

ЧАГАРОВ Артур Ахматович

**ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНО-КЛИНИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ
ПРИМЕНЕНИЯ ОТЕЧЕСТВЕННОГО КОЛЛАГЕНОВОГО
МАТРИКСА ДЛЯ УВЕЛИЧЕНИЯ ОБЪЕМА ПРИКРЕПЛЕННОЙ
ДЕСНЫ**

3.1.7. Стоматология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Работа выполнена на кафедре стоматологии общей практики и детской стоматологии в Федеральном государственном бюджетном общеобразовательном учреждении высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

Долгалев Александр Александрович - доктор медицинских наук, доцент

Официальные оппоненты:

Цициашвили Александр Михайлович - доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры пропедевтики хирургической стоматологии ФГБОУ ВО Московского государственного медико-стоматологического университета им. А. И. Евдокимова Минздрава России

Морозова Елена Анатольевна - доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры ортопедической стоматологии Института стоматологии им. Е.В. Боровского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «24» января 2024 г. в 13:00 часов на заседании диссертационного совета

С диссертацией можно ознакомиться в читальном зале УНИБЦ (Научная библиотека) ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» (117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6) и на сайте <https://www.rudn.ru/science/dissovet/dissertacionnye-sovety/pds-0300022>

Автореферат разослан « ____ » _____ 2023 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
кандидат медицинских наук, доцент
Константиновна

Макеева Мария

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

В клинической практике врача-стоматолога встречается большое количество пациентов с дефицитом мягких тканей полости рта, который прогрессирует с возрастом пациента. С момента диагностики дефицита прикрепленной слизистой полости рта необходимо проводить постоянную оценку размеров тканей для того, чтобы в дальнейшем оценить необходимость проведения мягкотканной пластики. (С. Bruckmann, G. Wimmer. *Gingival Recession: Clinical Examination and Diagnostics. Gingival Recession Management.* 2018). Ретроспективное исследование, основанное на 339 клинических случаях дентальной имплантации, показало, что отсутствие ороговевшей слизистой вокруг дентальных имплантатов, особенно в дистальных отделах, приводило к избыточному накоплению мягких отложений и развитию мукозита, что в конечном итоге приводит к развитию периимплантита. Следовательно, можно с уверенностью сказать, что достаточное количество периимплантной слизистой предотвращает накопление налета и атрофию мягких тканей, соответственно снижая риск возникновения воспалительных изменений в области имплантатов (С. Maiorana, L. Pivetti, F. Signorino, 2018).

На сегодняшний день хорошо исследованы методы аутотрансплантации для создания зоны кератинизированной десны. Донорским участком в большинстве случаев является слизистая области твердого неба. Различают полнослойные и расщепленные трансплантаты. Полнослойные трансплантаты состоят из надкостницы, жировой и соединительной ткани, а также эпителия. Расщепленные включают в себя все слои слизистой твердого неба и могут быть полностью эпителизированными, с эпителиальной полоской, и только соединительнотканными.

Применение свободных десневых трансплантатов считается наиболее надежными и эффективными методом пластики мягких тканей, несмотря на его

травматичность и не удовлетворяющий эстетическим требованиям результат (Грудянов А. И., Николаев А. В., 2016; Maiorana C, Beretta M, Pivetti L, Stoffella E, Grossi GB, Herford AS. Use of a collagen matrix as a substitute for free mucosal grafts in pre-prosthetic surgery: 1 year results from a clinical prospective study on 15 patients. *Open Dent J.* 2016;10:395–410).

За последние 20 лет были исследованы ксеногенные материалы из свиного коллагена в качестве замены свободных десневых трансплантатов. К настоящему времени рядом исследований было продемонстрировано и доказано, что коллагеновый матрикс надежен и сопоставим по получаемым результатам со свободным десневым трансплантатом как в области зубов, так и дентальных имплантатов. Также стоит отметить, что преимуществами при использовании коллагеновых материалов в мукогингивальной хирургии являются снижение инвазивности, за счет отсутствия донорского участка, и высокий эстетический результат (С. Maiorana, L. Pivetti, F. Signorino, 2018).

Степень разработанности темы исследования

Недавние систематические обзоры литературы показали, что применение аутооттрансплантатов мягких тканей полости рта показывают лучшие результаты с точки зрения процента восстановления области дефекта и долгосрочных результатов в отношении стабильности полученного результата (Cairo F (2017) *Periodontal plastic surgery of gingival recessions at single and multiple teeth. Periodontol* 2000 75(1):296–316).

Ряд авторов считает, что применение ксеногенных коллагеновых матриксов показывает схожие результаты с аутоотканями как гистологически, так и эстетически (Nevins M. et al., 2011; Lorenzo R. et al., 2012). В связи с этим в настоящее время существует большое количество исследований на тему применения коллагеновых матриксов в различных исполнениях и методиках в мукогингивальной хирургии. Широко используемыми зарубежными коллагеновыми матриксами являются Mucoderm (Botiss Dental Berlin, Berlin, Germany), Geistlich Mucograft (Switzerland), однако в доступной литературе мало

данных о проведении и результатах доклинических исследований материалов для направленной регенерации мягких тканей на основе ксеноколлагена отечественного производства. В диссертационных исследованиях Гарибян Э.А. и Ашурко И.П. описывается применение отечественного коллагенового матрикса «FibroMATRIX» при лечении рецессии в области зубов, и увеличении глубины преддверия полости рта. Но в этих работах отсутствуют данные о доклинических исследованиях отечественного коллагенового матрикса.

Цель исследования

Разработка и внедрение в клиническую практику отечественного коллагенового матрикса для увеличения объема прикрепленной десны и повышения эффективности лечения пациентов с дефицитом мягких тканей полости рта.

Задачи исследования:

1. Оценить цитотоксичность отечественного коллагенового матрикса в эксперименте на клеточных культурах.
2. Оценить биосовместимость отечественного коллагенового матрикса на основании гистологических исследований в условиях гетеротопической имплантации на животных.
3. Оценить эффективность применения отечественного коллагенового матрикса на основании гистологических исследований в условиях ортотопической имплантации на животных.
4. Провести сравнительную оценку применения отечественного коллагенового матрикса и свободного соединительнотканного трансплантата при увеличении объема прикрепленной десны.
5. Оценить клиническую эффективность и средний прирост прикреплённой десны в области имплантации отечественного коллагенового матрикса.

Научная новизна исследования:

Впервые в эксперименте исследован ответ клеточных культур на отечественный коллагеновый матрикс, он проявляется в отсутствии цитотоксического действия на клеточные популяции.

Впервые исследован ответ мягких тканей в условиях гетеротопической имплантации отечественного коллагенового матрикса, он заключается в отсутствии воспалительного процесса и процессах неоангиогенеза.

Впервые исследован ответ мягких тканей в условиях ортотопической имплантации отечественного коллагенового матрикса, он заключается в отсутствии воспалительного процесса и образовании оформленной соединительной ткани.

Впервые дана оценка клинической эффективности отечественного коллагенового матрикса при увеличении объема прикрепленной десны, прирост десны в области имплантации составил 1.2 ± 0.57 мм.

Обновлены практические рекомендации по использованию отечественного коллагенового матрикса для увеличения объема прикрепленной десны в стоматологической практике.

Теоретическая и практическая значимость работы

Проведена оценка цитотоксичности и получены новые данные об ответе клеточных популяции на образцы коллагеновых матриксов. Получены новые данные о тканевых ответах на имплантацию коллагеновых матриксов в эксперименте *in vivo* на гетеротопической и ортотопической моделях. Разработан и внедрен в клиническую практику отечественный коллагеновый матрикс для пластики мягких тканей. Клиническое исследование продемонстрировало, что применение отечественного коллагенового матрикса при увеличении объема прикрепленной десны сопоставимо по своей эффективности с аутоканями. Даны и расширены клинические рекомендации по применению отечественного коллагенового матрикса.

Методология и методы исследования

Исследование проводилось в соответствии с планом, определяющим структуру, последовательность и объем работ. На первом, экспериментальном этапе работы, были исследованы цитотоксичность и биосовместимость материалов в условиях *in vitro*. После чего были проведены исследования *in vivo*, где исследовались безопасность и эффективность коллагеновых матриц. Исследования проводились в соответствии с Директивой 2010/63/EU Европейского Парламента и Совета Европейского союза от 22 сентября 2010 г. по охране животных, используемых в научных целях и по результатам итогов заседания локального этического комитета Ставропольского государственного медицинского университета № 86 от 20.11.2019 года. Экспериментальные модели, разработанные в ходе исследования, отвечают всем этическим требованиям.

Работа проводилась в соответствии с принципами доказательной медицины.

Использовались лабораторные, морфологические, клинические, рентгенологические и статистические методы исследования.

Последним этапом работы стал анализ полученных результатов, их статистическая обработка и составление выводов.

Внедрение в практику результатов исследования

Описанные и предложенные методы увеличения объема прикрепленной десны внедрены в хирургическую практику в ООО «Северо-Кавказский медицинский учебно-методический центр. Полученные результаты включены в учебные планы и программы обучения на кафедре стоматологии общей практики и детской стоматологии СтГМУ, внедрены в курс преподавания на кафедре хирургической стоматологии и имплантологии ФУВ ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского» при подготовке клинических ординаторов по специальности «Стоматология хирургическая», аспирантов и врачей-стоматологов хирургов.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Отечественный коллагеновый матрикс является безопасным, нетоксичным и биосовместимым с клеточными тест-системами и тканями малых

и крупных лабораторных животных, что доказано в экспериментах *in vitro* и *in vivo*.

2. По данным экспериментов *in vivo* и клинических исследований было доказано, что коллагеновый матрикс отечественного производства действует как биоразлагаемый каркас для заселения собственных клеток пациента, вызывая тем самым процесс реваскуляризации и роста тканей в области имплантации.

3. Разработанные и дополненные клинические рекомендации позволяют достичь стабильных и прогнозируемых клинических результатов при применении отечественного коллагенового матрикса для увеличения объема прикрепленной десны.

4. Использование коллагенового матрикса является методом выбора при лечении пациентов с дефицитом объема слизистой полости рта.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Уровень достоверности результатов, полученных в ходе исследования, определяется достаточным объемом экспериментальных исследований, достаточным количеством клинических наблюдений, корректным формированием групп сравнения. Статистическая обработка полученных результатов проводилась современными методами статистического анализа.

Тема диссертации утверждена на заседании сотрудников кафедры стоматологии общей практики и детской стоматологии, на заседании проблемной комиссии, на заседании этического комитета, на заседании научно-координационного совета СтГМУ.

Основные результаты исследования доложены на III Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Фундаментальные основы регенеративной медицины и имплантологии» (Ставрополь, 2019), на IV Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Регенеративная медицина и имплантология» (Ставрополь, 2020), на XLV Всероссийской научно-практической конференции СТАР «Актуальные вопросы хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии» (Москва, 2021), на Научно-практической конференции «Инновации в стоматологии» (Москва, 2021),

на Симпозиуме «Актуальные вопросы современной стоматологии» (Ставрополь, 2022), на Симпозиуме «Актуальные аспекты стоматологии» (Буденновск, 2022).

Апробация диссертационной работы проведена на заседании кафедры стоматологии общей практики и детской стоматологии СтГМУ 29 августа 2022 года (Ставрополь, 2022) и на заседании кафедры челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» г. Москва 24 ноября 2022 года (Москва, 2022).

Публикации по теме диссертации

По теме исследования опубликовано 8 научных работ, в том числе 4 – в изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ для публикации результатов диссертационных исследований, 1 в журнале, индексируемом в международной базе данных (Scopus).

Личный вклад автора

Диссертантом определены основные идеи и дизайн исследования, проведен анализ современной литературы по теме диссертационной работы. Разработаны методологические и методические основы исследования, лично выполнен анализ первичной документации. Автором проведены хирургические операции по увеличению объема прикрепленной десны. Проведено участие в выполнении забора биоптатов у лабораторных животных для проведения гистологического исследования. Выполнена статистическая обработка данных. Сформулированы выводы и практические рекомендации.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена в соответствии с требованиями ГОСТ Р7.0.11-2011 на 132 страницах машинописного текста. Рукопись диссертации состоит из введения, обзора литературы, 5 глав собственных исследований, выводов, списка литературы. Работа иллюстрирована 75 рисунками, 20 таблицами. Библиографический список включает 137 источников, из них 53 отечественных и 84 зарубежных.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Объекты, материалы и методы экспериментального исследования

Объектами данного исследования выступили клеточные тест-системы, малые и крупные экспериментальные животные, такие как белые крысы и овцы, пациенты с информированным согласием на этапах клинических исследований. Материалами, которые подвергались исследованию, явились коллагеновые материалы российских и зарубежных производителей (Таблица 1).

Таблица 1 – Образцы материалов

Материалы	Код экспериментальных образцов	Характеристики
Коллагеновый матрикс «1»	O1	пористая поверхность
Коллагеновый матрикс «2»	O2	гладкая поверхность
Коллагеновый матрикс «3»	O3	без изменения поверхности
Коллагеновый матрикс «Mucograft»	K1	компактный и губчатый слой
Мембрана «bioPlate Barrier»	K2	гладкая поверхность
Кровяной сгусток	K3	-

Исследование клеточного ответа на образцы коллагеновых матриксов проводили на клеточных тест-системах, где исследовали цитотоксичность экспериментальных образцов, пролиферативную активность и динамику численности клеточных популяций.

За прототип предоставленных опытных образцов была взята барьерная мембрана «bioPLATE Barrier» (Кардиоплант), разработанная и предложенная 2017 году. Эффективность и безопасность мембраны была доказана ранее в диссертационном исследовании Бойко Е.М. в 2019 году. Для разработки нового материала индустриальным партнером были внесены конструктивные и производственные изменения в технологию изготовления коллагеновой мембраны. На сырье производилось физико-химическое воздействие, что позволяло увеличить пористость материала, далее следовал этап мягкой обработки сшивающим агентом для стабилизации матрицы (Таблица 2).

Таблица 2 – Технологическая схема производства

Этап процесса	Основная задача этапа
Механическая чистка сырья	Предварительная очистка сырья ксеногенного происхождения
Химико-биологическая обработка	Этап необходим для повышения биосовместимости материала за счет снижения его видоспецифичности. Происходит разрушение и удаление клеточных элементов и их компонентов – основных факторов иммуногенности
Физико-химическое воздействие	Метод позволяет кратно увеличить пористость сырья. Это позволяет увеличить объем биологического материала
Мягкая обработка сшивающим агентом	Позволяет стабилизировать матрикс после обработки и после имплантации сохранять объем
Лиофильная сушка	Консервация биоматериала
Стерилизация	Стерилизация готового изделия

Это послужило обоснованием для необходимости проведения доклинических и клинических исследований уже нового продукта. Полученный

коллагеновый матрикс представляет собой децеллюляризованную, подвергнутую лиофилизации, двухслойную объемную коллагеновую губку на основе соединительной ткани ксеногенного происхождения.

Коллагеновый матрикс Mucograft (Geistlich) является материалом с наибольшим количеством проведенных исследований, написанных научных статей и доказательной клинической базой. Матрикс представляет собой плотный двухслойный материал белого цвета, размерами 15x20 и 20x30 мм, в состав которого входит свиной коллаген I и II типа. Состоит из поверхностной компактной структуры, каркас которой защищает область имплантации от механических и бактериальных повреждений. Внутренний губчатый слой придает материалу объем, а пористая структура возможность колонизации клетками пациента.

По результатам исследований *in vitro* изучение клеточных популяций, культивируемых на опытном образце O1, показало отсутствие цитотоксичности на протяжении более длительного времени, была продемонстрирована наибольшая митотическая активность, а подсчет динамики численности клеточных популяций продемонстрировал, что материал не замедляет ее прирост. Это послужило основанием для использования образца O1 в экспериментах на животных (рис.1). В качестве контроля была использована барьерная мембрана «bioPLATE Barrier (ООО «Кардиоплант»)), которая является прототипом опытного образца коллагенового матрикса. Ее эффективность и безопасность была доказана доклиническими и клиническими исследованиями ранее.

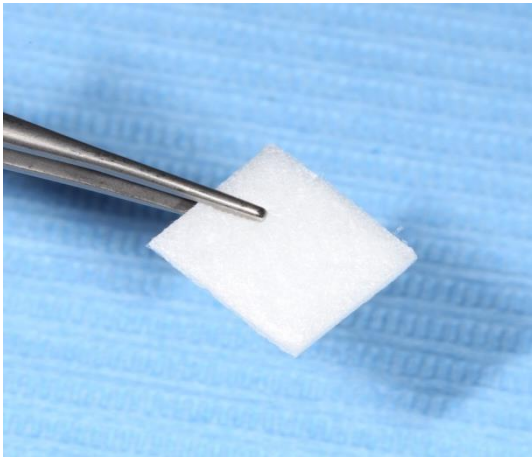


Рисунок 1 – Образец опытной группы O1



Рисунок 2 – Образец контрольной группы K2

Образец контроля (K2) представляет собой двухслойную коллагеновую мембрану, сырьем для изготовления, которой является ксеноперикард (рис.2). В процессе производства не используются стабилизирующие сшивающие агенты, за счет этого мембрана приобретает эластические свойства и обладает ускоренным сроком биорезорбции. Консервация изделия происходит при помощи лиофильной сушки.

Для оценки биосовместимости коллагеновых матриц была использована схема гетеротопической имплантации на малых лабораторных животных. Имплантацию проводили согласно ГОСТ ISO 10993-6-2011 путем подкожной закладки материалов. Имплантации подвергались образцы материалов размерами 10×10 мм, которые были помещены в физиологический раствор не менее чем на 5 минут перед проведением операции.

Ортотопическая модель имплантации использовалась для исследования эффективности опытного образца коллагенового матрикса. При проведении ортотопической имплантации был использован принцип «разделенного рта», где правая половина челюсти является контрольной, а левая - экспериментальной, также для проведения контроля и оценки локального действия коллагеновых матриц на окружающие ткани после имплантации, использована модель имплантации согласно ГОСТ ISO 10993-6-2011. Исследование проводилось на крупных лабораторных животных-овцах.

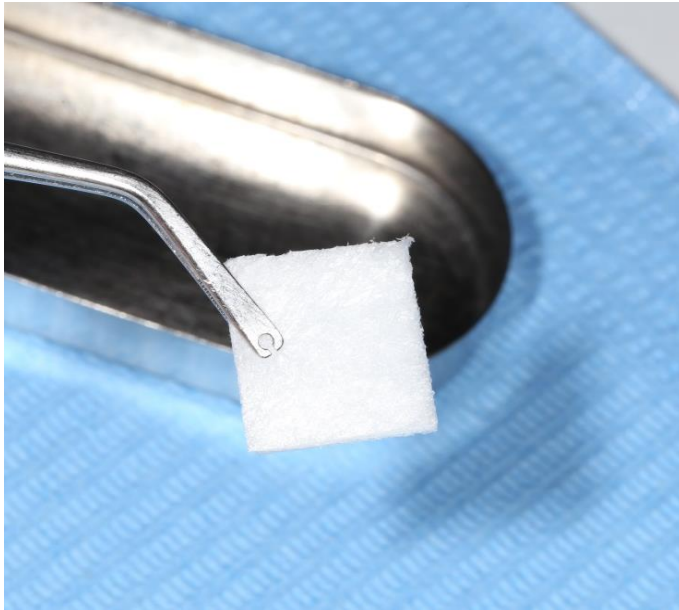
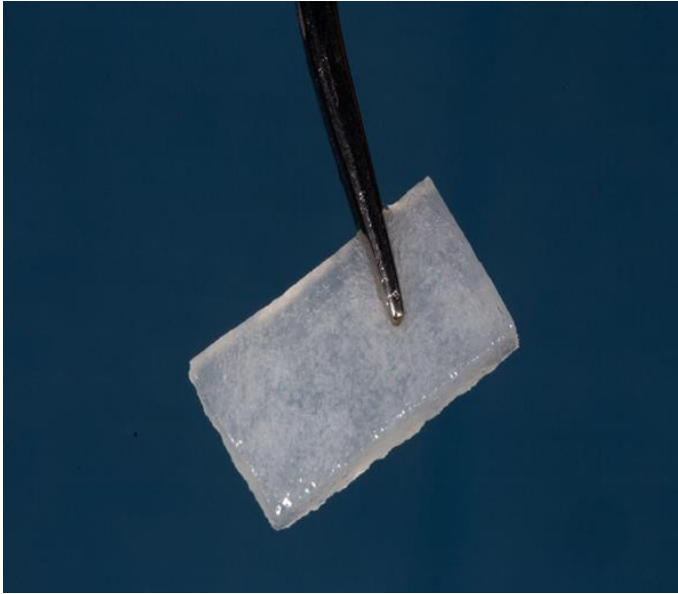


Рисунок 3 – Образец контрольной группы
К1

Контролями в эксперименте на крупных лабораторных животных послужил сформированный кровяной сгусток (К3) и коллагеновый матрикс Mucograft (Geistlich) (К1), представляющий собой губчатое двухслойное изделие на основе коллагена (рис. 3)

В качестве опытного образца выступил коллагеновый матрикс производства ООО «Кардиоплант». Так как именно это изделие в условиях гетеротопической модели имплантации показало высокую биосовместимость, отсутствие воспалительных реакции и осложнений в области имплантации. Полученные данные послужили основанием для применения опытного образца коллагенового матрикса в модели ортотопической имплантации (рис.4).



**Рисунок 4 – Опытный образец
коллагенового матрикса О1**

После выведения животных из эксперимента, проводили забор тканей для морфологических методов исследования с помощью скальпеля. Образцы подвергались макроскопическому описанию и микроскопическому (гистологическому) исследованию для сравнения степени резорбции и биоинтеграции (КП66-2017).

Объекты, материалы и методы клинического применения отечественного коллагенового матрикса

Целью проведения оценки результатов применения коллагенового матрикса «FibroMATRIX» явилось исследование эффективности операций по увеличению объема прикрепленной десны в сравнении с использованием аутоканей. Пациенты были проинформированы о методах хирургического вмешательства, возможных осложнениях и характере послеоперационного периода. При наличии письменного согласия на хирургическое вмешательство пациент включался в исследование.

Для точного сравнения и оценки эффективности результатов увеличения объема прикрепленной десны использовалось внутриротовое сканирование, с помощью которого проводилось измерение толщины прикрепленной десны исходной и конечной ситуаций.

В клиническую часть исследования вошло 108 пациентов, из них 44 мужчин (40,7 %) и 64 женщин (59,3%).

Пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от метода проведения операции по увеличению объёма кератинизированной десны. Получение метода лечения пациентов было случайным для каждого из исследуемых. В I группе было 65 человек (60,2%), у которых применялся свободный соединительнотканый трансплантат, во II группе был применен коллагеновый матрикс «FibroMATRIX» у 43 человек (39,8%) (рис.5).

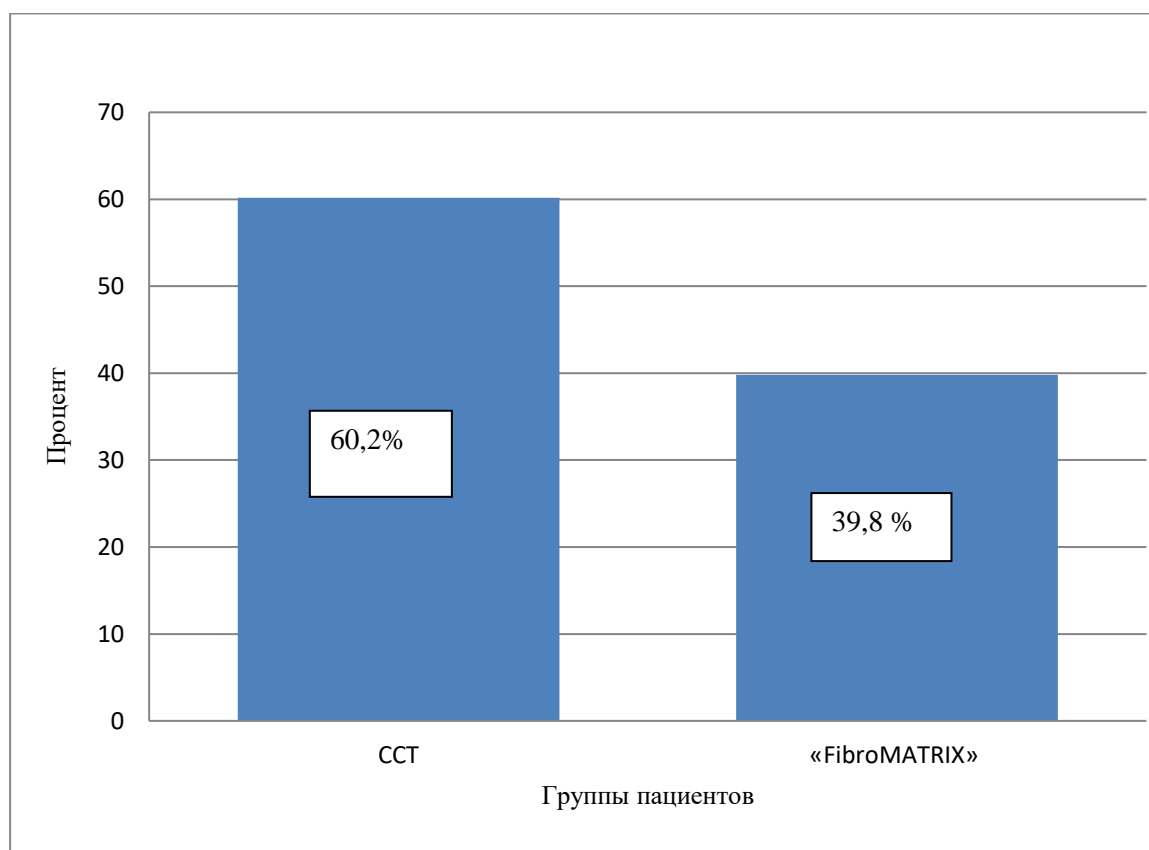


Рисунок 5 – распределение пациентов по методике проведенной операции

Для оценки болевого синдрома после проведения операционного вмешательства была использована визуальная 10-бальная шкала оценки боли. Фиксация данных проходила на 7, 14 и 30 сутки в обеих группах. Приходя на прием, пациенты субъективно оценивали выраженность болевого синдрома от 0 до 10, необходимо было отметить интенсивность боли на данный момент (рис. 6).



Рисунок 6 – Шкала оценки боли

Показатель 0 - «нет боли», от 1-2 баллов – «слабая боль», 3-4 баллов – «умеренная боль», 5-6 баллов – «сильная боль», 7-8 баллов – «очень сильная боль», 9-10 баллов – «нестерпимая боль».

Качество жизни и состояние пациентов после хирургического вмешательства оценивалось по опроснику «ОНП-14» перед проведением операционного вмешательства, спустя 7, 14 и 60 дней после проведения операции. Опросник может применяться у всех возрастных групп и при любых состояниях полости рта. Перевод на русский язык и валидация данного опросника была представлена в работе авторов Барер Г.М., Гуревич К.Г., Смирнягина В.В., Фабрикант Е.Г..

Результаты экспериментальных исследований

Результаты гистологического исследования образцов тканей животных, где реализовывалась гетеротопическая модель имплантации коллагенового матрикса, показали, что в местах имплантации отсутствовал воспалительный процесс, процессы неоангиогенеза были выражены, определялась полная биоинтеграция между волокнами образцами.

Гистологическое исследование образцов тканей, где реализовывалась ортотопическая модель имплантации коллагенового матрикса, показало что области имплантации были представлены преимущественно оформленной соединительной тканью, без признаков воспаления, также определялись множественные новообразованные сосуды в области имплантации. Полученные данные дали основание к проведению клинических испытаний отечественного коллагенового матрикса.

Результаты клинических исследований

Проанализированные анкеты интенсивности болевого синдрома на 7 сутки после операционного вмешательства пациентов I группы, где для пластики мягких тканей использовали ССТ, показали следующие результаты – 5.9 ± 1.21 баллов, во II группе, где был применен отечественный коллагеновый матрикс, 3.06 ± 0.97 баллов, что соответствует результатам «сильная боль» и «умеренная боль» соответственно. На 14 сутки обе группы пациентов отмечали значительное снижение интенсивности болевых ощущений, средние значения в I группе составили 1.4 ± 0.74 баллов, во II группе 1.25 ± 0.77 баллов, что в обоих случаях соответствует результату «слабая боль», и свидетельствует, что пациенты испытывали незначительный дискомфорт. На 30 сутки пациенты обеих групп не отмечали болевых ощущений (рис.7).

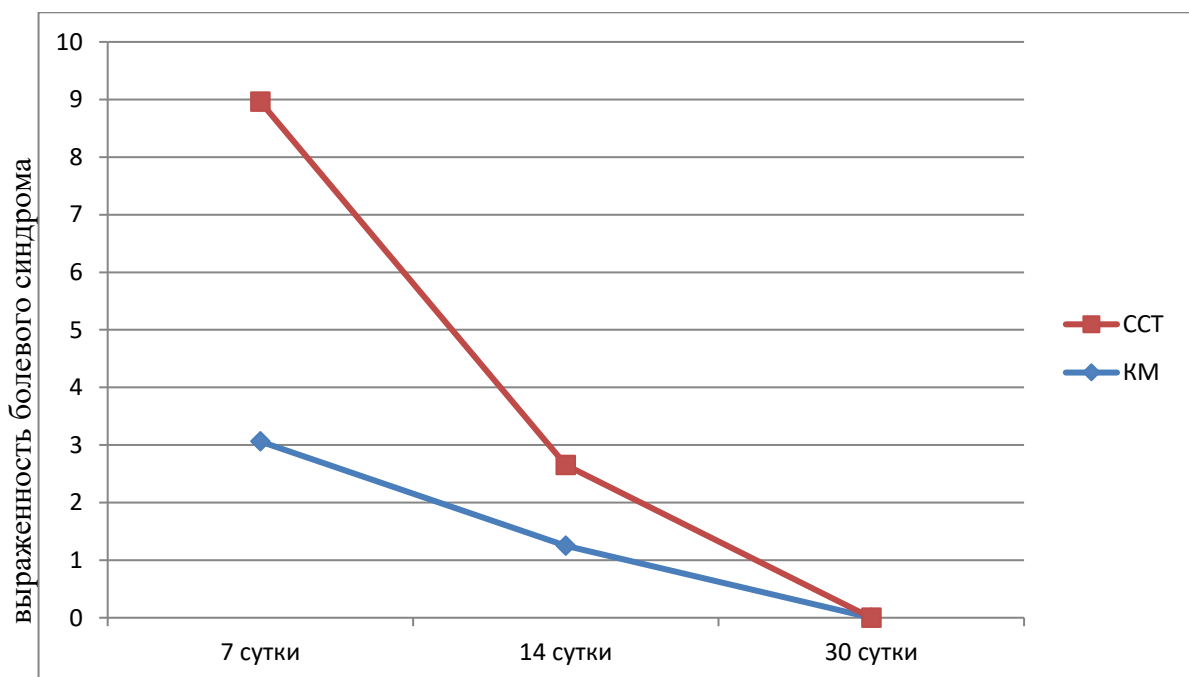


Рисунок 7 – оценка интенсивности болевого синдрома

При сравнении результатов качества жизни пациентов обеих групп можно сделать вывод, что показатели в I группе, где применялся ССТ, связано с формированием второй хирургической зоны вмешательства в области мягких тканей твёрдого неба и бугра верхней челюсти, которая отсутствовала во II группе (рис.8).

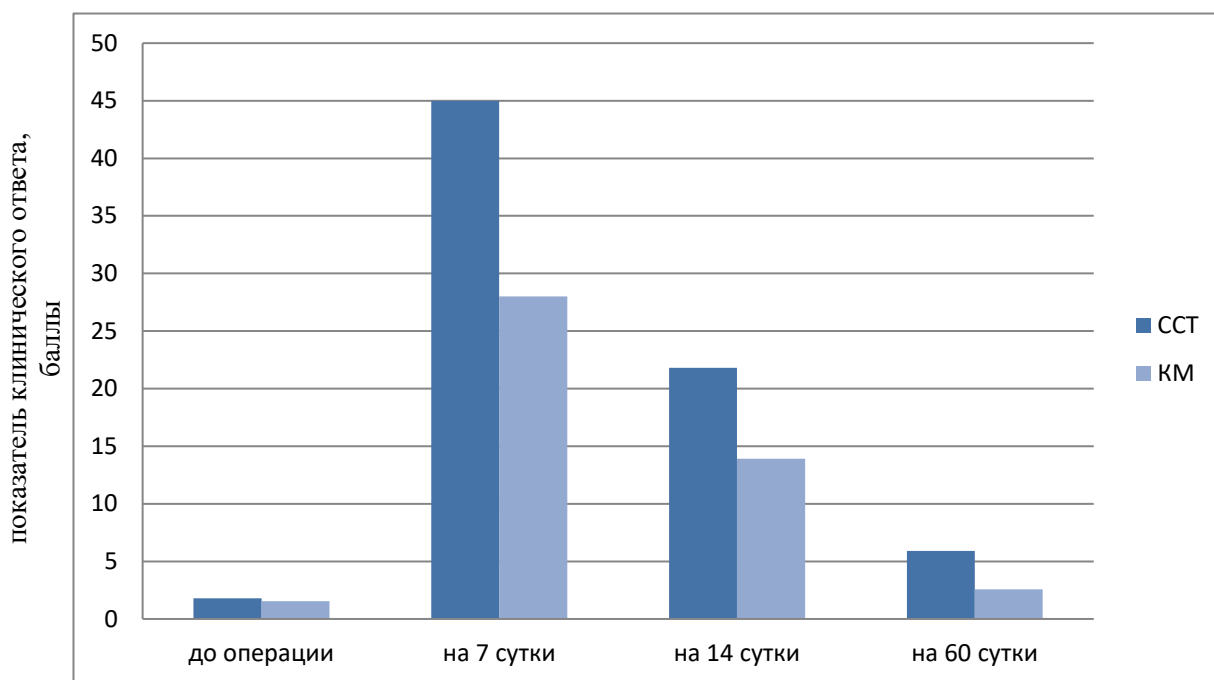


Рисунок 8 – показатель качества жизни на 7 сутки после хирургического вмешательства

Полученные данные измерения толщины прикрепленной десны пациентов обеих групп свидетельствует, что применение коллагенового матрикса «FibroMATRIX» в качестве метода увеличения объема прикрепленной десны демонстрирует схожие результаты прироста объема мягких тканей полости рта с методом использования аутогенных трансплантатов, а именно свободного соединительнотканного трансплантата.

ВЫВОДЫ

1. По результатам данных исследований образцов отечественного коллагенового матрикса на клеточных тест-системах установлено, что исследуемые образцы не обладали цитотоксическим эффектом по отношению к клеточным популяциям спустя 48 и 72 часа;
2. При исследовании результатов гетеротопической модели имплантации опытного образца выявлено: отсутствие воспалительного процесса; полная биоинтеграция на всю толщю образца; выраженные

процессы ангиогенеза, что доказывает биосовместимость отечественного коллагенового матрикса с тканями организма лабораторного животного;

3. При исследовании результатов ортотопической модели имплантации отечественного коллагенового матрикса было выявлено, что области имплантации были представлены преимущественно оформленной соединительной тканью, без признаков воспаления, также определялись множественные новообразованные сосуды, что свидетельствует об эффективности отечественного коллагенового матрикса;

4. Применение отечественного коллагенового матрикса делает методы увеличения объема прикреплённой десны менее травматичными и болезненными в сравнении с использованием аутогенных тканей, что отражается в снижении болевого синдрома и в улучшении показателей качества жизни пациентов;

5. Средний прирост толщины прикреплённой десны в области применения ССТ составил $1,3 \pm 0,85$ мм, в области имплантации отечественного коллагенового матрикса в среднем объем мягких тканей увеличился на $1,2 \pm 0,57$ мм, что свидетельствует об эффективности матрикса, сравнимой с эффективностью ССТ.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Метод использования отечественного коллагенового матрикса может являться альтернативой применению свободного соединительнотканного трансплантата при увеличении объема прикреплённой десны;

2. Пациентам с выраженной ноцицептивной чувствительностью рекомендовано применение отечественного коллагенового матрикса в качестве материала при проведении мягкотканной пластики полости, во

избежание создания дополнительной раневой зоны и уменьшения сроков реабилитации;

3. При проведении пластики мягких тканей с помощью отечественного коллагенового матрикса следует расщепить слизисто-надкостничный лоскут и имплантировать матрикс в сформированный карман, зафиксировав материал резорбируемым шовным материалом.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

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

1. Чагаров А.А. Исследование биосовместимости материала на основе подслизистой оболочки тонкой кишки в тестах *in vitro* и *in vivo* /А.А. Долгалев, А.А. Венедиктов, Д.В. Бобрышев, А.Д. Кручинина, А.А. Чагаров, Я.В. Евстратова, А.И. Звягина, К.С. Краснов, И.С. Фадеева, Г.А. Айрапетов// Гены и клетки.- Т.ХIV.-2019.-№2.- С.47-51 DOI: 10.23868/201906018

Публикации в изданиях, рекомендованных Перечнями РУДН/ВАК

2. Чагаров А.А. Метод направленной тканевой регенерации для увеличения площади прикрепленной слизистой полости рта. / Долгалев А.А., Брусницын Д.А., Чагаров А.А. // Пародонтология, №4, 2017, С.73-76.

3. Чагаров А.А. Экспериментально-клиническое исследование функционального действия коллагенового 3D-матрикса/ А.А.Долгалев, М.А.Амхадова, В.А.Зеленский, А.А.Чагаров, Ю.А.Глумскова, А.А.Венедиктов, С.Г.Ивашкевич//Пародонтология.2020.-25(3).-С.238-244. doi.org/10.33925/1683-3759-2020-25-3-238-244

4. Чагаров А.А. Локализация эпюлиса в области имплантатов. Клинический / В.И.Зеленский, А.А.Долгалев, Р.Д.Юсупов, А.А.Чагаров, Х.Р.Юсупов, Н.Л.Лежава // Медицинский алфавит. 2021.- №12 (464). - С.38-41. DOI: 10.33667/2078-5631-2021-12-38-41.

5. Чагаров А.А. Перспективы применения коллагенсодержащих матриц в направленной тканевой регенерации. Обзор литературы / Е.М.Бойко, А.А.Долгалев, Д.В.Стоматов, С.Г.Ивашкевич Арт.А.Чагаров, М.Г.Мусаев, У.Б.Эдишерашвили. Н.Г.Габриелян// Медицинский алфавит. 2021.- №24 (476). - С.9-13-41. DOI: 10.33667/2078–5631–2021–24–9–13.

Публикации в других изданиях

6. Чагаров А.А., Изучение трехмерных коллагеновых матриц для направленной регенерации мягких тканей в условиях *in-vitro* / Долгалев А.А., Дмитриенко А.В. // Современные методы диагностики, лечения и профилактики стоматологических заболеваний. Сборник научных работ (под редакцией д.м.н., профессора В.А. Зеленского) - Ставрополь. Изд- во СтГМУ, 2018. С.265-266.

7. Чагаров А.А. Разработка и клиническое исследование нового материала для тканевой инженерии на основе внеклеточного коллагенового матрикса /А.А.Долгалев //Сб. научн. тр. /Биотехнология: взгляд в будущее: Материалы IV междунар. науч.-практ. конф.. – Ставрополь : Изд-во СтГМУ, 2018. – С. 106-109.

8. Чагаров А.А. Изучение функционального действия коллагенового матрикса на модели "*in vivo*" методом ортотопической имплантации /Долгалев, А. А., Айрапетян А. А. // Материалы Всероссийской научной конференции "Современные проблемы гистологии и патологии скелетных тканей", Рязань, 05–06 октября 2018 года / Под ред. Р.В. Деева. – Рязань: Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, 2018. – С. 50-52. – EDN YMFJKV.

Чагаров Артур Ахматович
Россия

**Экспериментально-клиническое обоснование применения отечественного
коллагенового матрикса для увеличения объема прикрепленной десны**

В данной исследовательской работе проведен лабораторно-клинический анализ нового отечественного коллагенового матрикса.

Полученные результаты, подтвердили безопасность и эффективность применения отечественного коллагенового матрикса для увеличения объема прикрепленной десны в области зубов и имплантатов. В экспериментах *in vitro* и *in vivo* были исследованы цитотоксичность, биосовместимость и эффективность применения отечественного коллагенового матрикса.

Применение отечественного коллагенового матрикса может являться альтернативой использованию аутоканей при увеличении объема прикрепленной десны.

Chagarov Artur Akhmatovich
Russia

Experimental-clinical justification of using domestic collagen matrix for increasing the volume of attached gingiva

This research work involves a laboratory-clinical analysis of a new domestic collagen matrix.

The obtained results confirm the safety and effectiveness of using a domestic collagen matrix for increasing the volume of attached gingiva in the area of teeth and implants. Cytotoxicity, biocompatibility, and the effectiveness of using the domestic collagen matrix were studied in *in vitro* and *in vivo* experiments.

The use of a domestic collagen matrix can be an alternative to the use of autogenous tissues for increasing the volume of attached gingiva.