кроме тех, которые соответствуют минимальным различиям: до и непосредственно после операции.

Таким образом, на основании результатов, представленных в таблице 20 можно сделать вывод о том, что в течение 12 месяцев после проведения операции происходит фактически 100 процентное снижение диаметра костного дефекта.

Рассматривая полугодовое снижение выборочного среднего значения диаметра костного дефекта относительно послеоперационной временной точки, стоит отметить, что: для контрольной группы оно составляет 67%, для группы, где использовалась коллагеновая мембрана «Фибрасофт» – 75 %, бесколлагеновая мембрана «Фибрасофт» – 78 %. Данный факт свидетельствует о том, что при достижении полугодового периода послеоперационной реабилитации величина диаметра костного дефекта снижается более чем на 65 %. Также, стоит отметить, что средние значения диаметра костного дефекта контрольной группы и группы лечения с помощью коллагеновой мембраны обладали схожими значениям на всех временных точках. Выборочное среднее описывающее диаметр костного дефекта группы, в которой лечение проводилось с использованием бесколлагеновой мембраны, превышало соответствующие значения в остальных группах более чем в полтора раза для точек измерения до и после операции, а также после трех месяцев реабилитации. В дальнейшем значения диаметра костного дефекта аналогичными различиями не обладали.

Таблица 20 – Результаты определения диаметра костного дефекта в области причинного зуба в аксиальном срезе при проведении компьютерной томографии до операции и в послеоперационных периодах

Временной промежуток	Параметр	Контрольная группа (кровяной сгусток)	Коллагеновая мембрана «Фибрасофт»	Бесколлагеновая мембрана «Фибрасофт»
До операции	\bar{X}	3,774,374,96	3,834,435,02	7,637,928,20
	σ	0,94	0,94	0,45
	M	4,20	4,30	7,90
После операции	\bar{X}	4,304,845,38	4,284,835,39	7,908,188,46
	σ	0,85	0,87	0,44
	M	4,55	4,65	8,20
3 месяца	\bar{X}	2,592,873,14	2,312,542,77	3,593,864,13
	σ	0,43	0,36	0,42

	<i>M</i>	2,70	2,50	3,85
6 месяцев	<i>X</i>	_{1,33} 1,56 _{1,78}	_{1,06} 1,17 _{1,27}	_{1,59} 1,76 _{1,92}
	<i>σ</i>	0,35	0,17	0,26
	<i>M</i>	1,45	1,20	1,70
12 месяцев	<i>X</i>	_{0,10} 0,16 _{0,22}	_{0,00} 0,03 _{0,06}	_{0,00} 0,04 _{0,08}
	<i>σ</i>	0,10	0,05	0,07
	<i>M</i>	0,20	0,00	0,00

где *X* – выборочное среднее с верхней и нижней границами 95% доверительного интервала;

σ – выборочное стандартное отклонение;

M – медиана выборки.

4.6 Результаты оценки микроциркуляции в тканях пародонта

4.6.1 Уровень и интенсивность тканевого кровотока

Теста Фридмана использовался для выявления различий между 3-мя временными интервалами контроля уровня и интенсивности тканевого кровотока относительно дооперационного измерения.

Итоги указанного анализа для уровня тканевого кровотока представлены в таблице 21. В результате чего, было показано – вне зависимости от клинической группы анализа обнаружены значительные различия между четырьмя временными точками контроля уровня тканевого кровотока.

- Контрольная группа (кровяной сгусток): $\chi^2(3) = 34,9, p = 0,000$;
- Коллагеновая мембрана «Фибрасофт»: $\chi^2(3) = 31,6, p = 0,000$;
- Бесколлагеновая мембрана «Фибрасофт»: $\chi^2(3) = 30,7, p = 0,000$.

Таблица 21 – Результаты статистического анализа с использованием теста Фридмана для трех клинических групп при оценке различий уровня тканевого кровотока

Статистические критерии ^a

Контрольная группа (кровенной сгусток)		Коллагеновая мембрана «Фибрасофт»		Бесколлагеновая мембрана «Фибрасофт»	
N	12	N	12	N	12
χ^2	34,900	χ^2	31,600	χ^2	30,700
df	3	df	3	df	3
Асимп. знач.	0,000	Асимп. знач.	0,000	Асимп. знач.	0,000
а. Критерий Фридмана					

Временные зависимости изменений среднего уровня тканевого кровотока с учетом границ 95% доверительного интервала демонстрируют нелинейное поведение в рассматриваемом периоде анализа со значительным увеличением среднего уровня кровотока за первые 3 месяца послеоперационного восстановления с последующим спадом на полугодовых и годовых точках анализа (Рисунок 52). Средние выборочные значения варьировались в диапазоне от 14 до 22 в зависимости от рассматриваемой группы.

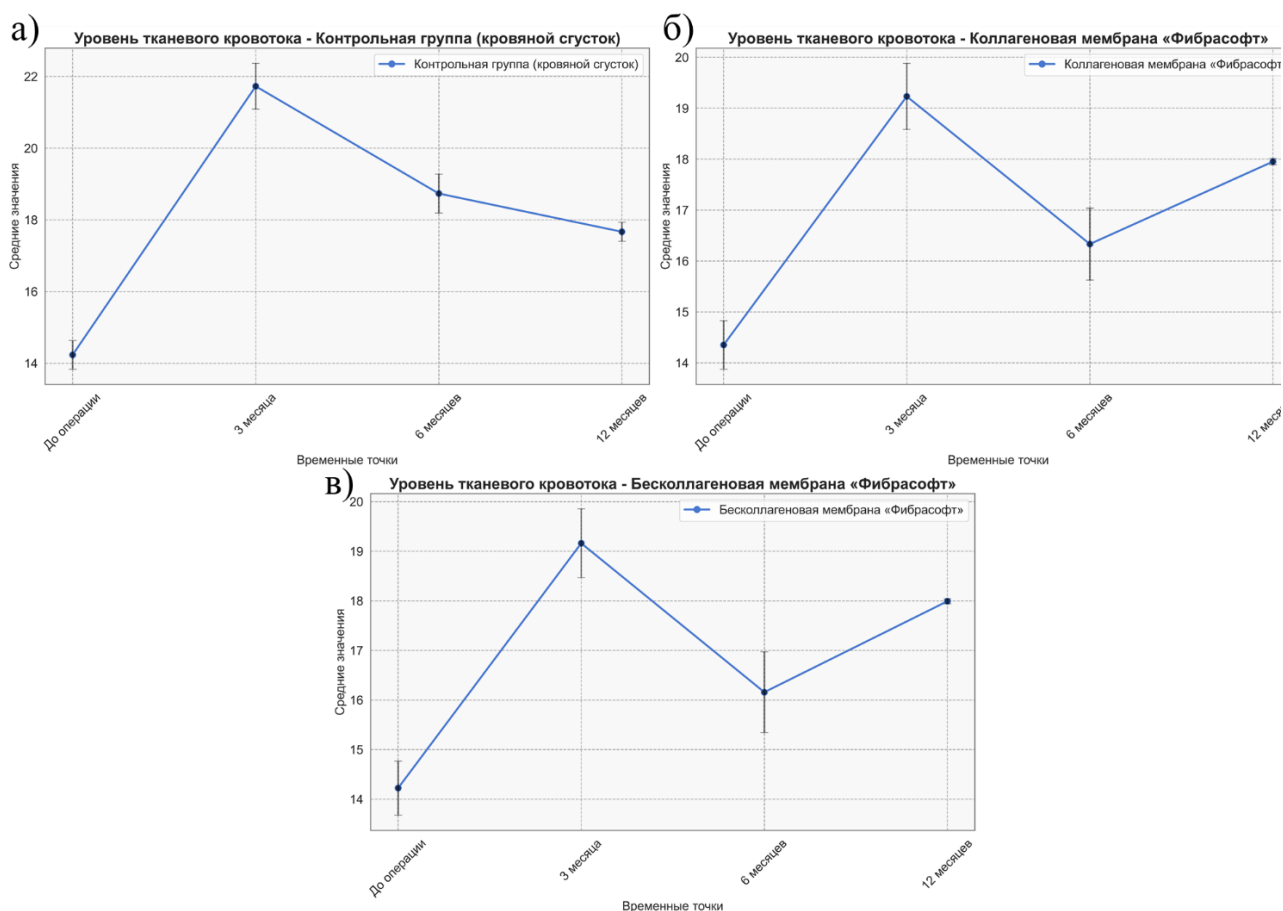


Рисунок 52 – Временные зависимости изменений среднего уровня тканевого кровотока с учетом границ 95% доверительного интервала: а) – контрольная группа; б) – коллагеновая мембрана «Фибрасофт»; в) – бесколлагеновая мембрана «Фибрасофт»

Согласно определенным параметрам описательной статистики таблицы 22, можно сделать вывод о том, что значительными межгрупповыми различиями средние значения уровня тканевого кровотока не обладали ни в до, ни в послеоперационные временные промежутки. Максимальное различие было установлено между контрольной группой и группой, соответствующей закрытию дефекта бесколлагеновой мембраной «Фибрасофт», после 6-месячного восстановления – 2,57 (13,7 %). В остальных случаях межгрупповые различия не превышали указанного процентного изменения. Достижение годовой временной точки анализа привело к средней величине тканевого кровотока $17,87 \pm 0,17$ относительно всех групп анализа, что на 25 % больше уровня дооперационного периода, соответствующего средней межгрупповой величине $14,27 \pm 0,07$.

Максимальные изменения средних значений тканевого кровотока показаны в первые три месяца восстановительного периода для всех групп исследования (относительно дооперационного измерения):

- Контрольная группа (кровяной сгусток): 52,7 % (от $14,23 \pm 0,63$ до $21,73 \pm 1,00$);
- Коллагеновая мембрана «Фибрасофт»: 34,01 % (от $14,35 \pm 0,75$ до $19,23 \pm 1,02$);
- Бесколлагеновая мембрана «Фибрасофт»: 34,74 % (от $14,22 \pm 0,86$ до $19,16 \pm 1,09$).

Выявлено, что изменение среднего уровня тканевого кровотока в послеоперационном 3-месячном восстановительном периоде превышает дооперационные показатели не менее чем на 30 процентов.

Таблица 22 – Результаты определения статистических параметров уровня тканевого кровотока до операции и в послеоперационном периоде для трех групп анализа

Временной промежуток	Параметр	Контрольная группа (кровяной сгусток)	Коллагеновая мембрана «Фибрасофт»	Бесколлагеновая мембрана «Фибрасофт»
До операции	\bar{X}	13,84 ^{14,23} _{14,63}	13,88 ^{14,35} _{14,83}	13,68 ^{14,22} _{14,77}
	σ	0,63	0,75	0,86
	M	14,23	14,31	14,30
3 месяца	\bar{X}	21,09 ^{21,73} _{22,37}	18,58 ^{19,23} _{19,88}	18,47 ^{19,16} _{19,85}
	σ	1,00	1,02	1,09
	M	21,67	19,17	19,20
6 месяцев	\bar{X}	18,19 ^{18,73} _{19,28}	15,63 ^{16,33} _{17,04}	15,34 ^{16,16} _{16,97}
	σ	0,86	1,11	1,28
	M	18,71	15,96	15,91
12 месяцев	\bar{X}	17,40 ^{17,67} _{17,94}	17,89 ^{17,95} _{18,01}	17,94 ^{17,99} _{18,04}
	σ	0,42	0,10	0,08
	M	17,86	17,95	17,98

где \bar{X} – выборочное среднее с верхней и нижней границами 95% доверительного интервала;

σ – выборочное стандартное отклонение;

M – медиана выборки.

При оценке различий интенсивности тканевого кровотока на различных временных точках использовался аналогичный статистический подход, что и для уровня тканевого кровотока. Результаты теста Фридмана для данных повторных измерений отображены в таблице 23. По своему содержанию итоги обработки совпадают с предшествовавшей стадией – вне зависимости от клинической группы анализа обнаружены значительные различия между четырьмя временными точками оценки интенсивности тканевого кровотока (хотя бы одна временная точка статистически отличается от других):

- Контрольная группа (кровяной сгусток): $\chi^2(3) = 34,714, p = 0,000$;
- Коллагеновая мембрана «Фибрасофт»: $\chi^2(3) = 34,563, p = 0,000$;
- Бесколлагеновая мембрана «Фибрасофт»: $\chi^2(3) = 34,714, p = 0,000$.

Таблица 23 – Результаты статистического анализа с использованием теста Фридмана для трех клинических групп при оценке различий интенсивности тканевого кровотока

Статистические критерии ^а					
Контрольная группа (кровенной сгусток)		Коллагеновая мембрана «Фибрасофт»		Бесколлагеновая мембрана «Фибрасофт»	
N	12	N	12	N	12
χ^2	34,714	χ^2	34,563	χ^2	34,714
df	3	df	3	df	3
Асимп. знач.	0,000	Асимп. знач.	0,000	Асимп. знач.	0,000
а. Критерий Фридмана					

Характер поведения средних значений интенсивности кровотока при повторных измерениях демонстрировал значительное увеличение на временной отметке в 3 месяца с последующим снижением средних значений с течением годового периода восстановления для всех групп анализа (Рисунок 53).

Согласно таблице 24 среднее межгрупповое изменение интенсивности кровотока в момент достижения 3-х месячного восстановления по сравнению с дооперационными показателями соответствовало $1,20 \pm 0,09$ ($104,57 + 4,88 \%$).

При достижении годового периода восстановления, данная разница была снижена до $0,77 \pm 0,02$ или $66,92 \pm 3,50 \%$ (в сравнении с значениями интенсивности кровотока до хирургического вмешательства).

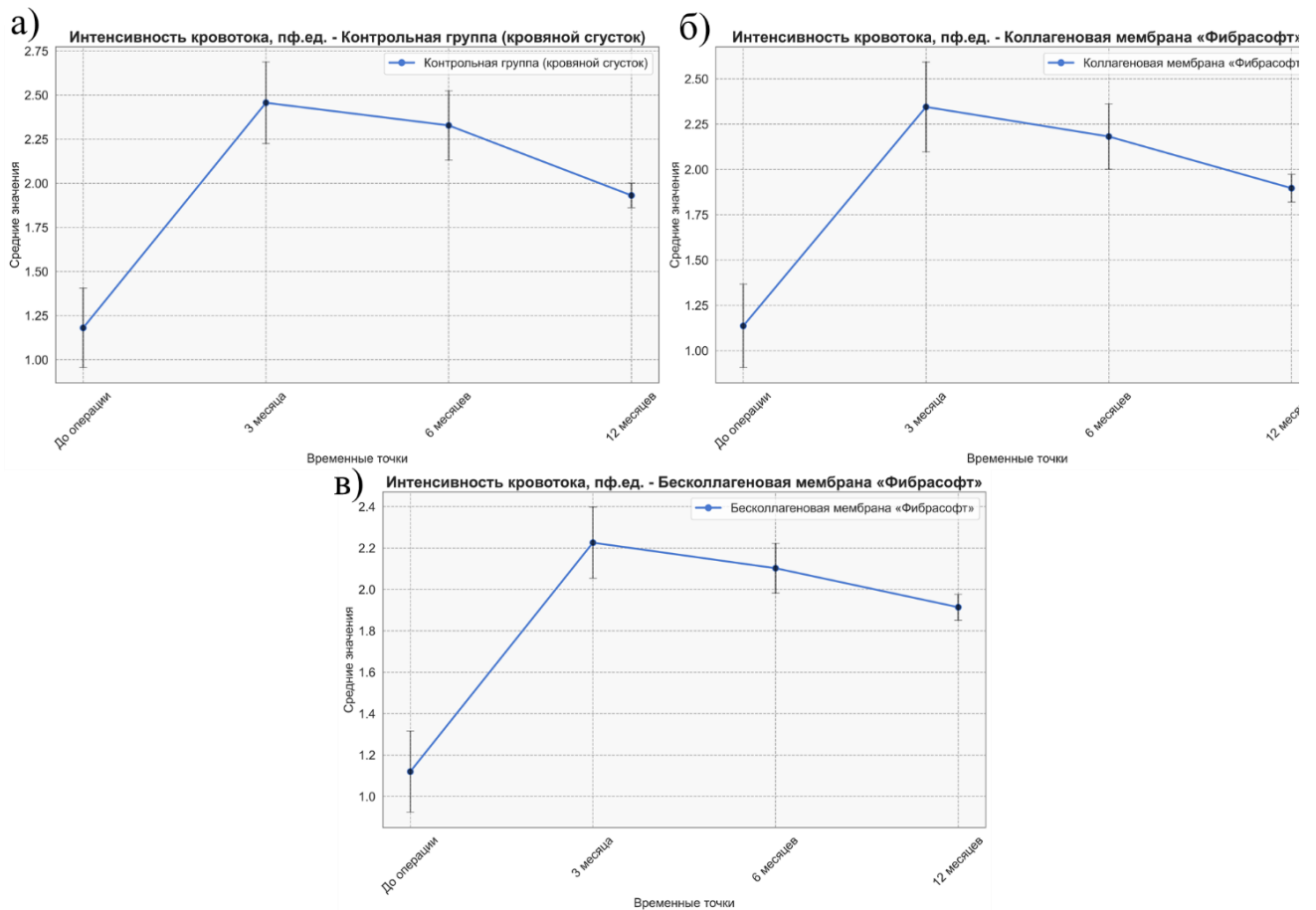


Рисунок 53 – Временные зависимости изменения средней интенсивности кровотока с учетом границ 95% доверительного интервала: а) – контрольная группа; б) – коллагеновая мембрана «Фибрасофт»; в) – бесколлагеновая мембрана «Фибрасофт»

Таблица 24 – Результаты определения статистических параметров интенсивности тканевого кровотока до операции и в послеоперационном периоде для трех групп анализа

Временной промежуток	Параметр	Контрольная группа (кровенной сгусток)	Коллагеновая мембрана «Фибрасофт»	Бесколлагеновая мембрана «Фибрасофт»
До операции	\bar{X}	0,96 _{1,18} _{1,41}	0,91 _{1,14} _{1,37}	0,92 _{1,12} _{1,32}
	σ	0,35	0,36	0,31
	M	1,05	0,96	0,97
3 месяца	\bar{X}	2,23 _{2,46} _{2,69}	2,10 _{2,35} _{2,59}	2,05 _{2,23} _{2,40}
	σ	0,36	0,39	0,27
	M	2,35	2,22	2,22

6 месяцев	\bar{X}	${}_{2,13}2,33_{2,52}$	${}_{2,00}2,18_{2,36}$	${}_{1,98}2,10_{2,22}$
	σ	0,31	0,28	0,19
	M	2,27	2,18	2,13
12 месяцев	\bar{X}	${}_{1,86}1,93_{2,00}$	${}_{1,82}1,90_{1,97}$	${}_{1,85}1,91_{1,98}$
	σ	0,11	0,12	0,10
	M	1,90	1,91	1,93

где \bar{X} – выборочное среднее с верхней и нижней границами 95% доверительного интервала;

σ – выборочное стандартное отклонение;

M – медиана выборки.

4.6.2 Коэффициент вариаций

Гистограммы распределения частот значений коэффициента вариаций трех клинических групп в различные временные интервалы изображены на рисунке 54. В начальный момент времени (до операции) гистограммы всех групп располагались в одном интервале, однако, с течением времени повторные измерения выявили существенные различия между контрольной группой и группами, в которых использовались мембраны «Фибрасофт». Начиная с временной точки 3 месяца, распределения значений коэффициента вариаций контрольной группы располагались правее остальных групп анализа и, соответственно, обладали большими значениями. Явных видимых различий между группами с закрытием дефекта мембранами «Фибрасофт» (коллагеновые и бесколлагеновые) обнаружено не было.

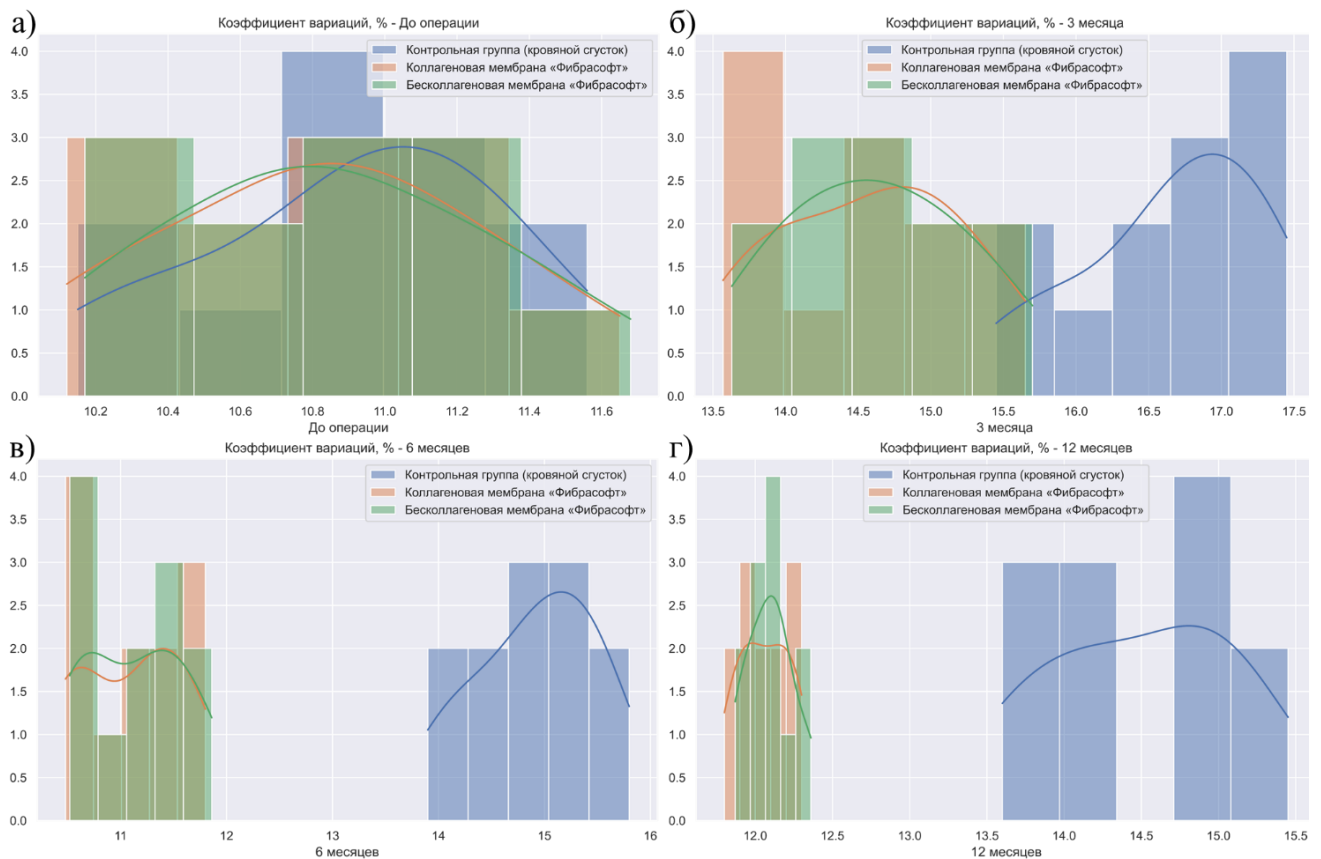


Рисунок 54 – Гистограммы распределений значений коэффициента вариаций для контрольной группы, группы, где использовалась коллагеновая мембрана, а также группы воздействия с помощью бесколлагеновой мембраны в различных временных точках контроля: а) – до операции; б) – 3 месяца после лечения; в) – 6 месяцев после лечения; г) – 12 месяцев после лечения

Анализ повторных измерений (Repeated Measures ANOVA) с поправкой Грингауз-Гайссера выявил, что для всех групп (контрольная группа; группы, в которых использовались коллагеновые и бесколлагеновые мембраны «Фибрасофт») обнаружены статистически значимые различия средних величин коэффициента вариаций костной ткани между исследуемыми временными точками, как показано в таблице 25:

- Контрольная группа: $F = 3894,376$; $p < 0,05$;
- Коллагеновая мембрана: $F = 387,971$; $p < 0,05$;
- Бесколлагеновая мембрана: $F = 408,037$; $p < 0,05$.

Таблица 25 – Результаты анализа повторных измерений (Repeated Measures ANOVA) для трех групп анализа

Контрольная группа			Коллагеновая мембрана			Бесколлагеновая мембрана		
Критерий сферичности Мокли								
$\chi^2(5)$	p-value	Грингау 3-Гайссер	$\chi^2(5)$	p-value	Грингау 3-Гайссер	$\chi^2(5)$	p-value	Грингау 3-Гайссер
16,23 9	0,006	0,684	26,28 1	0,000	0,558	24,96 7	0,000	0,560
Критерии внутригрупповых эффектов (Грингауз-Гайссер)								
df	F	p-value	df	F	p-value	df	F	p-value
2 6	3894,37	0,000	2 1	387,97	0,000	2 7	408,03	0,000

Post-hoc анализ с поправкой Бонферрони, представленный в таблице 26, что в рамках анализа группы дефектного восполнения кровяным сгустком выборочные средние значения коэффициента вариаций значимо различались ($p < 0,05$) между собой на всех временных точках. Для групп, восполнение дефектов в которых проводилось с помощью мембран «Фибрасофт», были получены аналогичные результаты. Стоит отметить, что в данном случае значимых различий выборочных средних не было обнаружено ($p > 0,05$) между периодами измерения коэффициентов вариаций “до операции – 6 месяцев” для обеих групп.

Таблица 26 – Результаты парных сравнений, основанных на оцененных маргинальных средних с использованием поправки Бонферрони

Контрольная группа				
(I) Временные точки		Средняя разность (I-J)	Стандартная ошибка	p-value ^b
До операции	3 месяца	-5,749*	0,062	0,000
	6 месяцев	-4,010*	0,048	0,000
	12 месяцев	-3,592*	0,072	0,000
3 месяца	До операции	5,749*	0,062	0,000
	6 месяцев	1,739*	0,025	0,000
	12 месяцев	2,157*	0,060	0,000

6 месяцев	До операции	4,010*	0,048	0,000
	3 месяца	-1,739*	0,025	0,000
	12 месяцев	0,418*	0,048	0,000
12 месяцев	До операции	3,592*	0,072	0,000
	3 месяца	-2,157*	0,060	0,000
	6 месяцев	-0,418*	0,048	0,000
Коллагеновая мембрана				
(I) Временные точки		Средняя разность (I-J)	Стандартная ошибка	p-value ^b
До операции	3 месяца	-3,745*	0,063	0,000
	6 месяцев	-0,256	0,133	0,484
	12 месяцев	-1,224*	0,107	0,000
3 месяца	До операции	3,745*	0,063	0,000
	6 месяцев	3,489*	0,152	0,000
	12 месяцев	2,521*	0,157	0,000
6 месяцев	До операции	0,256	0,133	0,484
	3 месяца	-3,489*	0,152	0,000
	12 месяцев	-0,968*	0,099	0,000
12 месяцев	До операции	1,224*	0,107	0,000
	3 месяца	-2,521*	0,157	0,000
	6 месяцев	0,968*	0,099	0,000
Бесколлагеновая мембрана				
(I) Временные точки		Средняя разность (I-J)	Стандартная ошибка	p-value ^b
До операции	3 месяца	-3,767*	0,059	0,000
	6 месяцев	-0,277	0,130	0,337
	12 месяцев	-1,242*	0,106	0,000
3 месяца	До операции	3,767*	0,059	0,000
	6 месяцев	3,490*	0,148	0,000
	12 месяцев	2,525*	0,153	0,000
6 месяцев	До операции	0,277	0,130	0,337
	3 месяца	-3,490*	0,148	0,000
	12 месяцев	-,965*	0,098	0,000
12 месяцев	До операции	1,242*	0,106	0,000
	3 месяца	-2,525*	0,153	0,000
	6 месяцев	0,965*	0,098	0,000
Основано на оцененных маргинальных средних				
*. Средняя разность значима на уровне 0,05.				
b. Корректировка для нескольких сравнений: Бонферрони.				

Изменения величин выборочных средних коэффициента вариаций с течением времени демонстрируют значительное увеличение, соответствующее контрольной точке 3 месяца, для всех групп анализа. В дальнейшем показано снижение средних значений коэффициента вариаций по сравнению с показателями, полученными для 3-месячного восстановительного периода. В случаях, когда восполнение дефектов реализовывалось с помощью мембран «Фибрасофт», средние значения коэффициента вариаций, относящиеся к полугодовому восстановительному периоду, слабо отличались от соответствующих значений, рассчитанных до проведения операции. К достижению годового восстановительного периода показан значимый рост выборочных средних коэффициента вариаций для двух данных групп. В случае заживления под кровяным сгустком происходило снижение средней величины коэффициента вариаций на протяжении восстановительного периода от трех месяцев до года. Детальное представление рассмотренных временных зависимостей отображено на рисунке 55.

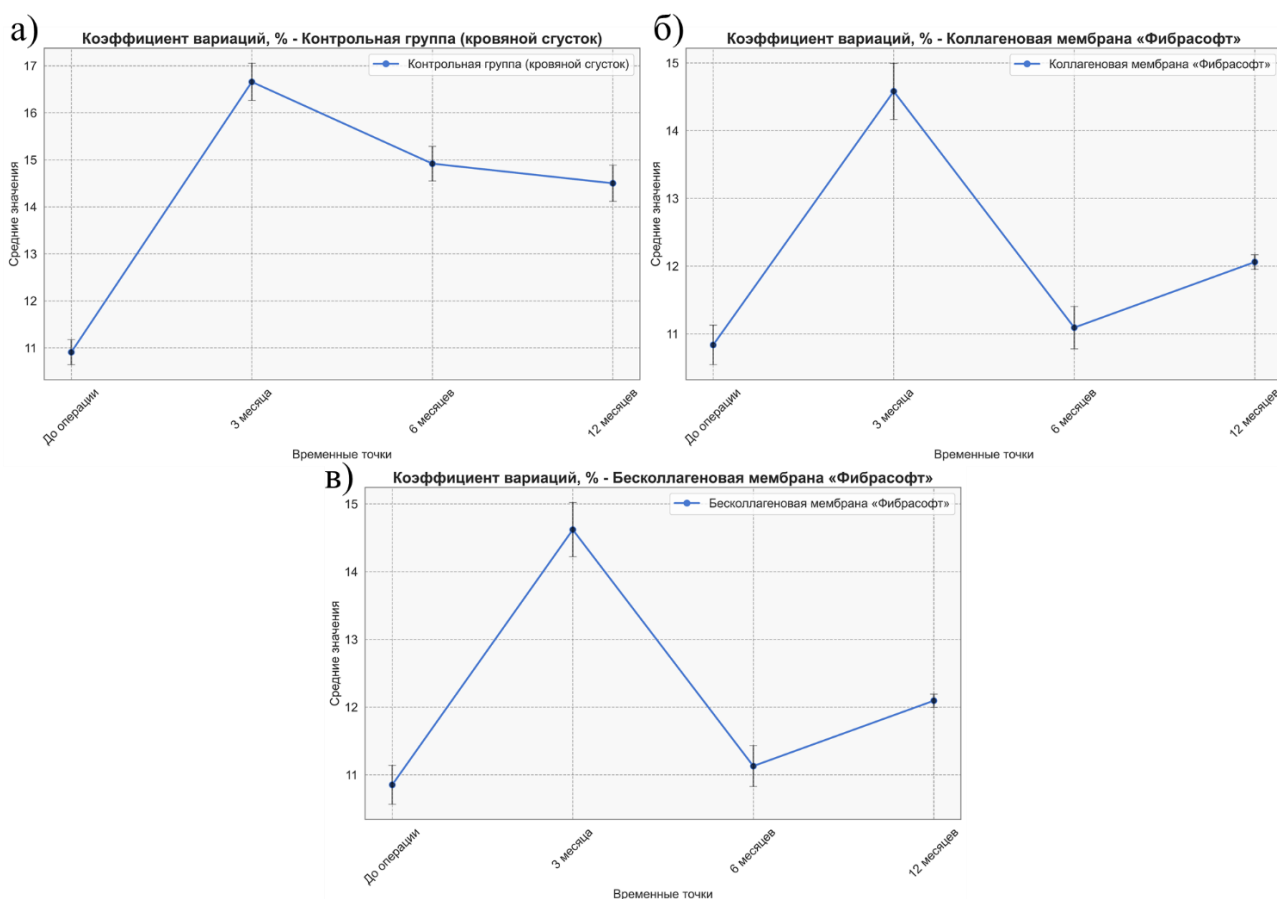


Рисунок 55 – Временные зависимости изменения выборочного среднего значения коэффициента вариаций с учетом границ 95% доверительного интервала с учетом величины 95% доверительного интервала: а) – контрольная группа; б) – коллагеновая мембрана «Фибрасофт»; в) – бесколлагеновая мембрана «Фибрасофт»

Процентный рост выборочных средних значений коэффициента вариаций соответствует максимальным значениям в интервале контроля от дооперационного до послеоперационного трехмесячного восстановительного периода для всех групп (Таблица 27) и составляет:

- 53 % для интраоперационного дефектного восполнения кровяным сгустком от $10,91 \pm 0,42$ до $16,66 \pm 0,62$;
- 34 % для интраоперационного дефектного восполнения коллагеновой мембраной «Фибрасофт» от $10,84 \pm 0,46$ до $14,58 \pm 0,65$;
- 34 % для интраоперационного дефектного восполнения бесколлагеновой мембраной «Фибрасофт» от $10,85 \pm 0,45$ до $14,62 \pm 0,63$.

Показано, что при трехмесячном восстановительном периоде кровяной сгусток инициирует более высокое процентное изменение средней величины коэффициента вариаций по сравнению с мембранами.

В данном случае среднее значение процентного изменения без учета вариации дефектного восполнения составляет 40 ± 11 %.

Использование коллагеновой мембраны «Фибрасофт» в течение полугодового периода восстановления приводит к средним значениям коэффициента вариации, соответствующим дооперационному периоду с минимальными различиями 0,25 (2 %). Аналогичные различия наблюдаются для бесколлагеновой мембраны «Фибрасофт» – 0,28 (2 %). Кровяной сгусток приводит к значимому увеличению среднего значения коэффициента вариации на 37 % в течение 6 месяцев восстановления, что сопоставимо с 12-месячным процентным изменением – 33 %. На протяжении годового восстановительного периода средние

величины коэффициента вариаций для обеих групп мембран также были подвержены росту на 11 % относительно дооперационного периода.

Таблица 27 – Результаты определения статистических величин коэффициента вариаций до операции и в послеоперационном периоде для трех групп анализа

Временной промежуток	Параметр	Контрольная группа (кровенной сгусток)	Коллагеновая мембрана «Фибрасофт»	Бесколлагеновая мембрана «Фибрасофт»
До операции	\bar{X}	10,6410,9111,17	10,5410,8411,13	10,5610,8511,14
	σ	0,42	0,46	0,45
	M	10,93	10,84	10,81
3 месяца	\bar{X}	16,2616,6617,05	14,1714,5814,99	14,2214,6215,02
	σ	0,62	0,65	0,63
	M	16,71	14,67	14,58
6 месяцев	\bar{X}	14,5514,9215,29	10,7811,0911,40	10,8311,1311,43
	σ	0,58	0,49	0,48
	M	14,96	11,22	11,20
12 месяцев	\bar{X}	14,1214,5014,89	11,9512,0612,17	12,0012,1012,19
	σ	0,61	0,17	0,15
	M	14,53	12,06	12,12

где \bar{X} – выборочное среднее с верхней и нижней границами 95% доверительного интервала;

σ – выборочное стандартное отклонение;

M – медиана выборки.

Статистический анализ с использованием однофакторной дисперсионной модели (ANOVA) не выявил значимых межгрупповых различий параметра коэффициента вариаций у различных групп в дооперационной временной точке, как показано в таблице 28. Значимыми различиями средних значений рассматриваемого параметра обладали все остальные временные точки измерений с ярко выраженной закономерностью, которая была показана в рамках описания гистограмм частот данного раздела. Значимые различия были обнаружены между средними значениями у клинической группы заживления с помощью кровяного

сгустка и двумя группами, где использовались мембраны. Межгрупповых различий между разновидностями мембран «Фибрасофт» обнаружено не было ни для одной временной точки послеоперационного периода контроля.

Таблица 28 – Результаты однофакторного дисперсионного анализа с использованием множественных сравнений с учетом поправки Бонферрони

ANOVA						
		Сумма квадратов	df	Средний квадрат	F	p-value
До операции	Между группами	0,034	2	0,017	0,087	0,917
	Внутри групп	6,508	33	0,197		
	Всего	6,542	35			
3 месяца	Между группами	33,862	2	16,931	41,890	0,000
	Внутри групп	13,338	33	0,404		
	Всего	47,200	35			
6 месяцев	Между группами	115,985	2	57,993	215,427	0,000
	Внутри групп	8,884	33	0,269		
	Всего	124,869	35			
12 месяцев	Между группами	46,988	2	23,494	167,661	0,000
	Внутри групп	4,624	33	0,140		
	Всего	51,612	35			
Множественные сравнения						
Зависимая переменная				Средняя разность (I-J)	Стандартная ошибка	p-value
3 месяца	Бонферрони	Контрольная группа	Коллагеновая мембрана	2,08*	0,26	0,000
			Бесколлагеновая мембрана	2,04*	0,26	0,000

		Коллагеновая мембрана	Контрольная группа	-2,08*	0,26	0,00 0
			Бесколлагеновая мембрана	-0,04	0,26	1,00 0
		Бесколлагеновая мембрана	Контрольная группа	-2,04*	0,26	0,00 0
			Коллагеновая мембрана	0,04	0,26	1,00 0
6 месяцев	Бонферрони	Контрольная группа	Коллагеновая мембрана	3,83*	0,21	0,00 0
			Бесколлагеновая мембрана	3,79*	0,21	0,00 0
		Коллагеновая мембрана	Контрольная группа	-3,83*	0,21	0,00 0
			Бесколлагеновая мембрана	-0,04	0,21	1,00 0
		Бесколлагеновая мембрана	Контрольная группа	-3,79*	0,21	0,00 0
			Коллагеновая мембрана	0,04	0,21	1,00 0
12 месяцев	Бонферрони	Контрольная группа	Коллагеновая мембрана	2,44*	0,15	0,00 0
			Бесколлагеновая мембрана	2,41*	0,15	0,00 0
		Коллагеновая мембрана	Контрольная группа	-2,44*	0,15	0,00 0
			Бесколлагеновая мембрана	-0,04	0,15	1,00 0
		Бесколлагеновая мембрана	Контрольная группа	-2,41*	0,15	0,00 0
			Коллагеновая мембрана	0,04	0,15	1,00 0
*. Средняя разность значима на уровне 0.05.						

Изменения средней величины коэффициента вариаций для всего послеоперационного периода в сравнении с контрольной группой показаны в таблице 29. Во всех случаях средние значения коэффициента вариаций, соответствующие группам мембран «Фибрасофт», ниже полученных значений для контрольной группы. Максимальные процентные отклонения от 25 до 26 %

достигаются на полугодовом послеоперационном периоде. В остальных временных точках величина различий не превышала 17 %. Как и в пункте 4.5.1 показано, что наличие коллагена в мембранах не приводит к обнаружению различий в измеряемых клинических эффектах.

Таблица 29 – Разность выборочных средних между контрольной группой и группами анализ, выраженная числовой и процентной интерпретации

Тип мембраны	3 месяца		6 месяцев		12 месяцев	
	ΔX	$\Delta, \%$	ΔX	$\Delta, \%$	ΔX	$\Delta, \%$
Коллагеновая мембрана «Фибрасофт»	2,08	12,5	3,83	26,7	2,44	16,8
Бесколлагеновая мембрана «Фибрасофт»	2,04	12,2	3,79	25,4	2,41	16,6

ΔX – разность между выборочным средним контрольной группы (кровяной сгусток) и группы сравнения;

$\Delta, \%$ - величина процентного изменения в сравнении с контрольной группой.

4.7 Клинические примеры

Клинический пример №1: Применение бесколлагеновой мембраны «Фибрасофт».

Пациент Ч., 1987 года рождения.

Жалобы: обратилась с целью консультации.

Перенесенные и сопутствующие заболевания: хронические и инфекционные заболевания отрицает, аллергологический анамнез не отягощен.

Внешний осмотр: конфигурация лица не изменена, околоушные, подбородочные, поднижнечелюстные, заушные и затылочные лимфатические узлы при пальпации не увеличены, безболезненны, плотно-эластичной консистенции, не спаяны с

подлежащими тканями. Открывание рта не ограничено, движения нижней челюсти свободные.

Зубная формула:

О	К	К	К	К	К	К	К	К	К	К	К	К	К	К	О
18	17	16	15	14	13	12	11	21	22	23	24	25	26	27	28
48	47	46	45	44	43	42	41	31	32	33	34	35	36	37	38
О	К	К	К	К	К	К	К	К	К	К	К	К	К	К	О

К – искусственная коронка; О – отсутствующий зуб.

Осмотр полости рта.

Прикус: ортогнатический.

На всех зубах верхней и нижней челюстей определяются ортопедические конструкции.

$RNR = 0,5$; $RMA = 14\%$.

Слизистая оболочка полости рта умеренно увлажнена, бледно-розового цвета, без патологических изменений.

Объективно: коронковая часть зуба 1.2 зуба восстановлена с помощью ортопедической коронки. Слизистая оболочка в проекции вершины корня 1.2 зуба бледно-розового цвета, безболезненна при пальпации. Глубина пародонтального кармана – 2,4 мм. Перкуссия 1.2 зуба отрицательная.

По данным рентгенологического обследования: коронковая часть зуба 1.2 полностью представлена рентгеноконтрастным веществом, соответствующим керамическому материалу; корневой канал зуба полностью, на всю длину заполнен рентгеноконтрастным веществом, соответствующему пломбировочному материалу; в области вершины корня отмечается разрежение костной ткани с четкими границами диаметром 8,5 мм (Рисунок 56).

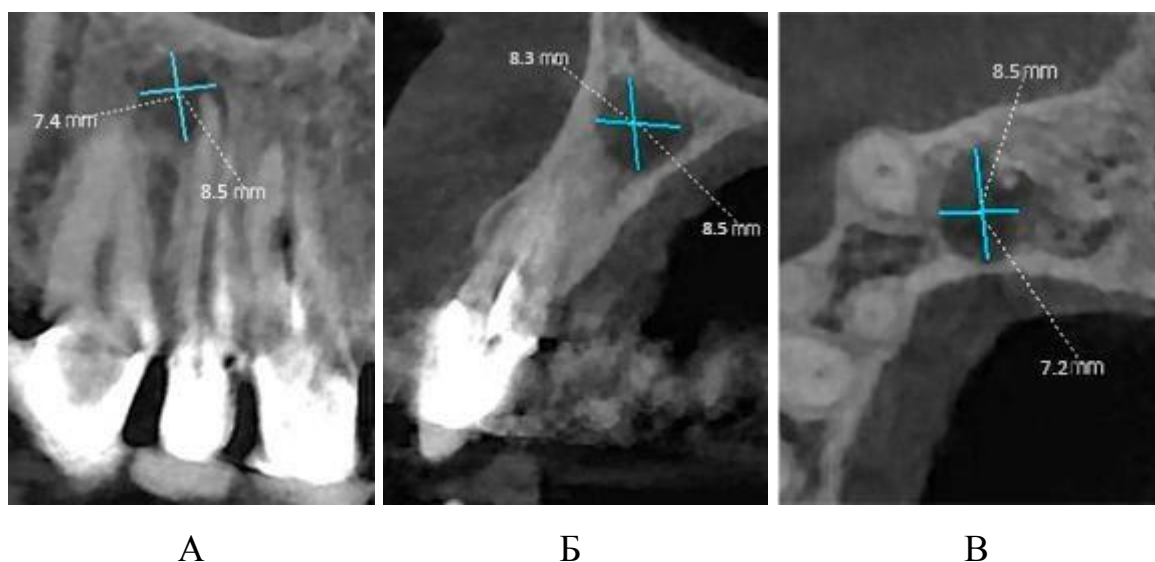


Рисунок 56 – КЛКТ пациента до лечения: А – фронтальный срез; Б – сагиттальный срез; В – аксиальный срез

Лазерная доплеровская флоуметрия (ЛДФ) была проведена в области причинного зуба 1.2 и одноименного зуба 2.2. Показатели микроциркуляции кровотока составили:

Уровень кровотока, пф.ед. (М): 1.2 зуб = 14,35; 2.2 зуб = 15.

Интенсивность кровотока пф.ед. (σ): 1.2 зуб = 0,83; 2.2 зуб = 1,9.

Коэффициент вариаций, % (Kv): 1.2 зуб = 10,93; 2.2 зуб = 11,5.

Диагноз: K04.5 – Хронический апикальный периодонтит 1.2 зуба.

Лечение (ход операции):

Под инфильтрационной анестезией Sol. Ultracaini 1,7 ml произведен маргинальный разрез от 1.3 до 2.3 зубов, сформирован и откинут слизисто-надкостничный лоскут (Рисунок 57, 58).



Рисунок 57 – Маргинальный (внутрибороздковый) разрез



Рисунок 58 – Формирование трапециевидного слизисто-надкостничного лоскута

После идентификации верхушки корня причинного зуба проводили трепанацию наружной кортикальной пластинки в проекции верхушки корня и воспалительного процесса (Рисунок 59).

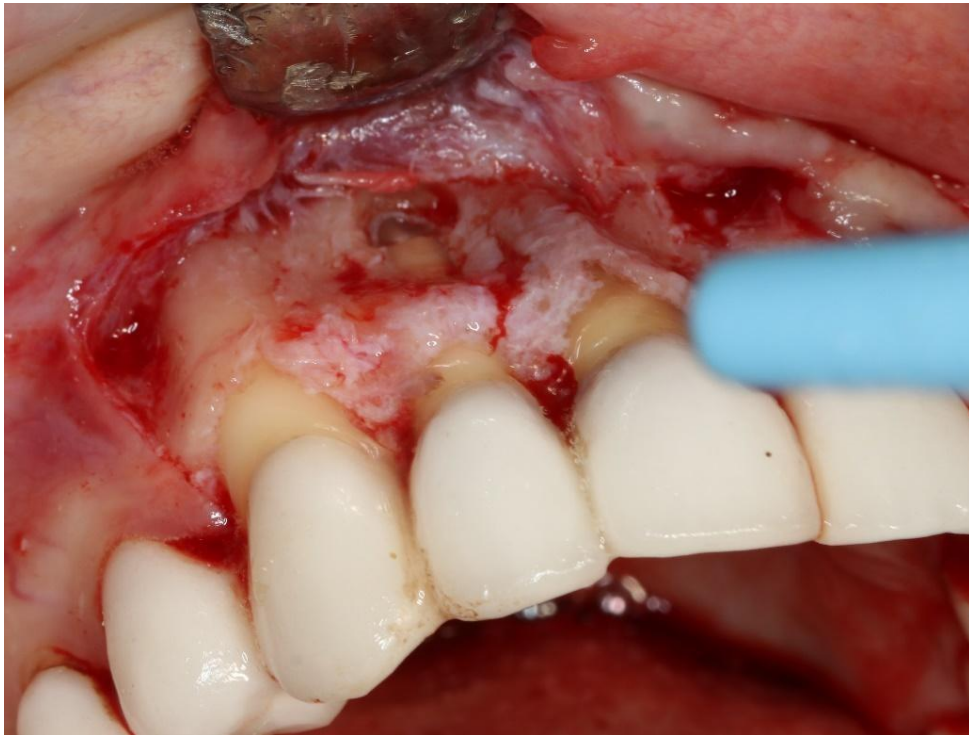


Рисунок 59 – Создание доступа к периапикальному очагу инфекции

Далее с помощью физиодиспенсера Implantmed (W&H, Австрия) и шаровидного хирургического бора на малых оборотах с водяным охлаждением физиологическим раствором проводили трепанацию наружной кортикальной пластинки в проекции воспалительного очага.

Затем проводили резекцию апикального участка корня зуба с последующим сглаживанием острых краев костного дефекта с помощью фиссурной фрезы с ирригацией физиологическим раствором (Рисунок 60).

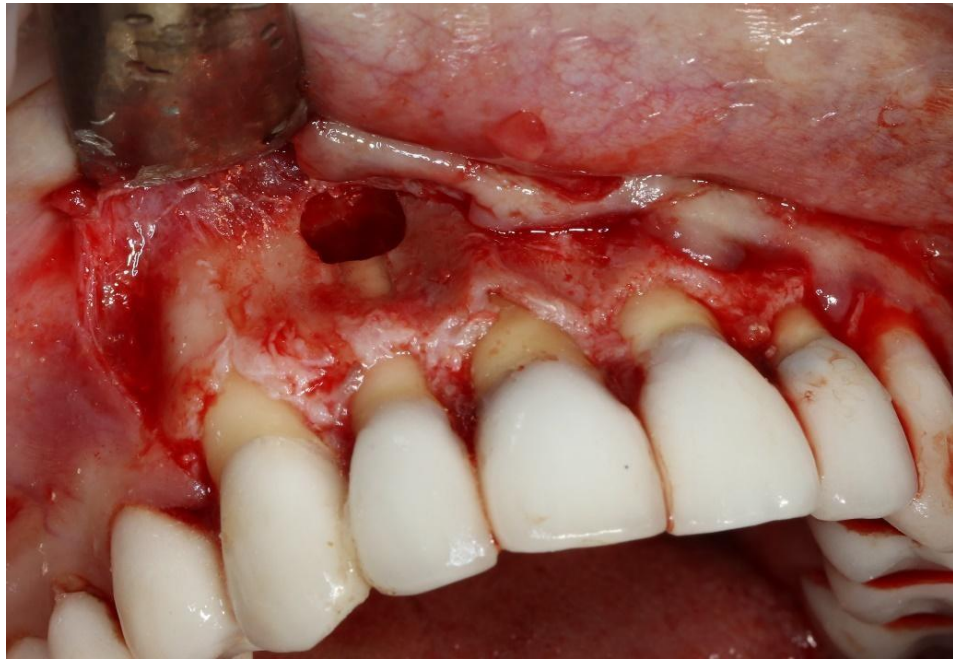


Рисунок 60 – Операционное поле после резекции вершины корня 1.2 зуба

Далее вылуцивали периапикальный очаг инфекции с тщательным кюретажем и медикаментозной обработкой образовавшегося костного дефекта раствором Хлоргексидина 0,05%. После чего выполнялось обнаружение апикального отверстия и препарирование ретроградной части корня с помощью ультразвукового наконечника с охлаждением стерильным физиологическим раствором на глубину 3 мм на минимальной мощности (Рисунок 61).

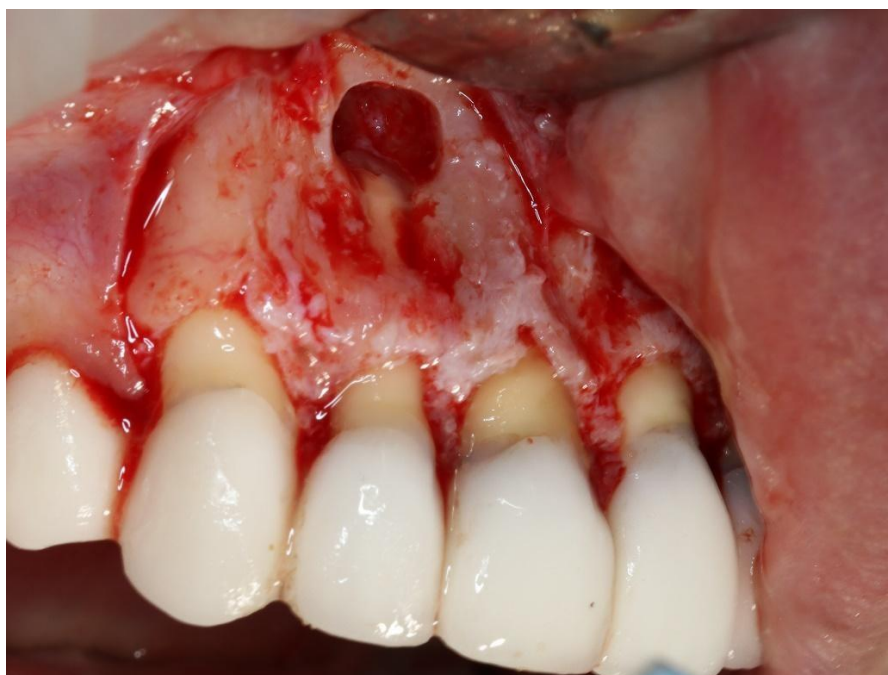


Рисунок 61 – Подготовленная к ретроградному пломбированию часть
корня

После обеспечения гемостаза и высушивания ретроградной полости бумажными адсорбирующими штифтами производили пломбирование резецированной части корня зуба с помощью МТА ProRoot (Рисунок 62).



Рисунок 62 – Ретроградное пломбирование корня зуба

Вызвав кровотечение путем ревизии полости провели закрытие костного дефекта коллагеновой мембраной «Фибрасофт» с перекрытием краев на 2 мм (Рисунок 63).



Рисунок 63 – Закрытие дефекта бесколлагеновой мембраной
«Фибрасофт»

Иммобилизация слизисто-надкостничного лоскута и наложение узловых швов материалом Prolene 5-0 (рисунок 64).



Рисунок 64 – Фиксация лоскута узловыми швами

После операции проводили контрольное рентгенологическое исследование

Далее пациентка была назначена на послеоперационные осмотры. Результаты лечения на разных сроках представлены в таблицах 30, 31, 32, 33.

Таблица 30 – Результаты определения индекса РНР, индекса РМА и глубины зондирования на разных сроках

Клинические показатели	До операции	Послеоперационный период		
		3 мес.	6 мес.	12 мес.
Индекс РНР	0,5	1,0	1,3	1,6
Индекс РМА	1,9	7,8	11,9	18,9
Глубина зондирования (мм)	2,0	2,5	2,7	3,0

Таблица 31 – Результаты определения выраженности болевого синдрома, послеоперационного отека и индекса заживления ран на разных сроках

Клинические показатели	Послеоперационный период (сутки)			
	1	3	7	14
Выраженность болевого синдрома ВАШ	5	2	0	0
Выраженность послеоперационного отека	1	1	0	0
Индекс заживления ран EHS	5	7	10	10

Таблица 32 – Результаты рентгенологических обследований на разных сроках

	Сроки наблюдения
--	------------------

Рентгенологические показатели	До операции	После операции	3 мес.	6 мес.	12 Мес.
Диаметр костного дефекта в аксиальном срезе	8,5	8,8	4,5	2,0	0,1
Определение оптической плотности костной ткани	242,1	-	1099,2	1238,4	1897,2

Таблица 33 – Результаты оценки микроциркуляции в тканях пародонта на разных сроках

Микроциркуляция ЛДФ	До операции	Срок мониторинга после лечения (месяцы)		
		3	6	12
Уровень тканевого кровотока, пф.ед. (М)	14,35	19,26	15,99	17,92
Интенсивность тканевого кровотока, пф.ед. (σ)	0,83	1,77	1,72	1,70
Коэффициент вариаций, % (K_v)	10,93	14,84	11,44	12,14

Результаты рентгенологических обследований пациента на разных сроках представлены на рисунках 65-67.

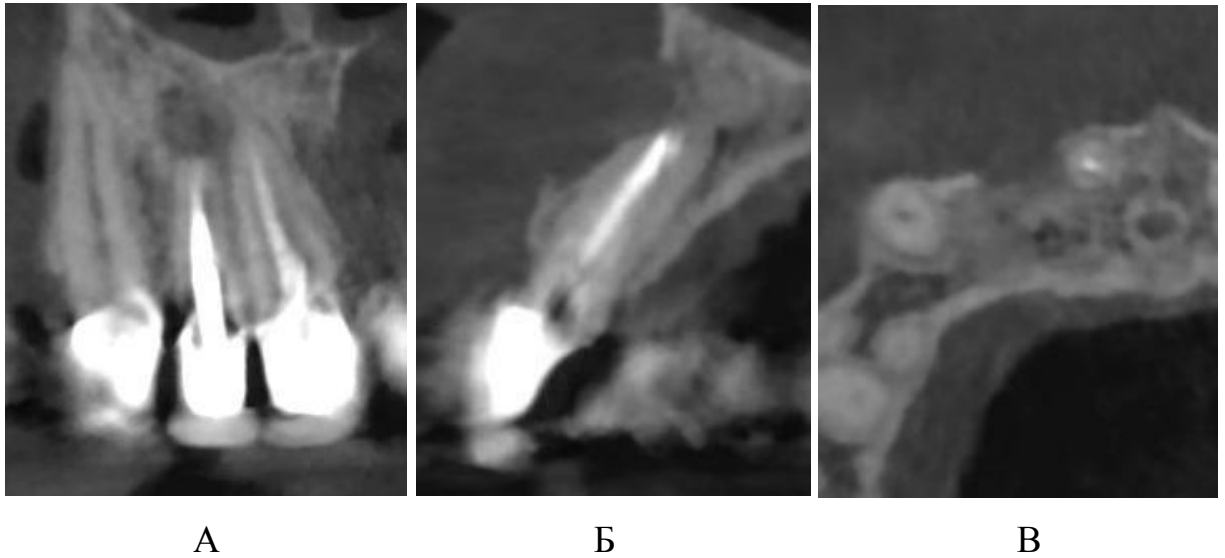


Рисунок 65 – КЛКТ через 3 месяца после хирургического вмешательства: А – фронтальный срез; Б – сагиттальный срез; В – аксиальный срез

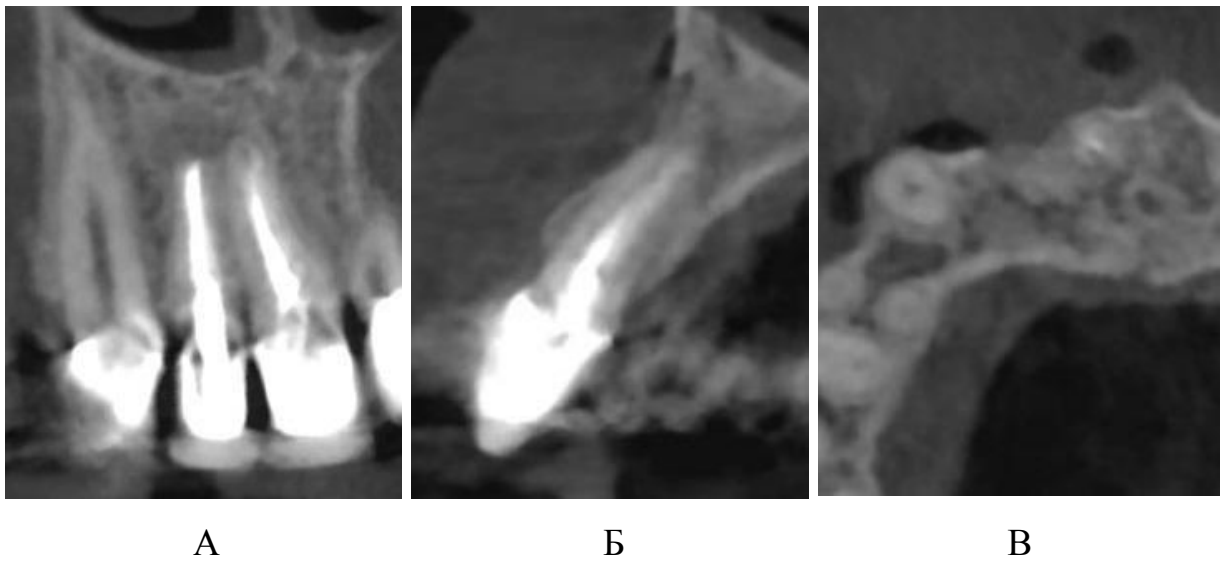
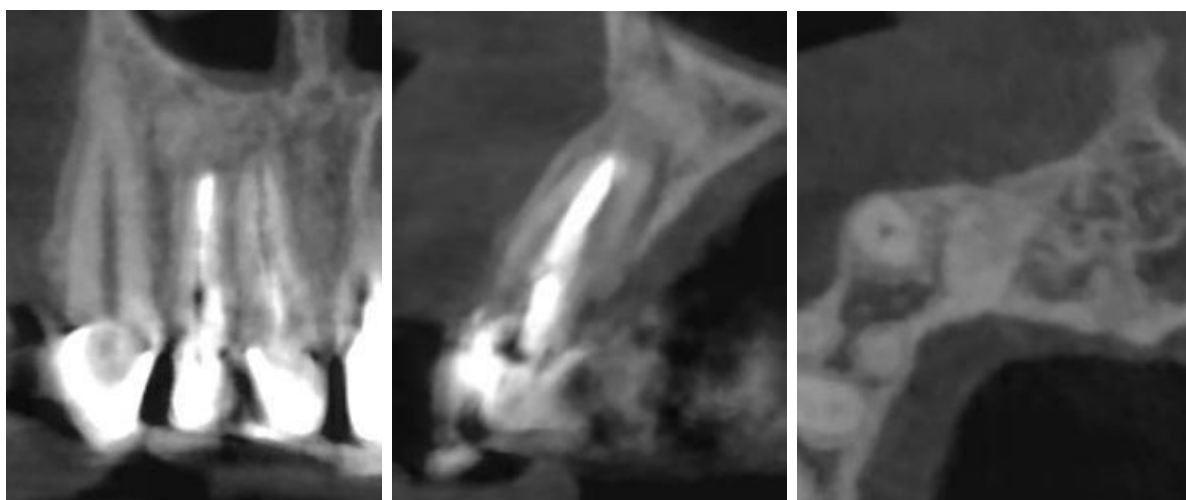


Рисунок 66 – КЛКТ через 6 месяцев после хирургического вмешательства:
А – фронтальный срез; Б – сагиттальный срез; В – аксиальный срез



А

Б

В

Рисунок 67 – КЛКТ через 12 месяцев после хирургического вмешательства:

А – фронтальный срез; Б – сагиттальный срез; В – аксиальный срез

Клинический пример №2: Лечение пациента контрольной группы.

Пациент Н., 1985 года рождения.

Жалобы: периодические ноющие боли в области передних зубов.

Перенесенные и сопутствующие заболевания: хронические и инфекционные заболевания отрицает, аллергологический анамнез не отягощен.

Внешний осмотр: конфигурация лица не изменена, околоушные, подбородочные, поднижнечелюстные, заушные и затылочные лимфатические узлы при пальпации не увеличены, безболезненны, плотно-эластичной консистенции, не спаяны с подлежащими тканями. Открывание рта не ограничено, движения нижней челюсти свободные.

Зубная формула:

С	П	П	П	К		К	К	К	К	К	П	П	К	П	П
18	17	16	15	14	13	12	11	21	22	23	24	25	26	27	28
48	47	46	45	44	43	42	41	31	32	33	34	35	36	37	38
П	К	К	К	К	К	К	К	К	К	К	К	К	К	П	П

К – искусственная коронка; О – отсутствующий зуб; С – кариес; П – пломбированный зуб

Осмотр полости рта.

Прикус: ортогнатический.

На всех зубах верхней и нижней челюстей определяются ортопедические конструкции.

$RNR = 1,5$; $RMA = 25\%$.

Слизистая оболочка полости рта умеренно увлажнена, бледно-розового цвета, без патологических изменений.

Объективно: коронковая часть зуба 2.2 зуба восстановлена с помощью ортопедической коронки. Слизистая оболочка в проекции вершины корня 2.2 зуба бледно-розового цвета, безболезненна при пальпации. Глубина пародонтального кармана – 2,1 мм. Перкуссия 2.2 зуба слегка болезненна.

По данным рентгенологического обследования: коронковая часть зуба 2.2 полностью представлена рентгеноконтрастным веществом, соответствующим керамическому материалу; корневой канал зуба полностью, на всю длину заполнен рентгеноконтрастным веществом, соответствующему пломбировочному материалу; в области вершины корня отмечается разрежение костной ткани с четкими границами диаметром 4,8 мм (рисунок 68, 69).



Рисунок 68 – Ортопантомограмма пациента до лечения

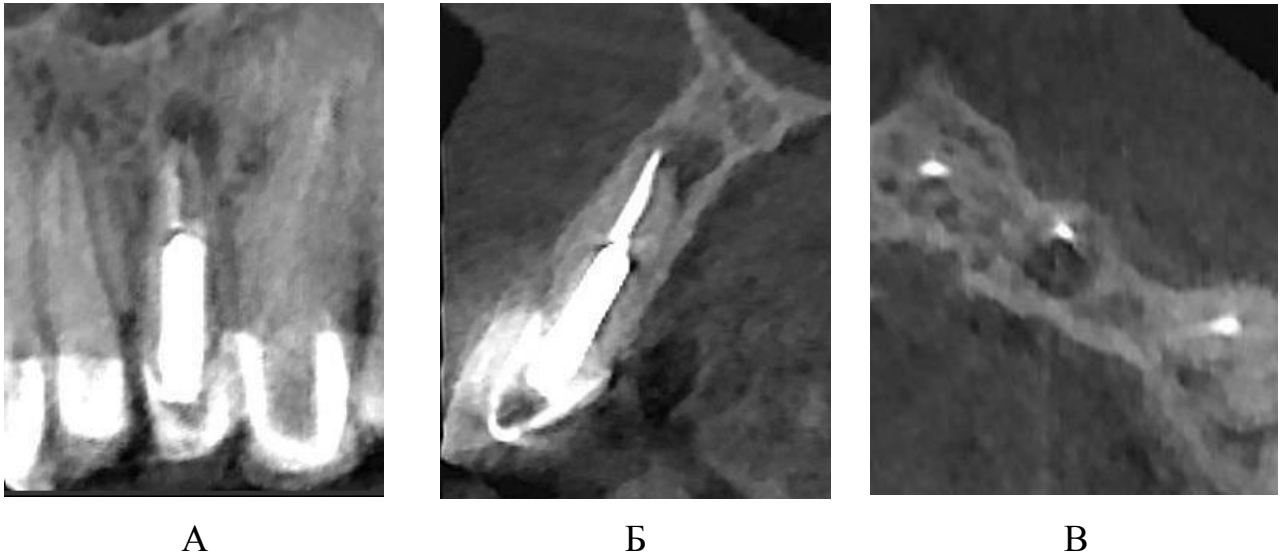


Рисунок 69 – КЛКТ пациента до лечения: А – фронтальный срез; Б – сагиттальный срез; В – аксиальный срез

Лазерная доплеровская флоуметрия (ЛДФ) была проведена в области причинного зуба 2.2 и одноименного зуба 1.2. Показатели микроциркуляции кровотока составили:

Уровень кровотока, пф.ед. (М): 2.2 зуб = 14,68; 1.2 зуб = 16.

Интенсивность кровотока пф.ед. (σ): 2.2 зуб = 1,2; 1.2 зуб = 2,0.

Коэффициент вариаций, % (Kv): 2.2 зуб = 10,95; 1.2 зуб = 11,4.

Диагноз: K04.5 – Хронический апикальный периодонтит 2.2 зуба.

Лечение (ход операции):

Под инфильтрационной анестезией Sol. Ultracaini 1,7 ml произведен полулунный разрез от 2.1 до 2.3 зубов, сформирован и откинут слизисто-надкостничный лоскут (Рисунок 70).

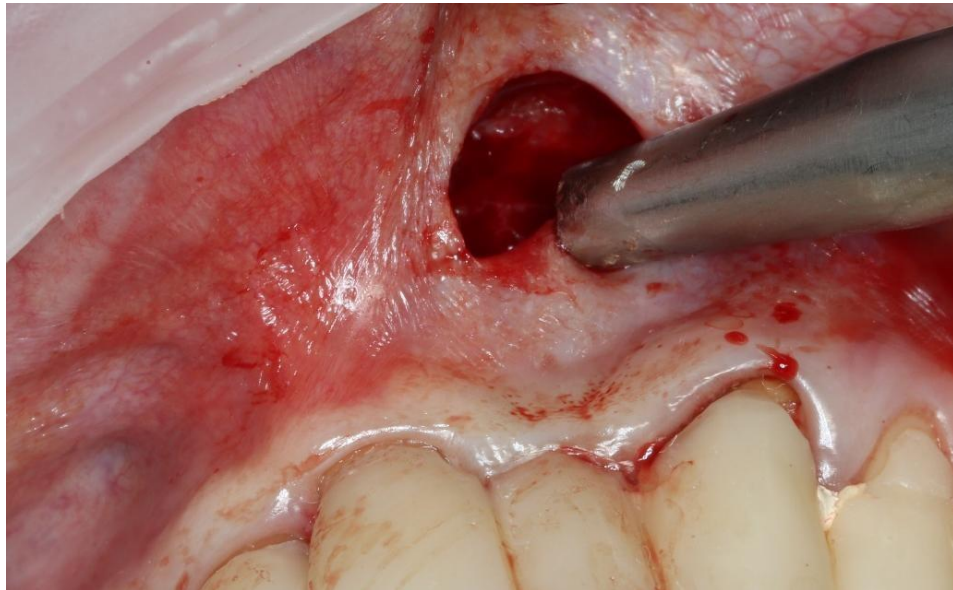


Рисунок 70 – Полулунный разрез в проекции вершины корня причинного 2.2 зуба

После идентификации вершины корня причинного зуба проводили трепанацию наружной кортикальной пластинки в проекции вершины корня и воспалительного процесса (Рисунок 71).

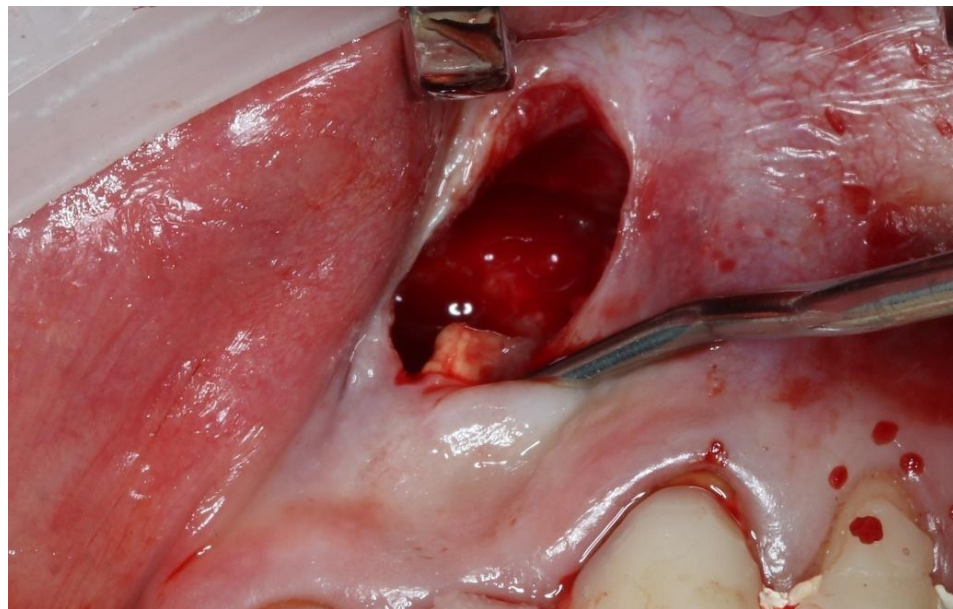


Рисунок 71 – Идентификация периапикального очага инфекции

Далее с помощью физиодиспенсера Implantmed (W&H, Австрия) и шаровидного хирургического бора на малых оборотах с водяным охлаждением

физиологическим раствором проводили трепанацию наружной кортикальной пластинки в проекции воспалительного очага.

Затем проводили резекцию апикального участка корня зуба с последующим сглаживанием острых краев костного дефекта с помощью фиссурной фрезы с ирригацией физиологическим раствором (Рисунок 72).

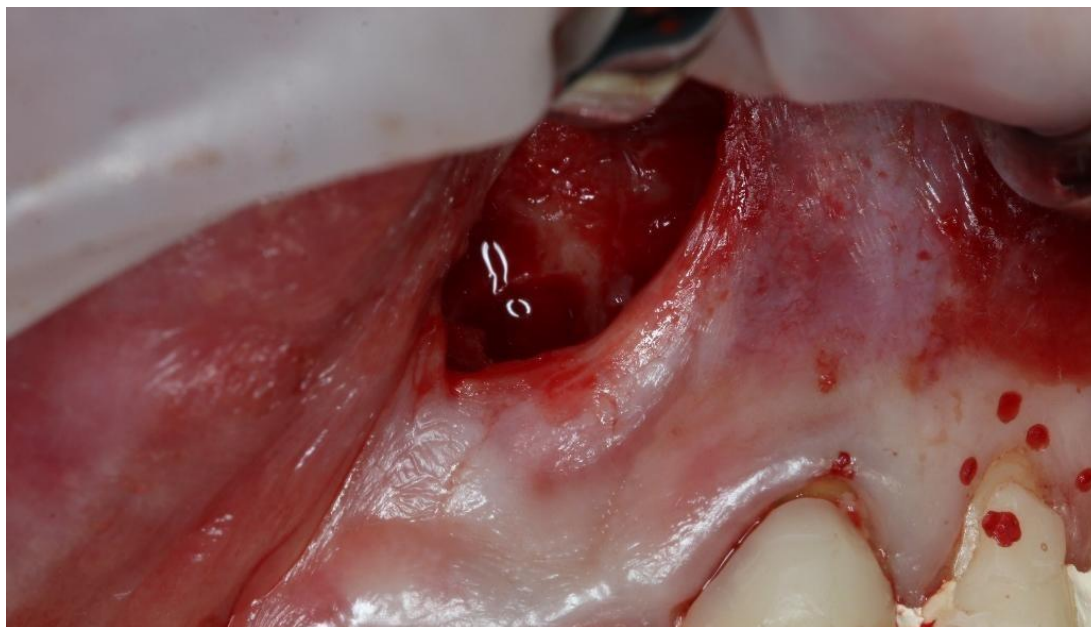


Рисунок 72 – Операционное поле после резекции верхушки корня 2.2 зуба и вылуцивания периапикального очага инфекции

После вылуцивания периапикального очага инфекции с тщательным кюретажем и медикаментозной обработкой образовавшегося костного дефекта раствором Хлоргексидина 0,05% выполнялось препарирование ретроградной части корня, высушивание и последующее пломбирование резецированной части корня зуба с помощью МТА ProRoot.

Вызвав кровотечение путем ревизии полости провели иммобилизацию слизисто-надкостничного лоскута и наложение узловых швов материалом Prolene 5-0, оставив костный дефект под кровяным сгустком (рисунок 73).



Рисунок 73 – Фиксация лоскута узловыми швами

После операции проводили контрольное рентгенологическое исследование. Далее пациентка была назначена на послеоперационные осмотры. Результаты лечения на разных сроках представлены в таблицах 34, 35, 36, 37.

Таблица 34 – Результаты определения индекса РНР, индекса РМА и глубины зондирования на разных сроках

Клинические показатели	До операции	Послеоперационный период		
		3 мес.	6 мес.	12 мес.
Индекс РНР	0,3	0,8	1,2	1,6
Индекс РМА	1,7	7,1	11,3	18,7
Глубина зондирования (мм)	2,1	2,2	2,5	2,8

Таблица 35 – Результаты определения выраженности болевого синдрома, послеоперационного отека и индекса заживления ран на разных сроках

Клинические показатели	Послеоперационный период (сутки)			
	1	3	7	14
Выраженность болевого синдрома ВАШ	4	2	0	0
Выраженность послеоперационного отека	1	1	0	0
Индекс заживления ран EHS	5	7	10	10

Таблица 36 – Результаты рентгенологических обследований на разных сроках

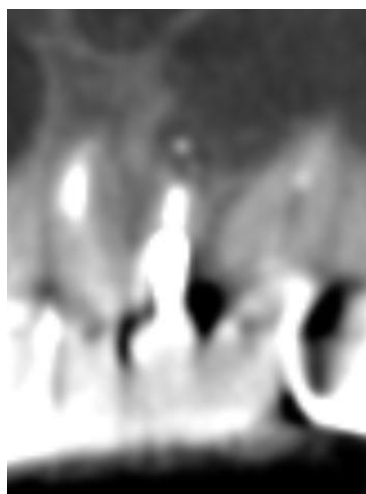
Рентгенологические показатели	Сроки наблюдения				
	До операции	После операции	3 мес.	6 мес.	12 мес.
Диаметр костного дефекта в аксиальном срезе	4,8	5,3	3,1	1,6	0,2
Определение оптической плотности костной ткани	178,53	-	448,34	893,78	1079,67

Таблица 37 – Результаты оценки микроциркуляции в тканях пародонта на разных сроках

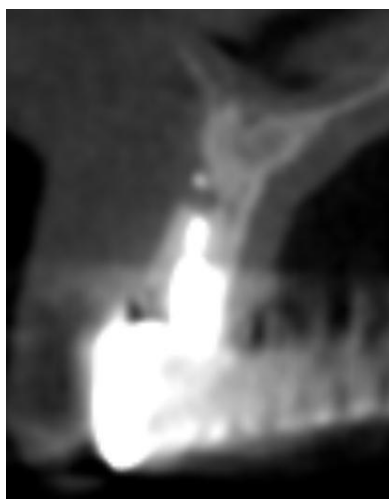
Микроциркуляция ЛДФ	До операции	Срок мониторинга после лечения (месяцы)		
		3	6	12

Уровень тканевого кровотока, пф.ед. (М)	14,68	22,46	19,37	17,89
Интенсивность тканевого кровотока, пф.ед. (σ)	1,2	2,7	2,36	1,89
Коэффициент вариаций, % (Kv)	10,95	16,75	15,00	14,75

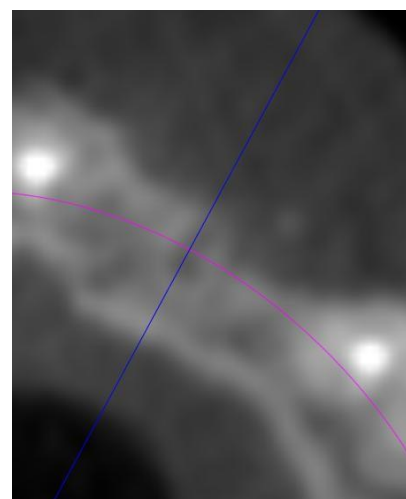
Результаты рентгенологических обследований пациента на разных сроках представлены на рисунках 74-76.



А



Б



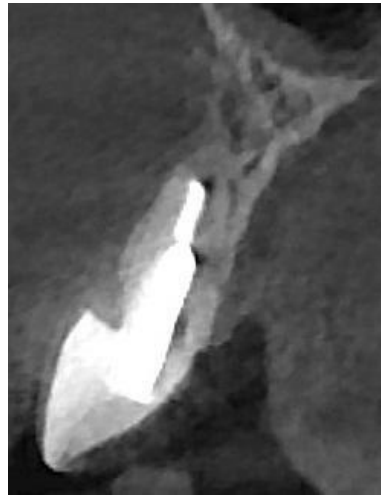
В

Рисунок 74 – КЛКТ через 3 месяца после хирургического вмешательства:

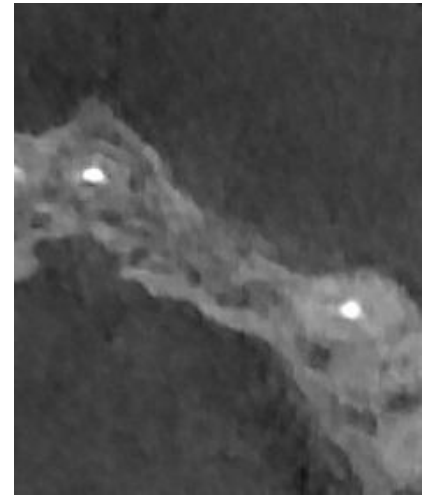
А – фронтальный срез; Б – сагиттальный срез; В – аксиальный срез



А



Б



В

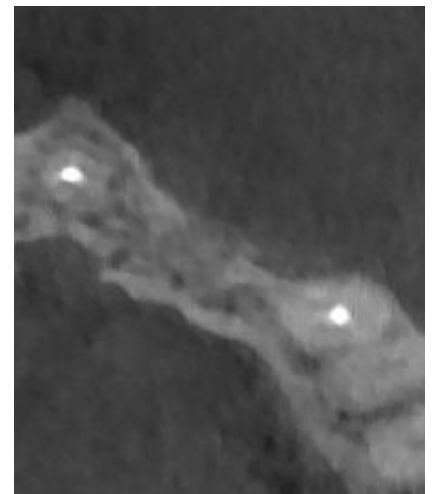
Рисунок 75 – КЛКТ через 6 месяцев после хирургического вмешательства: А – фронтальный срез; Б – сагиттальный срез; В – аксиальный срез



А



Б



В

Рисунок 76 – КЛКТ через 12 месяцев после хирургического вмешательства: А – фронтальный срез; Б – сагиттальный срез; В – аксиальный срез

Клинический пример №3: Применение коллагеновой мембраны «Фибрасофт».

Пациент Ш., 1997 года рождения.

Жалобы: обратилась с целью консультации.

Перенесенные и сопутствующие заболевания: хронические и инфекционные заболевания отрицает, аллергологический анамнез не отягощен.

Внешний осмотр: конфигурация лица не изменена, околоушные, подбородочные, поднижнечелюстные, заушные и затылочные лимфатические узлы при пальпации не увеличены, безболезненны, плотно-эластичной консистенции, не спаяны с подлежащими тканями. Открывание рта не ограничено, движения нижней челюсти свободные.

Зубная формула:

О	С					П			П						О
18	17	16	15	14	13	12	11	21	22	23	24	25	26	27	28
48	47	46	45	44	43	42	41	31	32	33	34	35	36	37	38
О		С											С		О

К – искусственная коронка; П – пломбированный зуб; С – кариес; О – отсутствующий зуб.

Осмотр полости рта.

Прикус: ортогнатический.

На всех зубах верхней и нижней челюстей определяются ортопедические конструкции.

$RNR = 0,2$; $RMA = 0\%$.

Слизистая оболочка полости рта умеренно увлажнена, бледно-розового цвета, без патологических изменений.

Объективно: коронковая часть зуба 2.2 зуба восстановлена с помощью ортопедической коронки. Слизистая оболочка в проекции вершины корня 2.2 зуба бледно-розового цвета, безболезненна при пальпации. Глубина пародонтального кармана – 1,2 мм. Перкуссия 2.2 зуба отрицательная.

По данным рентгенологического обследования: корневой канал 2.2 зуба полностью, на всю длину заполнен рентгеноконтрастным веществом, соответствующему пломбировочному материалу; в области вершины корня отмечается разрежение костной ткани с четкими границами диаметром 4,6 мм (Рисунок 77).

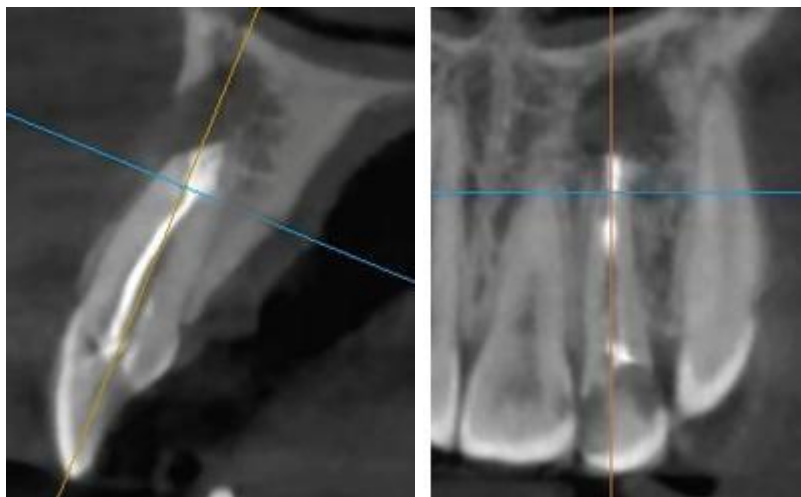


Рисунок 77 – КЛКТ пациента до лечения

Лазерная доплеровская флоуметрия (ЛДФ) была проведена в области причинного зуба 2.2 и одноименного зуба 1.2. Показатели микроциркуляции кровотока составили:

Уровень кровотока, пф.ед. (М): 2.2 зуб = 14,12; 1.2 зуб = 16.

Интенсивность кровотока пф.ед. (σ): 2.2 зуб = 0,8; 1.2 зуб = 1,8.

Коэффициент вариаций, % (Kv): 2.2 зуб = 10,9; 1.2 зуб = 11,7.

Диагноз: K04.5 – Хронический апикальный периодонтит 2.2 зуба.

Лечение (ход операции):

Под инфильтрационной анестезией Sol. Ultracaini 1,7 ml произведен парамаргинальный разрез от 2.1 до 2.3 зубов, сформирован и откинут трапецевидный слизисто-надкостничный лоскут (Рисунок 78).



А

Б

Рисунок 78 – Этапы хирургического вмешательства: А – парамаргинальный (субмаргинальный) разрез; Б - формирование трапециевидного слизисто-надкостничного лоскута

После идентификации вершины корня причинного зуба проводили трепанацию наружной кортикальной пластинки в проекции вершины корня и воспалительного процесса (Рисунок 79).



Рисунок 79 – Создание доступа к периапикальному очагу инфекции

После вылуцивания периапикального очага инфекции с тщательным кюретажем и медикаментозной обработкой образовавшегося костного дефекта раствором Хлоргексидина 0,05% выполнялось препарирование ретроградной части корня, высушивание и последующее пломбирование резецированной части корня зуба с помощью МТА ProRoot (Рисунок 80).



Рисунок 80 – Ретроградное пломбирование корня зуба

Вызвав кровотечение путем ревизии полости провели закрытие костного дефекта коллагеновой мембраной «Фибрасофт» с перекрытием краев на 2 мм (Рисунок 81).



Рисунок 81 – Закрытие дефекта коллагеновой мембраной «Фибрасофт»

Иммобилизация слизисто-надкостничного лоскута и наложение узловых швов материалом Prolene 5-0 (рисунок 82).



Рисунок 82 – Фиксация лоскута узловыми швами

После операции проводили контрольное рентгенологическое исследование. Далее пациентка была назначена на послеоперационные осмотры. Результаты лечения на разных сроках представлены в таблицах 38-41.

Таблица 38 – Результаты определения индекса РНР, индекса РМА и глубины зондирования на разных сроках

Клинические показатели	До операции	Послеоперационный период		
		3 мес.	6 мес.	12 мес.
Индекс РНР	0,4	0,8	1,1	1,4
Индекс РМА	1,9	8,1	13,2	20,10
Глубина зондирования (мм)	2,2	2,3	2,5	2,7

Таблица 39 – Результаты определения выраженности болевого синдрома, послеоперационного отека и индекса заживления ран на разных сроках

Клинические показатели	Послеоперационный период (сутки)			
	1	3	7	14
Выраженность болевого синдрома ВАШ	4	3	0	0
Выраженность послеоперационного отека	1	1	0	0
Индекс заживления ран EHS	6	7	10	10

Таблица 40 – Результаты рентгенологических обследований на разных сроках

Рентгенологические показатели	Сроки наблюдения				
	До операции	После операции	3 мес.	6 мес.	12 Мес.
Диаметр костного дефекта в аксиальном срезе	4,6	5,0	2,8	1,3	0,1
Определение оптической плотности костной ткани	177,2	-	583,1	1100,5	1385,7

Таблица 41 – Результаты оценки микроциркуляции в тканях пародонта на разных сроках

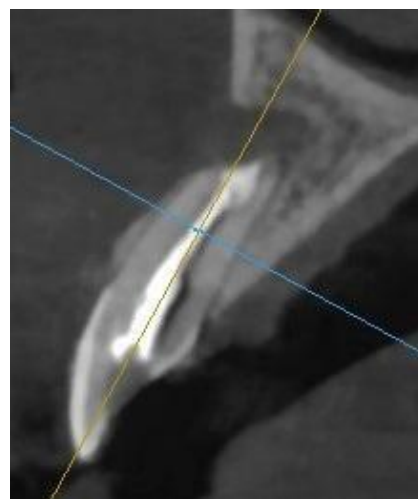
Микроциркуляция ЛДФ	До операции	Срок мониторинга после лечения (месяцы)		
		3	6	12

Уровень тканевого кровотока, пф.ед. (М)	14,12	18,70	15,50	17,90
Интенсивность тканевого кровотока, пф.ед. (σ)	0,8	1,73	1,70	1,70
Коэффициент вариаций, % (Kv)	10,9	14,81	11,40	12,10

Результаты рентгенологических обследований пациента на разных сроках представлены на Рисунках 83-85.



А



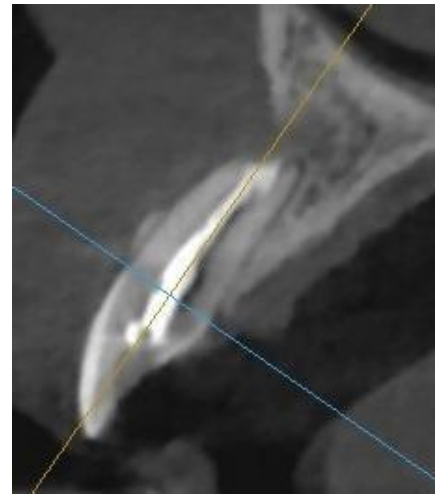
Б

Рисунок 83 – КЛКТ через 3 месяца после хирургического вмешательства:

А – фронтальный срез; Б – сагиттальный срез

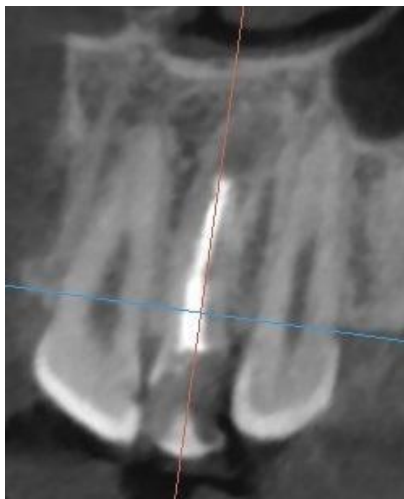


А

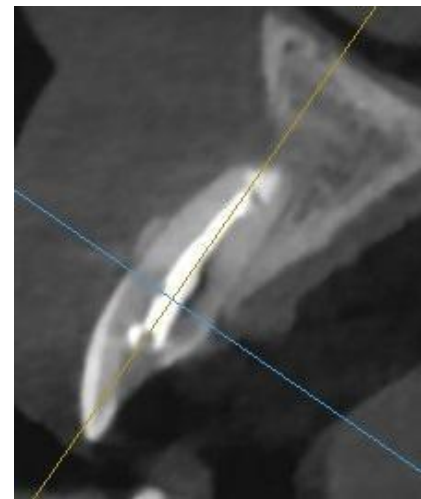


Б

Рисунок 84 – КЛКТ через 6 месяцев после хирургического вмешательства: А – фронтальный срез; Б – сагиттальный срез



А



Б

Рисунок 85 – КЛКТ через 12 месяцев после хирургического вмешательства: А – фронтальный срез; Б – сагиттальный срез

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Регенерация костной ткани остаётся одной из ключевых задач современной хирургической стоматологии, поскольку восстановление объёма альвеолярного отростка требуется после удаления зубов, зубосохраняющих операций, лечения заболеваний пародонта и при подготовке к дентальной имплантации. Кроме того, методы направленной костной регенерации (НКТР) востребованы в сложных реконструкциях — при направленном остеосинтезе и синус-лифтинге. Наиболее надёжной и клинически обоснованной технологией восстановления дефектов костной ткани челюстно-лицевой области считается НКТР, эффективность которой основана на использовании остеопластических материалов природного и синтетического происхождения с остеокондуктивными и остеоиндуктивными свойствами. Однако применение таких материалов без барьерной защиты повышает риск инфицирования раны, коллапса мягких тканей и их прорастания в зону регенерации, что замедляет остеогенез и приводит к неполной восстановительной реакции.

Чтобы предотвратить эти осложнения, в клинической практике используются барьерные мембраны, отделяющие мягкие ткани от зоны регенерации, стабилизирующие пространственный объём для формирования костного матрикса, препятствующие миграции неостеогенных клеток и регулирующие заживление. Мембраны различаются по происхождению, материалу, срокам и механизму резорбции; наибольшее распространение получили биорезорбируемые коллагеновые и синтетические полимерные варианты, сочетающие биосовместимость, контролируемую деградацию и достаточную механическую стабильность. Современные разработки направлены на создание изделий с заданными характеристиками: жёсткие мембраны с медленной резорбцией — для обширных дефектов, где необходимо длительное удержание объёма, и более эластичные, быстrorассасывающиеся — для ограниченных и контейнированных дефектов. Перспективу демонстрируют многослойные и multifункциональные решения, совмещающие барьерную функцию с биологической активностью

(добавление факторов роста, антимикробных компонентов, биомиметических покрытий, ускоряющих ангиогенез и регенерацию).

В русле импортонезависимости особое внимание привлекают отечественные мембраны НКР. Серия «Фибрасофт», полученная методом электроспиннинга, выпускается в двух вариантах: коллагеновом (коллаген + фиброин шёлка + полилактид) и бесколлагеновом (фиброин + полилактид). Благодаря такому составу мембраны сочетают эластичность, гидрофильность и оптимальные прочностные характеристики при постепенной деградации, согласованной с физиологией заживления. Коллагеновый вариант обеспечивает пластичность и надёжное барьерное действие в течение 5–6 недель, что делает его рациональным при контейнированных дефектах; бесколлагеновая мембрана отличается большей жёсткостью и пространственной стабильностью и предпочтительна при обширных/неконтейнированных дефектах, когда требуется длительное сохранение формы и объёма регенерационной зоны. Такое разделение показаний расширяет клинические возможности и позволяет индивидуализировать выбор материала.

Несмотря на прогресс, сохраняется дефицит унифицированных клинических алгоритмов, учитывающих не только свойства мембран, но и анатомию дефекта, сопутствующие риски и индивидуальные особенности пациента. Это повышает требования к квалификации хирурга и подчёркивает необходимость научно обоснованных рекомендаций по выбору барьерных материалов. В этой связи настоящее исследование было направлено на комплексную оценку эффективности отечественных резорбируемых мембран в лабораторных и клинических условиях. Дизайн включал последовательные теоретический, лабораторно-экспериментальный, доклинический и клинический этапы: выполнен обзор литературы для выбора наиболее востребованных мембран в хирургической стоматологии (особенно при зубосохраняющих операциях и НКР), далее проведены сравнительные лабораторные и доклинические исследования, а затем — клиническая апробация у пациентов с послеоперационными дефектами челюстей с оценкой костной регенерации, микроциркуляции и динамики заживления мягких тканей.

Сравнительные физико-механические испытания охватили три типа мембран: «Фибрасофт» коллагеновую (50% коллагена, 25% фиброина, 25% полилактида), «Фибрасофт» бесколлагеновую (50% фиброина и 50% полилактида) и коллагеновую «Bio-Gide» (Geistlich; коллаген I/III типа). Тестирование на Instron 5965 (тензодатчик ± 50 Н) проводили на прямоугольных образцах 5×25 мм при базе 10 мм, одноосное растяжение 10 мм/мин, (21 ± 2) °С, влажность $(40 \pm 10)\%$. Для каждой мембраны исследовали сухие образцы и предварительно гидратированные (1 час в дистиллированной воде, комнатная температура). По нагрузочно-деформационным кривым рассчитывали условную прочность, деформацию разрушения и предельный модуль упругости. Коллагеновая «Фибрасофт» в сухом состоянии имела прочность $5,10 \pm 0,73$ МПа, деформацию $12,8 \pm 1,7\%$ и модуль $90,6 \pm 16,8$ МПа; после гидратации прочность снижалась до $2,61 \pm 0,34$ МПа, удлинение возрастало до $99,8 \pm 9,4\%$, что указывает на потерю структурной стабильности при росте податливости. Бесколлагеновая «Фибрасофт» оказалась наиболее жёсткой и прочной: сухая — $19,68 \pm 1,14$ МПа и $469,0 \pm 40,1$ МПа; влажная — $11,93 \pm 0,77$ МПа и $260,9 \pm 20,1$ МПа соответственно, однако малая обратимая деформация ($8,6 \pm 0,3\%$ в сухом виде) осложняет моделирование. «Bio-Gide» показала $16,90 \pm 0,9$ МПа и $62,3 \pm 2,5$ МПа (сухая), во влажном состоянии — $5,36 \pm 0,91$ МПа и $19,4 \pm 1,8$ МПа при деформации $68,0 \pm 3,9\%$ и J-образной кривой, типичной для мягких тканей. Следовательно, коллагеновые мембраны лучше адаптируются к анатомии, но теряют механическую стабильность при увлажнении; бесколлагеновые — долговременно держат объём, однако избыточная жёсткость ограничивает мануальную управляемость; «Bio-Gide» сочетает достаточную прочность с тканеподобной эластичностью и служит эталонным ориентиром. Практический выбор должен учитывать тип дефекта: коллагеновые — для контейнированных, бесколлагеновые — для обширных/неконтейнированных зон.

Экспериментальный этап включал коммерческие барьерные мембраны «Фибрасофт» (Россия) двух исполнений (коллагеновая и бесколлагеновая) размером 16×22 мм, толщиной $0,2 \pm 0,1$ мм, массой 17 ± 5 мг; образцы использовали в заводском виде. Цель — комплексная биомедицинская оценка *in vitro* и *in vivo*:

биосовместимость, гидратационно-деградационные характеристики, остеоиндуктивный потенциал и остеопластическая эффективность при направленном остеогенезе. *In vitro* изучали водопоглощение (24 часа, 37 °С, ФСБ pH 6,5 и 7,37; расчёт степени набухания по разности масс) и спонтанную деградацию (ФСБ pH 6,5/7,37; 1/2/4/8 недель; сушка до постоянной массы и вычисление потери массы). Остеогенную дифференцировку МСК костного мозга человека оценивали в присутствии тест-образцов на стандартной остеоиндукционной среде: цитохимия (ЩФ на 14-е сутки, ализариновый красный S на 21-е), qRT-PCR по RUNX2, SP7/osterix, ALPL (нормализация по GAPDH, $\Delta\Delta Ct$); фенотип МСК подтверждали проточной цитометрией ($CD73^+$ / $CD90^+$ / $CD105^+$ / $CD34^-$ / $CD45^-$). *In vivo* биосовместимость исследовали при подкожной имплантации у мышей линии В/Д с морфологической верификацией на 2/4/8-й неделе (10% НБФ, стандартная гистология, гематоксилин-эозин). Остеопластический потенциал определяли на модели краевого дефекта большеберцовой кости у крыс Wistar ($\approx 5,0\text{--}6,0 \times 3,0$ мм): дефект закрывали соответствующей мембраной с фиксацией к мышечной фасции; контралатеральный дефект служил внутренним контролем (кровяной сгусток). Рандомизация по типу материала, унифицированное обезболивание и послеоперационный уход; соответствие Директиве 2010/63/EU и одобрение локального ЭК. Статистическая обработка — вариационные методы, t-критерий Стьюдента ($p < 0,05$).

По данным *in vitro*, набухаемость и деградация определялись составом и pH-среды: у бесколлагеновой «Фибрасофт» степень набухания за 24 ч была выше и зависела от pH ($K=7,7$ при pH 7,37 и 7,2 при pH 6,5), тогда как у коллагеновой оставалась стабильной ($\approx 5,5\text{--}5,6$). В тесте биодеструкции бесколлагеновая мембрана теряла 18,4–28,9% (медиана 20,6% при pH 6,5 и 24,6% при pH 7,37), без выраженной pH-зависимости; коллагеновая демонстрировала более быстрый ранний распад: на 1–4-й неделях 32,4–39,7% при pH 7,37 и 23,3–32,8% при pH 6,5 (медианы 33,6% и 29,6%), причём при pH 6,5 различий с бесколлагеновой не было, а при pH 7,37 на 1–2-й неделях деградация коллагеновой была статистически выше.

В модели подкожной имплантации обе мембраны вызывали контролируемую реакцию типа «инородное тело» с ангиогенезом и прогрессирующей резорбцией. *In vitro* обе мембраны усиливали остеогенную дифференцировку МСК: к 14-м суткам возрастала активность ЩФ, к 21-м — минерализация матрикса; активировались ALPL (максимально), RUNX2 (умеренно) и SP7 (минимально), причём бесколлагеновая давала более выраженный подъём ALPL и SP7. На модели костного дефекта у крыс обе мембраны обеспечивали более организованный остеогенез, чем контроль: к 8-й неделе под бесколлагеновой дефект закрывался зрелой компактной костью с восстановлением костномозгового кровотока; под коллагеновой — почти полностью, с формированием функциональных структур (включая каналы Фолькмана); в контроле закрытие составляло лишь ~30–50% объёма. Динамика периимплантационного ответа соответствовала физиологической утилизации материала и не сопровождалась признаками токсического воспаления или отторжения.

Клиническая часть представляла собой открытое когортное контролируемое проспективное исследование (2020–2023) совместно с кафедрой стоматологии ФНМО Медицинского института РУДН и Центром цифровой стоматологии МАРТИ, выполненное по разрешению Росздравнадзора (ТУ 32.50.50-001-16046411-2017; рег. №715/2018 от 17.09.2018) и одобрению локального ЭК РУДН при соблюдении этики и информированного согласия. Скрининг охватил 76 пациентов; по критериям включения/невключения/исключения отобраны 36 лиц 25–45 лет с хроническим апикальным периодонтитом фронтальных зубов верхней челюсти и очагом 3–15 мм по КЛКТ, с удовлетворительной гигиеной, без пародонтита в зоне вмешательства и системных противопоказаний. Рандомизация на три группы по 12: О1 — цистэктомия + резекция верхушки с коллагеновой «Фибрасофт»; О2 — тот же протокол с бесколлагеновой «Фибрасофт»; К — без мембраны (заживление под кровяным сгустком). Распределение по полу/возрасту и типам зубов сбалансировано.

Операционный протокол был унифицирован: инфильтрационная анестезия, парамаргинальный трапецевидный лоскут, трепанация кортикальной пластинки, резекция верхушки (2–3 мм) с ультразвуковой ретроподготовкой (3 мм) и ретроградным пломбированием МТА, гемостаз, укладка мембраны по рандомизации, послойное ушивание Vicryl 6-0. Периперационная медикация включала антибиотикопрофилактику, НПВП, антигистаминный препарат и антисептические полоскания. Контроль — 1/3/7/14 сутки, затем через 3/6/12 месяцев. Клиническая оценка: РНР и РМА, пародонтальное зондирование; боль — по ВАШ/цифровой шкале (0–10) в те же сроки; раннее заживление — по EHS (CSR, CSH, CSI; 0–10); отёк — по стандартизированной 3-балльной шкале. Рентгенологический мониторинг: ОПТГ при скрининге; КЛКТ (Vatech PaX-i 3D) до операции, в ранние сроки и через 3/6/12 месяцев; количественные метрики — PAI (5-балльная шкала) и денситометрия в HU. Микроциркуляция пародонта — лазерная доплеровская флоуметрия (ЛАКК-М): перфузия, вариабельность, коэффициент вариации.

Статистическая обработка включала описательные показатели (средние, медианы, SD, 95% ДИ), проверку нормальности (Шапиро—Уилка, Андерсона—Дарлинга, Д'Агостино), анализ повторных измерений (критерий Фридмана или Repeated Measures ANOVA при нормальности, тест Мокли на сферичность, поправка Гринхауза—Гайссера; парные сравнения с поправкой Бонферрони) и межгрупповой однофакторный ANOVA в фиксированные сроки ($\alpha=0,05$).

По итогам клинических наблюдений и статистического анализа установлено следующее. Средняя оптическая плотность костной ткани в зоне дефекта статистически значимо увеличивалась весь послеоперационный период и к 12 месяцам достигала межгруппового среднего $624 \pm 115,29\%$ (от исходного уровня). Независимо от наличия коллагена применение мембран «Фибрасофт» повышало среднюю оптическую плотность на $>24\%$ по сравнению с контролем через 12 месяцев и более чем на 45% — уже через 3 месяца. Для всех групп зафиксированы значимые различия по диаметру костного дефекта между временными точками: за 12 месяцев отмечено 100-процентное закрытие дефекта, к 6-му месяцу — более

65% уменьшения диаметра. Во всех группах выявлены значимые различия между временными интервалами по уровню и интенсивности микроциркуляции: максимальная межгрупповая разница уровня кровотока — между контролем и бесколлагеновой мембраной через 6 месяцев — 2,57 (13,7%). Средний уровень кровотока через 3 месяца превышал дооперационные значения минимум на 30%, а интенсивность — в среднем на 105% (к 12-му месяцу — на 70%). При трёхмесячном сроке кровяной сгусток обеспечивал большее относительное увеличение коэффициента вариации ($40 \pm 11\%$), тогда как мембраны «Фибрасофт» приводили к значениям, близким к дооперационным (минимальные различия 0,25; 2%) уже к полугодию; в целом коэффициент вариации в группах мембран был ниже контрольных во все сроки (максимальные отклонения 25–26% в 6 месяцев, в остальные сроки — $\leq 17\%$). Существенных различий клинических показателей между коллагеновой и бесколлагеновой модификациями по совокупности метрик не выявлено.

Сопоставление экспериментальных и клинических данных позволило сформулировать критерии рационального выбора барьерных мембран. При небольших контейнированных дефектах целесообразна коллагеновая мембрана, обеспечивающая достаточную пластичность и быструю интеграцию с окружающими тканями; при обширных и сложных (в том числе неконтейнированных) дефектах предпочтителен бесколлагеновый вариант с высокой прочностью и способностью удерживать объём на протяжении всего периода остеогенеза. Таким образом, отечественные мембраны «Фибрасофт» демонстрируют высокую биосовместимость, безопасность и клиническую эффективность, сопоставимую с зарубежными аналогами, и могут быть широко внедрены в практику хирургической стоматологии. Далее требуется стандартизация клинических протоколов их применения и уточнение дифференцированных показаний на основе комплексного сопоставления структурно-механических и биологических свойств с анатомией дефекта и факторами риска, что будет способствовать повышению качества специализированной помощи пациентам с костными дефектами челюстей.

ВЫВОДЫ

1. По результатам физико-механических испытаний отечественные мембраны «Фибрасофт» в коллагенсодержащем варианте имели прочность 5,1 МПа и модуль упругости 90,6 МПа (во влажном состоянии — 2,6 МПа и 24,1 МПа, деформация до 99,8%), а в бесколлагеновом — прочность 19,7 МПа и модуль 469 МПа (во влажном — 11,9 МПа и 260,9 МПа, деформация до 75,9%), по сравнению с «Bio-Gide» (16,9 МПа и 62,3 МПа), однако при увлажнении их прочность снижалась в 1,5–2 раза, а деформация разрушения возрастала почти до 100%, что указывает на высокую чувствительность материала к гидратации и ограничение его упругого диапазона деформаций.

2. В эксперименте *in vivo* мембраны «Фибрасофт» (коллаген 50% + фиброин 25% + полилактид 25%) формировали соединительнотканную капсулу толщиной $84,6 \pm 6,2$ мкм к 4-й неделе и полностью сохраняли жизнеспособность тканей без признаков токсичности ($p > 0,05$), тогда как бесколлагеновый вариант (фиброин 50% + полилактид 50%) характеризовался более плотной капсулой ($96,2 \pm 7,1$ мкм, $p > 0,05$ по сравнению с «Bio-Gide»), что подтверждает токсикологическую безопасность и биосовместимость обоих вариантов.

3. В эксперименте *in vivo* через 8 недель остеогенный потенциал коллагеновой мембраны «Фибрасофт» проявлялся площадью новообразованной кости $38,7 \pm 3,2\%$ против $18,9 \pm 2,1\%$ в контроле ($p < 0,01$), а бесколлагеновый вариант обеспечивал ещё более выраженный эффект ($42,3 \pm 3,7\%$, $p < 0,01$). Оба типа мембран поддерживали остеогенную дифференцировку МСК костного мозга (экспрессия остеокальцина увеличивалась на +45% у коллагеновой и на +52% у бесколлагеновой мембраны, $p < 0,05$) и сохраняли барьерную функцию в течение 6 недель при равномерной деградации.

4. По совокупности лабораторных и *in vivo* данных рекомендуем: для послеоперационных дефектов, где критична адаптируемость и мягкотканная пластика, использовать коллагеновую «Фибрасофт» (сухая прочность 5,1 МПа, модуль 90,6 МПа; во влажном состоянии — 2,6 МПа и 24,1 МПа, деформация до

99,8%; барьерная функция ≈ 6 недель; площадь новой кости к 8-й неделе $38,7 \pm 3,2\%$, $p < 0,01$ против контроля), а для дефектов с требованием пространственной стабильности — бесколлагеновую «Фибрасофт» на фиброине/полилактиде (прочность 19,7 МПа, модуль 469 МПа; во влажном — 11,9 МПа и 260,9 МПа, деформация до 75,9%; новая кость $42,3 \pm 3,7\%$, $p < 0,01$). В обоих случаях показана фиксирующая стабилизация (микровинты/пины) с перекрытием краёв ≥ 3 –4 мм, избегание интраоперационного растяжения $> 10\%$ (соответствует 40–60% от предельного напряжения) и увлажнение перед укладкой для снижения риска локального повреждения; клинический контроль — на 48–72 ч, 7–10 суток (снятие швов) и 8 недель (оценка регенерации).

5. Клиническая апробация мембран «Фибрасофт» подтвердила их эффективность при направленной тканевой регенерации после зубосохраняющих операций: через 6 месяцев объём регенерации костной ткани составил $83,5 \pm 4,2\%$ при использовании коллагеновой мембраны и $87,9 \pm 3,8\%$ при бесколлагеновой, что статистически достоверно превышало контроль без мембраны ($62,4 \pm 5,1\%$, $p < 0,01$). По данным ультразвуковой доплерографии на 14-е сутки показатели локального кровотока в зоне дефекта увеличивались на $+32,1\%$ в группе с коллагеновой мембраной и на $+28,4\%$ при бесколлагеновой, что коррелировало с ускоренным формированием грануляционной ткани и снижением времени эпителизации (до $14,2 \pm 1,3$ суток против $19,6 \pm 2,1$ суток в контроле, $p < 0,05$). Индекс заживления мягких тканей через 4 недели достигал $95,2 \pm 2,4\%$ для коллагеновой и $96,7 \pm 1,9\%$ для бесколлагеновой «Фибрасофт», случаев некроза или выраженной воспалительной реакции зарегистрировано не было, что свидетельствует о высокой клинической безопасности и предсказуемости использования обоих вариантов.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При лечении пациентов с послеоперационными костными дефектами челюстей рекомендуется использовать отечественные биорезорбируемые мембраны серии «Фибрасофт», обладающие подтверждённой биосовместимостью, токсикологической безопасностью и выраженным остеогенным потенциалом.

2. Коллагеновая мембрана «Фибрасофт» (коллаген 50%, фиброин 25%, полилактид 25%) рекомендуется для применения в случаях небольших и средних контейнированных дефектов, а также при тонком мягкотканном биотипе, ввиду её высокой пластичности и способности формировать герметичный барьерный слой. Оптимальное перекрытие краёв дефекта должно составлять не менее 3–4 мм, при этом допустимое растяжение мембраны не должно превышать 10%, что соответствует 40–60% от критического напряжения.

3. Бесколлагеновый вариант «Фибрасофт» (фиброин 50%, полилактид 50%) показан для лечения неконтейнированных дефектов и ситуаций, требующих пространственной стабильности, поскольку он обладает повышенными прочностными характеристиками (сухая прочность до 19,7 МПа, модуль упругости до 469 МПа). Для снижения риска экспозиции мембрану необходимо фиксировать микровинтами или пинами с шагом 5–7 мм, а также обеспечивать герметичное закрытие слизисто-надкостничным лоскутом без натяжения.

4. При использовании мембран «Фибрасофт» необходимо учитывать различия в их деградации: коллагеновая мембрана сохраняет барьерную функцию до 6 недель, что обеспечивает достаточный период для регенерации костной ткани в малых дефектах, тогда как бесколлагеновый вариант поддерживает объём регенерата и демонстрирует более выраженный остеогенный эффект (новообразование костной ткани до $42,3 \pm 3,7\%$ к 8-й неделе против $38,7 \pm 3,2\%$ для коллагеновой мембраны, $p < 0,01$).

5. Для обеспечения предсказуемого клинического результата рекомендуется:

- предварительное увлажнение коллагеновой мембраны перед укладкой для повышения её пластичности;
- формовка бесколлагеновой мембраны по шаблону дефекта с последующей фиксацией;
- комбинированное применение двух типов мембран («сэндвич»-техника) при сложных дефектах с тонким мягкотканым покровом.

6. Послеоперационный контроль необходимо проводить через 48–72 часа, 7–10 суток (снятие швов), 4–6 недель и 8 недель с обязательной клинической оценкой мягких тканей, а также рентгенологическим или КЛКТ-контролем по показаниям.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- **AADR** – Американская ассоциация стоматологических исследований
- **ALP** – Щелочная фосфатаза
- **ANOVA** – Дисперсионный анализ
- **BMD** – Минеральная плотность костной ткани
- **DMEM** – Модифицированная среда Дульбекко
- **GBR** – Направленная костная регенерация
- **GTR** – Направленная тканевая регенерация
- **ISO** – Международная организация по стандартизации
- **MTA** – Минеральный триоксидный агрегат
- **OCN** – Остеокальцин
- **OCP** – Окта-кальцийфосфат
- **PBS** – Фосфатно-солевой буфер
- **PCR** – Полимеразная цепная реакция
- **PLA** – Полилактид
- **PLGA** – Сополимер молочной и гликолевой кислот
- **PTFE** – Политетрафторэтилен
- **РУДН** – Российский университет дружбы народов
- **ВАК** – Высшая аттестационная комиссия
- **ВНЧС** – Височно-нижнечелюстной сустав
- **ГОСТ** – Государственный стандарт
- **ДНК** – Дезоксирибонуклеиновая кислота

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Азарова, О.А. Современные аспекты применения остеопластических материалов в хирургической стоматологии / Азарова О.А., Азарова Е.А., Харитонов Д.Ю., Подопригора А.В., Шевченко Л.В. // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. - 2019. - Т. 42. - №2. - С. 215-223.
2. Амхадова М.А., Атабиев Р.М., Амхадов И.С., Кукаев К.А. Клинико-экспериментальное обоснование применения отечественных резорбируемых мембран при направленной регенерации костной ткани. Медицинский альфавит. 2018;4(34):41-45. <https://elibrary.ru/item.asp?id=37010235>
3. Апресян С.В., Степанов А.Г., Яхьяев И.М., Хейгетян А.В., Григорьев А.М. Экспериментальное обоснование эффективности применения новой отечественной биорезорбируемой мембраны для направленной тканевой регенерации. Российский вестник дентальной имплантологии. 2020; 3–4(49–50): 25-31.
4. Байриков, И. М. Оценка стабильности и остеоинтеграции дентальных внутрикостных имплантатов со сквозной пористостью в условиях атрофии костной ткани с использованием аппарата Periotest Сдентальной имплантологии / И. М. Байриков, Д.М.Монаков, В.А.Монаков, М.Г.Самуткина, К.Д.Рудак // Клиническая стоматология. – 2022. – Т. 25, № 3. – С. 20-24.
5. Барьерные мембраны для регенерации костной ткани / А. А. Кулаков, В. А. Бадалян, Т. К. Хамраев [и др.] // Рос. стоматол. журн. – 2020. – Т. 24, № 2. – С. 114-118.
6. Биорезорбируемые коллагеновые материалы в хирургии: 50 лет успеха / А. Л. Файзуллин, А. Б. Шехтер, Л. П. Истранов [и др.] // Сеченовский вестник. — 2020. — № 11 (1). — С. 59–70.
7. Благушина, Н. А. Сравнительный анализ применения биорезорбируемых мембран из ксеноперикарда и коллагеновой пленки при закрытии послеоперационных дефектов слизистой оболочки рта:

экспериментальное исследование: дис. ... кандидата медицинских наук: 14.01.14 / Благушина Наталия Алексеевна; ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). — Москва, 2022. — 160 с.

8. Бойко Е.М., Долгалев А.А., Стоматов Д.В., Ивашкевич С.Г., Чагаров А.А., Мусаев М.Г., Эдишерашвили У.Б., Габриелян Н.Г. Перспективы применения коллагенсодержащих матриц в направленной тканевой регенерации. Обзор литературы. Стоматология (3). 2021;(24):9-13. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-24-9-13>

9. Бойко, Е. М. Экспериментально-клиническое обоснование применение резорбируемой коллагеновой мембраны при направленной костной регенерации: специальность 14.01.14: дис. канд. мед. наук / Е. М. Бойко. — Ставрополь, 2019. — 164 с.

10. Бороздкин, Л.Л. Разработка и применение модифицированной биорезорбируемой мембраны на полимерной основе, обработанной гидрозолю наночастиц серебра: автореф. дис. канд. мед. наук: 3.1.7., / Н. Л.Л. Бороздкин. — Москва, 2022. — 139 с.

11. Брутян, В. А. Обоснование применения нерезорбируемой сетки на основе титановой нити при проведении направленной костной регенерации в 175 условиях атрофии костной ткани челюсти: специальность 14.01.15: дис. ... канд. мед. наук / В. А. Брутян. — Москва, 2021. — 189 с.

12. Вессинг Б., Леттнер С., Цехнер В. Управляемая регенерация кости с помощью коллагеновых мембран и частичных трансплантационных материалов: систематический обзор и мета-анализ // Челюстно-лицевые имплантаты. - 2018;33(1):87-100. PMID: 28938035 Сергеев В.Н. Обоснование состава лечебно-профилактических рационов питания при заболеваниях опорно-двигательного

аппарата. Вестник восстановительной медицины. 2019;90(2):58-65.
<https://elibrary.ru/item.asp?id=38168068>

13. Воложин, Г. А., Оценка регенерации костной ткани пациентов после имплантации биоинженерного остеозамещающего материала на основе синтетического октакальцийфосфата, активированного плазмидной ДНК с геном сосудистого эндотелиального фактора роста / Г. А. Воложин, Э.А. Базилян, Р.В.Деев, И.Я.Бозо, Е.В.Пресняков // Эндодонтия Today. 2021. Т.19. №4. С. 343-349.

14. Гилев, М.В. Лабораторный мониторинг ремоделирования костной ткани при аугментировании импрессионного внутрисуставного перелома с использованием разных типов остеозамещающих материалов / Гилев М.В., Базарный В.В., Волокитина Е.А., Полушина Л.Г., Максимова А.Ю., Казакова Я.Е. // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. - 2019. - Т.167. - №5. - С. 626-630.

15. Годована, О.И. Аспекты применения остеопластических материалов в пародонтальной хирургии на фоне особенностей репаративного остеогенеза / Годована О.И. // Стоматология. Эстетика. Инновации. - 2018. - Т.2. - №1. - С. 136-151.

16. Гостев М. С., Тарасенко С. В., Дьячкова Е. Ю., Тимашев П. С., Казумян С. В. Экспериментальное исследование применения резорбируемой персонализированной коллагеновой мембраны для устранения дефектов слизистой оболочки рта. «Фундаментальные и прикладные науки сегодня» Fundamental and applied sciences today XXXIII (22–23 января 2024 г., Bengaluru, Karnataka, Индия). – С. 52–56.

17. Гостев, М.С. Экспериментальное обоснование применения биорезорбируемых персонализированных коллагеновых мембран для закрытия дефектов слизистой оболочки рта / С.В. Тарасенко, С.В. Казумян [и др.] // Проблемы стоматологии. 2024. – 19. – № 4. – С. 77-82.
<https://doi.org/10.18481/2077-7566-2023-19-4-77-82>

18. Гребнев, Г.А. Оценка биосовместимости резорбируемых мембран на основе поливинилового спирта с добавлением фуллеренов C60 / Гребнев Г.А., Иванов А.С., Кабаньков А.В., Мнацаканов С.С., Берлин Ю.И. // Институт стоматологии. - 2019. - №1(82). - С. 120-121.

19. Гурин, А. Н. Новый вид остеопластических материалов на основе октакальцийфосфата и биорезорбируемых мембран на основе альгината: разработка, экспериментальное обоснование, клиническое внедрение: дис. ... доктора медицинских наук: 14.01.14 / Гурин Алексей Николаевич; ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). — Москва, 2021. — 267 с.: ил.

20. Демяшкин Г.А. Иммуногистохимическая и морфологическая характеристика тканевого ответа на полилактидные мембраны с коллоидным серебром / Г.А. Демяшкин, Е.А. Шаламова, Л.Л. Бороздкин, З.С. Центроев, И.В. Иванова, С.Г. Ивашкевич, М.Г. Гевандова // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2019. – Т. 14. – № 4. – С. 664–667.

21. Дробышев А.Ю., Редько Н.А., Свиридов Е.Г., Деев Р.В. особенности регенерации костной ткани альвеолярного гребня челюстей при применении материала на основе гидроксиапатита // Травматология и ортопедия России. 2021. №1.

22. Дубров, В.Э. Возможности получения и применения биоматериалов на основе гидрогелей для регенерации костной ткани человека / Дубров В.Э., Климашина Е.С., Щербаков И.М., Шипунов Г.А., Путляев В.И., Евдокимов П.В., Тихонов А.А., Гулько С.В., Зюзин Д.А. // Вестник трансплантологии и искусственных органов. - 2019. - Т.21. - №3. - С. 141-150.

23. Дьячкова, Е. Ю. Хирургическое лечение пациентов с хроническим перфоративным гайморитом с применением различных форм ксеногенного

материала на основе коллагена / Е. Ю. Дьячкова, С. В. Тарасенко, С. С. Дыдыкин // Медицинский вестник Северного Кавказа. — 2019. — Т. 14. — № 4. — С. 628–630.

24. Захарян, Г. К. Барьерные мембраны в стоматологической практике / Г. К. Захарян, А. Г. Степанов, С. В. Апресян // Российский вестник дентальной имплантологии. — 2022. — № 3-4(57-58). — С. 66-75.

25. Захарян, Г.К. Физико-механические свойства биорезорбируемых мембран, используемых для направленной костной регенерации / Г. К. Захарян, А. Г. Степанов, С. В. Апресян // Российский вестник дентальной имплантологии. — 2023. — № 2(60). — С. 18-24.

26. Захарян, Г.К. Исследование остеопластических потенциалов отечественных биорезорбируемых мембран для направленной регенерации в экспериментах *in vivo* / Г. К. Захарян, А. Г. Степанов, С. В. Апресян, С. В. Берсенов // Институт стоматологии. — 2024. — № 2(103). — С. 80-83.

27. Казумян С. В., Гостев М. С., Дьячкова Е. Ю., Тимашев П. С. Анализ применения резорбируемых коллагеновых мембран с лактоферрином для устранения дефектов слизистой оболочки рта в эксперименте. SIBS-2023 VII Сеченовский международный биомедицинский саммит: мегатренды в биомедицине. (8–9 ноября 2023 г., г. Москва, Россия). — С. 15.

28. Кобазев, В. Э. Экспериментально-клиническое обоснование применения сетки титановой для армирующей пластики мягких тканей в реконструктивной хирургии лица: специальность 14.01.14: дис. ... канд. мед. наук / В. Э.Кобазев. — Москва, 2019. — 127 с.

29. Конусно-лучевая компьютерная томография в амбулаторной стоматологии: учеб. пособие / А. А. Долгалев, М. А. Чибисова, Н. К. Нечаева [и др.] — Ставрополь: Изд-во СтГМУ, 2019. — 200 с.

30. Курманалина, М.А. Клинико-рентгенологическая эффективность лечения хронического периодонтита двухфазным кальций-фосфатным биоматериалом / Курманалина М.А., Ураз Р.М., Омарғали А.Е. // Вестник Казахского Национального медицинского университета. - 2019. - №1. - С.245-249.

31. Левенец, Н. В. Использование резорбируемых коллагеновых мембран «resodont» при пластике врожденных дефектов альвеолярного отростка [электронный ресурс] / Н. В. Левенец, Ф. Д. Зайцев // Актуальные проблемы современной медицины и фармации 2021: сб. тез. докл. LXXV Междунар. науч.-практ. конф. студентов и молодых ученых, Минск, 14-16 апр. 2020 г. / под ред. С. П. Рубниковича, В. А. Филонюка. - Минск, 2021. - С. 1299. Научный руководитель: канд. мед. наук, доц. Музыка А.А.

32. Лепилин, А.В. Профилактика воспалительных осложнений при операции немедленной дентальной имплантации / А. В. Лепилин, Н.Б.Захарова, М.Ю.Шалина, С.Б.Фишев// Пародонтология. – 2019. – Т. 24, № 3. – С. 236-242.

33. Марков, А.Д. Современные рентгеновские методы изучения костной ткани в экспериментальных исследованиях на животных / Марков А.Д., Наумов М.М., Алекберов А.И., Хамитова И.Р., Козлов М.В., Мокин Е.Д., Лукашенко А.В., Тяпкин А.В., Фидоматова З.Ш. // Уральский медицинский журнал. - 2019. - №9(177). - С.142-150.

34. Мележечкина, И.А. Сравнительная морфологическая оценка качества биоинтеграции сшитых и несшитых ксеногенных материалов / И. А. Мележечкина, В. Г. Атрушкевич, Г. Н. Берченко // Пародонтология. — 2022. — Т. 27. — № 4. — С. 288–297.

35. Мецуку И., Мураев А.А., Гажва Ю.В., Ивашкевич С.Г. Сравнительная характеристика различного типа барьерных мембран, используемых для направленной костной регенерации в стоматологии и челюстно-лицевой хирургии. Российский стоматологический журнал. 2017; 21(5): 291–6. <http://dx.doi.org/10.18821/1728-2802-2017-21-5-291-296>

36. Моргачева, А. А. Гидрогели на основе модифицированного поливинилового спирта и модифицированного 2-гидроксиэтилкрахмала: автореф. дис. канд. хим. наук: 02.00.06 / А. А. Моргачева. - Москва, 2019. - 16 с.

37. Морозов А.М., Сергеев А.Н., Сергеев Н.А., Дубатолов Г.А., Рыжова Т.С., Пахомов М.А., Пельтихина О.В. Современные методы стимуляции процесса

регенерации послеоперационных ран // Сибирское медицинское обозрение. – 2020. – № 3 (123). – С. 7.

38. Москвин, Г. В. Эффективность использования трансплантатов гребня подвздошной кости при атрофии альвеолярного отростка и альвеолярной части челюстей: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.14 / Г. В. Москвин. Санкт-Петербург, 2019. – 22 с.

39. Мураев, А.А. Инновационная российская система дентальных имплантатов: разработка, лабораторные исследования и клиническое внедрение: дисс. ... док. мед. наук: 14.01.14 / Мураев Александр Александрович. М., 2019. – 294 с.

40. Налчаджян А.М., Мураев А.А., Бопхоев С.В., Казарян Г.Г., Тунян Г.Д., Мартиросян М.П. Направленная костная регенерация альвеолярной части нижней челюсти с применением индивидуализированной титановой каркасной мембраны: клинический случай. — Клиническая стоматология. — 2023; 26 (4): 29—33. DOI: 10.37988/1811-153X_2023_4_29.

41. Нейзберг, Д.М. Мембрана на основе ацеллюлярного коллагенового матрикса при реконструкции комбинированных дефектов альвеолярного гребня методом направленной регенерации тканей / Д. М. Нейзберг, Э. С. Силина, М. Г. Пачкория // Мед. алфавит. – 2019. – Т. 3, № 23. – С. 24-29.

42. Ортопедически-ориентированное цифровое планирование на разных этапах имплантологического лечения / Е. А. Дурново, А. И. Корсакова, А. С. Ключков [и др.] // 3D-технологии в медицине: материалы VI Всерос. науч.-практ. конф. – Нижний Новгород, 2020. – С. 22-24.

43. Осложнения при проведении направленной костной регенерации с применением мембран на основе титановой нити «Титановый шелк» / А. А. Кулаков, В. А. Бадалян, З. М. Степанян [и др.] // Стоматология. – 2020. – Т. 99, № 6. – С. 28-32.

44. Особенности биорезорбции мембран для направленной регенерации костной ткани на основе композиции поливиниловых спиртов с добавлением фуллеренов с60 в эксперименте / Г.А. Гребнев, А.С. Иванов, А.В. Кабаньков (и др.)

// Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2019. – Т. 14, № 3. – С. 520- 523. – DOI: 10.14300/mnnc.2019.14128.

45. Особенности направленной регенерации костной ткани при использовании резорбируемых мембран на основе поливинилового спирта с добавлением фуллеренов C60 / А.В. Кабаньков, А.С. Иванов, С.С. Мнацаканов (и др.) // Вестник Витебского медицинского университета. – 2019. – Т. 18, № 4. – С. 91- 97. – DOI: 10.22263/2312-4156.2019.4.91.

46. Патент RU2696232C1 Российская Федерация, МПК A61B17/56(2006/01), A61F13/02(2006/01), A61K31/765(2006/01), F61K33/08(2006/01), F61K33/44(2006/01), F61P19/08(2006/01), A61L31/04(2006/01), G09B23/28(2006/01). Способ лечения костного дефекта в эксперименте: № 20181232234: заявл. 26.06.2018: опубл. 31.07.2019 / Иванов А. С., Кабаньков А. В., Колесов В. А., Силин А. В.; патентообладатель ФГБОУВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова. – Бюл. № 22. – 11 с.

47. Перова М.Д., Ананич А.Ю., Севостьянов И.А., Федоров И.И., Овчаренко Е.С., Самохвалова Д.Д. Исходы реконструктивной хирургии тканей пародонта с разными видами барьерных мембран. Пародонтология. 2022;27(1):21-31. <https://doi.org/10.33925/1683-3759-2022-27-1-21-31>

48. Плехова, Н.Г. Структурные особенности ремоделирования тканей, прилежащих к области остеорепаляции, при использовании титановых имплантатов / Плехова Н.Г., Невзорова В.А., Кабалык М.А., Угай Л.Г., Костив Р.Е., Майстровская Ю.В., Гнеденков С.В., Синебрюхов С.Л., Пузь А.В. // Морфология. - 2019. - Т.155. - №3. - С.57-65.

49. Плюхин, Д.В. Экспериментальная модель периимплантита / Плюхин Д.В., Асташина Н.Б., Соснин Д.Ю., Мудрова О.А. // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. - 2019. - Т.63. - №2. - С.153-158.

50. Подготовка к дентальной имплантации в неблагоприятных условиях тонкого альвеолярного гребня во фронтальном отделе верхней челюсти: Клинический случай / М. А. Амхадова, М. Ш. Мустафаев, Т. К. Хаираев [и др.] // Рос. вестн. дентал. имплантологии. – 2020. – № 1-2. – С. 44-50.

51. Полупан П.В., Сипкин А.М., Модина Т.Н. Костная пластика в полости рта: исходы, осложнения, факторы успеха и классификация рисков. — Клиническая стоматология. — 2022; 1: 58—65.

52. Применение методики сохранения объема альвеолярной кости путем использования фрагмента удаленного зуба для закрытия лунки в сравнении с лунками удаленных зубов, заживающих под сгустком крови / В. А. Бадалян, А. А. Апоян, В. А. Брутян [и др.] // Клинич. стоматология. – 2020. – № 3. – С. 82-87.

53. Рачков, А.А. Профилактика местных осложнений при зубосохраняющих операциях / А. А. Рачков // Актуальные вопросы современной медицины и фармации: материалы 71-й науч.-практ. конф. студентов и молодых ученых, Витебск, 24–25 апр. 2019 г. / под ред. А. Т. Щастного. – Витебск, 2019. – С. 727–729.

54. Рачков, А.А. Экспериментальное исследование динамики регенерации костной ткани с применением резорбируемых мембран / А. А. Рачков, О. А. Юдина, Т. Л. Шевела // БГМУ в авангарде медицинской науки и практики: рец. ежегод. сб. науч. тр. / М-во здравоохран. Респ. Беларусь, Белорус. гос. мед. ун-т; редкол.: С. П. Рубникович, В. Я. Хрыщанович. – Минск, 2020. – Вып. 10. – С. 430–434.

55. Резник, Л.Б. Морфологическая оценка остеоинтеграции различных имплантов при замещении дефектов длинных костей (экспериментальное исследование) / Резник Л.Б., Ерофеев С.А., Стасенко И.В., Борзунов Д.Ю. // Гений ортопедии. - 2019. - Т.25. - №3. - С.318-323.

56. Рен У., Фан Л., Алкилдани С., Лю Л., Эммерт С., Найман С., Римашевский Д., Шнеттлер Р., Юнг О., Сюн Х, Барбекю М. Барьерные мембраны для направленной регенерации кости (GBR): акцент на последних достижениях в области коллагеновых мембран. *Int J Mol Sci.* 2022 29 ноября;23 (23):14987. doi: 10.3390/ijms232314987. PMID: 36499315; PMCID: PMC9735671.

57. Рокн А., Заре Х., Хаддади П. Использование коллагенового матрикса мукографта в сравнении со свободным десневым трансплантатом для увеличения ороговевающей ткани вокруг зубов: рандомизированное контролируемое клиническое исследование // Front Dent. - 2020;17(5):1-8. <https://doi.org/10.18502/fid.v17i1.3965>.

58. Роль фулереносодержащих резобируемых мембран на основе поливинилового спирта в регенерации костной ткани / Г.А. Гребнев, А.С. Иванов, А.В. Кабаньков (и др.) // Материалы всероссийской Юбилейной научнопрактической конференции «Актуальные вопросы челюстно-лицевой хирургии и стоматологии», посвященной 90-летию кафедры челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии. Санкт-Петербург, 2019. – С. 16.

59. Садилина, С. Ф. Обоснование различных методов костной пластики альвеолярного отростка верхней челюсти и альвеолярной части нижней челюсти при подготовке к протезированию зубов: автореф. дис. канд. мед. наук: 14.01.14 / С. Ф. Садилина. - Санкт-Петербург, 2019. - 26 с.

60. Сасаки Джи, Абе Г.Л., Ли А., Тонгтай П., Цубой Р., Коно Т., Имазато С. Барьерные мембраны для регенерации тканей в стоматологии. Исследование биоматериала. 2021, 20 мая;8 (1):54-63. doi: 10.1080 / 26415275.2021.1925556. PMID: 34104896; PMCID: PMC8158285.

61. Семенцов И.В., Пешко А.П., Гоман М.Ю. Закрытие донорского участка небного аутоотрансплантата фибриновой мембраной // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2020. – No 2. – С. 92-93.

62. Сергеев В.Н. Обоснование состава лечебно-профилактических рационов питания при заболеваниях опорно-двигательного аппарата. Вестник восстановительной медицины. 2019; 90(2):58-65. <https://elibrary.ru/item.asp?id=38168068>.

63. Соломных А.В. Остеопластические материалы, применение в клинической практике / Соломных А.В., Лазарева Ж.И., Мамчиц Е.В. // Университетская медицина Урала. - 2019. - Т.5. - №2(17). - С.39-41.

64. Сохранение костного и мягкотканного компонентов альвеолярного гребня при немедленной имплантации в эстетической зоне челюстей в условиях дефицита костной ткани / М. В. Дьякова, Н. А. Беспалова, А. С. Клочков, Е. А. Дурново // Современ. технологии в медицине. – 2020. – Т. 12, № 1. – С. 57-64.

65. Способ фиксации резорбируемой мембраны в области костного дефекта, образовавшегося при удалении зуба у лабораторного животного: пат. 23388 / А. А. Рачков, Т. Л. Шевела. – Оpubл. 30.04.2021.

66. Сравнительный анализ роста условно-патогенных микроорганизмов полости рта на поверхности коллагеновых мембран: экспериментальное исследование / О. А. Свитич, А. В. Поддубиков, П. С. Тимашев [и др.] // Пародонтология. — 2023. — Т. 28. — № 4. — С. 337–346.

67. Степанов А.Г., Апресян С.В. Оценка биофизических характеристик новых отечественных биорезорбируемых мембран для направленной регенерации костной ткани в сравнении с существующими аналогами. Российский вестник дентальной имплантологии. 2020; 3–4(49–50): 32-38.

68. Степанов А.Г., Апресян С.В., Батов Р.В., Кузнецов Н.А. Клиническая апробация новой биокompозитной резорбируемой мембраны, предназначенной для направленной тканевой регенерации. Российский вестник дентальной имплантологии. 2020; 3–4(49–50): 49-55.

69. Степанов А.Г., Апресян С.В., Захарян Г.К., Берсенеv С.В. Исследование динамики биодеградации отечественных мембран для направленной регенерации в экспериментах *in vivo* // Российский стоматологический журнал. 2024. Т. 28, No 4. С. 337–347. <https://doi.org/10.17816/dent630662>

70. Тарасенко, С.В. Сравнительная характеристика применения аутогенных и ксеногенных материалов для аугментации десны / С. В. Тарасенко, С. В. Загорский, Е. Ю. Дьячкова // Российская стоматология. — 2019. — Т. 12, № 1. — С. 42–46. doi: 10.17116/rosstomat20191201142.

71. Тарасенко, С.В. Гистологическая оценка использования биорезорбируемых коллагеновых мембран при закрытии раневых дефектов слизистой оболочки рта в эксперименте / С. В. Тарасенко, Н. А. Благушина // Вятский медицинский вестник. — 2022. — № 1 (73). — С. 67–75.

72. Тарасенко, С.В. Обзор методик и материалов, используемых для увеличения объема десны / С. В. Тарасенко, С. В. Загорский // Клиническая практика. — 2019. — Т. 10, № 1. — С. 57–62. doi:10.17816/clinpract10157-62.

73. Терещук С.В., Иванов С.Ю. Влияние невесомости на выживаемость имплантатов, установленных в реконструированную костную ткань альвеолярного отростка верхней челюсти методом направленной костной регенерации и открытого синуслифтинга. — Клиническая стоматология. — 2021; 4: 74—79.

74. Файзуллин А.Л., Шехтер А.Б., Истранов Л.П., Истранова Е.В., Руденко Т.Г., Гуллер А.Е., Абоянц Р.К., Тимашев П.С., Бутнару Д.В. Биорезорбируемые коллагеновые материалы в хирургии: 50 лет успеха. Сеченовский вестник. 2020;11(1):59-70. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2020.11.1.59-70>

75. Шанина А.Ю. Применение искусственного интеллекта в стоматологии / А.Ю. Шанина // Международный научно-исследовательский журнал. — 2023. — №6 (132). DOI: 10.23670/IRJ.2023.132.40.

76. 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.

77. Шувалова Т.В., Федорина Т.А., Липатова Ю.С., Ратникова А.С. Направленная регенерация костной ткани при тяжелом дефиците кости с немедленной установкой имплантата во фронтальном отделе верхней челюсти // Материалы XV Международной студенческой научной конференции «Студенческий научный форум».

78. Экспериментальное обоснование применения биорезорбируемых персонализированных коллагеновых мембран для закрытия дефектов слизистой оболочки рта / М. С. Гостев, С. В. Тарасенко, С. В. Казумян [и др.] // Институт стоматологии. — 2023. — № 4 (101). — С. 126–127.

79. A randomized, controlled, clinical study on a new titanium oxide abutment surface for improved healing and soft tissue health / J. Hall, J. Neilands, J. Davies [et al.]. – Текст: непосредственный // Clin. Implant Dent Relat. Res. – 2019. – Vol. 21. – P. 55-68.
80. Abdelaziz, D.; Hefnawy, A.; Al-Wakeel, E.; El-Fallal, A.; El-Sherbiny, I.M. New biodegradable nanoparticles-in-nanofibers based membranes for guided periodontal tissue and bone regeneration with enhanced antibacterial activity. J. Adv. Res. 2021, 28, 51–62.
81. Acevedo, C.A., Olguín, Y., Briceño, M., Jaques, A., Ortiz, R. Design of a biodegradable UV-irradiated gelatin-chitosan/nanocomposed membrane with osteogenic ability for application in bone regeneration. Materials Science and Engineering. 2019;2(99):875-886. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2019.01.135>
82. Ahmad Zainol Had A., Azmi L., Abdullah A. R. The Annals of Biomedical Engineering on Critical Size Bone Defect: A Review //Malaysian Journal of Science Health & Technology. – 2020.
83. Akhlaghi, F., Hesami, N., Rad, M.R., Nazeman, P., Fahimipour, F., Khojasteh, A. Improved bone regeneration through amniotic membrane loaded with buccal fat pad-derived MSCs as an adjuvant in maxillomandibular reconstruction. Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery. 2019; 47(8):1266-1273. <https://doi.org/10.1016/j.jcms.2019.03.030>
84. Al-Rafee, M. A. The epidemiology of edentulism and the associated factors: A literature Review / M. A. Al-Rafee. – DOI: 10.4103/jfmmpc.jfmmpc_1181_19 // J. Fam. Med. Prim. Care. – 2020. – Vol. 9, № 4. – P. 1841.

85. Ali, I.H., Khalil, I.A., El-Sherbiny, I.M. Phenytoin/sildenafil loaded poly(lactic acid) bilayer nanofibrous scaffolds for efficient orthopedics regeneration. *International Journal of Biological Macromolecules*. 2019; 136: 154-164. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2019.06.048>.
86. Almohandes, A., Carcuac, O., Abrahamsson, I., Lund, H., Berglundh, T. Re- osseointegration following reconstructive surgical therapy of experimental peri- implantitis. A pre-clinical in vivo study. *Clinical Oral Implants Research*. 2019; 30(5), c. 447-456. <https://doi.org/10.1111/clr.13430>.
87. Álvarez, S. Bacterial adhesion to collagens: implications for biofilm formation and disease progression in the oral cavity / S. Álvarez // *Critical Reviews in Microbiology*. — 2022. — Vol. 48. — № 1. — P. 83–95.
88. An, Y.Z.; Kim, Y.K.; Lim, S.M.; Heo, Y.K.; Kwon, M.K.; Cha, J.K.; Lee, J.S.; Jung, U.W.; Choi, S.H. Physiochemical Properties and Resorption Progress of Porcine Skin-Derived Collagen Membranes: In Vitro and in Vivo Analysis. *Dent. Mater. J.* 2018, 37, 332–340.
89. Antoshin, A., Gostev, M., Khristidis, Y., Giliyazova, A., Voloshin, S., Blagushina, N., Smirnova, O., Diachkova, E., Istranova, E., Usanova, A., et al. Electrophoretically Co-Deposited Collagen-Lactoferrin Membranes with Enhanced ProRegenerative Properties for Oral Soft Tissue Regeneration. – *International Journal of Molecular Sciences*. – 2023. – № 24 (24). – P. 17330.
90. Aprile, P. Membranes for Guided Bone Regeneration: A Road from Bench to Bedside / P. Aprile, D. Letourneur, T. Simon-Yarza // *Advanced Healthcare Materials*. — 2020. — № 9. — P. 2000707.
91. Barbeck M., Wegner N., Ahrens A., et al. Degradation and Tissue Integration of Collagen-Based Membranes in a Rat Model of Guided Bone Regeneration // *Clinical Oral Implants Research*. 2019. Vol. 30, No. 4. P. 471-482. DOI: 10.1111/clr.13423.
92. Barrier effects of new bilayer GBR membrane against bacteria invasion / R. Tsuboi, G. L. Abe, H. Kitagawa, [et al.]; — 2020 IADR/AADR/CADR General Session (Washington, D.C., USA). — 2020. — Abstract. No. 2506.

93. Barrier membranes for tissue regeneration in dentistry / J. I. Sasaki, G. L. Abe, A. Li, [et al.] // *Biomaterial Investigations in Dentistry*. — 2021. — № 8 (1). — P. 54–63.
94. Barrier membranes: More than the barrier effect? / O. Omar, I. Elgali, C. Dahlin, P. Thomsen [et al.]. – DOI: 10.1111/jcpe.13068 // *J. Clin. Periodontol.* – 2019. – Vol. 46, № 21. – P. 103-123.
95. Bereczki-Temistocle, D. L. Selecting the Best Surgical Treatment Methods in Oro-Antral Communications / D. L. Bereczki-Temistocle // *International Journal of Environmental Research and Public Health*. — 2022. — Vol. 19. — № 21. — P. 14543.
96. Berton, F.; Porrelli, D.; di Lenarda, R.; Turco, G. A Critical Review on the Production of Electrospun Nanofibres for Guided Bone Regeneration in Oral Surgery. *Nanomaterials*. — 2019. — Vol.10. — № 16. P. 34-53.
97. Bioactive bacterial cellulose membrane with prolonged release of chlorhexidine for dental medical application / B. S. Inoue, S. Streit, A. L. dos Santos Schneider, [et al.] // *International Journal of Biological Macromolecules*. — 2020. — № 148. — P. 1098–1108.
98. Bioactive Membrane Immobilized with Lactoferrin for Modulation of Bone Regeneration and Inflammation / L. Jinkyu, L. Jinki, L. Sangmin, [et al.] // *Tissue Engineering*. — 2020. — P. 1–15.
99. Bioactive Nano-fibrous Scaffold for Vascularized Craniofacial Bone Regeneration / R. D. Prabha, D. C. E. Kraft, L. Harkness [et al.] // *J. Tissue Eng. Regen. Med.* – 2018. – Vol. 12, № 3. – P. 1537-1548.
100. Caballé-Serrano, J.; Abdeslam-Mohamed, Y.; Munar-Frau, A.; Fujioka-Kobayashi, M.; Hernández-Alfaro, F.; Miron, R. Adsorption and Release Kinetics of Growth Factors on Barrier Membranes for Guided Tissue/Bone Regeneration: A Systematic Review. *Arch. Oral Biol.* 2019, 100, 57–68.
101. Chan, D.S.; Fnais, N.; Ibrahim, I.; Daniel, S.J.; Manoukian, J. Exploring polycaprolactone in tracheal surgery: A scoping review of in-vivo studies. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 2019, 123, 38–42.

102. Chen, Z.; Chen, L.; Liu, R.; Lin, Y.; Chen, S.; Lu, S.; Lin, Z.; Chen, Z.; Wu, C.; Xiao, Y. The Osteoimmunomodulatory Property of a Barrier Collagen Membrane and Its Manipulation: Via Coating Nanometer-Sized Bioactive Glass to Improve Guided Bone Regeneration. *Biomater. Sci.* 2018, 6, 1007–1019.

103. Choi S. H., Heo S. J., Han J. G., et al. Efficacy of Collagen Membranes in Bone Regeneration: A Systematic Review // *Journal of Periodontal & Implant Science*. 2020. Vol. 50, No. 4. P. 268-278. DOI: 10.5051/jpis.2020.50.4.268.

104. Coelho G. et al. Properties of Collagen Membranes in Bone Regeneration: Current Insights and Future Directions // *International Journal of Biomaterials*. 2021. Vol. 2021. P. 5598693. DOI: 10.1155/2021/5598693

105. Collagen membrane for guided bone regeneration in dental and orthopedic applications / B. Allan, R. Ruan, E. Landao-Bassonga, [et al.] // *Tissue Engineering*. — 2021. — № 27 (5–6). — P. 372–381.

106. Comparative evaluation of demineralized bone matrix and type II collagen membrane versus eggshell powder as a graft material and membrane in rat model / 114 A. Kavarthapu, S. Malaiappan // *Indian Journal of Dental Research*. — 2019. — №30 (6). — P. 877.

107. Complications in the use of deepithelialized free gingival graft vs. connective tissue graft: a one-year randomized clinical trial / S. Ripoll [et al.] // *Int. J. Environ. Res. Public Health* — 2021. — Vol. 18, N 9. — P. 4504. doi: 10.3390/ijerph18094504.

108. Datta, L.P., Manchineella, S., Govindaraju, T. Biomolecules-derived biomaterials. *Biomaterials*. 2020; 230:119633. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2019.119633>

109. Demyashkin G. Immunohistochemical and morphological characteristics of tissues response to polylactic acid membranes with silver nanoparticles / G. Demyashkin, E. Kogan, L. Borozdkin, T. Demura, E. Shalamova, Z. Centroevev, I. Ivanova, M. Gevandova, V. Smirnova-Sotmari, S. Kalinin // *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. – 2020. – № 25 (1). – P. e29–e33.

110. Dikici, A.B.; Dikici, S.; Reilly, G.C.; MacNeil, S.; Claeysens, F. A Novel Bilayer Polycaprolactone Membrane for Guided Bone Regeneration: Combining Electrospinning and Emulsion Templating. *Materials* 2019, 12, 2643.

111. dos Santos, V.I.; Merlini, C.; Aragonés, Á.; Cesca, K.; Fredel, M.C. Influence of calcium phosphates incorporation into polylactic-co-glycolic acid) electrospun membranes for guided bone regeneration. *Polym. Degrad. Stab.* 2020, 179, 109253.

112. Du X, Song Y, Xuan X, Chen S, Wu X, Jiang HB, Lee ES, Wang X. Characterization of a Bioresorbable Magnesium-Reinforced PLA-Integrated GTR/GBR Membrane as Dental Applications. *Scanning*. 2020 Sep 19; 2020:6743195. doi: 10.1155/2020/6743195. PMID: 33024479; PMCID: PMC7520691.

113. Duarte P. M., Sanchez M. A., Lisboa R. Evaluation of Collagen Membranes in Combination with Bone Substitutes for Guided Bone Regeneration: A Systematic Review and Meta-Analysis // *Clinical Oral Investigations*. 2018. Vol. 22. No. 4. P. 1583-1594.

114. El-Fiqi A., Kim J.-H., Lee J. H., et al. Development and Characterization of a Novel Collagen-Based Membrane for Guided Bone Regeneration // *Scientific Reports*. 2020. Vol. 10, No. 1. P. 5647. DOI: 10.1038/s41598-020-62594-8.

115. Electrophoretically Co-Deposited Collagen–Lactoferrin Membranes with Enhanced Pro-Regenerative Properties for Oral Soft Tissue Regeneration / A. Antoshin, M. Gostev, Y. Khristidis, [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences*. — 2023. — № 24 (24). — P. 17330.

116. Electrospun PLGA/PCL/OCP nanofiber membranes promote osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells (MSCs) / Z. Wang, R. Liang, X. Jiang, [et al.] // *Materials Science and Engineering*. — 2019. — № 104. — P. 109796.

117. Kadkhoda, Z.; Baciú, D.; Gounari, E.; Steriotis, T.; Charalambopoulou, G.; Tzetzis, D.; Bikiaris, D. Composite Membranes of Poly(ϵ -caprolactone) with Bisphosphonate-Loaded Bioactive Glasses for Potential Bone Tissue Engineering Applications. *Molecules* 2019, 24, 3067.

118. Extraction socket preservation with or without membranes, soft tissue influences on post extraction alveolar ridge preservation: A systematic review / R. FariaAlmeida, I. Astramskaite-Januseviciene, A. Puisys, [et al.] // *Journal of Oral Maxillofacial Research*. — 2019. — № 10. — P. 5.

119. Fabrication and characterization of chitosan-collagen membrane from barramundi (*latipes niloticus*) scales for guided tissue regeneration / A. Susanto, M. H. Satari, B. Abbas, [et al.] // *European Journal of Dentistry*. — 2019. — № 13 (03). — P. 370–375.

120. Fabrication of novel polylactic acid/caprolactone) bilayer membrane for GBR application / G. L. Abe, J. I. Sasaki, C. Katata, [et al.] // *Dental Materials*. — 2020. — № 36 (5). — P. 626–634.

121. Fahimipour, F., Bastami, F., Khoshzaban, A., Dashtimoghadam, E., Tayebi, L. Critical-sized bone defects regeneration using a bone-inspired 3D bilayer collagen membrane in combination with leukocyte and platelet-rich fibrin membrane (L-PRF): An in vivo study. *Tissue and Cell*. 2020; 63: 154-166. <https://doi.org/10.1016/j.tice.2019.101326>.

122. Faria-Almeida R. et al. Extraction socket preservation with or without membranes, soft tissue influences on post extraction alveolar ridge preservation: A systematic review // *Journal of oral & maxillofacial research*. - 2019. - T. 10. - №. 3.

123. Florjanski, W.; Orzeszek, S.; Olchow, A.; Grychowska, N.; Wieckiewicz, W.; Malysa, A.; Smardz, J.; Wieckiewicz, M. Modifications of Polymeric Membranes Used in Guided Tissue and Bone Regeneration. *Polymers* 2019, 11, 782.

124. Fujioka-Kobayashi M., Schaller B., Depprich R., et al. Comparative Evaluation of the Resorption Kinetics and Tissue Integration of Two Different Collagen Membranes // *Journal of Periodontology*. 2019. Vol. 90, No. 4. P. 396-404. DOI: 10.1002/jper.18-0431.

125. Gao Y, Wang S, Shi B, Wang Y, Chen Y, Wang X, Lee ES, Jiang HB. Advances in Modification Methods Based on Biodegradable Membranes in Guided Bone/Tissue Regeneration: A Review. *Polymers (Basel)*. 2022 Feb 23;14(5):871. doi: 10.3390/polym14050871. PMID: 35267700; PMCID: PMC8912280.

126. Garcia, J.; Dodge, A.; Luepke, P.; Wang, H.-L.; Kapila, Y.; Lin, G.-H. Effect of Membrane Exposure on Guided Bone Regeneration: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin. Oral Implants Res.* 2018, 29, 328–338.
127. Ghensi, P.; Stablum, W.; Bettio, E.; Soldini, M.C.; Tripi, T.R.; Soldini, C. Management of the Exposure of a Dense PTFE (d-PTFE) Membrane in Guided Bone Regeneration (GBR): A Case Report. *Oral Implantol.* 2017, 10, 335–342.
128. Gostev M. S., Tarasenko S. V., Kazumyan S. V., Diachkova E. Y., Usanova A. P., Fayzullin A. L., Timashev P. S., Sadchkova E. R. Experimental rationale for the application of bioresorbable personalized collagen membranes for closure of defects in the oral mucosa // *Actual problems in dentistry.* 2024. no. 4. pp. 77-82. DOI: <https://doi.org/10.18481/2077-7566-2023-19-4-77-82>
129. Gueldenpfennig, T.; Houshmand, A.; Najman, S.; Stojanovic, S.; Korzinskas, T.; Smeets, R.; Gosau, M.; Pissarek, J.; Emmert, S.; Jung, O.; et al. The Condensation of Collagen Leads to an Extended Standing Time and a Decreased Pro-Inflammatory Tissue Response to a Newly Developed Pericardium-Based Barrier Membrane for Guided Bone Regeneration. *In Vivo* 2020, 34, 985.
130. He X., Zhang G., Song Y. Collagen-Based Membranes in Periodontal Regeneration: A Review of Recent Advances and Future Perspectives // *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology.* 2023. Vol. 11. P. 1145174. DOI: 10.3389/fbioe.2023.1145174.
131. He, Y.; Tian, Y.; Zhang, W.; Wang, X.; Yang, X.; Li, B.; Ge, L.; Bai, D.; Li, D. Fabrication of Oxidized Sodium Alginate-Collagen Heterogeneous Bilayer Barrier Membrane with Osteogenesis-Promoting Ability. *Int. J. Biol. Macromol.* 2022, 202, 55–67.
132. Histologic, histomorphometric, and osteogenesis comparative study of a novel fabricated nanocomposite membrane versus cytoplast membrane / A. Haghighat, S. Shakeri, M. Mehdikhani, [et al.] // *Journal of Oral Maxillofacial Surgery.* — 2019. — № 77 (10). — P. 2027–2039.

133. Hoo Y. S., Cheng F. Y., Hsu C. Y., et al. Development of Collagen-Based Membranes for Bone Regeneration: A Review // *Materials*. 2019. Vol. 12, No. 22. P. 3754. DOI: 10.3390/ma12223754.
134. Hosseinpour, S., He, Y., Nanda, A., Ye, Q. MicroRNAs Involved in the Regulation of Angiogenesis in Bone Regeneration. *Calcified Tissue International*. 2019; 105(3): 223-238. <https://doi.org/10.1007/s00223-019-00571-8>
135. Hutchinson D. J. et al. Highly Customizable Bone Fracture Fixation through the Marriage of Composites and Screws // *Advanced Functional Materials*. – 2021. – T. 31. – №. 41. – C. 2105187.
136. In vitro evaluation of barrier function against oral bacteria of dense and expanded polytetrafluoroethylene (PTFE) membranes for guided bone regeneration / M. Trobos, A. Juhlin, F. A. Shah [et al.]. – DOI: 10.1111/cid.12629 // *Clin. Implant. Dent. Relat. Res.* – 2018. – Vol. 20, № 5. – P. 738-748.
137. Introduction to dental biomaterials and their advances / Z. Khurshid, M. S. Zafar, S. Najeeb, [et al.] // *Advanced Dental Biomaterials*. — Woodhead Publishing: Amsterdam, The Netherlands. — 2019. — P. 1–5.
138. Ivanov, A. S. Toxicological characteristics of resorbable membranes based on polyvinyl alcohol with the addition of C60 fullerenes / A. S. Ivanov, A. V. Kabankov, S. S. Mnatsakanov // *The book of abstracts International conference of experimental and numerical Investigations and new technologies*. – Serbia, 2020. – P. 21-23.
139. Iviglia, G., Kargozar, S., Baino, F. Biomaterials, current strategies, and novel nano-technological approaches for periodontal regeneration. *Journal of Functional Biomaterials*. 2019;10(1):3-10. <https://doi.org/10.3390/jfb10010003>
140. Joshi, A.A.; Padhye, A.M.; Gupta, H.S. Platelet Derived Growth Factor-BB Levels in Gingival Crevicular Fluid of Localized Intrabony Defect Sites Treated with Platelet Rich Fibrin Membrane or Collagen Membrane Containing Recombinant Human Platelet Derived Growth Factor-BB: A Randomized Clinical and Biochemical Study. *J. Periodontol.* 2019, 90, 701–708.

141. Kadkhoda Z., Tavakoli A., Chokami Rafiei S., Zolfaghari F., Akbari S. Effect of Amniotic Membrane Dressing on Pain and Healing of Palatal Donor Site: A Randomized Controlled Trial. // *Int J. Org. Transplant Med.* – 2020; 11 (2): 55-62.

142. Kapogianni, E.; Alkildani, S.; Radenkovic, M.; Xiong, X.; Krastev, R.; Stöwe, I.; Bielenstein, J.; Jung, O.; Najman, S.; Barbeck, M.; et al. The Early Fragmentation of a Bovine Dermis-Derived Collagen Barrier Membrane Contributes to Transmembraneous Vascularization—A Possible Paradigm Shift for Guided Bone Regeneration. *Membranes* 2021, 11, 185.

143. Khanaga S.B. Developments, Application, and Performance of Artificial Intelligence in Dentistry – a Systematic Review [Developments, application, and performance of artificial intelligence in dentistry – A systematic review] / S.B. Khanaga, A. Al-Ehaideb, P.C. Maganur // *Developments, Application, and Performance of Artificial Intelligence in Dentistry – a Systematic Review.* — 2021. — №16. DOI: 10.1016/j.jds.2020.06.019.

144. Khorsand, B.; Elangovan, S.; Hong, L.; Kormann, M.S.D.; Salem, A.K. A Bioactive Collagen Membrane That Enhances Bone Regeneration. *J. Biomed. Mater. Res. B Appl. Biomater.* 2019, 107, 1824–1832.

145. Kim C.S., Choi S. H., Cha J. K. Clinical Efficacy of Collagen Membranes in the Management of Alveolar Ridge Defects: A Randomized Controlled Trial // *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery.* 2021. Vol. 50. No. 3. P. 375-382.

146. Kim E.V. Biocompatibility and Bioresorption of 3D-Printed Polylactide and Polyglycolide Tissue Membranes // E.V. Kim, Y.S. Petronyuk, N.A. Guseynov, S.V. Tereshchuk, A.A. Popov, A.V. Volkov, V.N. Gorshenev, A.A. Olkhov, V.M. Levin, A.B. Dymnikov, V.E. Rodionov, G.A. Tumanyan, S.G. Ivashkevich, A.P. Bonartsev, L.L. Borozdkin // *Bull Exp Biol Med.* – 2021. – № 170 (3). – P. 356–359.

147. Kim J.E. Transfer Learning via Deep Neural Networks for Implant Fixture System Classification Using Periapical Radiographs / J.E. Kim, N.E. Nam, J. S. Shim, Y.H. Jung, B.H. Cho, J.J. Hwang // *Transfer Learning via Deep Neural Networks for Implant Fixture System Classification Using Periapical Radiographs.* — 2020. — №9.

DOI: 10.3390/jcm9041117.

148. Kloss, F.R., Offermanns, V., Kloss-Brandstätter, A. Comparison of allogeneic and autogenous bone grafts for augmentation of alveolar ridge defects. A 12-month retrospective radiographic evaluation. *Clinical Oral Implants Research*. 2019; 29(11), c. 1163-1175 <https://doi.org/10.1111/clr.13380>.

149. Knight S. P. Contemporary research in digital radiography // *Journal of Medical Radiation Sciences*. – 2020. – T. 67. – №. 4. – C. 254-256.

150. Ku, J. Vestibuloplasty covering titanium mesh with grafted free gingiva on anterior mandible: technical report and rationale / J. Ku, D. Leem // *J. Korean Assoc. Oral Maxillofac. Surg.* — 2019. — Vol. 45, N 6. — P. 369–373. doi:10.5125/jkaoms.2019.45.6.369.

151. Kunz F. Artificial Intelligence in Orthodontics: Evaluation of a Fully Automated Cephalometric Analysis Using a Customized Convolutional Neural Network / F. Kunz, A. Stellzig-Eisenhauer, F. Zeman, J. Boldt // *Artificial Intelligence in Orthodontics: Evaluation of a Fully Automated Cephalometric Analysis Using a customized Convolutional Neural Network*. — 2020. — №81. DOI: 10.1007/s00056-019-00203-8.

152. Kushchayeva Y. et al. Advancement in the Treatment of Osteoporosis and the Effects on Bone Healing // *Journal of Clinical Medicine*. – 2022. – T. 11. – №. 24. – C. 7477.

153. Lapi S., Mastrogiacomo M., Mandrile R., et al. Evaluation of Resorbable Collagen Membranes for Guided Bone Regeneration: An In Vitro and In Vivo Study // *Materials*. 2023. Vol. 16, No. 12. P. 4176. DOI: 10.3390/ma16124176.

154. Le, Q. The application of human amniotic membrane in the surgical management of limbal stem cell deficiency / Q. Le, S. X. Deng // *The ocular surface*. — 2019. — № 17 (2). — P. 221–229.

155. Lee K., Amara H.B., Lee S.C., Leesungbok R., Chung M.A., Koo K.-T., Lee S.W. Chemical Regeneration of Wound Defects: Relevance to the Canine Palatal Mucosa

and Cell Cycle Up-Regulation in Human Gingival Fibroblasts. // *Tissue Eng. Regen. Med.* – 2019; 16 (6): 675-684.

156. Lee S. W., Kim S. G., Oh J. S., et al. Comparative Study of Collagen Membranes for Guided Bone Regeneration // *Materials*. 2021. Vol. 14, No. 8. P. 1825. DOI: 10.3390/ma14081825.

157. Li, L. Effect of PVA-gel filling ratio in attached growth membrane bioreactor for treating polluted surface water / L. Li, C. Visvanathan // *Environ. Technol.* -2019. -Vol. 40, № 2. - P. 219-225.

158. Lin M. C. et al. Smart bone plates can monitor fracture healing // *Scientific Reports*. – 2019. – T. 9. – №. 1. – C. 1-15.

159. Lindner, C.; Alkildani, S.; Stojanovic, S.; Najman, S.; Jung, O.; Barbeck, M. In Vivo Biocompatibility Analysis of a Novel Barrier Membrane Based on Bovine Dermis-Derived Collagen for Guided Bone Regeneration (GBR). *Membranes* 2022, 12, 378.

160. Mao, Z., Gu, Y., Zhang, J., Cui, Y., Xu, T. Superior biological performance and osteoinductive activity of Si-containing bioactive bone regeneration particles for alveolar bone reconstruction. *Ceramics International*. 2020; 46(1):353-364. <https://doi.org/10.1016/j.ceramint.2019.08.269>.

161. Martelli S., Gennai S., Montemezzani S. Patient-Reported Outcomes and Pain Management in Guided Bone Regeneration Using Collagen Membranes: A Prospective Study // *Clinical Oral Implants Research*. 2019. Vol. 30. No. 12. P. 1167-1173.

162. Modifications of polymeric membranes used in guided tissue and bone regeneration / W. Florjanski, S. Orzeszek, A. Olchowy, [et al.] // *Polymers*. — 2019. — № 11 (5). — P. 782.

163. Morandini F., Bragazzi N. L., Mohammed H., et al. Efficacy of Collagen Membranes in Alveolar Bone Augmentation: A Systematic Review and Meta-Analysis // *Journal of Clinical Medicine*. 2019. Vol. 8, No. 11. P. 1996. DOI: 10.3390/jcm8111996.

164. Naenni, N.; Lim, H.C.; Strauss, F.J.; Jung, R.E.; Hämmerle, C.H.F.; Thoma, D.S. Local Tissue Effects of Various Barrier Membranes in a Rat Subcutaneous Model. *J. Periodontol. Implant Sci.* 2020, 50, 327–339.
165. Naung, N.Y.; Shehata, E.; Van Sickels, J.E. Resorbable Versus Nonresorbable Membranes: When and Why? *Dent. Clin. N. Am.* 2019, 63, 419–431.
166. Omar, O.; Elgali, I.; Dahlin, C.; Thomsen, P. Barrier Membranes: More than the Barrier Effect? *J. Clin. Periodontol.* 2019, 46, 103–123.
167. Oral diseases: A global public health challenge / M. A. Peres, L. M. Macpherson, R. J. Weyant, [et al.] // *Lancet*. — 2019. — № 394. — P. 249–260.
168. Ovcharenko, N.; Greenwell, H.; Katwal, D.; Patel, A.; Hill, M.; Shumway, B.; Cockerham, B. A Comparison of the Effect of Barrier Membranes on Clinical and Histologic Hard and Soft Tissue Healing with Ridge Preservation. *Int. J. Periodontics Restor. Dent.* 2020, 40, 365–371.
169. Overview of natural hydrogels for regenerative medicine applications / M. C. Catoira, L. Fusaro, D. Di Francesco, [et al.] // *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*. — 2019. — № 30 (10). — P.115.
170. Panahipour, L.; Kargarpour, Z.; Luza, B.; Lee, J.S.; Gruber, R. TGF- β Activity Related to the Use of Collagen Membranes: In Vitro Bioassays. *Int. J. Mol. Sci.* 2020, 21, 6636.
171. Progress in the development of chitosan-based biomaterials for tissue engineering and regenerative medicine / B. Sultankulov, D. Berillo, K. Sultankulova, [et al.] // *Biomolecules*. — 2019. — № 9 (9). — P. 470. 196.
172. Promoting oral mucosal wound healing with a hydrogel adhesive based on a phototriggered S- nitrosylation coupling reaction / W. Zhang, B. Bao, F. Jiang, [et al.] // *Advanced Materials*. — 2021. — № 33 (48). — P. 2105667. 197.
173. Properties of a bovine collagen type I membrane for guided bone regeneration applications / I. S. Brum, C. N. Elias, J. J. de Carvalho, [et al.] // *e-Polymers*. — 2021. — № 21 (1). — P. 210–221.
174. Radenković, M.; Alkildani, S.; Stoewe, I.; Bielenstein, J.; Sundag, B.; Bellmann, O.; Jung, O.; Najman, S.; Stojanović, S.; Barbeck, M. Comparative In Vivo

Analysis of the Integration Behavior and Immune Response of Collagen-Based Dental Barrier Membranes for Guided Bone Regeneration (GBR). *Membranes* 2021, 11, 712.

175. Rakhmatia Y. D., Ayukawa Y., Furuhashi A., et al. Recent Advances in Collagen Membranes for Bone Regeneration: Their Biodegradation, Functionality, and Clinical Applications // *International Journal of Molecular Sciences*. 2019. Vol. 20, No. 24. P. 6068. DOI: 10.3390/ijms20246068.

176. Ren, Y.; Fan, L.; Alkildani, S.; Liu, L.; Emmert, S.; Najman, S.; Rimashevskiy, D.; Schnettler, R.; Jung, O.; Xiong, X.; et al. Barrier Membranes for Guided Bone Regeneration (GBR): A Focus on Recent Advances in Collagen Membranes. *Int. J. Mol. Sci.* 2022, 23, 14987. <https://doi.org/10.3390/ijms232314987>.

177. Rezaei E., Rashid J., Kaviani N. Assessment of Bone Regeneration and Membrane Degradation with Collagen Membranes in Guided Bone Regeneration: A Clinical and Biochemical Study // *Journal of Clinical Periodontology*. 2020. Vol. 47. No. 5. P. 612-619.

178. Rodríguez L., Ortega-Martínez J., Figueiredo R. Long-Term Clinical Outcomes of Guided Bone Regeneration with Collagen Membranes in Dental Implantology: A 5-Year Follow-Up Study // *Journal of Periodontal Research*. 2020. Vol. 55. No. 6. P. 923-930.

179. Rodríguez-Rodríguez, R., Espinosa-Andrews, H., Velasquillo-Martínez, C., García-Carvajal, Z.Y. Composite hydrogels based on gelatin, chitosan and polyvinyl alcohol to biomedical applications: a review. *International Journal of Polymeric Materials and Polymeric Biomaterials*. 2020; 69(1):1-20. <https://doi.org/10.1080/00914037.2019.1581780>.

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

181. Rothamel D., Schwarz F., Sager M., et al. Comparison of Resorbable Collagen Membranes for Guided Bone Regeneration // *Clinical Oral Implants Research*. 2020. Vol. 31, No. 5. P. 516-526. DOI: 10.1111/clr.13574.

182. Saghiri M. A., Asatourian A., Sheibani N., Garcia-Godoy F. Collagen Membranes for Guided Bone Regeneration and Tissue Engineering: A Comprehensive Review // Journal of Dentistry. 2023. Vol. 128. P. 103962. DOI: 10.1016/j.jdent.2023.103962.
183. Salgado A. J., Coutinho O. P., Reis R. L. Novel Collagen-Based Biomaterials for Guided Tissue Regeneration // Advanced Healthcare Materials. 2020. Vol. 9, No. 2. P. 1901781. DOI: 10.1002/adhm.201901781.
184. Sasaki, J.-I.; Abe, G.L.; Li, A.; Thongthai, P.; Tsuboi, R.; Kohno, T.; Imazato, S. Barrier Membranes for Tissue Regeneration in Dentistry. Biomater. Investig. Dent. 2021, 8, 54–63.
185. Sbricoli, L.; Guazzo, R.; Annunziata, M.; Gobbato, L.; Bressan, E.; Nastri, L. Selection of Collagen Membranes for Bone Regeneration: A Literature Review. Materials 2020, 13, 786.
186. Schwarzenberg P. et al. Imaging modalities to assess fracture healing //Current osteoporosis reports. – 2020. – T. 18. – C. 169-179.
187. Selection of collagen membranes for bone regeneration: A literature review / L. Sbricoli, R. Guazzo, M. Annunziata, [et al.] // Materials. — 2020. — № 13 (3). — P. 786.
188. Shan T. Application of Artificial Intelligence in Dentistry / T. Shan, F.R. Tay, L. Gu // Application of Artificial Intelligence in Dentistry. — 2020. — №100. DOI: 10.1177/0022034520969115.
189. Sheen J. R., Garla V. V. Fracture healing overview //StatPearls [Internet]. – StatPearls Publishing, 2022.
190. Shi Y., Teng Y., Xu Y., Zhang C. Advances in Collagen-Based Resorbable Membranes for Tissue Regeneration // Journal of Biomedical Materials Research Part A. 2023. Vol. 111, No. 3. P. 458-470. DOI: 10.1002/jbm.a.37401.
191. Shi, R.; Ye, J.; Li, W.; Zhang, J.; Li, J.; Wu, C.; Xue, J.; Zhang, L. Infection-responsive electrospun nanofiber mat for antibacterial guided tissue regeneration membrane. Mater. Sci. Eng. C Mater. Biol. Appl. 2019, 100, 523–534.

192. Spinell, T.; Saliter, J.; Hackl, B.; Unger, K.; Hickel, R.; Folwaczny, M. In-Vitro Cytocompatibility and Growth Factor Content of GBR/GTR Membranes. *Dent. Mater.* 2019, 35, 963–969.
193. Stasic, J.N., Miletic, V. Surface Modification of Dental Materials and Hard Tissues Using Nonthermal Atmospheric Plasma. *Lecture Notes in Networks and Systems*. 2020; 90: 119-138. https://doi.org/10.1007/978-3-030-30853-7_8.
194. State of the Art on Biomaterials for Soft Tissue Augmentation in the Oral Cavity. Part I: Natural Polymers-Based Biomaterials / M. Toledano, M. Toledano-Osorio, Á. Carrasco-Carmona, [et al.] // *Polymers*. — 2020. — № 12. — P. 1850.
195. Sun, F.; Chen, J.; Jin, S.; Wang, J.; Man, Y.; Li, J.; Zou, Q.; Li, Y.; Zuo, Y. Development of biomimetic trilayer fibrous membranes for guided bone regeneration. *J. Mater. Chem. B* 2019, 7, 665–675.
196. Techniques, tricks, and stratagems of oral cavity computed tomography and magnetic resonance imaging / D. Maraghelli, M. Pietragalla, L. Calistri, [et al.] // *Applied Sciences*. — 2022. — № 12 (3). — P. 1473.
197. The condensation of collagen leads to an extended standing time and a decreased pro-inflammatory tissue response to a newly developed pericardiumbased barrier membrane for guided bone regeneration / T. Gueldenpfennig, A. Houshmand, S. Najman, [et al.] // *In Vivo*. — 2020. — № 34 (3). — P. 985–1000.
198. Thurzo A Where is the Artificial Intelligence Applied in Dentistry? Systematic Review and Literature Analysis / A Thurzo, W Urbanova, B Novak // *Where is the Artificial Intelligence Applied in Dentistry? Systematic Review and Literature Analysis*. — 2022. — №10. DOI: 10.3390/healthcare10071269.
199. Trimmel B., Koch F., Weigl P., et al. Resorbable Collagen Membranes in Combination with Bone Grafts for Bone Regeneration // *Biomaterials*. 2019. Vol. 20, No. 1. P. 1001-1013. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2019.01.037.
200. Trueba, P., Chicardi, E., Rodríguez-Ortiz, J.A., Torres, Y. Development and implementation of a sequential compaction device to obtain radial graded porosity

cylinders. *Journal of Manufacturing Processes*. 2020; 50(1): 142-153.
<https://doi.org/10.1016/j.jmapro.2019.12.011>

201. Turri, A.; Čirgić, E.; Shah, F.A.; Hoffman, M.; Omar, O.; Dahlin, C.; Trobos, M. Early plaque formation on PTFE membranes with expanded or dense surface structures applied in the oral cavity of human volunteers. *Clin. Exp. Dent. Res.* 2021, 7, 137–146.

202. Urban I. A., Wessing B., Vazquez V., et al. The Effectiveness of Collagen Membranes in Guided Bone Regeneration: A Review // *Journal of Oral Implantology*. 2019. Vol. 45, No. 4. P. 256-263. DOI: 10.1563/aaid-joi-d-18-00307.

203. Vasconcelos D. M., Leite D. O., Silva A. C. et al. Comparative Study of Resorbable Collagen Membranes for Guided Bone Regeneration // *Journal of Applied Biomaterials & Functional Materials*. 2022. Vol. 20. P. 22808000221102494. DOI: 10.1177/22808000221102494.

204. Vertical ridge augmentation around dental implants with the use of a dense PTFE membrane to correct previously failed augmentations / N. Soldatos, M. Garcia, E. Umoh, [et al.] // *Clinical Advances in Periodontics*. — 2022. — № 12 (1). — P. 51– 56.

205. Wessing B., Lettner S., Zechner W. Guided Bone Regeneration with Collagen Membranes and Particulate Graft Materials: A Systematic Review and Meta-Analysis // *Int J Oral Maxillofac Implants*. - 2018;33(1):87-100. PMID: 28938035

206. Wu, L.; Morrow, B.R.; Jefferson, M.M.; Li, F.; Hong, L. Antibacterial Collagen Composite Membranes Containing Minocycline. *J. Pharm. Sci.* 2021, 110, 2177–2184.

207. Wu, Y.; Chen, S.; Luo, P.; Deng, S.; Shan, Z.; Fang, J.; Liu, X.; Xie, J.; Liu, R.; Wu, S.; et al. Optimizing the Bio-Degradability and Biocompatibility of a Biogenic Collagen Membrane through Cross-Linking and Zinc-Doped Hydroxyapatite. *Acta Biomater.* 2022, 143, 159–172.

208. Xie X. Artificial Neural Network Modeling for Deciding if Extractions Are Necessary Prior to Orthodontic Treatment / X. Xie, L. Wang, A. Wang // *Artificial Neural Network Modeling for Deciding if Extractions Are Necessary Prior to Orthodontic Treatment*. — 2010. — №80. DOI: 10.2319/111608-588.1.

209. Xue, Y.; Zhu, Z.; Zhang, X.; Chen, J.; Yang, X.; Gao, X.; Zhang, S.; Luo, F.; Wang, J.; Zhao, W.; et al. Accelerated Bone Regeneration by MOF Modified Multifunctional Membranes through Enhancement of Osteogenic and Angiogenic Performance. *Adv. Healthc. Mater.* 2021, 10, e2001369.

210. Xu, X.; Li, Y.; Wang, L.; Li, Y.; Pan, J.; Fu, X.; Luo, Z.; Sui, Y.; Zhang, S.; Wang, L.; et al. Triple-functional polyetheretherketone surface with enhanced bacteriostasis and anti-inflammatory and osseointegrative properties for implant application. *Biomaterials* 2019, 212, 98–114.

211. Yasa Y An Artificial Intelligence Proposal to Automatic Teeth Detection and Numbering in Dental Bite-Wing Radiographs / Y Yasa, Ö Çelik, I.S. Bayrakdar // An Artificial Intelligence Proposal to Automatic Teeth Detection and Numbering in Dental Bite-Wing Radiographs. — 2021. — №79. DOI: 10.1080/00016357.2020.1840624.

212. Zahid, S.; Khan, A.S.; Chaudhry, A.A.; Ghafoor, S.; Ain, Q.U.; Raza, A.; Rahim, M.I.; Goerke, O.; Rehman, I.U.; Tufail, A. Fabrication, in vitro and in vivo studies of bilayer composite membrane for periodontal guided tissue regeneration. *J. Biomater. Appl.* 2019, 33, 967–978.

213. Zhang HY, Jiang HB, Kim JE, Zhang S, Kim KM, Kwon JS. Bioresorbable magnesium-reinforced PLA membrane for guided bone/tissue regeneration. *J Mech Behav Biomed Mater.* 2020 Dec; 112:104061. doi: 10.1016/j.jmbbm.2020.104061. Epub 2020 Aug 26. PMID: 32889335.

214. Zhang HY, Jiang HB, Ryu JH, Kang H, Kim KM, Kwon JS. Comparing Properties of Variable Pore-Sized 3D-Printed PLA Membrane with Conventional PLA Membrane for Guided Bone/Tissue Regeneration. *Materials (Basel).* 2019 May 27;12(10):1718. doi: 10.3390/ma12101718. PMID: 31137830; PMCID: PMC6566256.

215. Zhang, J. Multilayered Titanium Carbide MXene Film for Guided Bone Regeneration / J. Zhang, Y. Fu, A. Mo. – DOI: 10.2147/IJN.S227830 // *Int. J. Nanomedicine.* – 2019. – Vol. 14. – P. 10091-1010.

216. Zhang, M.; Zhou, Z.; Yun, J.; Liu, R.; Li, J.; Chen, Y.; Cai, H.; Jiang, H.B.; Lee, E.-S.; Han, J.; et al. Effect of Different Membranes on Vertical Bone Regeneration: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Biomed Res. Int.* 2022, 7742687.
217. Zhao Y., Liu Y., Han Y., Peng L. Recent Advances in Collagen-Based Biomaterials for Bone Regeneration // *Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition*. 2024. DOI: 10.1080/09205063.2023.
218. Zhou Q., Wang X., Xu M. Biodegradable Collagen Membranes for Bone Regeneration in Dentistry: Current Status and Future Trends // *Journal of Biomaterials Applications*. 2022. Vol. 36, No. 10. P. 1348-1364. DOI: 10.1177/08853282211049882.
219. Zhou, T.; Chen, S.; Ding, X.; Hu, Z.; Cen, L.; Zhang, X. Fabrication and Characterization of Collagen/PVA Dual-Layer Membranes for Periodontal Bone Regeneration. *Front. Bioeng. Biotechnol.* 2021, 9, 437.
220. Zhou, W.; Bai, T.; Wang, L.; Cheng, Y.; Xia, D.; Yu, S.; Zheng, Y. Biomimetic AgNPs antimicrobial Peptide/Silk Fibroin Coating for Infection-Trigger Antibacterial Capability and Enhanced Osseointegration. *Bioact. Mater.* 2022, 20, 64–80.
221. Zhuang, Y.; Lin, K.; Yu, H. Advance of Nano-Composite Electrospun Fibers in Periodontal Regeneration. *Front. Chem.* 2019, 7, 495.