


ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«РОССИЙСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ДРУЖБЫ НАРОДОВ»

На правах рукописи



Гарунов Муса Магомедович

**Ремоделирование периимплантной зоны челюстной кости при дентальной
имплантации (клинико-экспериментальное исследование)**

3.1.7. Стоматология

Диссертация

на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор
Григорьянц Леон Андроникович

Москва – 2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение.....	4
Глава 1. Особенности остеоинтеграции дентальных имплантатов в условиях использования биологически совместимых остеопластических материалов для ремоделирования костной ткани челюстных костей.....	16
1.1. Особенности остеоинтеграции внутрикостного дентального имплантата ..	16
1.2. Современные возможности по улучшению остеоинтеграции дентального имплантата в костной ткани.....	21
1.3. Этиопатогенез периимплантита, как основной причины потери костной ткани, окружающей дентальный имплантат	26
1.4. Особенности ремоделирования костной ткани челюстных костей биологически совместимыми материалами	32
1.5. Особенности применения остеопластических материалов и препаратов гиалуроновой кислоты в стоматологии.....	37
Глава 2. Материалы и методы исследования	41
2.1. Общая характеристика проведенных исследований	41
2.2. Краткая характеристика объектов и субъектов исследования	43
2.3. Материалы и методы экспериментальной части исследования.....	44
2.4. Материалы и методы лабораторной части исследования.....	47
2.5. Материалы и методы клинической части исследования	49
2.6. Материалы и методы рентгенологического исследования.....	53
2.7. Материалы и методы статической обработки данных	56
Глава 3. Ремоделирование периимплантной зоны челюстной кости в эксперименте на животных	58
3.1. Гистологические, иммуногистохимические и биохимические показатели остеогенеза и резорбции костной ткани челюстной кости на модели периимплантита.....	59
3.1.1. Результаты исследования в контрольной группе.....	59
3.1.2. Результаты исследования в основной группе.....	65

Глава 4. Результаты клинических исследований	81
4.1. Клиническая характеристика групп наблюдения	81
4.2. Комплексная оценка состояния мягких тканей полости рта до и после операции по ремоделированию периимплантной зоны.	87
4.3. Рентгенологическая оценка состояния костной ткани до и после операции по ремоделированию периимплантной зоны	94
4.4. Результаты оценки стабильности имплантатов до и после операции по ремоделированию периимплантной зоны	105
4.5. Биохимические показатели резорбции и образования костной ткани в месте установки имплантатов у пациентов групп исследования.....	108
4.6. Результаты регрессионного анализа связи резорбции периимплантной зоны с коэффициентом стабильности дентального имплантата (ксди), активностью эластазы, щелочной фосфатазы и плотностью костной ткани в зоне имплантации	113
Глава 5. Обсуждение результатов исследования.....	115
Выводы	131
Практические рекомендации.....	133
Список сокращений и условных обозначений.....	134
Список литературы	135

Введение

Актуальность темы исследования

Дентальная имплантация, как метод создания надежной опоры для протезирования у пациентов с различными видами адентии, сегодня составляет неотъемлемую часть клинической практики врача-стоматолога (С.В.Мельник, 2015; А.В.Гуськов, 2017; С.Ю.Иванов, 2019; W.Zhang, 2016). Крайне важным является точное и взвешенное планирование хирургического этапа дентальной имплантации, особенно на фоне справедливых требований к уменьшению инвазивности и агрессивности имплантологических вмешательств, а также максимального использования уже имеющегося объема костной ткани (Л.А.Григорьянц, 2009, 2017; N.Donos, 2019). В этой связи врач обязан учитывать не только факторы, связанные с объемом нативной кости, но и структурно-функциональное состояние костной ткани в месте предстоящей имплантации (Г.А.Гребнев, 2015; А.С.Григорьян, 2015; М.В.Столяров, 2016; Ю.А.Сергеев, 2018; V.Ealba, 2017).

Известно, что результат остеоинтеграции имплантата в костной ткани челюсти определяется не только локальными факторами соблюдения протокола хирургического и ортопедического этапов дентальной имплантации (А.А.Кулаков с соавт., 2018), но и особенностями структуры и метаболизма всего скелета (У.С.Waal, 2016). В связи с ростом распространенности системных метаболических нарушений костной ткани проблема определения прогноза выживания дентального имплантата после его установки в каждом конкретном клиническом случае, приобретает особую актуальность (Н.М.Хелминская, 2018; Ya.Takeda, 2018). При установке дентального имплантата на фоне структурно-функциональных нарушений костной ткани существенно возрастает вероятность возникновения осложнений. При воспалении периимплантных тканей резорбции подвергается не только окружающая дентальный имплантат кость, но и подлежащие костные структуры, включая кортикальную пластинку челюсти (Е.И.Семенов, 2017; С.П.Рубникович, 2018, С.В. Сирак 2020). В конечном итоге

развивающийся периимплантит становится причиной полной потери имплантата, а с ним, и всей ортопедической конструкции.

Степень разработанности темы исследования

Применение дентальных имплантатов для поддержки протезной реабилитации больных показало весьма удовлетворительные результаты в отношении восстановления функции и эстетики пациента, а также в плане долгосрочной выживаемости. Однако зубные имплантаты могут потерять опорную кость, даже в случае успешной остеоинтеграции (С.В.Аверьянов, 2017). Периимплантит по-прежнему является одной из основных причин потери имплантата (А.В.Архипов, 2016; М.Мadi, 2016). Для купирования осложнений, возникающих в периимплантных тканях в различные сроки после имплантации и устранения явлений резорбтивного характера, для возвращения механической стабильности установленным дентальным имплантатам, используют противовоспалительные препараты, стимуляторы остеогенеза и биоматериалы (М.С.Тодер, 2017; V.Fusco, 2019). Цель используемых в хирургической стоматологии биоматериалов – улучшить и, по возможности, ускорить образование костной ткани с помощью эффекта тента, уменьшения объема полости, остеокондуктивного эффекта, стимуляции и регенерации (Н.Г.Рамазанов, 2016; С.В.Тарасенко, 2017; Т.В.Брайловская, 2019). Немедленное образование остеоидных связей между имплантатом и костью пациента придают комплексу имплантат-кость стабильность и механическую прочность (В.А.Загорский, 2016; D.Carmagnola, 2018).

Все это образование новой костной ткани вокруг дентального имплантата, обновление её губчатого слоя, которое протекает как после повреждений, так и самопроизвольно с некоторой периодичностью (И.Я.Бозо, 2018). В имплантологии этот процесс неразрывно связан с условиями установки конструкций и прикладываемой после их приживления нагрузкой. Процесс ремоделирования принято считать одним из механизмов приспособления тканей организма к нагрузкам (С.В. Сирак 2011, Ю.В.Ефимов, 2016; М.С.Горобец, 2017;

G.Armento, 2018). Процесс ремоделирования кости является собой последовательную резорбцию (уменьшение объёма, растворение) костной ткани с образованием новой прочной костной матрицы на месте пустот (T.Yoshino, 2015). Активация действия остеокластов при отсутствии воспалений, генетических, эндокринных и других патологий происходит за счёт действия специфических веществ, которые запускают процесс обновления костной ткани (В.Н.Олесов, 2016; А.С.Панкратов, 2018).

При вживлении дентального имплантата в губчатую или кортикальную кость процессы моделирования запускаются воспалением, которое стимулирует расщепление костной ткани (А.В.Блинова, 2018). После удаления зуба скорость резорбции альвеолярного гребня значительно превышает скорость образования новой опорной ткани за счёт работы остеобластов (H.Tada, 2018). С целью ускорения процесса ремоделирования и сохранения объёма кости многие стоматологи рекомендуют заполнять образовавшуюся лунку специальным остеогенным биоматериалом (Е.М. Юрьев, 2017; Р.М.Нуритдинов, 2017; А.И.Ушаков, 2017; А.А.Черниченко, 2018; S.Nakamura, 2019, С.В. Сирак 2020).

Сегодня по-прежнему актуальными с точки зрения обеспечения прочностных свойств и повышения биоактивности клеток периимплантной зоны, представляются исследования в направлении создания биodeградируемых минерал-полимерных композитов с использованием мелкодисперсных порошкообразных фосфатов кальция – гидроксиапатита и трикальцийфосфата (Н.А.Мальшева, 2014; И.В.Майбородин, 2018). Следующим шагом по дальнейшему улучшению биомеханических характеристик названных минерал-полимерных композитов является поиск и разработка методов увеличения адгезии, а в идеале образования химических связей между поверхностью микрочастиц ГАП и ТКФ и полимерной матрицей (А.Н.Гурин, 2016; Ю.А.Гиоева, 2017; Д.Э.Багаев, 2018). При этом композит должен представлять собой единый, цельный материал, а не механическую смесь разнородных по своим физико-химическим свойствам компонентов (И.К.Луцкая, 2016; В.С.Кузнецова, 2017; T.Karring, 2017). Этот эффект может быть достигнут за счет радиационной,

плазменной или химической активации как на поверхности ГАП и ТКФ, так и самого имплантата, а также использования для модификации поверхностно-активных соединений, играющих роль протеинов, обеспечивающих связь между минеральной матрицей и коллагеновыми волокнами в натуральной кости (В.В.Богатов, 2017; R.Schneider, 2018). Сегодня в литературе встречаются описание подобных эффектов, воспроизводимых лишь в лабораторных условиях. Имеется ряд сообщений о высоком потенциале гиалуроновой кислоты в роли связующего компонента для микрочастиц ГАП и ТКФ для предотвращения смещения остеопластического материала и сохранения стабильности объема (К.А.Воробьев, 2019; Y.Oikawa, 2018).

Кроме этого, гиалуроновая кислота может выполнять функцию своеобразной биологической мембраны, обеспечивающей регенерацию аугментата, особенно при операциях в челюстно-лицевой области (А.А.Булкин, 2017; В.Е.Вовк, 2017). Вместе с этим, нет достоверных данных об эффективности совместного применения ГАП и ТКФ с гиалуроновой кислотой при ремоделировании периимплантной зоны челюстной кости, отсутствуют сведения о скорости новообразования костной ткани и связи частиц гранулята с морфологическими и биохимическими свойствами костной ткани, что пока не позволяет более широко применять данную методику в клинической практике.

Цель исследования

Повышение эффективности дентальной имплантации за счет ремоделирования периимплантной зоны челюстной кости с использованием гидроксиапатита и β -трикальцийфосфата, модифицированных гиалуроновой кислотой.

Задачи исследования

1. Разработать модели периимплантата для исследования процессов резорбции и репаративного остеогенеза костной ткани в эксперименте на животных.

2. В эксперименте на модели периимплантита оценить степень интенсивности репаративной регенерации кости в периимплантной зоне при использовании гидроксиапатита и трикальцийфосфата, модифицированных гиалуроновой кислотой.

3. С помощью регрессионного анализа проанализировать связь интенсивности репаративной регенерации кости, активности эластазы и щелочной фосфатазы с плотностью костной ткани в зоне имплантации и коэффициентом стабильности дентального имплантата.

4. Исследовать биохимические показатели резорбции и остеогенеза в периимплантной зоне, определить стабильность дентальных имплантатов в ближайшем и отдаленном периодах после ремоделирования костной ткани.

5. Оценить клиническую эффективность применения гидроксиапатита и трикальцийфосфата, модифицированных гиалуроновой кислотой в лечении пациентов с периимплантатами, дать рентгенологическую оценку плотности костной ткани, определить эффективность регенерации на основании срока функционирования имплантатов в зоне ремоделирования.

Научная новизна полученных результатов

Впервые в эксперименте на крупных животных исследованы особенности регенерации костной ткани при использовании гидроксиапатита и трикальцийфосфата, модифицированных гиалуроновой кислотой на модели периимплантита.

Впервые в эксперименте получены новые данные о биосовместимости исследуемых остеопластических материалов, связывании факторов роста, агрегации тромбоцитов, остеобластов и остеокластов, сроках ремоделирования костной ткани, стимуляции репарации костного дефекта.

Впервые при иммуногистохимическом исследовании обнаружена последовательность экспрессии маркеров: CD34⁺, Ki67⁺, EMA⁺ и NSE⁺, характеризующая воздействие гидроксиапатита и трикальцийфосфата на метаболические процессы в формирующейся кости.

Впервые получены данные о стимулирующем влиянии гиалуроновой кислоты на репаративные процессы за счет активации прогениторных мезенхимальных клеток из тканей периоста и специфической нейроэндокринной дифференцировки клеток нейроэктодермального происхождения, что свидетельствует об интенсификации процессов нео- и ангиогенеза в зоне ремоделирования костной ткани.

Впервые в эксперименте исследована активность биохимических ферментов-маркеров остеогенеза и резорбции в костной ткани, непосредственно прилегающей к внутрикостной части имплантата.

Впервые получены данные о рентгенологических и патоморфологических особенностях интеграции внутрикостного имплантата и заживления раны в челюстной кости животного на модели периимплантата и расширено представление о ходе этих процессов в костной ткани.

Впервые изучена клиническая активность биохимических маркеров резорбции и остеогенеза в гомогенатах костной ткани из периимплантной зоны. Установлено, что ремоделирование дефектов периимплантной зоны с помощью гидроксиапатита и трикальцийфосфата, модифицированных гиалуроновой кислотой способствует ангиогенезу, ускорению миграции и адгезии к поверхности гранул стромальных стволовых клеток костного мозга, их более ранней дифференцировке в остеобласты и оптимизации репаративного остеогенеза.

Определена корреляционная связь резорбтивных изменений костной ткани вокруг имплантата после ремоделирования с использованием гидроксиапатита и трикальцийфосфата, модифицированных гиалуроновой кислотой с показателями маркеров остеогенеза, определенными до ремоделирования с коэффициентом стабильности дентального имплантата и плотностью костной ткани, определяемой по данным конусно-лучевой томографии.

Теоретическая и практическая значимость работы

Разработан алгоритм прогнозирования интенсивности восстановления костной ткани вокруг внутрикостного имплантата после ремоделирования дефектов периимплантной зоны с помощью гидроксиапатита и трикальцийфосфата, модифицированных гиалуроновой кислотой, в основе которого лежит статистически подтвержденная корреляционная связь этого процесса с биохимическими маркерами резорбции и остеогенеза, коэффициентом стабильности дентального имплантата и плотностью костной ткани в зоне имплантации по данным компьютерной томографии.

Разработанный алгоритм даст возможность при установке имплантата вовремя определить повышенный риск потери костной ткани в его маргинальной зоне и при необходимости скорректировать методику его установки или использовать альтернативный план лечения.

Предложенные методы ремоделирования периимплантной зоны с использованием недорогих и доступных остеопластических материалов, позволят значительно улучшить качество стоматологической помощи, расширит возможности практического врача в выборе способа лечения и материалов для его осуществления со значительным экономическим эффектом.

Разработаны практические рекомендации, в которых изложены оптимальные варианты оперативного вмешательства с целью повышения эффективности дентальной имплантации за счет ремоделирования периимплантной зоны челюстной кости с использованием гидроксиапатита и β -трикальцийфосфата, модифицированных гиалуроновой кислотой с учетом морфометрических, биохимических и рентгенологических данных, анатомо-топографических особенностей и профилактики возможных осложнений.

Методология и методы исследования

Исследование выполнялось в категориальном поле клинической и экспериментальной стоматологии с использованием интегративного и целевого междисциплинарного подхода, опирающегося на научные принципы построения

логической структуры целостной теории, что позволило значительно расширить область применения каждой использованной методологии.

Диссертация выполнена в строгом соответствии с принципами доказательной медицины, включая выделение ассоциативных связей разных формулировок однопонятий, по методике сравнения с формированием основных и контрольных групп. Используются экспериментальные, инструментальные, лабораторные, морфологические, гистологические, иммуногистохимические, биохимические, клинические и статистические методы исследования.

Объект исследования – регенерация костной ткани экспериментальных животных на модели периимплантита, особенности ремоделирования костной ткани при осложнениях дентальной имплантации с использованием ГАП и ТКФ, модифицированных гиалуроновой кислотой.

Предмет исследования – морфологические и биохимические особенности процесса остеоинтеграции в условиях смоделированных дефектов челюстных костей, взаимосвязь рентгенологических и биохимических показателей состояния костной ткани вокруг дентального имплантата с результатом его остеоинтеграции в условиях использования ГАП и ТКФ, модифицированных гиалуроновой кислотой, прогностическая значимость рентгенологических и биохимических методов определения состояния костной ткани вокруг имплантата.

Основные научные положения диссертации, выносимые на защиту

1. Модификация гидроксиапатита и трикальцийфосфата с гиалуроновой кислотой позволяет значительно ускорить процесс ремоделирования ретикулофиброзной костной ткани в пластинчатую и интенсифицировать аутогенный неоваскулогенез между клеточными структурами уже к 30-60 суткам после подсадки остеопластических материалов в рану.
2. Наибольший вклад в поддержку уровня костной ткани вокруг имплантата после ремоделирования периимплантной зоны принадлежит коэффициенту

стабильности дентального имплантата, и плотности костной ткани, что коррелирует с активностью эластазы и щелочной фосфатазы.

3. Разработанное уравнение регрессии отражает количественный вклад каждого из показателей, используемых для прогнозирования процесса резорбции костной ткани вокруг имплантата в течение всего периода его функционирования.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Основные научные положения диссертации соответствуют паспорту научной специальности 3.1.7. Стоматология:

- по актуальности избранной темы, научным цели и задачам, предусматривающим разработку новых методов лечения и профилактики воспаления периимплантных тканей у пациентов с дентальными имплантатами на основании проведенного лабораторного, гистохимического, биохимического и клинического исследования;

- по методам исследования, широко применяемым в стоматологической практике;

- по новизне и научно-практической значимости полученных результатов исследования для клиники хирургической и ортопедической стоматологии считаем, что диссертационная работа старшего лаборанта кафедры стоматологии факультета непрерывного медицинского образования федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации М.М.Гарунова полностью соответствует специальности 3.1.7. стоматология (медицинские науки).

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Использованы гистологические, биохимические, морфологические, морфометрические, клинические, статистические методы исследования. В ходе лабораторных и опытно-конструкторских работ использован метод стереолитографического прототипирования.

Материалы диссертационного исследования представлены и обсуждены на научно-практических конференциях, симпозиумах и форумах различного уровня: местных, региональных, всероссийских и международных, включая научно-практическую конференцию с международным участием «Неделя вузовской науки. Взгляд в будущее» (Москва, 20-22.09.2018), VI открытую международную научно-практическую конференцию «Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины» (Москва, 22-25.11.2019), конференции молодых ученых «Фундаментальная медицина» (Ставрополь, 16-18.09.2019).

Апробация диссертации проведена на совместном заседании кафедр ортопедической стоматологии, пропедевтики стоматологических заболеваний и стоматологии ФНМО ФГАОУ РУДН Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

Внедрение результатов исследований

Результаты диссертационного исследования внедрены и используются в практической работе, как частных, так и государственных лечебных учреждений гг. Москвы и Ставрополя. Полученные в ходе диссертационного исследования результаты легли в основу материалов, внедренных в учебный процесс на кафедре стоматологии ФНМО ФГАОУ РУДН Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (Москва), на кафедре стоматологии ООО НПО «Институт экспериментальной медицины и новых образовательных технологий (Ставрополь).

Публикации

По результатам исследования автором опубликовано 6 работ, в том числе 4 научных статей в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета/ Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук из них, 1 статья в изданиях, индексируемых в международных базах Web of Science, Scopus, PubMed,

MathSciNet, zbMATH, Chemical Abstracts, Springer), 2 иные публикации по результатам исследования.

Оригинальные научные статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Университета/ВАК при Минобрнауки России:

1. Гарунов М.М. Влияние гидроксиапатита кальция и β -трикальцийфосфата, модифицированных гиалуроновой кислотой, на регенерацию костной ткани альвеолярного отростка челюсти при экспериментальном периимплантите / С.В. Сирак, С.П. Рубникович, Л.А. Григорьянц, М.М. Гарунов, М.О. Диденко, З.М. Кочкарова, А.А. Андреев // Клиническая стоматология. – 2019. – №4(92). – С.61-65.

2. Гарунов М.М. Immunohistopathological changes of bone tissue during chronic generalized periodontitis / Sirak S.V., Shchetinin E.V., Garunov M.M., Grigoryants L.A., Andreev A.A., Petrosyan G.G., Dzgoeva M.G. // Medical News of North Caucasus. – 2019. – 3(4). – С.532-535.

3. Гарунов М.М. Оценка костной ткани вокруг дентальных имплантатов до и после операции по ремоделированию периимплантной зоны / Григорьянц Л.А., Сирак С.В., Гарунов М.М., Кочкарова З.М., Андреев А.А., Степанов А.Г., Апресян С.В. // Институт стоматологии. 2022; 2:13-15.

Оригинальные научные статьи в научных изданиях, включенных в международные, индексируемые базы данных Web of Science, Scopus, PubMed, MathSciNet, zbMATH, Chemical Abstracts, Springer:

1. Гарунов М.М. Клиническая эффективность применения гидроксиапатита и трикальцийфосфата, модифицированных гиалуроновой кислотой в лечении пациентов с периимплантитами / М.М.Гарунов, Л.А.Григорьянц, А.Г.Степанов, С.В.Апресян, Д.В.Симонян // Стоматология. 2022;101(2):42–46. – DOI 10.17116/stomat202210102142.

Иные публикации по теме диссертационного исследования:

1. Гарунов М.М. Иммуногистохимические и биохимические показатели остеогенеза при лечении экспериментального периимплантита / С. П. Рубникович, С. В. Сирак, Л. А. Григорьянц, М.М. Гарунов, А.Г. Сирак, М.Г. Перикова //

Стоматолог. Минск. – 2021. – № 4(43). – С. 8-15. – DOI 10.32993/dentist.2021.4(43).13.

2. Гарунов М.М. Клинико-рентгенологическая оценка остеоинтеграции дентальных имплантатов после ремоделирования периимплантной зоны / М.М.Гарунов, А.В.Севбитов, А.А.Долгалев, С.В.Сирак, О.А.Соловьева, А.А.Ремизова, М.Г.Дзгоева, С.П.Рубникович // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2019. – 4(14). – С. 699-704.

Личный вклад автора в исследование

Соискателем лично проведен глубокий патентно-информационный поиск по исследуемой теме, обзор литературы, сформулированы цель и задачи исследования, предложен новый метод ремоделирования периимплантной зоны костной ткани с использованием ГАП и ТКФ, модифицированных гиалуроновой кислотой на модели периимплантита. Автором самостоятельно проведена систематизация и статистическая обработка полученных результатов, написаны все разделы работы, разработанный метод внедрен в практическое здравоохранение. Вместе с научным руководителем проведен анализ и обобщение результатов клинических исследований, сделаны научные выводы и практические рекомендации. Научные публикации, текст диссертации и автореферат написаны автором лично.

Объем и структура диссертации

Работа изложена на 160 страницах компьютерного текста и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, пяти глав собственных исследований, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, который включает 202 источника, из них 113 отечественных и 89 иностранных авторов. Диссертация иллюстрирована 35 рисунками и микрофотографиями, содержит 9 таблиц.

Глава 1. Особенности остеointеграции дентальных имплантатов в условиях использования биологически совместимых остеопластических материалов для ремоделирования костной ткани челюстных костей

1.1. Особенности остеointеграции внутрикостного дентального имплантата

Процесс остеointеграции внутрикостного имплантата достигается рядом специфических условий, реализуемых в течение достаточно длительного промежутка времени [3,55,130,202]. Результат регенерации костной ткани в непосредственном контакте с поверхностью имплантата определяется многими факторами даже тогда, когда конгломерат костная ткань-имплантат изолирован от среды полости рта мягкими тканями и собственно периостом [11,98]. Существует несколько факторов, способствующих остеointеграции непосредственным образом, через механизмы остеорегуляции ангио- и нео- генеза или опосредованно, через химико-энзимные механизмы.

Все основные факторы, способствующие остеointеграции, следует условно разделить на две группы.

Первая группа факторов зависит от свойств самой костной ткани, в которую устанавливается имплантат.

Вторая группа факторов зависит от типа имплантата (винтовой или пластинчатый, например), дизайна, особенностей поверхности и методологии установки имплантата в кость.

Именно эти факторы обеспечивают сначала первичную стабильность имплантата, а затем дальнейшее его функционирование [9,16].

Одним из важнейших критериев долговременной стабильности дентального имплантата является адекватная поддержка со стороны костной ткани, что окружает его [1,8,27]. От того, насколько интенсивно проходит резорбция костной ткани вокруг имплантата, зависит, какая часть имплантата останется остеointегрированной в костной ткани альвеолярного отростка и будет нести опорную функцию [50].

По некоторым данным, потеря костной ткани альвеолярного отростка вокруг имплантата в течение первого года его функционирования, составляет от 0,9 до 1,6 мм [80]. Затем при успешной службе имплантата потеря костной ткани уменьшается и составляет, по данным разных исследователей, от 0,05 до 0,13 мм в год [41,154].

Однако некоторые исследования свидетельствуют о том, что потеря костной ткани после нагрузки имплантата без видимых причин может происходить с большей интенсивностью, что может привести к его потере [39]. Бадрак Е.Ю. (2017) считает, что данное обстоятельство может служить обоснованием поиска новых методов профилактики вторичных воспалительных осложнений дентальной имплантации [8].

По мнению R.G.Bassetti (2018), это может происходить из-за неудовлетворительной гигиены полости рта, ненадлежащему качеству изготовления ортопедических супраструктур, недостаточному объему костной ткани, окружающей имплантат, неадекватной плоскости остеоинтегрированной поверхности имплантата и вследствие других биомеханических факторов, которые могут способствовать неравномерному распределению нагрузки на поверхности контакта костная ткань-имплантат [121].

Как считает N.Abdullah Alqahtani (2020) у больных с частичной вторичной адентией и у больных после дентальной имплантации ключевую роль в обеспечении и интенсификации процессов остеоинтеграции дентальных имплантатов в кости могут играть показатели минерального обмена и плотности альвеолярного отростка верхней челюсти [114].

По данным N.Donos (2017) наибольшей нагрузке после завершения процесса остеоинтеграции имплантату подлежит костная ткань альвеолярного гребня, окружающая шейку имплантата [134].

Как показал в своем исследовании Е.М.Юрьев (2017), чрезмерная функциональная нагрузка или травматическая окклюзия могут вызвать потерю маргинальной костной ткани, окружающей имплантат [112].

При оценке важности определения исходной плотности костной ткани перед дентальной имплантацией, суждения некоторых ученых носят диаметрально противоположный характер. Так, по мнению А.И.Ушакова (2016), выбор костно-пластических материалов для интенсификации процесса остеоинтеграции не должен находиться в прямой зависимости от типа костной ткани челюстей [103]. Однако, по уточненным сведениям, в исследовании Borciani G. (2020) доказано, что утрата маргинальной костной ткани после успешной остеоинтеграции, напрямую должна быть связана с плотностью кости [127].

Как считает Н.А.Мальшева (2014), если нагрузка на костную ткань вокруг имплантата превышает физиологический лимит ее плотности, может произойти дезинтеграция имплантата [67].

Стабильность маргинальной костной ткани также играет решающую роль для поддержания межзубного десневого сосочка [44]. Потеря межзубного сосочка может привести к эстетическим и фонетическим проблемам, создать предпосылки для накопления остатков пищи в межзубном промежутке [18,109,125]. По данным Н.О.Курманбекова (2016) резорбция маргинальной костной ткани может привести к образованию рецессий десневого края [62].

По сведению С.Ю.Иванова (2015) резорбции костной ткани вокруг двухэтапных имплантатов может способствовать ряд факторов, таких, как чрезмерная хирургическая травма, перегрузка, анатомия костной ткани в пришеечной зоне, характеристики поверхности имплантата, наличие микропромежутков в месте соединения имплантата с абатментом, тип соединения имплантата с ортопедическими компонентами, позиционирование имплантата относительно уровня альвеолярного гребня и расстояние между расположенными рядом имплантатами [50].

Как считает Д.Ю.Харитонов (2018) долговременный клинический успех внутрикостной дентальной имплантации критически зависит от площади непосредственного контакта костной ткани с имплантатом [94]. Этот контакт, представляющий собой остеоинтеграцию, достигается в первую очередь за счет

первичной механической стабильности имплантата непосредственно после его установки. Принимающий ложе имплантата может быть по сравнению с обычной костной раной. По данным Y.-W. Chen (2013) на данном этапе первым в контакт с поверхностью дентального имплантата входит кровяной сгусток, а именно фибрин и тромбоциты [105].

По мнению Gotfredsen K. (2017) регенерация тканей вокруг имплантата начинается с воспалительной реакции непосредственно после установки имплантата в сформированное ложе, однако, как *in vitro*, так и *in vivo* на поверхности имплантата сразу начинается формирование раннего кальцифицированного слоя, который можно сравнить по архитектонике со структурой новообразованной кости [145].

По сведению Е.С.Касьяновой (2107), уже в течение первого дня после имплантации мезенхимальные клетки, преостеобласты и остеобласты начинают адгезию к поверхности имплантата, покрытой кальцифицированным слоем, чтобы продуцировать коллагеновые фибриллы остеоида. Через несколько дней после имплантации в промежутке между имплантатом и поверхностью костного ложа уже имеющаяся грубоволокнистая костная ткань, а позже – трабекулярная кость репаративного типа, трабекулы которой отделяют крупные ячейки костного мозга, богатого на сосуды и мезенхимальные клетки [57].

Как выяснил Э.А.Меликов (2017), остеогенез у поверхности имплантата может идти в направлении от костного ложа имплантата к (дистантный остеогенез) и от поверхности имплантата к костной поверхности (контактный остеогенез) при так называемом образовании кости *de novo* [71].

Как считает В.А.Маркин (2016), этот ранний ответ кости на введение имплантата постепенно приводит к биологической фиксации имплантата путем ранней аккумуляции новообразованной костной ткани в непосредственном контакте с поверхностью имплантата [69].

Некоторые авторы, такие, как A.V.Vasilyev (2021) предлагают для решения данной проблемы использовать остеоиндуктивные формовочные и отверждаемые костные заменители на основе коллагена, bmp-2 и высокопористых

полилактидных гранул или смеси $\text{hap}/\beta\text{-tcp}$ [197]. При этом другие исследователи, такие, как Qin L. (2020) не без оснований ссылаясь на результаты собственных наблюдений, указывают на опасность развития явлений остеопороза кости при использовании данных технологий [180].

Следует отметить, что такие системные метаболические и морфологические изменения костной ткани при остеопорозе являются потенциально неблагоприятными для первичной стабильности имплантата, биологической фиксации и полноценной остеоинтеграции. Не в последнюю очередь это связано с тем, что костная ткань вокруг имплантата созревает постепенно, также, как как позже она постоянно обновляется за счет процессов остеогенеза и резорбции. Процессы остеобразования и остеорезорбции находятся в состоянии относительного баланса, при смещении вектора обновления в ту или другую сторону, происходит нарушение структуры кости [5,16,59,121,144,162].

Значительная распространенность морфофункциональных изменений костной ткани скелета является довольно актуальной проблемой в том числе и для населения нашей страны [12,74]. В последние десятилетия она приобрела широкую распространенность вследствие взаимосвязанных демографических проблем: резкого увеличения в популяции людей пожилого и старческого возраста и, в частности, числа женщин в постменопаузальном периоде жизни [15,33,80,91,102].

Вопрос возможности реабилитации пациентов с адентией при наличии остеопороза или остеопении с помощью дентальных имплантатов интересует исследователей достаточно давно [3,11,53,85,90,110,123,151,161,201]. В связи с этим можно выделить несколько главных направлений имеющих в доступной литературе: особенности интеграции имплантатов в костной ткани пониженной плотности, возможность ремоделирования костной ткани при воспалении, интеграция дентальных имплантатов у пациентов с остеопорозом и остеопенией.

1.2. Современные возможности по улучшению остеоинтеграции дентального имплантата в костной ткани

В современной литературе вопросам улучшения остеоинтеграции дентальных имплантатов в костной ткани пациента уделяется достаточно много внимания [3,19,55,87,113,146,165]. Следует особо отметить, что подавляющее число экспериментальных исследований, в доступной литературе изучает пути, которыми можно нивелировать потерю механических свойств костной ткани вокруг имплантата [7,11,60,64,85,86].

Одним из самых перспективных направлений при этом является исследование интеграции имплантатов с моделируемой поверхностью, в том числе покрытой гидроксиапатитом [15,28,84].

Так, М.В.Гилев и соавторы (2018) исследовали остеоинтеграцию имплантатов с обычной и покрытой гидроксиапатитом поверхностью в большом берцовой кости кроликов с смоделированным остеопорозом, однако не нашли достоверных различий в степени контакта костной ткани и имплантата у здоровых животных и животных опытной группы [31].

И.В.Майбородин (2018) утверждает, что для коррекции снижения плотности костной ткани следует придерживаться системного подхода и тщательного выбора материала для дентальной имплантации, именно поэтому современные тенденции выбора и обработки средств для дентальной имплантации лежат в плоскости подбора наиболее адекватных целям дентальной имплантологии материалов [68].

А.Р. De Souza Faloni (2018) исследовал остеоинтеграцию имплантатов у крыс с предварительно смоделированным остеопорозом, которым назначался или не назначался алендронат. Автор отмечает, что ни у одного имплантата в группе с остеопорозом без коррекции не произошла остеоинтеграция [133]. При этом в группе животных с остеопорозом, которым был назначен алендронат, рентгенологически определена плотность костной ткани, которая оказалась на 50-60% выше, чем у животных с остеопорозом без дополнительной медикаментозной

коррекции. Достоверно выше оказалась и степень контакта костной ткани с имплантатом [133].

Y.Li (2021), наоборот, показал в своем исследовании исключительную роль модифицированного диоксида циркония, который способствовал лучшей остеоинтеграции дентального имплантата за счет инфильтрации жидкого предшественника и влияния на ответы остеобластоподобных клеток [162].

S.Naidari (2017) и некоторые другие авторы изучали в эксперименте влияние терапии бисфосфонатами в сочетании с эстрогенами на стабильность костной ткани, окружающей внутрикостный имплантат [152].

Так, по данным S.G.Kolonidis (2016), негативный эффект овариоэктомии наблюдался в первую очередь в губчатой кости и эффективно нивелировался назначению эстрогенов, и, в большей степени - алендронатом [160]. С другой стороны, некоторые авторы, как например, L.Qin (2020), утверждают, что ключевую роль в регулировании и интенсификации остеогенеза играют молекулярные механосенсоры в остеоцитах [180].

По мнению Р.Ю.Ильиной (2015), еще одним направлением экспериментальных исследований является изучение влияния заместительной терапии эстрогенами в комбинации с кальцитонином, автор ссылается на результаты своего исследования при поиске новых методов диагностики снижения костной плотности челюстных костей [52].

В своей работе А.А.Гударьян (2019) приводит данные о том, что такая комбинация может эффективно предупреждать потерю костной ткани вокруг имплантата в эксперименте и рекомендует к использованию при комплексном лечении дентального периимплантита [38].

Компенсации потери костной ткани вокруг имплантата, которая может усиливаться при системных патологических изменениях костной ткани, посвящено много клинических исследований.

По данным А.В.Борисенко (2015) наибольшая потеря костной ткани вокруг имплантата имеет место в течение первого года после его установления, для успешно остеоинтегрированного имплантата она составляет от 0,9 до 1,6 мм за

первый год и в дальнейшем уменьшается до 0,05 – 0,13 мм в год [16]. При гистологическом исследовании регенерации костной ткани нижней челюсти при воздействии трикальцийфосфата и гиалуроновой кислоты автором установлено, что наилучшие результаты репаративного процесса наблюдались при их комплексном использовании.

Как наглядно продемонстрировал в своей работе Ф.Ф.Лосев (2021) при сравнительном исследовании остеопластических потенциалов керамики на основе трикальций- и октакальцийфосфата *in vivo*, кроме разрастания молодой соединительной ткани с большим количеством клеток фибробластического дифферона, отмечаются многочисленные фигуры аутогенного неоангиогенеза вокруг зрелых кровеносных сосудов микроциркуляторного русла [63].

Как пишет С.М.Горобец (2017), изменения уровня костной ткани вокруг имплантата после его открытия и фиксации ортопедической конструкции, опорой для которой он служит, уже являются зависимыми от внешних факторов. Среди них автор особо отмечает собственное действие жевательной нагрузки и влияние микроорганизмов, колонизирующих пришеечную часть имплантата [34].

С этими данными согласуются результаты исследования А.Ю.Дмитриева (2017), исследовавшего гигиеническое состояние имплантато-десневого соединения у пациентов с ортопедическими конструкциями с опорой на дентальные имплантаты [44].

Как сообщает R.G.Bassetti (2018) для того, чтобы предотвратить возможную потерю костной ткани вокруг имплантата, подавляющая часть производителей систем внутрикостных имплантатов с начала 2000-х годов стала использовать так называемый «эффект переключения платформы» [121].

Суть данного эффекта заключается в том, что абатмент несколько меньше диаметра, чем собственно имплантат в пришеечной части. При этом становится возможным предотвратить контакт костной ткани с местом соединения имплантата с абатментом [121].

Вместе с этим, по данным I.K.Karoussis (2017), именно место соединения имплантата с абатментом является зоной, которая потенциально может быть

колонизирована микроорганизмами. Это явление может вызвать воспаление мягких тканей, окружающих имплантат, и привести к резорбции маргинальной костной ткани [157].

По мнению G.Borciani (2020) при оценке риска подобного явления следует использовать системы совместного культивирования остеобластов и остеокластов: моделирование ремоделирования кости *in vitro* в регенеративных подходах [127].

По мнению С.В.Аверьянова (2017), эффект переключения платформы при отсутствии микроподтекания на грани имплантат-абатмент значительно уменьшает влияние микробной флоры на костную ткань [2].

Как считает С.П.Рубникович (2018), при наличии резорбции костной ткани вокруг имплантатов, в дизайне которых использован эффект переключения платформы, можно со значительной долей вероятности утверждать, что потеря кости вокруг имплантата в этих случаях обусловлена посторонними факторами [87].

Для уменьшения риска обнажения платформы имплантата или края абатмента, а также с целью обеспечения достаточного пространства по вертикали для создания функционально и эстетически гармоничного профиля тканей полости рта, профессором Т.В.Брайловской (2018) предложена методика увеличения ширины кератинизированной прикрепленной десны у пациентов при проведении дентальной имплантации [17].

В работе С.В.Тарасенко (2022) дана гистологическая оценка использования биорезорбируемых коллагеновых мембран при закрытии раневых дефектов слизистой оболочки рта в эксперименте [101].

Следует отметить, что при использовании имплантатов с внешним типом соединения имплантата с абатментом уровень костной ткани по гребню альвеолярного отростка, по данным различных исследований, зависел от расположения микропромежутка между абатментом и имплантатом. Если этот микропромежуток находился на уровне или ниже альвеолярного гребня (при

внешнем типе соединения имплантат-абатмент), росла вероятность резорбции костной ткани [10,22,76,90,181,200].

В работе Л.Ю.Науменко (2014) при оценке влияния биокомпозитного материала остеоматрикс на процессы регенерации костной ткани в условиях эксперимента в ходе иммуногистохимического исследования установлена достоверная причинно-следственная взаимосвязь найдена между объемом воспаления вокруг имплантата и потерей маргинальной кости [68].

Позднее, в исследовании, проведенном I.Ashurko (2021), были сформулированы основные современные представления о хирургических методах увеличения толщины слизистой оболочки при дентальной имплантации [119].

По мнению В.А.Загорского (2016) положение микропромежутка играет ключевую роль в накоплении воспалительных клеток апикальное вершине альвеолярного гребня - чем глубже расположен микропромежуток, тем больше степень воспаления тканей вокруг имплантата [47].

По данным С.В.Тарасенко (2022) клиническими проявлениями этих патологических изменений при описанном расположении имплантата могут быть: рецессия десневого края, неадекватный эстетический результат и трудности в поддержании надлежащего состояния периимплантных тканей, особенно у пациентов с ортопедическими конструкциями с опорой на дентальные имплантаты [101].

В.Chang (2021) определил, что через год после финальной фиксации ортопедической конструкции средние значения объема потери маргинальной кости составляют до 0.25 мм для имплантатов с переключением платформы, в то время как у обычных имплантатов конструкций потеря кости составляла в среднем 2,2 мм [131].

Похожие результаты получил L.Kostopoulos (2018): по данным ученого, потеря кости при использовании в дизайне имплантатов эффекта переключения платформы составляла в среднем 0,54 мм за первый год, в то время как для контрольной группы с имплантатами обычного дизайна этот показатель составлял 2,39 мм [161].

S.Roessler (2017) установил факт высокой стабильности мягких тканей вокруг имплантата при исследовании системы имплантатов с конусным соединением абатмента с имплантатом без промежутка, с максимальной механической стабильностью и отсутствием микропористости [182].

A.Monemian Esfahani (2022) предположил, что регенерация костной ткани в системе дентальный имплантат-кость можно интенсифицировать за счет механического растяжения клеточно-клеточной адгезии [177].

Рядом ученых выдвинуто предположение, что расположение костной ткани над платформой имплантата может быть полезным в эстетически важных зонах [6,19,39,101,148,160,179].

1.3. Этиопатогенез периимплантита, как основной причины потери костной ткани, окружающей дентальный имплантат

Применение дентальных имплантатов для реабилитации больных с дефектами зубных рядов в последние годы показало весьма удовлетворительные результаты в отношении восстановления функции и эстетики полости рта пациента, а также в плане долгосрочной выживаемости [12,20,23,108,122]. Однако, зубные имплантаты могут потерять опорную кость, даже в случаях успешной остеоинтеграции [5,14,60,151,198]. Основной причиной потери костной ткани, окружающей имплантат, является местное воспаление, которое определяется как воспалительное поражение окружающих периимплантных тканей и включает две группы заболеваний: периимплантный мукозит [7,44] и периимплантит [1,11].

По мнению И.Я.Бозо (2018) периимплантный мукозит определяется как воспалительное поражение, ограниченное окружающей слизистой имплантата, тогда как периимплантит является воспалительным поражением не только слизистой оболочки, но и опорной кости с потерей остеоинтеграции [15].

Термин периимплантит был введен в 1980-х годах для описания деструктивного воспалительного процесса, поражающего мягкие и твердые ткани

вокруг остеоинтегрированных имплантатов, приводящего к образованию периимплантного кармана и потере опорной кости [46].

Как считает Е.Е.Олесов (2017), осложнения имплантации могут быть вызваны рядом причин, включая нестабильность протеза, подвижность имплантата, окклюзионную травму, перелом компонентов, боль, воспаление, инфекцию и невропатию [79].

Обобщая данные многолетних наблюдений, Д.Ю.Харитонов (2018) делает заключение, что основными причинами ранних потерь имплантата являются неправильная подготовка реципиентного участка, бактериальное загрязнение и обширное воспаление раны, которые могут задержать заживление мягких и твердых тканей, неправильная механическая стабильность имплантата после его введения и преждевременная функциональная нагрузка имплантата [105].

Как показал в своем исследовании R.Guarnieri (2018) при изучении частоты периимплантатных заболеваний на имплантатах в ходе 5-летнего ретроспективного исследования, проведенного у пациентов частной практики, потери имплантатов в более позднем периоде происходят в успешно интегрированном имплантате через некоторое время после установки и последующего восстановления [150].

По мнению M.S.M. Pires-De-Campos (2021), причиной поздних потерь может быть маргинальная инфекция/заболевание или биомеханическая перегрузка, все они называются «биологическими осложнениями» [174].

Как считает О.А.Гуляева (2017), здоровье периимплантных тканей играет важную роль в качестве биологического барьера для некоторых агентов, которые вызывают периимплантные болезни – периимплантит и мукозит [40].

И.П.Ашурко (2016) показал, что эпителий и граница раздела между надальвеолярной соединительной тканью и титановой поверхностью имплантата отличаются от границы раздела зубодесневого соединения [4].

Позднее И.П.Ашурко (2022), при сравнительном исследовании гистоморфометрической структуры мягких тканей, сформировавшихся в области дентальных имплантатов после пересадки соединительнотканного трансплантата

и коллагенового матрикса пришел к выводу, что при развитии воспаления в костной ране в ранние сроки (7-15 суток) происходит угнетение активности ферментов (кислая и щелочная фосфатазы, эластаза), а в поздние сроки (60-90 суток) наоборот, отмечено угнетение активности маркеров как резорбции, так и остеогенеза [5].

Т.В.Брайловская (2018) считает, что неороговевающий соединительный эпителий длиной 2 мм представляет собой всего лишь несколько клеток в апикальной части и отделен от альвеолярной кости 1-2 мм богатой коллагеном соединительной ткани, однако в сумме именно эти 3-4 миллиметра «биологического барьера» защищает зону остеоинтеграции от факторов, выделяющихся из зубного налета и полости рта [17].

С.Г.Безруков (2014) установил, что ткань периимплантата имеет более высокое отношение коллагеновых волокон к фибробластам по сравнению с зубом (соотношение 4 :109 вокруг зуба и вокруг имплантата) [10].

По литературным данным, важную роль в развитии и возникновении периапикального поражения имплантата играют различные этиологические факторы [6,17,29,47,66,101,134,147].

Поскольку ретроградный периимплантит часто сопровождается симптомами боли, болезненности, отека и/или наличием свищевого хода, I.K.Karoussis (2017), предлагает выделять два типа поражения: активное периапикальное поражение тканей, окружающих имплантат и неактивное периапикальное поражение тканей, окружающих имплантат [158].

Поражения называются «неактивными», когда рентгенологические данные не сопоставимы с клиническими данными и/или симптомами пациента. J. S.Kenkre (2021) связывает это явление с циклами ремоделирования кости [159].

A.M.Roos-Jansaker (2019) считает, что неактивное повреждение также может быть вызвано асептическим некрозом кости, часто вызываемым перегревом кости во время подготовки к остеотомии [184].

Рядом авторов упоминается перегрев кости, как фактор риска некроза костей, это может в конечном итоге поставить под угрозу первичную

стабильность зубного имплантата. Неконтролируемая термическая травма может привести к развитию фиброзной ткани, расположенной на границе имплантат-кость, что ставит под угрозу долгосрочный прогноз имплантата [34,80,99,156,172,173].

По сведениям О.И.Походенько-Чудаковой (2018) «активное» периапикальное повреждение имплантата может быть вызвано бактериальным загрязнением во время введения или преждевременной нагрузкой, приводящей к микротрещинам кости до установления адекватного интерфейса между костью и имплантатом [83].

Как полагает МВ.Канноева (2015) введение имплантата в участок с уже существующим воспалением (вызванным бактериями, вирусами, воспалительными клетками и/или клетками, оставшимися от кисты или гранулемы) также может привести к активному периапикальному поражению имплантата. Эти поражения начинаются на вершине имплантата, но имеют способность распространяться [56].

Neugebauer J. (2015) и S.Schou (2016) описали два основных пути патологии периапикального имплантата: тип 1, от имплантата к зубу; и тип 2, от зуба к имплантату [168,186].

При распространении поражения от имплантата к зубу развивается, когда имплантация приводит к девитализации зуба (в результате прямой травмы или косвенного повреждения) [190]. Это может произойти при установке имплантата на недостаточном расстоянии от соседнего естественного зуба или при перегреве кости во время подготовки к остеотомии [69]. В результате периапикальное поражение зуба будет вовлекать имплантат в патологический процесс.

Как считает S.Niyagi (2018), при распространении поражения от зуба к имплантату у соседнего с имплантатом зуба развивается периапикальная патология (вовлечение кариеса, резорбция наружного корня, реактивация ранее существовавшего апикального поражения или удаление эндодонтической пломбы) [152].

По данным L.Fiorillo (2018), наиболее вероятной причиной периапикальной патологии имплантата является эндодонтическая патология естественного зуба в месте имплантации (или соседнего зуба) [140].

F.Blake (2018) сообщил, что даже бессимптомные эндодонтически обработанные зубы с нормальным периапикальным рентгенографическим видом могут быть причиной потери имплантата [125].

Согласно данным Е.И.Семенова (2017), микроорганизмы могут сохраняться из-за недостаточной obturации или неполноценности пломбы, даже если эндодонтическое лечение считается рентгенологически успешным [89].

Известно, что трансмукозальное прикрепление остеоинтегрированных зубных имплантатов служит поверхностью для бактериальной колонизации микробных биопленок. У частично беззубых субъектов, развивающаяся микробиота вокруг имплантатов, очень напоминает микрофлору естественных зубов. Микроорганизмы, наиболее часто связанные с неспособностью имплантата интегрироваться через этот механизм, - это палочки и подвижные формы грамотрицательных анаэробов [1].

N.A.Valente (2017) обнаружил, что поддесневая микрофлора вокруг имплантатов, а также глубоких периимплантных карманов показала значительно более высокие пропорции спирохет и других видов бактерий, связанных с периимплантной инфекцией (напр. бактероиды для *syth*, *Fusobacterium nucleatum*, *Campylobacter*, *Peptostreptococcus micros* и *Prevotella intermedia*) [196].

По данным A.Rutar (2018), микроорганизмы, которые реже ассоциируются с периодонтитом, такие как стафилококк *spp.*, *enterics* и *Candida spp.*, найдены при периимплантных инфекциях. Они индуцировали периимплантит у пациентов, воздерживающихся от процедур гигиены полости рта в течение трех недель, уже через полгода после соединения с абатментом [185].

По данным W.D.Grimm (2015), полученным в ходе клинического, рентгенографического и гистологического анализа после трансплантации эктомезенхимальных стволовых клеток небного происхождения, для улучшения наращивания вертикальной альвеолярной кости при критических размерах

альвеолярных дефектов, необходимо проведение медикаментозной подготовки для снижения вирулентности микробной флоры в периимплантном пространстве [148].

Как выяснил S.Liskmann (2017), в результате накопления зубного налета, аналогичным образом увеличивались десневые индексы и глубины зондирования вокруг имплантатов, а также зубов, автор сделал справедливый вывод о том, что накопление зубного налета вокруг имплантатов может привести к периимплантиту и мукозиту [163].

M.Hultin (2018) считает, что как и на зубах, бактериальный налет на дентальных имплантатах активно развивается и приводит к развитию мукозита. Если бляшки накапливаются в течение длительного периода времени, периимплантный мукозит перерастает в повреждения, распространяющиеся дальше апикально, с сопутствующей потерей альвеолярной кости [153].

В результате могут возникнуть угловые костные дефекты, обычно распространяющиеся по всей окружности имплантата и называемые «периимплантитами».

Как сообщает А.А.Черниченко (2018) периимплантит дает увеличение глубины зондирования, с периодическим гноетечением и рентгенографически определяемой потерей кости. Однако клиническая стабильность еще не поставлена под угрозу, поскольку вовлеченный имплантат еще не является мобильным: остеоинтеграция в апикальной части имплантата обычно сохраняется длительное время [108].

Таким образом, из-за инфекционной природы периимплантного мукозита и периимплантита профилактические процедуры должны проводиться путем хорошо организованной программы терапевтических мероприятий, включая системную антимикробную терапию, ремоделирование пораженной кости, чтобы обеспечить адекватную поддерживающую терапию на весь срок функционирования дентального имплантата.

1.4. Особенности ремоделирования костной ткани челюстных костей биологически совместимыми материалами

Сегодня дентальная имплантация становится неотъемлемой частью лечения ортопедических больных. Недостаточный объем костной ткани для установки внутрикостной части имплантата давно не является аргументом в пользу отказа от имплантологического лечения [102].

По мнению ряда ученых, при планировании хирургического этапа операции врач обязан учитывать не только факторы, связанные с объемом собственной кости пациента, но и структурно-функциональное состояние костной ткани в месте предстоящей имплантации [6,18,30,55,96].

Успешность остеоинтеграции дентального имплантата зависит не только от правильности выполнения протокола операции, но и напрямую связана с особенностями структуры и метаболизма всего скелета [14].

По некоторым данным, несмотря на прогрессивное развитие дентальной имплантации и совершенствование структуры самих имплантатов, частота осложнений в виде мукозита и периимплантита по-прежнему растет [188]. Причем уязвимой является не только окружающая дентальный имплантат кость, но и подлежащие костные структуры, включая кортикальную пластинку челюсти [125,171].

Современные исследования по повышению устойчивости периимплантанных тканей к воспалению и резорбции сводятся к поиску биodeградируемых минерал-полимерных композитов с использованием мелкодисперсных порошкообразных фосфатов кальция – гидроксиапатита и трикальцийфосфата [3,17,27,48,66,89].

Как считает С.В.Тарасенко (2021) такие материалы, в свою очередь, при введении в костный дефект должны представлять собой единый стабильный блок однородных, химически связанных биоактивных частиц [99].

По данным Е.В.Щетинина (2020), на данный момент этот эффект достигнут только в лабораторных условиях за счет сложных физико-химических реакций. Однако имеются сведения о высоком потенциале гиалуроновой кислоты в роли

связующего компонента для микрочастиц ГАП и ТКФ для предотвращения смещения остеопластического материала и сохранения стабильности объема [111].

По мнению Borciani G. (2020) отсутствие достоверных данных о применении такого комплекса при ремоделировании периимплантной зоны челюстной кости не позволяет широко использовать данную методику в клинической практике [127].

По мнению A.Entezari (2020) решение проблемы периимплантита путем ремоделирования тканей периимплантной зоны биополимерными конструкциями является актуальным научным исследованием, рентгенологический метод выбран как наиболее достоверный, наглядный и легкодоступный способ оценки изменений в костной ткани периимплантатной зоны в процессе лечения [137].

Правильное понимание морфологической дегенерации при периимплантите и остеопорозе требует знания некоторых закономерностей ремоделирования костной ткани. Эти процессы осуществляются специализированными костно-резорбирующими клетками (остеокластами) и костеобразующими клетками (остеобластами) [14,25,55,109].

По данным М.Ю.Ежова (2015), процессы моделирования и ремоделирования на клеточном уровне практически не отличаются, они основаны на отдельных действиях костных резорбирующих клеток, называемых остеокластами, и костеобразующих клеток, называемых остеобластами [46].

По данным Г.А.Гребнева (2018), поскольку организм человека находится в постоянном состоянии костного ремоделирования, процесс ремоделирования начинается на неподвижной поверхности кости с появлением остеокластов [36].

В исследовании, проведенном S.Niyari (2018) установлено, что все время таких функциональных движений, как жевание, силы на протезе передаются имплантатам, что приводит к напряжениям, генерируемым в кости, окружающей имплантаты [152].

По некоторым данным, интерфейс кость-имплантат имеет наибольшее значение для остеоинтеграции и процессов ремоделирования, так как

использование зубных имплантатов может изменить механическую среду нижней челюсти [25,70,114].

По мнению А.М.Роос-Янсакер (2019) ремоделирование костной ткани происходит в ответ на действие окклюзионных сил и создания нормальных размеров периимплантатной мягкой тканей [184].

В свою очередь, как считает М.Мадди (2016), тип костного ремоделирования, происходящего в костной ткани, окружающей имплантат, будет определяться изменениями внутреннего напряженного состояния [165].

По мнению Е.Л.Еalba (2015), защита от стрессов и резорбция костной ткани происходят при отсутствии нагрузки на поддерживающие ткани, в то время как аномально высокая концентрация напряжения может привести к полной потере имплантата [135].

Ж.Т.Нгуен (2020) считает, что именно по этим причинам необходимо учитывать влияние костного ремоделирования на работоспособность зубных имплантатов и протезов с целью повышения его эффективности [178].

Известны положительные результаты использования биокomпозиционных материалов, потенцирующих процессы ремоделирования костной ткани, содержащих гиалуронат натрия и деминерализованный лиофилизированный коллаген [22,23,37,39,51,59,61,66,100,153,175].

Как свидетельствуют результаты исследования М.В.Гилева (2018), данный биокomпозит положительно влияет на рост клеток и потенцирует активацию репаративного остеогенеза [31].

По данным А.В.Борисенко (2015) остеопластические материалы на основе трикальцийфосфата и гидроксиапатита кальция также способны ускорять дифференциацию губчатой и кортикальной кости, что проявляется в увеличении удельного веса костной составляющей регенерата, а также в более интенсивном созревании клеток остеобластического ряда [16].

По сведению С.В.Тарасенко (2021), имеются веские основания для предположения о высокой клинической эффективности применения нового препарата на основе коллагена и линкомицина для профилактики и лечения

альвеолита челюстей, а также применения остеопластических материалов и препаратов гиалуроновой кислоты в имплантологии [98,99]. Автором проведен сравнительный анализ применения препаратов на основе модифицированной гиалуроновой кислоты при операции синус-лифтинг по данным лучевых методов исследования [100].

Как считает F.H.Nociti (2018), еще одним из перспективных направлений компенсации недостаточного контакта костной ткани с имплантатом является модификация его поверхности [169].

Взаимодействие костной ткани с поверхностью имплантата в зависимости от свойств последней подробно описана в литературе [8,16,28,36].

А.Ю.Дмитриев (2020) считает, что свойства поверхности имплантата являются определяющими для остеоинтеграции [44].

При этом среди характеристик, которые непосредственно влияют на степень контакта костной ткани с имплантатом, надо очертить элементный состав поверхности, ее заряд, шероховатость и пористость [20,73].

По мнению Е.В.Казаковцевой (2018), если свойства поверхности имплантата не являются оптимальными, клетки не секретируют аутокриновые и паракриновые факторы регуляции, которые необходимы для остеогенеза [54].

Как считает M.Paknejad (2017), если поверхность является адекватной для колонизации, клетки в непосредственном контакте с ней продуцируют соответствующие стимуляторы, что приводит к пролиферации клеток, секреции матрикса и его дальнейшей минерализации, а также выработку тканевых факторов взаимодействия, что, в свою очередь, является залогом успешной интеграции имплантата [171].

Стоит отметить, что механизмы влияния свойств поверхности на остеоинтеграцию на молекулярном уровне в доступной литературе почти не освещены, хотя есть данные, что топография, заряд и элементный состав поверхности могут влиять на локализацию различных типов клеток, а также их дифференцировку и экспрессию ими специфических белков [31,109,141,176].

По данным V.Glatt (2019), при имплантации титана в костную ткань низкой плотности часто не удается достичь желаемого уровня остеоинтеграции [146].

Как показал в своем исследовании Л.Ю.Науменко (2014), использование покрытия из остеокондуктивного материала – гидроксиапатита – связано с некоторыми проблемами: недостаточной механической выносливостью гидроксиапатита, малой силой сцепления с поверхностью титана при стандартных методах нанесения; есть данные о возможной клеточной деградации гидроксиапатита и его растворение при подкислении среды [75].

Однако поиск так называемых биоактивных поверхностей продолжается и сегодня.

Р.А.Мусаковым (2018) предложено использование биodeградируемых биоматериалов на основе хитозана с целью стимуляции регенерации альвеолярных отростков при хроническом пародонтите [73].

А.В.Гуськов (2017) предложил методику введения ионов кальция в поверхностный слой титана, а также формирование наномодифицированной поверхности как модификация способу нанесения гидроксиапатита на титан [41].

Так, по данным D.Flanagan (2017), при введении ионов Ca^{2+} в поверхностный слой титана на поверхности имплантата усиливалась преципитация фосфат-ионов и ионов кальция межклеточного вещества, что влияло на остеонегез: степень контакта костной ткани с имплантатом оказалась достоверно выше, чем при использовании чистого титана [141].

S.G.Kolonidis с соавторами (2016) считают, что определяющую роль при этом играет положительный заряд поверхности, благодаря которому увеличивается преципитация ионов фосфата, а дальше – кальция, что и имеет положительное влияние на остеогенез [160].

D.J.Riley (2016), исследуя интеграцию имплантатов с новым кальций-фосфорным покрытием, установил, что степень контакта костная ткань-имплантат у крыс с остеопорозом при использовании этого покрытия в сравнении с чистым титаном достоверно выше [181].

Об успехах при использовании кальций-фосфорных покрытий докладывают и другие исследователи [25, 26, 36, 37, 39, 51, 55, 65, 68, 73, 79, 147, 152, 190].

1.5. Особенности применения остеопластических материалов и препаратов гиалуроновой кислоты в стоматологии

Воспаление тканей вокруг дентального имплантата (периимплантный мукозит и периимплантит) – неприятное и опасное осложнение, ведущее к сначала к резорбции кости, а затем и к последующей потере всей импланструкции [39,185]. Основной задачей врача становится не только устранение причины заболевания и купирование воспалительных явлений, но и борьба за сохранение жевательной функции, которая обеспечивается функциональной стабильностью установленного имплантата [16].

Для поддержания этой стабильности и восстановления утраченной кости используют различные методы стимулирования репаративной регенерации [5,6,7]. Однако регенерация костной ткани челюстей нередко протекает очень медленно, иногда при этом остаются большие дефекты кости вокруг имплантата, заполненные не новообразованной костной, а рыхлой соединительной, фиброзной рубцовой тканью [8,9,10].

Исследователей особо интересует стимуляция заживления костных ран периимплантных тканей, для которой предлагается замещение кости различными материалами [11,12,60].

По мнению А.Н.Гурина (2015) основным преимуществом гидроксиапатита кальция (ГК) и β -трикальцийфосфата (ТКФ) является отсутствие выраженных антигенных свойств, при этом указанные остеопластические материалы, обладая большой биологической активностью, значительно стимулируют регенерацию ткани, выступая в роли каркаса для роста сосудов и нервов [42].

Для исследователей немалый интерес представляет возможность совместного использования ГП и ТКФ с гиалуроновой кислотой, которая по

данным ряда исследований, способна в такой комбинации стимулировать нео- и ангиогенез периимплантных тканей [92,100].

По данным С.В.Сирак (2020). особую актуальность в этой связи приобретают новые сведения о взаимном влиянии современных остеопластических биоматериалов, таких, как смесь из гидроксиапатита кальция и β -трикальцийфосфата, модифицированных гиалуроновой кислотой на остеointегративные процессы в периимплантных дефектах [92,93].

Группой исследователей под руководством С.В.Тарасенко (2020) также проведен анализ научной литературы за период с 2000 по 2019 г., посвященной использованию остеопластических материалов и препаратов гиалуроновой кислоты в стоматологии, в которой проанализированы результаты экспериментальных и клинических исследований особенностей и эффективности применения данных материалов [98].

Перспективным способом преодоления известных ограничений является использование такого синтетического биоматериала, который при соприкосновении с кровью способен быстро затвердеть и создать устойчивый, прочный, пористый наполнитель правильной формы, который позднее заменяется костной тканью и не нуждается в мембранной защите от эпителия десны, но при этом имеет все достоинства исходного материала: низкую иммуногенность, наличие биостимуляторов процессов репарации, высокую остеогенную латентность [2,10,19,122,184,196].

Одним из таких синтетических биоматериалов является остеопластическая композиция Easy Graft[®] Crystal с различной степенью резорбции, которая представляет собой резорбируемую двухфазную смесь из 60% гидроксиапатита кальция (ГАП) и 40% β -трикальцийфосфата (ТКФ), с активатором склейки гранул Bio Linker, превращающем их в пластичную, легко поддающуюся формовке, удобную для работы хирурга массу [119].

По данным И.А.Хлусова (2018) особенно эффективно моделирование микроокружения мезенхимных стволовых клеток, поскольку синтетические биоматериалы данной модификации сохраняют свою пластичность до того

момента, пока не произойдет контакт с кровью или межтканевой жидкостью. После пропитывания материала кровью в костном дефекте, он начинает затвердевать в течение нескольких минут с образованием высокопористой монолитной массы заменителя кости, пригодной для репаративного ангио-, нео- и остеогенеза [107].

Кроме того, немаловажным является то, что в состав остеопластической композиции на этапе приготовления можно ввести вещества, повышающие биостимулирующую активность, а также сообщающие ей новые свойства. В частности, в качестве таких добавок все чаще используют гиалуроновую кислоту, способную стимулировать нео- и ангиогенез [107].

Таким образом, использование биологически совместимых остеопластических материалов для ремоделирования костной ткани челюстных костей для интенсификации остеоинтеграции дентальных имплантатов следует рассматривать как новый перспективный подход не только к стоматологии и имплантологии, но и к тканевой инженерии и регенеративной медицине в целом.

Резюме

Подводя промежуточный итог проведенным исследованиям доступных иностранных и отечественных литературных источников, имеющиеся в научной литературе последних, нужно отметить, что по некоторым принципиальным вопросам информация либо является довольно ограниченной, либо же данные различных исследований не согласуются друг с другом.

Основным вопросом, который возникает при их анализе, является недостаточное освещение функционирования и метаболизма костной ткани, окружающей имплантат. В экспериментальных исследованиях не найдено новых данных относительно патогенетических механизмов дезинтеграции имплантата, установленного в костную ткань нормальной и/или пониженной плотности.

Таким образом, на наш взгляд, необходимы как экспериментальные исследования функционирования имплантата в костной ткани нормальной и /или

пониженной плотности и его дезинтеграции, так и клинические исследования, которые помогли бы прояснить вопросы потери и восстановления остеоинтеграции дентальных имплантатов в костной ткани различной плотности.

Глава 2. Материалы и методы исследования

2.1. Общая характеристика проведенных исследований

Разработка дизайна и практическая реализация проекта исследования, а также решение поставленных задач проведены в точном соответствии с планом НИР кафедры стоматологии ФНМО ФГАОУ РУДН Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (заведующий кафедрой – профессор Л.А.Григорьянц) в экспериментальных и клинических условиях.

При проведении экспериментального исследования использованы принципы моделирования патологических состояний организма, в частности, ограниченного воспаления и убыли костной ткани альвеолярной части нижней челюсти после установки дентального имплантата (периимплантит). Все экспериментальные исследования выполнялись на клинической и лабораторной базе научно-диагностического и лечебного ветеринарного Центра при ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный аграрный университет». Клинические исследования проведены у 128 пациентов. Краткий перечень и наименование проведенных этапов экспериментальных и клинико-лабораторных исследований представлен в таблице 2.1.

Таблица 2.1 – Краткий перечень выполненных экспериментальных и клинико-лабораторных исследований

Субъекты и объекты исследования	Перечень проведенных исследований	Кол-во
1	2	3
Экспериментальные исследования		
Бараны, нижняя челюсть (контрольная группа)	Моделирование патологического состояния одновременно с установкой дентального имплантата, ведение раны под кровяным сгустком, всего установлено 8 дентальных имплантатов на правой стороне челюсти (попарно), левая сторона использована для сравнения в качестве интактной.	4

Продолжение таблицы 2.1

Бараны, нижняя челюсть (основная группа)	Моделирование патологического состояния одновременно с установкой дентального имплантата, ведение раны с использованием композиции из гидроксиапатита кальция (первая подгруппа), β -трикальцийфосфата (вторая подгруппа), гидроксиапатита кальция, модифицированного гиалуроновой кислотой (третья подгруппа) и β -трикальцийфосфата модифицированного гиалуроновой кислотой (четвертая подгруппа). Всего установлено 40 дентальных имплантатов (попарно) на обеих сторонах нижней челюсти.	10
Всего:		14
Клинические исследования		
Больные с периимплантитом (контрольная группа)	Лечение больных	28
Больные с периимплантитом (основная группа)	Лечение больных с использованием ГАП и ТКФ, а также с применением ГАП и ТКФ, модифицированных гиалуроновой кислотой	100
Всего:		128
Гистологические, гистохимические и биохимические исследования		
Препараты костной ткани, полученные в клинических условиях	Гистологическое исследование, гистохимическое исследование	328
Препараты костной ткани, полученные в ходе эксперимента	Гистологическое исследование, гистохимическое исследование	224
Препараты костной ткани, полученные в ходе эксперимента	Биохимическое исследование с определением активности маркеров метаболизма костной ткани: кислой и щелочной фосфатаз, эластазы, общей протеолитической активности	136
Всего:		688
Рентгенологические исследования		

Продолжение таблицы 2.1

Экспериментальные животные	Рентгенологический контроль на этапах экспериментального исследования, включая радиовизиографию и компьютерную томографию	198
Больные с диагнозом «периимплантит»	Рентгенологическое исследование, включая обзорную рентгенографию и радиовизиографию	256
Всего:		454
Статистические исследования		
Результаты, полученные при обработке фактических данных по видам исследований и группам больных	Определение морфометрических показателей с помощью программы Видео Тест-Мастер Морфология 4.0 для Windows (Россия). Статистическая обработка данных с применением однофакторного дисперсионного анализа и критерия множественных сравнений Ньюмена-Кейсла в программе «Primer of Biostatistics 4.03» для Windows, с допуском достоверности различий при $p < 0,05$.	940
Всего:		940

2.2. Краткая характеристика объектов и субъектов исследования

Для достижения цели, поставленной в научном исследовании по повышению эффективности дентальной имплантации за счет ремоделирования периимплантной зоны челюстной кости с использованием гидроксиапатита и β -трикальцийфосфата, модифицированных гиалуроновой кислотой, проведен эксперимент на крупных животных (баранах Северо-Кавказской породы), по результатам которого, остеопластические материалы апробированы в клинических условиях.

При выборе парнокопытных в качестве экспериментальной модели руководствовались простотой содержания и низким уровнем агрессии животных, большим объемом биологических тканей в области исследования, высоким регенераторным потенциалом донорских зон, позволяющем при заборе материала

не умерщвлять животное в соответствии с требованиями надлежащей лабораторной практики (изложенными в национальном стандарте «Принципы надлежащей лабораторной практики» ГОСТ Р 53434-2009), Международными принципами Европейской конвенции о «Защите позвоночных животных, используемых для экспериментов и других научных целей» (Страсбург, 1986), международными рекомендациями по проведению медико-биологических исследований с использованием животных» (1985), «Общими этическими принципами экспериментов на животных» (Россия, 2011) и положительным заключением этического комитета.

При выборе в качестве остеопластического материала пористой гидроксиапатитной керамики (ГАП) и β -трикальцийфосфата (ТКФ) (производители ООО «Бионова», Сколково, Россия и ЗАО «Полистом», Россия соответственно), руководствовались наибольшей распространенностью данных биоматериалов и их производных в реконструктивной хирургической стоматологической практике и в дентальной имплантологии.

Для модификации остеорепаративных средств и придания им необходимых новых свойств, использовали гиалуроновую кислоту, производитель BioScience, Германия. Модификацию ГАП и ТКФ проводили путем погружения гранул в гиалуроновую кислоту до полного насыщения (не менее 10 минут).

При калибровке используемых средств для более точного прогнозирования возможных исходов их применения в зависимости от физико-химических свойств, контрольные образцы ГАП и ТКФ исследовали с помощью электронно-микроскопического метода с цифровой обработкой и отдельным изучением микроэлементных спектров.

2.3. Материалы и методы экспериментальной части исследования

Всего в экспериментальной части исследования использовано 14 животных. Эксперименты проведены на 14 баранах Северокавказской породы, массой 22,5-

30 кг. Животных содержали в обычных условиях загона на привычном для них пищевом рационе.

Моделирование периимплантита. Всем животным под внутривенным рометаровым наркозом производили установку винтовых дентальных имплантатов ENDURE (США) на нижней челюсти (в боковом отделе). Для этого после дополнительной местной инфильтрационной анестезии 4% раствором Артикаина гидрохлорида с адреналином 1:100000, производили разрез слизистой оболочки (рис. 2.1 - а) и отслаивали полный слизисто-надкостничный лоскут (рис. 2.1 - б), трепанационной фрезой нарезали резьбу в кости и устанавливали дентальный имплантат (рис. 2.1 - в). Особенность установки имплантатов по плану эксперимента состояла в том, чтобы сразу сформировать недостаток костной ткани в пришеечной части дентальных имплантатов, для чего последние недокручивали на 5-6 оборотов резьбы, дополнительно удаляя фиссурной фрезой 2-3 мм кортикальной кости (рис. 2.1 - г). В основной группе (10 животных, 40 имплантатов) сформированный таким образом дефект вокруг имплантата заполняли композицией из гидроксиапатита кальция (третья подгруппа исследования) и β -трикальцийфосфата (четвертая подгруппа исследования), модифицированных гиалуроновой кислотой (рис. 2.1 - д). Для этого перед внесением в рану ГАП и ТКФ помещали в стерильную чашку Петри и депонировали в гиалуроновой кислоте в течение 15 минут (рис. 2.1 - е). На противоположной стороне нижней челюсти по аналогичной методике дефекты вокруг установленных дентальных имплантатов заполняли ГАП (первая подгруппа исследования) и ТКФ (вторая подгруппа исследования) без гиалуроновой кислоты (2.1 - ж). После установки заглушек рану изолировали нерезорбируемой репереновой мембраной (рис. 2.1 - з) CYTOPLAST Regentex GBR-200 (США), выкраивая хирургическими ножницами по форме дефекта и ушивали узловыми швами (2.1 - и). В контрольной группе животных (4 животных, 8 дентальных имплантатов) воспроизведенный по вышеописанной методике костный дефект вокруг дентальных имплантатов вели под кровяным сгустком.



Рисунок 2.1 – Хирургический этап экспериментального исследования по моделированию периимплантита а - разрез слизистой оболочки; б- отслаивание полного слизисто-надкостничного лоскута; в – трепанация кости и установка имплантата; г – формирования дефекта кости; д – аугментация костного дефекта композицией из гидроксиапатита кальция (третья подгруппа исследования) и β -трикальцийфосфата (четвертая подгруппа исследования) с гиалуроновой кислотой; е – насыщение остеопластического материала гиалуроновой кислотой; ж - аугментация костного дефекта композицией из композиции ГАП (первая подгруппа исследования) и ТКФ (вторая подгруппа исследования) без гиалуроновой кислоты; з – изоляция раны нерезорбируемой репереновой мембраной; и – ушивание раны; к – отделение имплантатов от кости; л – удаление имплантатов с подлежащей костной тканью; м – ушивание раны

Через 14 суток, 1, 3 и 6 месяцев под общим обезболиванием дентальные имплантаты отделяли от окружающих тканей (рис. 2.1 - к) и удаляли вместе с подлежащей костной тканью (рис. 2.1 - л), рану ушивали (рис. 2.1 - м).

2.4. Материалы и методы лабораторной части исследования

Перед гистологическим исследованием полученные в ходе эксперимента костные блоки декальцинировали. Декальцинацию производили в 5% растворе трихлоруксусной кислоты с ежедневной сменой раствора и проводили через банки спиртов восходящей плотности (50⁰, 60⁰, 70⁰, 80⁰ и 96⁰). Затем блоки заливали в парафин и с помощью ротационного микротомы Accu-Cut@SRMtm200 изготавливали гистологические срезы с использованием гистологического процессора замкнутого типа Tissue-Tek VIP™ 5 Jr и станции парафиновой заливки Tissue-Tek® TEC™ 5 (Sakura, Япония), которые окрашивали гематоксилином и эозином, по Массону, Маллори и по Ван-Гизон.

Световую микроскопию гистологических препаратов проводили на прямом микроскопе Olympus BX45 со встроенным фотоаппаратом С 300 (Япония). Для микроскопии были использованы окуляры ×10, объективы ×4, ×10, ×20, ×40, ×100.

Помимо изучения качественных характеристик регенерата, определяли морфометрические его показатели с помощью программы Видео Тест-Мастер Морфология 4.0 для Windows (Россия).

При иммуногистохимическом исследовании для выявления антигенов в клетках регенерата кости проводили серию иммуногистохимических реакций с использованием антител (табл. 2.2).

Негативным контролем служили реакции с заменой первых антител раствором для разведения (SpringBioScience, США).

Проведение иммуногистохимических реакций проводили на парафиновых срезах с применением высокочувствительной системы визуализации Reveal biotin-

free polyvalent DAB (SpringBioScience, США). Интенсивность иммуногистохимической реакции (ИГХ) в каждом препарате контролировали под микроскопом.

Таблица 2.2 – Краткая характеристика первичных антител

Антитела / Клон	Антиген	Клетки, экспрессирующие антиген
Анти-виментин /V9	виментин	Мезенхимные клетки, фибробласты
Анти-CD34 / QVEnd/10	CD34	Эндотелиальные клетки, гемопоэтические ствол.клетки
Анти-EMA / E29	Эпителиальный мембранный антиген	Эпителий Одонтобласты
Анти-NSE / N/A	Нейрон специфическая энзолаза	Клетки нейроэктодермального происхождения
Анти-Ki-67 / SP6	Ki-67	Пролиферирующие клетки на стадии интерфазы
Антисинаптофизин / MRQ-40	синаптофизин	Нейросекреторные везикулы в синапсах нейронов

Негативным контролем служили реакции с заменой первых антител раствором для разведения (SpringBioScience, США).

Интенсивность экспрессии иммунореактивного материала в клетках костей оценивали полуколичественным методом по интенсивности окрашивания: 0 – реакция отсутствует; 1 – слабая экспрессия; 2 – реакция умеренная; 3 – реакция интенсивная.

На протяжении всего исследования, полученные в ходе эксперимента блоки нижней и верхней челюстей хранили в гистологической среде «Гистомикс» в герметичной таре при -2°C.

При биохимическом исследовании определялась активность ферментов – маркеров костного метаболизма в надосадочной жидкости (эластазы, кислой и щелочной фосфатаз, общей протеолитической активности и катепсин). Содержание кальция (Ca) и фосфора (P) определяли в биохимическом

анализаторе оптической плотности Stat Fax 3300 (Awareness Technology, США), рассчитывающем показатели по калибровочным кривым, которые строятся с использованием архивных баз данных с выражением числовых показателей в процентах.

2.5. Материалы и методы клинической части исследования

Клинические исследования проводились у пациентов, которые обратились за стоматологической помощью на клинических базах кафедры стоматологии ФНМО ФГАОУ РУДН Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

Всего обследовано 128 больных обоего пола, из них 44% - мужчины и 56% - женщины, возрастом до 55 лет.

Основной диагноз при обращении: воспаление тканей вокруг дентального имплантата (периимплантный мукозит и периимплантит).

Основной метод лечения периимплантного мукозита в исследовании – терапевтический (включая профессиональную гигиену полости рта, механическую и антисептическую обработку поверхности дентальных имплантатов, назначение антибактериальных, противовоспалительных и десенсибилизирующих средств).

Основной метод восстановления костной ткани вокруг дентального имплантата при лечении периимплантита в исследовании – хирургический (ремоделирование периимплантной зоны челюстной кости с использованием остеопластических материалов).

Хирургическое вмешательство проводили только при условии стабильности дентального имплантата в кости (при определении подвижности его удаляли) и после полного купирования воспаления в периимплантной зоне.

С целью сравнения особенностей остеоинтеграции дентальных имплантатов в условиях ремоделирования костной ткани, сформировано три группы пациентов, одна контрольная и 2 основных, всего 128 больных.

Еще до начала лечения определяли наличие у пациента повышенной жевательной нагрузки на имплантат, в области которого требовалось проведение хирургического вмешательства, при ее наличии, выводили имплантат из прикуса.

Во время хирургического вмешательства, которое проводили под местным инфильтрационным и проводниковым обезболиванием 4% раствором Артикаина гидрохлорида с адреналином 1:100000.

После разреза и отслаивания полного мукопериостального лоскута, тщательно промывали рану растворами антисептиков, кюретажными ложками разных размеров удаляли грануляции и некротизированную костную ткань, затем проводили скейлинг и с помощью эрбиевого лазера SSOLaserPRO-2000 (США) с длиной волны 2940 нм и мощностью 4 Вт производили механическую обработку поверхности дентального имплантата и альвеолярной кости.

В контрольной группе рану вели под кровяным сгустком, в первой основной группе использовали гидроксиапатит кальция и β -трикальцийфосфат, во второй основной группе – ГАП и ТКФ, модифицированные гиалуроновой кислотой.

При выборе типа остеопластического материала учитывали размер и вид костного дефекта – щелевидный, четырех, трех стеночный. При двух или одностеночном дефектах производили резекцию кости с апикальным смещением мукопериостального лоскута и исключали данных больных из исследования.

Операцию во всех группах завершали наложением нерезорбируемой репереновой мембраны CYTOPLAST Regentex GBR-200 (США) для разделения источников регенерации и исключения проникновения грануляций внутрь оперированного дефекта вокруг дентального имплантата.

В контрольной группе наблюдали 28 больных, а обеих основных группах – 100 больных, по 50 человек в первой и второй группах соответственно.

Все группы пациентов включали примерно равное число мужчин и женщин. Средний возраст пациентов составлял $46,4 \pm 3,3$ года. Средний возраст женщин равнялся $50,8 \pm 4,2$ года, а мужчин – $45,4 \pm 2,8$ года.

Клиническое обследование пациентов проводили по общепринятым методикам, результаты исследований вносили в стандартные карты обследования

стоматологического больного по форме №043/у (соответствует 149-ФЗ от 27.07.2006 г).

Обследование пациентов включало сбор анамнеза, изучение жалоб, определение общего состояния здоровья пациента, внешний осмотр лица, осмотр и обследование полости рта. Кроме выяснения жалоб, оценивались перенесенные заболевания, общее состояние организма, условия труда и быта, профессиональные вредности, вредные привычки, наличие аллергических реакций, время и причины потери зубов.

В анамнезе определяли ведущую патологию, жалобы пациента на момент обращения, на функциональные нарушения жевания и фонетики, эстетические недостатки, видимые при улыбке и разговоре.

Внутриротовое обследование пациентов включало осмотр зубов и зубных рядов, установление зубной формулы, величины и топографии дефектов зубных рядов, аномалии положения отдельных зубов, наличие зубоальвеолярных деформаций, повышенного стирания зубов, наличие клиновидных дефектов, дефектов твердых тканей зубов, определение факторов, которые способствовали потере зубов, определение класса дефекта зубных рядов по классификации Кеннеди, типа дефекта, давности образования дефекта зубного ряда, характера смыкания зубных рядов (прикус), признаки функции ВНЧС, наличия и качества окклюзионных контактов.

Для оценки состояния гигиены полости рта использовали индекс зубного налета (PI) (Silness, Løe, 1964), для чего на 4 поверхностях зуба с помощью зонда определяли наличие и толщину зубного налета (вестибулярной, язычной и двух апроксимальных). Каждую из четырех сторон оценивали в баллах по следующим критериям: 0 – зубной налет отсутствует; 1 – тонкий слой зубного налета вдоль края десны, который определяется только при зондировании; 2 – зубная бляшка средней толщины вдоль края десен, межзубные промежутки открыты, но налет определяется невооруженным глазом; 3 – интенсивное отложение налета вдоль края десны, межзубные промежутки заполнены налетом. Оценку состояния тканей пародонта осуществляли с помощью папиллярно-маргинально-

альвеолярного (РМА) индекса по Parma. Воспаление отдельного десневого сосочка оценивали в 1 балл, маргинальной части десны – в 2 балла, воспаление альвеолярной части десны – в 3 балла. Общий индекс определяли по формуле с интерпретацией результатов в процентах следующим образом: до 25% - легкая степень гингивита, 25-50% - средняя степень гингивита, более 50% - тяжелая степень гингивита.

Оценку состояния слизистой оболочки вокруг имплантата проводили визуально и с помощью пуговчатого зонда по наличию и глубине периимплантатной щели. Наличие воспаления выявляли с помощью пробы Шиллера – Писарева на 7 сутки и через 1 месяц, 6 и 12 месяцев после операции по ремоделированию периимплантатной зоны.

Проба Шиллера – Писарева основывается на обнаружении гликогена в деснах, содержание которого возрастает при воспалении за счет кератизации эпителия (в эпителии десны здоровых людей он отсутствует или почти отсутствует). Слизистую оболочку альвеолярных отростков челюстей обрабатывали йодосодержащим раствором (калия йодид – 2,0 г, йод кристаллический – 1,0 г, вода дистиллированная – 40,0 мл). Интерпретирование результатов оценивали по степени окраски от светло-желтого до буро-коричневого. Интенсивность окрашивания оценивали в баллах: 1 балл-окрашивания нет, 2 балла-слабое окрашивание, 3 балла-интенсивное окрашивание. Затем вычисляли среднее значение показателей для верхней и нижней челюстей. Пробу Шиллера-Писарева для объективизации выражали в цифрах или баллах (йодное число Свракова), оценивая окраску сосочков в 2 балла, окраску края десны в 4 балла и окраску альвеолярных десны в 8 баллов. Полученную общую сумму баллов затем делили на число зубов (дентальных имплантатов), в области которых проведено исследование (обычно 6). Интерпретация полученных значений йодного числа Свракова: слабо выраженный процесс воспаления – до 2,3 балла; умеренно выраженный процесс воспаления – от 2,67 до 5 баллов; интенсивный процесс воспаления – от 5,33 до 8 баллов.

2.6. Материалы и методы рентгенологического исследования

При выполнении *экспериментальной части* настоящей научной работы рентгенологическое исследование выполняли с использованием высокочастотного рентгенологического аппарата Evolution с моноблоком OX/70-3 PRELIMINARY (Италия) и мобильного радиовизиографа Mercury DIGISENS (Италия) в различных режимах.

Основной задачей выполняемого рентгенографического исследование произведенного сразу после операции, являлось подтверждение соосности установки дентальных имплантатов, отношения установленных дентальных имплантатов к структурам нижнего альвеолярного нерва.

Также в задачи интраоперационного рентгенологического исследования входило определение минимальной толщины кортикальной кости в вестибулярном и язычном отделах в 2 мм, а также минимального расстояния между двумя имплантатами – в 4 мм.

Основной задачей рентгенологического исследования, проводимого в различные сроки после операции, являлось определение степени остеоинтеграции дентальных имплантатов в кости, интенсивности тени формируемого костного регенерата, а также оценка прогрессирования возможной деструкции костной ткани.

При выполнении *клинической части* настоящей научной работы рентгенологическое исследование также выполняли с использованием высокочастотного рентгенологического аппарата Evolution с моноблоком OX/70-3 PRELIMINARY (Италия), мобильного радиовизиографа Mercury DIGISENS (Италия) в различных режимах, кроме этого, дополнительно использовали аппараты «ORTHOPHOS XG 3D» производства ф.Sirona (Германия) и Planmeca PROMAX 3D ф.Planmeca (Финляндия) для выполнения цифровой ортопантомографии и мультиспиральной компьютерной томографии соответственно.

Для оценки объема (качества и количества) костной ткани челюстей у пациентов проводился анализ данных рентгенологического исследования с расчетом плотности костной ткани и определения типа кости по U. Lekholm и G. Zarb (1985) и по Misch (1992).

Классификация качества кости по U. Lekholm и G. Zarb (1985):

- I – однородный компактный слой кости;
- II – мощный губчатый слой в окружении толстой компактной кости;
- III – мощный губчатый слой в окружении тонкой компактной кости;
- IV – редкий губчатый слой в окружении тонкой компактной кости.

Классификация по С. Misch (1992):

- D1 – толстый плотный слой компактной кости;
- D2 – толстый пористый компактный и губчатый слой;
- D3 – тонкий пористый компактный и губчатый слой;
- D4 – тонкий рыхлый компактный слой (бугры ВЧ).

Для определения индивидуального индекса плотности костной ткани челюстно-лицевой области, присущего каждому конкретному индивидууму, производили оценку состояния костной ткани в 5 точках: подбородок, тело и угол нижней челюсти, клыковая ямка и передняя стенка верхнечелюстного синуса.

С целью изучения результатов остеоинтеграции дентальных имплантатов в костной ткани после ремоделирования периимплантной зоны, также проводилось рентгенологическое исследование костной ткани вокруг дентальных имплантатов.

Чтобы оценить качество новообразованной костной ткани вокруг имплантатов при помощи рентгенологических методов, детально исследовали рентгенологическую картину костной ткани в пришеечной части имплантата (где и производилась подсадка остеопластического материала).

Рентгенологическое исследование проводилось в следующие сроки:

- А₁ – контроль непосредственно после операции по ремоделированию периимплантной зоны;

- A_2 – рентгенологическое исследование в различные сроки наблюдения до этапа протезирования;

- A_3 – рентгенологический контроль через 1 год после изготовления и установки ортопедической конструкции.

Оценка уровня остеоинтеграции и новообразования костной ткани вокруг имплантата осуществлялась следующим образом.

В качестве нулевой отметки использовался край платформы имплантата. Уровень костной ткани вокруг имплантата относительно его платформы определялся как среднее арифметическое между значениями расстояния между платформой имплантата и пиками костной ткани в аппроксимальных участках с медиального и дистального сторон имплантата. Все расчеты проводились на обзорных цифровых ортопантомограммах, полученных в моменты A_2 и A_3 . Количественная оценка плотности кости проводилась в единицах Хаунсфилда (HU). Клиническую оценку стабильности имплантатов в оперированной области проводили с использованием субъективных (метод перкуссии и пальпации) и объективных методов (метод неинвазивного измерения стабильности дентальных имплантатов).

Субъективно подвижность дентального имплантата определяли по 4-х балльной системе: 0 баллов – неподвижный имплантат; 1 балл – тактильно определяемая подвижность; 2 балла – визуально определяемая незначительная подвижность; 3 балла – значительная подвижность. Объективно подвижность дентального имплантата по методике частотно-резонансного анализа с помощью прибора «Osstell ISQ» (рис. 2.2).



Рисунок 2.2 –прибор «Osstell ISQ» для определения подвижности дентального имплантата частотно-резонансным анализом

На основании вышеописанной методики определения подвижности дентального имплантата частотно-резонансным анализом с помощью прибора «Osstell ISQ» рассчитывали коэффициент стабильности дентального имплантата (КСДИ), являющийся производным от резонансной частоты. КСДИ обозначали в условных единицах от 1 до 100: чем больше значение КСДИ, тем выше стабильность дентального имплантата.

2.7. Материалы и методы статической обработки данных

В дальнейшем проводился статистический анализ полученных данных с помощью программного обеспечения IBM SPSS Statistics 20 и MS Excel 2012. Полученные данные анализировались с вычислением среднего значения (M), дисперсии (σ) и ошибки среднего значения (m). Полученный массив данных проверяли на нормальность распределения с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Средние величины и их дисперсии сравнивались с помощью Т-теста для парных выборок, техники дисперсионного анализа и непараметрического критерия Краскела-Уоллиса для независимых выборок. Определение взаимосвязи

между исследуемыми параметрами проводился с применением линейного параметрического анализа с вычислением коэффициента Пирсона (r) и непараметрического корреляционного анализа Спирмена.

Для определения прогностической значимости изучаемых параметров нами использовался линейный регрессионный анализ и многомерная линейная регрессия. Определение коэффициентов регрессии для каждого из включенных в уравнение параметров с помощью регрессионной модели Кокса позволяло определить их вклад в возможность прогнозировать вероятность развития осложнений при наличии определенных исходных диагностических данных в конкретном клиническом случае.

Глава 3. Ремоделирование периимплантной зоны челюстной кости в эксперименте на животных

Для успешной дентальной имплантации особую роль играет исходное состояние костной ткани челюстной кости, наиболее важным компонентом которой является морфологическая составляющая. Не менее важное значение для первичной стабилизации имплантата в момент его установки и для его последующей механической стабильности имеет строение костной ткани в зоне имплантации. Плотность кости в дистальных отделах верхней челюсти в несколько раз ниже, чем в передних, и еще ниже, чем на нижней челюсти, что является актуальной проблемой обеспечения первичной стабилизации имплантата за счет создания регенерата достаточной плотности в минимально короткий срок. С другой стороны, совокупность процессов резорбции и остеогенеза является основой ремоделирования костной ткани, которое длится весь срок службы дентального имплантата и обеспечивает ее адаптацию к жевательным нагрузкам.

Метаболизм костной ткани как динамической системы, таким образом, определяет результат ее регенерации и дальнейшее функционирование вокруг имплантата. С целью определения особенностей регенерации костной ткани вокруг имплантата проанализированы результаты исследования гистологических, иммуногистохимических и биохимических показателей остеогенеза и резорбции в эксперименте на животных при различных смоделированных исходных состояниях костной ткани.

При иммуногистохимическом исследовании (как высокодифференцированном методе идентификации специфических антигенных свойств различных типов клеток) определяли точный характер, интенсивность и скорость протекания процессов регенерации тканей.

При исследовании биохимических показателей определяли активность щелочной фосфатазы (ЩФ) и кислой фосфатазы (КФ), которые свидетельствовали о наличии остеобластов и остеокластов соответственно, помимо этого, остеокласты определяли с помощью эластазы и катепсинов. Об

интенсивности синтеза новообразованных коллагеновых волокон, а также о наличии воспалительной реакции судили по повышению уровня общей протеолитической активности (ОПА).

3.1. Гистологические, иммуногистохимические и биохимические показатели остеогенеза и резорбции костной ткани челюстной кости на модели периимплантита

3.1.1. Результаты исследования в контрольной группе

При микроскопическом исследовании препаратов альвеолярной части нижней челюсти контрольной группы на 14 сутки визуализируется периост с активным разрастанием зрелой соединительной ткани в месте оперативного вмешательства и непосредственно нижнечелюстная кость с кортикальной пластинкой и губчатым компонентом (рис. 3.1 – а).

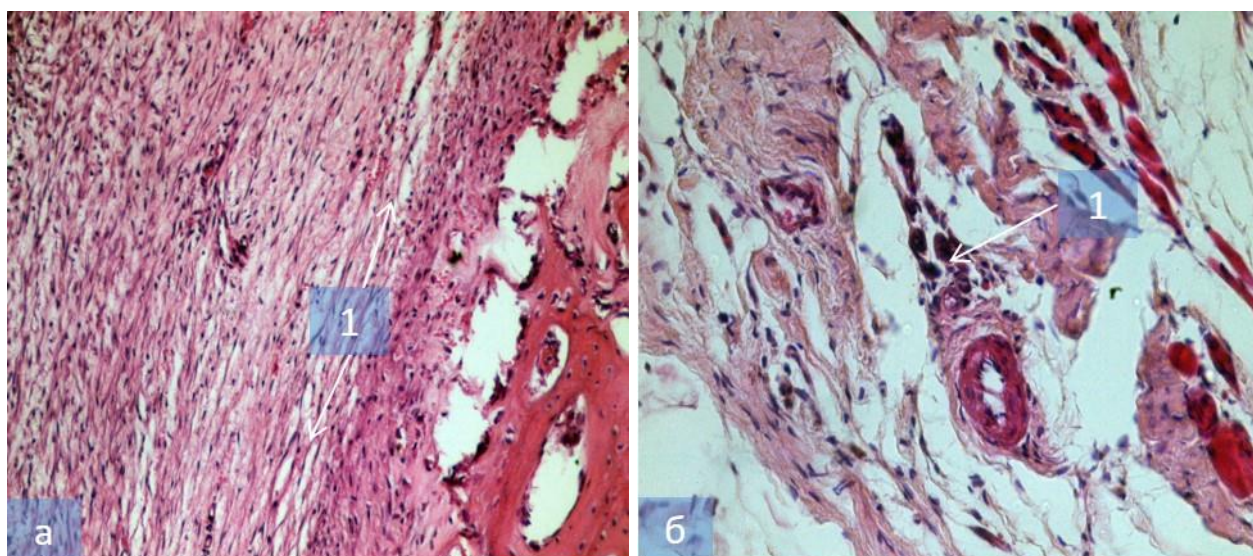


Рисунок 3.1 – Контрольная группа. Микропрепараты нижней челюсти барана через 14 суток после начала эксперимента. а – разрастание зрелой соединительной ткани в периосте. Окраска гематоксилином и эозином. Ок. 10. Об. 20; б – аутогенный неоваскулогенез капиллярной сети вокруг сосудов микроциркуляторного русла. Окраска гематоксилином и эозином. Ок. 10.Об. 20

В единичных местах периоста визуализируются очаги дезорганизации соединительной ткани с кровоизлияниями. Кроме разрастания молодой соединительной ткани с большим количеством клеток фибробластического дифферона, отмечаются многочисленные фигуры аутогенного неоангиогенеза вокруг зрелых кровеносных сосудов микроциркуляторного русла (рис. 3.1 – б).

У 30-м суткам эксперимента в месте перехода новообразованной зрелой соединительной ткани в кортикальную пластинку между коллагеновыми волокнами отмечается дифференцировка соединительнотканых клеток в остеобластический дифферон (рис. 3.2 – а). При этом происходит слияние клеток между собой, появление между ними межклеточных пространств в которые прорастают молодые нежные коллагеновые волокна, что, по-нашему мнению, является признаком начального формирования скелетогенного островка (рис. 3.2 – б).

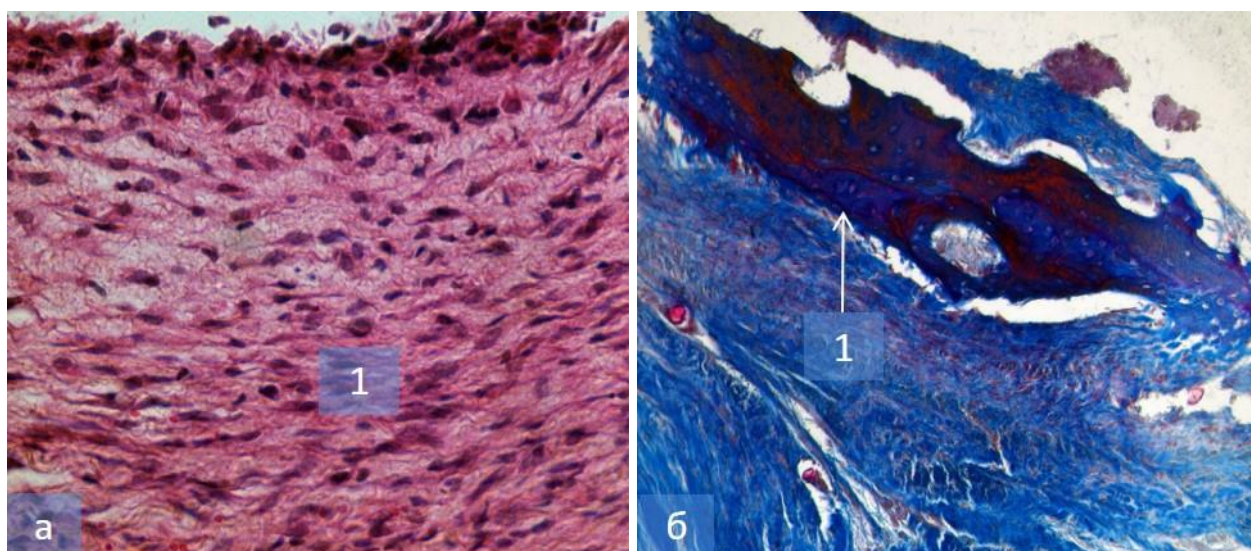


Рисунок 3.2 – Контрольная группа. Микропрепараты нижней челюсти барана через 30 суток после начала эксперимента. а – дифференцировка мезенхимальных клеток в остеобластический дифферон (1). Окраска гематоксилином и эозином. Ок. 10. Об. 40; б – формирования скелетогенного островка (1). Окраска по Маллори. Ок. 10. Об. 20

К 60-м суткам наблюдений в отдельных местах регистрируются как сформированные скелетогенные островки, так и органические матрицы костной ткани в которой откладывается оссеомукоид, что является показателем прямого

остеогенеза первой стадии (рис. 3.3 – а). На периферии матрицы визуализируются прикрепленные к ней остеобласты. Вокруг матриц и островков локализованы многочисленные скопления клеток остеобластической и фибробластической дифференцировки (рис. 3.3– б).

Кроме формирования скелетогенных островков к 60-м суткам визуализируются очаги формирования из них фигур, напоминающих балочные структуры. Они расположены между костными трабекулами кортикальной пластинки, несут на своей поверхности клетки остеобластической дифференцировки и врастают с костную ткань, тем самым формируя зоны «сшивания» балок между собой.

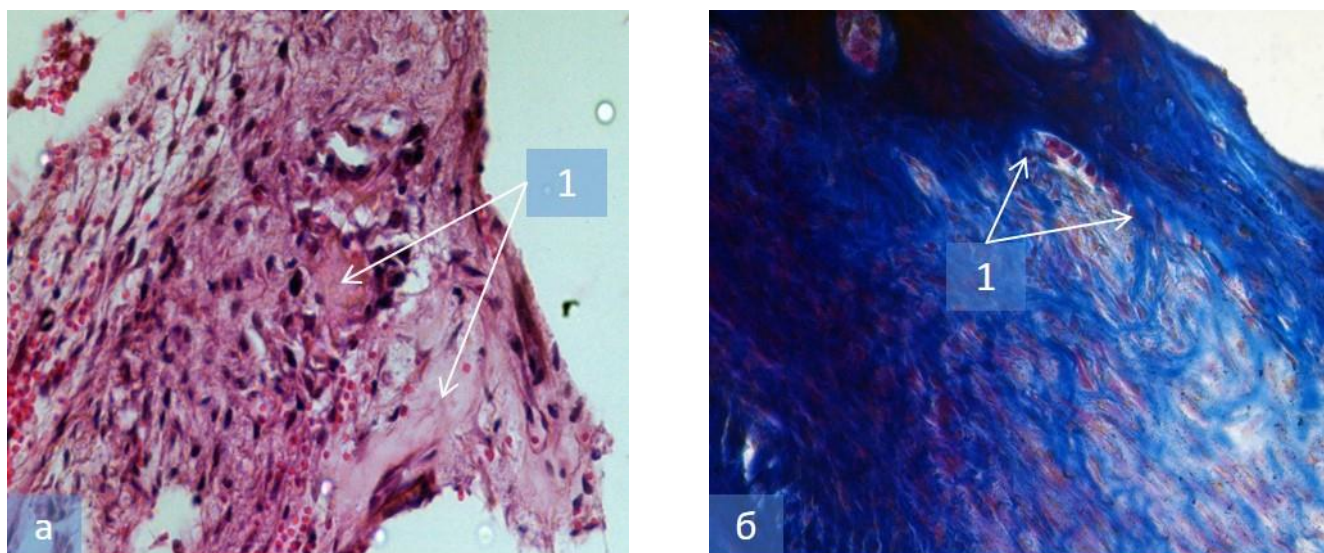


Рисунок 3.3 – Контрольная группа. Микропрепараты нижней челюсти барана через 60 суток после начала эксперимента. а – сформированные остеогенные островки с оссеомукоидом. Окраска гематоксилином и эозином. Ок. 10. Об. 40; б – скопление клеток остеобластической и фибробластической дифференцировки (1). Окраска по Маллори. Ок. 10. Об. 20

В срок наблюдения 90 суток скелетогенные островки уже имеют связь с периостом посредством коллагеновых волокон (рис. 3.4 – а). На поверхности трабекул отмечается откладывания костного матрикса, что указывает на аппозиционный рост кости (путем наложения). Однако кроме аппозиции матрикса кости образуется путем врастания волокнистого компонента периоста и молодых клеток в костную ткань. Таким образом, отмечается формирование молодого

регенерата - ретикулофиброзной костной ткани, в которой регистрируются процессы ее перестройки в пластинчатую в виде небольших фрагментов в трабекулах (рис. 3.4 – б). В этот же срок наблюдения в губчатом компоненте нижнечелюстной кости регистрируется наличие регенерата, имеющего интимную связь с трабекулами.

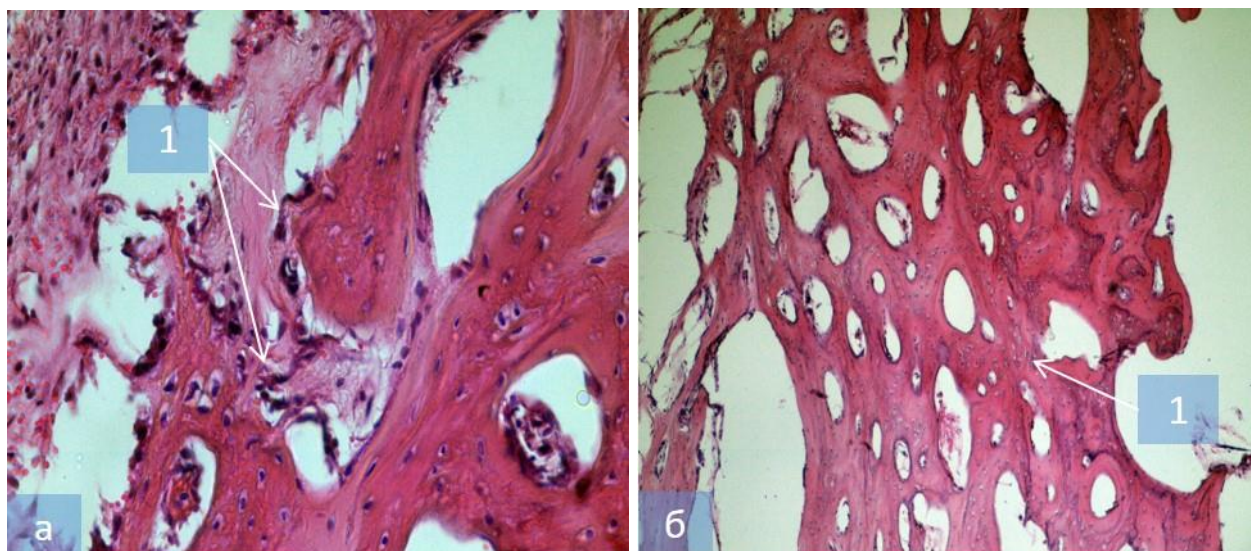


Рисунок 3.4 – Контрольная группа. Микропрепараты нижней челюсти барана через 90 суток после начала эксперимента. а – «сшивание» костных балок посредством соединительной ткани и клеток мезенхимального происхождения (1). Окраска гематоксилином и эозином. Ок. 10. Об. 40; б – сформированный костный регенерат в интимной связи с губчатым компонентом (1). Окраска гематоксилином и эозином. Ок. 10. Об. 10

К 180-м суткам эксперимента регенерат имеет вид костной массы в которой продолжают процессы формирования структурного строения костной ткани, а также появление большого количества цементирующих линий, указывающих на места отложения костной массы. Отмечается появление межтрабекулярных полостей, при этом в некоторые врастают клетки гемопоэтической и соединительной ткани (рис. 3.5 – а). На поверхности формирующихся костных балок из общей костной массы в виде частокола расположены остеобласты.

На периферии от формирования регенерата и ремоделирования губчатого компонента костная ткань имеет классическое строение пластинчатой кости с остеонами и цементирующими линиями и имеет тесную интимную связь с вышеописанными костными структурами (рис. 3.5 – б).

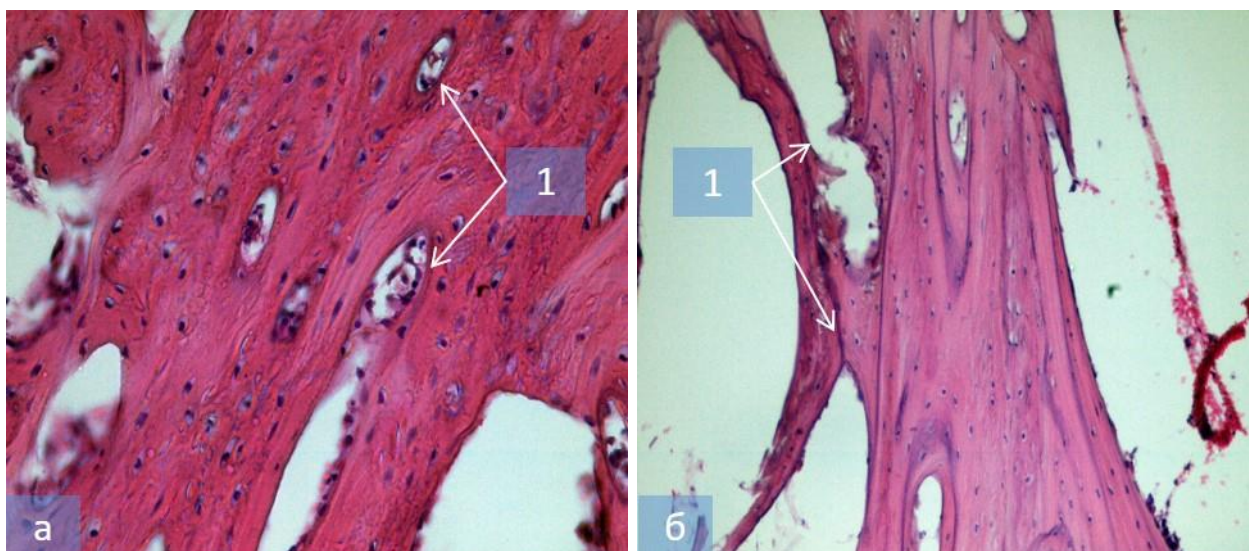


Рисунок 3.5 – Контрольная группа. Микропрепараты нижней челюсти барана через 90 суток после начала эксперимента. а – формирование межтрабекулярных полостей и вращание в них гемопоэтической соединительной ткани (1). Окраска гематоксилином и эозином. Ок. 10. Об. 40; б – интимный контакт пластинчатой костной ткани с регенератом (1). Окраска гематоксилином и эозином. Ок. 10. Об. 20

При иммуногистохимическом исследовании препаратов альвеолярной части нижней челюсти в контрольной группе на 30-е сутки установлена слабовыраженная экспрессия маркеров $Ki67^+$ и NSE^+ . Интенсивность экспрессии иммунореактивного материала $Ki67^+$ клетках - слабая (1 балл), тип экспрессии – преимущественно ядерный (рис. 3.6 – а). На 60-е сутки $Ki67^+$ клетки в основном, визуализируются в зонах перестройки костной ткани (рис. 3.6 – б).

К 90-м суткам наблюдения установлено, что интенсивность экспрессии иммунореактивного материала NSE^+ - умеренная (2 балла). Тип экспрессии ядерный, иммунореактивный материал неравномерно распределяется по клетке (рис. 3.7 – а). На 180-е сутки становится видно, что NSE^+ клетки - с крупным овальным ядром, от периферии которого отходят тонкие цитоплазматические отростки. Клетки имеют локализуются между коллагеновыми волокнами и вдоль кровеносных сосудов. Следует отметить, что обнаружение маркера является одним из основных признаков наличия нейроэндокринных клеток (рис. 3.7 – б).

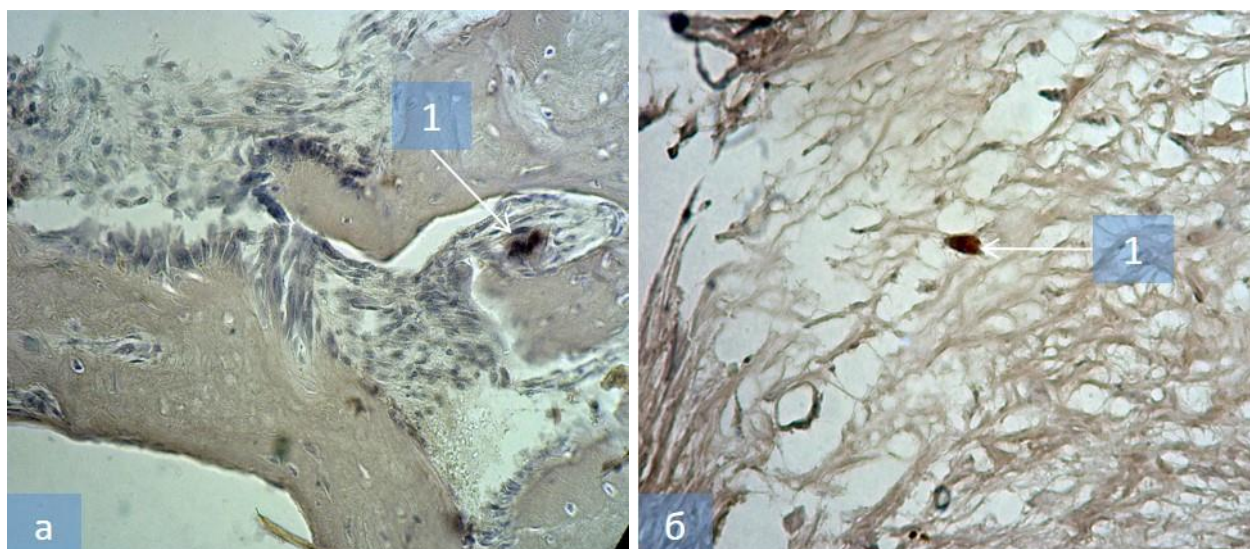


Рисунок 3.6 – Контрольная группа. Микропрепараты нижней челюсти барана через 30 (а) и 60 (б) суток после начала эксперимента. а – $Ki67^+$ клетки (1). ИГХ реакция на $Ki67$. Продукт реакции коричневого цвета. Ок. 10. Об. 20; б – $Ki67^+$ клетки. ИГХ реакция на $Ki67$. Продукт реакции коричневого цвета. Ок.10.Об.20

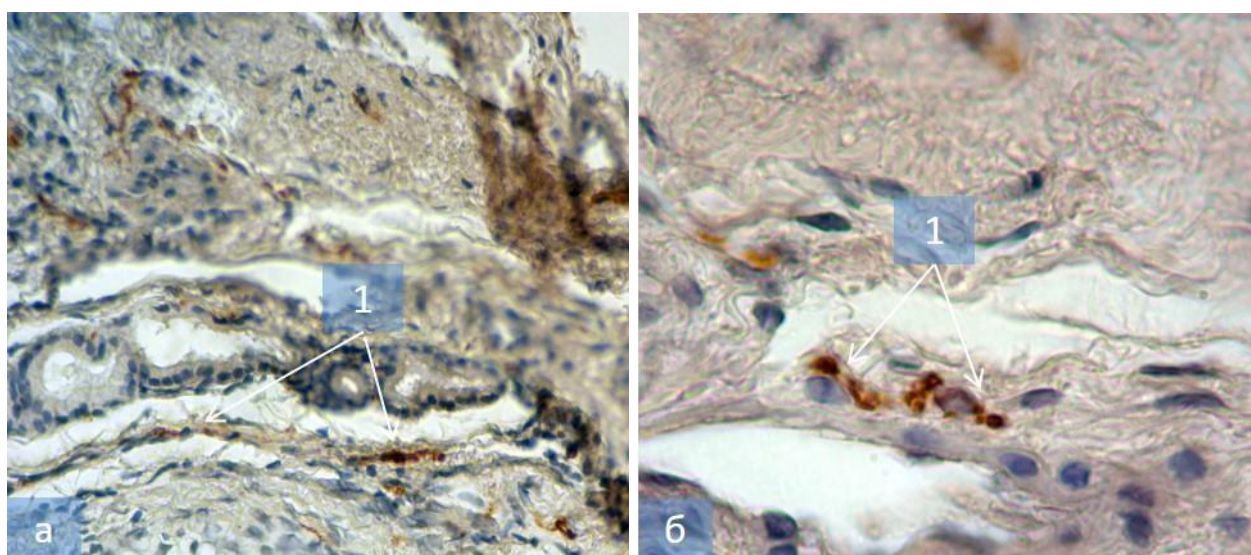


Рисунок 3.7 – Контрольная группа. Микропрепараты нижней челюсти барана через 90 (а) и 180 (б) суток после начала эксперимента. а – NSE^+ клетки (1). ИГХ реакция на NSE. Продукт реакции коричневого цвета. Ок. 10. Об. 20; б – NSE^+ клетки около кровеносного сосуда (1). ИГХ реакция на NSE. Продукт реакции коричневого цвета. Ок. 10. Об. 40

При биохимическом исследовании в контрольной группе в сроки 14-30 суток установлено повышение активности маркеров резорбции (эластазы - на 52,3 % и КФ на 38,5%), маркеров остеогенеза (ЩФ - на 36,4%). К 60-м суткам наблюдения общая протеолитическая активность снижалась на 32,4% по

сравнению с показателями, полученными к 30-м суткам эксперимента, показатели активности катепсина снижались в срок 60 и 90 суток – на 16,8 и 44,9% по сравнению с 30-ми сутками соответственно, $p < 0,05\%$.

Резюме

Таким образом, при анализе препаратов контрольной группы отмечается репаративный остеогенез, протекающий посредством прямого остеогенеза, который проходит на одном участке кости и фиксируется на разных стадиях. Так визуализируется I и II стадии остеогенеза, что проявляется активацией прогениторных мезенхимальных клеток из тканей периоста и самой кости и формирование скелетогенных островков с откладыванием в них оссеомукоида. Одновременно визуализируются и многочисленные участки с развитием в них IV стадии прямого остеогенеза. Иммуногистохимические и биохимические исследования, проведенные в сроки 14-30-60-90 суток подтверждают наличие в препаратах контрольной группы остеоинтегративных процессов в виде ремоделирования кости из пластинчатой в ретикулофиброзную и обратно в пластинчатую ткань, путем аппозиции и структурной перестройки, достигающих максимальной интенсивности ближе к концу эксперимента (180 суток).

3.1.2. Результаты исследования в основной группе

При микроскопическом исследовании микропрепаратов челюстных костей, полученных в основной группе установлено, что уже к 14-м суткам дефект представлен периостом, остеопластическим материалом и собственно нижнечелюстной костью, в которой губчатый компонент подвергается ремоделированию.

Периост представлен зрелой склеротизированной соединительной тканью. Между пучками коллагеновых волокон имеются несколько неправильной формы островковобразных структур (рис. 3.8 – а). Внутри островков расположен

имплантированный остеопластический материал в виде пенистой массы с очагами разрыхления и зонами его резорбции (рис. 3.8 – б).

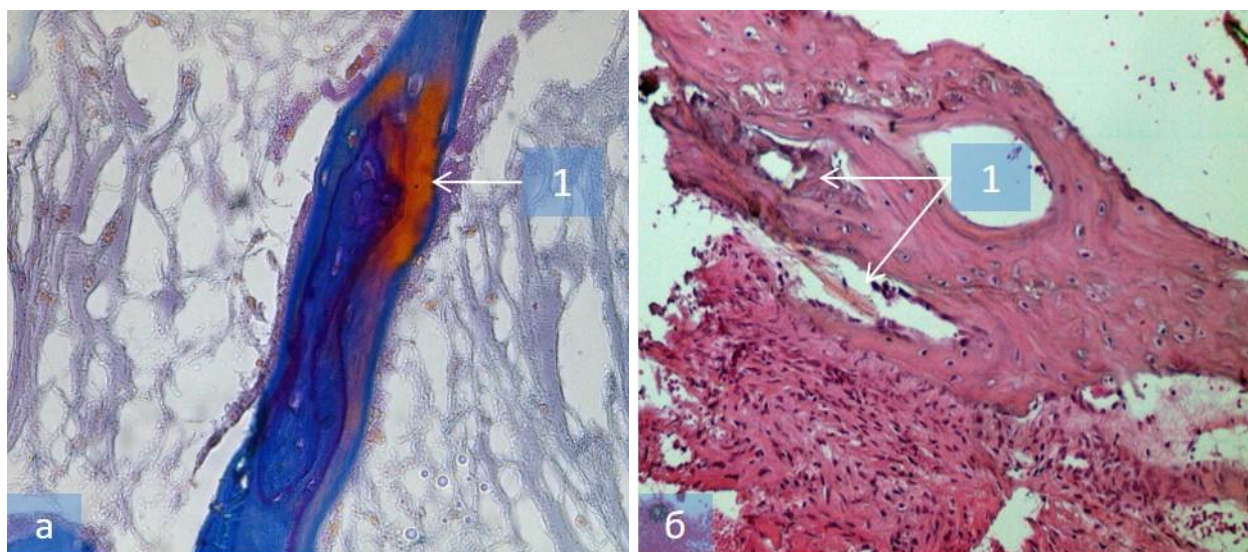


Рисунок 3.8 – Основная группа, первая (ГАП) и вторая (ТКФ) подгруппы (а и б соответственно). Микропрепараты нижней челюсти барана через 14 суток после начала эксперимента. а – островковкообразные структуры (1) между пучками коллагеновых волокон периоста. Окраска по Маллори. Ок. 10. Об. 20; б – остеопластический материал в виде пенистой массы с очагами разрыхления и зонами его резорбции (1). Окраска гематоксилином и эозином. Ок. 10. Об. 20

Вокруг материала в виде плотной клеточной массы локализованы клетки фибро- и остеобластической дифференцировки (рис. 3.9 – а). Между клетками регистрируется уплотненные толстые коллагеновые волокна. В зоне, где происходит резорбция имплантата, отмечается формирование гомогенной оксифильной массы с замурованными остеоцитами в ней, что является признаком формирования органической матрицы костной ткани (II стадия прямого остеогенеза) (рис. 3.9 – б).

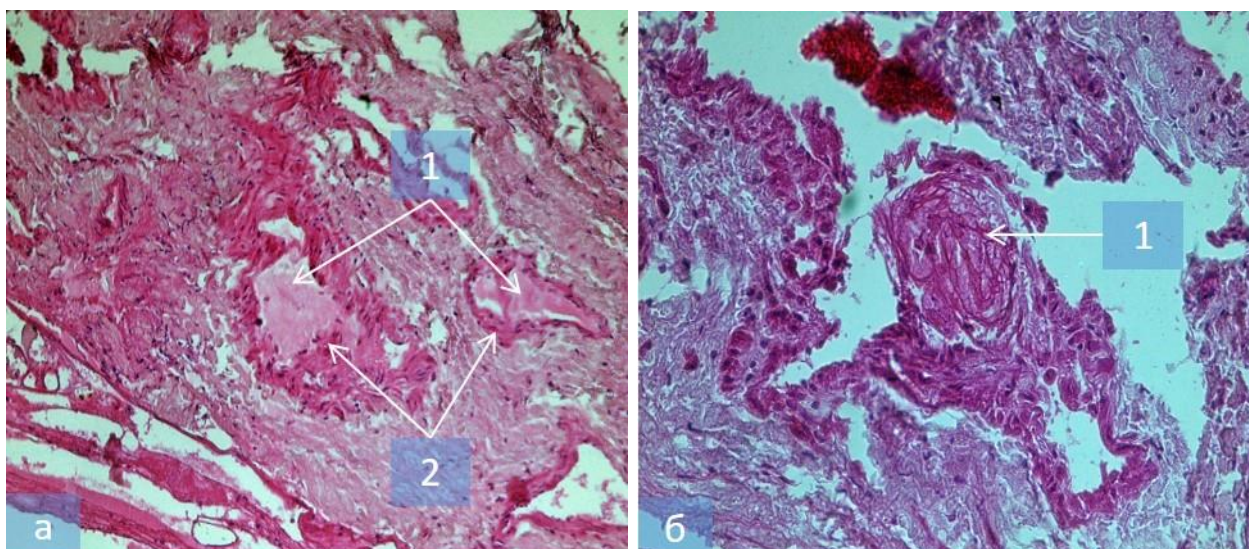


Рисунок 3.9 – Основная группа, третья (ГАП+ГК) и четвертая (ТКФ+ГК) подгруппы (а и б соответственно). Микропрепараты нижней челюсти барана через 14 суток после начала эксперимента. а – гранулы имплантированного остеопластического материала (1) в периосте с окружающей клеточной массой из прогениторных стволовых клеток (2). Окраска гематоксилином и эозином. Ок. 10. Об. 10; б – «капсула» из клеток фибро- и остеобластической дифференцировки (1). Окраска гематоксилином и эозином. Ок. 10. Об. 20

К 30-м суткам после начала эксперимента кроме вышеописанной картины, в периосте визуализируются мелкогранулированные фрагменты остеопластического материала, которые имеют рыхлую структуру и рассыпаны между коллагеновыми волокнами. Материал при окраске гематоксилином и эозином имеет изумрудно-зеленый цвет (рис. 3.10 – а). Гранулы материала округлые или принимают вид кристаллов. Периост вокруг данного материала (рис. 3.10 – б) разрушен (имеет вид фрагментов, что по-видимому связано с действием материала на соединительную ткань или материал имеет такую плотную консистенцию, что при резке привело к разрыву тканей, характерно только для второй и четвертой подгрупп, где использовали ТКФ и ТКФ+ГК соответственно).

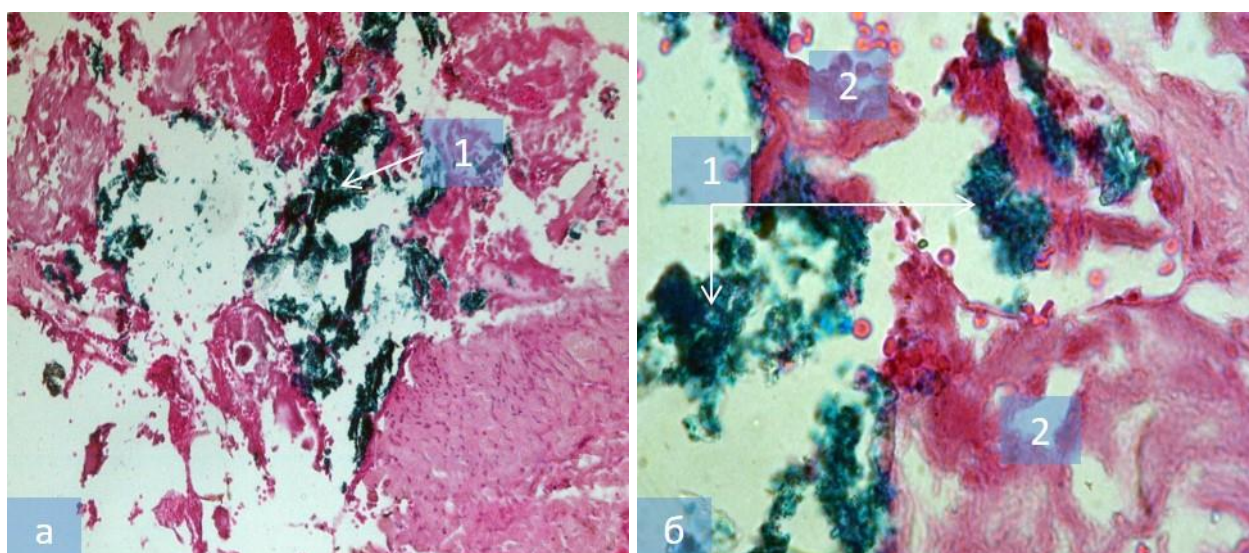


Рисунок 3.10 – Основная группа, вторая (ТКФ) и четвертая (ТКФ+ГК) подгруппы (а и б соответственно). Микропрепараты нижней челюсти барана через 30 суток после начала эксперимента. а – мелкогранулированный имплантат в периосте. Окраска гематоксилином и эозином. Ок. 10. Об. 4; б – гранулы ТКФ в районе разрушенных структур периоста челюсти. Окраска гематоксилином и эозином. Ок. 10. Об. 100

Вокруг имплантированного материала визуализируются очаги кровоизлияний, при этом воспалительная инфильтрация практически отсутствует (рис. 3.11 – а). Однако материал имеет тесную связь с тканями периоста. Он своими гранулами проникает между коллагеновыми волокнами, но не нарушая целостность тканей, что является признаком биорезорбции и биосовместимости материала. В некоторых местах вокруг гранул остеопластического материала формируются тонкие соединительнотканые прослойки в виде капсулы (рис. 3.11 – б).

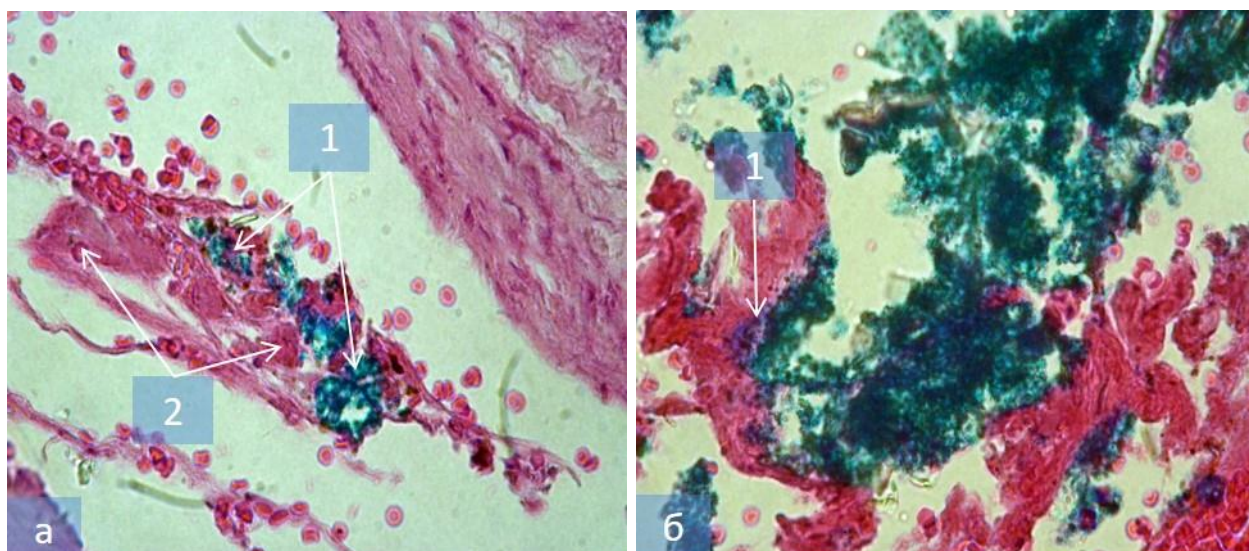


Рисунок 3.11 – Основная группа, первая (ГАП) и третья (ГАП+ГК) подгруппы (а и б соответственно). Микропрепараты нижней челюсти барана через 30 суток после начала эксперимента. а – взаимодействие гранул остеопластического материала (1) с окружающей соединительной тканью (2). Окраска гематоксилином и эозином. Ок.10.Об. 100; б – формирование тонких соединительнотканых прослоек в виде капсулы (1) вокруг гранул остеопластического материала. Окраска гематоксилином и эозином. Ок.10.Об.100

Через 60 суток после начала эксперимента в месте контакта периоста с кортикальной пластинкой, в последней на поверхности трабекул отмечаются многочисленные эрозивные лакуны, в которые выселяются остеокласты, что по-видимому, является показателем перестройки костной ткани в области имплантации материала. Кроме того, в тканях периоста дифференцируется большое количество клеток остеобластической дифференцировки и остеобластов, которые врастают в матрикс кости. Матрикс кости имеет структуру ретикулофиброзной костной ткани, в нем визуализируется волокнистый компонент, что также является признаком ремоделирования кости в данной области (рис. 3.12 – а). Вокруг визуализируются диапедезные кровоизлияния, которые связаны с оперативным вмешательством во время отбора материала и выпотевание фибрина который формирует сетчатые структуры. Некоторые трабекулы имеют на поверхности повреждения костной массы, что визуализируется в виде некротических масс, отторгающихся от трабекул (рис. 3.12 – б).

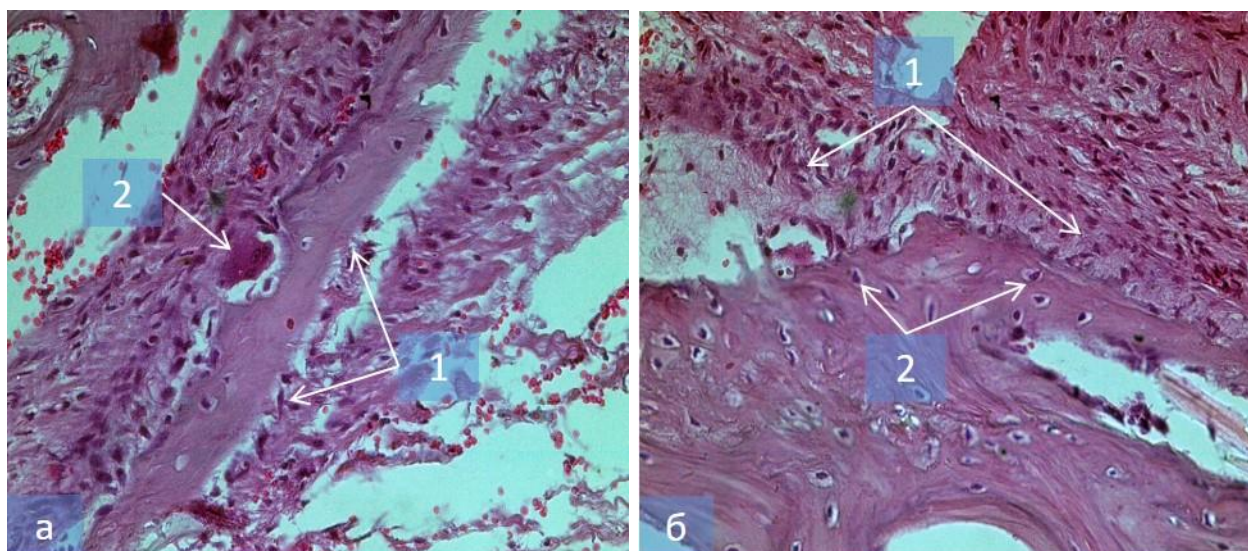


Рисунок 3.12 – Основная группа, первая (ГАП) и третья (ГАП+ГК) подгруппы (а и б соответственно). Микропрепараты нижней челюсти барана через 60 суток после начала эксперимента. а – вращение коллагеновых волокон в матрикс кости (1). Появление в эрозивных лакунах остеокластов (2). Окраска гематоксилином и эозином. Ок. 10. Об. 20; б – формирование и вращение в ретикулофиброзную ткань (1) клеток остеобластической дифференцировки (2). Окраска гематоксилином и эозином. Ок. 10. Об. 40

В 4 подгруппах основной группы репаративный остеогенез к 60-м суткам наблюдения протекал разнонаправленно. В первой (ГАП) и второй (ТКФ) подгруппах губчатый компонент альвеолярной части нижнечелюстной кости визуализировался в виде разорванных трабекул и сформированной костной массы (рис. 3.13 – а). Между поврежденными трабекулами визуализировались крупные полости в которых происходит атрофия гемопоэтической рыхлой соединительной ткани. В матриксе трабекул отмечалась деминерализация (рис. 3.13 – б).

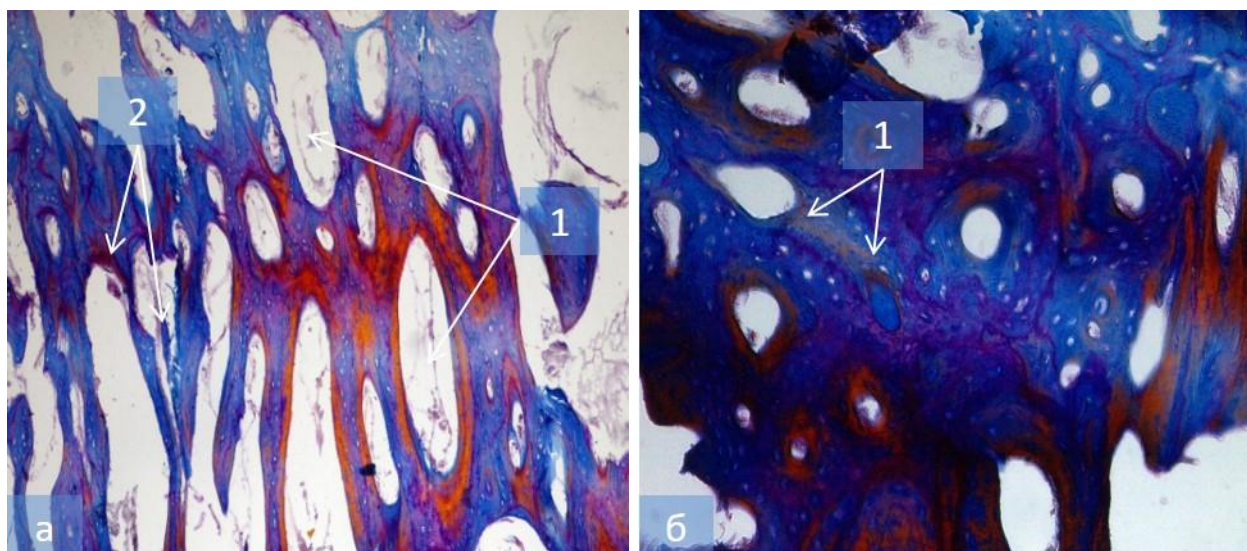


Рисунок 3.13 – Основная группа, первая (ГАП) и вторая (ТКФ) подгруппы (а и б соответственно). Микропрепараты нижней челюсти барана через 60 суток после начала эксперимента. а – атрофия гемопоэтической соединительной ткани (1), и дезорганизация трабекулярного строения губчатого компонента (2). Окраска по Маллори. Ок. 10. Об. 10; б – деминерализация матрикса костных трабекул. Окраска по Маллори. Ок. 10. Об. 20

В третьей (ГАП+ГК) и четвертой (ТКФ+ГК) подгруппах к 60-м суткам наблюдения процессы ремоделирования кости происходят с большей интенсивностью, а уже сформированная костная масса представлена ретикулофиброзной костью. В ней отмечается структурирование кости в костные балки с формированием округлых межтрабекулярных полостей, а также аппозиционный рост костной ткани что характеризуется появлением неровных линий цементации. Кроме того, в некоторых костных балках отмечается появление первичных остеонов (рис. 3.14 – а). К этому сроку в единичных костных балках происходит частичное ремоделирование ретикулофиброзной костной ткани в пластинчатую, отмечается активное вращение клеток остеобластической дифференцировки и остеобластов в матрикс кости, происходит формирование из моноцитов остеокластов, а также аутогенный неоваскулогенез между клеточными структурами (рис. 3.14 – б).

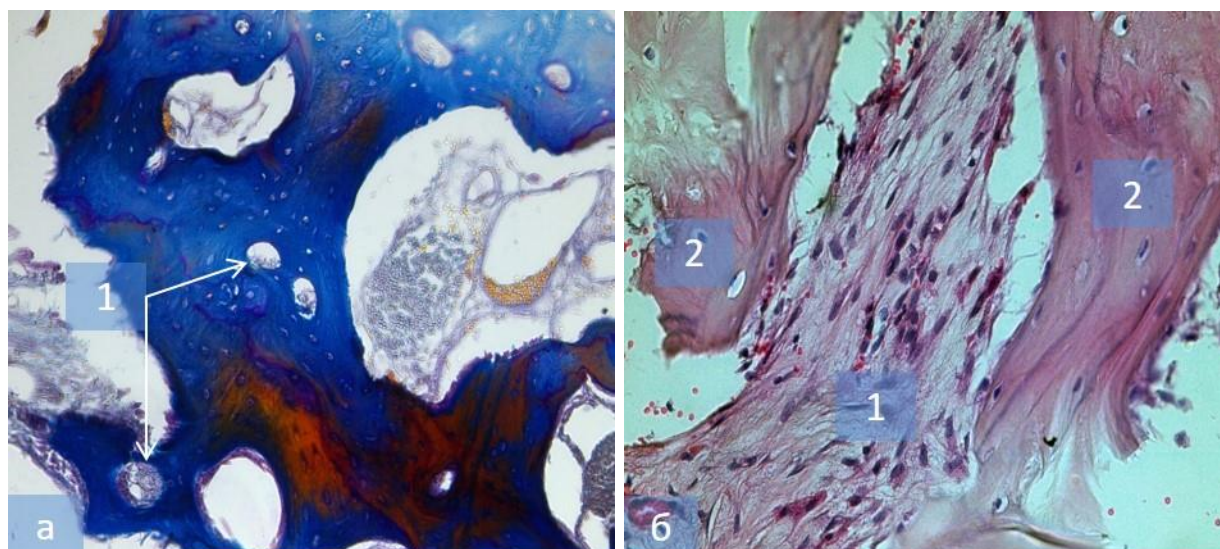


Рисунок 3.14 – Основная группа, третья (ГАП+ГК) и четвертая (ТКФ+ГК) подгруппы (а и б соответственно). Микропрепараты нижней челюсти барана через 60 суток после начала эксперимента. а – появление первичных остеонов в костных балках (1). Окраска по Маллори. Ок. 10. Об. 20; б – вращение клеток остеобластической дифференцировки и остеобластов (1) в матрикс кости (2). Окраска гематоксилином и эозином. Ок. 10. Об. 40

К 90-м суткам в третьей и четвертой подгруппах (ГАП+ГК и ТКФ+ГК соответственно) в некоторых местах в костной массе из ретикулофиброзной костной ткани происходит активное вращение гемопоэтической рыхлой соединительной ткани с заселением в нее молодых мезенхимальных эндотелиальных клеток для формирования сосудистого русла (рис. 3.15 – а).

В первой и второй подгруппах (ГАП и ТКФ соответственно) по периферии от вышеописанных изменений и в некоторых частях альвеолярной кости нижней челюсти визуализируются картины крупных кровоизлияний с выпадением пигмента гемосидерина, также повсеместно наблюдается выпот фибрина и фокусы крупных очагов некроза трабекул (рис. 3.15 – б).

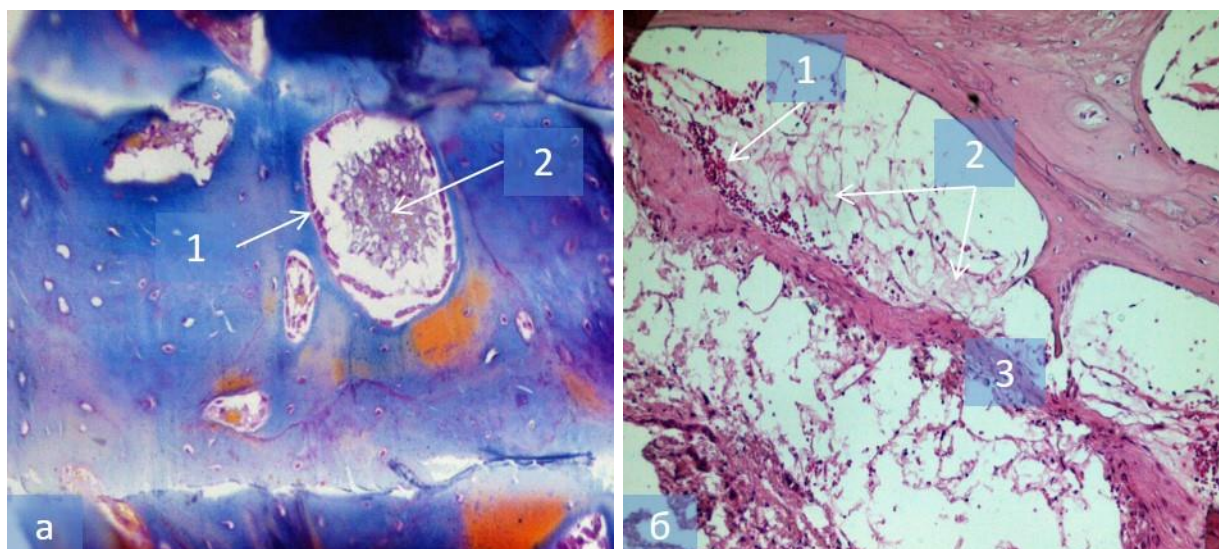


Рисунок 3.15 – Основная группа, третья (ГАП+ГК) и вторая (ТКФ) подгруппы (а и б соответственно). Микропрепараты нижней челюсти барана через 90 суток после начала эксперимента. а – заселение межтрабекулярной полости (1) гемопоэтической соединительной тканью (2). Окраска по Маллори. Ок. 10. Об. 20; б – кровоизлияния с выпадением пигмента гемосидерина (1), выпот фибрина (2) и фокусы очагов некроза трабекул (3). Окраска гематоксилином и эозином. Ок. 10. Об. 20

К 180-м суткам губчатый компонент во всех 4 подгруппах подвергается ремоделированию, что проявляется в оголении матрикса с визуализацией коллагеновых волокон, расширении костных лакун, появлении на поверхности трабекул в межтрабекулярных полостях эрозивных лакун в которых оседают остеобласты. Таким образом, происходит перестройка в ретикулофиброзную костную ткань (рис. 3.16 – а).

Наиболее зрелой костной тканью отличались препараты третьей и четвертой подгрупп, где использовали гидроксиапатит кальция и трикальцийфосфат кальция, модифицированные гиалуроновой кислотой (рис. 3.16 – б).

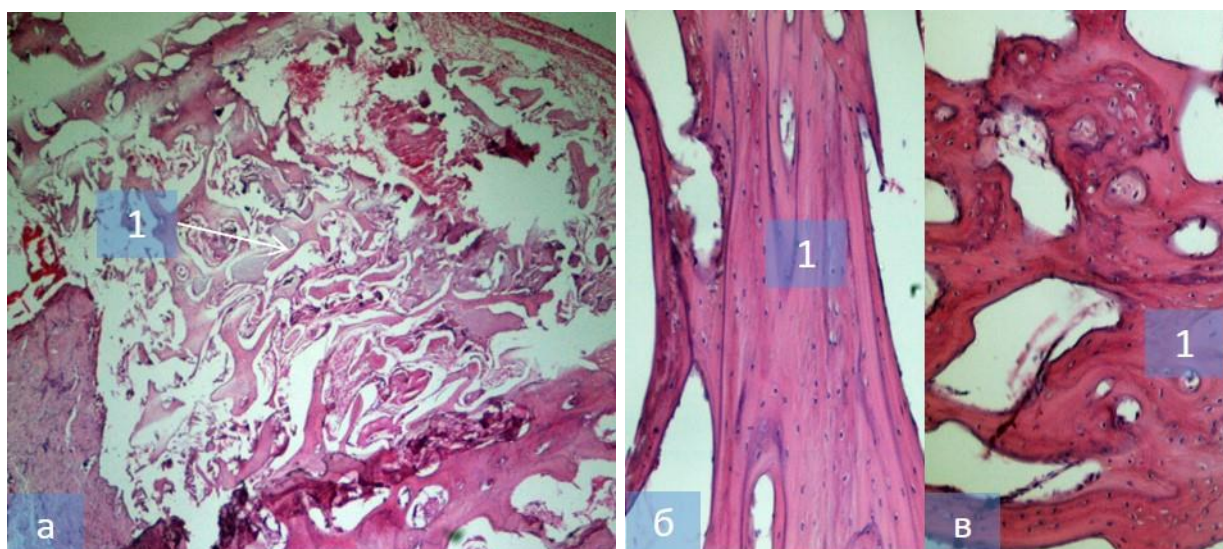


Рисунок 3.16 – Основная группа, вторая (ТКФ), третья (ГАП+ГК) и четвертая (ТКФ+ГК) подгруппы (а, б и в соответственно). Микропрепараты нижней челюсти барана через 180 суток после начала эксперимента. а – очаговый фокус тотального некроза трабекул губчатого компонента. Окраска гематоксилином и эозином. Ок. 10. Об. 4; б – новообразованная костная ткань (1) на месте дефекта. Окраска гематоксилином и эозином. Ок. 10. Об. 20; в – зрелая ретикулофиброзная ткань (1). Окраска гематоксилином и эозином. Ок. 10. Об. 20

При иммуногистохимическом исследовании в препаратах основной группы выявлена экспрессия следующих маркеров – $Ki67^+$ и NSE^+ . Интенсивность экспрессии иммунореактивного материала $Ki67^+$ - интенсивная (3 балла). Тип экспрессии – ядерный.

В первой и второй подгруппах (ГАП и ТКФ соответственно) $Ki67^+$ клетки локализуются по периферии костного дефекта, вдалеке от зоны ремоделирования костной ткани и на 14-е и даже на 30-е сутки исследования (рис. 3.17 – а). К 60-м суткам только единичные $Ki67^+$ клетки веретенообразной формы обнаруживаются в зоне ремоделирования костной ткани (рис. 3.17 – б).

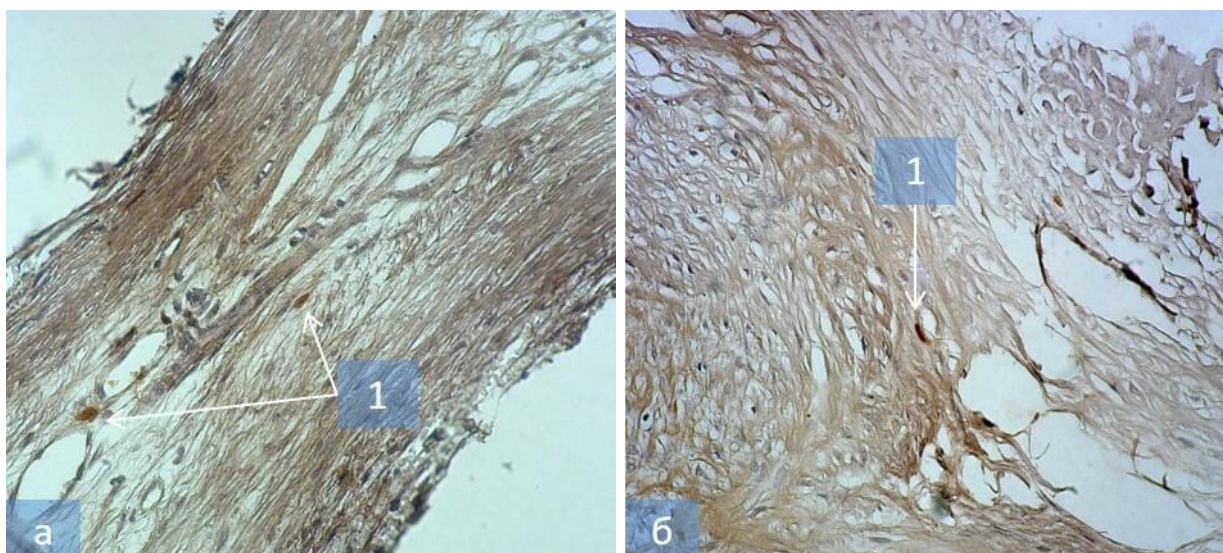


Рисунок 3.17 – Основная группа, первая (ГАП) и вторая (ТКФ) подгруппы (а и б соответственно). Микропрепараты нижней челюсти барана через 14 (а) и 30 (б) суток после начала эксперимента. а – локализация $Ki67^+$ клеток по периферии костного дефекта (1). ИГХ реакция на $Ki67$. Продукт реакции коричневого цвета. Ок. 10. Об. 40; б – единичные $Ki67^+$ клетки веретенообразной формы в зоне ремоделирования костной ткани (1). ИГХ реакция на $Ki67$. Продукт реакции коричневого цвета. Ок. 10. Об. 20

В третьей и четвертой подгруппах основной группы (ГАП и ТКФ, модифицированные гиалуроновой кислотой, соответственно), наоборот, уже к 14 суткам $Ki67^+$ клетки регистрируются в зоне ремоделирования костной ткани (рис. 3.18 – а), а к 30-м суткам они обнаруживаются возле формирующихся кровеносных сосудов (рис. 3.18 – б). К 60-м суткам эксперимента $Ki67^+$ клетки располагаются в соединительной ткани, которая врастает между костными балками и локализованы в месте аутогенного неоангиогенеза, что указывает на их активное формирование. Среди клеток преобладает округлая и продолговатая формы, со смещением ядра к базальной части, клетки имеют отростчатую форму, что доказывает их пролиферацию с фибробластической дифференцировкой.

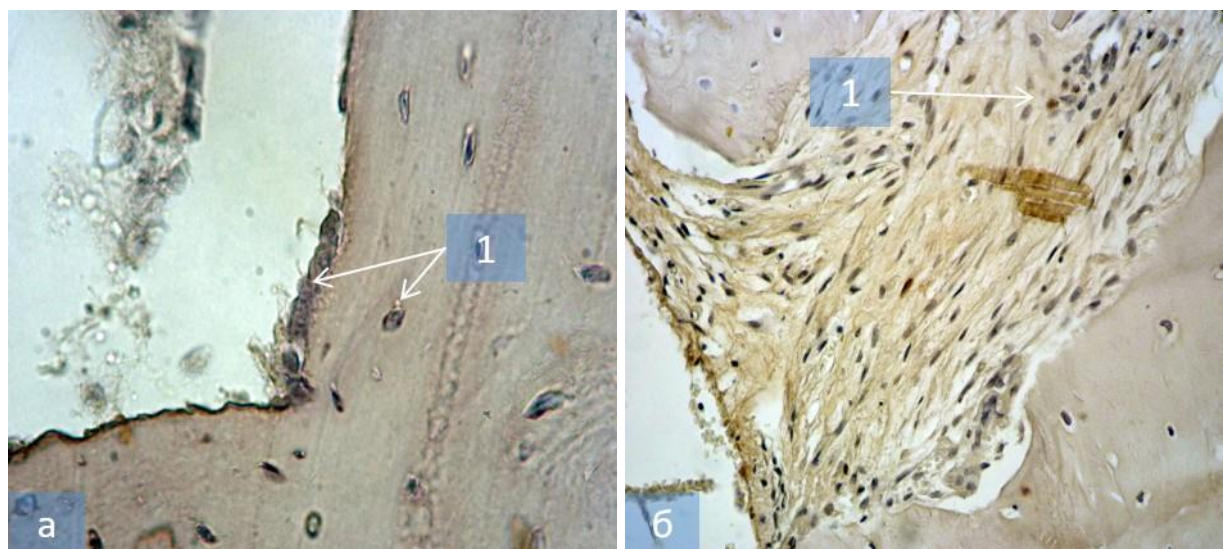


Рисунок 3.18 – Основная группа, третья (ГАП+ГК) и четвертая (ТКФ+ГК) подгруппы (а и б соответственно). Микропрепараты нижней челюсти барана через 14 (а) и 30 (б) суток после начала эксперимента. а – $Ki67^+$ клетки в соединительной ткани, врастающей между костными балками (1). ИГХ реакция на $Ki67$. Продукт реакции коричневого цвета. Ок. 10. Об. 40; б – $Ki67^+$ клетки возле формирующихся кровеносных сосудов (1). ИГХ реакция на $Ki67$. Продукт реакции коричневого цвета. Ок. 10. Об. 40

Интенсивность экспрессии иммунореактивного материала NSE^+ интенсивная (3 балла). Тип экспрессии - мелко-гранулярный цитоплазматический, в виде гранул, рассеянных в цитоплазме клеток.

Расположение клеток нейроэктодермального происхождения в препаратах разных подгрупп основной группы в различные сроки наблюдения имело существенные различия.

Так, в первой и второй подгруппах (ГАП и ТКФ соответственно) единичные NSE^+ клетки регистрировались только с 30-х суток наблюдения (рис. 3.19 – а). К 60-м суткам после начала эксперимента единичные NSE^+ клетки визуализировались в области ростковых зон и формирующихся кровеносных сосудов (рис. 3.19 – б).

В третьей и четвертой подгруппах основной группы (ГАП и ТКФ, модифицированные гиалуроновой кислотой, соответственно), NSE^+ клетки отмечались в месте врастания соединительной ткани между костными балками начиная с 14-х и особенно, с 30-х суток после начала эксперимента.

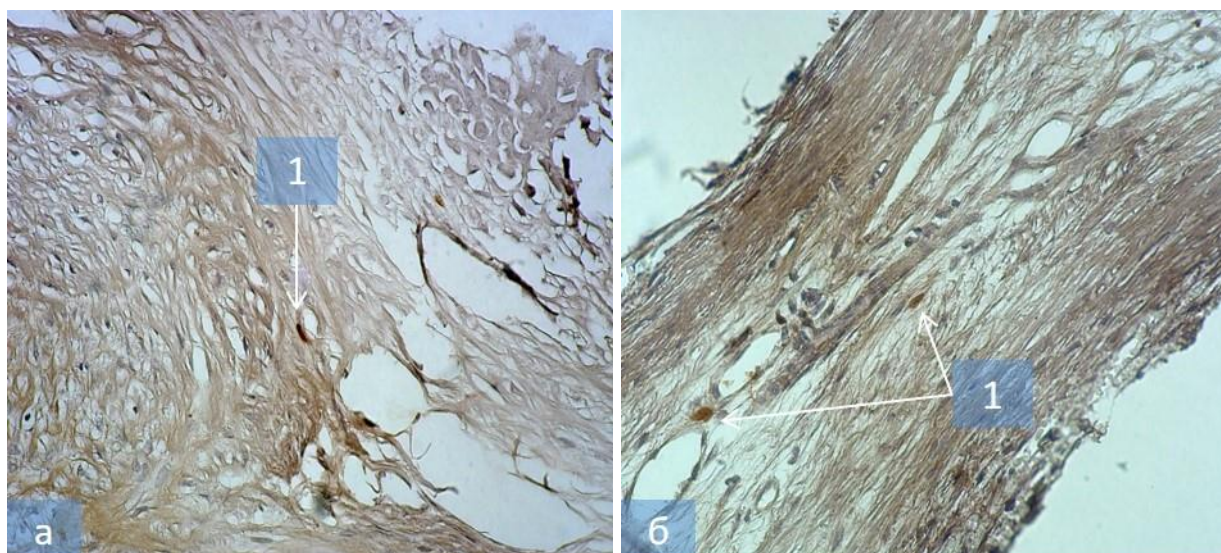


Рисунок 3.19 – Основная группа, первая (ГАП) и вторая (ТКФ) подгруппы (а и б соответственно). Микропрепараты нижней челюсти барана через 30 (а) и 60 (б) суток после начала эксперимента. а – единичные NSE^+ клетки (1). ИГХ реакция на NSE. Продукт реакции коричневого цвета. Ок. 10. Об. 20; б – 2 NSE^+ клетки около формирующегося кровеносного сосуда (1). ИГХ реакция на NSE. Продукт реакции коричневого цвета. Ок. 10. Об. 40

Если на 14-е сутки NSE^+ клетки встречались в небольшом количестве (рис. 3.20 – а), то начиная с 30-х суток клетки расположены в виде сплошной массы, формирующей структуру нервного окончания, обособленного от окружающей соединительной ткани (рис. 3.20 – б).

Данный факт является, по нашему мнению, важным признаком высокоспециализированной нейроэндокринной дифференцировки клеток нервной ткани в формирующейся ткани периоста и гемопоэтической соединительной ткани.

К 60-м и особенно, 90-м суткам NSE^+ клетки располагались по ходу магистральных нервных стволов (рис. 3.21 – а) и сосудов (рис. 3.21 – б) также в виде сплошной массы, обособленной от окружающей соединительной ткани, что подтверждает продолжение нейроэндокринной дифференцировки клеток нервной ткани в формирующейся новообразованной ткани периоста и гемопоэтической соединительной ткани.

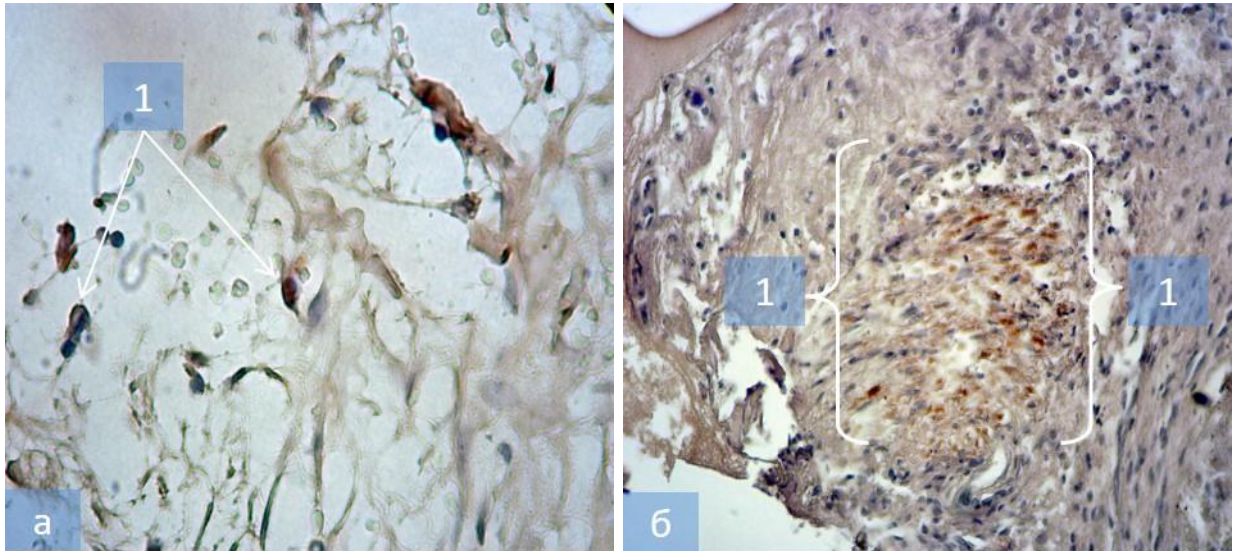


Рисунок 3.20 – Основная группа, третья (ГАП+ГК) и четвертая (ТКФ+ГК) подгруппы (а и б соответственно). Микропрепараты нижней челюсти барана через 14 (а) и 30 (б) суток после начала эксперимента. а – единичные NSE^+ клетки в терминалях нервного волокна. ИГХ реакция на NSE. Продукт реакции коричневого цвета. Ок. 10. Об. 20; б – NSE^+ клетки в нервных терминалях нервного волокна. ИГХ реакция на NSE. Продукт реакции коричневого цвета. Ок. 10. Об. 20

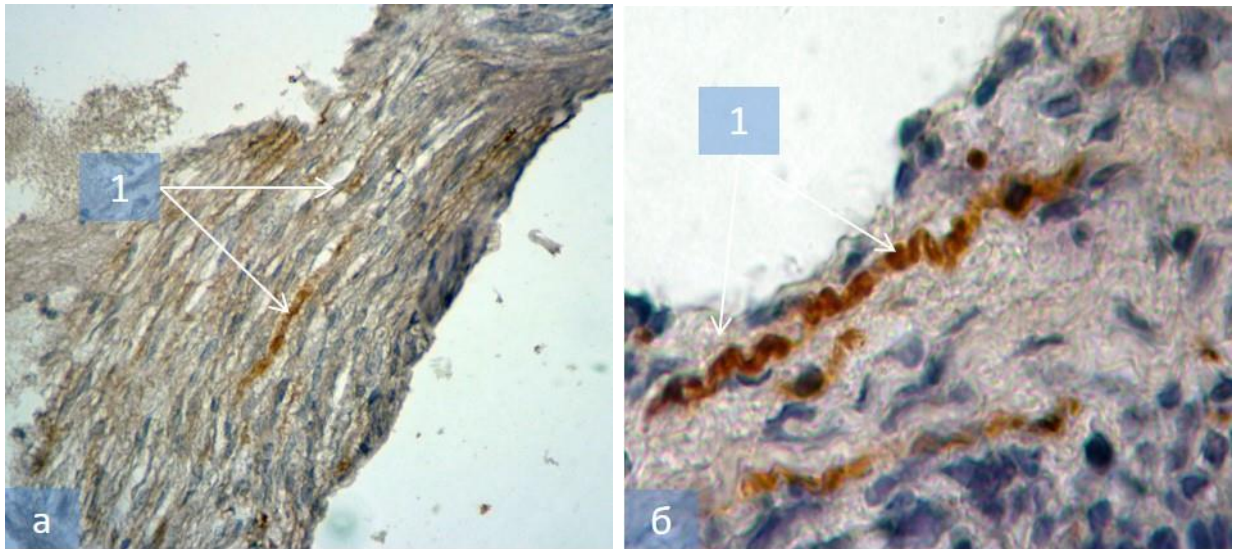


Рисунок 3.21 – Основная группа, третья (ГАП+ГК) и четвертая (ТКФ+ГК) подгруппы (а и б соответственно). Микропрепараты нижней челюсти барана через 60 (а) и 90 (б) суток после начала эксперимента. а – множественные NSE^+ клетки в структуре нервного волокна. ИГХ реакция на NSE. Продукт реакции коричневого цвета. Ок. 10. Об. 20; б – NSE^+ клетки нервных терминалей вдоль кровеносных сосудов. ИГХ реакция на NSE. Продукт реакции коричневого цвета. Ок. 10. Об. 40

При биохимическом исследовании в основной группе в сроки 14-30 суток установлено достоверное повышение активности не только маркеров резорбции (эластазы - на 77,4 % и КФ на 52,8%), но и маркеров остеогенеза (ЩФ на 46,5%). К 60-м суткам наблюдений общая протеолитическая активность повышалась на 28,4% по сравнению с показателями, полученными к 30-м суткам эксперимента, та же тенденция прослежена и в отношении активности катепсина, показатели которого последовательно повышались в срок 30 и 60 суток – на 29,3 и 55,8% по сравнению с 14-ми сутками соответственно, $p < 0,05\%$.

Резюме

Таким образом, при анализе препаратов основной группы отмечаются все признаки прямого репаративного остеогенеза, который протекает посредством последовательной смены стадий. На ранних сроках наблюдения (14-30 суток) в первой и второй подгруппах (ГАП и ТКФ соответственно) репаративные процессы происходят в основном, по периферии костного дефекта и проявляются активацией прогениторных мезенхимальных клеток из тканей периоста и самой кости с формированием скелетогенных островков (что соответствует I и II стадии остеогенеза). В эти же сроки в третьей и четвертой подгруппах (ГАП+ГК и ТКФ+ГК соответственно) на основе введенных в рану остеопластических материалов отмечалось формирование органической матрицы костной ткани (II стадия прямого остеогенеза). В этих же подгруппах к 60-м суткам наблюдения процессы ремоделирования кости происходили с еще более высокой интенсивностью, по сравнению с первой и второй подгруппами (ГП и ТКФ соответственно) отмечалось структурирование кости в костные балки, перестройка ретикулофиброзной костной ткани в пластинчатую, активное вращение клеток остеобластической дифференцировки и остеобластов в матрикс кости, аутогенный неоваскулогенез между клеточными структурами.

Иммуногистохимические и биохимические исследования, проведенные в сроки 14-30-60-90 суток подтверждают наличие в препаратах основной группы

высокоинтенсивных остеointегративных процессов в виде ремоделирования кости из пластинчатой в ретикулофиброзную, путем ее структурной перестройки, достигающих максимальной интенсивности к 30-60-м суткам.

Кроме этого, отличительной чертой репаративного процесса в третьей и четвертой подгруппах (ГАП+ГК и ТКФ+ГК соответственно) к 30-60-м суткам стала специфическая нейроэндокринная дифференцировка клеток нейроэктодермального происхождения, что свидетельствует об активации процессов нео- и ангиогенеза.

Следует отметить, что оба имплантированных остеопластических материала (ГАП и ТКФ) обладают биорезорбцией, биосовместимостью и остеокондукцией, что проявляется отсутствием воспалительной инфильтрации, появлением органической матрицы костной ткани и ремоделированием поврежденного во время оперативного вмешательства губчатого компонента нижнечелюстной кости.

Глава 4. Результаты клинических исследований

Клинические исследования, проведенные с ретроспективной глубиной в 5 лет, показали, что результаты восстановления костной ткани вокруг дентального имплантата при лечении периимплантита с использованием остеопластических материалов, предпринятые по итогам экспериментального исследования на животных, остаются достаточно непредсказуемыми в купировании воспаления (что подтверждает необходимость предварительной противовоспалительной терапии в периимплантной зоне), но весьма эффективны в предотвращении дальнейшего разрушения кости и потери имплантата.

4.1. Клиническая характеристика групп наблюдения

С целью сравнения особенностей остеоинтеграции дентальных имплантатов в условиях ремоделирования костной ткани, сформировано три группы пациентов, одна контрольная и 2 основных, всего 128 пациентов.

Во всех группах больных хирургическое вмешательство по восстановлению утраченной костной ткани производили только после полного купирования воспалительных проявлений в периимплантной зоне и при условии стабильности дентального имплантата в кости (при определении подвижности его удаляли).

Во время хирургического вмешательства, которое проводили под местным инфильтрационным и проводниковым обезболиванием 4% раствором Артикаина гидрохлорида с адреналином 1:100000, после разреза и отслаивания полного мукопериостального лоскута, тщательно промывали рану растворами антисептиков, кюретажными ложками разных размеров удаляли грануляции и некротизированную костную ткань, затем проводили скейлинг и с помощью эрбиевого лазера SSOLaserPRO-2000 (США) с длиной волны 2940 нм и мощностью 4 Вт производили механическую обработку поверхности дентального имплантата и альвеолярной кости.

В контрольной группе рану вели под кровяным сгустком, в первой основной группе использовали гидроксиапатит кальция и β -трикальцийфосфат, во второй основной группе – ГАП и ТКФ, модифицированные гиалуроновой кислотой.

Как показали результаты экспериментального исследования на животных, модификация ГАП и ТКФ гиалуроновой кислотой позволяет значительно ускорить процесс ремоделирования ретикулофиброзной костной ткани в пластинчатую и интенсифицировать аутогенный неоваскулогенез между клеточными структурами уже к 30-60 суткам после подсадки остеопластических материалов в рану. Кроме этого, при выборе типа остеопластического материала (ГАП или ТКФ соответственно) учитывали размер и вид костного дефекта – щелевидный, четырех, трех стеночный, отдавая предпочтение в последнем случае β -трикальцийфосфату с размером гранул от 0,3 до 0,5 мм.

При двух или одностеночном дефектах производили резекцию кости с апикальным смещением мукопериостального лоскута и исключали данных больных из исследования.

Операцию во всех группах завершали наложением нерезорбируемой репереновой мембраны CYTOPLAST Regentex GBR-200 (США) для разделения источников регенерации и исключения проникновения грануляций внутрь оперированного дефекта вокруг дентального имплантата.

В контрольной группе наблюдали 28 больных, а обеих основных группах – 100 больных, по 50 человек в первой и второй группах соответственно.

Все группы пациентов включали примерно равное число мужчин и женщин. Средний возраст пациентов составлял $52,6 \pm 3,3$ года. Средний возраст женщин равнялся $55,8 \pm 4,2$ года, а мужчин – $48,4 \pm 2,8$ года.

Клиническая оценка результата ремоделирования периимплантной зоны вокруг внутрикостных дентальных имплантатов проводилась через 7 суток после операции в момент удаления швов, через 6 месяцев – при изготовлении ортопедической конструкции и через 12 месяцев после операции при контрольном осмотре.

На момент снятия швов серьезных осложнений у пациентов всех групп не зафиксировано. Пациенты докладывали о болевых ощущениях после операции, иногда жаловались на отек прилегающих мягких тканей. Других субъективных жалоб на этом этапе пациенты не предъявляли. Объективно у пациентов всех трех групп наблюдалось заживление операционной раны первичным натяжением с разной степенью эпителизации, однако без каких-либо отклонений от нормы.

В течение полугодового периода после операции пациенты также не предъявляли жалоб. У 6% пациентов первой основной группы и 4% пациентов второй основной группы наблюдался периимплантный мукозит, после коррекции навыков гигиены полости рта и замены формирователя явления воспаления больше не наблюдались.

Через год после операции проводилась инструментальная клиническая оценка положения десневого края у ортопедических конструкций, фиксированных на имплантатах, находящихся в ранее оперированной зоне.

Результаты исследования показали на рецессию десневого края у 42,8% больных контрольной группы, объем ее составил, в среднем, $2,88 \pm 0,64$ мм.

Рецессия десневого края также наблюдалась у 12% пациентов первой основной группы (ее объем, в среднем, составил $1,62 \pm 0,53$ мм) и у 10% пациентов второй основной группы, с объемом в среднем $1,27 \pm 0,26$ мм, что достоверно ($p < 0,05$) отличалось от показателей контрольной группы.

Следует отметить, что рецессии десневого края у пациентов всех групп не сопровождалась выраженным воспалением, в основном (98,6% случаев) она наблюдалась вокруг одиночных дентальных имплантатов.

В качестве примера приводим следующую клиническую ситуацию.

Больная В., 47 лет, амб. карта №23918 обратилась с жалобами на воспалительные явления в области дентального имплантата, установленного на месте отсутствующего 36 зуба нижней челюсти слева, который, со слов больной, ей установили более 6 месяцев назад.

При объективном осмотре в полости рта справа – формирователь десны дентального имплантата, слизистая вокруг формирователя гиперемирована,

отечна, при зондировании периимплантной борозды, глубиной более 5 мм, отмечается кровотечение с гноетечением, неприятный запах.

Больной проведены дополнительные методы диагностики: рентгенография, определения уровня стабильности дентального имплантата, установление показателей остеинтеграции, уровня обсемененности бактериальной микрофлоры и биомаркеров воспаления.

На рентгенограмме – частично резорбированная щечная и небная кортикальная пластинка в периимплантной области дентального имплантата, установленного на месте отсутствующего 36 зуба нижней челюсти слева.

Зубная формула:

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

Стабильность дентального имплантата не нарушена.

Диагноз: периимплантит в области одиночного дентального имплантата, замещающего отсутствующий 36 зуб.

Лечение. Больной назначен курс терапевтических мероприятий, включая профессиональную гигиену полости рта, антисептические, антибактериальные, противовоспалительные и десенсибилизирующие средства.

При повторном обследовании, выполненном через 3 недели после первого посещения, установлено, что воспалительные проявления в области дентального имплантата, установленного на месте отсутствующего 36 зуба нижней челюсти слева, купированы полностью.

Принято решение о проведении операции по ремоделированию периимплантной зоны челюстной кости с использованием остеопластических материалов (ТКФ+ГК).

Ход операции. После местного инфильтрационного и проводникового обезболивания 4% раствором Артикаина гидрохлорида с адреналином 1:100000, произведен разреза, отслоен и мобилизован полный мукопериостальный лоскут.

Рана тщательно промыта растворами антисептиков. Обнаружен костный дефект в виде узурированного щелевидного очага резорбции щечной кортикальной костной пластинки на длину 8,5 мм в области дентального имплантата, установленного на месте отсутствующего 36 зуба нижней челюсти слева (рис. 4.1 – а).

Затем кюретажными ложками разных размеров удалены грануляции и некротизированная костная ткань по краям костного дефекта, проведен скейлинг и механическая обработка поверхности дентального имплантата и альвеолярной кости с помощью эрбиевого лазера SSOLaserPRO-2000 (США) с длиной волны 2940 нм и мощностью 4 Вт для окончательного удаления биопленки, стерилизации и деконтаминации пораженной поверхности имплантата, сам костный дефект заполнен гранулами остеопластического материала ТКФ, модифицированными гиалуроновой кислотой. Операция завершена наложением нерезорбируемой репереновой мембраны CYTOPLAST Regentex GBR-200 (США) для разделения источников регенерации и исключения проникновения грануляций внутрь оперированного дефекта вокруг дентального имплантата.

Через 6 месяцев после проведенного оперативного вмешательства на этапе установки формирователя десны выявлено полное восстановление ремоделируемой периимплантной зоны, однако обнаружен дефицит костной ткани в пришеечной части дентального имплантата, формирующий карман, глубиной до 2,4 мм (рис. 4.1 – б). Принято решение об установлении ортопедической конструкции и проведении повторного ремоделирования периимплантной зоны через 3 месяца (рис. 4.1 – в).

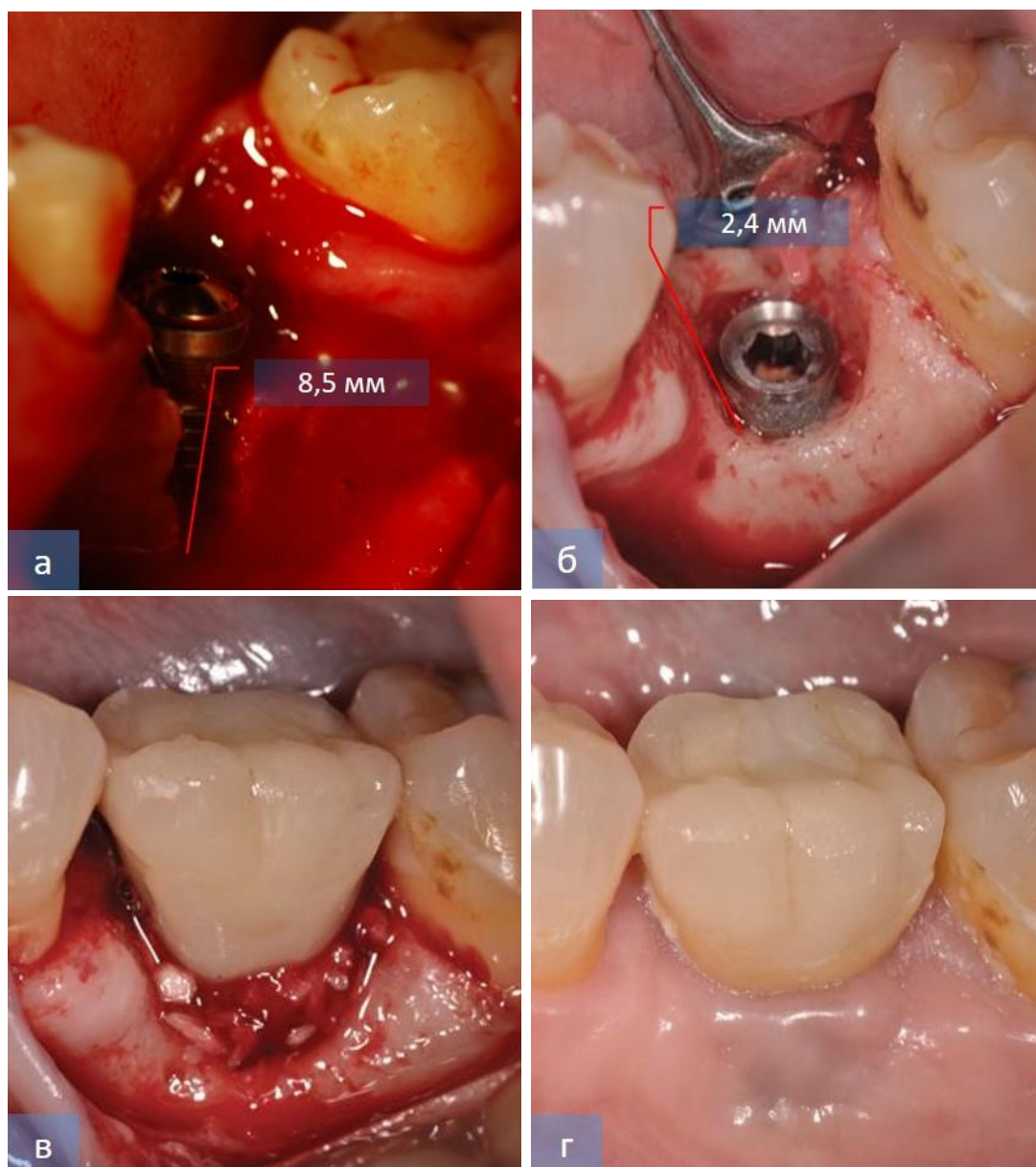


Рисунок 4.1 – Больная В. а – внутриротовая фотография узурированного щелевидного очага резорбции щечной кортикальной костной пластинки в области дентального имплантата, установленного на месте отсутствующего 36 зуба нижней челюсти; б – через 6 месяцев после ремоделирования, перед установкой формирователя десны, остаточный участок дефицита костной ткани; в – на втором этапе ремоделирования периимплантной зоны; г – через 12 месяцев после операции по ремоделированию периимплантной зоны

Через 12 месяцев установлено полное восстановление как костного компонента ремоделируемой области, так и слизистой оболочки, прилегающей к ортопедической конструкции (рис. 4.1 – г).

На обзорной ортопантограмме, выполненной через 4 месяца после операции отмечается полное восстановление структуры костной ткани в области

дентального имплантата, установленного на месте отсутствующего 3 зуба нижней челюсти справа (рис. 4.2).



Рисунок 4.2 – Ортопантомограмма больной В. через 4 месяца после операции

Следует отметить, что на формирование очагов резорбции костной ткани и рецессию десневого края большое влияние оказывает неудовлетворительная гигиена полости рта, отсутствие должного ухода за зубами и ортопедическими конструкциями, установленными на дентальных имплантатах, что приводит к контаминации микроорганизмов, образованию зубного налета и зубных отложений. Особый интерес в данном случае представляют сведения о состоянии мягких тканей полости рта до и после операции по ремоделированию периимплантной зоны, полученные по данным пародонтологических индексов.

4.2. Комплексная оценка состояния мягких тканей полости рта до и после операции по ремоделированию периимплантной зоны

Для оценки состояния мягких тканей, окружающих дентальные имплантаты до и после оперативного вмешательства по ремоделированию костной ткани,

использовали пробу Шиллера-Писарева. Исследования проводили для оценки выраженности воспалительных процессов в области имплантации как на этапе подготовки к операции, так и на 7-е сутки, через 1 месяц, 6 и 12 месяцев после операции по ремоделированию периимплантной зоны (табл. 4.1).

Таблица 4.1 – Результаты определения пробы Шиллера-Писарева на слизистой оболочке полости рта в зоне ремоделирования периимплантных тканей

Группы исследования / Сроки обследования	Контрольная группа (n=28)	Первая основная группа, ГАП и ТКФ (n=50)	Вторая основная группа, ГАП+ГК и ТКФ+ГК (n=50)
До операции	2,14±0,022	2,14±0,028	2,13±0,011
Через 7 суток	2,87±0,013	2,96±0,023	2,92±0,007**
Через 1 месяц	2,85±0,025	2,98±0,023*	2,81±0,009**
Через 3 месяца	2,51±0,019	2,52±0,022*	2,34±0,017**
Через 6 месяцев	2,51±0,023	2,35±0,015**	2,23±0,006**
Через 12 месяцев	2,34±0,043	2,22±0,023**	2,15±0,025**

Примечание: * - достоверность различий с показателями контрольной группы, $p < 0,05$; ** - $p < 0,001$

Результаты определения пробы Шиллера-Писарева в зоне ремоделирования периимплантных тканей до операции во всех группах исследования имели схожие данные, которые достоверно не отличались между собой и составили, в среднем, $2,14 \pm 0,021$ баллов. После проведения оперативных вмешательств во всех группах пациентов наблюдалось резкое повышение данного показателя. По результатам проведенных исследований статистически достоверно установлено, что во всех группах исследования на 7-е сутки после операции, показатели пробы Шиллера-Писарева составляли, в среднем $2,92 \pm 0,006$ баллов ($p < 0,05$), что на 26,7% больше, чем до оперативного вмешательства.

К данному сроку наблюдения йодное число Свракова в контрольной группе составило, в среднем, $2,86 \pm 0,023$ балла, в первой основной группе - $2,95 \pm 0,026$ баллов, а во второй основной группе - $2,89 \pm 0,022$ балла.

Период заживления послеоперационной раны в условиях физиологического покоя легче протекал у пациентов основных групп наблюдения по сравнению с контрольной группой.

Через 1 месяц после операции результаты пробы Шиллера-Писарева свидетельствовали об уменьшении проявлений воспаления в зоне ремоделирования периимплантных тканей во всех группах наблюдения. Самым низким оказался показатель во второй основной группе (ГАП и ТКФ, модифицированные гиалуроновой кислотой) - $2,81 \pm 0,009$ баллов ($p < 0,001$), что достоверно ниже по сравнению с показателями первой основной и контрольной групп - $2,98 \pm 0,023$ ($p < 0,05$) и $2,85 \pm 0,025$ балла соответственно. Положительная динамика во второй группе основной группы прослеживалась также по сравнению с предыдущими данными: $2,92 \pm 0,007$ баллов через 7 суток против $2,81 \pm 0,009$ баллов через 1 месяц ($p < 0,001$).

В показателях первой основной и контрольной групп наблюдения через 3 месяц после операции не было установлено статистически достоверных различий: $2,52 \pm 0,022$ баллов в первой основной группе ($p > 0,05$), $2,51 \pm 0,019$ баллов в контрольной группе ($p > 0,05$). Однако, наблюдалось статистически достоверное уменьшение показателей по сравнению с предыдущим наблюдением: в первой основной группе $2,34 \pm 0,017$ баллов против $2,84 \pm 0,025$ баллов ($p < 0,05$), во второй основной группе $2,52 \pm 0,022$ баллов против $2,92 \pm 0,007$ баллов ($p < 0,05$), а также $2,51 \pm 0,019$ баллов против $2,85 \pm 0,025$ баллов в контрольной группе ($p < 0,05$). Полученные данные свидетельствуют об умеренном остаточном воспалительном процессе в тканях пародонта.

Результаты пробы Шиллера-Писарева через 6 месяцев во второй основной группе составили $2,23 \pm 0,006$ баллов ($p < 0,001$), что свидетельствует об отсутствии воспалительных явлений в мягких тканях, окружающих имплантат. Показатели первой основной группы также оказались достоверно ниже показателей, полученных в контрольной группе ($2,51 \pm 0,023$ баллов, $p < 0,05$), но выше показателей первой основной группы – $2,35 \pm 0,015$ баллов ($p < 0,001$).

Положительная динамика показателей пробы Шиллера-Писарева в основных группах наблюдалась и по сравнению с предыдущими данными, полученными через 3 месяца после операции по ремоделированию периимплантной зоны ($2,35 \pm 0,015$ балла против $2,52 \pm 0,022$ баллов и $2,23 \pm 0,006$ балла против $2,34 \pm 0,017$ баллов соответственно, $p < 0,001$).

Таким образом, через 6 месяцев после операции по ремоделированию периимплантной зоны в первой основной группе признаков воспаления не выявлено, в контрольной группе – установлено слабое остаточное воспаление, а во второй основной группе сохранялось умеренное воспаление периимплантных тканей.

Результаты определения пробы Шиллера-Писарева через 12 месяцев после проведения операции по ремоделированию периимплантной зоны выявили статистически достоверных отличия в показателях по сравнению с предыдущим периодом наблюдений (6 месяцев). Так в первой основной группе показатель составил $2,22 \pm 0,023$ баллов, во второй основной группе - $2,15 \pm 0,025$ баллов, в контрольной группе - $2,345 \pm 0,043$ баллов по сравнению с предыдущими данными: $2,35 \pm 0,015$ баллов, $2,23 \pm 0,006$ баллов и $2,51 \pm 0,023$ баллов соответственно ($p < 0,05$).

Показатели второй основной группы также статистически достоверно отличались от показателей пробы в контрольной и первой основной группе ($2,34 \pm 0,043$ и $2,22 \pm 0,023$ баллов соответственно, $p < 0,05$). В результате 12-месячного наблюдения установлено, что показатели во второй основной группе наблюдения приближались к показателям, полученным до операции, что свидетельствует о высокой эффективности проведенных дополнительных хирургических мероприятий по ремоделированию периимплантной зоны с использованием ГАП и ТКФ, модифицированных гиалуроновой кислотой, по сравнению с первой основной и контрольной группами, где применялась традиционная методика проведения операции по ремоделированию периимплантной зоны с использованием ГАП и ТКФ и кровяного сгустка соответственно.

Таким образом, результаты проведенного исследования показали, что во второй основной группе уже через 3 месяца после хирургических мероприятий по ремоделированию периимплантной зоны, а в первой основной и в контрольной группах – через 6 и 12 месяцев соответственно после операции полностью восстанавливаются мягкие периимплантные ткани.

Кроме этого, отмечено, что ранняя дозированная нагрузка, передаваемая через временные ортопедические конструкции, способствует восстановительным процессам в слизистой оболочке в зоне имплантации и помогает формированию десневого края.

Для проведения объективной оценки наличия и выраженности воспалительных процессов в области несъемных ортопедических конструкций использовалось определение индекса гигиены и РМА.

Результаты оценки состояния гигиены полости рта, проводимые с помощью определения индекса зубного налета (PI) (Silness-Löe, 1964), показали, что у пациентов всех групп наблюдения до начала лечения значения находились в пределах нормы и составили в контрольной группе и двух основных группах $0,37 \pm 0,09$, $0,38 \pm 0,07$ и $0,39 \pm 0,09$ соответственно, различия статистически недостоверны ($p > 0,05$).

Через 1 и 3 месяца после операции по ремоделированию периимплантной зоны (табл. 4.2) статистически достоверной разницы по сравнению с показателями до лечения также не выявлено, показатели составили $0,35 \pm 0,02$, $0,36 \pm 0,06$, $0,38 \pm 0,04$ и $0,38 \pm 0,03$, $0,34 \pm 0,07$ и $0,33 \pm 0,05$ соответственно ($p > 0,05$).

Через 6 месяцев после операции, средние показатели индекса зубного налета у пациентов двух основных группах оставались почти на том же уровне и составили соответственно $0,32 \pm 0,07$ и $0,31 \pm 0,06$ ($p > 0,05$). Данные показатели статистически достоверно отличались от средних значений индекса у пациентов контрольной группы ($0,88 \pm 0,14$, $p < 0,05$), где ремоделирование периимплантной зоны проводилось под кровяным сгустком.

После установки ортопедических конструкций и эксплуатации их в течение 6 месяцев средние показатели индекса зубного налета у пациентов двух основных

группах незначительно выросли, составляя $0,54 \pm 0,03$ и $0,39 \pm 0,05$ ($p < 0,05$) соответственно, но все равно оставались на 48,4% ниже значений индекса, полученных в контрольной группе - $0,96 \pm 0,26$ (различия достоверны по сравнению с показателями до лечения, $p < 0,05$).

Таблица 4.2 – Средние показатели индекса зубного налета (PI) Silness-Löe по группам наблюдения в зоне ремоделирования периимплантных тканей

Группы исследования / Сроки обследования	Контрольная группа (n=28)	Первая основная группа, ГАП и ТКФ (n=50)	Вторая основная группа, ГАП+ГК и ТКФ+ГК (n=50)
До операции	$0,37 \pm 0,09$	$0,38 \pm 0,07$	$0,39 \pm 0,09$
Через 1 месяц	$0,35 \pm 0,02$	$0,36 \pm 0,06$	$0,38 \pm 0,04$
Через 3 месяца	$0,38 \pm 0,03$	$0,34 \pm 0,07$	$0,33 \pm 0,05$
Через 6 месяцев	$0,88 \pm 0,14^{\beta}$	$0,32 \pm 0,07^{\alpha\beta}$	$0,31 \pm 0,06^{\alpha}$
Через 12 месяцев	$0,96 \pm 0,26^{\beta}$	$0,54 \pm 0,03^{\alpha\beta}$	$0,39 \pm 0,05^{\alpha\beta}$

Примечание: ^α - достоверность различий с показателями контрольной группы, $p < 0,05$; ^β - достоверность различий с показателями до лечения ($p < 0,05$)

Положительную динамику гигиенического состояния у пациентов, к которым применяли протокол ремоделирования периимплантной зоны с использованием остеопластических средств, можно объяснить более благоприятными условиями для проведения рациональных гигиенических мероприятий и уменьшением объема зубных отложений.

Состояние тканей пародонта пациентов групп наблюдения оценивали с помощью индекса РМА (по Parma) до лечения, через 3, 6 и 12 месяцев после начала лечения (табл. 4.3).

До начала лечения средние показатели РМА у пациентов основных групп составили соответственно $29,3 \pm 0,56\%$ в первой основной группе (ГАП и ТКФ), $27,9 \pm 0,38\%$ - во второй основной группе (ГАП+ГК и ТКФ+ГК), $30,4 \pm 0,93\%$ - в контрольной группе и достоверно не отличались между собой ($p > 0,05$).

Через 3 месяца после операции у пациентов всех групп исследования наблюдалось некоторое снижение показателей индекса РМА, которое, в среднем,

составило от $14,6 \pm 0,88\%$ в первой основной группе до $16,9 \pm 0,32$ и $17,9 \pm 1,54\%$ во второй основной и контрольной группах соответственно, однако статистически достоверно отличались от предыдущих показателей, отмечалось снижение показателей РМА по сравнению с показателями до лечения ($p < 0,05$).

Таблица 4.3 – Средние показатели индекса РМА по группам наблюдения в зоне ремоделирования периимплантных тканей (%)

Группы исследования / Сроки обследования	Контрольная группа (n=28)	Первая основная группа, ГАП и ТКФ (n=50)	Вторая основная группа, ГАП+ГК и ТКФ+ГК (n=50)
До операции	$30,4 \pm 0,93$	$29,3 \pm 0,56$	$27,9 \pm 0,38$
Через 1 месяц	$29,1 \pm 0,17$	$29,8 \pm 1,06$	$28,6 \pm 0,07$
Через 3 месяца	$17,9 \pm 1,54^b$	$14,6 \pm 0,88^b$	$16,9 \pm 0,32^b$
Через 6 месяцев	$19,8 \pm 1,12^b$	$16,4 \pm 1,36^b$	$18,4 \pm 1,44^b$
Через 12 месяцев	$22,6 \pm 2,02^b$	$18,2 \pm 1,24^b$	$17,8 \pm 1,09^{ab}$

Примечание: ^a - достоверность различий с показателями контрольной группы, $p < 0,05$; ^b - достоверность различий с показателями до лечения ($p < 0,05$)

Через 6 месяцев наблюдения у пациентов исследуемых групп: первой, второй основных и контрольной ($16,4 \pm 1,36\%$; $18,4 \pm 1,44\%$; $19,8 \pm 1,12\%$ соответственно, $p > 0,05$) не выявлено статистически достоверной разницы индекса РМА по сравнению с предыдущим периодом наблюдения ($p > 0,05$).

Через 12 месяцев наблюдения у пациентов исследуемых групп: первой, второй основных и контрольной ($18,2 \pm 1,24\%$; $17,8 \pm 1,09\%$; $22,6 \pm 2,02\%$ соответственно, $p > 0,05$) также не установлено статистически достоверной разницы индекса РМА по сравнению с предыдущим периодом наблюдения ($p > 0,05$).

Следует отметить, что в контрольной группе показатели индекса РМА оказались наихудшими за все время наблюдений ($19,8 \pm 1,12\%$ через 6 месяцев, $22,6 \pm 2,02\%$ через 12 месяцев) по сравнению со значениями показателя в основных группах наблюдения ($p < 0,05$), что можно объяснить более поздним восстановлением поддерживающих костных структур альвеолярной части

челюсти, что также способствовало накоплению зубных отложений и появлению воспалительных процессов в краевом пародонте.

Возможной причиной такого роста показателя РМА в контрольной группе оказалось более поздняя установка ортопедических конструкций, что создавало благоприятные условия для накопления зубных отложений в области ремоделирования, формирования экологических ниш для микроорганизмов зубного налета, а в дальнейшем и развития воспаления в маргинальном пародонте.

Анализ показателей индекса РМА у пациентов основных групп наблюдения, которым применено более раннее протезирование, указывает на достоверное улучшение индекса в динамике наблюдения через 3, 6 и 12 месяцев ($p < 0,05$) после замещения дефектов зубных рядов.

4.3. Рентгенологическая оценка состояния костной ткани до и после операции по ремоделированию периимплантной зоны

Собственно, строение костной ткани в зоне имплантации, бесспорно, имеет первоочередное значение для первичной стабилизации имплантата в момент его установки и для его последующей механической стабильности. Однако нельзя рассматривать костную ткань только как механическую опору для имплантата. Совокупность процессов резорбции и остеогенеза является основой ремоделирования костной ткани, которое длится постоянно и обеспечивает ее адаптацию к разного рода нагрузкам.

Для оценки объема (качества и количества) костной ткани челюстей у пациентов проводился анализ данных рентгенологического исследования с расчетом плотности костной ткани и определения типа кости по U. Lekholm и G. Zarb (1985) и по Misch (1992).

Результаты проведенного анализа плотности кости по U. Lekholm и G. Zarb (1985) показали (рис. 4.3), что у больных основной и контрольной групп чаще всего встречался III тип костной ткани 52,4% (на верхней челюсти), II тип 35,2%

(чаще в боковом участке нижней челюсти), реже IV тип 10,2% (чаще в боковом участке челюстей). Очень редко встречался I тип кости 2,2% (в участке нижней челюсти).

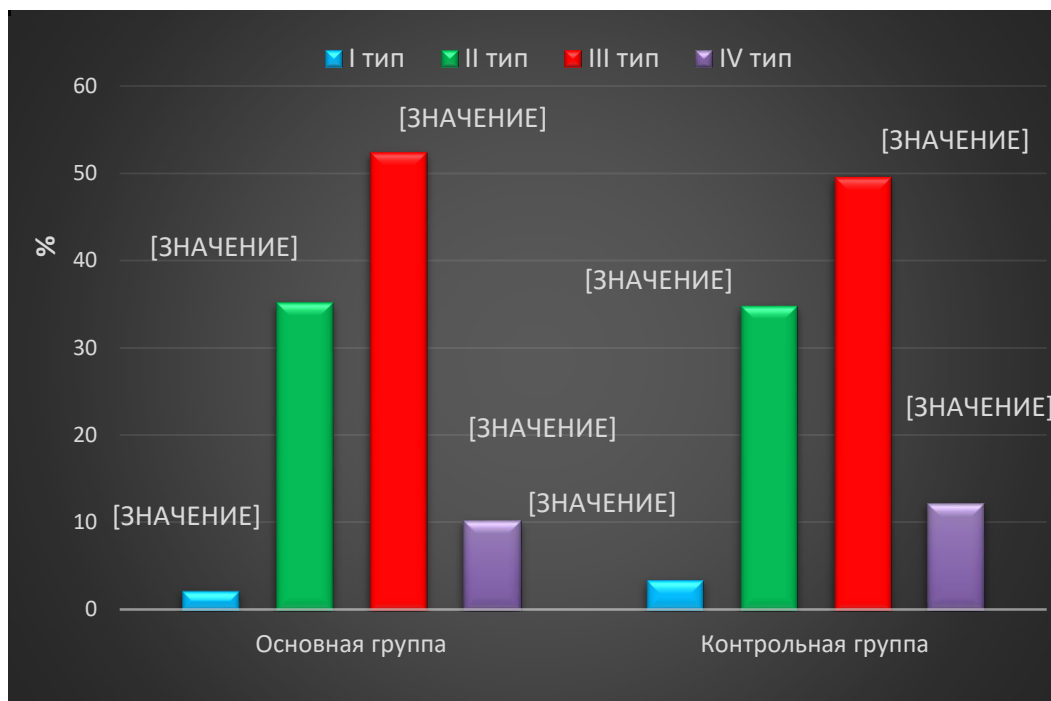


Рисунок 4.3 – Результаты анализа плотности челюстных костей по U. Lekholm и G. Zarb (1985) у больных основной и контрольной групп

Результаты проведенного анализа качества кости по Misch (1992) показали (рис. 4.4), что чаще всего в боковых участках верхней челюсти встречались D3 (66,5%) и D4 (19,7%) типы костной ткани, изредка D2 (9,4%) тип, а в боковых участках нижней челюсти D2 (53,6%) и D3 (29,8%) типы, D1 (13,9%) тип, а также изредка встречался D4 (2,7%) типы кости (в случае, если после удаления зуба заживление лунки находилось в стадии заживления).

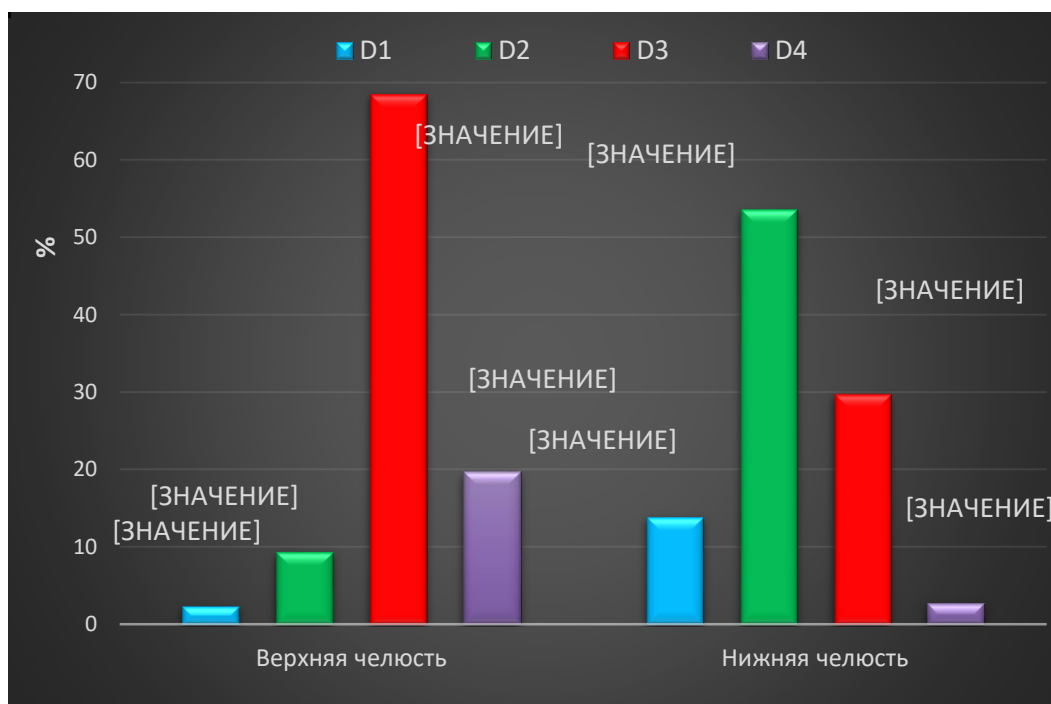


Рисунок 4.4 – Результаты анализа качества костной ткани верхней и нижней челюстей по Misch (1992)

Анализ рентгенологической картины после операции по ремоделированию периимплантной зоны на верхней челюсти при показал, что процесс резорбирования гранул остеопластического материала хорошо видно с помощью рентгенологического исследования.

Отмечено, что ТКФ резорбировался быстрее, чем ГАП, контрольные рентгеновские исследования выявили, что через 3 месяца гранулы ГАП остаются большей частью нерезорбированными, тогда как значительная часть гранул материала ТКФ полностью резорбируется.

Небольшие остатки частиц ТКФ визуализировались через 6 месяцев после начала эксперимента, но в срок до 12 месяцев происходила окончательная резорбция остеопластического материала с формированием молодой новообразованной нативной кости (рис. 4.5 – а).

По завершению данного процесса образования новообразованной кости в передней стенке верхнечелюстной пазухи она несколько снижается по высоте, однако после установки имплантата и особенно, после приложения

физиологической нагрузки в течение процесса ремоделирования, уровень высоты кости стабилизируется, а резорбирование ее прекращается (рис. 4.5 – б).

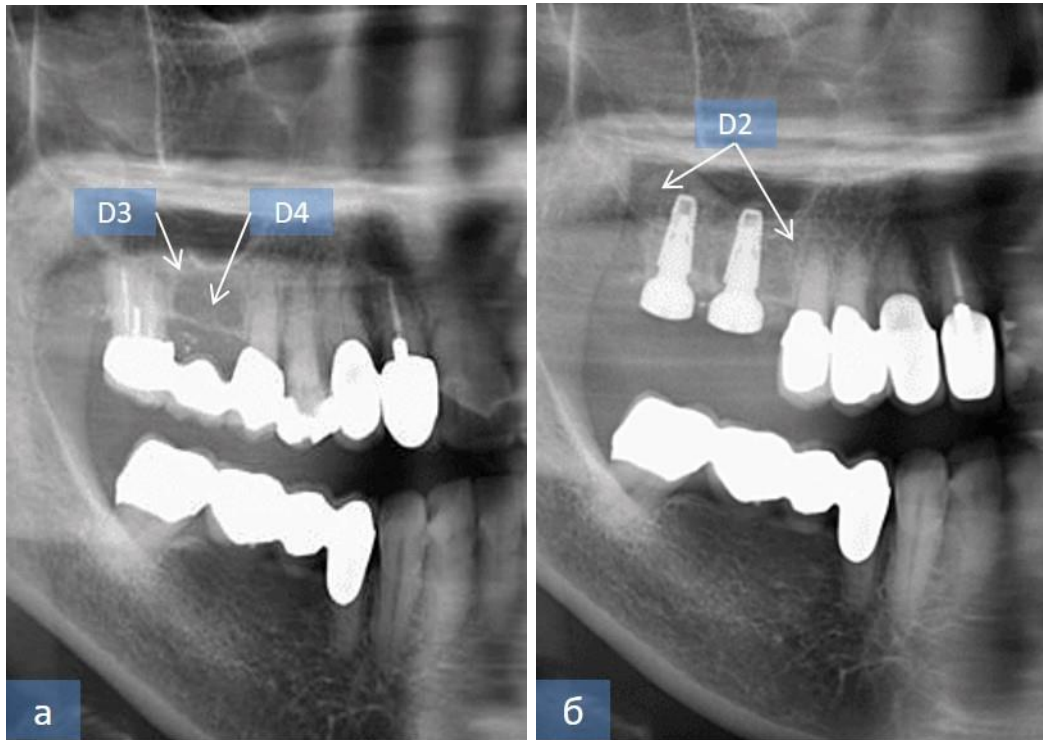


Рисунок 4.5 – Результаты рентгенологического исследования костной ткани верхней челюсти по Misch у больного А. до (а) и через 12 месяцев после (б) проведенного ремоделирования периимплантной зоны (синус-лифтинг) с использованием ТКФ

Как показали исследования скорости резорбирования ГАП, в клинических условиях полностью подтвердились результаты, полученные в экспериментальных исследованиях, где установлено более медленное резорбирование гранул ГАП.

Отмечено, что ГАП резорбировался медленнее, чем ГАП. На обзорных рентгенограммах выявлено, что через 6 месяцев гранулы остеопластического материала ТКФ практически неотличимы от нативной кости, в то время как значительная часть гранул материала ГАП к данному сроку все еще визуализируются нерезорбированными.

Остатки гранул остеопластического материала ГАП остаются нерезорбированными даже в срок до 12 месяцев, поэтому по данным

рентгенологического исследования, полной замены материала на собственную кость не происходило (рис. 4.6).

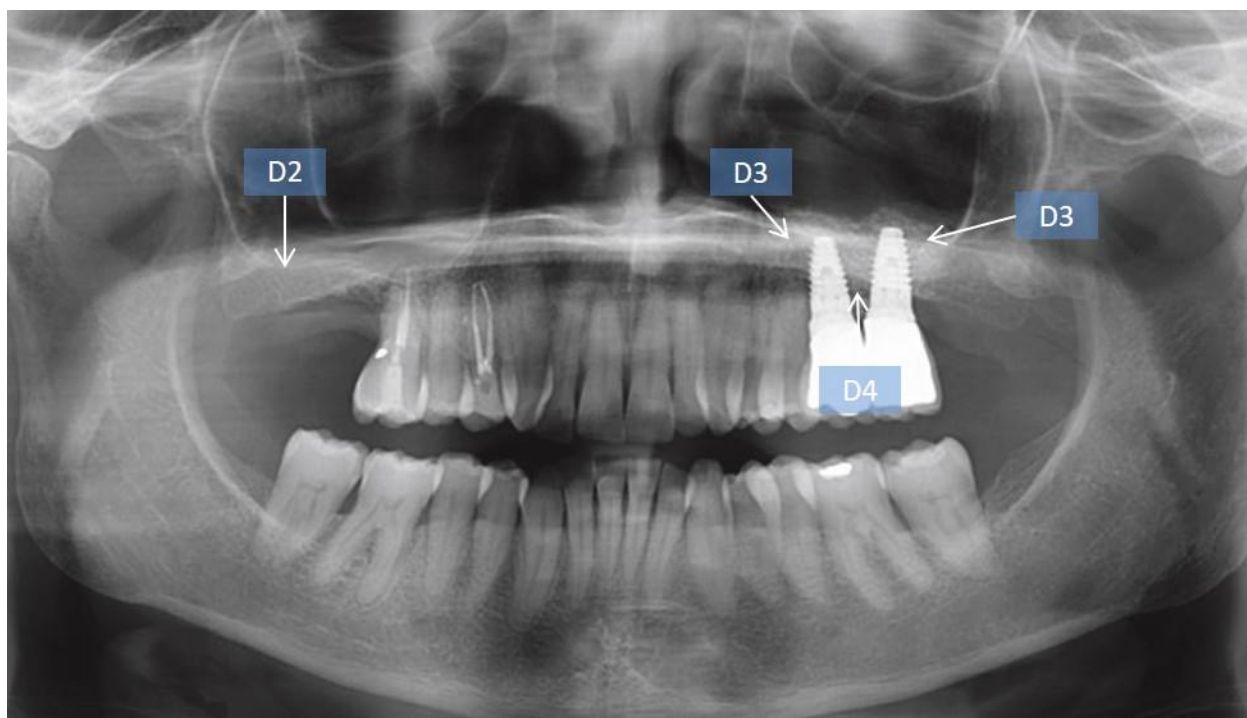


Рисунок 4.6 – Рентгенологическое исследование качества костной ткани верхней челюсти по Misch у больного К. через 12 месяцев после проведенного ремоделирования периимплантной зоны (синус-лифтинг) с использованием ГАП

С клинической точки зрения, успех костной регенерации оценивали на основании срока функционирования имплантатов в зоне ремоделирования.

В контрольной группе, где проводили операции восстановления периимплантной костной ткани и заживления раны под кровяным сгустком (28 больных, 46 имплантатов), удалено из-за потери стабильности 9 имплантатов, эффективность ремоделирования составила 80,43%.

В первой основной группе, где проводили операции восстановления периимплантной костной ткани с применением материала ГАП и ТКФ (50 больных, 74 имплантата), удалено из-за потери стабильности 6 имплантатов, эффективность ремоделирования составила 91,89%.

Во второй основной группе, где проводили операции восстановления периимплантной костной ткани с применением материала ГАП и ТКФ, модифицированных гиалуроновой кислотой (50 больных, 78 имплантатов),

удалено из-за потери стабильности 2 имплантата, эффективность ремоделирования составила 97,43%.

Модификация остеотропных материалов ГАП и ТКФ с гиалуроновой кислотой изначально оказалась менее заметной, чем ГАП и ТКФ, но вновь сформированная костная матрица ясно просматривалась для обоих материалов. Все последующие изображения, также показали изменения, которые происходили в остеотропных материалах с той лишь разницей, что остеопластический материал ГАП оказался более рентгеноконтрастным, чем ГАП, модифицированный гиалуроновой кислотой.

После 6 месяцев на рентгенограммах наблюдалась незначительное изменение ТКФ: контуры костной ткани, окружающей фрагменты гранул ТКФ стали отчетливо видны. Структура гранул трикальцийфосфата, заполняющего дефект, оказалась наиболее близкой к структуре нативной кости прежде всего вследствие быстрой резорбции ТКФ и одновременного формирования новой костной ткани (рис. 4.7).

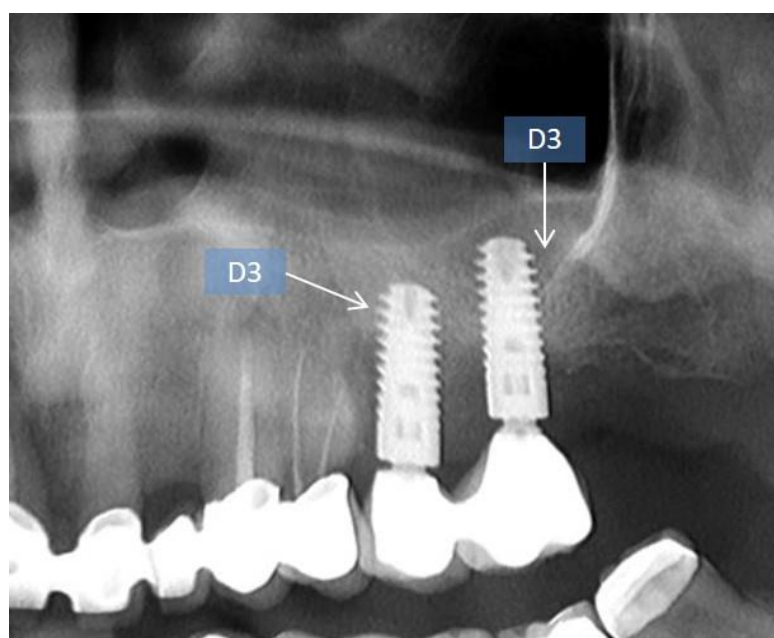


Рисунок 4.7 – Рентгенологическое исследование качества костной ткани верхней челюсти по Misch у больного С. через 12 месяцев после проведенного ремоделирования периимплантной зоны (синус-лифтинг) с использованием ТКФ

Сравнение панорамных рентгенограмм и компьютерного томографического изображения (КТ), которое получено у пациентов на этапах лечения, показало преимущества панорамной рентгенограммы с добавлением КТ. Благодаря применению этого метода при планировании хирургического этапа ремоделирования, можно гораздо более объективно исследовать и оценить толщину и ширину альвеолярного отростка, а также процесс формирования новой костной ткани (рис. 4.8 – а). На КТ, выполненной после операции по ремоделированию периимплантной зоны, более четко определялась реальная высота и размеры регенерата, новые границы дна гайморовой пазухи, а также процесс костного новообразования (рис. 4.8 – б).

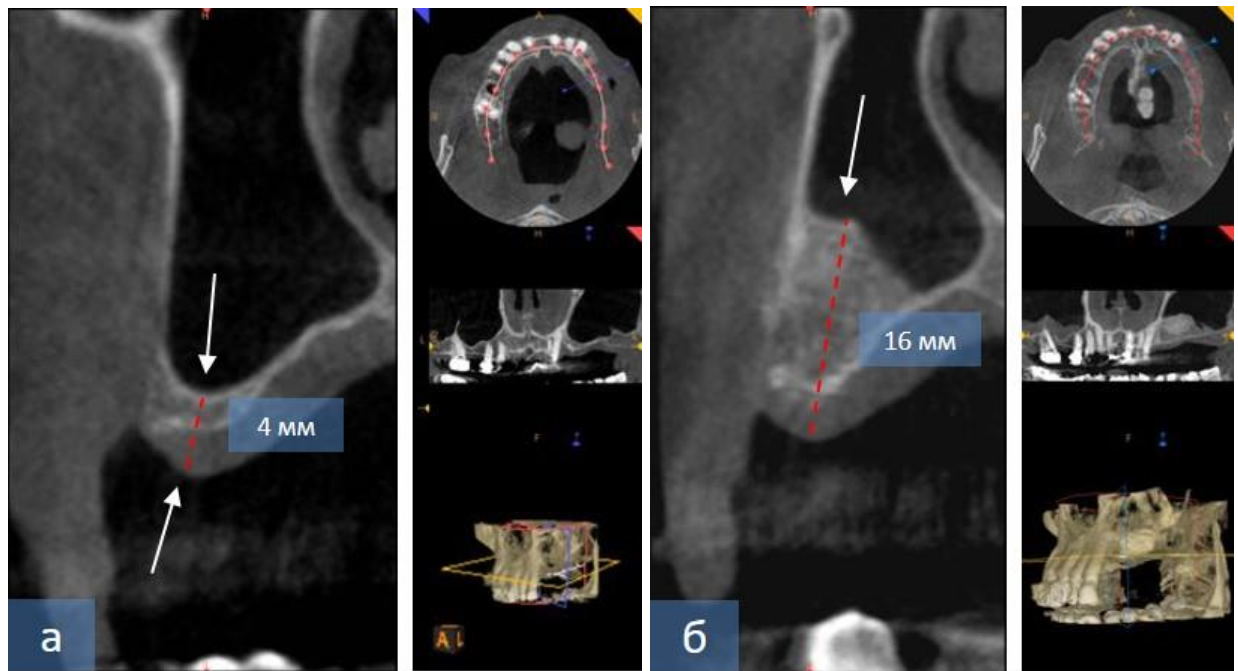


Рисунок 4.8 – Компьютерная рентгенография у больного А. до и через 6 месяцев после проведенного ремоделирования периимплантной зоны (синус-лифтинг) с использованием ГАП+ГК

Оперативные вмешательства по восстановлению костной составляющей в периимплантной зоне имели ряд особенностей. Установлено, что самые лучшие результаты получены во второй основной группе, где использовали ГАП и ТКФ, модифицированные гиалуроновой кислотой (рис. 4.9 – а, б, в, г). В первой

основной группе, где применяли ГАП и ТКФ, результаты оказались несколько хуже (рис. 4.9 – д, е).

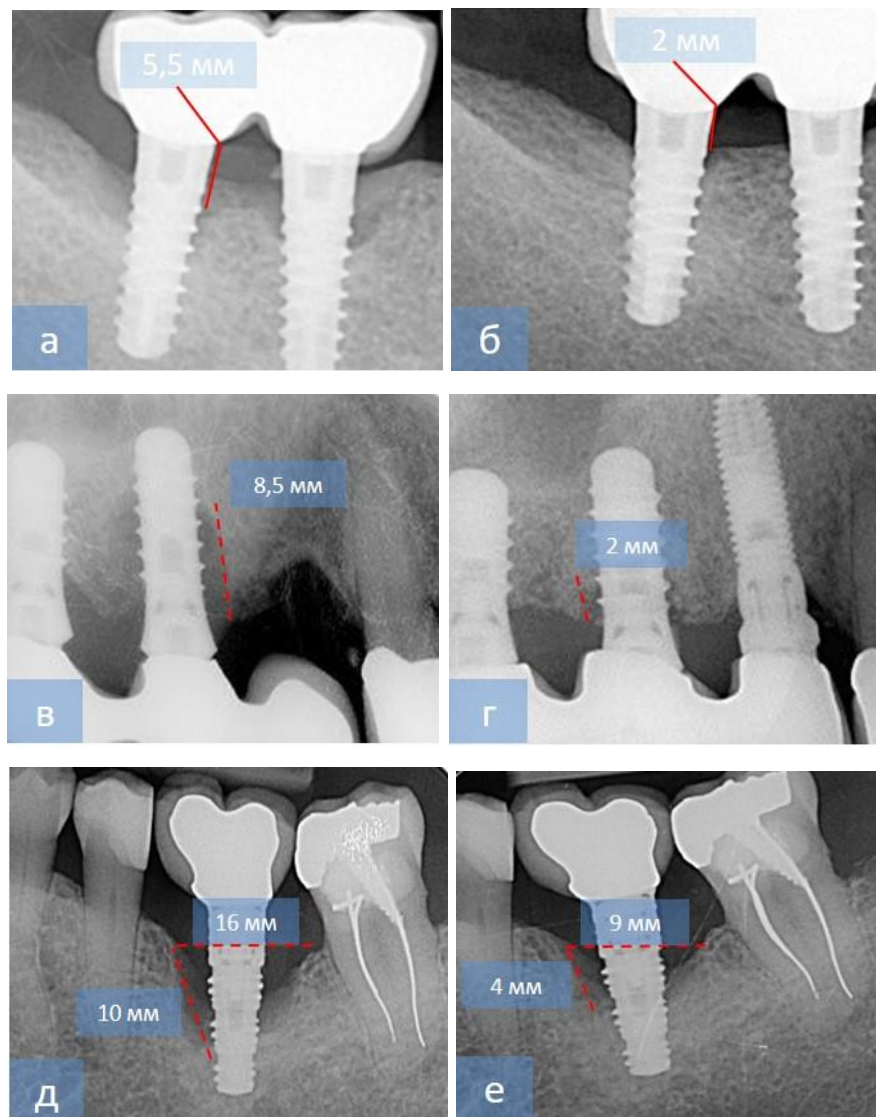


Рисунок 4.9 – Результаты рентгенологического исследования до (а, в, д) и через 12 месяцев после (б, г, е) операции по ремоделированию периимплантной зоны у пациентов второй основной группы, где использовали ГАП и ТКФ, модифицированные гиалуроновой кислотой (а, б, в, г) и первой основной группы, где применяли ГАП и ТКФ (д, е)

Одним из важных критериев успеха ремоделирования периимплантной зоны после ранее проведенной дентальной имплантации является степень потери костной ткани в течение первого года, которая не должна превышать 1,5 мм, а в дальнейшем - не более 0,2 мм каждого следующего года, то есть, минимальная

потеря костной ткани за 5 лет функционирования имплантата должна составлять не более 1 мм.

Динамику резорбции костной ткани в периимплантной области определяли с помощью пакета компьютерных программ «Trophy» с использованием высокочастотного рентгенологического аппарата Evolution с моноблоком OX/70-3 PRELIMINARY (Италия) и мобильного радиовизиографа Mercury DIGISENS (Италия) в различных режимах путем определения расстояния от платформы имплантата до места его контакта с костной тканью. Анализ рентгенологических данных и изучения потери костной ткани в области шеек имплантатов через 3, 6 и 12 месяцев после операции по ремоделированию периимплантной зоны показал следующее (табл. 4.4).

Таблица 4.4 – Интенсивность резорбции костной ткани вокруг имплантатов после операции по ремоделированию периимплантной зоны в течение 12 месяцев наблюдения, мм

Группы исследования/ Сроки обследования	Контрольная группа (n=28)	Первая основная группа, ГАП и ТКФ (n=50)	Вторая основная группа, ГАП+ГК и ТКФ+ГК (n=50)
Через 3 месяца	0,545±0,014	0,594±0,009	0,342±0,004
Через 6 месяцев	0,615±0,018	0,609±0,016	0,548±0,014 ^{αβ}
Через 12 месяцев	1,626±0,022 ^{βγ}	1,025±0,034 ^{αβγ}	0,682±0,006 ^{αβ}

Примечание: ^α - достоверность различий с показателями контрольной группы, $p < 0,05$; ^β - достоверность различий с показателями в 3 месяца ($p < 0,05$); ^γ - достоверность различий с показателями в 6 месяцев ($p < 0,05$)

Через 3 месяца после операции по ремоделированию периимплантной зоны, у пациентов второй основной группы (ГАП и ТКФ, модифицированные гиалуроновой кислотой) отмечен самый низкий, в сравнении с пациентами контрольной и первой основной (ГАП и ТКФ) групп (0,545±0,014 мм и 0,594±0,009 мм соответственно) ($p < 0,05$) уровень резорбции костной ткани, который составил 0,342±0,004 мм ($p < 0,001$).

Через 6 месяцев наблюдения (рис. 4.10) после операции по ремоделированию периимплантной зоны установлено, что уровень резорбции кости достоверно не отличался в контрольной и первой основной группах ($0,615 \pm 0,018$ мм и $0,609 \pm 0,016$ мм соответственно, $p > 0,05$), во второй основной группе он составил $0,548 \pm 0,014$ мм ($p < 0,05$).

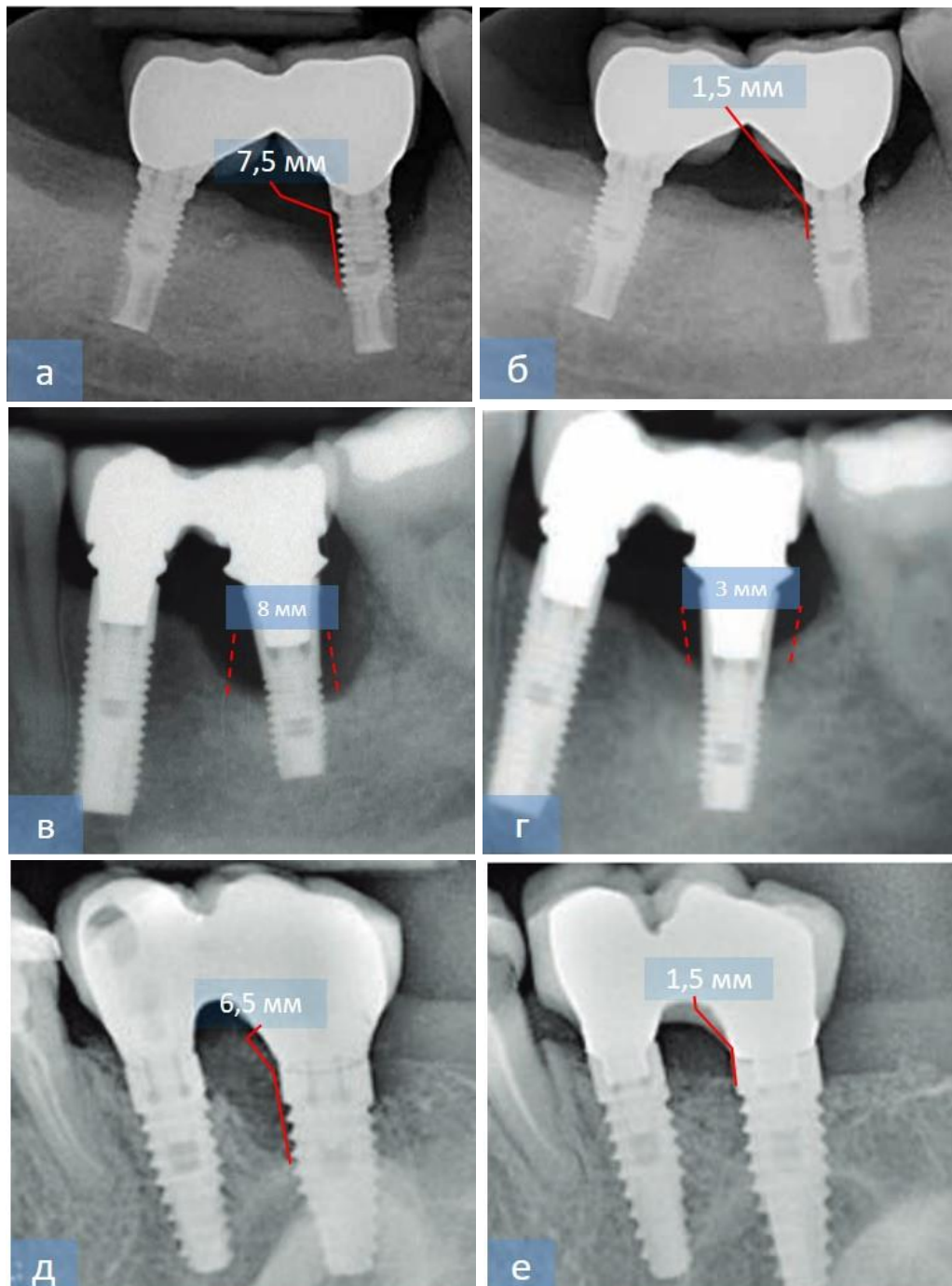


Рисунок 4.10 – Результаты рентгенологического исследования через 6 месяцев (а, б, д, е) и 12 месяцев (в, г) после операции по ремоделированию периимплантной зоны у пациентов контрольной (в, г), первой (а, б) и второй (д, е) основной группы

Через 12 месяцев после операции по ремоделированию периимплантной зоны установлено, что показатели резорбции кости, окружающей имплантат, статистически достоверно оказались самыми низкими также во второй основной группе, где использовали ГАП и ТКФ, модифицированные гиалуроновой кислотой ($0,682 \pm 0,006$ мм, $p < 0,001$), в сравнении с показателями в контрольной и первой основной группах - $1,626 \pm 0,022$ и $1,025 \pm 0,034$ мм соответственно, в этих группах резорбция костной ткани за период наблюдений продолжала прогрессировать.

Изучение динамики резорбции костной ткани при различных сроках протезирования на имплантатах показало, что наименьший показатель резорбции наблюдался при использовании временных ортопедических конструкций, которые предупреждают возникновение атрофических изменений в кости, связанных со снижением функциональной нагрузки.

Важную роль в сохранении объема и структуры костной ткани челюстей играет своевременность ортопедической реабилитации с применением современных технологий. Скорей всего после потери естественных зубов включении ее функциональной нагрузки является одним из методов профилактики атрофии костной ткани.

Все вышесказанное свидетельствует о возможности более ранней функциональной нагрузки на ортопедическая конструкция с опорой на имплантат после проведения операции по ремоделированию периимплантной зоны, что обеспечивает остеоинтеграцию как обязательное условие успеха имплантации. Результаты проведенного исследования указывают, что достоверно наибольшая резорбция костной ткани вокруг внутрикостных дентальных имплантатов наблюдается в период, когда имплантаты исключены из каких-либо функциональных нагрузок, особенно при применении двухэтапного отсроченного протезирования (рис. 4.11).

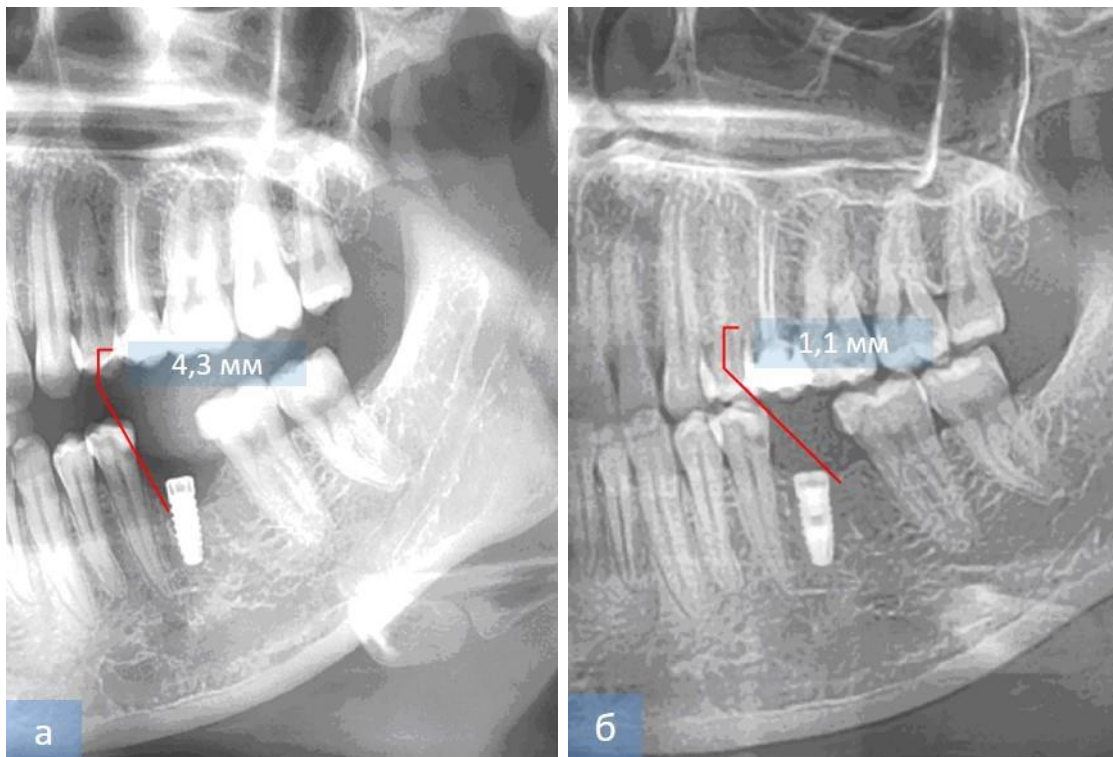


Рисунок 4.11 – Результаты рентгенологического исследования до (а) и через 6 месяцев после (б) операции по ремоделированию периимплантной зоны, рентгенологический снимок слева выполнен через 12 месяцев после установки дентального имплантата, в течение всего этого периода имплантат находился без функциональной нагрузки

В нашем исследовании функциональная нагрузка применялась сразу или спустя короткий промежуток времени (2 недели) после проведенной операции по ремоделированию периимплантной зоны, такой подход позволил получить хорошие результаты даже в случае некоторой утраты стабильности имплантатов. В таких клинических ситуациях при решении вопроса о сохранении импланструкции на первый план выступали результаты оценки стабильности дентальных имплантатов по методике частотно-резонансного анализа.

4.4. Результаты оценки стабильности имплантатов до и после операции по ремоделированию периимплантной зоны

При анализе коэффициента стабильности дентальных имплантатов (КСДИ) по данным частотно-резонансного анализа стабильности имплантатов,

определяемого с использованием прибора «Osstell ISQ» у пациентов контрольной, первой и второй основной групп ($59,92 \pm 2,09$ ед., $60,08 \pm 2,15$ ед., $58,08 \pm 3,24$ ед. соответственно) статистически достоверной разницы в показателях не установлено ($p > 0,05$). Следует отметить, что во всех исследуемых группах перед операцией отмечен достаточный уровень первичной фиксации ($КСДИ > 50$).

У пациентов второй основной группы, где использовали ГАП и ТКФ, модифицированные гиалуроновой кислотой, средние значения КСДИ по всем срокам исследования составляли $68,97 \pm 1,09$ ед., что оказалось самым высоким показателем и достоверно отличалось от значений других групп наблюдения ($p < 0,05$), что может быть связано с более плотным прилеганием имплантатов к поверхности новообразованной костной ткани.

Таблица 4.5 – Результаты частотно-резонансного анализа стабильности дентальных имплантатов после операции по ремоделированию периимплантной зоны в течение 12 месяцев наблюдения, ед

Группы исследования / Сроки обследования	Контрольная группа (n=28)	Первая основная группа, ГАП и ТКФ (n=50)	Вторая основная группа, ГАП+ГК и ТКФ+ГК (n=50)
До операции	$59,92 \pm 2,09$	$60,08 \pm 2,15$	$58,08 \pm 3,24$
Через 3 месяца	$58,95 \pm 1,15$	$59,92 \pm 1,65$	$63,32 \pm 0,77^{\beta}$
Через 6 месяцев	$64,13 \pm 1,53^{\beta}$	$67,54 \pm 1,26^{\beta}$	$69,74 \pm 1,85^{\beta}$
Через 12 месяцев	$60,53 \pm 0,76$	$69,93 \pm 2,88^{\beta}$	$72,44 \pm 3,25^{\alpha\beta}$

Примечание: $^{\alpha}$ - достоверность различий с показателями контрольной группы, $p < 0,05$; $^{\beta}$ - достоверность различий с показателями до операции ($p < 0,05$)

Через 3 месяца операции по ремоделированию периимплантной зоны снижение КСДИ наблюдалось в контрольной и первой основной группе наблюдения ($58,95 \pm 1,15$ и $59,92 \pm 1,65$ ед. соответственно). У пациентов второй основной группы средние значения КСДИ составили $63,32 \pm 0,77$ ед., что статистически достоверно отличались от показателей, полученных до операции ($p < 0,05$).

Через 6 месяцев наблюдения у пациентов всех групп (контрольной, первой и второй основной) отмечен рост КСДИ ($64,13 \pm 1,53$, $67,54 \pm 1,26$ и $69,74 \pm 1,85$ ед. соответственно), значения статистически достоверны по сравнению с показателями до операции ($p < 0,05$), что может быть связано со стимулирующим влиянием ранней нагрузки ортопедических конструкций на костную ткань челюстей, однако полученные данные не имеют статистически достоверной разницы по сравнению с предыдущим наблюдением в срок 3 месяца.

Через 12 месяцев наблюдения сохранялась тенденция к росту показателей КСДИ в первой и второй основной группах наблюдения, лучшими оказались средние показатели во второй основной группе ($72,44 \pm 3,25$ ед), у пациентов первой основной группы – показатели чуть скромнее ($69,93 \pm 2,88$ ед.), однако, статистически достоверно они между собой не отличались ($p > 0,05$). В контрольной группе к данному сроку наблюдения наоборот, отмечено снижение показателя КСДИ до $60,53 \pm 0,76$ ед.

Таким образом, при анализе стабильности имплантатов в группах наблюдения отмечается достоверное ($p < 0,05$) снижение показателей через 3 месяца после установки имплантатов (исключение составляет вторая основная группа, где отмечен рост показателей КСДИ с $58,08 \pm 3,24$ ед до операции до $63,32 \pm 0,77$ ед через 3 месяца после, $p < 0,05$) и дальнейший постепенный рост значения КСДИ через 6 и 12 месяцев наблюдения, что объясняется адаптацией костной ткани вокруг имплантата и продолжением процесса ремоделирования костной ткани.

Все результаты определения стабильности имплантатов подвергались статистической обработке и в дальнейшем рассматривались как критерий анализа успешности или потери имплантата. Сравнение полученных значений КСДИ (коэффициент стабильности дентального имплантата) в контрольной и основных группах проводили после четырехкратного исследования (сразу после операции по ремоделированию периимплантной зоны, через 3, 6 и 12 месяцев наблюдения) (рис. 4.12).

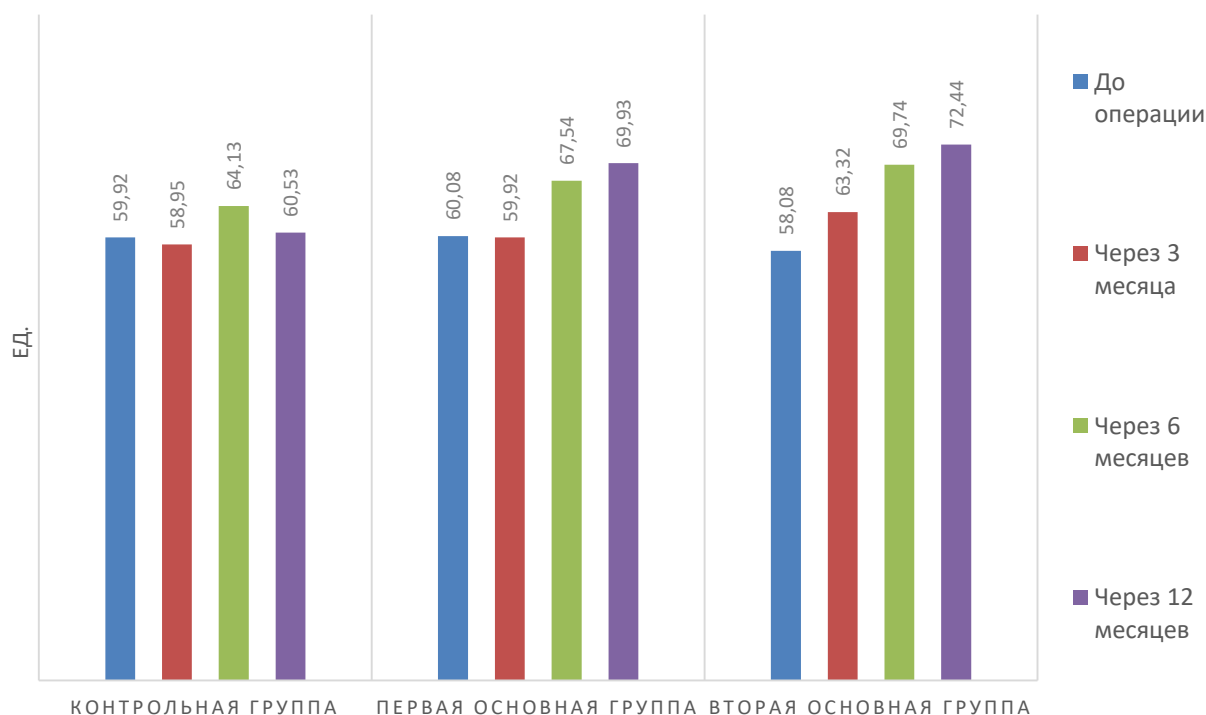


Рисунок 4.12 – Сравнительная оценка стабильности имплантатов в группах наблюдения

Показатели стабильности имплантатов за весь срок наблюдения после операции по ремоделированию периимплантной зоны, как в первой основной группе, где применялся материал ГАП и ТКФ, так и во второй основной группе, где применялись материалы ГАП и ТКФ, модифицированные гиалуроновой кислотой, составили в среднем $65,84 \pm 2,12$ ед. и $68,09 \pm 2,04$ ед. соответственно, данные статистически достоверны ($p < 0,05$). Наиболее существенное статистически достоверное различие ($p < 0,05$) в этих группах выявлено через 12 месяцев - $69,93 \pm 2,88$ ед. против $72,44 \pm 3,25$ ед. соответственно.

4.5. Биохимические показатели резорбции и образования костной ткани в месте установки имплантатов у пациентов групп исследования

С целью исследования активности ферментов-маркеров резорбции костной ткани и ее образование непосредственно в месте установки имплантата проводился анализ активности этих ферментов в надосадочной жидкости

гомогената костной ткани, которую получали во время операции по ремоделированию периимплантной зоны челюсти.

В частности, изучались следующие биохимические показатели: эластаза и кислая фосфатаза (КФ) как маркеры резорбции, щелочная фосфатаза (ЩФ) и общая протеолитическая активность (ОПА) как показатели остеогенеза. Показатель общей протеолитической активности, кроме интенсивности образования коллагеновых волокон, отражает также наличие воспалительного процесса, однако этот аспект не учитывался нами, поскольку при формировании групп исследования в них оказались включены только пациенты со зрелой костной тканью в зоне имплантации без манифестных клинических и рентгенологических признаков воспаления (воспалительные явления купировались до проведения оперативного вмешательства по ремоделированию периимплантных тканей).

Установлено, что средняя активность эластазы у больных контрольной и первой основной групп через 3 месяца после операции по ремоделированию периимплантной зоны статистически достоверно отличалась и составляла, $0,84 \pm 0,07$ и $1,31 \pm 0,14$ нкат/г соответственно ($p < 0,05$). По сравнению с этими значениями, средняя активность эластазы у пациентов второй основной группы оказалась еще выше (значения также статистически достоверны), она составляла $4,22 \pm 0,56$ нкат/г, что в 3,2 раза превышало соответствующее значение у пациентов первой основной группы и в 5 раз – значения, полученные у больных контрольной группы.

Похожая, но несколько менее выраженная тенденция наблюдалась и при сравнительном анализе активности кислой фосфатазы, которая также, как и эластаза, является маркером резорбции костной ткани. Так, ее значение в срок 3 месяца у больных контрольной и первой основной групп достоверно не отличались друг от друга и составляли, соответственно, $1,91 \pm 0,16$ и $2,03 \pm 0,09$ мккат/кг. В сравнении с этими показателями, активность КФ у пациентов второй основной группы оказалась достоверно выше и составляла $4,26 \pm 0,52$ мккат/кг, что

в 2,2 и 2,1 раза выше соответствующих показателей у пациентов контрольной и первой основной группы соответственно.

К 6-и месяцам наблюдений ситуация изменилась с точность до наоборот: теперь значения эластазы и КФ во второй основной группе оказались в 2,3 и 3,4 раза ниже, чем в контрольной и в 2,1 и 2,9 раза ниже, чем в первой основной группе соответственно.

Данное явление свидетельствует о том, что резорбционные механизмы, опосредуемые эластазой и КФ во второй основной группе, протекают наиболее динамично в срок до 3 месяцев после оперативного вмешательства, когда деятельность остеокластов целиком направлена на резорбирование гранул остеопластических материалов ГАП и ТКФ, введенных в периимплантную зону. В этой связи гиалуроновая кислота выступает в роли своеобразного стимулятора резорбции и предиктора предстоящего усиления процессов остеогенеза, поскольку в срок 6 месяцев процессы репаративного остеообразования начинают преобладать над процессами костного резорбирования.

Для определения интенсивности процессов образования костной ткани использовали щелочную фосфатазу и общую протеолитическую активность. При анализе показателей активности ЩФ у пациентов групп исследования через 3 месяца после проведенного оперативного вмешательства по ремоделированию периимплантной зоны, оказалось, что этот показатель у больных контрольной и первой основной группы достоверно ниже, чем у пациентов второй основной группы, составляя $11,28 \pm 1,94$ мккат/кг и $14,36 \pm 1,94$ мккат/кг по сравнению с $21,06 \pm 2,14$ мккат/кг соответственно. Через 6 месяцев у больных контрольной и первой основной группы этот показатель оказался также соответственно в 4 и 2 раза ниже, чем у больных второй основной группы ($4,16 \pm 0,24$ мккат/кг и $8,24 \pm 0,64$ мккат/кг по сравнению с $16,38 \pm 0,23$ мккат/кг соответственно). Между значениями активности этих ферментов через 12 месяцев статистически достоверной разницы не выявлено.

Показатели ОПА в группах оказались следующими. У больных первой основной группы она оказалась несколько выше, чем у больных контрольной

группы ($28,42 \pm 1,64$ нкат/кг против $21,86 \pm 1,47$ нкат/кг соответственно), но ниже, чем у больных второй основной группы ($26,39 \pm 0,61$ нкат/кг). Среднее значение ОПА у этих больных через 3 и 6 месяцев также достоверно отличалось от значений активности протеаз в контрольной ($22,64 \pm 0,56$) и первой основной группы ($20,23 \pm 0,65$), составляя $25,83 \pm 1,56$ нкат/кг. Между значениями активности этих ферментов через 12 месяцев статистически достоверной разницы не выявлено.

В дальнейшем проанализированы корреляционные связи биохимических показателей и других включенных в исследование параметров, а именно плотности костной ткани в зоне имплантации и коэффициента стабильности дентального имплантата. Результаты сравнения средних значений биохимических показателей в группах исследования, проведенные с помощью дисперсионного анализа и критерия Краскела-Уоллиса приведены в таблицах 4.6-4.7.

Таблица 4.6 – Результаты сравнения активности исследуемых биохимических показателей у пациентов групп исследования с помощью дисперсионного анализа

Показатели / область сравнения		Сумма квадратов	Степени свободы	Средний квадрат	F
Эластаза	Между группами	1691,18	6	594,88*	189,64
	Внутри групп	189,38	67	3,52	-
	В целом	1761,22	96	4,09	
КФ	Между группами	199,73	6	76,83*	82,14
	Внутри групп	61,94	82	79,21	-
	В целом	317,38	96	40,24	-
ЩФ	Между группами	2816,62	6	889,54*	92,94
	Внутри групп	1296,68	93	22,87	-
	В целом	4326,82	96	40,24	-
ОПА	Между группами	624,08	6	204,26*	30,52
	Внутри групп	558,62	99	6,82	-
	В целом	1382,75	96	7,89	-

Примечание: * - разница достоверна, уровень значимости $< 0,05$

Прежде всего, проверке подвергнута связь исследуемых биохимических параметров между собой. Как видно из таблиц 4.6 и 4.7, активность эластазы

достоверно положительно коррелировала с активностью кислой фосфатазы и достоверно отрицательно – с активностью щелочной фосфатазы. Достоверной корреляции между активностью эластазы и ОПА не обнаружено. Активность кислой фосфатазы в исследуемых группах пациентов доказывает, соответственно, достоверную положительную связь с активностью эластазы, а также достоверную отрицательную связь с активностью щелочной фосфатазы. Активность щелочной фосфатазы показала достоверную отрицательную связь с активностью обоих маркеров резорбции, а также положительно коррелировала с ОПА. ОПА, соответственно, достоверно коррелировала только с активностью ЩФ.

Таблица 4.7 – Результаты сравнения плотности костной ткани в зоне ремоделирования костной ткани у пациентов групп исследования с помощью непараметрического критерия Краскела-Уоллиса

Двухсторонняя значимость	Парные сравнения					
	1.1 – 1.2	1.1 – 2.1	1.1 – 2.2	1.2 – 2.2	1.2 – 2.1	1.2 – 1.2
Эластаза	0,214	0,01*	0,002*	0,01*	0,003*	0,01*
КФ	-0,482	0,005*	0,01*	0,01*	0,005*	0,55
ЩФ	0,004*	0,001*	0,01*	0,336	0,06*	0,005*
ОПА	0,96	0,78	0,09	0,01*	0,01*	0,26

Примечание: * - разница достоверна, уровень значимости <0,05

При изучении корреляционной связи активности ферментов, выбранных в качестве маркеров остеогенеза и резорбции костной ткани, с другими параметрами, которые изучались в исследовании, получены следующие результаты. Активность эластазы с высокой степенью достоверности отрицательно коррелировала как с плотностью костной ткани в зоне имплантации, так и со значениями коэффициента стабильности дентального имплантата (КСДИ). Активность кислой фосфатазы также достоверно отрицательно коррелировала с плотностью костной ткани в зоне имплантации, однако корреляции с КСДИ не выявлено. Активность ЩФ, в противоположность эластазе, достоверно положительно коррелировала и с плотностью костной ткани в зоне имплантации, и с КСДИ. Что же касается ОПА, то достоверная корреляция

средней силы выявлена только с плотностью костной ткани в зоне имплантации. Таким образом, наиболее связанной с другими исследуемыми параметрами среди маркеров резорбции оказалась эластаза, а среди маркеров остеогенеза – щелочная фосфатаза.

4.6. Результаты регрессионного анализа связи резорбции периимплантной зоны с коэффициентом стабильности дентального имплантата (КСДИ), активностью эластазы, щелочной фосфатазы и плотностью костной ткани в зоне имплантации

С целью определения прогностической ценности факторов, включенных в исследование и определения зависимости от них скорости резорбции периимплантной костной ткани, проведен линейный регрессионный анализ связи резорбции периимплантной зоны с КСДИ, активностью эластазы, кислотной, щелочной фосфатаз и плотностью костной ткани в зоне имплантации.

Проведение регрессионного анализа и вывод уравнений регрессии позволили определить математическую закономерность, по которой со временем происходит потеря костной ткани, окружающей дентальный имплантат, а, следовательно, дает возможность прогнозировать этот процесс при наличии исходных диагностических данных. Помимо этого, коэффициент уравнения регрессии отражает количественный вклад каждого из показателей, используемых для прогнозирования, в процесс резорбции костной ткани вокруг имплантата в течение всего периода его функционирования.

Согласно полученным данным, уравнение линейной регрессии выглядит следующим образом:

$$R = -1,62 + 0,83x_1 + 0,16x_2 - 0,446x_3 + 0,26x_4 - 0,326x_5,$$

где R – уровень костной ткани вокруг имплантата через год после его установки (A_3) относительно начального уровня, измеренного непосредственно после операции по ремоделированию периимплантной зоны (A_1),

$$x_1 - \text{КСДИ},$$

x_2 – активность кислой фосфатазы,

x_3 – активность эластазы,

x_4 – активность щелочной фосфатазы,

x_5 – плотность костной ткани в зоне имплантации по данным конусно-лучевой томографии в единицах Хаунсфилда (HU).

Как видно из уравнения регрессии, наибольший вклад в поддержку уровня костной ткани вокруг имплантата принадлежит коэффициенту стабильности дентального имплантата. Также существенное влияние на стабильность периимплантной кости со временем имеют активность эластазы, щелочной фосфатазы и плотность костной ткани, определяемая в уравнении по данным конусно-лучевой томографии в единицах Хаунсфилда. Активность кислой фосфатазы относительно мало влияет на резорбцию костной ткани вокруг имплантата.

Таким образом, по нашим данным, наибольшую прогностическую ценность среди показателей, которые включены в регрессионный анализ, имеют КСДИ, плотность костной ткани по данным рентгенологического исследования и активность эластазы в костной ткани в месте установки имплантата. Среди этих показателей два первых являются легкодоступными для определения и распространены в клинической практике. Активность эластазы как маркерного фермента резорбции и щелочной фосфатазы как биохимического предиктора остеогенеза, могут полноценно использоваться в клинике как объективные индикаторы остеоинтеграции.

Глава 5. Обсуждение результатов исследования

Известно, что состояние костной ткани, окружающей дентальный имплантат, не является стабильной величиной: также, как и другие ткани человеческого организма, она подвержена различным изменениям под влиянием изменчивых факторов внешней среды и внутреннего метаболизма. Строение костной ткани в зоне имплантации, безусловно, имеет первоочередное значение для первичной стабилизации имплантата в момент его установки и для его последующей механической стабильности в процессе его эксплуатации. Вместе с этим, ошибочным является взгляд на костную ткань, только как на механическую опору для дентального имплантата. Совокупность процессов резорбции и остеогенеза является основой ремоделирования костной ткани, которое длится постоянно и обеспечивает ее адаптацию к разного рода нагрузкам, внешнего и внутреннего характера.

Таким образом, метаболическое состояние костной ткани, как мощной динамической системы, определяет результат ее регенерации и дальнейшее функционирование вокруг имплантата, обеспечивая оптимальный отдаленный клинический результат имплантации. В случае резорбирования костной ткани вокруг дентального имплантата как в результате воспалительного процесса, так и в результате разбалансировки аутогенных метаболических процессов, диктует необходимость перезапуска процессов ремоделирования кости в периимплантной зоне. В случае воспаления, как первопричины резорбции кости, окружающей дентальный имплантат, необходимо устранить саму инфицированную костную ткань, что требует оперативного вмешательства и не может быть осуществлено только консервативным медикаментозным лечением.

Для стимулирования репаративных процессов вокруг имплантата используют как аутогенную/аллогенную кость, так и природные/синтетические костнозамещающие средства, к которым относят гидроксиапатит кальция (ГАП) и трикальцийфосфат кальция (ТКФ).

Сегодня не вызывает сомнений тот факт, что одного механического заполнения дефекта вокруг дентального имплантата остеорепаративным средством недостаточно для запуска процесса ремоделирования костной ткани. От материалов требуется обеспечение прочностных свойств и повышение биоактивности клеток периимплантной зоны, увеличение адгезии, а в идеале - образование химических связей между поверхностью микрочастиц ГАП, ТКФ и полимерной матрицей. При этом композит должен представлять собой единый, цельный материал, а не механическую смесь разнородных по своим физико-химическим свойствам компонентов. В литературе имеется ряд сообщений о высоком потенциале гиалуроновой кислоты в роли связующего компонента для микрочастиц ГАП и ТКФ для предотвращения смещения остеопластического материала и сохранения стабильности объема. Кроме этого, гиалуроновая кислота может выполнять функцию своеобразной биологической мембраны, обеспечивающей регенерацию аугментата, особенно при операциях в челюстно-лицевой области. Вместе с этим, ввиду отсутствия достоверных данных об эффективности совместного применения ГАП и ТКФ с гиалуроновой кислотой при ремоделировании периимплантной зоны челюстной кости, отсутствуют сведения о скорости новообразования костной ткани и связи частиц гранулята с морфологическими и биохимическими свойствами костной ткани, что пока не позволяет более широко применять данную методику в клинической практике.

Данное обстоятельство предопределило цель настоящего исследования - повышение эффективности дентальной имплантации за счет ремоделирования периимплантной зоны челюстной кости с использованием гидроксиапатита и β -трикальцийфосфата, модифицированных гиалуроновой кислотой.

Для достижения цели, поставленной в научном исследовании по повышению эффективности дентальной имплантации за счет ремоделирования периимплантной зоны челюстной кости с использованием гидроксиапатита и β -трикальцийфосфата, модифицированных гиалуроновой кислотой, проведен эксперимент на крупных животных (баранах Северо-Кавказской породы), по

результатам которого, остеопластические материалы апробированы в клинических условиях.

Разработка дизайна и практическая реализация цели исследования, а также решение поставленных задач исследования проведены в точном соответствии с планом НИР кафедры стоматологии ФНМО ФГАОУ РУДН Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (заведующий кафедрой – профессор Л.А.Григорьянц) в экспериментальных и клинических условиях.

При проведении экспериментального исследования использованы принципы моделирования патологических состояний организма, в частности, ограниченного воспаления и убыли костной ткани альвеолярной части нижней челюсти после установки дентального имплантата (периимплантит).

При выборе парнокопытных в качестве экспериментальной модели руководствовались простотой содержания и низким уровнем агрессии животных, большим объемом биологических тканей в области исследования, высоким регенераторным потенциалом донорских зон, позволяющем при заборе материала не умерщвлять животное в соответствии с требованиями надлежащей лабораторной практики (изложенными в национальном стандарте «Принципы надлежащей лабораторной практики» ГОСТ Р 53434-2009), Международными принципами Европейской конвенции о «Защите позвоночных животных, используемых для экспериментов и других научных целей» (Страсбург, 1986), международными рекомендациями по проведению медико-биологических исследований с использованием животных» (1985), «Общими этическими принципами экспериментов на животных» (Россия, 2011) и положительным заключением этического комитета.

При выборе в качестве остеопластического материала пористой гидроксиапатитной керамики (ГАП) и β -трикальцийфосфата (ТКФ) (производители ООО «Бионова», Сколково, Россия и ЗАО «Полистом», Россия соответственно), руководствовались наибольшей распространенностью данных биоматериалов и их производных в реконструктивной хирургической стоматологической практике и в дентальной имплантологии. Для модификации

остеорепаративных средств и придания им необходимых новых свойств, использовали гиалуроновую кислоту, производитель BioScience, Германия.

При анализе препаратов контрольной группы с моделью периимплантита отмечается репаративный остеогенез, протекающий посредством прямого остеогенеза, который проходит на одном участке кости и фиксируется на разных стадиях. Так визуализируется I и II стадии остеогенеза, что проявляется активацией прогениторных мезенхимальных клеток из тканей периоста и самой кости и формирование скелетогенных островков с откладыванием в них оссеомукоида. Одновременно визуализируются и многочисленные участки с развитием в них IV стадии прямого остеогенеза. Иммуногистохимические и биохимические исследования, проведенные в сроки 14-30-60-90 суток подтверждают наличие в препаратах контрольной группы остеointegrативных процессов в виде ремоделирования кости из пластинчатой в ретикулофиброзную и обратно в пластинчатую ткань, путем аппозиции и структурной перестройки, достигающих максимальной интенсивности ближе к концу эксперимента (180 суток).

При анализе препаратов основной группы с моделью периимплантита отмечаются все признаки прямого репаративного остеогенеза, который протекает посредством последовательной смены стадий. На ранних сроках наблюдения (14-30 суток) в первой и второй подгруппах (ГАП и ТКФ соответственно) репаративные процессы происходят в основном, по периферии костного дефекта и проявляются активацией прогениторных мезенхимальных клеток из тканей периоста и самой кости с формированием скелетогенных островков (что соответствует I и II стадии остеогенеза). В эти же сроки в третьей и четвертой подгруппах (ГАП+ГК и ТКФ+ГК соответственно) на основе введенных в рану остеопластических материалов отмечалось формирование органической матрицы костной ткани (II стадия прямого остеогенеза). В этих же подгруппах к 60-м суткам наблюдения процессы ремоделирования кости происходили с еще более высокой интенсивностью, по сравнению с первой и второй подгруппами (ГП и ТКФ соответственно) отмечалось структурирование кости в костные балки,

перестройка ретикулофиброзной костной ткани в пластинчатую, активное вращение клеток остеобластической дифференцировки и остеобластов в матрикс кости, аутогенный неоваскулогенез между клеточными структурами.

Иммуногистохимические и биохимические исследования, проведенные в сроки 14-30-60-90 суток подтверждают наличие в препаратах основной группы высокоинтенсивных остеointegrативных процессов в виде ремоделирования кости из пластинчатой в ретикулофиброзную, путем ее структурной перестройки, достигающих максимальной интенсивности к 30-60-м суткам.

Кроме этого, отличительной чертой репаративного процесса в третьей и четвертой подгруппах (ГАП+ГК и ТКФ+ГК соответственно) к 30-60-м суткам стала специфическая нейроэндокринная дифференцировка клеток нейроэктодермального происхождения, что свидетельствует об активации процессов нео- и ангиогенеза.

Следует отметить, что оба имплантированных остеопластических материала (ГАП и ТКФ) обладают биорезорбцией, биосовместимостью и остеокондукцией, что проявляется отсутствием воспалительной инфильтрации, появлением органической матрицы костной ткани и ремоделированием поврежденного во время оперативного вмешательства губчатого компонента нижнечелюстной кости.

Результаты проведенного эксперимента на животных легли в основу клинической части настоящего исследования.

Клинические исследования проводились у пациентов, которые обратились за стоматологической помощью на клинических базах кафедры стоматологии ФНМО ФГАОУ РУДН Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

С целью сравнения особенностей остеointegrации дентальных имплантатов в условиях ремоделирования костной ткани, сформировано три группы пациентов, одна контрольная и 2 основных, всего 128 больных. В контрольной группе наблюдали 28 больных, а обеих основных группах – 100 больных, по 50 человек в первой и второй группах соответственно. Все группы пациентов

включали примерно равное число мужчин и женщин. Средний возраст пациентов составлял $46,4 \pm 3,3$ года. Средний возраст женщин равнялся $50,8 \pm 4,2$ года, а мужчин – $45,4 \pm 2,8$ года.

Основной метод лечения периимплантного мукозита в исследовании – терапевтический (включая профессиональную гигиену полости рта, механическую и антисептическую обработку поверхности дентальных имплантатов, назначение антибактериальных, противовоспалительных и десенсибилизирующих средств).

Основной метод восстановления костной ткани вокруг дентального имплантата при лечении периимплантита в исследовании – хирургический (ремоделирование периимплантной зоны челюстной кости с использованием остеопластических материалов). Хирургическое вмешательство проводили только при условии стабильности дентального имплантата в кости (при определении подвижности его удаляли) и после полного купирования воспаления в периимплантной зоне.

В контрольной группе рану вели под кровяным сгустком, в первой основной группе использовали гидроксиапатит кальция и β -трикальцийфосфат, во второй основной группе – ГАП и ТКФ, модифицированные гиалуроновой кислотой. При выборе типа остеопластического материала учитывали размер и вид костного дефекта – щелевидный, четырех, трех стеночный. При двух или одностеночном дефектах производили резекцию кости с апикальным смещением мукопериостального лоскута и исключали данных больных из исследования.

Как показали результаты клинического исследования, на формирование очагов резорбции костной ткани и рецессию десневого края большое влияние оказывает неудовлетворительная гигиена полости рта, отсутствие должного ухода за зубами и ортопедическими конструкциями, установленными на дентальных имплантатах, что приводит к контаминации микроорганизмов, образованию зубного налета и зубных отложений. Оценка состояния мягких тканей полости рта до и после операции по ремоделированию периимплантной зоны, проведенная с использованием пробы Шиллера-Писарева, показала, что во второй основной

группе уже через 3 месяца после хирургических мероприятий по ремоделированию периимплантной зоны, а в первой основной и в контрольной группах – через 6 и 12 месяцев соответственно после операции полностью восстанавливаются мягкие периимплантные ткани. Кроме этого, отмечено, что ранняя дозированная нагрузка, передаваемая через временные ортопедические конструкции, способствует восстановительным процессам в слизистой оболочке в зоне имплантации и помогает формированию десневого края.

Результаты оценки состояния гигиены полости рта, проводимые с помощью определения индекса зубного налета (PI) (Silness-Löe, 1964), показали, что у пациентов всех групп наблюдения до начала лечения значения находились в пределах нормы и составили в контрольной группе и двух основных группах $0,37 \pm 0,09$, $0,38 \pm 0,07$ и $0,39 \pm 0,09$ соответственно, различия статистически недостоверны ($p > 0,05$).

Через 1 и 3 месяца после операции по ремоделированию периимплантной зоны статистически достоверной разницы по сравнению с показателями до лечения также не выявлено, показатели составили $0,35 \pm 0,02$, $0,36 \pm 0,06$, $0,38 \pm 0,04$ и $0,38 \pm 0,03$, $0,34 \pm 0,07$ и $0,33 \pm 0,05$ соответственно ($p > 0,05$).

Через 6 месяцев после операции, средние показатели индекса зубного налета у пациентов двух основных группах оставались почти на том же уровне и составили соответственно $0,32 \pm 0,07$ и $0,31 \pm 0,06$ ($p > 0,05$). Данные показатели статистически достоверно отличались от средних значений индекса у пациентов контрольной группы ($0,88 \pm 0,14$, $p < 0,05$), где ремоделирование периимплантной зоны проводилось под кровяным сгустком. Положительную динамику гигиенического состояния у пациентов, к которым применяли протокол ремоделирования периимплантной зоны с использованием остеопластических средств, можно объяснить более благоприятными условиями для проведения рациональных гигиенических мероприятий и уменьшением объема зубных отложений.

Показатели индекса РМА в контрольной группе оказались наихудшими за все время наблюдений ($19,8 \pm 1,12\%$ через 6 месяцев, $22,6 \pm 2,02\%$ через 12 месяцев)

по сравнению со значениями показателя в основных группах наблюдения ($p < 0,05$), что можно объяснить более поздним восстановлением поддерживающих костных структур альвеолярной части челюсти, что также способствовало накоплению зубных отложений и появлению воспалительных процессов в краевом пародонте.

Возможной причиной такого роста показателя РМА в контрольной группе оказалось более поздняя установка ортопедических конструкций, что создавало благоприятные условия для накопления зубных отложений в области ремоделирования, формирования экологических ниш для микроорганизмов зубного налета, а в дальнейшем и развития воспаления в маргинальном пародонте. Анализ показателей индекса РМА у пациентов основных групп наблюдения, которым применено более раннее протезирование, указывает на достоверное улучшение индекса в динамике наблюдения через 3, 6 и 12 месяцев ($p < 0,05$) после замещения дефектов зубных рядов.

Для оценки объема (качества и количества) костной ткани челюстей у пациентов проводился анализ данных рентгенологического исследования с расчетом плотности костной ткани и определения типа кости по U. Lekholm и G. Zarb (1985) и по Misch (1992).

Отмечено, что ТКФ резорбировался быстрее, чем ГАП, как показали исследования скорости резорбции ГАП, в клинических условиях полностью подтвердились результаты, полученные в экспериментальных исследованиях, где установлено более медленное резорбирование гранул ГАП.

Успех костной регенерации оценивали с клинической точки зрения, на основании срока функционирования имплантатов в зоне ремоделирования.

В контрольной группе, где проводили операции восстановления периимплантной костной ткани и заживления раны под кровяным сгустком (28 больных, 46 имплантатов), удалено из-за потери стабильности 9 имплантатов, эффективность ремоделирования составила 80,43%.

В первой основной группе, где проводили операции восстановления периимплантной костной ткани с применением материала ГАП и ТКФ (50

больных, 74 имплантата), удалено из-за потери стабильности 6 имплантатов, эффективность ремоделирования составила 91,89%.

Во второй основной группе, где проводили операции восстановления периимплантной костной ткани с применением материала ГАП и ТКФ, модифицированных гиалуроновой кислотой (50 больных, 78 имплантатов), удалено из-за потери стабильности 2 имплантата, эффективность ремоделирования составила 97,43%.

Модификация остеотропных материалов ГАП и ТКФ с гиалуроновой кислотой изначально оказалась менее заметной, чем ГАП и ТКФ, но вновь сформированная костная матрица ясно просматривалась для обоих материалов. Все последующие изображения, также показали изменения, которые происходили в остеотропных материалах с той лишь разницей, что остеопластический материал ГАП оказался более рентгеноконтрастный, чем ГАП, модифицированный гиалуроновой кислотой.

После 6 месяцев на рентгенограммах наблюдалась незначительное изменение гранул ТКФ, однако контуры кости вокруг них стали отчетливо визуализироваться, структура остеотропного материала ТКФ, заполняющего дефект к 12 месяцам эксперимента, оказалась близкой к структуре естественной кости вследствие резорбции ТКФ и одновременного формирования новой костной ткани.

Динамику резорбции костной ткани в периимплантной области определяли с помощью пакета компьютерных программ «Trophy» с использованием высокочастотного рентгенологического аппарата Evolution с моноблоком OX/70-3 PRELIMINARY (Италия) и мобильного радиовизиографа Mercury DIGISENS (Италия) в различных режимах путем определения расстояния от платформы имплантата до места его контакта с костной тканью. Анализ рентгенологических данных и изучения потери костной ткани в области шеек имплантатов через 3, 6 и 12 месяцев после операции по ремоделированию периимплантной зоны показал следующее.

Через 3 месяца после операции по ремоделированию периимплантной зоны, у пациентов второй основной группы (ГАП и ТКФ, модифицированные гиалуроновой кислотой) отмечен самый низкий, в сравнении с пациентами контрольной и первой основной (ГАП и ТКФ) групп ($0,545 \pm 0,014$ мм и $0,594 \pm 0,009$ мм соответственно) ($p < 0,05$) уровень резорбции костной ткани, который составил $0,342 \pm 0,004$ мм ($p < 0,001$).

Через 6 месяцев наблюдения после операции по ремоделированию периимплантной зоны установлено, что уровень резорбции кости достоверно не отличался в контрольной и первой основной группах ($0,615 \pm 0,018$ мм и $0,609 \pm 0,016$ мм соответственно, $p > 0,05$), во второй основной группе он составил $0,548 \pm 0,014$ мм ($p < 0,05$).

Через 12 месяцев после операции по ремоделированию периимплантной зоны установлено, что показатели резорбции кости, окружающей имплантат, статистически достоверно оказались самыми низкими также во второй основной группе, где использовали ГАП и ТКФ, модифицированные гиалуроновой кислотой ($0,682 \pm 0,006$ мм, $p < 0,001$), в сравнении с показателями в контрольной и первой основной группах - $1,626 \pm 0,022$ и $1,025 \pm 0,034$ мм соответственно, в этих группах резорбция костной ткани за период наблюдений продолжала прогрессировать.

Изучение динамики резорбции костной ткани при различных сроках протезирования на имплантатах показало, что наименьший показатель резорбции наблюдался при использовании временных ортопедических конструкций, которые предупреждают возникновение атрофических изменений в кости, связанных со снижением функциональной нагрузки.

Важную роль в сохранении объема и структуры костной ткани челюстей играет своевременность ортопедической реабилитации с применением современных технологий. Скорей всего после потери естественных зубов включении ее функциональной нагрузки является одним из методов профилактики атрофии костной ткани.

Все вышесказанное свидетельствует о возможности более ранней функциональной нагрузки на ортопедическая конструкция с опорой на имплантат после проведения операции по ремоделированию периимплантной зоны, что обеспечивает остеоинтеграцию как обязательное условие успеха имплантации. Результаты проведенного исследования указывают, что достоверно наибольшая резорбция костной ткани вокруг внутрикостных дентальных имплантатов наблюдается в период, когда имплантаты исключены из каких-либо функциональных нагрузок, особенно при применении двухэтапного отсроченного протезирования.

При анализе коэффициента стабильности дентальных имплантатов (КСДИ) по данным частотно-резонансного анализа стабильности имплантатов, определяемого с использованием прибора «Osstell ISQ» у пациентов контрольной, первой и второй основной групп ($59,92 \pm 2,09$ ед., $60,08 \pm 2,15$ ед., $58,08 \pm 3,24$ ед. соответственно) статистически достоверной разницы в показателях не установлено ($p > 0,05$). Следует отметить, что во всех исследуемых группах перед операцией отмечен достаточный уровень первичной фиксации ($КСДИ > 50$).

У пациентов второй основной группы, где использовали ГАП и ТКФ, модифицированные гиалуроновой кислотой, средние значения КСДИ по всем срокам исследования составляли $68,97 \pm 1,09$ ед., что оказалось самым высоким показателем и достоверно отличалось от значений других групп наблюдения ($p < 0,05$), что может быть связано с более плотным прилеганием имплантатов к поверхности новообразованной костной ткани.

Через 3 месяца операции по ремоделированию периимплантной зоны снижение КСДИ наблюдалось в контрольной и первой основной группе наблюдения ($58,95 \pm 1,15$ и $59,92 \pm 1,65$ ед. соответственно). У пациентов второй основной группы средние значения КСДИ составили $63,32 \pm 0,77$ ед., что статистически достоверно отличались от показателей, полученных до операции ($p < 0,05$).

Через 6 месяцев наблюдения у пациентов всех групп (контрольной, первой и второй основной) отмечен рост КСДИ ($64,13 \pm 1,53$, $67,54 \pm 1,26$ и $69,74 \pm 1,85$ ед.

соответственно), значения статистически достоверны по сравнению по сравнению с показателями до операции ($p < 0,05$), что может быть связано со стимулирующим влиянием ранней нагрузки ортопедических конструкций на костную ткань челюстей, однако полученные данные не имеют статистически достоверной разницы по сравнению с предыдущим наблюдением в срок 3 месяца.

Через 12 месяцев наблюдения сохранялась тенденция к росту показателей КСДИ в первой и второй основной группах наблюдения, лучшими оказались средние показатели во второй основной группе ($72,44 \pm 3,25$ ед), у пациентов первой основной группы – показатели чуть скромнее ($69,93 \pm 2,88$ ед.), однако, статистически достоверно они между собой не отличались ($p > 0,05$). В контрольной группе к данному сроку наблюдения наоборот, отмечено снижение показателя КСДИ до $60,53 \pm 0,76$ ед.

Таким образом, при анализе стабильности имплантатов в группах наблюдения отмечается достоверное ($p < 0,05$) снижение показателей через 3 месяца после установки имплантатов (исключение составляет вторая основная группа, где отмечен рост показателей КСДИ с $58,08 \pm 3,24$ ед до операции до $63,32 \pm 0,77$ ед через 3 месяца после, $p < 0,05$) и дальнейший постепенный рост значения КСДИ через 6 и 12 месяцев наблюдения, что объясняется адаптацией костной ткани вокруг имплантата и продолжением процесса ремоделирования костной ткани.

При анализе биохимических показателей установлено, что средняя активность эластазы у больных контрольной и первой основной групп через 3 месяца после операции по ремоделированию периимплантной зоны статистически достоверно отличалась и составляла, $0,84 \pm 0,07$ и $1,31 \pm 0,14$ нкат/г соответственно ($p < 0,05$). По сравнению с этими значениями, средняя активность эластазы у пациентов второй основной группы оказалась еще выше (значения также статистически достоверны), она составляла $4,22 \pm 0,56$ нкат/г, что в 3,2 раза превышало соответствующее значение у пациентов первой основной группы и в 5 раз – значения, полученные у больных контрольной группы.

Похожая, но несколько менее выраженная тенденция наблюдалась и при сравнительном анализе активности кислой фосфатазы, которая также, как и эластаза, является маркером резорбции костной ткани. Так, ее значение в срок 3 месяца у больных контрольной и первой основной групп достоверно не отличались друг от друга и составляли, соответственно, $1,91 \pm 0,16$ и $2,03 \pm 0,09$ мккат/кг. В сравнении с этими показателями, активность КФ у пациентов второй основной группы оказалась достоверно выше и составляла $4,26 \pm 0,52$ мккат/кг, что в 2,2 и 2,1 раза выше соответствующих показателей у пациентов контрольной и первой основной группы соответственно.

К 6-и месяцам наблюдений ситуация изменилась с точность до наоборот: теперь значения эластазы и КФ во второй основной группе оказались в 2,3 и 3,4 раза ниже, чем в контрольной и в 2,1 и 2,9 раза ниже, чем в первой основной группе соответственно.

Данное явление свидетельствует о том, что резорбционные механизмы, опосредуемые эластазой и КФ во второй основной группе, протекают наиболее динамично в срок до 3 месяцев после оперативного вмешательства, когда деятельность остеокластов целиком направлена на резорбирование гранул остеопластических материалов ГАП и ТКФ, введенных в периимплантную зону. В этой связи гиалуроновая кислота выступает в роли своеобразного стимулятора резорбции и предиктора предстоящего усиления процессов остеогенеза, поскольку в срок 6 месяцев процессы репаративного остеобразования начинают преобладать над процессами костного резорбирования.

Для определения интенсивности процессов образования костной ткани использовали щелочную фосфатазу и общую протеолитическую активность. При анализе показателей активности ЩФ у пациентов групп исследования через 3 месяца после проведенного оперативного вмешательства по ремоделированию периимплантной зоны, оказалось, что этот показатель у больных контрольной и первой основной группы достоверно ниже, чем у пациентов второй основной группы, составляя $11,28 \pm 1,94$ мккат/кг и $14,36 \pm 1,94$ мккат/кг по сравнению с $21,06 \pm 2,14$ мккат/кг соответственно. Через 6 месяцев у больных контрольной и

первой основной группы этот показатель оказался также соответственно в 4 и 2 раза ниже, чем у больных второй основной группы ($4,16 \pm 0,24$ мккат/кг и $8,24 \pm 0,64$ мккат/кг по сравнению с $16,38 \pm 0,23$ мккат/кг соответственно). Между значениями активности этих ферментов через 12 месяцев статистически достоверной разницы не выявлено.

Показатели ОПА в группах оказались следующими. У больных первой основной группы она оказалась несколько выше, чем у больных контрольной группы ($28,42 \pm 1,64$ нкат/кг против $21,86 \pm 1,47$ нкат/кг соответственно), но ниже, чем у больных второй основной группы ($26,39 \pm 0,61$ нкат/кг). Среднее значение ОПА у этих больных через 3 и 6 месяцев также достоверно отличалось от значений активности протеаз в контрольной ($22,64 \pm 0,56$) и первой основной группы ($20,23 \pm 0,65$), составляя $25,83 \pm 1,56$ нкат/кг. Между значениями активности этих ферментов через 12 месяцев статистически достоверной разницы не выявлено.

В дальнейшем проанализированы корреляционные связи биохимических показателей и других включенных в исследование параметров, а именно плотности костной ткани в зоне имплантации и коэффициента стабильности дентального имплантата. Активность эластазы достоверно положительно коррелировала с активностью кислой фосфатазы и достоверно отрицательно – с активностью щелочной фосфатазы. Достоверной корреляции между активностью эластазы и ОПА не обнаружено. Активность кислой фосфатазы в исследуемых группах пациентов доказывает, соответственно, достоверную положительную связь с активностью эластазы, а также достоверную отрицательную связь с активностью щелочной фосфатазы. Активность щелочной фосфатазы показала достоверную отрицательную связь с активностью обоих маркеров резорбции, а также положительно коррелировала с ОПА. ОПА, соответственно, достоверно коррелировала только с активностью ЩФ.

При изучении корреляционной связи активности ферментов, выбранных в качестве маркеров остеогенеза и резорбции костной ткани, с другими параметрами, которые изучались в исследовании, получены следующие

результаты. Активность эластазы с высокой степенью достоверности отрицательно коррелировала как с плотностью костной ткани в зоне имплантации, так и со значениями коэффициента стабильности дентального имплантата (КСДИ). Активность кислой фосфатазы также достоверно отрицательно коррелировала с плотностью костной ткани в зоне имплантации, однако корреляции с КСДИ не выявлено. Активность ЩФ, в противоположность эластазе, достоверно положительно коррелировала и с плотностью костной ткани в зоне имплантации, и с КСДИ. Что же касается ОПА, то достоверная корреляция средней силы выявлена только с плотностью костной ткани в зоне имплантации. Таким образом, наиболее связанной с другими исследуемыми параметрами среди маркеров резорбции оказалась эластаза, а среди маркеров остеогенеза – щелочная фосфатаза.

Результаты регрессионного анализа связи резорбции периимплантной зоны с коэффициентом стабильности дентального имплантата (КСДИ), активностью эластазы, щелочной фосфатазы и плотностью костной ткани в зоне имплантации позволили определить математическую закономерность, по которой со временем происходит потеря костной ткани, окружающей дентальный имплантат, что дает возможность прогнозировать этот процесс при наличии исходных диагностических данных. Согласно полученным данным, наибольший вклад в поддержку уровня костной ткани вокруг имплантата принадлежит коэффициенту стабильности дентального имплантата. Также существенное влияние на стабильность периимплантной кости со временем имеют активность эластазы, щелочной фосфатазы и плотность костной ткани, определяемая в уравнении по данным конусно-лучевой томографии в единицах Хаунсфилда. Активность кислой фосфатазы относительно мало влияет на резорбцию костной ткани вокруг имплантата.

Таким образом, по нашим данным, наибольшую прогностическую ценность среди показателей, которые включены в регрессионный анализ, имеют КСДИ, плотность костной ткани по данным рентгенологического исследования и активность эластазы в костной ткани в месте установки имплантата. Среди этих

показателей два первых являются легкодоступными для определения и распространены в клинической практике. Активность эластазы как маркерного фермента резорбции и щелочной фосфатазы как биохимического предиктора остеогенеза, могут полноценно использоваться в клинике как объективные индикаторы остеинтеграции.

Выводы

1. В результате проведенных лабораторных и опытно-конструкторских исследований на крупных животных (бараны) разработана новая высокоэффективная модель периимплантата преимуществами которой являются высокая информативность, простота выполнения и воспроизводимость, позволяющие экстраполировать полученные результаты в клинику.
2. При использовании гидроксиапатита и трикальцийфосфата, модифицированных гиалуроновой кислотой, формирование органической матрицы костной ткани начинается сразу со II стадии прямого остеогенеза, а ремоделирование кости сопровождается активным вращением клеток остеобластической дифференцировки и остеобластов в матрикс кости, с потенцированием репаративного процесса к 30-60-м суткам за счет специфической нейроэндокринной дифференцировки клеток нейроэктодермального происхождения, что свидетельствует об активации процессов нео- и ангиогенеза.
3. Полученное в результате проведения исследования уравнение регрессионного анализа учитывает зависимость интенсивности потери кости в периимплантной зоне от коэффициента стабильности дентального имплантата (0,836), плотности костной ткани в зоне имплантации по данным конусно-лучевой томографии в единицах Хаунсфилда (0,326), активности эластазы как маркера резорбции (-0,446) и щелочной фосфатазы как маркера остеогенеза (0,262).
4. У пациентов в лечении которых применяли гидроксиапатит и трикальцийфосфат, модифицированные гиалуроновой кислотой, скорость резорбции костной ткани в периимплантной зоне достоверно коррелировала с плотностью кости в зоне имплантации по данным конусно-лучевой томографии ($\alpha=0,326$, $p=0,05$), активностью биохимических маркеров ($\alpha=-0,482$, $p=0,005$ для кислой фосфатазы, $\alpha=0,336$, $p=0,005$ для щелочной фосфатазы, $\alpha=0,262$, $p=0,01$ для эластазы) и коэффициентом стабильности дентального имплантата ($\alpha=0,836$, $p=0,01$).

5. Установлена положительная клиническая эффективность применения гидроксиапатита и трикальцийфосфата, модифицированных гиалуроновой кислотой в лечении пациентов с периимплантатами, подтвержденная данными ремоделирования кости, данными рентгенологического исследования и оценки жесткости закрепления дентальных имплантатов: показатели резорбции кости, окружающей имплантат во второй основной группе где использовали гидроксиапатита и трикальцийфосфата, модифицированные гиалуроновой кислотой оказались самыми низкими ($0,682 \pm 0,006$ мм, $p < 0,001$), в сравнении с показателями в контрольной и первой основной группах - $1,626 \pm 0,022$ и $1,025 \pm 0,034$ мм соответственно

Практические рекомендации

1. В качестве наиболее эффективного костнозамещающего материала при ремоделировании периимплантной зоны рекомендуется использовать гидроксиапатит и трикальций фосфат, модифицированные гиалуроновой кислотой, которые способны обеспечить адгезию пре- и прогениторных клеток, прикрепление новообразующихся грубоволокнистых структур, приводящих сосудов и нервов, ответственных за нео- и ангиогенез.
2. Для прогнозирования скорости резорбции периимплантной костной ткани рекомендуется использование коэффициента стабильности дентального имплантата, определяемого методом частотно-резонансного анализа, плотности костной ткани по данным рентгенологического исследования и активности эластазы в костной ткани в зоне ремоделирования челюстной кости.
3. Рекомендуется определение активности эластазы как маркерного фермента резорбции и щелочной фосфатазы - как биохимического предиктора остеогенеза в качестве объективных индикаторов остеоинтеграции после ремоделирования периимплантной зоны в клинике.

Список сокращений и условных обозначений

ВЧ – верхняя челюсть;

ГК – гиалуроновая кислота;

ГАП – гидроксиапатит кальция;

ЕМА – эпителиальный мембранный антиген (Е29);

ИГХ – иммуногистохимическая реакция;

КСДИ – коэффициент стабильности дентального имплантата;

КТ – компьютерная томография;

КФ – кислая фосфатаза;

КПА – кроличьи поликлональные антитела;

ММА – моноклональные мышинные антитела;

ОПА – общая протеолитическая активность;

НЧ – нижняя челюсть;

ТКФ – трикальцийфосфат;

ЩФ – щелочная фосфатаза;

Ki-67 – маркер пролиферирующих клеток на стадии интерфазы;

CD34 – маркер эндотелиальных и гемопоэтических стволовых клеток;

V9 – маркер мезенхимальных клеток (виметин).

Список литературы

1. Аванесов, А.М. Патогенез хронических воспалительных процессов в челюстно-лицевой области (периимплантита и пародонтита) и плоскоклеточного рака полости рта: сходство и различия (обзор литературы) / Аванесов А.М., Седов Ю.Г., Балашова М.Е. // Опухоли головы и шеи. - 2019. - Т. 9. - № 1. - С. 79-84.
2. Аверьянов, С.В. Повышение эффективности консервативного лечения воспалительных осложнений после дентальной имплантации / Аверьянов С.В., Гуляева О.А. // Стоматология. - 2017. - Т. 96. - № 6-2. - С. 20.
3. Архипов, А.В. Проблема интеграции материалов при дентальной имплантации, новые хирургические подходы в сложных клинических условиях (экспериментально-клиническое исследование) / Архипов А.В. // Автореф. дис. ... докт. мед.наук. – Москва, 2016. – 44 с.
4. Ашурко, И.П. Сравнительный анализ различных методов увеличения ширины кератинизированной прикрепленной десны у пациентов при проведении дентальной имплантации / Ашурко И.П. // Автореф. дис. ... канд. мед.наук. – Москва, 2016. – 24 с.
5. Ашурко, И.П. Сравнительный гистоморфометрический анализ мягких тканей, сформировавшихся в области дентальных имплантатов после пересадки соединительнотканного трансплантата и коллагенового матрикса / Ашурко И.П., Тарасенко С.В., Есяян А.В., Галяс А.И., Кустова Ю.И. // Российская стоматология. - 2022. – 2(15). - С. 22-30.
6. Ахмедбейли, Д.Р. Клинико-иммунологические аспекты ортопедического лечения адентии с использованием дентальных имплантатов / Ахмедбейли Д.Р., Алиева Е.Р., Мамедов Ф.Ю., Гусейнова Ч.Б., Оруджев А.Г. // Theoretical & Applied Science. - 2019. - № 2 (70). - С. 5-10.
7. Багаев, Д.Э. Гидроксиапатит кальция: свойства и клиническое применение в медицине / Багаев Д.Э., Шутов Д.С., Доброхотов Д.А., Нестерова О.В. // В сборнике: Лучшая студенческая статья 2018 сборник статей XIV Международного научно-исследовательского конкурса : в 4 ч.. 2018. С. 278-283.

8. Бадрак, Е.Ю. Обоснование методов профилактики вторичных воспалительных осложнений дентальной имплантации / Бадрак Е.Ю. // Автореф. дис. ... канд. мед.наук. – Волгоград, 2017. – 24 с.
9. Белякова, А.С. Оптимизация дентальной имплантации у мужчин с остеопорозом / Белякова А.С. // Автореф. дис. ... канд. мед.наук. - Москва, 2015. – 25 с.
10. Безруков, С.Г. Экспериментально-морфологическое обоснование метода инъекционного поднадкостничного введения остеопластических материалов для аугментации альвеолярного отростка / Безруков С.Г., Герасименко О.В. // Таврический медико-биологический вестник. - 2014. - Т. 17. - № 1. - С. 8-13.
11. Бербери, А. Сравнительная оценка физико-химических характеристик аллогенных биоматериалов и аутогенной кости / Бербери А., Амхадова М.А., Самарани А., Аун Ж. // Российский стоматологический журнал. - 2017. - Т. 21. - № 5. - С. 233-237.
12. Блинова, А.В. Периимплантит - основное осложнение дентальной имплантации (обзор литературы) / Блинова А.В., Рюмшин Р.А., Румянцев В.А. // Верхневолжский медицинский журнал. - 2018. - Т. 17. - № 1. - С. 13-18.
13. Бобровницкий, О.И. Обоснование применения метода низкоинтенсивной микроволновой терапии на хирургическом этапе внутрикостной дентальной имплантации / Бобровницкий О.И. // Автореф. дис. ... канд. мед.наук. - Москва, 2017. – 25 с.
14. Богатов, В.В. Костная пластика с одномоментной дентальной имплантацией в осложненных условиях с применением искусственных материалов / Богатов В.В., Грицаюк В.Б., Голиков Д.И. // Верхневолжский медицинский журнал. - 2017. - Т. 16. - № 2. - С. 12-15.
15. Бозо, И.Я. Оценка влияния тканеинженерных конструкций на основе октакальциевого фосфата и стромальных клеток десны на остеоинтеграцию дентальных имплантатов / Бозо И.Я., Деев Р.В., Волков А.В., Еремин И.И., Корсаков И.Н., Ясиновский М.И., Устинов К.Д., Трофимов В.О., Рузин И.,

Пресняков Е.В., Комлев В.С., Пулин А.А. // Гены и Клетки. - 2018. - Т. 13. - № 4. - С. 24-30.

16.Борисенко, А.В. Гистологическое исследование регенерации костной ткани нижней челюсти при воздействии трикальцийфосфата и гиалуроновой кислоты / Борисенко А.В., Кодлубовский Ю.Ю., Вит В.В. // Вестник стоматологии. - 2015. - № 1 (90). - С. 6-10.

17.Брайловская, Т.В. Динамика плотности альвеолярной костной ткани при проведении костнопластических операций перед дентальной имплантацией / Брайловская Т.В., Дзиковицкая Л.С., Бедретдинов Р.М., Тангиева З.А., Магомедов Р.Н. // Dental Forum. - 2016. - № 2. - С. 33-35.

18.Брайловская, Т.В. Увеличение ширины кератинизированной прикрепленной десны у пациентов при проведении дентальной имплантации / Брайловская Т.В., Ведяева А.П., Калинин Р.В., Гарибян Э.А., Тангиева З.А., Дениев А.М. // Сеченовский вестник. - 2018. - № 4 (34). - С. 5-15.

19.Булкин, А.А. Применение регенеративных и остеоиндуктивных технологий в практической медицине / Булкин А.А., Боков А.Е., Олейник А.Я., Млявых С.Г. // Нейрохирургия. - 2017. - № 2. - С. 88-95.

20.Вовк, В.Е. Восстановление альвеолярного гребня челюстей расщепленными костными блоками / Вовк В.Е., Жумабеков А.Т. // Стоматолог. - Минск, 2017. - № 1 (24). - С. 60-65.

21.Воложин, А.И. Использование мезенхимальных стволовых клеток для активизации репаративных процессов костной ткани челюсти в эксперименте / Воложин А.И., Васильев А.Ю., Мальгинов Н.Н., Буланова И.М., Григорьян А.С., Киселева Е.В., Черняев С.Е., Тарасенко И.В. // Стоматология. - 2017. - Т. 89. - № 1. - С. 10-14.

22.Воробьев, А.А. Современные методы остеосинтеза нижней челюсти (аналитический обзор) / Воробьев А.А., Фомичев Е.В., Михальченко Д.В., Саргсян К.А., Дьяченко Д.Ю., Гаврикова С.В. // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. - 2017. - № 2 (62). - С. 8-14.

23. Воробьёв, К.А. Влияние методов заготовки костнопластического материала на процессы ремоделирования в модели костного дефекта в эксперименте *in vivo* / Воробьёв К.А., Божкова С.А., Анисимова Л.И., Нетылько Г.И. // Практическая медицина. - 2019. - Т. 17. - № 1. - С. 67-72.
24. Гарунов М.М. Влияние гидроксиапатита кальция и β -трикальцийфосфата, модифицированных гиалуроновой кислотой, на регенерацию костной ткани альвеолярного отростка челюсти при экспериментальном периимплантите / С.В. Сирак, С.П. Рубникович, Л.А. Григорьянц, М.М. Гарунов, М.О. Диденко, З.М. Кочкарова, А.А. Андреев // Клиническая стоматология. – 2019. – №4(92). – С.61-65.
25. Гарунов М.М. Immunohistopathological changes of bone tissue during chronic generalized periodontitis / Sirak S.V., Shchetinin E.V., Garunov M.M., Grigoryants L.A., Andreev A.A., Petrosyan G.G., Dzgoeva M.G. // Medical News of North Caucasus. – 2019. – 3(4). – С.532-535.
26. Гарунов М.М. Клинико-рентгенологическая оценка остеоинтеграции дентальных имплантатов после ремоделирования периимплантной зоны / М.М. Гарунов, А.В. Севбитов, А.А. Долгалев, С.В. Сирак, О.А. Соловьева, А.А. Ремизова, М.Г. Дзгоева, С.П. Рубникович // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2019. – 4(14). – С. 699-704.
27. Гарунов М.М. Иммуногистохимические и биохимические показатели остеогенеза при лечении экспериментального периимплантита / С. П. Рубникович, С. В. Сирак, Л. А. Григорьянц, М.М. Гарунов, А.Г. Сирак, М.Г. Перикова // Стоматолог. Минск. – 2021. – № 4(43). – С. 8-15. – DOI 10.32993/dentist.2021.4(43).13.
28. Гарунов М.М., Григорьянц Л.А., Степанов А.Г., Апресян С.В., Симонян Д.В. Клиническая эффективность применения гидроксиапатита и трикальцийфосфата, модифицированных гиалуроновой кислотой в лечении пациентов с периимплантитами. Стоматология. 2022;101(2):42–46. <https://doi.org/10.17116/stomat202210102142>.

- 29.Гарифов, И.Ф. Review of the methods of treatment of periimplantitis / Гарифов И.Ф., Аверьянов С.В. // News of Science and Education. - 2017. - Т. 7. - № 3. - С. 6-8.
- 30.Гарунов М.М. Оценка костной ткани вокруг дентальных имплантатов до и после операции по ремоделированию периимплантной зоны / Григорьянц Л.А., Сирак С.В., Гарунов М.М., Кочкарова З.М., Андреев А.А., Степанов А.Г., Апресян С.В. // Институт стоматологии. 2022; 2:13-15.
- 31.Гилев, М.В. Влияние типа остеозамещающего материала на основные механические параметры трабекулярной костной ткани при аугментации импрессионного внутрисуставного перелома. Экспериментальное исследование / Гилев М.В., Зайцев Д.В., Измоденова М.Ю., Киселева Д.В., Волокитина Е.А. // Гений ортопедии. - 2018. - Т. 24. - № 4. - С. 492-499.
- 32.Гиоева, Ю.А. Эффективность применения препарата на основе нанокристаллического медицинского гидроксиапатита для восстановления целостности эмали после окончания лечения с помощью несъемной ортодонтической техники / Гиоева Ю.А., Картон Е.А., Чегодаева А.П. // Ортодонтия. - 2016. - № 3 (75). - С. 33-39.
- 33.Гольдштейн, Е.В. Особенности дентальной имплантации у пациентов с эндокринной патологией / Гольдштейн Е.В., Сокирко Е.Л. // Институт стоматологии. - 2017. - № 4 (77). - С. 38-40.
- 34.Горобец, С.М. Факторы риска развития воспалительных осложнений дентальной имплантации / Горобец С.М., Романенко И.Г., Джерелей А.А., Бобкова С.А., Крючков Д.Ю., Горобец О.В. // Таврический медико-биологический вестник. - 2017. - Т. 20. - № 2-1. - С. 208-214.
- 35.Гребнев, Г.А. Оценка костного регенерата после удаления радикулярной кисты нижней челюсти / Гребнев Г.А., Бородулина И.И., Ягубов Г.М., Чернегов В.В., Тегза Н.В. // Инфекции в хирургии. - 2015. - Т. 13. - № 1. - С. 27-30.
- 36.Гребнев, Г.А. Ремоделирование костной ткани челюстных костей. Всероссийская научно-практическая конференция "Актуальные вопросы челюстно-лицевой хирургии и стоматологии / Гребнев Г.А., Никитенко В.В.,

Иорданишвили А.К., Железняк В.А., Гук В.А. // Военно-медицинский журнал. - 2018. - Т. 339. - № 5. - С. 92-96.

37. Григорьян, А.С. Динамика остеогенетического процесса, вызванного инокуляцией аутологичных стромальных клеток, выделенных из жировой ткани крысы (экспериментально-морфологическое исследование) / Григорьян А.С., Орлов А.А., Сабурин И.Н., Зурина И.М., Сысоев С.Д. // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. - 2015. - Т. 59. - № 2. - С. 4-11.

38. Гударьян, А.А. Результаты комплексного лечения дентального периимплантита / Гударьян А.А., Ширинкин С.В. // Sciences of Europe. - 2016. - № 9-2 (9). - С. 38-44.

39. Гударьян, А.А. Современные подходы в комплексном лечении воспалительно-деструктивных осложнений дентальной имплантации / Гударьян А.А., Ширинкин С.В. // Sciences of Europe. - 2019. - № 36-2 (36). - С. 55-63.

40. Гуляева, О.А. Профилактика воспалительных осложнений после дентальной имплантации / Гуляева О.А., Аверьянов С.В. // Пародонтология. - 2017. - Т. 22. - № 2 (83). - С. 84-88.

41. Гуськов, А.В. Дентальная имплантация: состояние вопроса на сегодняшний день (обзор литературы) / Гуськов А.В., Митин Н.Е., Зиманков Д.А., Мирнигматова Д.Б., Гришин М.И. // Клиническая стоматология. - 2017. - № 2 (82). - С. 32-34.

42. Гурин, А.Н. Синус-лифтинг с применением синтетического остеопластического материала Трикафор / Гурин А.Н., Комлев В.С., Федотов А.Ю., Копнин П.Б., Григорьянц Л.А. // Дентальная имплантология и хирургия. - 2015. - № 1 (18). - С. 34-40.

43. Гурин, А.Н. Методика сэндвич синус-лифтинга с применением синтетического биоматериала трикафор / Гурин А.Н., Комлев В.С., Федотов А.Ю. // Дентальная имплантология и хирургия. - 2016. - № 2 (23). - С. 32-34.

44. Дмитриев, А.Ю. Гигиеническая оценка состояния имплантато-десневого соединения у пациентов с ортопедическими конструкциями с опорой на

дентальные имплантаты / Дмитриев А.Ю., Гветадзе Р.Ш., Дмитриева Н.А. // Стоматология для всех. - 2020. - № 3. - С. 28-32.

45.Ефимов, Ю.В. Эффективность использования остеопластического материала "Коллапан" при хирургическом лечении больных околокорневыми кистами челюстей / Ефимов Ю.В., Ефимова Е.Ю., Алешанов К.А. // Медицинский алфавит. - 2016. - Т. 4. - № 29 (292). - С. 17-20.

46.Ежов, М.Ю. Нерешённые вопросы регенерации хрящевой и костной ткани (обзорно-аналитическая статья) / Ежов М.Ю., Ежов И.Ю., Кашко А.К., Каюмов А.Ю., Зыкин А.А., Герасимов С.А. // Успехи современного естествознания. - 2015. - № 5. - С. 126-131.

47.Загорский, В.А. Дентальная имплантация. Материалы и компоненты / Загорский В.А. // Символ науки. - 2016. - №9-2(21). - С. 132-136.

48.Зинченко, Е.В. Некоторые аспекты применения мезенхимальных стволовых клеток для оптимизации процессов репаративной регенерации кости / Зинченко Е.В. // Морфологический альманах имени В.Г.Ковешникова. - 2018. - Т. 16. - №2. - С. 74-82.

49.Иванов, А.Н. Возможности и перспективы использования скаффолд-технологий для регенерации костной ткани / Иванов А.Н., Норкин И.А., Пучиньян Д.М. // Цитология. - 2014. - Т. 56. - № 8. - С. 543-548.

50.Иванов, С.Ю. Метод непосредственной дентальной имплантации / Иванов С.Ю., Мураев А.А., Рукина Е.А., Бунёв А.А. // Современные проблемы науки и образования. - 2015. - № 5. - С. 230.

51.Иванов, О.В. Пластика дефектов черепа: от аутокости к современным биоматериалам (обзор литературы) / Иванов О.В., Семичев Е.В., Шнякин П.Г., Собакарь Е.Г. // Медицинская наука и образование Урала. - 2018. - Т. 19. - № 3 (95). - С. 143-149.

52.Ильина, Р.Ю. Новые методы диагностики снижения костной плотности челюстных костей / Ильина Р.Ю., Дзамуков Р.А., Лексин Р.В. // Практическая медицина. - 2015. - № 4-2 (89). - С. 50-53.

- 53.Искакова, М.К. Генерализованный пародонтит и дентальная имплантация: проблемы и пути решения / Искакова М.К., Жартыбаев Р.Н., Тлеубаев А.К., Муродова Н.У., Курача К.М., Дильбарханов Б.П. // Вестник КГМА им. И.К. Ахунбаева. - 2015. - №4. - С. 25-27.
- 54.Казаковцева, Е.В. Биосовместимая нанокерамика и ее применение в эндопротезировании суставов и костей / Казаковцева Е.В., Корнеева В.В., Корнеева А.Н. // В сборнике: Химия, новые материалы, химические технологии Межвузовский сборник научных трудов. - Воронеж, 2018. С. 91-98.
- 55.Кокорев, О.В. Влияние архитектоники и модифицированной поверхности клеточных носителей из пористо-проницаемого никелида титана на клеточную биосовместимость / Кокорев О.В., Гюнтер С.В., Ходоренко В.Н., Дамбаев Г.Ц. // Acta Biomedica Scientifica. - 2018. - Т. 3. - № 3. - С. 188-194.
- 56.Канноева, М.В. Клинико-морфологическая оценка качества костной ткани челюсти при использовании остеопластических материалов при подготовке к дентальной имплантации / Канноева М.В., Ушаков А.И., Зорян Е.В. // Российская стоматология. - 2015. - Т. 8. - № 3. - С. 26-28.
- 57.Касьянова, Е.С. Жизнеспособность мезенхимных мультипотентных стромальных клеток при росте на биокерамическом материале "Биосит-элкор" / Касьянова Е.С., Александрова С.А., Сердобинцев М.С., Блинова М.И. // Бюллетень инновационных технологий. - 2017. - Т. 1. - № 4 (4). - С. 44-51.
- 58.Кипарисова, Д.Г. Влияние порошков, применяемых для профессиональной гигиены полости рта, на поверхность дентальных мини-имплантатов. Исследование *in vitro* / Кипарисова Д.Г., Кипарисов Ю.С., Нуриева Н.С. // Институт стоматологии. - 2016. - № 2 (71). - С. 86-88.
- 59.Котельников, Г.П. Хирургическое лечение доброкачественных опухолей и опухолеподобных заболеваний костей кисти / Котельников Г.П., Колсанов А.В., Николаенко А.Н., Попов Н.В., Щербовских А.Е., Иванов В.В., Приходько С.А., Платонов П.В. // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. - 2018. - № 1. - С. 86-89.
- 60.Крюков, Е.В. Опыт клинического применения тканеинженерных конструкций в лечении протяженных дефектов костной ткани / Крюков Е.В., Брижань Л.К.,

Хоминец В.В., Давыдов Д.В., Чирва Ю.В., Севастьянов В.И., Перова Н.В., Бабич М.И. // Гений ортопедии. - 2019. - Т. 25. - № 1. - С. 49-57.

61. Кузнецова, В.С. Перспективы использования гидрогелей в качестве основы для отверждаемых костно-пластических материалов / Кузнецова В.С., Васильев А.В., Григорьев Т.Е., Загоскин Ю.Д., Чвалун С.Н., Бухарова Т.Б., Гольдштейн, Кулаков А.А. // Стоматология. - 2017. - Т. 96. - № 6. - С. 68-74.

62. Курманбеков, Н.О. Современные аспекты оптимизации восстановления костных дефектов челюстей / Курманбеков Н.О., Ешиев А.М. // Новая наука: От идеи к результату. - 2016. - № 4-2. - С. 25-31.

63. Лосев, Ф.Ф. Сравнительное исследование остеопластических потенциалов керамики на основе трикальций- и октакальцийфосфата *in vivo* / Лосев Ф.Ф., Кулаков А.А., Бабиченко И.И., Комлев В.С., Семкин В.А., Гурин А.Н., Федотов А.Ю., Кузин А.В. // Материаловедение. - 2021. - № 8. - С. 31-40.

64. Луцкая, И.К. Непосредственная дентальная имплантация при удалении премоляра по поводу вертикального перелома корня зуба / Луцкая И.К., Зиновенко О.Г., Иванов М.С., Назаров И.Е. // Современная стоматология. - 2015. - № 2 (61). - С. 34-37.

65. Луцкая, И.К. Рентгенодиагностика и хирургическое лечение заболеваний, сопровождающихся резорбцией костных структур / Луцкая И.К., Коржев А.О., Есьман А.А., Шевела Т.Л. // Современная стоматология. - 2017. - № 3 (68). - С. 30-34.

66. Малышева, Н.А. Оценка репаративного остеогенеза при устранении дефектов и деформаций альвеолярного отростка (части) челюстей композицией из аутооттрансплантата и ксеноматериалов / Малышева Н.А. // Автореф. дис. ... канд. мед.наук. - Москва, 2014. – 24 с.

67. Малышева, Н.А. Особенности оценки состояния репаративного остеогенеза при устранении дефектов и деформаций альвеолярного отростка (части) челюсти / Малышева Н.А., Панин А.М., Вавилова Т.П. // Dental Forum. - 2016. - №5. - С. 92.

68. Майбородин, И.В. Современные тенденции выбора и обработки материалов для дентальной имплантации / Майбородин И.В., Шевела А.А., Тодер М.С., Шевела А.И. // *Стоматология*. - 2018. - Т. 97. - №4. - С. 68-76.
69. Маркин, В.А. Актуальность применения культур высокопролиферируемых клеток при замещении дефектов костной ткани челюстей в современной стоматологии / Маркин В.А., Разумная З.В., Хашукоев А.И. // *Dental Forum*. - 2016. - №4. - С. 57.
70. Мельник, С.В. Немедленная имплантация и немедленная функциональная нагрузка на дентальные имплантанты / Мельник С.В., Кочиеру Г.П. // *Бюллетень медицинских интернет-конференций*. - 2015. - Т.5. - №8. - С. 1086-1090.
71. Меликов, Э.А. Особенности дистракционного остеогенеза у пациентов с реваскуляризованными аутотрансплантатами: гистоморфологический анализ / Меликов Э.А., Дробышев А.Ю., Волков В.А., Якименко И.И., Клипа И.А., Шамрин С.В., Митерев А.А., Снигерев С.А., Редько Н.А., Бондарев А.Н. // *Гены и Клетки*. - 2017. - Т. 12. - №2. - С. 110-115.
72. Мухаметшин, Р.Ф. Разработка нового синтетического биоматериала на основе полиоксибутиратов для замещения дефектов костной ткани (экспериментально-клиническое исследование) / Мухаметшин Р.Ф. // *Автореф. дис. ... канд. мед. наук*. - Саратов, 2015. – 25 с.
73. Мусаков, Р.А. Использование биodeградируемых биоматериалов на основе хитозана с целью стимуляции регенерации альвеолярных отростков при периимплантите / Мусаков Р.А., Федосов Л.О., Тяпкина Д.А., Кустодов С.В., Куртукова М.О., Попрыга Д.В. // В сборнике: *Инновационный потенциал современной науки Сборник статей Международной научно-практической конференции*, 2018. - С. 96-98.
74. Нагиев, Э.Р. Ауто- и аллотрансплантация костной ткани при замещении дефектов нижней челюсти в клинике и эксперименте / Нагиев Э.Р., Чудинов А.Н., Нагиева С.Э., Исмаилова Ф.Э. // *Вестник Дагестанской государственной медицинской академии*. - 2017. - № 2 (23). - С. 56-64.

75. Науменко, Л.Ю. Влияние биокомпозитного материала остеоматрикс на процессы регенерации костной ткани в условиях эксперимента (иммуногистохимическое исследование) / Науменко Л.Ю., Панасюк А.Ф., Кострица К.Ю., Горегляд А.М., Бондаренко А.А., Хороших В.В. // Травма. - 2014. - Т. 15. - № 4. - С. 66-72.
76. Новиков, С.В. Реконструкция края кости вертикально атрофированной альвеолярной части челюсти аутотрансплантатом с трехмерным дизайном / Новиков С.В. // Клиническая стоматология. - 2019. - № 2 (50). - С. 44-46.
77. Нуритдинов, Р.М. Сокращение сроков регенерации костной ткани альвеолярного отростка челюстей с использованием наночастиц серебра / Нуритдинов Р.М., Юлдашев И.М. // Институт стоматологии. - 2017. - № 3 (76). - С. 102-103.
78. Олесова, В.Н. Экспериментальное обоснование эффективности отечественного остеоиндуктивного материала "gamalant-паста-форте плюс" в хирургической стоматологии / Олесова В.Н., Амхадова М.А., Симакова Т.Г., Миргазизов М.З., Пожарицкая М.М. // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. - 2016. - Т. 162. - № 11. - С. 618-620.
79. Олесов, Е.Е. Персонафицированный подход к профилактике воспалительных осложнений дентальной имплантации / Олесов Е.Е., Никитин В.В., Глазкова Е.В., Олесова В.Н., Степанов А.Ф. // Курортная медицина. - 2017. - № 3. - С. 188-190.
80. Панкратов, А.С. Проблемы биоинтеграции микро- и нанокристаллического гидроксиапатита и подходы к их решению / Панкратов А.С., Фадеева И.С., Минайчев В.В., Кирсанова П.О., Сенотов А.С., Юрасова Ю.Б., Акатов В.С. // Гены и Клетки. - 2018. - Т. 13. - № 3. - С. 46-51.
81. Пахлеваян, Г.Г. Влияние препарата "Коллапан" на остеогенез при дефектах на верхней челюсти у человека / Пахлеваян Г.Г., Пахлеваян С.Г. // Научный альманах. - 2016. - № 8-1 (22). - С. 303-305.
82. Попков, В.С. Изучение вопроса оптимизации процесса остеointegrации дентальных имплантатов / Попков В.С., Фалчари Р.О., Дусева Д.А. // В сборнике: Стоматология - наука и практика, перспективы развития Материалы юбилейной

научно-практической конференции с международным участием, посвященной 40-летию кафедры стоматологии детского возраста ВолГМУ, 2018. - С. 258-260.

83. Походенько-Чудакова, И.О. Определение тяжести течения периимплантита на основании данных морфологического исследования в эксперименте / Походенько-Чудакова И.О., Шевела Т.Л., Кабак С.Л. // Медицинский журнал. - 2018. - № 4 (66). - С. 77-81.

84. Плюхин, Д.В. Распределение продуктов перекисного окисления липидов между ротовой жидкостью и кровью при дентальной имплантации и периимплантите / Плюхин Д.В. // Уральский медицинский журнал. - 2016. - № 7 (140). - С. 61-64.

85. Рамазанов, Н.Г. Комплексное применение переменного магнитного поля и озонотерапии в лечении больных после дентальной имплантации / Рамазанов Н.Г. // Автореф. дис. ... канд. мед. наук. - Москва, 2016. - 25 с.

86. Решетов, И.В. Применение кальций-фосфатного биокерамического материала для замещения костных дефектов челюстно-лицевой зоны / Решетов И.В., Филюшин М.М., Ратушный М.В., Васильев В.Н., Батухтина Е.В. // Онкохирургия. - 2012. - Т. 4. - № 1. - С. 45-49.

87. Рубникович, С.П. Особенности дентальной имплантации в междисциплинарном взаимодействии при адентии боковых резцов верхней челюсти / Рубникович С.П., Денисова Ю.Л., Шишов В.Г., Раптунович Ю.А. // Стоматолог - Минск, 2018. - №1(28). - С. 25-31.

88. Севостьянов, И.А. Биохимические показатели ротовой жидкости после лечения частичной адентии с применением дентальной имплантации / Севостьянов И.А., Быков И.М., Гайворонская Т.В. // Кубанский научный медицинский вестник. - 2017. - Т. 24. - № 5. - С. 75-81.

89. Семенов, Е.И. Результаты изучения стоматологического статуса пациентов с вторичными осложнениями дентальной имплантации / Семенов Е.И. // Вестник стоматологии. - 2017. - Т. 26. - №4(101). - С. 47-50.

90. Сергеев, Ю.А. Применение остеопластического материала в сочетании с мембраной для регенерации костной ткани вследствие различных хирургических

вмешательств в челюстно-лицевой области / Сергеев Ю.А. // Аллея науки. - 2018. - Т. 3. - № 8 (24). - С. 330-334.

91.Сирак, С.В. Непосредственная дентальная имплантация у пациентов с включенными дефектами зубных рядов / Сирак С.В., Слетов А.А., Гандылян К.С., Дагуева М.В. // Медицинский вестник Северного Кавказа. - 2011. - № 1 (21). - С. 51-54.

92.Сирак С.В. Гистологические и иммуногистохимические особенности репаративного остеогенеза в стандартных костных дефектах нижней челюсти, замещаемых синтетическим биоматериалом по безмембранной технологии / Сирак С.В., Андреев А.А., Рубникович С.П., Слетов А.А., Кочкарова З.М., Вафиади Н.Д., Ленев В.Н., Щетинин Е.В. // Медицинский вестник Северного Кавказа. - 2020. -1(15). - С. 107-111.

93.Сирак С.В. Влияние нагрузки на процессы моделирования и ремоделирования костной ткани при экспериментальном периимплантите / Сирак С.В., Диденко М.О., Сирак А.Г., Щетинина Е.Е., Сирак Е.С., Погожева А.В., Петросян Г.Г., Ленев В.Н. // Медицинский вестник Северного Кавказа. - 2020. - 3(15). - С. 364-368.

94.Столяров, М.В. Иммуногистохимическое исследование дефекта челюстной костной ткани после проведения зубосохраняющих операций / Столяров М.В., Любовцева Л.А., Московский А.В., Кандейкина Н.В. // Вестник Мордовского университета. - 2016. - Т. 26. - № 4. - С. 533-547.

95.Султанов, М.Ш. Эффективность лечения дентального периимплантита в зависимости от уровня неспецифической резистентности организма / Султанов М.Ш., Каримов С.М., Шокиров М.К. // Вестник Таджикского национального университета. Серия естественных наук. - 2015. - № 1-3. - С. 272-276.

96.Тарасенко, С.В. Применение композиционного синтетического остеопластического материала для увеличения объема альвеолярной кости челюстей перед дентальной имплантацией / Тарасенко С.В., Ершова А.М., Ашурко И.П., Колесниченко И.А. // Российский вестник дентальной имплантологии. - 2016. - № 1 (33). - С. 39-44.

97. Тарасенко, С.В. Применение синтетических остеопластических материалов для увеличения параметров альвеолярной кости челюстей перед дентальной имплантацией / Тарасенко С.В., Ершова А.М. // *Стоматология*. - 2017. - Т. 96. - № 2. - С. 70-74.
98. Тарасенко, С.В. Применение остеопластических материалов и препаратов гиалуроновой кислоты в стоматологии / Тарасенко С.В., Головичев М.Е., Оганесян И.Р. // *Российский вестник дентальной имплантологии*. - 2020. - № 1-2 (47-48). - С. 95-103.
99. Тарасенко, С.В. Клиническая эффективность применения нового препарата на основе коллагена и линкомицина для профилактики и лечения альвеолита челюстей / Тарасенко С.В., Муравьев Н.В., Хурхуров Б.Р., Ершова А.М., Ипполитов Е.В. // *Российский стоматологический журнал*. - 2021. – 6(25). - С. 555-561.
100. Тарасенко, С.В. Сравнительный анализ применения препаратов на основе модифицированной гиалуроновой кислоты при операции синус-лифтинг по данным лучевых методов исследования / Тарасенко С.В., Серова Н.С., Головичев М.Е., Оганесян И.Р. // *Российский электронный журнал лучевой диагностики*. - 2021. – 2(11). - С. 105-114.
101. Тарасенко, С.В. Гистологическая оценка использования биорезорбируемых коллагеновых мембран при закрытии раневых дефектов слизистой оболочки рта в эксперименте / Тарасенко С.В., Благушина Н.А. // *Вятский медицинский вестник*. - 2022. – 1(73). - С. 67-75.
102. Тодер, М.С. Экспериментальная модель дентальной имплантации / Тодер М.С., Шевела А.А., Шевела А.И., Майбородин И.В. // *Морфологические ведомости*. - 2017. - Т. 25. - № 3. - С. 22-25.
103. Ушаков, А.И. Дентальная имплантация и выбор костно-пластических материалов в зависимости от типа костной ткани челюстей / Ушаков А.И., Юрьев Е.М. // *Российская стоматология*. - 2016. - Т. 9. - № 2. - С. 12-17.
104. Фещенко, И.Ф. Эффективность немедикаментозных методов лечения воспалительных заболеваний пародонта развившихся на фоне искусственных

дентальных реставраций / Фещенко И.Ф., Сысоев Н.П., Безруков С.Г. // Вестник новых медицинских технологий. - 2018. - Т. 25. - № 4. - С. 83-89.

105. Харитонов, Д.Ю. Некоторые послеоперационные осложнения в дентальной имплантологии и способы их устранения / Харитонов Д.Ю., Антонян А.Б., Новомлинский В.В. // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. - 2018. - Т. 17. - № 1. - С. 63-66.

106. Хелминская, Н.М. Сравнительная оценка регенерации костной ткани при ограниченных дефектах теменной кости (экспериментальное исследование на моделях животных) / Хелминская Н.М., Эттингер А.П., Кравец В.И., Поливода М.Д., Гончарова А.В., Краснов Н.М. // Российский медицинский журнал. - 2018. - Т. 24. - № 4. - С. 180-184.

107. Хлусов, И.А. Моделирование микроокружения мезенхимных стволовых клеток как перспективный подход к тканевой инженерии и регенеративной медицине (краткий обзор) / Хлусов И.А., Литвинова Л.С., Юрова К.А., Мелашенко Е.С., Хазиахматова О.Г., Шуплецова В.В., Хлусова М.Ю. // Бюллетень сибирской медицины. - 2018. - Т. 17. - № 3. - С. 217-229.

108. Черниченко, А.А. Репаративная регенерация костной ткани нижней челюсти при использовании титанового имплантата в эксперименте / Черниченко А.А., Зыкова Л.Д., Манашев Г.Г., Котиков А.Р. // Сибирское медицинское обозрение. - 2018. - № 1 (49). - С. 29-33.

109. Шокиров, Ш.Т. Влияние препарата витрум остеомег на метаболизм костной ткани при дентальной имплантации / Шокиров Ш.Т., Ганиев А.А. // Журнал теоретической и клинической медицины. - 2017. - № 2. - С. 127-129.

110. Шнайдер, С.А. Показатели минерального обмена и плотности альвеолярного отростка верхней челюсти у больных с частичной вторичной адентией и у больных после дентальной имплантации / Шнайдер С.А., Асмолова А.А. // Вестник стоматологии. - 2017. - № 2 (99). - С. 46-52.

111. Щетинин, Е.В. Влияние мелатонина на репаративную регенерацию костной ткани челюстных костей в эксперименте / Щетинин Е.В., Сирак Е.С., Афанасьева

Г.А., Петросян Г.Г., Щетинина Е.Е., Сирак С.В. // Медицинский вестник Северного Кавказа. 2020. – 4(15). - С. 570-572.

112. Юрьев, Е.М. Обоснование выбора костнопластических материалов в зависимости от типа костной ткани челюстей при дентальной имплантации / Юрьев Е.М. // Автореф. дис. ... канд. мед.наук. - Москва, 2017. – 24 с.

113. Ямуркова, Н.Ф. Оптимизация хирургического лечения при выраженной атрофии альвеолярного отростка верхней челюсти и альвеолярной части нижней челюсти перед дентальной имплантацией / Ямуркова Н.Ф. // Автореф. дис. ... докт. мед.наук. - Нижний Новгород, 2015. – 25 с.

114. Abdullah Alqahtani N., Chandramoorthy H. C., Shaik S., Syed J., Chowdhary R., Antony L. Bone Marrow Mesenchymal Stromal Cells (BMMSCs) Augment Osteointegration of Dental Implants in Type 1 Diabetic Rabbits: An X-Ray Micro-Computed Tomographic Evaluation. *Medicina*. 2020;56(4):148. <https://doi.org/10.3390/medicina56040148>

115. Alves, L.A.C. Identification of microorganisms in biofluids of individuals with periodontitis and chronic kidney disease using matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry / Alves L.A.C., Souza R.C., da Silva T.M.C., Ciamponi A.L., Dias M., Mendes M.A., Watanabe A. // *Rapid Communications in Mass Spectrometry*. - 2016. - Т. 30. - № 10. - С. 1228-1232.

116. Al-Nawas. Ultrasound transmission velocity of the irradiated jaw bone in vivo / Al-Nawas, Grotz, Kann // *Clinical Oral Investigations*. - 2019. - Т. 5. - № 4. - С. 266-267.

117. Al-Nawas, B. Concentrations of piperacillin-tazobactam in human jaw and hip bone / Al-Nawas B., Kinzig-Schippers M., Soergel F., Shah P.M. // *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*. - 2008. - Т. 36. - № 8. - С. 468-472.

118. Amor, N. Computational modelling of biomaterial surface interactions with blood platelets and osteoblastic cells for the prediction of contact osteogenesis / Amor N., Geris L., Vander Sloten J., Van Oosterwyck H. // *Acta Biomaterialia*. - 2017. - Т. 7. - № 2. - С. 779-790.

119. Ashurko, I. Current concepts of surgical methods to increase mucosal thickness during dental implantation / Ashurko I., Esayan A., Magdalyanova M., Tarasenko S. // *Journal of Advanced Pharmacy Education and Research*. - 2021. - T. 11. № 3. - C. 37-41.
120. Bambini, F. Retrospective analysis of the influence of abutment structure design on the success of implant unit / Bambini F., Muzio L.Lo., Procaccini M. // *Clinical Oral Implants Research*. - 2019. - T. 12. - № 4. - C. 319-324.
121. Bassetti, R.G. Implant-assisted removable partial denture prostheses: a critical review of selected literature / Bassetti R.G., Bassetti M.A., Kuttenger J. // *International Journal of Prosthodontics*. - 2018. - T. 31. - № 3. - C. 287-302.
122. Berglundh, T. Histopathological observations of human periimplantitis lesions / Berglundh T., Gislason O., Lekholm U., Sennerby L., Lindhe Ja. // *Journal of Clinical Periodontology*. - 2018. - T. 31. - № 5. - C. 341-347.
123. Bida, A. Modern view at prevention of chronic herpes infection in case of dental implantation / Bida A. // *Modern Science - Moderni Veda*. - 2017. - T. 4. - № 2. - C. 105-113.
124. Bhandari, S. Oral cancer or periimplantitis: a clinical dilemma / Bhandari S., Rattan V., Panda N., Vaiphei K., Mittal B.R. // *The Journal of Prosthetic Dentistry*. - 2016. - T. 115. - № 6. - C. 658-661.
125. Blake, F. Retrospective assessment of the periimplant mucosa of implants inserted in reanastomosed or free bone grafts from the fibula or iliac crest / Blake F., Heiland M., Pohlenz P., Schmelzle R., Gbara A., Bubenheim M. // *International Journal of Oral and Maxillofacial Implants*. - 2018. - T. 23. - № 6. - C. 1102-1108.
126. Blecher, J.Ch. Osteoplasty of extended jaw defects by use of protected bone regeneration with macroporous resorbable sheets / Blecher J.Ch., Lemperle S.M., Howaldt H.P. // *Mund-, Kiefer - und Gesichtschirurgie*. - 2018. - T. 4. - № 8. - C. S496-S500.
127. Borciani G., Montalbano G., Baldini N., Cerqueni G., Vitale-Brovarone C., Ciapetti G. Co-culture systems of osteoblasts and osteoclasts: Simulating in vitro bone

remodeling in regenerative approaches. *Acta Biomater.* 2020; 108:22-45.
<https://doi.org/10.1016/j.actbio.2020.03.043>

128. Bragger, U. Biological and technical complications and failures with fixed partial dentures (fpd) on implants and teeth after four to five years of function / Bragger U., Aeschlimann S., Burgin W., Hammerle Ch.H.F., Lang N.P. // *Clinical Oral Implants Research.* - 2018. - T. 12. - № 1. - C. 26-34.

129. Carmagnola, D. Bone tissue reaction around implants placed in a compromised jaw / Carmagnola D., Araujo M., Berglundh T., Albrektsson T., Lindhe J. // *Journal of Clinical Periodontology.* - 2018. - T. 26. - № 10. - C. 629-635.

130. Chen, Y.-W. The characteristics and new treatment paradigm of dental implant-related chronic rhinosinusitis / Chen Y.-W., Huang C.-C., Chang P.-H., Chen C.-W., Wu C.-C., Fu C.-H., Lee T.-J. // *American Journal of Rhinology & Allergy.* - 2013. - T. 27. - № 3. - C. 237-244.

131. Chang B., Liu X. Osteon: Structure, Turnover, and Regeneration. *Tissue Eng. Part B Rev.* 2021. <https://doi.org/10.1089/ten.TEB.2020.0322>

132. Dashti, A. In vitro antibacterial efficacy of tetracycline hydrochloride adsorbed onto bio-oss® bone graft / Dashti A., Donos N., Ready D., Salih V., Knowles J.C., Nazhat S.N., Barralet J.E., Wilson M. // *Journal of Biomedical Materials Research - Part B Applied Biomaterials.* - 2019. - T. 93. - № 2. - C. 394-400.

133. De Souza Faloni, A.P. Jaw and long bone marrows have a different osteoclastogenic potential / De Souza Faloni A.P., Katchburian E., Cerri P.S., Schoenmaker T., Azari A., De Vries T.J., Everts V. // *Calcified Tissue International.* - 2018. - T. 88. - № 1. - C. 63-74.

134. Donos, N. Augmentation of the rat jaw with autogeneic cortico-cancellous bone grafts and guided tissue regeneration / Donos N., Kostopoulos L., Karring T. // *Clinical Oral Implants Research.* - 2017. - T. 13. - № 2. - C. 192-202.

135. Ealba, E.L. Neural crest-mediated bone resorption is a determinant of species-specific jaw length / Ealba E.L., Jheon A.H., Schneider R.A., Hall J., Curantz C., Butcher K.D. // *Developmental Biology.* - 2015. - T. 408. - № 1. - C. 151-163.

136. Eichler, M. The impact of dendrimer-grafted modifications to model silicon surfaces on protein adsorption and bacterial adhesion / Eichler M., Scheideler L., Geis-Gerstorfer J., Rupp F., Katzur V., Müller R., Haupt M., Schmalz G., Ruhl S. // *Biomaterials*. - 2011. - T. 32. - № 35. - C. 9168-9179.
137. Entezari A., Swain M. V., Gooding J. J., Roohani I., Li Q. A modular design strategy to integrate mechanotransduction concepts in scaffold-based bone tissue engineering. *Acta Biomater.* 2020; 118:100-112. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2020.10.012>.
138. Fiorellini J. P., Sourvanos D., Sarimento H., Karimbux N., Luan K. W. Periodontal and Implant Radiology. *Dent. Clin. North. Am.* 2021;65(3):447-473. <https://doi.org/10.1016/j.cden.2021.02.003>.
139. Fusco, V. Osteonecrosis of jaw beyond antiresorptive (bone-targeted) agents: new horizons in oncology / Fusco V., Santini D., Armento G., Tonini G., Campisi G. // *Expert Opinion on Drug Safety*. - 2016. - T. 15. - № 7. - C. 925-935.
140. Fiorillo, L. Interferon crevicular fluid profile and correlation with periodontal disease and wound healing: a systemic review of recent data / Fiorillo L., Cervino G., Lauritano F., D'Amico C., Lo Giudice R., Cicciù M., Herford A.S., Laino L., Troiano G., Crimi S. // *International Journal of Molecular Sciences*. - 2018. - T. 19. - № 7. - C. 1908.
141. Flanagan, D. Bite force and dental implant treatment: a short review / Flanagan D. // *Medical Devices: Evidence and Research*. - 2017. - T. 10. - C. 141-148.
142. Garipov, R. Analysis of the effect of nd:yag laser irradiation on soft tissues of the oral cavity in different modes in an in vivo experiment / Garipov R., Morozova E., Diachkova E., Davtyan A., Melikhova D., Kazimzade A., Tarasenko S. // *Biointerface Research in Applied Chemistry*. - 2022. - 3(12). - C. 2881-2888.
143. Goudouri, O.-M. Antibacterial properties of metal and metalloid ions in chronic periodontitis and peri-implantitis therapy / Goudouri O.-M., Boccaccini A.R., Kontonasaki E., Lohbauer U. // *Acta Biomaterialia*. - 2014. - T. 10. - № 8. - C. 3795-3810.

144. Gould N. R., Torre O. M., Leser J. M., Stains J. P. The cytoskeleton and connected elements in bone cell mechano-transduction. *Bone Research*. 2021;149(1):115971. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2021.115971>.
145. Gotfredsen, K. Bone reactions at implants subjected to experimental periimplantitis and static load / Gotfredsen K., Berglundh T., Lindhe J. // *Journal of Clinical Periodontology*. - 2017. - T. 29. - № 2. - C. 144-151.
146. Glatt V., Evans C. H., Stoddart M. J. Regenerative rehabilitation: The role of mechanotransduction in orthopaedic regenerative medicine. *J. Orthop. Res.* 2019;37(6):1263-1269. <https://doi.org/10.1002/jor.24205>
147. Grischke, J. Antimicrobial dental implant functionalization strategies -a systematic review / Grischke J., Eberhard J., Stiesch M. // *Dental Materials Journal*. - 2016. - T. 35. - № 4. - C. 545-558.
148. Grimm W.D., Arnold W.A., Sirak S.W., Vukovich M.A., Videra D., Giesenhagen B. Clinical, radiographic, and histological analyses after transplantation of crest-related palatal-derived ectomesenchymal stem cells (paldscs) for improving vertical alveolar bone augmentation in critical size alveolar defects. *Journal of Clinical Periodontology*. 2015; 42 (S17): 366b-366.
149. Gruica, B. Impact of il-1 genotype and smoking status on the prognosis of osseointegrated implants / Gruica B., Wang H.Y., Lang N.P., Buser D. // *Clinical Oral Implants Research*. - 2017. - T. 15. - № 4. - C. 393-400.
150. Guarnieri, R. Incidence of periimplant diseases on implants with and without laser-microgrooved collar: a 5-year retrospective study carried out in private practice patients / Guarnieri R., Grande M., Zuffetti F., Testori T. // *International Journal of Oral and Maxillofacial Implants*. - 2018. - T. 33. - № 2. - C. 457-465.
151. Haidari, S. Functional analysis of bioactivated and antiinfective pdlla-coated surfaces / Haidari S., Boskov M., Bissinger O., Wolff K.-D., Kolk A., Schillinger U., Plank C. // *Journal of Biomedical Materials Research - Part A*. - 2017. - T. 105. - № 6. - C. 1672-1683.

152. Hiyari, S. Susceptibility of different mouse strains to periimplantitis / Hiyari S., Naghibi A., Wong R., Sadreshkevary R., Camargo P.M., Pirih F.Q., Yi-Ling L., Tetradis S. // *Journal of Periodontal Research*. - 2018. - T. 53. - № 1. - C. 107-116.
153. Hultin, M. Microbiological findings and host response in patients with periimplantitis / Hultin M., Gustafsson A., Hallstrom H., Johansson L.A., Ekfeldt A., Klinge B. // *Clinical Oral Implants Research*. - 2018. - T. 13. - № 4. - C. 349-358.
154. Hu B., Meng Z. D., Zhang Y. Q., Ye L. Y., Wang C. J., Guo W. C. Sr-HA scaffolds fabricated by SPS technology promote the repair of segmental bone defects. *Tissue Cell*. 2020;66:101386. <https://doi.org/10.1016/j.tice.2020.101386>
155. Ito, M. Jaw bone remodeling at the invasion front of gingival squamous cell carcinomas / Ito M., Izumi N., Cheng Ju., Sakai H., Shingaki S., Nakajima T., Oda K., Saku T. // *Journal of Oral Pathology & Medicine*. - 2016. - T. 32. - № 1. - C. 10-17.
156. Karpuk, N.A. Effect of titanium dioxide on the leukocytes of patients with periimplantitis / Karpuk N.A., Rubnikovich S.P., Afanasyev D.V., Karpuk I.Yu., Karpuk M.Yu. // *Стоматолог - Минск*, 2019. - №1(32). - C. 26-31.
157. Karoussis, I.K. Effect of implant design on survival and success rates of titanium oral implants: a 10-year prospective cohort study of the iti dental implant system / Karoussis I.K., Bragger U., Salvi G.E., Burgin W., Lang N.P. // *Clinical Oral Implants Research*. - 2017. - T. 15. - № 1. - C. 8-17.
158. Karoussis, I.K. Long-term implant prognosis in patients with and without a history of chronic periodontitis: a 10-year prospective cohort study of the dental implant system / Karoussis I.K., Salvi G.E., Heitz-Mayfield L.Ja., Bragger U., Hammerle Ch.Hf., Lang N.P. // *Clinical Oral Implants Research*. - 2003. - T. 14. - № 3. - C. 329-339.
159. Kenkre J. S., Bassett J. The bone remodelling cycle. *Ann. Clin. Biochem*. 2021;55(3):308-327. <https://doi.org/10.1177/0004563218759371>.
160. Kolonidis, S.G. Osseointegration on implant surfaces previously contaminated with plaque / Kolonidis S.G., Renvert S., Hammerle Ch.Hf., Lang N.P., Harris D., Claffey N. // *Clinical Oral Implants Research*. - 2016. - T. 14. - № 4. - C. 373-380.

161. Kostopoulos, L. Role of chitin beads in the formation of jaw bone by guided tissue regeneration / Kostopoulos L., Lioubavian N., Karring T., Uraguchi R. // *Clinical Oral Implants Research*. - 2018. - T. 12. - № 4. - C. 325-331.
162. Li, Y. Ca-p spots modified zirconia by liquid precursor infiltration and the effect on osteoblast-like cell responses / Li Y., Liu Y., Zhang Z., Zhuge R., Ding N., Tian Y. // *Dental Materials Journal*. - 2021. - T. 37. - № 4. - C. 611-619.
163. Liskmann, S. Characterization of the antioxidant profile of human saliva in peri-implant health and disease / Liskmann S., Salum O., Vihalemm T., Zilmer K., Zilmer M., Fischer K. // *Clinical Oral Implants Research*. - 2017. - T. 18. - № 1. - C. 27-33.
164. Losev, F.F. Comparative study of osteoplastic potentials of ceramics based on tricalcium and octacalcium phosphate in vivo / Losev F.F., Kulakov A.A., Babichenko I.I., Semkin V.A., Gurin A.N., Kuzin A.V., Komlev V.S., Fedotov A.Y. // *Inorganic Materials: Applied Research*. - 2022. - 1(13). - C. 231-239.
165. Madi, M. Coated vs uncoated implants: bone defect configurations after progressive periimplantitis in dogs / Madi M., Zakaria O., Kasugai S. // *The Journal of oral implantology*. - 2016. - T. 40. - № 6. - C. 661-669.
166. Meijer, G.J. Cell based bone tissue engineering in jaw defects / Meijer G.J., Koole R., Bruijn J.D.De., Blitterswijk C.A.V. // *Biomaterials*. - 2018. - T. 29. - № 21. - C. 3053-3061.
167. Murata, M. Osteocalcin, deoxypyridinoline and interleukin-1 β in periimplant crevicular fluid of patients with periimplantitis / Murata M., Tatsumi Ju.I., Kato Yu., Suda S., Nunokawa Ya., Kobayashi Yu., Takeda H., Araki H., Shin K., Okuda K., Miyata T., Yoshie H. // *Clinical Oral Implants Research*. - 2018. - T. 13. - № 6. - C. 637-643.
168. Neugebauer, J. Current treatment strategies for periimplant diseases with antimicrobial photodynamic therapy using the helbo system / Neugebauer J., Kistler F., Kistler S., Vizethum F., Scheer M. // *Implantologie*. - 2015. - T. 23. - № 3. - C. 273-285.
169. Nociti, F.H. Absorbable versus nonabsorbable membranes and bone grafts in the treatment of ligature-induced periimplantitis defects in dogs / Nociti F.H., Machado

- M.A.N., Stefani C.M., Sallum E.A., Sallum A.W. // *Clinical Oral Implants Research*. - 2018. - T. 12. - № 2. - C. 115-120.
170. Palmquist, A. Commercially available dental implants: review of their surface characteristics / Palmquist A., Thomsen P., Engqvist H., Lausmaa J. // *Journal of Biomaterials and Tissue Engineering*. - 2012. - T. 2. - № 2. - C. 112-124.
171. Paknejad, M. Effect of periodontal treatment on the crevicular level of high-mobility group box 1 and soluble triggering receptor expressed on myeloid cells 1 in patients with chronic periodontitis / Paknejad M., Sattari M., Akbari S., Aslroosta H., Mehrfar A. // *Iranian Journal of Allergy, Asthma and Immunology*. - 2017. T. - 16. - № 6. - C. 554-560.
172. Persson, L.G. Osseintegration following treatment of periimplantitis and replacement of implant components / Persson L.G., Ericsson I., Berglundh T., Lindhe J. // *Journal of Clinical Periodontology*. - 2019. - T. 28. - № 3. - C. 258-263.
173. Pirih, F.Q. A murine model of lipopolysaccharide-induced periimplant mucositis and periimplantitis / Pirih F.Q., Hiyari S., Leung H.Y., Camargo P.M., Barroso A.D.V., Jorge A.C.A., Perussolo J., Atti E., Tetradis S., Lin Y.L. // *The Journal of oral implantology*. - 2015. - T. 41. - № 5. - C. e158-e164.
174. Pires-De-Campos M. S. M., De Almeida J., Wolf-Nunes V., Souza-Francesconi E., Grassi-Kassisse D. M. Ultrasound associated with caffeine increases basal and beta-adrenoceptor response in adipocytes isolated from subcutaneous adipose tissue in pigs. *Journal of Cosmetic and Laser Therapy*. 2021;18(2):116-123. <https://doi.org/10.3109/14764172.2015.1063659>
175. Plagnat, D. Elastase, α 2-macroglobulin and alkaline phosphatase in crevicular fluid from implants with and without periimplantitis / Plagnat D., Giannopoulou C., Carrel A., Bernard J.P., Mombelli A., Belser U.C. // *Clinical Oral Implants Research*. - 2017. - T. 13. - № 3. - C. 227-233.
176. Maresca D., Lakshmanan A., Abedi M., Bar-Zion A., Farhadi A., Lu G. J., Szablowski J. O., Wu D., Yoo S., Shapiro M. G. Biomolecular ultrasound and sonogenetics. *Annual Review of Chemical and Biomolecular Engineering*. 2021; 9(1):229-252. <https://doi.org/10.1146/annurev-chembioeng-060817-084034>.

177. Monemian Esfahani A., Rosenbohm J., Reddy K., Jin X., Bouzid T. [et al]. Tissue Regeneration from Mechanical Stretching of Cell-Cell Adhesion. *Tissue Eng. Part C Methods*. 2022;25(11):631-640. <https://doi.org/10.1089/ten.TEC.2019.0098>.
178. Nguyen J. T., Barak M. M. Secondary osteon structural heterogeneity between the cranial and caudal cortices of the proximal humerus. *J. Exp. Biol.* 2020;223(Pt 11):jeb225482. <https://doi.org/10.1242/jeb.225482>.
179. Quirynen, M. Periimplant health around screw-shaped c.p. titanium machined implants in partially edentulous patients with or without ongoing periodontitis / Quirynen M., Peeters W., Steenberghe D.V., Naert I., Coucke W., van Steenberghe D. // *Clinical Oral Implants Research*. - 2019. - T. 12. - № 6. - C. 589-594.
180. Qin L., Liu W., Cao H., Xiao G. Molecular mechanosensors in osteocytes. *Bone Research*. 2020;8(8):23. <https://doi.org/10.1038/s41413-020-0099-y>.
181. Riley, D.J. An in-vitro study of the sterilization of titanium dental implants using low intensity uv-radiation / Riley D.J., Bavastrello V., Covani U., Barone A., Nicolini C. // *Dental Materials*. - 2016. - T. 21. - № 8. - C. 756-760.
182. Roessler, S. Biomimetic coatings functionalized with adhesion peptides for dental implants / Roessler S., Born R., Scharnweber D., Worch H., Sewing A., Dard M. // *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*. - 2017. - T. 12. - № 10-12. - C. 871-877.
183. Rodriguez Baena, R.Y. Nanofeatured titanium surfaces for dental implantology: biological effects, biocompatibility, and safety / Rodriguez Baena R.Y., Rizzo S., Lupi S.M., Manzo L. // *Journal of Nanomaterials*. - 2017. - T. 2017. - C. 609-615.
184. Roos-Jansaker, A.M. Treatment of peri-implant infections: a literature review / Roos-Jansaker A.M., Renvert S., Egelberg Ja. // *Journal of Clinical Periodontology*. - 2019. - T. 30. - № 6. - C. 467-485.
185. Rutar, A. Retrospective assessment of clinical and microbiological factors affecting periimplant tissue conditions / Rutar A., Lang N.P., Buser D., Burgin W., Mombelli A. // *Clinical Oral Implants Research*. - 2018. - T. 12. - № 3. - C. 189-195.
186. Schou, S. Autogenous bone graft and eptfe membrane in the treatment of periimplantitis. II. Stereologic and histologic observations in cynomolgus monkeys /

- Schou S., Holmstrup P., Skovgaard L.T., Stoltze K., Hjorting-Hansen E., Gundersen H.J.G. // *Clinical Oral Implants Research*. - 2018. - T. 14. - № 4. - C. 404-411.
187. Sharafutdinov, D.R. Prevention of periimplantitis / Sharafutdinov D.R. // *News of Science and Education*. - 2018. - T. 3. - № 2. - C. 047-049.
188. Schuckert, K.H. Mandibular defect reconstruction using three-dimensional polycaprolactone scaffold in combination with platelet-rich plasma and recombinant human bone morphogenetic protein-2: de novo synthesis of bone in a single case / Schuckert K.H., Jopp S., Teoh S.H. // *Tissue Engineering. Part A*. - 2019. - T. 15. - № 3. - C. 493-499.
189. Schou, S. Anorganic porous bovine-derived bone mineral (bio-oss) and eptfe membrane in the treatment of periimplantitis in cynomolgus monkeys / Schou S., Holmstrup P., Jorgensen T., Skovgaard L.T., Stoltze K., Hjorting-Hansen E., Wenzel A. // *Clinical Oral Implants Research*. - 2016. - T. 14. - № 5. - C. 535-547.
190. Smeets, R. Definition, etiology, prevention and treatment of periimplantitis - a review / Smeets R., Henningsen A., Jung O., Heiland M., Hammächer C., Stein J.M. // *Head and Face Medicine*. - 2014. - T. 10. - № 1. - C. 34.
191. Tada H, Masaki C, Tsuka S, Mukaibo T, Kondo Y, Hosokawa R. The effects of *Lactobacillus reuteri* probiotics combined with azithromycin on peri-implantitis: a randomized placebo-controlled study. *J Prosthodont Res*. 2018;62(1):89–96. <https://doi.org/10.1016/j.jpor.2017.06.006>.
192. Takeda, Ya. Latent form of multiple dermoid cysts in the jaw bone / Takeda Ya., Oikawa Yu., Satoh M., Nakamura Sh.I. // *Pathology International*. - 2018. - T. 53. - № 11. - C. 786-789.
193. Tan, K.S. The role of titanium surface topography on j774a.1 macrophage inflammatory cytokines and nitric oxide production / Tan K.S., Qian L., Rosado R., Flood P.M., Cooper L.F. // *Biomaterials*. - 2016. - T. 27. - № 30. - C. 5170-5177.
194. Trullenque-Eriksson, A. Retrospective long-term evaluation of dental implants in totally and partially edentulous patients: part ii: periimplant disease / Trullenque-Eriksson A., Guisado Moya B. // *Implant Dentistry*. - 2015. - T. 24. - № 2. - C. 217-221.

195. Tomasi C, Regidor E, Ortiz-Vigon A, Derks J. Efficacy of reconstructive surgical therapy at peri-implantitis-related bone defects. A systematic review and meta-analysis. *J Clin Periodontol*. 2019. <https://doi.org/10.1111/jcpe.13070>
196. Valente, N.A. Effects of two diode lasers with and without photosensitization on contaminated implant surfaces: an ex vivo study / Valente N.A., Mang T., Hatton M., Mikulski L., Andreana S. // *Photomedicine and Laser Surgery*. - 2017. - T. 35. - № 7. - C. 347-356.
197. Vasilyev, A.V. Osteoinductive moldable and curable bone substitutes based on collagen, bmp-2 and highly porous polylactide granules, or a mix of hap/ β -tcp / Vasilyev A.V., Kuznetsova V.S., Bukharova T.B., Nedorubova I.A., Kutsev S.I., Goldshtein D.V., Babichenko I.I., Zorina O.A., Kulakov A.A., Losev F.F., Osidak E.O., Domogatsky S.P., Grigoriev T.E.// *Polymers*. - 2021. - T. 13. - № 22.
198. Waal YC, Raghoobar GM, Meijer HJ, Winkel EG, van Winkelhoff AJ. Prognostic indicators for surgical peri-implantitis treatment. *Clin Oral Implants Res*. 2016;27(12):1485–91. <https://doi.org/10.1111/clr.12584>
199. Yoo, E.-M. The study on inhibition of planktonic bacterial growth by non-thermal atmospheric pressure plasma jet treated surfaces for dental application / Yoo E.-M., Uhm S.-H., Kwon J.-S., Choi H.-S., Kim K.-M., Kim K.-N., Choi E.H. // *Journal of Biomedical Nanotechnology*. - 2015. - T. 11. - № 2. - C. 334-341.
200. Yoshino T, Yamamoto A, Ono Y. Innovative regeneration technology to solve peri-implantitis by Er:YAG laser based on the microbiologic diagnosis: a case series. *Int J Periodontics Restorative Dent*. 2015;35(1):67–73. <https://doi.org/10.11607/prd.2116>
201. Zechner, W. Histomorphometrical and clinical comparison of submerged and nonsubmerged implants subjected to experimental periimplantitis in dogs / Zechner W., Kneissel M., Kim S., Ulm Ch., Watzek G., Plenk H. // *Clinical Oral Implants Research*. - 2017. - T. 15. - № 1. - C. 23-33.
202. Zhang, W. Mandibular jaw bone regeneration using human dental cell-seeded tyrosine-derived polycarbonate scaffolds / Zhang W., Yelick P.C., Zhang Z., Chen S., Macri L., Kohn J. // *Tissue Engineering. Part A*. - 2016. - T. 22. - № 13-14. - C. 985-993.