

На правах рукописи



Гарунов Муса Магомедович

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

3.1.7. Стоматология

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2023

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет дружбы народов»

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Григорьянц Леон Андроникович

Официальные оппоненты:

Цициашвили Александр Михайлович – доктор медицинских наук, доцент, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра пропедевтики хирургической стоматологии, профессор кафедры

Сипкин Александр Михайлович – доктор медицинских наук, доцент, государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского» Министерства здравоохранения Московской области, факультет усовершенствования врачей, кафедра челюстно-лицевой хирургии и госпитальной хирургической стоматологии, заведующий кафедрой

Ведущая организация:

Академия постдипломного образования Федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства»

Защита диссертации состоится «16» марта 2023 года 13.00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.27 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.

С диссертацией можно ознакомиться в ЦНМБ ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119034, г. Москва, Зубовский бульвар, д. 37/1 и на сайте <https://www.sechenov.ru>

Автореферат разослан «___» _____ 2023 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
кандидат медицинских наук, доцент



Дикопова Наталья Жоржевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

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, 2021). 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, 2021; 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, 2020).

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 (Y.C.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 резорбция подвергается не только окружающая дентальный имплантат кость, но и подлежащие костные структуры, включая кортикальную пластинку челюсти (Е.И.Семенов, 2017; С.П.Рубникович, 2018). 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; M.Madi, 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 (Ю.В.Ефимов, 2016; М.С.Горобец, 2017; G.Armento, 2018).

Процесс ремоделирования кости являет собой последовательную резорбцию (уменьшение объёма, растворение) костной ткани с образованием новой прочной костной матрицы на месте пустот (Т.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 (Н.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).

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.Гюева, 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; Т.Karring, 2021). 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 периимплантата 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 периимплантата.

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 однопонятийных понятий, 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.

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 расширенном заседании сотрудников кафедры 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 статьи 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 международной базе Scopus, 2 иные публикации по результатам исследования.

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 моделях открытого синус-лифтинга и 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.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

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.

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 (Рисунок 1а) и отслаивали полный слизисто-надкостничный лоскут (Рисунок 1б), трепанационной фрезой нарезали резьбу в кости и устанавливали дентальный имплантат (Рисунок 1в).

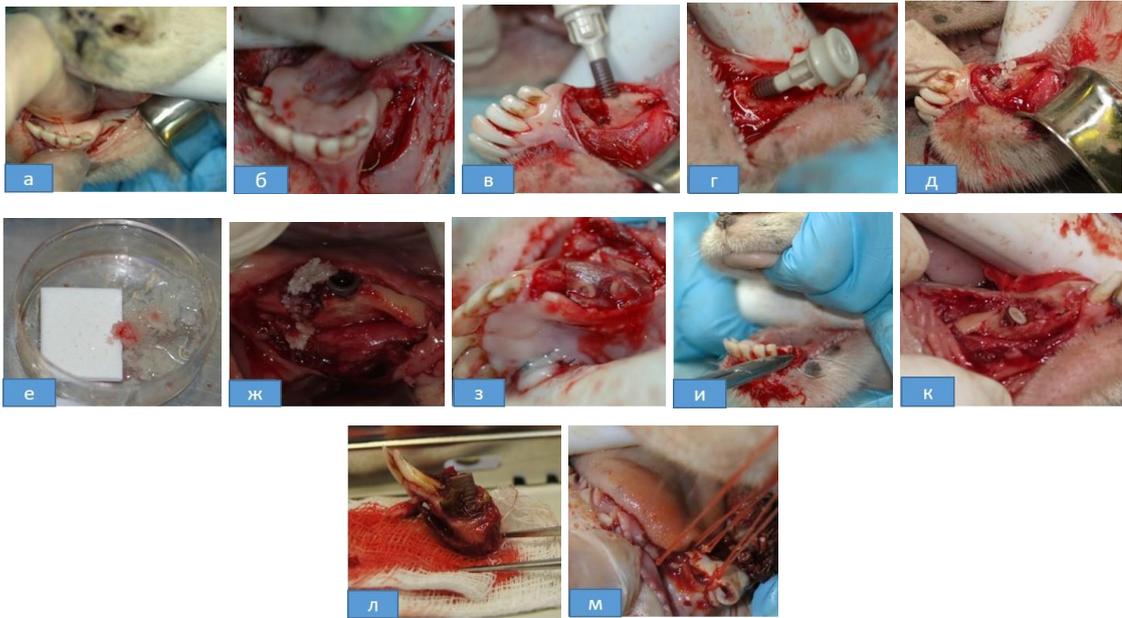


Рисунок 1 – Хирургический этап экспериментального исследования по моделированию периимплантита а – разрез слизистой оболочки; б – отслаивание полного слизисто-надкостничного лоскута; в – трепанация кости и установка имплантата; г – формирования дефицита кости; д – аугментация костного дефекта композицией 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

Особенность установки имплантатов по плану эксперимента состояла в том, чтобы сразу сформировать недостаток костной ткани в пришеечной части дентальных имплантатов, для чего последние не докручивали на 5-6 оборотов резьбы, дополнительно удаляя фиссурной фрезой 2-3 мм кортикальной кости (Рисунок 1г). 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 (Рисунок 1д). Для этого перед внесением в рану ГАП и ТКФ помещали в стерильную чашку Петри и депонировали в гиалуроновой кислоте в течение 15 минут (Рисунок 1е). 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 (Рисунок 1ж). После установки заглушек рану изолировали нерезорбируемой репереновой мембраной (Рисунок 1з) CYTOPLAST Regentex GBR-200 (США), выкраивая хирургическими ножницами по форме дефекта и ушивали узловыми швами (Рисунок 1и). В контрольной группе животных (4 животных, 8 дентальных имплантатов) воспроизведенный по вышеописанной методике

костный дефект вокруг дентальных имплантатов вели под кровяным сгустком. Через 14 суток, 1, 3 и 6 месяцев под общим обезболиванием дентальные имплантаты отделяли от окружающих тканей (Рисунок 1к) и удаляли вместе с подлежащей костной тканью (Рисунок 1 л), рану ушивали (Рисунок 1м).

Материалы и методы лабораторной части исследования. Световую микроскопию гистологических препаратов проводили на прямом микроскопе Olympus BX45 со встроенным фотоаппаратом С 300 (Япония). Для микроскопии были использованы окуляры $\times 10$, объективы $\times 4$, $\times 10$, $\times 20$, $\times 40$, $\times 100$. 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: моноклональных мышинных антител (ММА) к виментину (V9) (CELL MARQUE, США, 1:100 – 1:500); ММА к CD34 (QBEnd/10) (CELL MARQUE, США, 1:50 – 1:200); ММА к ЕМА (Е29) (CELL MARQUE, США, 1:100 – 1:500); кроличьи поликлональные антитела (КПА) к NSE (SpringBioScience, США 1:300); КПА к Ki-67 (БиоВитрум, Россия, 1:50); КПА к синаптофизину (MRO-40) (CELL MARQUE, США, 1:50 – 1:200). Негативным контролем служили реакции с заменой первых антител раствором для разведения (SpringBioScience, США).

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.

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.

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.

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.

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.

Для оценки состояния гигиены полости рта использовали индексы PI, РМА, наличие воспаления выявляли с помощью пробы Шиллера – Писарева на 7 сутки и через 1 месяц, 6 и 12 месяцев после операции по ремоделированию периимплантной зоны.

Материалы и методы рентгенологического исследования. 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.

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», рассчитывая 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.

Материалы и методы статической обработки данных. 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.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

В экспериментальной части исследования 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.

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 (Рисунок 2).

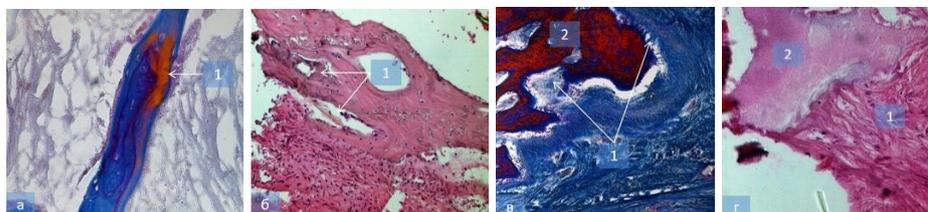


Рисунок 2 – Основная группа, первая (ГАП) и вторая (ТКФ) подгруппы (а и б соответственно). Микропрепараты нижней челюсти через 30 (а, б) и 60 (в, г) суток после начала эксперимента. а – островковообразные структуры (1) между пучками коллагеновых волокон периоста. Окраска по Маллори. Ок. 10. Об. 20; б – остеопластический материал в виде пенистой массы с очагами разрыхления и зонами его резорбции (1). Окраска гематоксилином и эозином. Ок. 10. Об. 20; в – вращание клеток остеобластической дифференцировки и остеобластов (1) в матрикс кости (2). Окраска по Маллори. Ок. 10. Об. 20; г – перестройка ретикулофиброзной костной ткани (1) в пластинчатую (2). Окраска гематоксилином и эозином. Ок. 10. Об. 40

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 (Рисунок 3).

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.

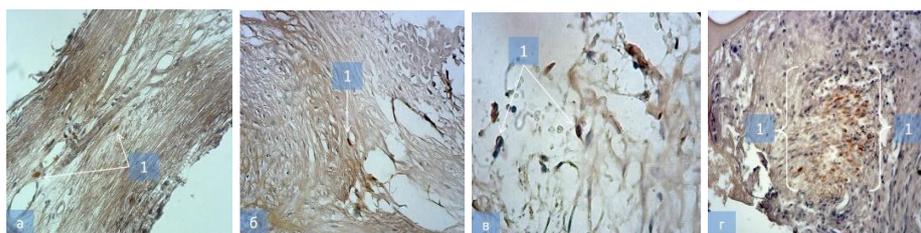


Рисунок 3 – Основная группа, первая (ГАП), вторая (ТКФ) подгруппы (а, б соответственно), третья (ГАП+ГК) и четвертая (ТКФ+ГК) подгруппы (в, г соответственно). Микропрепараты нижней челюсти через 14 (а), 30 (б), 60 (в) и 90 (г) суток после начала эксперимента. а – локализация Ki67⁺ клеток по периферии 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 – единичные NSE⁺ клетки в терминалях нервного волокна. ИГХ реакция на NSE. Продукт реакции коричневого цвета. Ок. 10. Об. 20; г – NSE⁺ клетки в нервных терминалях нервного волокна. ИГХ реакция на NSE. Продукт реакции коричневого цвета. Ок. 10. Об. 20

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

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 включение 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 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 точностью 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 остеоинтеграции.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Перспективы дальнейшей разработки темы лежат в области создания новых и усовершенствования существующих методов терапии ремоделирования костной ткани челюстей, включая методы с использованием мелкодисперсных порошкообразных фосфатов кальция – гидроксиапатита и трикальцийфосфата, а также поверхностно-активных соединений для их модификации, играющих роль протеинов, обеспечивающих связь между минеральной матрицей и коллагеновыми волокнами в натуральной кости.

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 НАУЧНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

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.** 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.

4. **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.

5. **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). – С. 42-46 [**Scopus**]

6. **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. – С. 13-15.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ВЧ – верхняя челюсть;

ГК – гиалуроновая кислота;

ГАП – гидроксипатит 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;

Кi-67 – маркер пролиферирующих клеток на стадии интерфазы;

CD34 – маркер эндотелиальных и гемопоэтических стволовых клеток;

V9 – маркер мезенхимальных клеток (виметин).