

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

На правах рукописи

Налчаджян Акоб Мкртичович

**Применение индивидуализированных титановых каркасных мембран для
устранения дефектов альвеолярной кости**

3.1.7. Стоматология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

Мураев Александр Александрович

доктор медицинских наук, доцент

Москва – 2024

Оглавление

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	11
1.1. Направленная костная регенерация – основные принципы методики	11
1.2. Биологический механизм направленной костной регенерации	12
1.3. Современные методы направленной костной регенерации.....	26
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	29
2.1. Материалы и методы экспериментального исследования	30
2.1.1. 3D печать титановых пластин.....	30
2.1.2. Исследование морфологии поверхности титановых пластин.....	31
2.1.3. Ультразвуковое исследование титановых пластин	31
2.1.4. Электронная микроскопия поверхности и исследование элементного состава титановых пластин	32
2.1.5. Исследование механической прочности титановых пластин.....	32
2.1.6. Исследование биосовместимости титановых пластин <i>in vitro</i>	32
2.1.7. <i>In vivo</i> исследования экспериментальных животных.....	33
2.1.8. Микротомографическое исследование остеоинтеграции	35
2.2. Материалы и методы клинического исследования, критерии распределения пациентов на группы.....	36
2.2.1. Общая структура клинического исследования	36
2.2.2. Общеклинические методы исследования	40
2.2.3. Методы рентгенологического обследования.....	41
2.2.4. Методика моделирования и изготовления индивидуальных титановых мембран.....	42
2.2.5. Методы статистической обработки данных	46

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	48
3.1. Результаты лабораторных исследований	48
3.2. Результаты <i>in vivo</i> исследования	52
ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ	54
4.1. Результаты ретроспективного исследования.....	54
4.2. Результаты собственных клинических исследований	56
4.3. Клинические примеры, демонстрирующие протоколы разработанной методики направленной костной регенерации.....	60
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	80
ВЫВОДЫ	89
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	90
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	92
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	93

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования

Частичное или полное отсутствие зубов по-прежнему остается одной из главных проблем современной стоматологии. Использование дентальных имплантатов в качестве долговременных искусственных внутрикостных опор позволило кардинальным образом изменить эффективность подходов к устранению дефектов и деформаций зубных рядов, а также восстановлению окклюзионных взаимоотношений (Робустова Т.Г., 2018; Кулаков А.А., 2020; Миргазизов М.З., 2020; Иванов С.Ю., 2024).

Достижение ожидаемых эстетических и функциональных результатов стоматологического имплантологического лечения невозможно без правильного позиционирования дентальных имплантатов. Поэтому в числе диагностических мероприятий комплексной оценки исходных условий с точки зрения хирургии и протезирования особое место занимает анализ количественных и качественных характеристик альвеолярной костной ткани челюстей (Жусев А.И., 2018; Khoury F., 2019; Макарова Н. И., 2020; Булкина Н. В., 2020; Рубникович С. П., 2021).

Частичное или полное отсутствие зубов всегда сопровождается с признаками атрофии альвеолярного гребня челюстей. В зонах с костным дефектом, чтобы получить достаточный объем костной ткани вокруг будущего имплантата, должны быть созданы все условия для предсказуемого и долговременного результата. При наличии костного дефекта для его восполнения достаточно успешно проводятся операции направленной костной регенерации (НКР). При сочетанной атрофии альвеолярной кости, когда атрофия происходит в вертикальном и горизонтальном направлениях обязательным компонентом для проведения НКР является каркасная мембрана. Интраоперационное использование стандартных каркасных мембран трудоёмко, так как необходимо вручную моделировать её форму, что значительно увеличивает время операции.

Индивидуализация титановых каркасных мембран для направленной костной регенерации приводит к снижению количество послеоперационных осложнений,

таких как оголение мембраны и нагноение регенерата (Libo Zhou M.S., 2023). По данным литературы экспозиция стандартных титановых мембран происходит достаточно часто – от 15 до 40 % случаев, что приводит к потере костного регенерата (Pier Gallo, David Díaz-Báez 2019), также в доступной литературе отсутствуют данные о планировании НКР с использованием каркасных мембран с учётом будущей ортопедической конструкции и положения дентальных имплантатов.

В исследовании (Аветисян З.А., Степанов А.Г., Апресян С.В., Копылов М.В. 2023) авторы предлагают индивидуализированную титановую мембрану для направленной костной регенерации совместить с элементами крепления временных зубных протезов, что обеспечивает возможность временного восстановления жевательной эффективности пациентов на период костной регенерации.

Наличие указанных нерешённых вопросов обосновывает проведение данной научной работы.

Степень разработанности темы исследования

В современной научной литературе, посвящённой реконструкции альвеолярной кости, большое внимание уделяется методам НКР как универсального метода, позволяющего восстанавливать адекватную для имплантации высоту и ширину кости.

В доступной литературе практически отсутствуют данные о планировании операции НКР с учетом будущей ортопедической конструкции и с учетом рисков, связанных с НКР. Последнее время часто проводятся исследования, посвященные осложнениям после проведенной НКР (Polupan P. V., Sipkin A. M., Modina T. N. 2022). Однако отсутствуют исследования, где обсуждаются точные причины возникновения осложнений. В исследовании (Полупан П. В., Сипкин А. М. 2022) описаны осложнения после НКР, развитие которых авторы связывают в основном с такими факторами: объёмом костной реконструкции и состоянием надкостницы в области костного дефекта.

В настоящей работе нами определены главные риски несостоятельности НКР – это недостаточный объём мягких тканей в зоне реконструкции и отсутствие кератинизированной десны. В связи с этим доказана необходимость предварительной пластики мягких тканей до проведения НКР, а не наоборот.

Цель исследования

Обосновать применение индивидуализированных титановых каркасных мембран, спроектированных на основе данных компьютерной томографии и изготовленных методом трехмерного прототипирования для повышения эффективности лечения пациентов с частичной потерей зубов и атрофией альвеолярной кости нижней челюсти.

Задачи исследования

1. Провести ретроспективный анализ результатов объёмной реконструкции альвеолярной кости нижней челюсти с использованием плотной коллагеновой мембраны и титановой сетки.

2. Провести экспериментальные, *in vitro* и *in vivo* исследования титановых пластин, изготовленных двумя различными методами 3D печати: лазерным сплавлением и электронно-лучевой пушкой. На основе исследования их физико-химических, прочностных и биологических свойств выбрать оптимальный метод прототипирования для дальнейшего клинического использования.

3. Разработать методику компьютерного проектирования и протокол клинического применения индивидуализированных титановых каркасных мембран для реконструкции альвеолярной кости нижней челюсти.

4. Внедрить разработанный протокол в клиническую практику и оценить его эффективность при лечении пациентов с дефектами альвеолярной кости нижней челюсти.

Научная новизна:

1. Проведены сравнительные *in vitro* и *in vivo* исследования титановых пластин, изготовленных различными методами 3D печати, в результате которых технология прямого лазерного сплавления была выбрана в качестве метода изготовления индивидуализированных титановых мембран для НКР.

2. Разработана новая методика компьютерного моделирования индивидуализированных титановых каркасных мембран с учётом будущего положения дентальных имплантатов и ортопедической конструкции (патент на изобретение № 2789580 опубл. 06.02.2023).

3. Доказана необходимость проведения предварительной мягко-тканной пластики свободным десневым трансплантатом для создания кератинизированной десны в области предстоящей костной реконструкции. Такой подход позволил снизить количество ранних осложнений, таких как расхождение швов, оголение мембраны и нагноение регенерата на 24% (4% при ИТКМ с МТП против 28% в случае при ИТКМ без МТП).

4. Впервые были обоснованы показания к применению различных типов каркасных мембран для проведения направленной костной регенерации в зависимости от степени атрофии альвеолярной части нижней челюсти, так при атрофии альвеолярного гребня больше 3 мм рекомендовано использование индивидуализированных титановых каркасных мембран.

Теоретическая и практическая значимость работы

На полученных клинических данных доказана необходимость проведения предварительной пластики мягких тканей свободным десневым трансплантатом с твёрдого нёба в области предстоящей реконструкции альвеолярной кости. Такой подход позволяет увеличить площадь лоскутов, перекрывающих область НКР, уменьшить объём мобилизации лоскутов и обеспечить надёжное ушивание раны, что в итоге предотвращает расхождение швов и инфицирование регенерата.

Индивидуализированные титановые каркасные мембраны (ИТКМ), благодаря своим надёжным механическим свойствам позволяют реконструировать большой объём костной ткани, по сравнению с другими каркасными материалами (мембранами и титановыми сетками) в области атрофии альвеолярной части нижней челюсти (АЧНЧ).

Практическая значимость работы заключается в том, что предложенный метод реконструкции АЧНЧ с использованием ИТКМ позволил расширить возможности метода НКР, особенно при выраженной атрофии АЧНЧ, которую

невозможно решить с использованием традиционного подхода и стандартных вариантов каркасных мембран (коллагеновых или титановых). За счёт предварительного виртуального проектирования и 3D печати ИТКМ повышается удобство использования каркасных мембран и уменьшается время оперативного вмешательства, связанное с адаптацией неиндивидуализированных мембран. Также снижается количество интраоперационных осложнений (связанных с травмой нижнеальвеолярного и подбородочного нервов), и количество послеоперационных осложнений, обусловленных расхождением швов над зоной НКР.

Методология и методы исследования:

Диссертационная работа была выполнена в полном соответствии с основными принципами доказательной медицины. Для достижения поставленной цели исследованы источники литературы отечественных и зарубежных авторов по теме исследования, использованы лабораторные, клинические и статистические методы. Исследование одобрено Локальным Этическим комитетом МИ ФГБОУ ВО РУДН им. Патриса Лумумбы, протокол № 18 от 18.05.2023

Объектом исследования являлись пациенты с диагнозом частичная потеря зубов (МКБ - K08.1), осложненная атрофией альвеолярной кости (K08.2) (100 человек).

Предмет исследования – методики направленной костной регенерации в области альвеолярной части нижней челюсти с использованием различных каркасных мембран, количество послеоперационных осложнений в виде расхождение швов, оголение мембраны.

Основные положения, выносимые на защиту

1. 3D печать методом лазерного сплавления (ЛС) является оптимальным для изготовления ИТКМ, что подтверждается исследованиями *in vitro* и *in vivo*: механическая прочность титановых пластин, изготовленных по технологии: ПЛСМ-2180 ± 20,7 МПа; ЭЛП-1500 ± 26,1 МПа, биосовместимость (процент живых клеток) на поверхности титановых пластин, изготовленных по технологии: ПЛСМ-171,28 ± 22,43%, ЭЛП-94,26 ± 19,89%, взаимодействия титановых пластин с

костным регенератом (костно-имплантатный контакт в %) для пластин, изготовленных по технологии: ПЛСМ - 99,23 %, ЭЛП-98,0 %.

2. С формированием прикрепленной кератинизированной десны в области предстоящей НКР с использованием ИТКМ ранее осложнения составили один случай на 25 наблюдений или 4 % (4 группа «ИТКМ с МТП»).

3. Для увеличения максимальной высоты АЧНЧ в области её атрофии возможно только при соблюдении предложенных этапов реконструкции мягких и твёрдых тканей: сначала десны, затем костной ткани. Максимальная реконструированная высота АЧНЧ составила 6,7 мм.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность полученных результатов определяется достаточной репрезентативностью клинического материала. Автором проделана большая работа по клинико-лабораторному обследованию и хирургическому лечению пациентов с частичной потерей зубов и атрофией костной ткани челюстей. Полученные результаты являются обоснованным решением поставленных задач. Сформулированные в диссертационной работе положения и выводы достоверны, подтверждены полученными данными и результатами статистического анализа проведенных исследований. Апробация проведена на совещании кафедры Челюстно-лицевой хирургии и Хирургической стоматологии МИ ФГАБОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», протокол № 0300-34-БУП-39 от 06.06.2024.

Материалы работы доложены:

1. Конференции «Актуальные вопросы стоматологии» (31 марта 2022 г., Москва, РФ);
2. Конференции «Актуальные вопросы стоматологии» (9 ноября 2023г., Москва, РФ);
3. Международном молодежном форуме «Неделя науки-2023» посвященный 85-летию СтГМУ (14-17 ноября 2023 г., Ставрополь, РФ);
4. Всероссийской конференции, проводимой СТАР, Секция ХС и ЧЛХ в выставочном комплексе «Крокус Экспо» (25-27 сентября 2023г., Москва, РФ).

Внедрение результатов исследования:

Результаты исследований используются в работе кафедры Челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии Медицинского института Российского университета дружбы народов им. Патриса Лумумбы; в стоматологической клинике ДантаКлад (ООО «Белозуб»), Москва; стоматологической клинике им. Доктора Горина (ООО «Авангард») Москва; стоматологической клинике Доктора Лемберга (ЗАО «Студия СтомАвеню») Москва.

Публикации

По теме диссертационного исследования соискателем опубликованы 7 научных работ, из которых 3 в изданиях, рекомендованных ВАК РФ, включая 1 – патент РФ, 3 – в журналах, индексируемых аналитической базой данных Scopus.

Личный вклад автора:

Автор принимал участие на всех этапах выполнения данного исследования. Автором проведен анализ 214 литературных источников по теме исследования. Автор проводил ретроспективное исследование историй болезни 50 пациентов. Принимал непосредственное участие в обследовании и лечении 50 пациентов с диагнозом частичная потеря зубов, осложненная атрофией альвеолярной кости нижней челюстей, у которых проведение дентальной имплантации было затруднено отсутствием минимальным объемом костной ткани для обоснованного расширения показаний к проведению метода дентальной имплантации на основании сравнительного анализа результатов клинических и рентгенологических методов исследования. Проводил статистический анализ полученных результатов.

Объем и структура работы

Диссертация изложена на 118 страницах машинописного текста (Times New Roman 14), состоит из введения, обзора литературы, главы «Материалы и методы», главы «Результаты экспериментальных исследований», главы «Результаты клинических исследований», заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Диссертация содержит 13 таблиц и 64 рисунков. Библиографический список содержит 214 источников, из них 33 отечественных и 181 зарубежных авторов.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Направленная костная регенерация – основные принципы методики

Реабилитация пациентов со вторичной частичной и полной адентией с использованием денальных имплантатов произвели революцию в стоматологии. Потеря костного объема при заболеваниях пародонта, травме, а также онкологических заболеваниях остается серьезной проблемой для денальной имплантации. Для достижения долгосрочного результата денальной имплантации необходим достаточный объем костной ткани вокруг установленного денального имплантата с целью нивелировать или снизить риски дезинтеграции. Различные методы, такие как костная пластика, альвеолярная дистракция и направленная костная регенерация (НКР) применяются для восстановления утраченного костного объема, чтобы денальный имплантат был первично стабилизирован [44,60,74,162]. НКР рассматривается как один из методов, наиболее часто применяемых для реконструкции альвеолярной кости и лечения дефицита костной ткани вокруг денальных имплантатов [43, 61,77, 157]. Принцип НКР [119] заключается в таргетном трехмерном увеличении костного объема с использованием различных резорбируемых и нерезорбируемых мембран, с целью иммобилизации новообразующейся кости на ранних этапах, а также защиты от миграции эпителиальных клеток в целевой участок. Само понятие НКР может использоваться при костнопластических операциях, которые нацелены на увеличение объема кости вокруг денальных имплантатов. Предполагается, что НКР достигается, когда клетки-предшественники остеохондрога повторно заселяют участок костного дефекта, предотвратив проникновение неостеогенных тканей [73, 160]. По данным литературы до 40% остеоинтегрированных денальных имплантатов нуждаются в НКР для более долгосрочной службы после протезирования [49]. Однако, есть и противоречивые научные данные демонстрирующие, что процент выживаемости имплантатов, установленных в местах, увеличенных НКР аналогичны тем, которые установлены в нетронутых местах [64, 74, 102]. Выживаемость денальных имплантатов, размещенных в областях с предварительной костной пластикой,

варьировались от 79% до 100%, при этом в большинстве исследований указывается выживаемость более 90% после не менее 1 года лечения и ношения ортопедической конструкции [91].

Мембрана, используемая для НКР, является важным компонентом метода. На сегодняшний день используются различные материалы и их модификации [85]. Основными характеристиками костно-пластической мембраны, используемой для НКР, включают биосовместимость, свойства клеточной окклюзии, интеграция клетками хозяина, податливость мембраны для создания нужной формы, а также адекватные механические и физические свойства [77].

Нерезорбируемые мембраны, в основном политетрафторэтилены (ПТФЭ) в расширенной форме (р-ПТФЭ) представляет собой мембрану первого поколения. Как правило, такие мембраны демонстрируют биосовместимость и способность принимать любую геометрическую форму костного дефекта [133]. Одним из отрицательных свойств нерезорбируемых мембран в необходимости отдельного этапа, для удаления данной мембраны. По причине этого разработали другие типы мембран резорбируемых мембран [133]. Также активно стали разрабатываться мембраны с применением технологии биоинженерии [51, 168]. Кроме того, использование биосовместимых мембран позволяет снизить иммунную реакцию организма в зоне дефекта к минимуму, при этом открывая большую возможность в использовании синтетических материалов, увеличивая объем новообразованной костной ткани [112]. Основными факторами, влияющими на ход НКР являются мембранные свойства и биологические ответы организма [159].

1.2. Биологический механизм направленной костной регенерации

Имеются многочисленные экспериментальные данные, свидетельствующие о том, что применение костно-пластической мембраны способствует формированию кости в основном дефекте [37, 53, 74, 117, 143, 170, 180, 193]. Однако исследования касательно НКР были сосредоточены на гистологической оценке костной ткани, которая образуются в дефектах, покрытых мембраной, тогда как исследования о клеточных и молекулярных механизмах НКР немногочисленны. Хотя

гистологические исследования важны как доказательство концепции, они не предоставляют пояснений о том, каким образом наличие костно-пластической мембраны влияет на клеточные и молекулярные процессы во время репарации костной ткани (воспаление, формирование кости и ремоделирование) [38]. В большинстве исследований демонстрируется как мембрана способствует формированию кости, играет роль пассивного барьера для защиты от инвазии мягких тканей, а не для ускорения последовательности биологических процессов, ведущих к образованию костной ткани. Относительно мало исследований, посвященных клеточным и молекулярным механизмам, связанных с реакцией тканей и формированием кости в сочетании с использованием костно-пластической мембраны. С другой стороны, результаты этих исследований продемонстрировали важные результаты, которые указали на механизмы, посредством которых костно-пластические мембраны проявляют свои костно-стимулирующие функции [128,169].

Во время экспериментального применения НКР на большеберцовом костном дефекте крысы, использование синтетической барьерной мембраны повысил уровень *cbf-1/Runx2* в раннем послеоперационном периоде. *Cbf-1/Runx2* - является остеопрогениторными клетками. Была продемонстрирована более высокая экспрессия данных белков, а также остеокальцина в группе с применением костно-пластической мембраны [184]. Аналогичные результаты получили при НКР в пародонтальном дефекте у человека [132]. В последнем исследовании присутствие мембраны из ПТФЭ стимулировало более сильную экспрессию нескольких генов, связанных с образованием костной ткани в области дефекта, включая щелочную фосфатазу (ЩФ), остеопонтин и костный сиалопротеин по сравнению с дефектом без использования мембраны [132]. Важным наблюдением в последнем исследовании было что наличие мембраны из ПТФЭ также спровоцировало повышенную экспрессию генов тканевого и костного ремоделирования, в том числе рецептор-активатор ядерного фактора лиганд каппа-В (RANKL) и матриксные металлопептидазы (ММП) 2 и 9, а также воспалительные цитокины, интерлейкины (ИЛ) 1 и 6 [132].

В соответствии с вышеупомянутыми выводами о нерезорбируемых синтетических мембранах из ПТФЭ было недавно продемонстрировано, что наличие резорбируемых коллагеновых мембран способствует одновременному увеличению костеобразования и ремоделирования кости, высокой экспрессии генов костеобразования (остеокальцин, рецептор кальцитонина, катепсин К и RANKL) в подлежащем дефекте большеберцовой кости крысы по сравнению с аналогичным дефектом без использования мембраны [190]. Важно отметить, что в последнем исследовании удалось продемонстрировать прямую корреляцию процессов костеобразования и ремоделирования в дефекте и использование мембраны в виде высокой доли зрелой реконструированной кости в части близкой к мембране [190]. Кроме того, было показано, что на молекулярном уровне при использовании костно-пластической мембраны происходила ранняя активация двух основных факторов рекрутирования клеток в дефекте: С-Х-С хемокиновый рецептор типа 4 (CXCR4) и моноцитарный хемоаттрактантный белок-1 (MCP-1). Эти два фактора представляют особый интерес, поскольку хемокиновый рецептор CXCR4 играет важную роль в рекрутировании мезенхимальных стволовых клеток [46, 54, 55, 109, 115], которые дифференцируются в остеобласты, клетки, ответственные за формирование кости, тогда как MCP-1 был описан как главный хемокин для рекрутирования предшественников остеокластов [47, 146, 203], ключевого типа клеток для ремоделирования кости. Результаты демонстрируют, что костно-пластическая мембрана способствует созданию среды для быстрого рекрутирования различных типов клеток в дефект, в том числе остеобластические и остеокластические клетки. Одним из основных свойств мембраны также является создание среды, благоприятную для молекулярного каскада реакций, связанных с формированием и ремоделированием кости в подлежащем дефекте.

Однако является ли костно-пластическая мембрана сама по себе остеокондуктивным компонентом в дополнение к барьерной функции. Рассасывающийся коллагеновые мембраны были предложены для НКР в силу иммунореактивных свойств связанных с синтезом остеогенных белков (ЩФ, остеокальцин и остеокальцин). Последние были обнаружены в нижней части

мембраны, обращенной к дефекту [181]. В исследовании (TURRI и соавт. 2016) использовался другой тип коллагеновой мембраны, преимущественно состоящий из коллагена экстрацеллюлярного матрикса (ECM), но также содержащий фактор роста фибробластов-2 (FGF-2) [181, 191]. Исследование (TAGUCHI 2005) продемонстрировало, что мембрана сама по себе содержит различные фенотипы клеток при НКР и что эти клетки внутри мембраны прогрессивно экспрессируют и секретируют основные связанные с костными тканями факторы роста, в том числе мощный проостеогенный фактор, костный морфогенетический белок 2 (BMP-2) [97, 181].

Сильные связи между проостеогенными факторами роста экспрессируются в мембране с последующим костеобразованием в пределах основного дефекта [114, 181]. Костно-пластическая мембрана влияет на процессы заживления основного дефекта путем активации остеогенных клеток, которые рекрутируются в и/или прикрепляются к мембране, позволяя своим сигналам передаваться различным клеточным популяциям в подлежащем дефекте.

До сих пор неизвестно, относятся ли вышеуказанные биоактивные свойства только исключительно к резорбируемым мембранам. Интересно, когда клинически извлеченные ПТФЭ мембраны культивировали *ex vivo* в остеогенной среде, клетки, прикрепившиеся к мембране, продемонстрировали способность продуцировать более высокий уровень остеогенной активности ЩФ по сравнению с клинически собранными клетками десны [118]. Прикрепленные к ПТФЭ мембране клетки также были способны продуцировать минерализованные узелки в аналогичных условиях после более длительного периода культивирования *ex vivo* в остеогенной среде [200]. Более того, в последнем исследовании, хотя фенотипы клеток, прикрепленных к ПТФЭ мембране, были не охарактеризованы, эти клетки экспрессировали воспалительные цитокины, IL-1a и IL-4, независимо от того, мембрана была извлечена во время процедуры направленной тканевой регенерации (НТР) или НКР. Кроме того, оказалось, что другой воспалительный цитокин, IL-1b, в основном экспрессируется в клетках, которые прилипали к мембране из ПТФЭ, извлеченной во время НТР, но не НКР [200]. Эти результаты показывают, что

синтетическая ПТФЭ мембрана может содержать клетки с регенеративным потенциалом на своей поверхности, и что ПТФЭ прикрепленные к мембране клетки могут, по крайней мере, передавать воспалительные сигналы.

Роль воспалительных клеток в васкуляризации и деградации мембраны сама по себе является интересным вопросом, на который пока нет полного ответа. Рекрутирование клеток в коллагеновых мембранах усиливает тканевую интеграцию и трансмембранную васкуляризацию [165], однако сила последних процессов зависит от типа мембраны [172, 174].

Кроме того, была выявлена корреляция между синтезом многоядерных гигантских клеток в зависимости от различных типов мембран и предполагают, что многоядерные клетки играют важную роль в деградации мембран и васкуляризации [41].

Плотная коллагеновая мембрана способствовала рекрутированию большего количества провоспалительных клеток и многоядерных гигантских клеток по сравнению с неплотной коллагеновой мембраной [87]. Интересно, что последнее наблюдение было связано с большей трансмембранной васкуляризацией и деградацией мембран [87]. Многоядерные клетки были выявлены при НКР особенно в зоне между нижней поверхностью мембраны и верхней поверхностью новообразованной кости [190]. На гистологическом уровне многоядерные остеокластоподобные клетки находились в процессе активной резорбции подлежащей кости, но не было определено, участвовали ли эти клетки также в процессе деградации мембран [190]. В научной литературе обоснована экспрессия костных регенераторных клеток при использовании мембран во время НКР в дополнение к селективно-изоляционной функции. С другой стороны, разные мембраны будут иметь разный потенциал для рекрутирования остеогенных клеток, и это может привести к разной степени костеобразования и восстановления основного дефекта.

На основании изложенных выше соображений можно сделать вывод: имеются данные, свидетельствующие о том, что НКР с костным трансплантатом/заменителем и без него является успешным методом лечения

увеличения или устранения костного дефекта альвеолярного гребня. Однако существуют сложные клинические ситуации и осложнения, которые требуют будущих разработок и модификаций мембран для НКР. Предполагается, что костно-пластические мембраны обладают костно-стимулирующим действием, а также совместимость с мягкими тканями, антибактериальными свойствами. Эволюция костно-пластических мембран для НКР была в направлении барьерной функции, при этом не дополнялся биологический компонент. С другой стороны, большая часть экспериментальных данных свидетельствует о том, что различные модификации физико-химических и механических свойств мембран могут способствовать регенерации кости. К сожалению, многие мембраны были коммерциализированы для клинического использования, но до сих пор отсутствуют надлежащие характеристики материалов. Несмотря на большое количество исследований, посвященных роли проницаемости и пористости мембраны, существуют противоречивые результаты в отношении пористости мембраны (от субмикронного до макромасштаба). Эта фундаментальная проблема связана с инвазией мягко-тканых клеток, что нарушает образование костной ткани. Были предоставлены экспериментальные доказательства активной роли костно-пластической мембраны, как не только барьера, но и биоактивного остеокондуктивного элемента. Основные клинические показания для лечения методикой НКР были описаны и продемонстрированы в научной литературе [31, 36, 43, 75, 91, 92, 177, 194]. Резорбция альвеолярной костной ткани ставит под угрозу функциональные и эстетические результаты имплантации. После потери зубов, вначале происходит резорбция альвеолярного отростка в горизонтальном направлении, в течение первых 6 месяцев, и позже в вертикальном направлении [69, 183]. Существует несколько стратегий для увеличения объема альвеолярного гребня и подлежащей кости: НКР, винирная пластика, дистракционный остеогенез, расщепление гребня, аутотрансплантация [76]. Степень потери костной массы и конфигурация костных дефектов определяет показания к применяемому методу и прогноз костно-пластической операции [130]. Несмотря на высокую выживаемость имплантатов, установленных в новообразованную кость [107], некоторые методы не

имеют долгосрочных клинических результатов, описанных в научной литературе [36]. Кроме того, было указано, что костная пластика по-прежнему затруднительна при вертикальных костных дефектах [57, 113]. НКР является успешной, хорошо описанной [201] и широко используемой [105] процедурой для лечения альвеолярных костных дефектов в сочетании с имплантацией. В систематическом обзоре AGHALOO и др. (2007) сообщается о 95% приживаемости имплантатов после увеличения альвеолярного гребня [36].

В настоящее время НКР подразумевает использование различных типов мембран (резорбируемых и нерезорбируемых) в сочетании с различными материалами для увеличения костного объема [139]. Выбор материалов во многом зависит от размера и геометрии костного дефекта. В научной литературе предложены различные классификации по выбору материалов для различных типов дефектов при методике НКР [43].

Клинические исследования показывают, что НКР предсказуемая и эффективная для увеличения объема костной ткани при горизонтальных дефектах и в большинстве клинических ситуаций это может быть достигнуто с помощью либо нерезорбируемых или резорбируемых мембран [207]. Резорбируемые мембраны считаются удобными для оператора [148]. Однако, несмотря на это, существуют недостатки, о которых было сказано в научной литературе [34]. Несмотря на хорошие биологические свойства, механические свойства, такие как сохранение нужной формы, а также иммобилизация дефекта относятся больше к нерезорбируемым мембранам, в частности к титановым сеткам [202].

Осложнения связанные с нерезорбируемыми мембранами в основном были связаны с травмой со стороны мягких тканей [61, 141]. Вероятным объяснением этого осложнения было напряжение мягких тканей в сочетании с недостатком кровоснабжения. Однако точные механизмы воздействия на мембрану до конца не изучены [178]. В случае использования резорбируемых мембран, часто отмечалось спонтанное заживление раны, так как данный тип мембран деградирует в тканях, что не приводит к хронической травме окружающих мягких тканей [68].

Хотя горизонтальное увеличение костного объема при дефектах гребня более предсказуемо, в сравнении с вертикальным при использовании резорбируемых мембран, применение нерезорбируемых костно-пластических мембран при НКР позволяет добиться в некоторых клинических случаях вертикального объема [66, 158, 210]. В нескольких клинических исследованиях удачно использовалась армированная ПТФЭ мембрана для увеличения вертикального костного объема [189, 198, 209]. Несмотря на то, что нерассасывающиеся мембраны более актуальны при вертикальных дефектах костного объема, недавние клинические исследования показали хорошие результаты при применении резорбируемых мембран [78, 147]. Одним из основных недостатков нерезорбируемых мембран – прорезывание через мягкие ткани [131]. Это, в частности, чаще встречается в сочетании с вертикальным увеличением гребня. Для получения наиболее предсказуемого результата НКР, возможно использование мембраны с включением остеогенных факторов роста. Одним из таких методов является применение рекомбинантных факторов роста [106, 154]. Клиническое исследование показало, что добавление рекомбинантного тромбоцитарного фактора роста человека-BB (rhPDGF-BB) к графту с использованием резорбируемой костно-пластической мембраны положительно влияет на заживление мягких и твердых тканей через 1 год после установки дентальных имплантатов [39]. Однако, убедительных клинических данных о дополнительном применении факторов роста при НКР не хватает.

Концентраты тромбоцитов, включая богатую тромбоцитами плазму и богатый тромбоцитами фибрин были введены в качестве дополнительных инструментов для репаративной регенерации кости [144]. Центрифугированная плазма, обогащённая тромбоцитами, применялись как аутологичный каркас/мембрана для костно-пластических операций в челюстно-лицевой области [59, 79, 96, 147, 153]. Данную мембрану получают из собственной крови пациента, последняя состоит из тромбоцитарной и лейкоцитарной взвеси, которые ускоряют репарацию и регенерацию [71, 108, 147]. Предполагается, что богатый тромбоцитами фибрин является биоактивной мембраной для НКР, но есть лишь

несколько клинических исследований по этой теме [35, 144, 186, 197]. Kawase и др. (2015) продемонстрировали снижение скорости деградации богатой тромбоцитами фибриновой мембраны с помощью метода термокомпрессии [111]. На сегодняшний день использование богатых тромбоцитами фибриновых мембран менее хорошо задокументировано в научной литературе для НКР, чем для НТР.

В совокупности клинические исследования, метаанализы и систематические обзоры показывают успешные результаты при методике НКР костных дефектов альвеолярного гребня. Однако при некоторых клинических случаях не в достаточной мере удастся увеличить костный объем в силу различных сложностей со стороны геометрии дефекта. В большинстве клинических исследований нерассасывающиеся мембраны на основе тефлона/титановых сеток или коллагеновые мембраны оправдывают свое применения, несмотря на недостатки и положительные стороны, которые нивелируются показаниями и противопоказаниями использования. Химические свойства различных костно-пластических мембран

Мембраны для НКР изготавливаются с использованием различных материалов. На сегодняшний день к данным материалам относятся синтетические и природные полимеры, металлы и неорганические соединения.

Синтетические полимеры: ПТФЭ является первым синтетическим полимером для НКР; данный материал считается одним из самых биотолерантных, стабильных полимеров в биологической системе. ПТФЭ не биodeградирует, а также не иммуногенен [208]. Тем не менее, сообщение с полостью рта р-ПТЭ приводит к миграции микроорганизмов и бактериальную контаминацию, которая может привести к осложнениям со стороны костного-дефекта и наращиваемой кости. [88]. Также существуют мембраны из алифатических полиэфиров, к ним относятся поли (молочная кислота) (PLA), поли (гликолевая кислота) (PGA), поли(ε-капролактон) (PCL), поли (гидроксивалериановая кислота), поли(гидроксимасляная кислота) и их сополимеры [167, 176]. Положительная сторона полимерных мембран – это их регулируемая биodeградация и способность доставлять лекарственные средства [45, 212]. Однако деградация таких мембран может вызывать сильную

воспалительную реакцию, приводящую к резорбции новообразованной костной ткани [101, 151,]. Отсутствие механической жесткости и стабильности может быть в некоторых клинических случаях существенным недостатком. Высокая скорость биodeградации алифатических полиэфиров снижает время барьерной функции и ее способность сохранять геометрию дефекта, что может привести нежелательным последствиям со стороны новообразованной кости. Исследования показали успешное использование мембран на основе полиэстера для сохранения и/или НКР [123, 142]. На самом деле скорость резорбции этих тип мембран во многом зависит от типа используемых полимеров. Например, для PCL характерна более высокая гидрофобность и более низкая растворимость в воде, чем PLA или PGA. Кроме того, мембраны на основе сополимеров. Данная идея была направлена на изменение физических и химических свойств, например, время биodeградации [86]. Например, коммерческий продукт под названием *Vivosorb (Polyganics, Гронинген, Нидерланды)*, состоящий из поли (DL-лактид-е-капролактона), использовался для НКР из-за его низкой скорости деградации и способности сохранять геометрию дефекта [99].

Натуральные полимеры: Мембраны на основе коллагена наиболее часто используемые природные мембраны для НКР. Коллагеновые мембраны обладают большим количеством положительных качеств и одно из них – коллаген является основным компонентом соединительной ткани и играет важную роль в структурной поддержке и связи между клетками и межклеточным матриксом [205]. Коллаген выполняет большое количество функций, которые делают этот материал, интересным для применения в НКР. Хотя сравнительные клинические результаты между коллагеновыми мембранами и нерезорбируемыми мембранами было продемонстрировано в научной литературе, было показано, что коллагеновые мембраны приводят к более быстрой регенерации [97]. Однако, одни из отрицательных качеств коллагеновых мембран является их недостаточная жесткость и тем самым их применение предпочтительнее при горизонтальных дефектах альвеолярного гребня [73, 133]. В настоящее время многие виды коллагеновых мембран коммерчески доступны для НКР.

Коллагеновые мембраны получают из различных тканей крупного рогатого скота и свиньи, и их степень биодegradации зависит от животного, из которого она сделана [52]. Время биодegradации в тканях коллагеновой матрицы не всегда совпадает с необходимой. Различные методы физического/химического сшивания используются для улучшения механических свойств коллагеновых мембран и замедляют их дegradацию [104, 165,]. Эти методы включают ультрафиолетовое (УФ) облучение и обработку химическими растворами, такими как генипин (Gp), глутаровый альдегид и гидрохлорид 1-этил-3-(3-диметиламинопропил) карбодиимида (EDC) [168].

Хотя химическое сшивание привело к улучшению стабильности коллагена, остатки химических веществ (например, амиды или альдегиды) вызывают сильное воспаление в месте имплантации [166, 179, 182]. Следовательно, предсказуемость использования коллагеновой мембраны зависит не только от происхождения материала, но и от методом подготовки и обработки (децеллюляризация, стерилизация и метод кросслинкинга). Природные соединения, такие как Gp и D-рибоза, были предложены в качестве безопасных, нетоксичных, неиммуногенных сшивающих агентов для придания коллагеновой мембране высокой механической прочности и низкой скорости дegradации [50, 82, 182, 214,].

Мембраны на основе коллагена также возможно получить из людей. Бесклеточный дермальный матрикс (БДМ) представляет собой кожу человека после удаления эпидермиса и всех клеток дермы. Было показано, что структура коллагена и эластина внеклеточного матрикса (ВКМ), а также эндогенные факторы роста сохраняются в БДМ после децеллюляризации [48, 80, 199]. Биомеханические исследования показали, что БДМ обладает лучшей прочностью и жесткостью, чем клеточная дермальная мембрана [48]. Кроме того, БДМ применяется в клинических случаях с консервацией лунки, а также при лечении периимплантитов на стадии ремиссии. [81, 135, 149].

Другие виды коллагеновых мембран были получены из перикарда человека и твердой мозговой оболочки [152, 196]. Были также попытки использовать мембраны амниона человека для изготовления биосовместимых мембран с

использованием методов децеллюляризации и стерилизации [89, 129]. Лиофилизированная многослойная амниотическая оболочка сохраняет структуру и механические свойства ВКМ амниона и имеет хорошую гибкость. Было высказано предположение, что данная мембрана способствует росту костной ткани, в то же время ограничивая инвазию фиброзной ткани [129].

Хитозан — еще один полимер природного происхождения, используемый для изготовления мембран НКР. Этот материал сделан из сополимеров глюкозамина (β -1,4-связанный 2-амино-2-дезоксид-D-глюкоза) и N-ацетилглюкозамин (2-ацетиамидо-2-дезоксид-D-глюкоза), и может быть получен путем частичного деацетилирования хитина. Последний материал находится в панцирях ракообразных (например, креветок и крабов) и играет роль аналогично коллагену у высших животных (PILLAI S 2009). Хитозан обладает важными свойствами, в том числе биосовместимость, биоразлагаемость, низкая иммуногенность и бактериостатический эффект. Скорость деградации хитозановых мембран зависит от их молекулярной массы и способе изготовления. Как и коллаген, хитозан может быть сшит с использованием глутарового альдегида и Gr. Однако из-за токсичности глутарового альдегида и высокой стоимости Gr, ионная сшивка с использованием натрия Триполифосфата (TRP) была предложена в качестве альтернативного метода сшивки [138].

Также для НКР применяются альгинатные мембраны. Альгинат представляет собой биосовместимый анионный полимер, который может быть получен из бурых водорослей и достигает сходной структуры с внеклеточным матриксом при сшивании с гидрогелем [121]. Хотя есть научные данные, что мембраны на основе как хитозана, так и альгината способствуют регенерации кости в экспериментальных образцах [100, 103, 137, 188, 204, 213,], нет данных, описывающих клинические результаты.

Металлы: титан широко используется в стоматологии, черепно-челюстно-лицевой хирургии и ортопедии [206]. Он обладает свойствами биосовместимости, высокой прочностью и жесткостью, малой плотностью и весом, способностью выдерживать высокие температуры, стойкость к коррозии [110]. Использование

титана для НКР было вдохновлено успешным результатом использования титановой сетки для реконструкции челюстно-лицевых дефектов [124]. Несколько исследований показали, что использование титановой сетки отдельно или с костным графтом является эффективным методом для локального увеличения альвеолярного гребня до или одновременно с установкой дентального имплантата [58, 90, 134, 67]. Микроперфорированные титановые мембраны также были введены и использованы при увеличении костного объема в периимплантных тканях [83, 136, 199]. Сходства и различия в биосовместимости и характеристиках тканей между технически чистым титаном и титановыми сплавами очевидны и были рассмотрены [173]. В нескольких исследованиях сравнивалась биосовместимость титана с другими мембранными материалами. Имеются экспериментальные данные, которые показывают, что титан вызывает менее стойкое воспаление, чем ПТФЭ [163]. Кроме того, кобальт-хромовые (CoCr) сплавы также были предложены для НКР. Однако известно, что сплав менее биосовместим, чем титан и титановые сплавы, он имеет превосходные механические свойства (например, жесткость и ударная вязкость). Потенциал использования сплава CoCr для НКР было оценено в недавнем исследовании на животных, однако отсутствуют клинические результаты исследований. Результаты показывают, что размещение мембраны из CoCr в области дефекта большеберцовой кости кролика обеспечивает достаточно объема кости [73].

Неорганические материалы: Сульфат кальция (CaSO_4) является одним из тех немногих неорганических соединений, которые использовались для изготовления основной массы мембран для НКР [72, 94, 150]. Это биосовместимый, остеокондуктивный и биорезорбируемый материал. Встречается в природе и может также производиться различными синтетическими методами. Мембраны на основе CaSO_4 изготавливаются путем гидратации порошка полугидрата CaS (Plaster of Paris), чтобы образовалась паста, которую можно формовать и закреплять на жестком материале с помощью относительно стабильных и менее резорбируемых кристаллов (COURI CJ 2002).

Кроме того, мембрана на основе гидроксиапатита (ГА) также была предложена для НКР. Гидроксиапатит – это кальций-фосфатный материал, наиболее широко используемый для репаративной регенерации костной ткани из-за его сходства с нативной костью, биосовместимости и остеокондуктивности. Кроме того, ГК менее резорбируем, чем многие другие препараты на основе кальция и фосфатов. Хотя ГА считается относительно хрупким материалом, он продемонстрировал адекватные механические свойства, позволяющие мембране выдерживать статическое давление со стороны мягких тканей и тем самым сохранять геометрию дефекта для регенерации кости [40]. Мембраны с включением гидроксиапатита были способствуют функциональной активности стромальных клеток и остеобластоподобных клеток *in vitro* [42, 125, 161] и индуцируют образование костей *in vivo* [195], в сочетании с нерассасывающимися и резорбируемыми мембранами. Используемый порошок ГК для приготовления чистой керамической мембраны или других типов мембран также сочетались с биоактивными ионами, включая стронций [116, 93], серебро [127] и цинка [63], чтобы усилить их биологическую активность, эффективность в естественных условиях.

Другие керамические материалы, такие как бета-трикальций фосфат (b-TCP), были включены в резорбируемые мембраны и продемонстрировали проостеогенные свойства *in vitro* и *in vivo* [175]. Более того, добавление наночастиц биоактивного стекла к биорезорбируемым мембранам повышает метаболическую активность и минерализацию клеток *in vitro* [120, 185]. Обнаружено усиление регенерации кости при использовании коллагеновой мембраны с биоактивным стеклом в сравнении с нативной коллагеновой мембраной [98], тогда как ограниченный остеопромоторный эффект был продемонстрирован с резорбируемыми композитными мембранами из полиэтиленоксида сополимера терефталата и полибутилентерефталата (*Polyactive 70/30, IsoTis, Билтховен, Нидерланды*) в сочетании с биоактивным стеклом № 13-93 (*Abmin Technologies, Турку, Финляндия*) [156].

Предыдущие исследования показали, что при клиническом применении НКР, пространственная опора и геометрия костного дефекта играют важную роль в послеоперационном периоде, в сравнении с клеточно-селективной изоляцией [95]. Если костному регенерату в области дефекта не хватает поддержки, она может сместиться под действием местных факторов, что приведет к коллапсу микрососудистого русла. С этой целью резонно использование жестких каркасных мембран, которые не уступают по биосовместимости резорбируемым коллагеновым мембранам. Однако, хотя традиционные барьерные мембраны (например, рассасывающаяся коллагеновая мембрана, мембрана из р-ПТФЭ) обладают свойством клеточно-селективной изоляции, они являются относительно мягкими и трудно обеспечивают адекватную поддержку [122]. Следовательно, когда традиционные «мягкие» барьерные мембраны накладываются на большие костные дефекты, им трудно поддерживать подходящую и стабильную геометрию дефекта для регенерации кости [157]. Когда альвеолярная кость имеет серьезные вертикальные или горизонтальные дефекты, многие клинические исследования показывают, что титановая сетка демонстрирует превосходные механические свойства во время клинического применения [145, 192].

1.3. Современные методы направленной костной регенерации.

С 1980-х годов прототипирование или трехмерная печать превратилась в революционный производственный процесс с присущими ему возможностями для быстрого изготовления предметов любой формы для использования в медицинской сфере [2, 3]. На раннем этапе трехмерная печать активно использовалась в ортопедии. Позже метод трехмерной печати активно начал использоваться в других отраслях медицины, в частности в стоматологии.

Один из методов 3Д печати является метод селективного лазерного плавления (СЛП), который представляет собой интересный метод для изготовления стоматологических изделий в различных направлениях [20, 54]. СЛП облегчает работу с микроструктурой. Таким образом, использование трехмерной печати методом СЛП является одним из основных методов, который можно использовать

для изготовления индивидуализированных титановых каркасных мембран (ИТКМ). Трёхмерная печать позволяет придать будущей пластине необходимую форму. Также, данный вид пластин позволяет хирургу избежать или по крайней мере снизить вероятность сформировать более «жесткую» геометрию пластины, с острыми краями, что приведет к снижению послеоперационного прорезывания мембраны и осложнений.

В работе Sumida и др. [171] сравнились клинические результаты НКР при помощи методов компьютерного проектирования титановой сетки и классического метода. Автор показал, что индивидуализация титановой сетки позволяет добиться более желаемого результата, нежели применение обычных фабричных титановых сеток, которые индивидуализируют непосредственно во время операции.

Коммерческие мембраны из титановой сетки выполнены в виде плоских пластин [61], которые необходимо во время операции припасовывать под форму дефекта кости в полости рта [86]. Адаптация формы [46,156] каркасной мембраны занимает значительную долю операционного времени. Необходимо соблюдать определённые принципы, связанные с фиксацией мембраны. Края мембраны должны плотно прилегать к костной ткани по краям костного дефекта, мембрана должна повторять геометрию костного дефекта. Зачастую бывает очень трудно добиться необходимой высоты альвеолярного гребня при использовании фабричных титановых мембран из-за неточного пространственного расположения мембраны.

Авторами (Sumida T. 2015; Cuschi A. 2017; Ciocca L. 2018) было предложено, используя CAD-CAM технологии изготовить индивидуализированную титановую мембрану для того, чтобы устройство было спланировано и изготовлено до операции, с точным позиционированием к дефекту челюсти, точной адаптацией и присущей ей стабильностью.

Пластины после печати могут иметь толщину 0,5 мм, которая может быть уменьшена до окончательной толщины 0,3 мм. Во многих исследованиях сообщалось об обнадеживающих результатах при использовании титановых сеток различных конструкций: средний размер увеличения объема кости колебался от 3,9 мм до 6,5 мм (Ciocca L 2018). По данным Cuschi A [67] при использовании

индивидуализированной пластины объем увеличенного альвеолярного гребня составил 4,5 мм, а частота осложнений заживления составила 10%, в то время как хирургические осложнения составили 30%. Потенциальными недостатками индивидуальных сеток могут быть: затраты на проектирование и прототипирование устройства, а также сложность адаптации к изменениям дефекта при различных обстоятельствах [13]. Тем не менее, учитывая все недостатки, связанные с хирургической методикой, данная методика является основной, которая позволяет достичь желаемого результата объема костной ткани по высоте.

Подводя итоги, нужно отметить, что индивидуализированные титановые мембраны представляют собой последние инновации в области костной пластики (НКР). Виртуальное планирование барьерных титановых мембран позволяет создавать различные конструкции в соответствии с костным дефектом пациента, в зависимости от конкретного клинического случая или предпочтений врача.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Настоящая диссертационная работа состояла из экспериментальных и клинических этапов (Рисунок 1). Экспериментальный этап включал лабораторные, *in vitro* и *in vivo* исследования. Из порошка титанового сплава ВТ-6 были изготовлены титановые пластины – прототипы будущих ИТКМ, двумя методами 3D печати: прямым лазерным сплавлением металлов и электронно-лучевым плавлением металлов. После 3D печати изучали их структурные и прочностные характеристики. Далее исследовали биосовместимость образцов. По окончании экспериментального исследования, нами была выбрана одна из технологий 3D печати для изготовления ИТКМ. На клиническом этапе нашей работы мы разработали методику планирования и производства ИТКМ для НКР в области костных дефектов АЧНЧ.



Рисунок 1- Дизайн исследования

Проведено лечение пациентов с частичной потерей зубов и дефектами альвеолярной кости методом НКР с применением разработанных ИТКМ, полученные результаты сравнивали с ретроспективными данными проведенных операций НКР с применением других каркасных мембран (стандартная титановая сетка и мембраны из сшитого коллагена «Lamina») в качестве сравнения.

2.1. Материалы и методы экспериментального исследования

2.1.1. 3D печать титановых пластин

Для экспериментального исследования были изготовлены 30 пластин по технологии от англ. Direct Metal Laser Melting- прямого лазерного сплавления металлов (ПЛСМ), и 30 пластин по технологии от англ. Electron Beam Melting- электронно-лучевая плавка (ЭЛП). Все изделия были выполнены в виде плоских пластин размером 30×10×1 мм. Производство локализуется в компании ООО "АБ Универсал" (Россия, г. Москва, под руководством начальника Дувидзона В.Г.) Регистрационное удостоверение на медицинское изделие № РЗН 2019/9494, сертификационный номер порошка титанового сплава ВТ-6 № 1428R16).

3D-печать пластин по технологии ПЛСМ выполнялась на лазерной установке ULS-125/180(Россия). Использовали мелкодисперсный порошок титанового сплава Grade 5 (Ti-6Al-4V, Российский аналог ВТ-6). Частицы порошка имели сферическую форму с диаметром 20-40 микрон, благодаря чему порошок обладал высокой сыпучестью и равномерно распределялся для заполнения рабочего объема установки. Рабочая камера была заполнена аргоном, чтобы избежать окисления и возгорания порошка. Особое внимание выделяли на структуру технологических поддержек, т.к. от них зависит теплоотвод, т.е. выравнивание тепловых полей в изготавливаемом изделии и тем самым уменьшаются в нём внутренние напряжения. Порошок наносился слой за слоем в камере построения. Сплавление частичек порошка происходило лучом лазера.

3D печать пластин по технологии ЭЛП проводилась на аппарате Arcam Q20 Plus(Швеция). Использовали порошок титанового сплава Grade 5 (Ti-6Al-4V,

Российский аналог ВТ-6) размер частиц порошка 90-100 микрон. В рабочей камере установки обеспечивался вакуум. Порошок наносится слой за слоем в камере построения. Сплавление частичек порошка происходило электронно-лучевой пушкой. После изготовления прототипов каркасных мембран, проводили сравнительный анализ микроструктуры и механических свойств.

Исследования морфологии поверхности, элементный состав и исследование биосовместимости титановых пластин проводили в Северо-Кавказском федеральном университете СКФУ (г. Ставрополь). Ультразвуковое исследование и исследование механической прочности титановых пластин проводились в Институте биохимической физики им. Н. М. Эмануэля (ИБХФ РАН) (г. Москва). Изучение структуры костей вокруг имплантированных пластин проведено на базе межкафедральной научно-образовательной лаборатории экспериментальной иммуноморфологии, иммунопатологии и иммунобиотехнологии Медико-биологического факультета СКФУ (г. Ставрополь).

2.1.2. Исследование морфологии поверхности титановых пластин

Исследование морфологии поверхности образцов проводилось с помощью сканирующего электронного микроскопа (*Tescan Mira 3 LMH*) при величине ускоряющего напряжения 10 кВ в режиме регистрации вторичных электронов.

2.1.3. Ультразвуковое исследование титановых пластин

Ультразвуковым методом исследовалась макроструктура поверхности образцов. Лабораторный сканирующий импульсный акустический микроскоп (СИАМ-2018, ИБХФ РАН с собственным программным обеспечением) применялся в режиме на отражение. Номинальная частота ультразвукового излучателя соответствовала 100 МГц, угловая апертура линзы была равна 11°. В качестве иммерсии применялась дистиллированная вода. Диаметр фокального пятна пучка, которым производилось сканирование, соответствовал ~50 мкм, перемещение осуществлялось с шагом 15 мкм. Профиль поверхностного рельефа оценивался по изображениям поперечного сечения (В-сканам) с погрешностью равной длине волны зондирующего звука в воде ± 15 мкм.

2.1.4. Электронная микроскопия поверхности и исследование элементного состава титановых пластин

Элементный анализ образцов был выполнен с помощью системы *AZtecEnergy Standard / X-max 20*, установленной на электронном микроскопе (*Tescan Mira 3LMH*) при величине ускоряющего напряжения 20 кВ и рабочем расстоянии 15 мм. Для обработки результатов использовалось программное обеспечение *AZtec*. Исследование проводилось при увеличении 1к× и 3к×.

2.1.5. Исследование механической прочности титановых пластин

Механические свойства образцов изучались на универсальной испытательной машине (*Instron 5965*), оснащённой датчиком нагрузки ± 5000 Н. Образцы испытывались в режиме трехточечного изгиба с постоянной скоростью нагружения 1 мм/мин. Расстояние между опорами составляло 10 мм. В исходном состоянии образцы нагружались усилием 1 Н. Испытания проходили при температуре $23 \pm 2^\circ\text{C}$ и относительной влажности $50 \pm 5\%$. Предел прочности σ в случае разрушения образца и соответствующая ему деформация разрушения ε определялись по деформационной кривой; модуль упругости E определялся по максимальному наклону этой кривой.

2.1.6. Исследование биосовместимости титановых пластин *in vitro*

In vitro исследования биосовместимости проводились на мезенхимальных стволовых клетках (МСК) культуре жировой ткани крысы. Клетки культивировали в питательной среде (DMEM, *Sigma*) с добавлением 10% фетальной телячьей сыворотки (FBS, *Gibco*) в культуральных флаконах площадью 25 см² (*Thermo Scientific*) при температуре 37°C и содержании CO₂ – 5%. Смена среды осуществлялась каждые 3-4 дня. После достижения 80-90% конfluenceности монослоя клетки отделяли с помощью 0,25% раствора трипсина (*БиолоТ*) и подсчитывали с помощью автоматического счетчика клеток (*Luna-FL, Logos Biosystems*). В эксперименте использовались клетки на 3-ем пассаже.

Исследуемые образцы помещали в 24-луночный планшет. В каждую лунку планшета (*Corning*) с образцами вносили суспензию МСК в объёме 0,8 мл с

содержанием клеток - $2 \cdot 10^4$. Для сравнения оценивали рост клеток на гладких дисках из фрезерованного титана ВТ-6. Планшет инкубировали в течение 7 суток.

Пролиферативную активность клеток определяли с помощью набора EZ4U (Biomedica) и модификации теста МТТ (тест МТТ для определения метаболической активности пролиферирующих клеток). В эксперименте оценивалась метаболическая активность клеток, коррелирующая с количеством живых клеток. Образец каждого типа переносили после инкубации в другой 24-луночный планшет объемом 0,8 мл и свежей средой DMEM. Затем к каждой лунке добавляли 80 мкл активированного раствора EZ4U и инкубировали при 37°C и 5% CO₂ в течение 3,5 часов, после чего образцы извлекали и измеряли оптическое поглощение оставшегося раствора многофункциональным фотометром-имиджером (Cytation1, BioTek) при длине волны 450 нм и референсной длине волны 620 нм. Результатом измерений получали значение оптической плотности относительно контроля в процентах. На каждый образец использовали по 4 лунки.

2.1.7. *In vivo* исследования экспериментальных животных

Для оценки взаимодействия титановых мембран с костным регенератом и каркасно-изолирующую функцию в *in vivo* экспериментальных исследованиях воспроизводили операции направленной костной регенерации с титановыми пластинами, прототипов будущих ИТКМ. Проводили в виварии опытной станции Всероссийского научно-исследовательского института овцеводства и козоводства, г. Ставрополь. В *in vivo* эксперименте участвовали 8 половозрелых овец Северо-Кавказской мясошерстной породы в возрасте от 1,5 до 2 лет с полностью сформированным скелетом. Масса тела животных составляла 35-40 кг. Овец содержали в вольерах на обычном пищевом рационе. При проведении экспериментальных исследований с участием животных соблюдались требования нормативно-технических документов, регламентирующих проведение исследований с участием животных: Приказ МЗ СССР №755 от 12.08.1977 «О мерах по дальнейшему совершенствованию организационных форм работы с использованием экспериментальных животных», «Правила проведения работ с использованием

экспериментальных животных» и «Европейская конвенция по защите животных», изложенная в Директиве Европейского сообщества (86/609/ЕС) и одобрены Локальным Этическим комитетом ФГБОУ ВО СГМУ МЗ РФ протокол № 87 от 22.01.2020г.. Все манипуляции выполняли под общей анестезией. За сутки перед операцией животных не кормили, оставляя свободный доступ к воде. За 15 минут до манипуляции вводили раствор Трамадола с концентрацией 5% в дозе 2мг/кг. Затем проводили внутривенную премедикацию: раствор Атропина сульфата 0,1% - 0,05 мг/кг, раствор Анальгина 50% - 0,5 мл/10кг, раствор Димедрола 1% - 0,5 мл/10кг, Цефтриаксон 500 мг/10кг. Общая анестезия осуществлялась методом внутримышечного введения Телазола из расчета 0,03 мг/кг. Эффект Телазола достигался через 5-7 минут и длился около 30 минут, обеспечивая достаточную глубину наркоза. В проекции тела нижней челюсти после бритья шерсти проводили антисептическую обработку 70% этиловым спиртом. Саму операцию проводили под местной анестезией препаратом Sol. Ultracaini D-S 4% 2 мл. В проекции тела нижней челюсти проводили линейный разрез длиной 8,0 см. Отслаивали слизисто-надкостничный лоскут с помощью распатора, скелетировали тело нижней челюсти и проводили декортикацию кости, размерами в соответствии титановыми мембранами, глубина декортикации составляла 3мм. Пространство заполняли костной смесью (аутокость: ксеногенный костный гидроксиапатит соотношение 1:1) (Рисунок 2). На титановых пластинах диаметр перфорационных отверстий составлял 1.0 мм. Пластины фиксировали к костным дефектам титановыми микровинтами (*Конмет, Россия*) диаметром 1.5 мм длиной 8мм (Рисунок 3). После манипуляции послойно зашивали надкостницу и в последствии кожу. Забор пластины с фрагментом прилежащей кости производили через 6 месяцев. Образцы направляли на микротомографическое исследование.

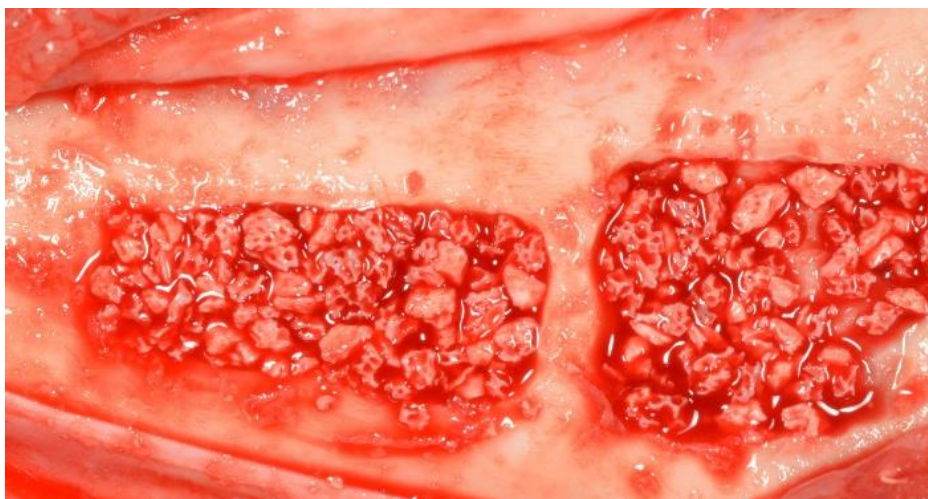


Рисунок 2 Костный дефект заполнен костной смесью аутокость: ксеногенный костный гидроксипатит в соотношении 1:1

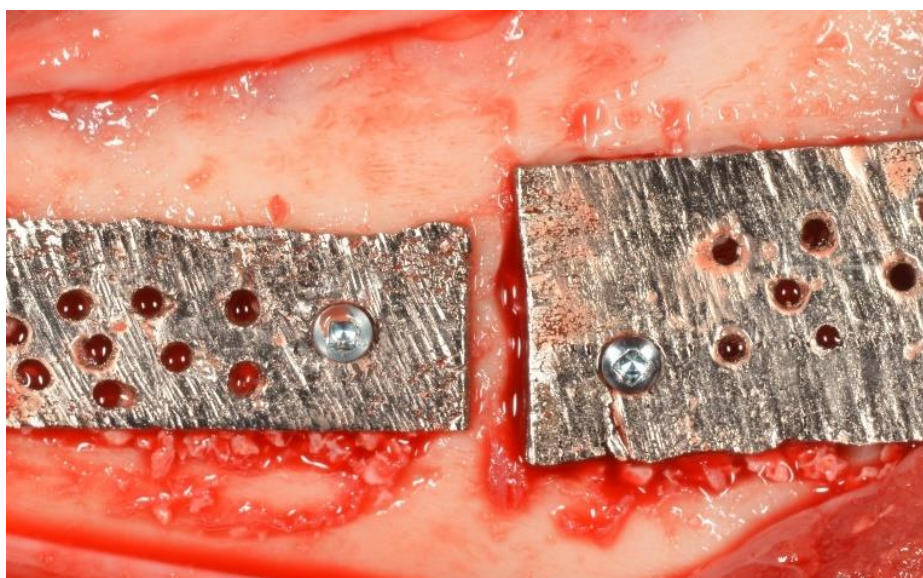


Рисунок 3 Титановые пластины зафиксированы к костным дефектам

2.1.8. Микротомографическое исследование остеоинтеграции

Микротомографическое исследование процессов остеоинтеграции титановых пластин и изучение структуры костей вокруг имплантатов выполнялось на базе межкафедральной научно-образовательной лаборатории экспериментальной иммуноморфологии, иммунопатологии и иммунобиотехнологии Медико-биологического факультета СКФУ. Для исследований применялся рентгеновский компьютерный микротомограф Skyscan 1176 (*Bruker*). Параметры сканирования были следующие: напряжение на

рентгеновской трубке - 90 кВ, сила тока в рентгеновской трубке - 270 мкА, толщина медного фильтра - 0,1 мм, размер пикселя на изображении - 17,74 мкм, томографический режим с углом поворота 360° и шагом 0,2°, усреднение по кадрам - 4. Послойные изображения объемной структуры реконструировали в программе Nrecon 1.7.4.2 (*Bruker-microCT*) с установками: smoothing - 2, ring reduction - 20, beam hardening - 41, CS to Image Conversion – от -0,001 до 0,08. Постобработка, детализация и анализ полученных послойных изображений выполнялась в программах DataViewer 1.5.6.2 и CT-analyser 1.18.4.0 (*Bruker-microCT*). Область интереса для оценки микротомографии определялась как степень минерализации костной ткани, а также площадь их контакта с регенератом.

В главе 3, в разделе «Результаты экспериментальных исследований» проводили сравнительный анализ различных свойств прототипов каркасных мембран, изготовленных методом 3D-печати по технологии ПЛСМ и ЭЛП из порошка титанового сплава Ti-6Al-4V-Grade 5 (Российский аналог ВТ-6).

2.2. Материалы и методы клинического исследования, критерии распределения пациентов на группы

2.2.1. Общая структура клинического исследования

Работа состояла из двух частей: ретроспективного анализа данных и собственных клинических исследований. Задачей ретроспективного исследования было определение возможностей и анализ осложнений наиболее распространённых методов направленной костной регенерации: с использованием плотной коллагеновой мембраны «Lamina» и титановой сетки. Мы оценивали результаты лечения 50 пациентов, (возраст 29-64) на кафедре челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии РУДН в период с 2017 по 2021 года. В картотеке кафедры челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии были выбраны истории болезни пациентов, которым проводилась объёмная реконструкция 3-стеночных (внутрикостный дефект, где отсутствуют три стенки классификация по Полупан П.В. и др.) (Рисунок 4, 5) внутрикостных дефектов АЧНЧ в области жевательных зубов методам НКР с использованием двух видов

мембран: плотной коллагеновой мембраны «Lamina» (Osteobiol, Италия) и титановой каркасной сетки (Jeil Medical Corporation, Южная Корея, диаметр ячейки 1,5 мм). Были проанализированы компьютерные томограммы и фотопротоколы операций отобранных пациентов до и после реконструкции (Рисунок 6). В критерии сравнения входили такие параметры как: начальная высота кости от вершины альвеолярного гребня до нижнечелюстного канала и исходная ширина, полученная высота и ширина кости (через 6 месяцев после проведенной операций). Также оценивалось количество ранних осложнений (в среднем за месяц после операции) в виде расхождения швов, экспозиции каркасной мембраны, нагноение регенерата.

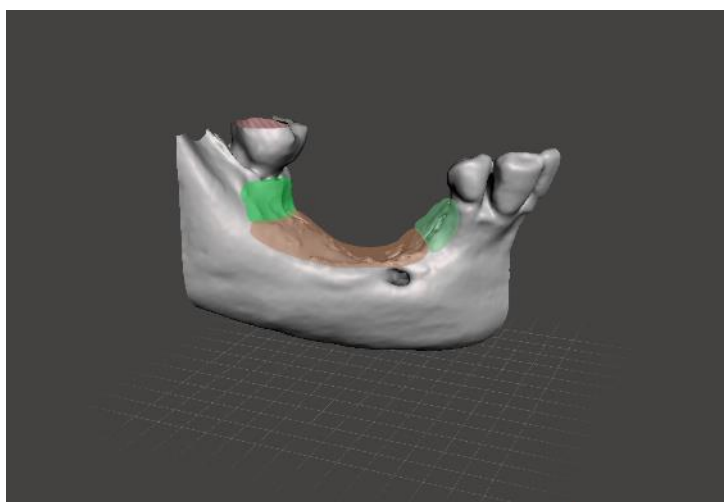


Рисунок 4 -Схема внутрикостного 3-стеночного дефекта (отсутствуют 3 стенки) нижней челюсти.

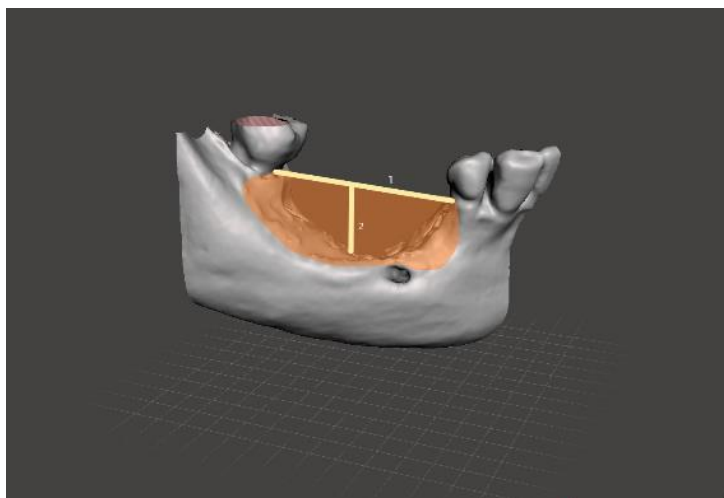


Рисунок 5 -Схема уровня реконструкции АЧНЧ: 1- уровень восстановления костной ткани, 2-максимальная высота реконструкции



Рисунок 6 – Анализ КТ пациентов до и после операций НКР с использованием плотной мембраны по типу «Lamina» А - до операции НКР, Б - после операции НКР через 6 месяцев

Далее на основе полученных данных был обоснован и составлен алгоритм дальнейшего собственного клинического исследования.

В группу собственно клинического исследования были включены 50 пациентов (возраст 36-56) с частичной потерей зубов на нижней челюсти и атрофией АЧНЧ (K08.1, K08.2) в области жевательных зубов и внутрикостным 3-стеночным костным дефектом. В 3-й группе (25 человек) пациентам проводили реконструкцию АЧНЧ по протоколу с общепринятой последовательностью: костная пластика с применением ИТКМ, дентальная имплантация (56 дентальных имплантатов ИРИС(Россия)), пластика мягких тканей вокруг имплантатов с формированием кератинизированной десны. Во 4-й клинической группе – хирургическое лечение проводили по модифицированному хирургическому протоколу, а именно: перед проведением костной пластики всем пациентам 2-й группы проводили мягко-тканную пластику (МТП) для создания кератинизированной десны. Через 2 месяца проводили НКР с ИТКМ (Рисунок 7). Такой подход был выбран для снижения рисков послеоперационных осложнений в виде расхождения швов и инфицирования регенерата.



Рисунок 7 – Схема этапов реконструкции АЧНЧ у пациентов 2 клинической группы

Далее через 6 месяцев проводилось удаление ИТКМ и дентальная имплантация (68 дентальных имплантатов ИРИС(Россия)); через 6 месяцев проводили временное и постоянное рациональное протезирование на дентальных имплантатах.

Таким образом на основе ретроспективных данных мы сформировали две группы сравнения: 1-ая группа (Lamina), 2-ая группа (Титановая сетка). Клинически исследуемые группы: 3-ая группа (НКР АЧНЧ с использованием ИТКМ без проведения предварительной МТП), 4-ая группа (МТП с последующей НКР АЧНЧ с использованием ИТКМ). Данные группы были сформированы для того, чтобы сравнить результаты разработанного нами метода с наиболее часто используемыми в клинической практике традиционными подходами. Данные представлены в Таблице 1.

Таблица 1 – количество пациентов и их распределение по полу и возрасту в ретроспективной и основных исследуемых группах.

	Ретроспективное исследование		Клиническое исследование	
	1 группа Lamina	2 группа Титановая сетка	3 группа ИТКМ без МТП	4 группа ИТКМ с МТП
Мужчины 29-60 лет	14	16	17	16
Женщины 36-64 лет	11	9	8	9
всего	25	25	25	25

Все пациенты были оперированы в амбулаторных условиях. Все костнопластические операции проводились под внутривенной медикаментозной седацией и премедикацией под контролем врача анестезиолога-реаниматолога, а также под местной анестезией артикаинсодержащими препаратами.

2.2.2. Общеклинические методы исследования

Предоперационные консультации пациентов по поводу планирования операции НКР начинали с **осмотра**: при **внешнем осмотре** обращали внимание на конфигурацию лица и цвет кожных покровов. **При опросе**, уточнялись причины и сроки потери зубов в области планируемого вмешательства. Выясняли зависимость пациентов от вредных привычек (алкоголь, курение, наркотические препараты), так как данные факторы могли повлиять на исход операции. В исследование не брали пациентов, курящих более 10 сигарет в день. Так же в настоящую работы мы не включали пациентов со следующими сопутствующими заболеваниями: любая онкологическая патология, пациенты, находящиеся на антикоагулянтной терапии, пациенты с некомпенсированными заболеваниями сердечно-сосудистой, эндокринной и иммунной систем: ишемическая болезнь сердца, ревматоидный артрит, диабет, остеопороз, или применение стероидных и нестероидных препаратов.

При обследовании **полости рта** пациентов, обращали внимание на цвет и увлажненность слизистой оболочки полости рта, в области предполагаемого операционного вмешательства, определяли ширину прикреплённой кератинизированной десны, степень атрофии костной ткани альвеолярного гребня, в области отсутствующих зубов, протяженность дефекта. **Пальпаторно**, на месте предполагаемого вмешательства, определяли выраженность подслизистого слоя и рельеф альвеолярного гребня, а визуально определяли глубину преддверия полости рта на данном участке. На основании проведенных объективных исследований складывалась общая оценка гигиены полости рта и необходимость ее в санации.

Всех пациентов в обязательном порядке направляли на **общий анализ крови** (RW, ВИЧ, Hbs, уровень глюкозы в крови, свертываемость). По результатам

анализов был определен уровень глюкозы в крови, исключена ВИЧ- инфекция, сифилис, маркеры гепатита В, С. Анализ крови являлся «тестом» уровня здоровья пациента. На основании полученных данных о состоянии здоровья пациентов проводили дифференцирование относительных и абсолютных противопоказаний к операции НКР.

2.2.3. Методы рентгенологического обследования

Конусно-лучевая компьютерная томография (КЛКТ) назначалась всем пациентам на этапе планирования НКР. КЛКТ исследование проводили на аппарате Owandy I-Max TOUCH 3D в разрешении 8 x Ø 15 см., чтобы охватить обе челюсти, включая суставные головки височно-нижнечелюстного сустава. Основными задачами КЛКТ были следующие: 1) определение уровня горизонтальной резорбции костной ткани в области планируемой операции НКР. Убыль костной ткани определяли по костным пикам ограничивающим дефект (Рисунок 8) 2) определение расстояния от вершины альвеолярного гребня до нижнечелюстного канала в области костного дефекта 3) определение ширины альвеолярной кости в области костного дефекта (особое внимание обращается на поднутрения альвеолярной кости).

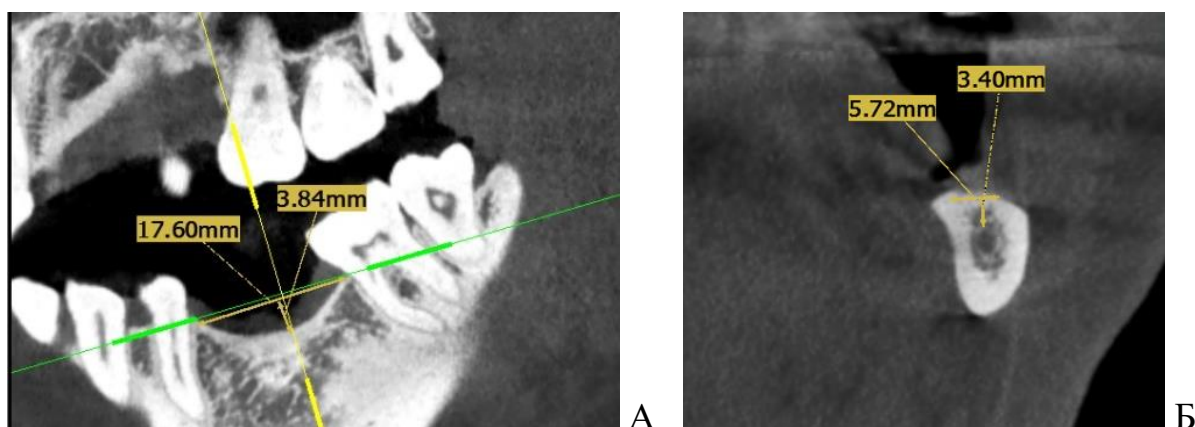


Рисунок 8 – А-Определение убыли костной ткани по костным пикам, ограничивающих дефект, Б- расстояние от вершины альвеолярного гребня до нижнечелюстного канала

2.2.4. Методика моделирования и изготовления индивидуальных титановых мембран

Для виртуального планирования костной реконструкции получили стереолитографические модели челюсти (от англ. Stereolithography-STL). Для этого после проведения КЛКТ-исследования полученные DICOM-файлы обрабатывали в программе ViSurgery (Россия), где получали 3D модели челюстей с дефектом.

Далее в программной среде Exocad (Германия) моделировали объём костной реконструкции, восстановили контур десны в соответствующей области челюсти и проектировали будущую ортопедическую конструкцию (Рисунок 9). С учетом предполагаемой ортопедической конструкции определяли необходимое количество дентальных имплантатов и их правильное расположение (Рисунок 10). Далее, учитывая количество дентальных имплантатов, анатомические особенности челюсти пациента: место выхода ментального нерва, проекция нижнечелюстного канала, поднутрения с язычной стороны на нижней челюсти, моделировали индивидуальную мембрану с выделением мест будущего размещения фиксирующих винтов. Уровень костной реконструкции определяли по пришеечному уровню кости зубов, ограничивающих дефект или по пришеечному уровню кости дистально расположенного зуба (Рисунок 11).

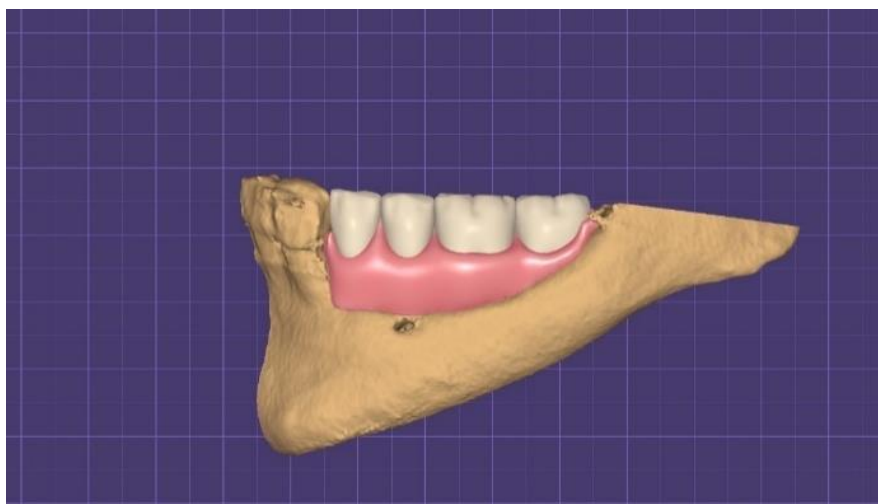


Рисунок 9 – 3D модель нижней челюсти с предполагаемой ортопедической конструкцией (розовым цветом отмечен контур десны)

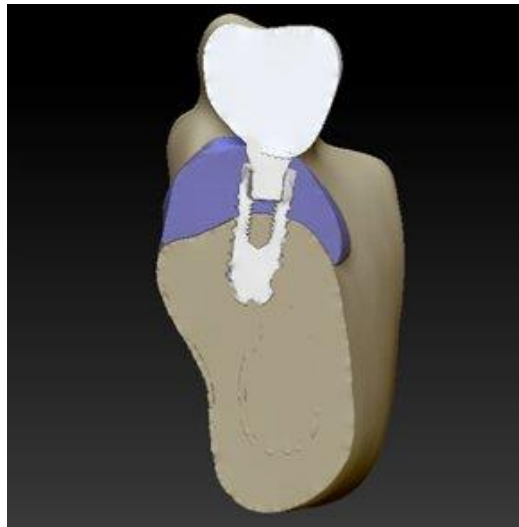


Рисунок 10 –Позиционирование дентального имплантата с учетом будущей ортопедической конструкции (синим цветом отмечен необходимый объем костной ткани)

Края мембраны моделировали максимально гладкими для снижения риска прорезывания мембраны. По центру мембраны моделировали продольную щель, прямоугольной формы с 2-3 перемычками, для последующего разделения мембраны на 2 части: вестибулярную, язычную и извлечения, также для внесения костной смеси по центру мембраны моделировали отверстия. Перфорационные отверстия на мембране моделировали диаметром 1.2 мм. 3D модель фрагмента (Рисунок 12,13) альвеолярной кости с дефектом и каркасную мембрану в естественных размерах печатали на 3D-принтере Picaso Designer X Pro S2 (Россия) методом послойного наплавления (FDM) (Рисунок 14). Для печати использовали прутки из полилактида (диаметр — 1,75 мм, температура плавления — 225°C, плотность — 1,08–1,2 кг/м², экологически чистый, не токсичен, производитель Московский завод FDPlast, Россия). Пластиковую каркасную мембрану припасовывали на пластмассовой модели челюсти и проверяли следующие критерии; точность прилегания мембраны к модели челюсти, расстояние от края мембраны до пришеечной области зуба, ограничивающий дефект составляет в среднем 1-1.5мм. Учитывая все недостатки на пластмассовых моделях изменения

вносили в проект каркасной мембраны, после чего её печатали непосредственно на 3D-принтере методом лазерного сплавления (Рисунок 15). После печати мембраны её обрабатывали, шлифовали, полировали и стерилизовали методом автоклавирования.

По данной методике моделирования и изготовления ИТКМ нами был получен патент на изобретение (№ 2789580).

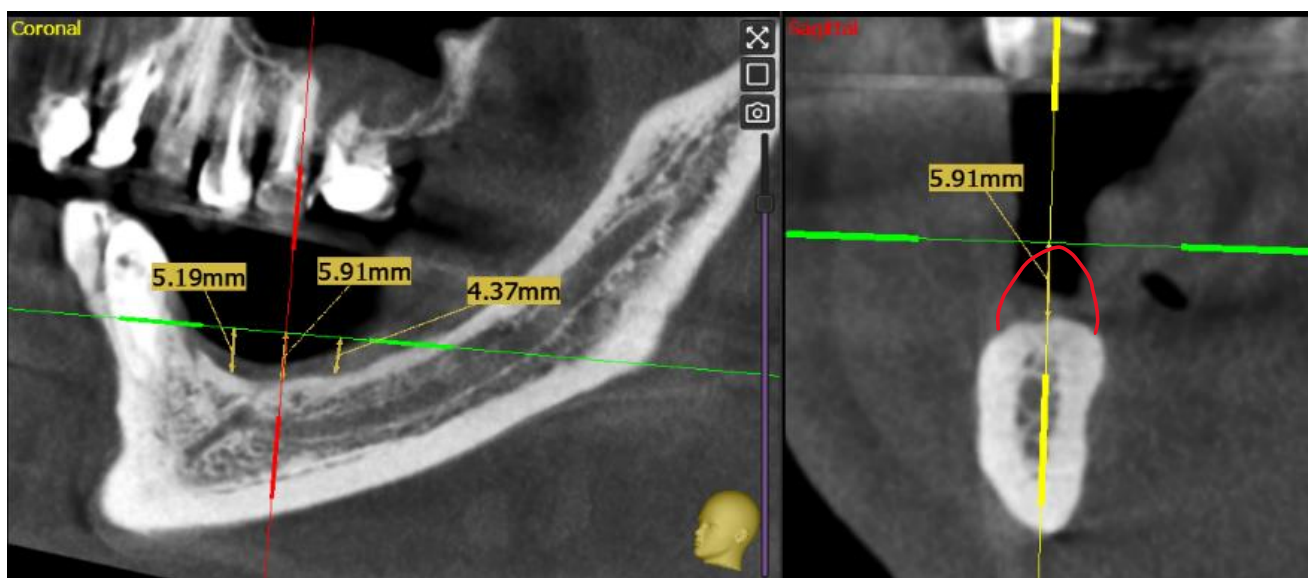


Рисунок 11 –Уровень костной реконструкции определяли по пришеечному уровню кости дистально расположенного зуба

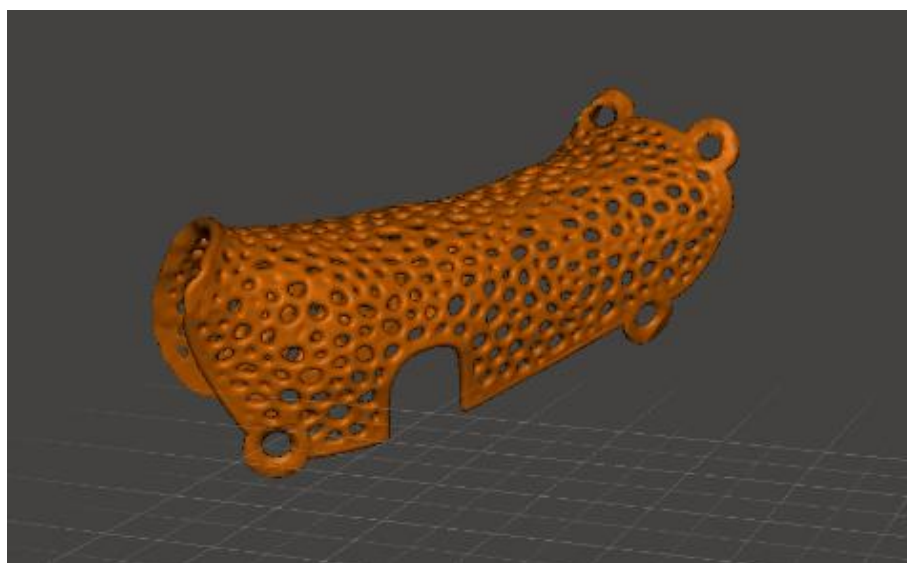


Рисунок 12 – 3D модель индивидуализированной мембраны

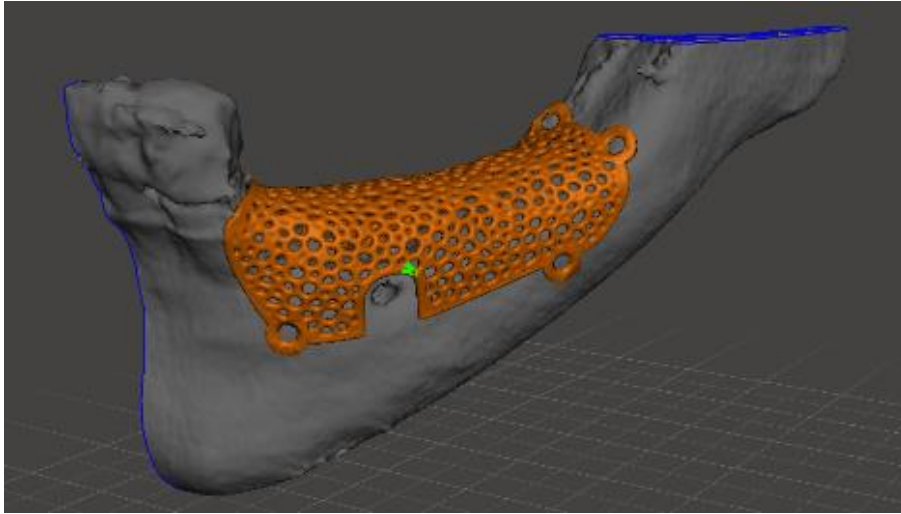


Рисунок 13 – 3D модель индивидуализированной мембраны на модели челюсти



Рисунок 14 –Пластиковая модель мембраны припасована на пластиковой модели челюсти



Рисунок 15 –Титановая каркасная мембрана припасована на пластиковой модели челюсти

2.2.5. Методы статистической обработки данных

У всех пациентов проводили анализ КЛКТ в области проведенной реконструкции. Для этого через 6 месяцев после операций НКР по результатам КЛКТ исследования у всех пациентов оценивали высоту образовавшегося костного регенерата. В области отсутствующих зубов оценивали исходные данные кости (высоту и ширину), выбирали данные определенной позиции зуба с наиболее высокими значениями резорбции, что в последующем сравнивали с полученными данными (полученная высота и полученная ширина) в результате костной пластики. Затем сравнивали медианы разницы высоты и ширины. После проведения дентальной имплантации во второй клинической группе оценивали выживаемость дентальных имплантов и пришеечную резорбцию через год после постоянного протезирования.

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 4.2.5 (разработчик - ООО "Статтех", Россия). Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95% доверительного интервала (95% ДИ). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1 – Q3). Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. 95% доверительные интервалы для процентных долей рассчитывались по методу Клоппера-Пирсона. Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью точного критерия Фишера (при значениях ожидаемого явления менее 10)

В качестве количественной меры эффекта при сравнении относительных показателей нами использовался показатель отношения шансов с 95% доверительным интервалом (ОШ; 95% ДИ). Сравнение двух групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, при условии равенства дисперсий выполнялось с помощью t-критерия Стьюдента. Сравнение

двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U-критерия Манна-Уитни. Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро-Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерия Колмогорова-Смирнова (при числе исследуемых более 50). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Результаты лабораторных исследований

Результаты электронной сканирующей микроскопии. Микрофотографии образцов титановых пластин, изготовленных методом ЭЛП и ЛС при различном увеличении представлены на Рис. 16. Анализ показывает, что поверхности исследуемых образцов, независимо от технологии послойного сплавления порошка ВТ-6, являются пористыми и состоят преимущественно из сферических образований с гладкой поверхностью. Для образцов, сформированных по технологии ПЛСМ, размер сферических образований варьируется от 10 до 150 мкм, на поверхности этих сфер наблюдаются трещины и мелкие частицы размером от 0,1 до 1 мкм (Рисунок 16 а, в). Образцы, полученные по технологии ЭЛП, содержат частицы размером от 30 до 120 мкм, при этом трещин на поверхности не наблюдается (Рисунок 16 б, г).

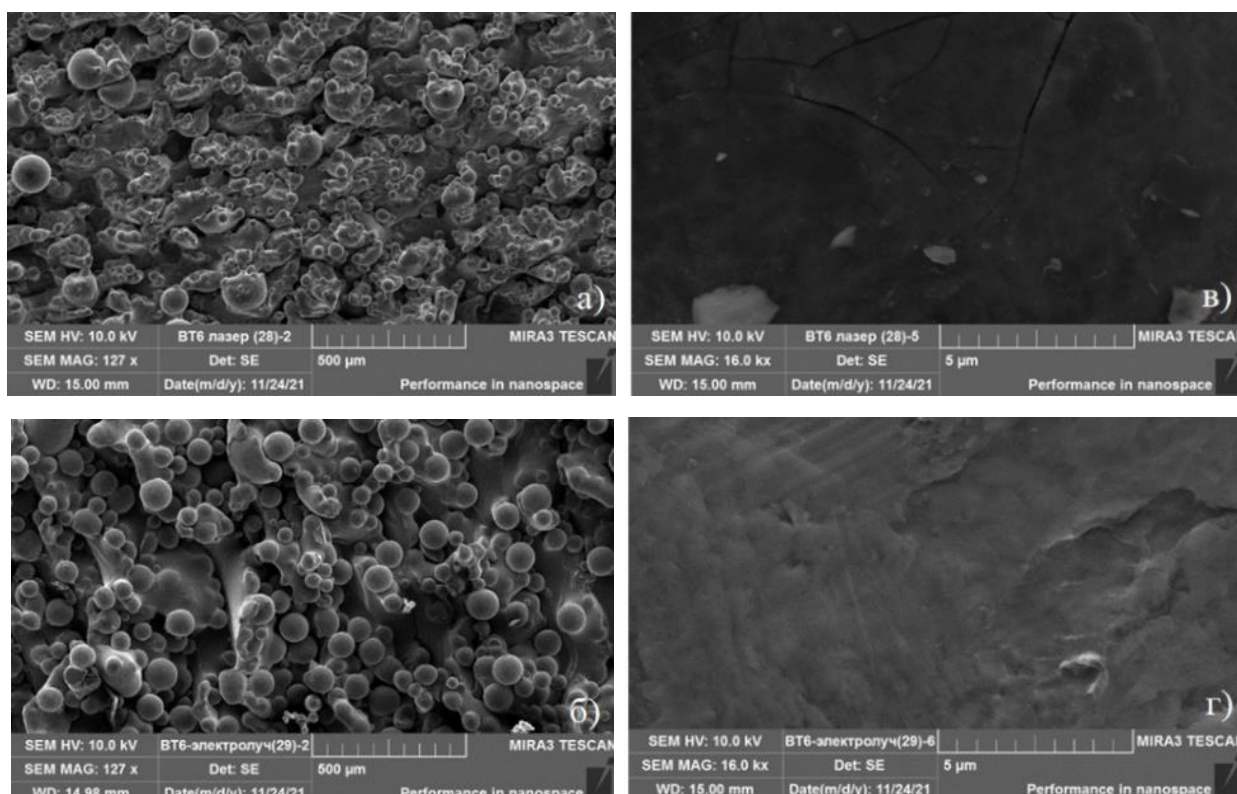


Рисунок 16 –Электронная сканирующая микроскопия пластин из титанового сплава, полученных по технологии: ПЛСМ – а) – увеличение в 127 раз; в) – увеличение в 16.000 раз; ЭЛП - б) – увеличение в 127 раз; г) – увеличение в 16.000 раз.

Исследования элементного состава поверхностного слоя образцов демонстрируют различия между технологиями ПЛСМ и ЭЛП. В случае ПЛСМ основным элементом являлся титан (Ti) – более 60 вес.%. Также были обнаружены ~ 1,5-3 вес.% углерода, ~ 2 вес.% азота, более 29 вес.% кислорода, ~ 2-3 вес.% алюминия и ~ 2 вес.% ванадия, а также следовые количества (менее 1 вес.%) натрия и кремния. Для поверхностного слоя образцов, изготовленных по технологии ЭЛП, преобладающим элементом также являлся титан – более 87 вес.%. Помимо этого было обнаружено ~ 1,5 вес.% углерода, ~ 5-6 вес.% алюминия и ~ 4 вес.% ванадия, следовое количество железа (1 вес.%). Карты распределения элементов в образцах ПЛСМ и ЭЛП представлены на (Рисунок 17). На изображениях видно, что в первом случае кремний и углерод имеют преимущественную локализацию, а все остальные элементы равномерно распределены по всей поверхности образца. Во втором случае все элементы распределены однородно по поверхности образца.

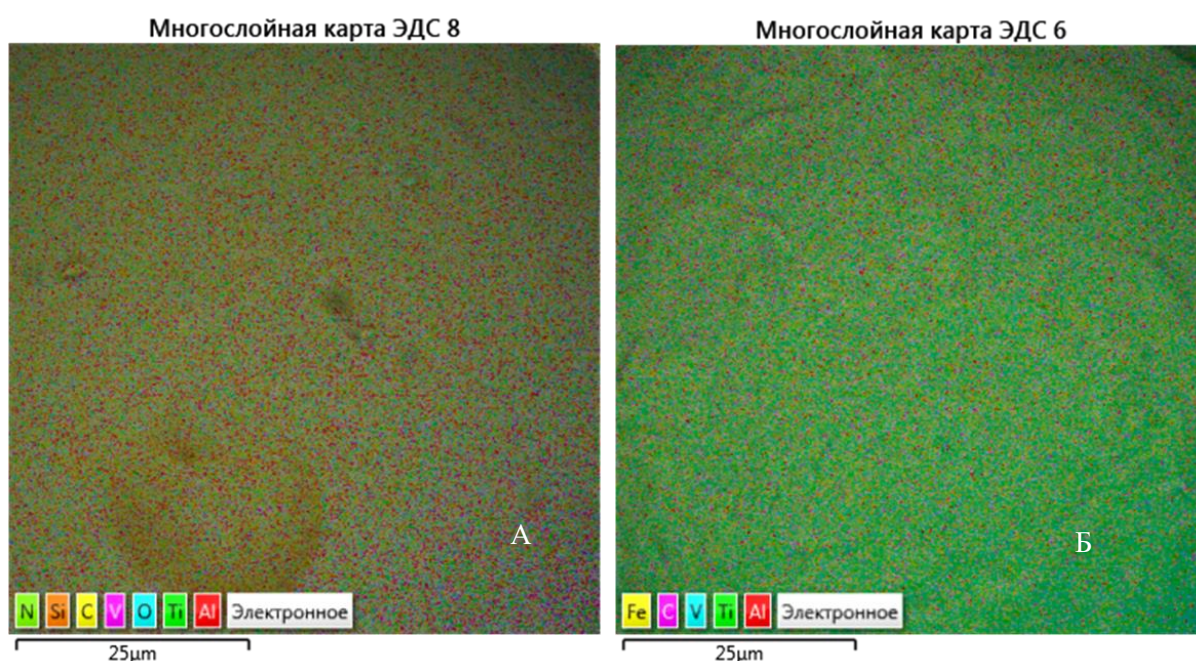


Рисунок 17 – Результаты EDS-спектроскопии - карта распределения элементов в образцах, изготовленных методом А-ПЛСМ и Б-ЭЛП

Результаты ультразвукового исследования. На рисунке 18 представлены акустические изображения структуры образцов каркасных мембран ПЛСМ и ЭЛП. На изображениях поверхности наблюдаются различия в рыхлости структуры: ПЛСМ структура титанового покрытия более плотная, компактная, возможно за

счет существенного меньшего размера частиц порошка, как показывает электронная микроскопия.

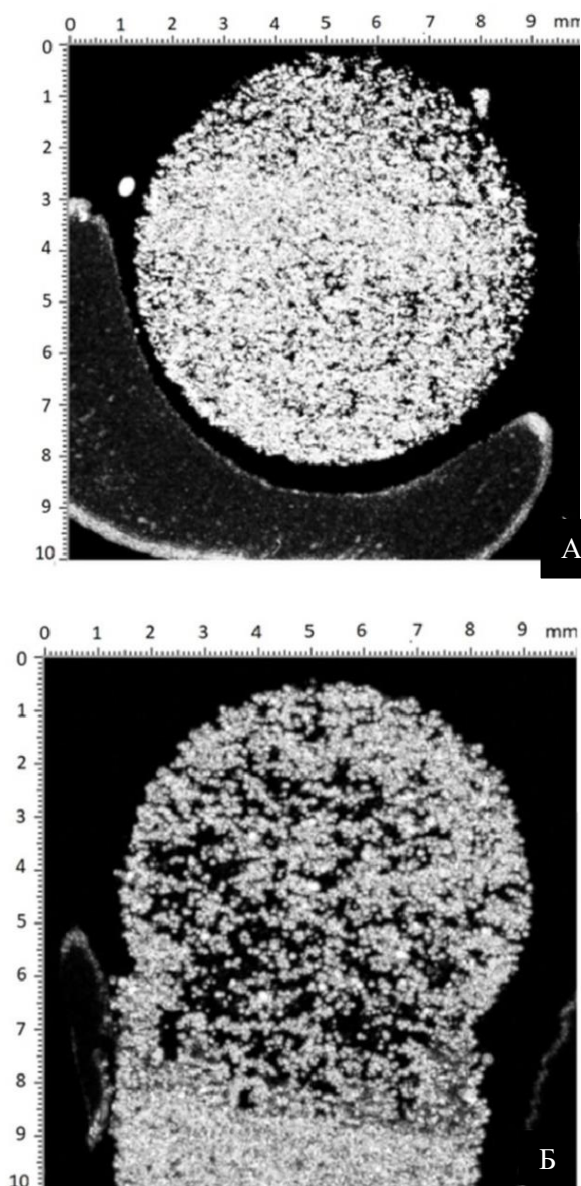


Рисунок 18 –Акустические изображения микроструктуры образцов из ВТ-6, полученных по технологиям А-ПЛСМ, Б-ЭЛП

Анализ поперечного сечения образцов позволяет определить глубину профиля поверхности и максимально возможную глубину ультразвуковой визуализации (эхогенность) образцов. Среднее расстояние между максимальными и минимальными точками рельефа, измеренное по 10 различным профилям поверхности образца диаметром 8 мм, составило 100 и 150 мкм для образцов, полученных по технологии ПЛСМ и ЭЛП, соответственно. Акустические

изображения поверхности (Рисунок 19) показывают различие в пористости материала. Образцы, выполненные по технологии ЭЛП, обладают более рыхлой структурой, благодаря этому ультразвуковое рассеяние на структурных элементах не является фатальным, что в свою очередь повышает видимость на большей глубине. Для более плотной структуры ПЛСМ-образцов характерна повышенная эхогенность ультразвука и меньшая глубина визуализации.

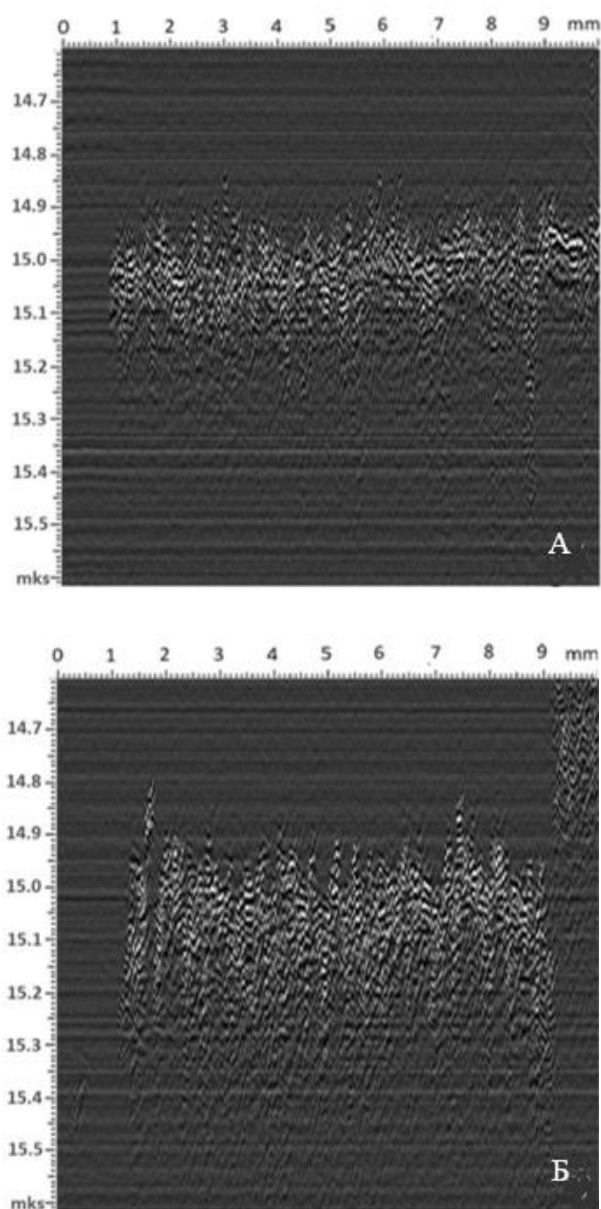


Рисунок 19 – Акустические изображения выполнены с пропиткой в водной иммерсии в течении часа (профиль рельефа поверхности) А-ПЛСМ, Б-ЭЛП

Прочностные свойства титановых образцов исследовались путем нагружения на трёхточечный изгиб, при этом определялась прочность, деформация разрушения, модуль упругости. Результаты измерений приведены в Таблице 2.

Таблица 2 – Геометрические и механические характеристики образцов, среднее значение по 5 образцам.

Технология формования	ПЛСМ	ЭЛП
Ширина, мм	$8,20 \pm 0,18$	$8,40 \pm 0,10$
Толщина, мм	$1,15 \pm 0,04$	$1,05 \pm 0,03$
Расстояние между опорами L , мм	10,00	10,00
Прочность σ , МПа	$2180 \pm 20,7$	$1500 \pm 26,1$
Деформация разрушения ε , %	$10,6 \pm 0,1$	$10 \pm 0,2$
Модуль упругости E , МПа	53449 ± 200	$25632,6 \pm 125$

Для измерений были выбраны протяженные гладкие участки кривой нагружения, чтобы по возможности исключить влияние проскальзывания образцов в зажимах испытательной машины. Как видно, из полученных данных, значения модуля упругости и прочности имеют существенное различие для образцов, выполненных по разным технологиям. Модуль упругости и прочность для титановых пластин, полученных методом ПЛСМ, оказалась существенно выше.

Результаты *in vitro* исследования

Значительное, статистически значимое увеличение пролиферативной активности отмечалось у клеток, культивированных на образцах, изготовленных методом ПЛСМ и составило $171,28 \pm 22,43\%$ ($t = 2,792$, $p < 0,05$). У образцов, выполненных методом ЭЛП показатель составил $94,26 \pm 19,89\%$). Однако, данное значение пролиферативной активности статистически достоверно не отличалось от контрольной группы ($100,00 \pm 12,195\%$).

3.2. Результаты *in vivo* исследования

На Рисунке 20 представлены результаты исследования компьютерной микротомографии участка кости исследуемого животного после проведенного НКР с пластинами из титана (ВТ-6), изготовленных методом ЭЛП и ПЛСМ.

На сагиттальных изображениях всех 8 препаратов внутри небольших проникающих отверстий отмечается признаки оссификации. Трехмерные изображения, полученные с помощью микротомографии показали, что все исследуемые пробы в области дефектов не имели признаков воспалительной реакции. Степень минерализации костной ткани, а также площадь их контакта с регенератом в обеих исследуемых группах не показал статистически значимых различий. Также можно отметить поднадкостничное костеобразование на поверхности пластин обоих типов и их «зарастание» костью. Костно-имплантатный контакт титановых пластин, для ПЛПС 99,23 % и 98,0 % ЭЛП соответственно.

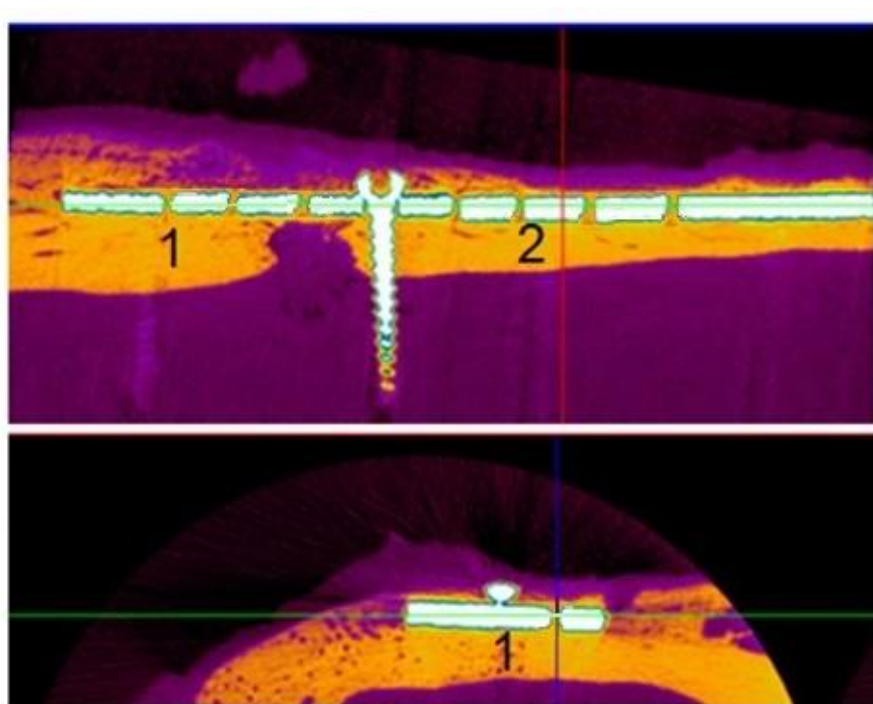


Рисунок 20 – Мультипланарная реформация томографического изображения имплантированной на поверхность кости овцы пластины из титана ВТ-6, полученной методом: 1 – ПЛСМ, 2–ЭЛП

ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

4.1. Результаты ретроспективного исследования

Согласно проанализированным записям в историях болезни, данным компьютерных томограмм и фотопротоколов операций на кафедре ЧЛХ и ХС РУДН проведено лечение 50 пациентов, которым было выполнено 50 операций по НКР в области жевательных зубов АЧНЧ. В зависимости от типа использованной мембраны, всех пациентов мы разделили на 2 группы: 1 группа: 25 пациентов, которым проводили операцию НКР с использованием сшитой коллагеновой мембраны по типу «Lamina», 2 группа: 25 пациентов, которым проводили операцию направленной костной регенерации с использованием титановых сеток.

Среди пациентов 1-й группы, в среднем через месяц, после операции были зафиксированы 3 случая осложнений в виде оголение мембраны. В течение месяца раны ввелись под антисептические повязки, после чего мембраны были удалены, раны заживали вторичным натяжением. У других пациентов из 1-й группы в раннем послеоперационном и отдаленном периоде (7 месяцев до проведения имплантации) осложнений не выявлено. Среди пациентов 2-й группы в раннем послеоперационном периоде (первый месяц после операции) зафиксированы 9 случаев осложнений, в виде расхождения швов и экспозиции мембраны, после удаления мембраны раны заживали вторичным натяжением. У других пациентов из 2-й группы в раннем послеоперационном и отдаленном периодах (7 месяцев до проведения имплантации) осложнений не выявлено. Для 1 группы («Lamina») Me (разность высоты) = 1,7, Me (разность ширины) = 3,83 соответственно. Максимально полученная высота с помощью «Lamina» - 3,0мм., максимально полученная ширина- 4.85мм (Таблица 3). Первичные осложнения составляли $n=3$ случая-12% (1 группа «Lamina»). (Таблица 4).

Таблица 3 - Описательная статистика количественных переменных для 1 группы («Lamina»)

Показатели	М ± SD / Me	95% ДИ / Q ₁ – Q ₃	n	min	max
Возраст, Ме	54,00	45,00 – 58,00	25	29,00	64,00
Разность высоты, Ме	1,70	1,10 – 2,19	25	1,00	3,0
Разность ширины, М ± SD	3,83 ± 0,60	3,59 – 4,08	25	2,15	4,85

Таблица 4 - Описательная статистика категориальных переменных для 1 группы («Lamina»)

Показатели	Категории	Абс.	%	95% ДИ
Пол	Женщины	11	44,0	24,4 – 65,1
	Мужчины	14	56,0	34,9 – 75,6
Тип мембраны	Lamina	25	100,0	86,3 – 100,0
Полученные осложнения	Первичное заживление раны	22	88,0	68,8 – 97,5
	Вторичное заживление раны	3	12,0	2,5 – 31,2

Для 2 группы (Титановые сетки) Ме (разность высоты) = 3,5, Ме (разность ширины) = 2,91 соответственно. Максимально полученная высота с помощью Титановых сеток – 5,56мм, максимально полученная ширина- 4,9мм (Таблица 5). Первичные осложнения составляли n=9 случая-36% (2 группа «Титановые сетки»). (Таблица 6).

Таблица 5 - Описательная статистика количественных переменных для 2 группы (Титановые сетки)

Показатели	М ± SD / Ме	95% ДИ / Q ₁ – Q ₃	n	min	max
Возраст, Ме	48,00	44,00 – 52,00	25	39,00	57,00
Разность высоты, Ме	3,50	3,30 – 4,80	25	3,00	5,56
Разность ширины, М ± SD	2,91 ± 0,90	2,54 – 3,28	25	1,10	4,90

Таблица 6 - Описательная статистика категориальных переменных для 2 группы (Титановые сетки)

Показатели	Категории	Абс.	%	95% ДИ
Пол	Женщины	9	36,0	18,0 – 57,5
	Мужчины	16	64,0	42,5 – 82,0
Тип мембраны	Титановая сетка	25	100,0	86,3 – 100,0
Полученные осложнения	Первичное заживление раны	16	64,0	42,5 – 82,0
	Вторичное заживление раны	9	36,0	18,0 – 57,5

Для данных групп был выполнен анализ разницы полученной высоты и ширины костной ткани после операций НКР в зависимости от типа мембраны (Таблица 7).

Таблица 7 – Анализ разницы высоты и ширины костной ткани до и после операции НКР в зависимости от типа мембраны («Lamina» и Титановые сетки)

Показатели	Категории	Тип мембраны			p
		M ± SD / Me	95% ДИ / Q ₁ – Q ₃	n	
Разность высоты	Lamina	1,70	1,10 – 2,19	25	< 0,001*
	Титановая сетка	3,50	3,30 – 4,80	25	
Разность ширины	Lamina	3,83 ± 0,60	3,59 – 4,08	25	< 0,001*
	Титановая сетка	2,91 ± 0,90	2,54 – 3,28	25	

* – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)

В результате сопоставления разности высоты, разности ширины в зависимости от типа мембраны, были выявлены статистически значимые различия (p < 0,001, p < 0,001 соответственно) (используемые методы: U-критерий Манна–Уитни, t-критерий Стьюдента).

4.2. Результаты собственных клинических исследований

Проведено лечение 50 пациентов, которым выполнены операции НКР с использованием ИТКМ, из которых у 25 пациентам перед проведением НКР было выполнено 25 операций по МКП.

Пациентов 2 клинической группы разделили на 2 группы: 3- группа - 25 пациентов, которым проводили НКР с использованием ИТКМ; 4 - группа- 25 пациентов, которым перед проведением НКР с ИТКМ проводили МТП по типу апикально-смещенного лоскута.

У пациентов 3-й группы после проведения НКР в раннем послеоперационном периоде (в течении месяца) зарегистрировали 7 случаев осложнений, в виде расхождения швов и оголения мембраны. После удаления мембраны раны заживали вторичным натяжением. У пациентов 4-й группы после проведения МТП осложнений не наблюдали, после проведения НКР в раннем послеоперационном

периоде (в течении месяца) зарегистрировали 1 случай осложнения, в виде оголения мембраны. В течении месяца рана велась под антисептические повязки, после чего мембрана была удалена, костный регенерат был стабилен, и рана заживала вторичным натяжением. У других пациентов из 3-й и 4-й групп послеоперационный период протекал однотипно. В течении первых 3-4-х дней сохранялся отёк в области проводимого вмешательства, отёк полностью проходил к 7-му дню после операции. Швы снимали через две недели. В раннем послеоперационном и отдаленном периодах (срок наблюдения до 3х лет) осложнений не выявлено. Через 6 месяцев после операций НКР по результатам КЛКТ исследования у всех пациентов оценивали высоту и ширину образовавшегося костного регенерата. Полученные данные определенной позиции зуба (полученную высоту и полученную ширину), сравнивали с исходными данными. Для 3 группы («ИТКМ без МТП») Ме (разность высоты) = 4,9, Ме (разность ширины) = 2,9 соответственно. Максимально полученная высота с помощью ИТКМ (без проведения МТП) – 6,5мм, максимально полученная ширина- 4,85мм (Таблица 8). Первичные осложнения составляли n=7 случаев 28% (3 группа «ИТКМ без МТП») (Таблица 9). Для всех групп отдельного внимания заслуживали ситуации, где НКР проводилась в области премоляров и близости ментального отверстия. У пациентов в таком случае вследствие отёка мягких тканей возникало онемение нижней губы и подбородка. Для ускорения восстановления чувствительности мягких тканей через неделю после операции назначали витамины группы В («Мильгамма») и ингибитор холинэстеразы («Нейромидин»).

Таблица 8 - Описательная статистика количественных переменных для 3-группы (ИТКМ без МТП)

Показатели	$M \pm SD / Me$	95% ДИ / $Q_1 - Q_3$	n	min	max
Возраст , $M \pm SD$	$47,24 \pm 4,65$	45,32 – 49,16	25	36,00	56,00
Разность высоты, Me	4,90	3,50 – 6,10	25	2,00	6,50
Разность ширины, $M \pm SD$	$2,91 \pm 0,99$	2,50 – 3,32	25	0,30	4,58

Таблица 9 - Описательная статистика категориальных переменных для 3-группы (ИТКМ без МТП)

Показатели	Категории	Абс.	%	95% ДИ
Пол	Женщины	8	32,0	14,9 – 53,5
	Мужчины	17	68,0	46,5 – 85,1
Тип мембраны	ИТКМ без МТП	25	100,0	86,3 – 100,0
Полученные осложнения	Первичное заживление раны	18	72,0	50,6 – 87,9
	Вторичное заживление раны	7	28,0	12,1 – 49,4

Далее проводили сравнение двух групп (2 группы «Титановые сетки» и 3 группы «ИТКМ без МТП»). Для данных групп был выполнен анализ разницы полученной высоты и ширины костной ткани после операций НКР в зависимости от типа мембраны («Титановые сетки» и «ИТКМ без МТП») (Таблица 10).

Таблица 10 – Анализ разницы высоты и ширины костной ткани до и после операции НКР в зависимости от типа мембраны («ИТКМ без МТП» и «Титановые сетки»)

Показатели	Категории	Тип мембраны			p
		M ± SD / Me	95% ДИ / Q ₁ – Q ₃	n	
Разность высоты	ИТКМ без МТП	4,90	3,50 – 6,10	25	0,041*
	Титановая сетка	3,50	3,30 – 4,80	25	
Разность ширины	ИТКМ без МТП	2,91 ± 0,99	2,50 – 3,32	25	0,994
	Титановая сетка	2,91 ± 0,90	2,54 – 3,28	25	

* – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)

В соответствии с представленной таблицей при оценке разности высоты в зависимости от типа мембраны, были выявлены существенные различия (p = 0,041) (используемый метод: U-критерий Манна-Уитни). При сопоставлении разности ширины в зависимости от типа мембраны, не удалось выявить статистически значимых различий (p = 0,994) (используемый метод: t-критерий Стьюдента), это объясняется тем, что в данном случае при одинаковых условиях для получения необходимого объема костного регенерата по ширине титановые сетки и ИТКМ показали одинаковые результаты. Для 4 группы («ИТКМ с МТП») Me (разность высоты) = 4,9, Me (разность ширины) = 3,04 соответственно. Максимально полученная высота с помощью ИТКМ (с проведением МТП) – 6,7мм., максимально

полученная ширина- 4,85мм (Таблица 11). Первичные осложнения составляли n=1 случай 4% (4 группа «ИТКМ с МТП») (Таблица 12).

Таблица 11 - Описательная статистика количественных переменных для 4-группы (ИТКМ с МТП)

Показатели	М ± SD / Ме	95% ДИ / Q ₁ – Q ₃	n	min	max
Возраст , М ± SD	46,84 ± 4,26	45,08 – 48,60	25	36,00	54,00
Разность высоты, Ме	4,90	3,50 – 6,20	25	2,50	6,70
Разность ширины, М ± SD	3,04 ± 0,90	2,67 – 3,42	25	1,00	4,58

Таблица 12 - Описательная статистика категориальных переменных для 4-группы (ИТКМ с МТП)

Показатели	Категории	Абс.	%	95% ДИ
Пол	Женщины	9	36,0	18,0 – 57,5
	Мужчины	16	64,0	42,5 – 82,0
Тип мембраны	ИТКМ	25	100,0	86,3 – 100,0
Операция МТП	С МТП	25	100,0	86,3 – 100,0
Полученные осложнения	Первичное заживление раны	24	96,0	79,6 – 99,9
	Вторичное заживление раны	1	4,0	0,1 – 20,4

Сравнивая 3 группу («ИТКМ без МТП») и 4 группу («ИТКМ с МТП»), мы получили статистически значимые результаты по снижению количества ранних осложнений, в виде расхождения швов и оголении мембраны, 28% и 4% соответственно $p = 0,049$ (Таблица 13).

В результате сравнения заживления раны в зависимости от операции МТП, были выявлены существенные различия ($p = 0,049$) (используемый метод: Точный критерий Фишера).

Таблица 13 – Анализ заживления раны в зависимости от операции МТП

Показатель	Категории	Операция НКР		p
		без МТП	с МТП	
Заживление раны	Первичное заживление раны	18 (72,0)	24 (96,0)	0,049*
	Вторичное заживление раны	7 (28,0)	1 (4,0)	

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

Сравнительный анализ частоты осложнений в зависимости от метода лечения выявил статистическую значимость (ОШ = 0,107; 95% ДИ: 0,012 – 0,950, $p = 0,049$).

Пациентам 3-й и 4-й групп в общей сложности были установлены 124 дентальных имплантата (56 имплантатов в 3-й группе, 68 имплантатов в 4-й группе). При проведении 2-го хирургического этапа и установки формирователей десны в третьей группе у 1 пациента был удалён 1 имплантат из-за отсутствия остеоинтеграции, у другого пациента были удалены 2 имплантата через год после постоянного протезирования, из-за развившегося периимплантита. Таким образом общее количество утраченных имплантатов в 3-й группе составило 5.4%. В 4-й группе у одного пациента были удалены 2 имплантата, из которых один на этапе установки формирователя десны, второй через 6 месяцев после временного протезирования. Оба имплантата потеряли стабильность без выраженного воспаления. Общий процент утраченных имплантатов составил 4.03%. Успех дентальной имплантации через год после постоянного протезирования составил 95.9 %.

Уровень пришеечной резорбции в области дентальных имплантатов определяли на контрольном КЛКТ и внутриротовым рентгеновским снимкам спустя год после постоянного протезирования. Так как имплантаты при установке заглубляли на 1-1,5 мм относительно вершины альвеолярного гребня, через год после протезирования резорбции была минимальной или отсутствовала $0 \pm 0,4$ мм.

4.3. Клинические примеры, демонстрирующие протоколы разработанной методики направленной костной регенерации

Для демонстрации разработанной методики НКР приводим клинические примеры.

Клинический пример №1

На кафедру ХС и ЧЛХ обратился пациент Э. 1972г.р. (№ амбулаторной карты 18712) с жалобами на затрудненное пережевывание пищи, отсутствие зубов (Рисунок 21). Анамнез жизни пациента без особенностей, сопутствующие заболевания отсутствуют. Анамнез заболевания; в области отсутствующих зубов

ранее были установлены пластиночные имплантаты, которые в последующем были удалены. Объективно: конфигурация лица не изменена, регионарные лимфатические узлы не увеличены. При осмотре полости рта и анализе КЛКТ определяется отсутствие зубов 3.4,3.5,3.6,3.7, выраженная атрофия альвеолярного гребня в вертикальном направлении в области отсутствующих зубов 3.4,3.5,3.6,3.7. Ширина альвеолярного гребня в области отсутствующих зубов составила 8.13мм., расстояние до нижнечелюстного нерва 4.07мм (Рисунок 36). Ширина кератинизированная прикрепленная десна (КПД) в области предполагаемого оперативного вмешательства составляла менее 2 мм. DS: Частичная потеря зубов, осложненная атрофией альвеолярной кости (по МКБ - K08.1, K08.2)

Было принято решение первым этапом провести пластику мягких тканей в зоне дефекта для формирования кератинизированной прикрепленной десны с вестибулярной и оральной сторон. Через 2 месяца провести НКР с применением индивидуализированной титановой каркасной мембраны, через 6 месяцев - дентальную имплантацию. Через 6 месяцев – рациональное протезирование на дентальных имплантатах.

Протокол операции. Под инфльтрационной анестезией sol. Ultracaini 1:200000 1.7 ml произведен линейный разрез на глубину слизистой оболочки без затрагивания надкостницы по границе прикрепленной десны в области отсутствующих зубов 3.4,3.5,3.6,3.7 (Рисунок 22), отслоены два слизистых лоскута-вестибулярный и язычный (Рисунок 23). Отделены рубцы и мышечные волокна от надкостницы. Надкостница оставалась на альвеолярной части нижней челюсти. Вестибулярный лоскут был подшит к глубине раны, тем самым сформирован и обозначен уровень преддверья полости рта (Рисунок 24). Язычный лоскут был зафиксирован безударными пинами к глубине раны с язычной стороны. Далее получен свободный десневой трансплантат с неба (Рисунок 25). Свободный десневой трансплантат фиксирован к раневой поверхности компрессионными швами (Рисунок 26).



Рисунок 21 – Вид в полости рта. Исходная ситуация



Рисунок 22 – Линейный раз слизистой оболочки по вершине альвеолярного гребня

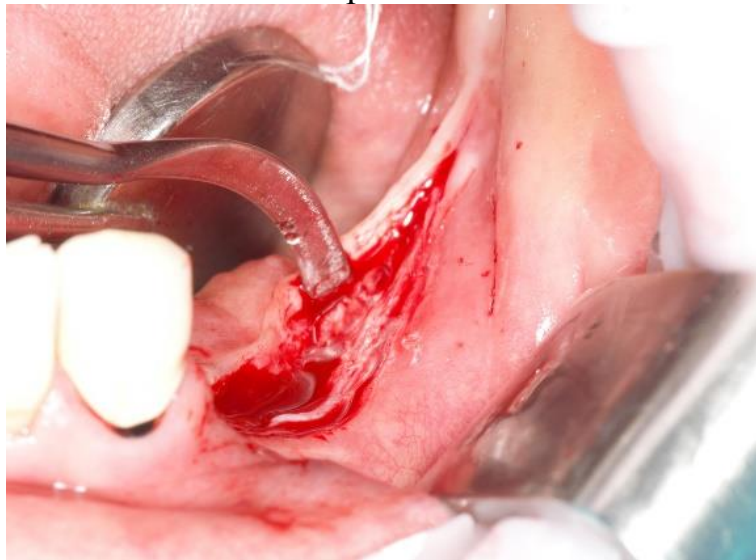


Рисунок 23 – Отслоение слизистой оболочки от надкостницы

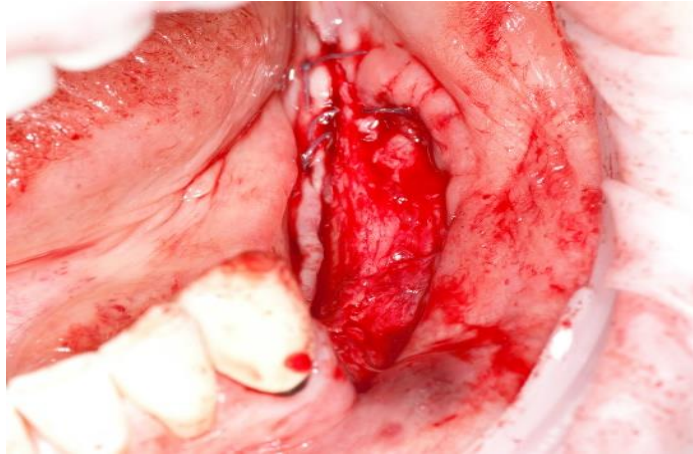


Рисунок 24 – Апикальное смещение язычного и вестибулярного лоскутов. Вестибулярный и язычный лоскуты подшиты к глубине раны

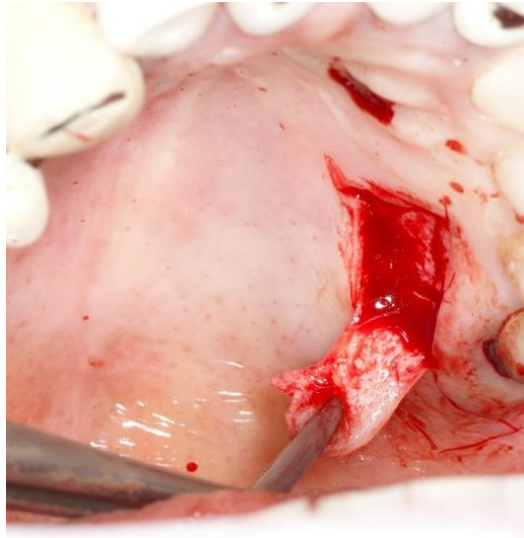


Рисунок 25 – Формирование свободного десневого трансплантата в области твёрдого нёба.

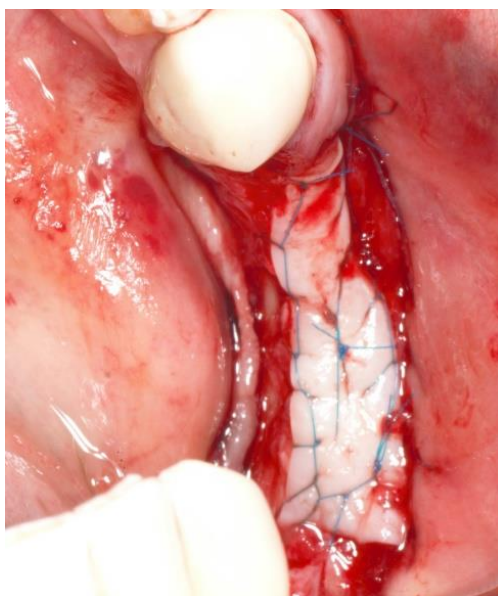


Рисунок 26 – Вид раны после ушивания свободного десневого трансплантата в реципиентной зоне

Планирование и изготовление ИТКМ проводилось по описанной выше методике «Методика моделирования и изготовления индивидуальных титановых мембран». Операция НКР проводили через два месяца после формирования КПД (Рисунок 27). Операция реконструкции АЧНЧ с использованием индивидуализированной титановой каркасной мембраны проводилась под местной сбалансированной анестезией. Под инфильтрационной анестезией sol. Ultracaini 1:100000 1.7 ml x3. произведен разрез по альвеолярному гребню в области отсутствующих зубов 3.4,3.5,3.6,3.7 (Рисунок 29), отслоен слизисто-надкостничный лоскут и скелетирована альвеолярная кость (Рисунок 29). С помощью фрезы толщиной 0.5 мм перфорировали кортикальный слой альвеолярной кости, что способствует реваскуляризации костного трансплантата. Для забора костной стружки из ветви нижней челюсти использовали скребок «Nu-Friedy» (США) (Рисунок 30). Простерилизованную титановую мембрану заполняли костной смесью, которая на 50% состояла из аутокости и на 50% ксеногенного костного гидроксиапатита (БИОПЛАСТ-ДЕНТ, “ВладМива”, Россия) (Рисунок 31). Затем индивидуальную титановую мембрану заполняли костной смесью (Рисунок 32) и припасовали в полости рта, далее с помощью понижающего наконечника (W&H WS-75 L G 20:1) и фиксирующих микровинтов диаметром 1.5 мм длиной 5мм (*Конмет, Россия*) мембрана была фиксирована к нижней челюсти (Рисунок 33). Рана наглухо ушита комбинацией П-образных и непрерывных швов Prolen 4.0, 5.0 (Рисунок 34). Заживление прошло первичным натяжением расхождения швов не произошло. Через 6 месяцев после проведенной направленной костной регенераций образованная костная ткань выполняла весь реконструированный объём, дефект костной ткани альвеолярной части полностью устранён (Рисунок 35,36).



Рисунок 27 – Вид в полости рта спустя два месяца после мягко тканной пластики

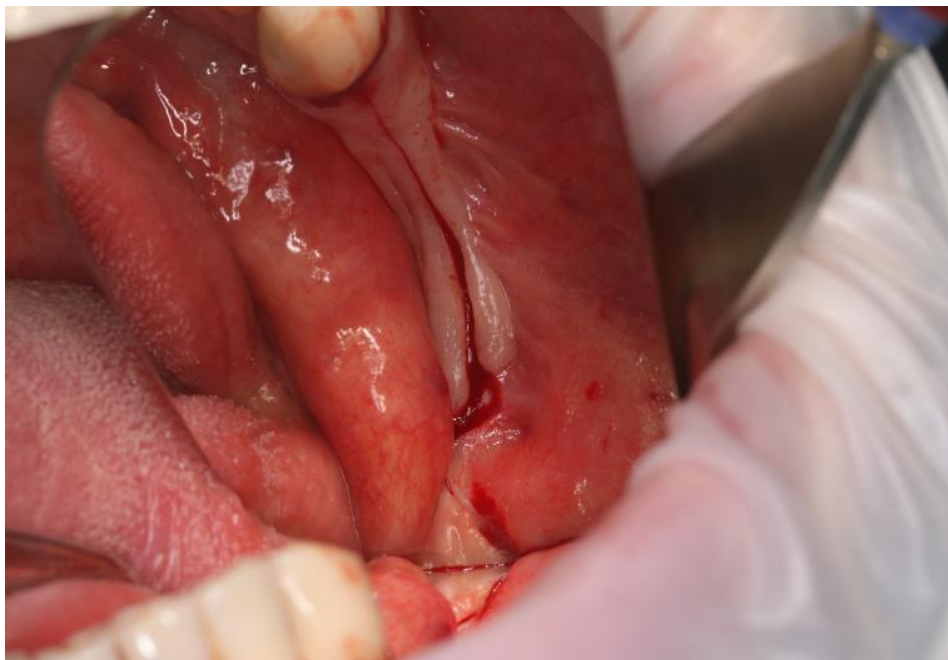


Рисунок 28 – Произведен линейный разрез по вершине альвеолярного гребня нижней челюсти

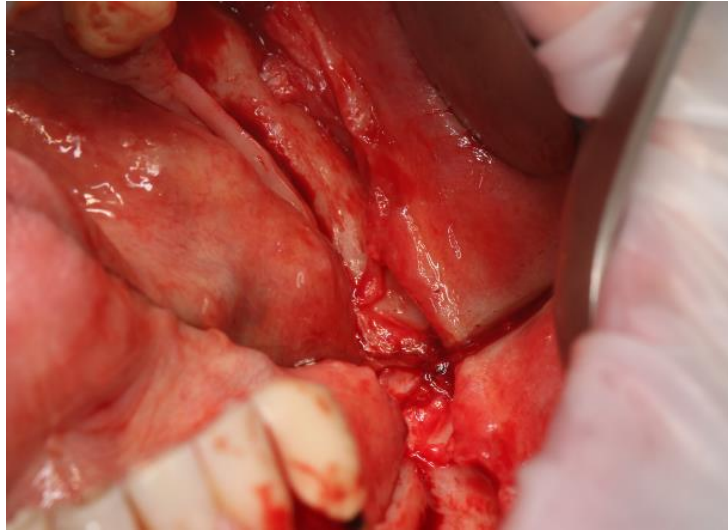


Рисунок 29 –Отслоен слизисто-надкостничный лоскут и скелетизирована альвеолярная кость

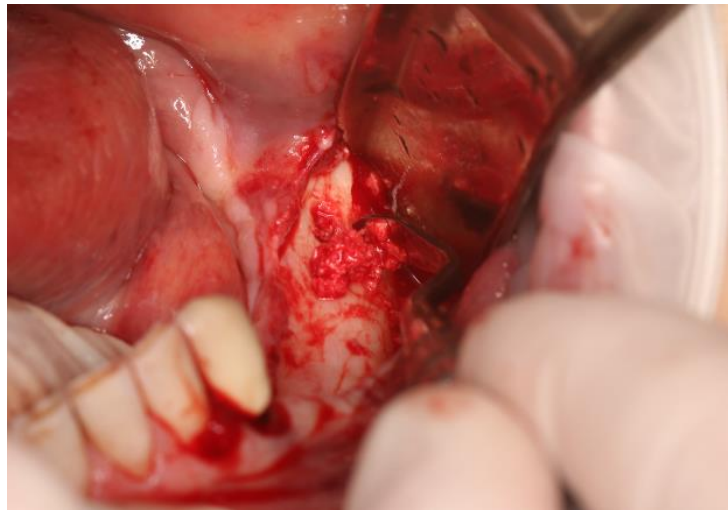


Рисунок 30 –Забор костной стружки из ветви нижней челюсти



Рисунок 31 – Аутокость с костным ксеногенным гидроксиапатитом соотношение 1:1



Рисунок 32 – Титановый каркас заполняется костной смесью

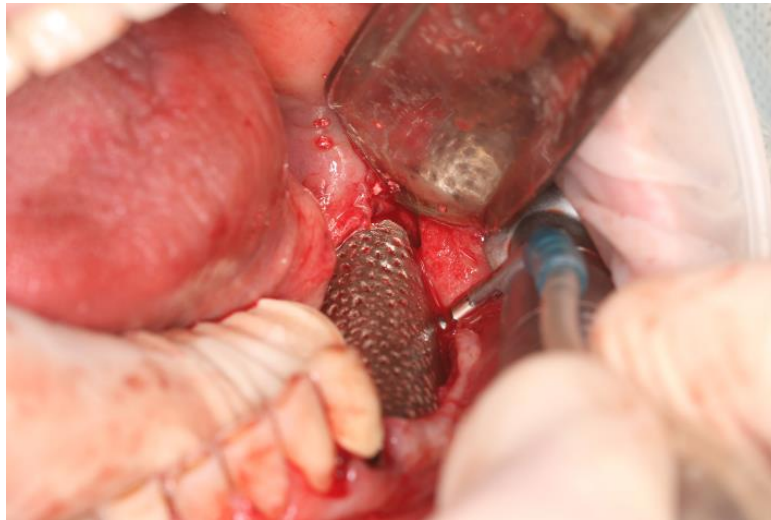


Рисунок 33 – Фиксация титановой мембраны с помощью микровинтов

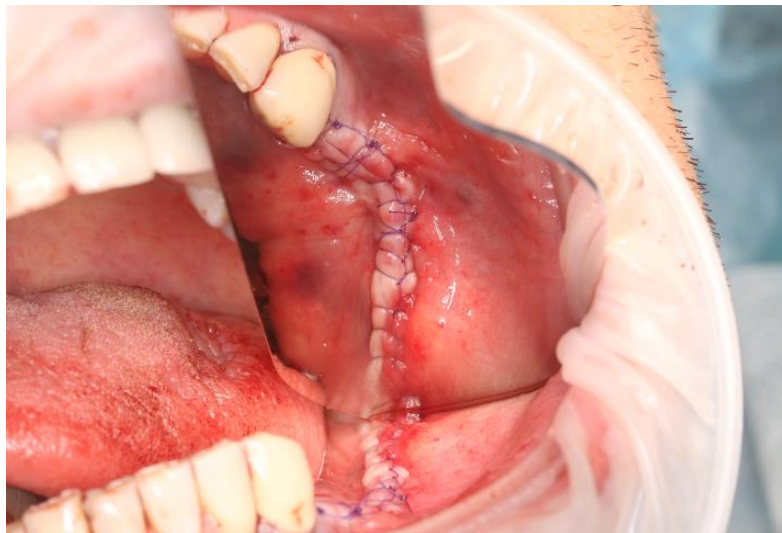


Рисунок 34 – Рана ушита наглухо.



Рисунок 35 – Вид в полости рта через 6 месяцев после проведенной НКР

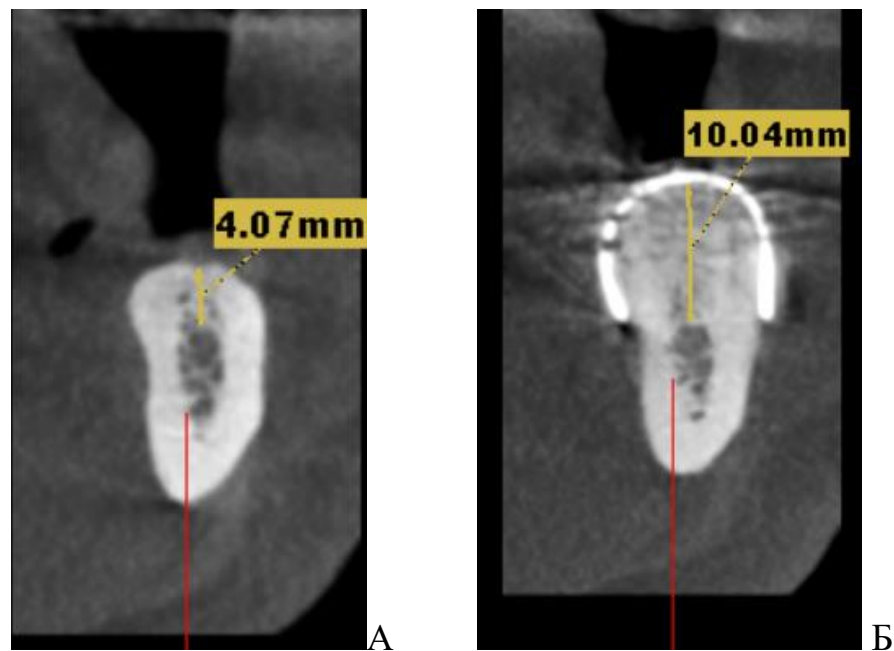


Рисунок 36 – Результаты КЛКТ исследования

А-до проведения НКР, Б-после проведенной НКР спустя 6 месяцев.

Дентальная имплантация в области ранее проведенной направленной костной регенерации проводилась под инфильтрационной анестезией sol. Ultracaini 1:200000 3.4 ml был произведен линейный разрез слизистой оболочки по вершине альвеолярного гребня в области отсутствующих зубов 3.4,3.5,3.6,3.7 (Рисунок 37). Отслоен слизисто-надкостничный лоскут. С помощью понижающего наконечника

(W&H WS-75 L G 20:1) были откручены фиксирующие винты. Сепарация титановой индивидуальной каркасной мембраны проводилась с помощью хирургического распатора (Рисунок 38). Перед проведением дентальной имплантации на основании КТ исследования был изготовлен хирургический шаблон под пилотное сверление (Рисунок 39). Были установлены дентальные имплантаты IRIS(Россия) в области зубов: 3.4 - 4.0 x 10, 3.6 - 4.0 x 8, 3.7 - 4.0 x 8 с винт-заглушками, рану ушили наглухо (Рисунок 40,41). Спустя 6 месяцев после дентальной имплантации проводили временное протезирование (Рисунок 42,43).



Рисунок 37 – Линейный разрез слизистой оболочки в области отсутствующих зубов 3.4,3.5,3.6,3.7

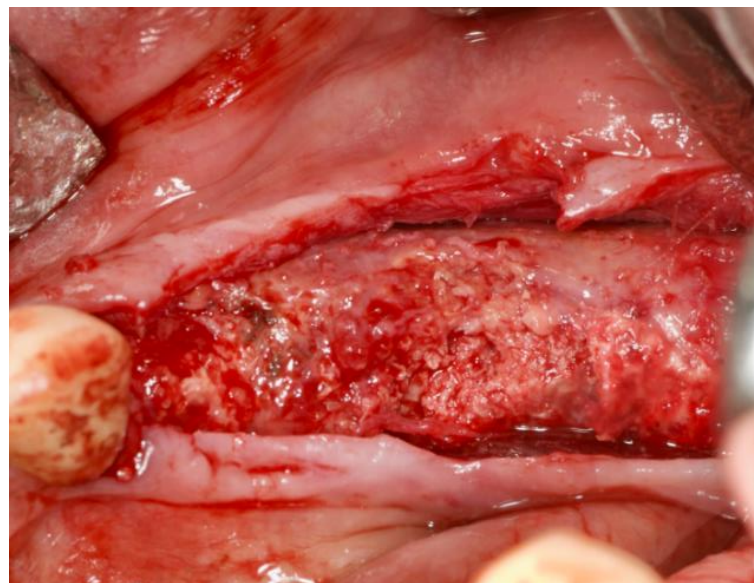


Рисунок 38 – Вид альвеолярного гребня после удаления индивидуализированной каркасной титановой мембраны



Рисунок 39 – Хирургический шаблон под пилотное сверление

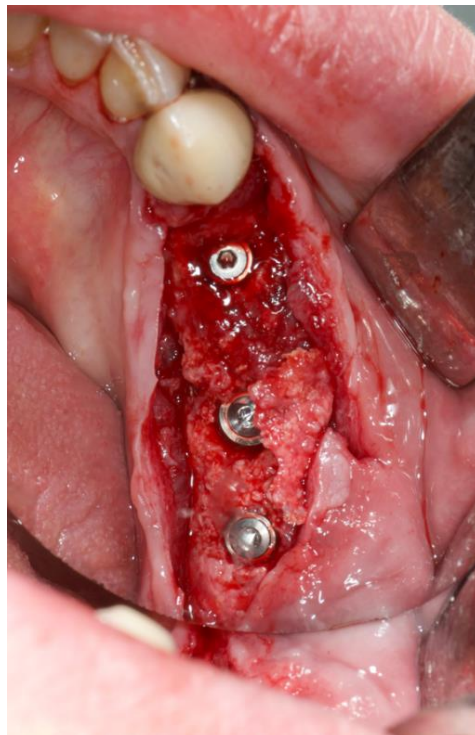


Рисунок 40 – Установлены 3 дентальных имплантата IRIS 3.4 - 4.0 x 10, 3.6 - 4.0 x 8, 3.7 - 4.0 x 8 (с винт-заглушками)



Рисунок 41 – Рана ушита наглухо

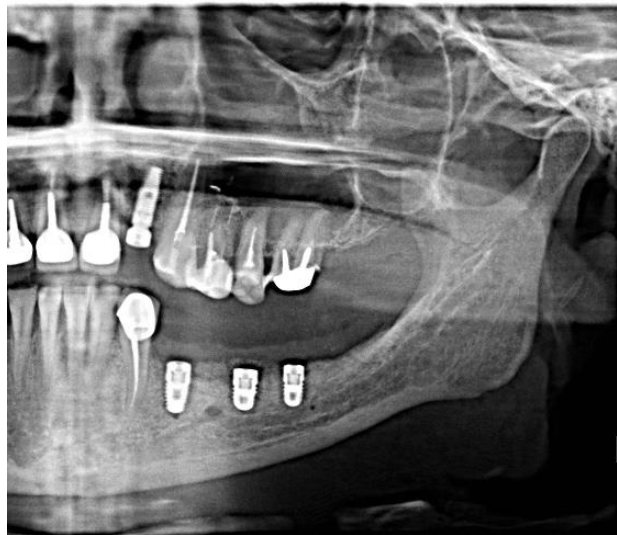


Рисунок 42 – ОПТГ через 6 месяцев после дентальной имплантации

Спустя 12 месяцев после протезирования проводили контрольный рентгеновский снимок (Рисунок 44).



Рисунок 43 – Временная ортопедическая конструкция на имплантатах спустя 6 месяцев после дентальной имплантации



Рисунок 44 – Контрольный рентгеновский снимок через 12 месяцев после временного протезирования

Клинический пример №2

На кафедру ХС и ЧЛХ обратился пациент К. 1974г.р. (№ амбулаторной карты 41296) с жалобами на затрудненное пережевывание пищи, отсутствие зубов на нижней челюсти. Анамнез жизни пациента без особенностей, сопутствующие заболевания отсутствуют. Объективно: конфигурация лица не изменена, регионарные лимфатические узлы не увеличены. При осмотре полости рта (Рисунок 45) и анализе КЛКТ определяется отсутствие зубов 4.5,4.6,4.7, выраженный дефект альвеолярного гребня в области отсутствующих зубов. Расстояние до нижнечелюстного нерва 5.94мм, ширина альвеолярного гребня 11.63 мм. (Рисунок 46), высота костного дефекта относительно уровня костной ткани вокруг зубов, ограничивающих дефект 9.53 мм (Рисунок 47). КПД в области предполагаемого оперативного вмешательства составляла меньше 2 мм. DS: Частичная потеря зубов, осложненная атрофией альвеолярной кости (по МКБ - K08.1, K08.2)

Было принято решение провести НКР с применением индивидуализированной титановой каркасной мембраны, через 6 месяцев - дентальную имплантацию. Через 6 месяцев – рациональное протезирование на дентальных имплантатах.

Планирование и изготовление ИТКМ проводилось по описанной методике «Методика моделирования и изготовления индивидуальных титановых мембран». Операция реконструкции АЧНЧ с использованием индивидуализированной титановой каркасной мембраны проводилась под местной сбалансированной анестезией. Под инфильтрационной анестезией sol. Ultracaini 1:200000 1.7 ml. произведен разрез по альвеолярному гребню в области отсутствующих зубов 4.5,4.6,4.7, отслоен слизисто-надкостничный лоскут и скелетирована альвеолярная кость (Рисунок 48). Для забора костной стружки из ветви нижней челюсти использовали скребок Nu-Friedy (США) (Рисунок 49). С помощью фрезы толщиной 0.5 мм перфорировали кортикальный слой альвеолярной кости, что способствует реваскуляризации костного трансплантата (Рисунок 50). Затем индивидуальную титановую мембрану припасовали в полости рта и с помощью понижающего

наконечника (W&H WS-75 L G 20:1) и фиксирующих микровинтов диаметром 1.5 мм длиной 5мм (Конмет, Россия) мембрана была фиксирована к нижней челюсти (Рисунок 51,52). ИТКМ через специальные отверстия заполняли костной смесью, которая на 50% состояла из аутокости и на 50% ксеногенного костного гидроксиапатита (БИОПЛАСТ-ДЕНТ"ВладМива" Россия) (Рисунок 53) и сверху накрыли коллагеновой губкой (Колапол, "Полистом" Россия) (Рисунок 54). Рана наглухо ушита комбинацией П-образных и непрерывных швов Prolen 4.0, 5.0, в области забора костной стружки (ветвь нижней челюсти) применили резиновый дренаж на 2 дня (Рисунок 55).



Рисунок 45 – Вид в полости рта. Исходная ситуация

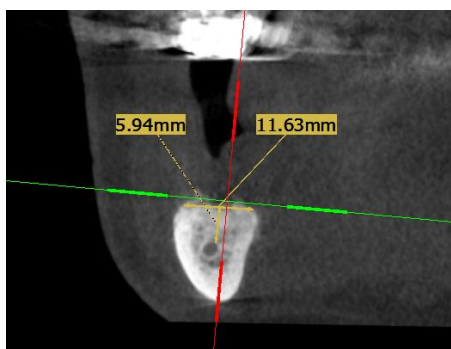


Рисунок 46 – Расстояние от вершины альвеолярного гребня до нижнечелюстного канала

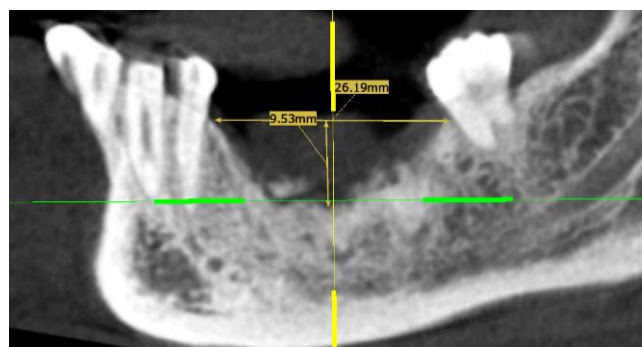


Рисунок 47 – Определение убыли костной ткани по костным пикам, ограничивающих дефект



Рисунок 48 – Отслоен слизисто-надкостничный лоскут и скелетизирована альвеолярная кость



Рисунок 49 – Забор костной стружки из ветви нижней челюсти

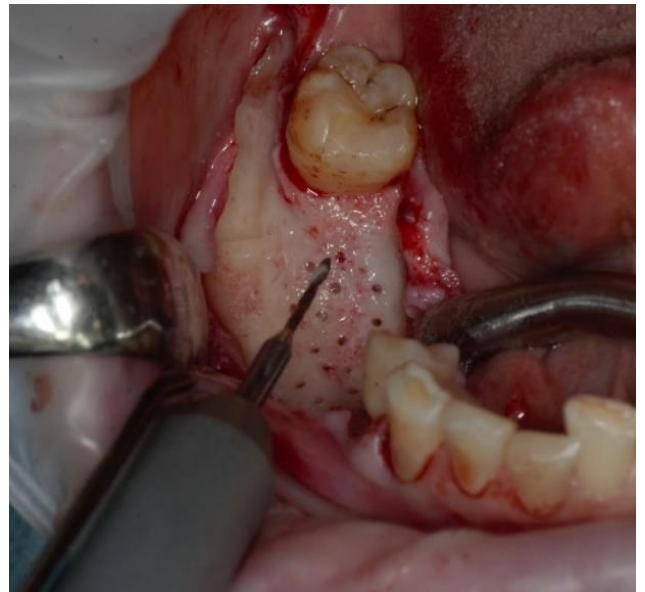


Рисунок 50 – Перфорации кортикальной пластинки альвеолярной кости фрезой (0.5мм)



Рисунок 51 – ИТКМ была припасована в области костного дефекта



Рисунок 52 – Фиксация ИТКМ микровинтами диаметром 1.5 мм длиной 5мм (Конмет, Россия)



Рисунок 53 – Мембрана заполняется костной смесью (Аутокость с костным ксеногенным гидроксиапатитом 1:1)

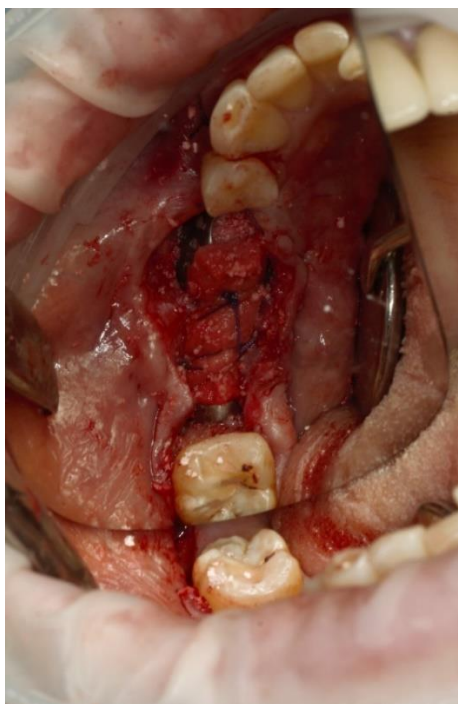


Рисунок 54 – Коллагеновая губка (Колапол, Россия) зафиксирована П-образными швами к надкостнице



Рисунок 55 – Рану ушита наглухо, резиновый дренаж

У пациента послеоперационный период (первый месяц) протекал без особенностей. В течении первых 3-4-х дней сохранялся отёк в области проводимого вмешательства, отёк полностью проходил к 7-му дню после операции. Заживление

прошло первичным натяжением, расхождения швов не произошло. Через 1 месяц после проведенной направленной костной регенераций произошло оголение мембраны с язычной стороны (Рисунок 56), в течении месяца рана ввелась под антисептические мазевые повязки (Асепта, Метрогил Дента), после чего мембрана была удалена, костный регенерат был стабилен, заложили коллагеновую губку (Колапол, Россия), швы ЕвроКрил 4.0, рана заживала вторичным натяжением (Рисунок 57,58). Через 6 месяцев после проведенной операции направленной костной регенерации на контрольном КЛКТ дефект костной ткани альвеолярной части устранён на 62% (Рисунок 59).



Рисунок 56 – Оголение мембраны через месяц после НКР

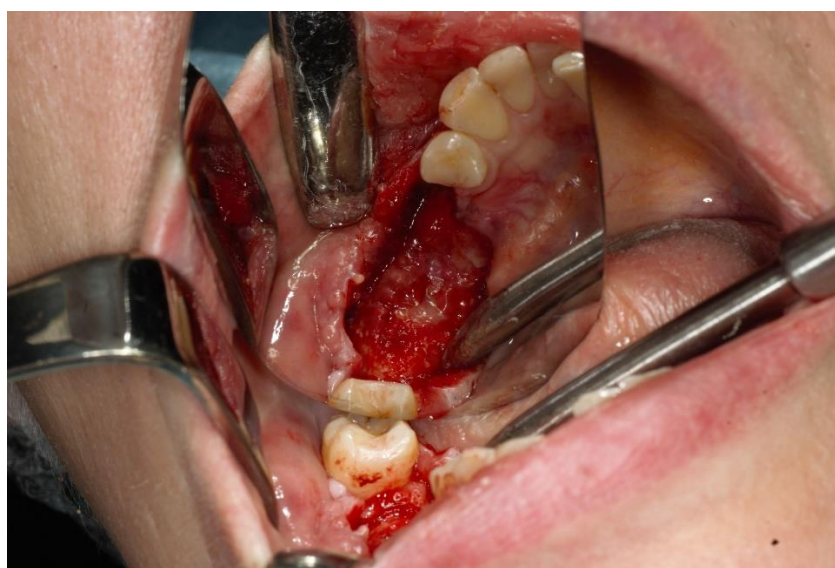


Рисунок 57 – Мембрана удалена, костный регенерат стабилен

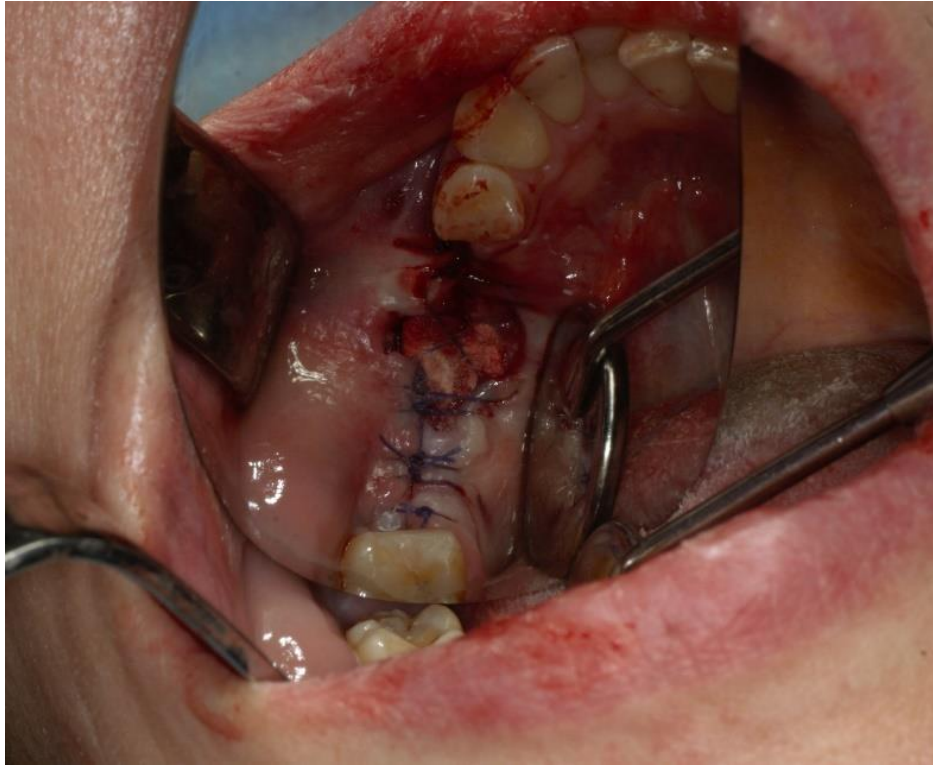


Рисунок 58 – Заложена коллагеновая губка (Колапол, Россия), рана защита

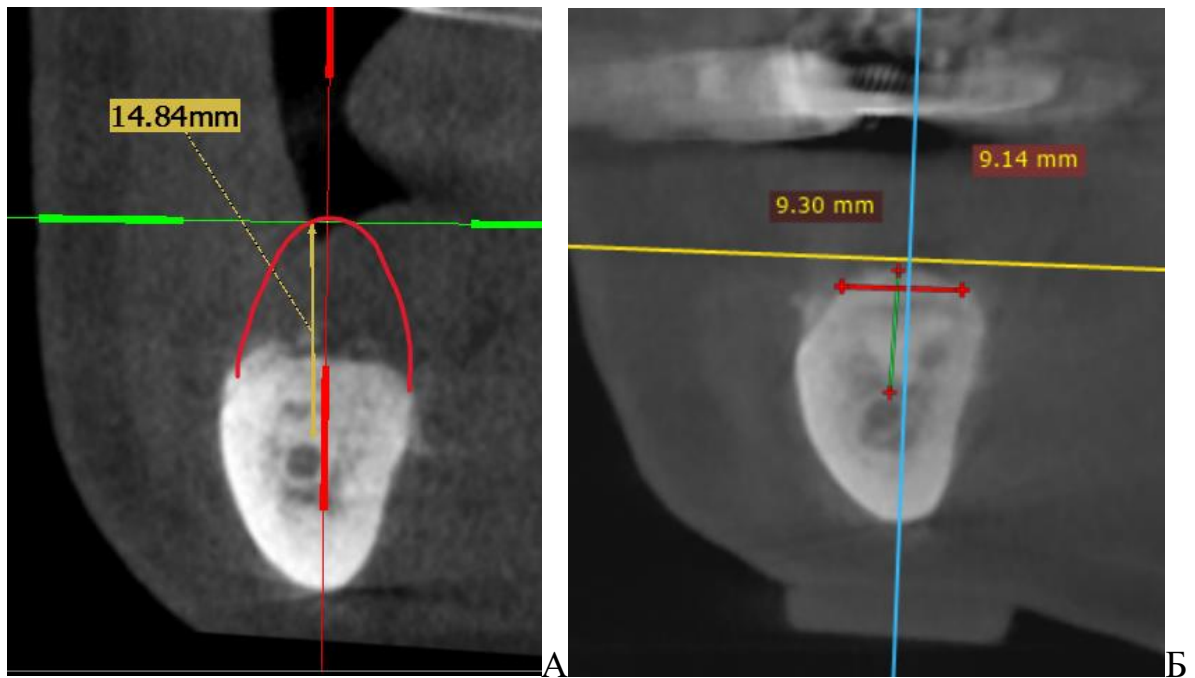


Рисунок 59 –А-запланированная высота костной регенерации, Б- полученный результат спустя 6 месяцев

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Локальный дефицит объема костной ткани челюстей может иметь различную этиологию. Актуальность проблемы резорбции костной ткани обусловлена рядом факторов: это последствия травмы, одонтогенного воспаления, хирургического устранения новообразований. Встречаемость различного варианта атрофии костной ткани при полном или частичном отсутствии зубов составляет не менее 40%. Дентальные имплантаты позволили кардинальным образом изменить эффективность подходов к устранению дефектов зубных рядов, а также улучшили качество стоматологического лечения и качество жизни пациентов. С применением современных 3D технологий идет тенденция к индивидуализации самих дентальных имплантатов. Но резорбция костной ткани может достигать до критических значений и тогда установка дентальных имплантатов становится сложной либо невозможной. Для восполнения костных дефектов применяются различные костно-пластические операции. При сочетанной резорбции альвеолярного гребня прогнозируемые результаты обеспечивает направленная костная регенерация. Все операции направленной костной регенерации проводятся с применением различных барьерных мембран. При обширных дефектах альвеолярной кости направленная костная регенерация проводится с применением каркасных титановых мембран (сеток). В литературе приводятся данные направленной костной регенерации с применением титановой сетки, где процент полученных осложнений варьирует от 23 до 40% [84]. Полученные осложнения связаны в основном с ранней экспозицией титановой сетки в ближайшем после операции периоде – до 1 месяца. При этом титановая сетка оголяется и происходит инфицирование костного регенерата. Оголение титановой сетки связано с острыми краями самой мембраны, которые образуются при адаптации титановой сетки во время операции, а также с натяжением слизистой оболочки и прорезыванием швов. Нами был предложен метод с применением 3D технологий: индивидуализировать титановые каркасные мембраны и изменён порядок проведения реконструкции: пластика мягких тканей с формированием кератинизированной прикрепленной

десны и через два месяца непосредственная операция направленной костной регенерации.

Данная диссертационная работа состояла из экспериментальных и клинических этапов. Экспериментальная часть включала лабораторные, *in vitro* и *in vivo* исследования. Исследования проводили в виварии опытной станции Всероссийского научно-исследовательского института овцеводства и козоводства, расположенного в г. Ставрополь. Для сравнения двух различных методов 3D печати: прямое лазерное сплавление металлов и электронно-лучевое плавление металлов, были изготовлены титановые пластины, прототипы будущих ИТКМ. Прототипы изучали в *in vitro* и *in vivo* исследованиях. Сравнивали их структурные и прочностные характеристики, а также исследовали биосовместимость и взаимодействия мембран с костным регенератом. Полученные данные структурных и прочностных характеристик имеют существенное различие для образцов, выполненных по разным технологиям. Значения модуля упругости и прочности для титановых пластин, полученных методом ПЛСМ, оказалось существенно выше, чем у титановых пластин, полученных методом ЭЛП (Прочность σ -ПЛСМ- $2180 \pm 20,7$ МПа, ЭЛП- $1500 \pm 26,1$ МПа, Модуль упругости E -ПЛСМ- 53449 ± 200 МПа, ЭЛП- $25632,6 \pm 125$ МПа). Биологическую совместимость образцов исследовали с помощью набора EZ4U (Biomedica) и модификации теста МТТ, который оценивает метаболическую активность клеток, коррелирующую с количеством живых клеток. Процент живых клеток ПЛСМ- $171,28 \pm 22,43\%$, ЭЛП- $94,26 \pm 19,89$. Результаты полученные с образцами ПЛСМ сравнивали с результатами роста клеток на гладких дисках из фрезерованного титана ВТ-6 ($100,00 \pm 12,195\%$) и получили статистически достоверные результаты.

Взаимодействия мембран с костным регенератом оценивали в *in vivo* исследованиях и в последующем по данным микрокомпьютерной томографии. Воспроизводили операцию НКР с прототипами ИТКМ. На нижней челюсти исследуемого животного титановые пластины фиксировали с помощью титановых микровинтов. Забор пластины с фрагментом прилежащей кости производили через 6 месяцев. Образцы направляли на микротомографическое исследование и

оценивали костно-имплантатный контакт титановой пластины. Степень минерализации костной ткани, а также площадь их контакта с регенератом в обеих исследуемых группах не показал статистически значимых различий, что свидетельствует о высоком уровне костеобразования не зависимо от технологии изготовления мембраны. Далее была разработана методика по планированию и индивидуализации титановых каркасных мембран для реконструкции альвеолярного гребня, по данной методике был получен патент на изобретение (№ 2789580).

Клиническая часть работы проводилась на кафедре Российского Университета Дружбы Народов имени Патриса Лумумбы. Проводились ретроспективные и проспективные исследования.

В ретроспективной части нашей работы мы сравнили результаты проведенных операций НКР по традиционной методике с использованием мембраны «Lamina» и титановой сетки.

При проведенных операциях НКР с мембраной «Lamina» Me (разность высоты) составлял-1,7, Me (разность ширины) = 3,83 соответственно, максимально полученная высота с помощью «Lamina» - 3 мм, максимально полученная ширина- 4.85 мм., а первичные осложнения составляли $n=3-12\%$ ($n=25$ пациентов).

При проведенных операциях НКР с Титановой сеткой Me (разность высоты) составлял-3,5, Me (разность ширины) = 2,91 соответственно, максимально полученная высота с помощью титановых сеток – 5,56 мм, максимально полученная ширина- 4,9 мм. Первичные осложнения составляли $n=9-36\%$ ($n=25$ пациентов).

Сравнивая 1 группу («Lamina») и 2 группу (Титановые сетки) по результатам разности высоты и ширины получили статистически значимые результаты $p < 0,001$, $p < 0,001$ соответственно (Рисунок 60,61), (используемые методы: *U*-критерий Манна–Уитни, *t*-критерий Стьюдента).

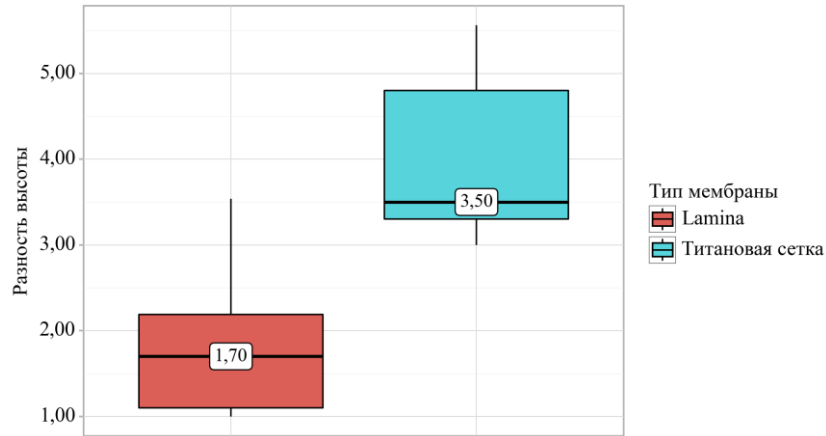


Рисунок 60 – Анализ разности высоты костной ткани в зависимости от типа мембраны

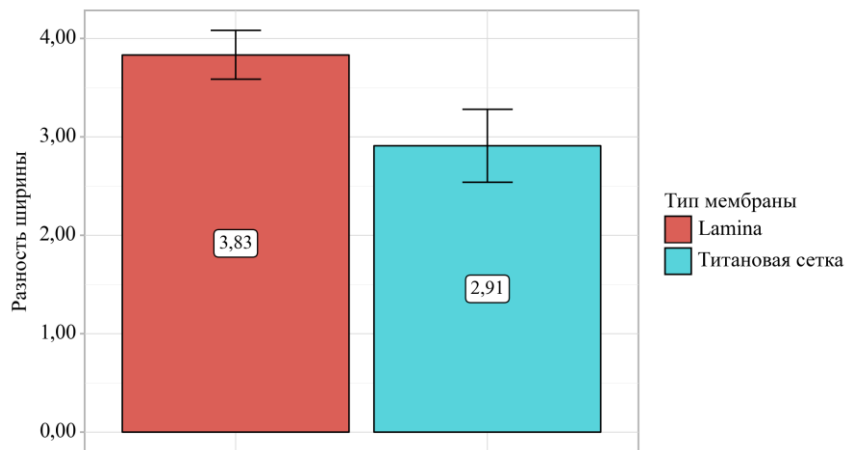


Рисунок 61 – Анализ разности ширины костной ткани в зависимости от типа мембраны

Традиционный подход при НКР альвеолярной кости подразумевает проведение мягко-тканной пластики после костной реконструкции [7]. В литературе указывается, что при проведении НКР расхождение краев раны возникает в 2 раза чаще, если ширина зоны КПД менее 3 мм, что сопровождается экспозицией титановой сетки и это в конечном итоге приводит к инфицированию и потере костного регенерата. [56]. Учитывая литературные данные и причины полученных осложнений в ретроспективных исследованиях, обратили внимание на наиболее часто возникающие осложнения: расхождение краев раны и оголение

мембраны. Таким образом нами был обоснован и составлен алгоритм дальнейшего собственного клинического исследования, что подразумевает перед проведением НКР с ИТКМ провести МТП, для создания кератинизированной прикрепленной десны в области предстоящей костной пластики. Для получения достоверных результатов пациентов мы разделили на две группы: пациенты, которым НКР проводили ИТКМ без проведения МТП и пациенты, которым перед проведением НКР проводили МТП.

Для группы с пациентами, кому проводили НКР с ИТКМ без проведения МТП Ме (разность высоты) составлял-4,9, Ме (разность ширины) = 2,9 соответственно. Максимально полученная высота с помощью ИТКМ (без проведения МТП) – 6,5 мм, максимально полученная ширина- 4,85 мм. Первичные осложнения составляли $n=7-28\%$ ($n=25$ пациентов). Далее, сравнивали ретроспективные данные с собственно клиническими исследованиями: 2 группу (титановые сетки) с 3 группой (ИТКМ без МТП) и получили статистически достоверные результаты ($p = 0,041$) (используемый метод: *U-критерий Манна–Уитни*) (Рисунок 62).

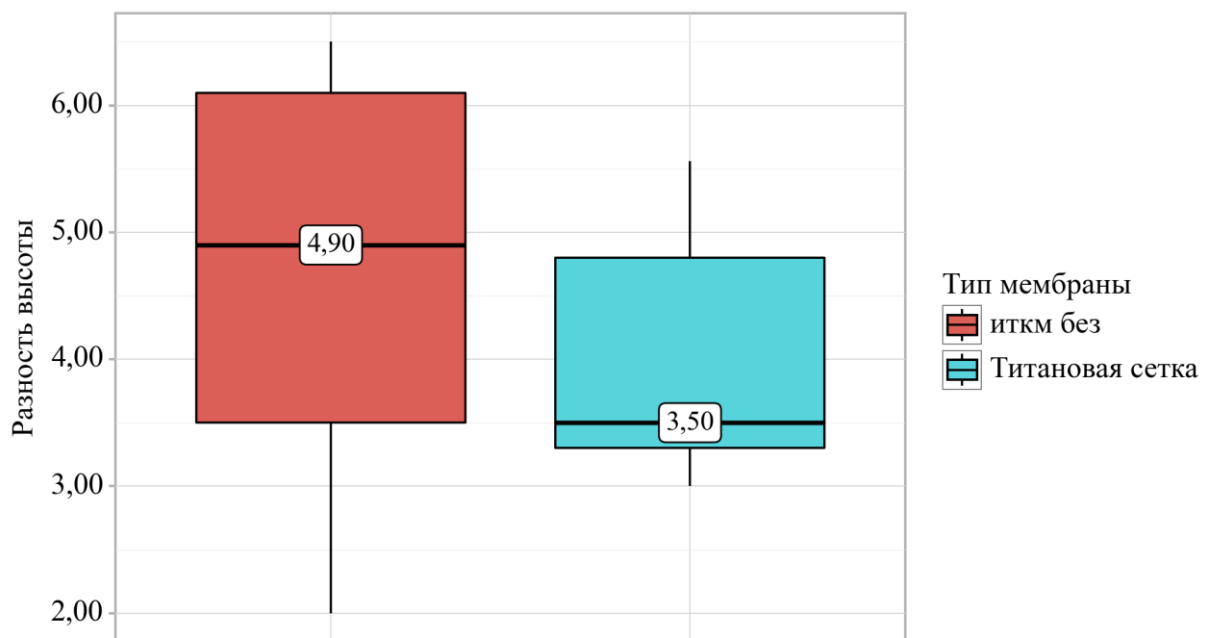


Рисунок 62 – Анализ разности высоты в зависимости от типа мембраны

При сопоставлении разности ширины в зависимости от типа мембраны не удалось выявить статистически значимых различий ($p = 0,994$) (используемый метод: *t*-критерий Стьюдента), это объясняется тем, что в данном случае при одинаковых условиях для получения необходимого объема костного регенерата по ширине титановые сетки и ИТКМ показали одинаковые результаты (Рисунок 63).

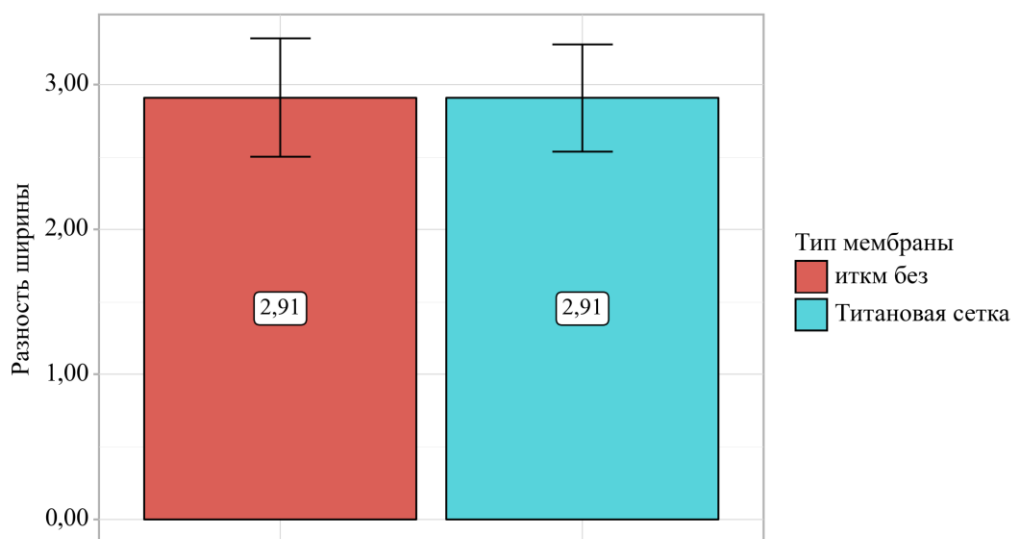


Рисунок 63 – Анализ разности ширины в зависимости от типа мембраны

Для 4 группы (ИТКМ с МТП) Ме (разность высоты) составлял-4,9, Ме (разность ширины) = 3,04 соответственно. Максимально полученная высота с помощью ИТКМ (с проведением МТП) – 6,7 мм, максимально полученная ширина- 4,85 мм. Первичные осложнения составляли $n=1-4\%$ ($n=25$ пациентов).

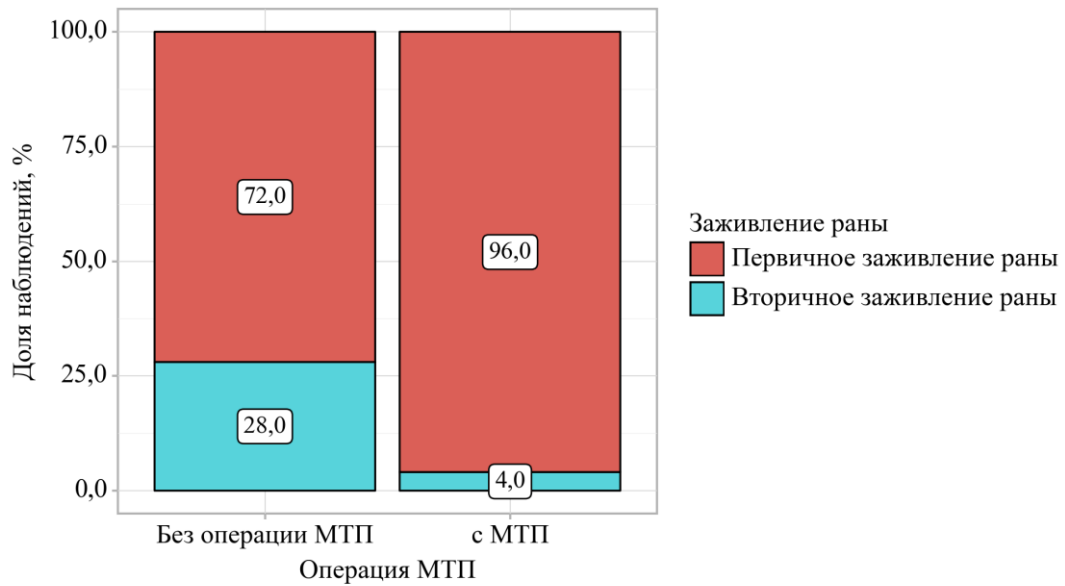


Рисунок 64 – Анализ заживления раны в зависимости от операции МТП

Далее сравнивали между собой две группы собственно клинического исследования: 3-ю группу (ИТКМ без МТП) и 4-ю группу (ИТКМ с МТП) и получили статистически значимые результаты по снижению количества первичных осложнений, 28% и 4% соответственно $p = 0,049$ (Рисунок 64).

Разработанный нами метод позволил снизить процент таких осложнений, как расхождение краев раны и оголение мембраны, особенно в течении первого месяца после операции. Нами доказано, что формирование зоны кератинизированной десны шириной не менее 6 мм до НКР является надёжной профилактикой расхождения швов и сохранения герметичности раны.

Проблема недостатка кератинизированной десны в зоне костной реконструкции обозначена многими авторами. Так в исследовании Долгалева А.А. и др. (2017) обсуждается что, главным недостатком различных костнопластических операций является то, что в послеоперационном периоде возникает дефицит прикрепленной кератинизированной слизистой оболочки полости рта в зоне вновь созданного альвеолярного гребня. В свою очередь дефицит прикрепленной слизистой в зоне протезов, установленных на имплантатах, приводит к проблемам, связанным с затрудненной гигиеной этих конструкций. Недостаточная гигиена в области протезов ведет к скоплению остатков пищи в этой области, формированию

налета, развитию мукозитов, периимплантитов, что ведет к рецессии мягких тканей в данной области, а впоследствии - к ранней потере имплантатов.

В то же время авторы указывают на то, что остаются проблемы, которые тем не менее полностью исключить нельзя. В частности, это расположение нижнеальвеолярного нерва. Так в исследовании Cuschi A [67] указываются сложности работы в так называемой «зоне безопасности», где поверхностное расположение нижнеальвеолярного нерва (в связи с резорбцией) и место выхода ментального нерва могут повлиять как на операцию МТП, так и на операцию НКР. Проводились рандомизированные клинические исследования [140], где изучали частоту возникновения осложнений при НКР с применением плотной коллагеновой мембраны и титановой сетки, где указываются рекомендации по снижению частоты возникновения осложнений, в частности это относится к индивидуализации титановой мембраны.

В нашей работе был разработан и обоснован метод, позволяющий снизить риски интраоперационных осложнений в виде травмы нижнеальвеолярного и ментального нервов, за счёт предварительного моделирования титанового каркаса с учётом индивидуальной анатомии пациента. Также, разработанный метод превентивного формирования достаточной по ширине и толщине кератинизированной десны исключил расхождение швов и обнажение каркасной мембраны и биоматериала, что является залогом успеха регенерации. Выбор твёрдого нёба в качестве источника трансплантата кератинизированной слизистой объясняется достаточной плотностью мягких тканей данной области. В работе Choi J. [62] авторы исследовали механические характеристики слизистой оболочки полости рта у забальзамированных тилем трупных препаратов. Забор образцов производили из трех разных отделов ротовой полости: прикрепленная кератинизированная десна, слизистая оболочка щеки и твердое небо. Модули упругости прикрепленной кератинизированной десны $E = 37,36 \pm 17,4$ МПа значительно отличались от показателей слизистой оболочки твердого неба $E = 18.1 \pm 4.5$ и щеки $E = 8.3 \pm 5.8$ соответственно, а прочность прикрепленной кератинизированной десны на разрыв составляла $3,81 \pm 0,9$ МПа.

Результаты настоящего исследования показывают, что прикрепленная кератинизированная десна наиболее упругая в условиях напряжения (послеоперационный отёк) и наиболее прочная на разрыв, данные характеристики демонстрируют целесообразность проведения мягко-тканной пластики по увеличению кератинизированной прикрепленной десны перед проведением направленной костной регенерации. В то же время остаются риски, которые тем не менее полностью исключить нельзя. В частности, это расположение нижнеальвеолярного нерва. Сложность работы в так называемой «зоне безопасности», где поверхностное расположение нижнеальвеолярного нерва и место выхода ментального нерва могут повлиять как на операцию МТП, так и на операцию НКР. В дальнейшем разработанную методику планируется проводить с одномоментной дентальной имплантацией и с использованием биокомпозиционных материалов для исключения забора аутокости.

Таким образом, совместное использование ИТКМ с превентивным созданием зоны кератинизированной десны позволяет добиваться большего объема костного регенерата альвеолярной кости и снизить риски осложнений, связанные с несостоятельностью швов, экспозицией и инфицированием регенерата.

ВЫВОДЫ

1. На основе ретроспективного анализа компьютерных томограмм пациентов, которым были проведены операции направленной костной регенерации с использованием плотной коллагеновой мембраны и титановой сетки максимальные значения костного регенерата по высоте составили для плотной коллагеновой мембраны - 3,0 мм, для титановой сетки - 5,6 мм, максимально полученная ширина для плотной коллагеновой мембраны - 4,9 мм, для титановой сетки - 4,9 мм.

2. На основании результатов экспериментальных *in vitro* и *in vivo* исследований были выявлены следующие преимущества титановых пластин, изготовленных по технологии прямого лазерного сплавления металлов, по сравнению с пластинами, изготовленными по технологии электронно-лучевой плавки: механическая прочность выше на 680 МПа ($2180 \pm 20,7$ МПа и $1500 \pm 26,1$ МПа соответственно); биосовместимость (процент живых клеток) выше на 77% ($171,28 \pm 22,43$ и $94,26 \pm 19,89\%$ соответственно); площадь контакта с костной тканью больше на 1,23 % (99,2 и 98,0%).

3. Предложенная методика по моделированию каркасных мембран позволяет формировать костный регенерат с учётом правильной ортопедической позиции дентальных имплантатов. Это достигается благодаря учёту положения будущей ортопедической конструкции. На разработанную методику был получен патент на изобретение РФ (№ 2789580).

4. Разработан новый протокол реконструкции альвеолярной кости, включающий в себя на первом этапе проведение мягко-тканной пластики в области предстоящей костной реконструкции, что позволяет сократить количество послеоперационных осложнений (расхождение швов, оголение мембраны) до 4%; для сравнения, количество аналогичных осложнений в группе без предварительной мягко-тканной пластики составило (ИТКМ без МТП) 28%.

5. Максимальное значение высоты сформированного костного регенерата при проведении направленной костной регенерации с применением

индивидуализированной титановой каркасной мембраны по предложенному протоколу составило 6,7 мм.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Рекомендовано применение плотной коллагеновой мембраны при направленной костной регенерации в области альвеолярной части нижней челюсти, когда необходимый объем костной реконструкции по ширине не более чем 4,5 мм, по высоте не более чем 3 мм.
2. Мы рекомендуем применять индивидуализированную титановую каркасную мембрану для устранения трёхстеночных костных дефектов в области альвеолярной части нижней челюсти, когда необходимый объем костной реконструкции по высоте более 3 мм.
3. При моделировании индивидуализированной титановой каркасной мембраны для проведения направленной костной реконструкции в области альвеолярной части нижней челюсти край мембраны целесообразно с язычной стороны формировать до язычного поднутрения, т.к. погружение в язычное поднутрение может препятствовать позиционированию индивидуализированной титановой каркасной мембраны во время костнопластической операции и в последующем её извлечению.
4. При моделировании индивидуализированной титановой каркасной мембраны в области ментального отверстия край мембраны предлагаем формировать на расстоянии 3 мм от ментального отверстия, и на расстоянии 1,5 мм от края мембраны до пришеечной области зуба, ограничивающего дефект.
5. Прототипирование индивидуализированной титановой каркасной мембраны следует проводить не по технологии электронно-лучевой плавки, а по технологии прямого лазерного сплавления металлов, т.к. по физико-химическим, прочностным и биологическим свойствам такие титановые мембраны, изготовленные по рекомендованной технологии являются наиболее оптимальными для дальнейшего клинического использования.

6. Мы рекомендуем при проведении операций направленной костной регенерации в области альвеолярной части нижней челюсти сначала формировать зону кератинизированной прикрепленной десны, по методике апикально смещенного лоскута с подшиванием свободного десневого трансплантата с области твёрдого нёба, после чего проводить направленную костную регенерацию с использованием индивидуализированной титановой каркасной мембраны. Предложенный подход позволяет исключить ранние послеоперационные осложнения в виде экспозиции каркасной мембраны и инфицирования регенерата.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АЧНЧ- альвеолярная часть нижней челюсти

ИБХФ - Институт биохимической физики им. Н. М. Эмануэля

ИТКМ- индивидуализированная титановая мембрана

КЛКТ- конусно-лучевую компьютерная томография

КПД- кератинизированная прикрепленная десна

кВ-киловольт

ЛС-лазерное сплавление

МГц-мегагерц

мкА-микроампер

МСК-мезенхимные стромальные клетки

МТП- мягко-тканная пластика

НКР- направленная костная регенерация

ПЛСМ- прямое лазерное сплавление металлов

СИАМ-сканирующий импульсный акустический микроскоп

СЛП- селективное лазерное плавление

СКФУ- Северо-Кавказский федеральный университет

ЭЛП- электронно-лучевая плавка

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аветисян, З.А. Разработка конструкции индивидуальной титановой мембраны с элементами фиксации временных несъемных зубных протезов / З. А. Аветисян, А. Г. Степанов, С. В. Апресян и др. // Российский вестник дентальной имплантологии. – 2023. – № 1(59). – С. 18-24. – EDN LUXCBD.
2. Амхадова, М.А. Клинико-экспериментальное обоснование применения отечественных резорбируемых мембран при направленной регенерации костной ткани/ М. А. Амхадова, Р.М. Атабиев, И.С. Амхадов и др. //Медицинский алфавит. – 2018. – Т. 4. – №. 34. – С. 41-45.
3. Анорбоева, С. С. Биологические аспекты регенерации: современные тенденции и перспективы применения/ С. С., Анорбоева//Journal of new century innovations. – 2024. – Т. 51. – №. 2. – С. 19-29.
4. Апресян, С. В. Цифровой протокол комплексного планирования стоматологического лечения. Анализ клинического случая / С. В. Апресян, А. Г. Степанов, Б. А. Варданян // Стоматология. – 2021. – Т. 100, № 3. – С. 65-71. – DOI 10.17116/stomat202110003165. – EDN PXZURN.
5. Гостев, М.С. Экспериментальное обоснование применения биорезорбируемых персонализированных коллагеновых мембран для закрытия дефектов слизистой оболочки рта/ М.С. Гостев, С.В. Тарасенко, С. В. Казумян и др. // Проблемы стоматологии 2023, том 19, № 4, стр. 77-82.
6. Гузеев, Ю. Г. Направленная костная регенерация / Ю. Г. Гузеев, Д. В. Старкова, А. В. Ивченко и др.// Морфологический альманах имени В.Г. Ковешникова. – 2019. – Т. 17, № 2. – С. 87-88. – EDN WUAACG.
7. Долгалев, А.А. Метод направленной тканевой регенерации для увеличения площади прикрепленной слизистой полости рта/ А.А. Долгалев, В.К. Цогоев, Д.А. Брусницын и др. //Пародонтология. – 2017. – Т. 22. – №. 4. – С. 73-76.
8. Долгалев, А.А. Сравнительная оценка морфологических показателей формирования костной ткани при аугментации челюстей резорбируемыми

биомембранами/ А.А. Долгалев, В.А. Зеленский, В.С. Боташева и др. //Медицинский алфавит. – 2016. – Т. 3. – №. 21. – С. 34-36.

9. Долгалев, А. Сравнительный анализ биодинамических характеристик резорбируемых коллагеновых мембран на клеточных культурах/ А. Долгалев, В. Зеленский, И. Базиков и др. //Пародонтология. – 2016. – Т. 21. – №. 4. – С. 56-60.

10. Дурново, Е.А. Анализ функционального состояния микроциркуляторного русла в течении раневого процесса слизистой оболочки полости рта при применении двухволновой фотодинамической терапии: доклиническое экспериментальное рандомизированное исследование/ Е.А. Дурново, В.А. Тараканова, М.А. Шахова и др. //Кубанский научный медицинский вестник. – 2023. – Т. 30. – №. 4. – С. 84-95.

11. Дурново, Е. А. Анализ функционального состояния микроциркуляторного русла в течении раневого процесса слизистой оболочки полости рта при применении двухволновой фотодинамической терапии: доклиническое экспериментальное рандомизированное исследование/ Е.А. Дурново, В.А. Тараканова, М.А. Шахова и др. //Кубанский научный медицинский вестник. – 2023. – Т. 30. – №. 4. – С. 84-95.

12. Жусев, А.И. Результаты клинического использования дентальных имплантатов с модифицированной биоактивной поверхностью/ Т.В. Омаров, А.И. Жусев, М.В. Ломакин //Российская стоматология. – 2018. – Т. 11. – №. 3. – С. 13-17.

13. Захарян, Г.К. Барьерные мембраны в стоматологической практике/ ГК Захарян, А.Г. Степанов, С.В. Апресян // Российский вестник дентальной имплантологии. – 2022. - №. 3-4. - С. 66-75.

14. Иванов, С.Ю. Использование мембранной техники для направленной регенерации костной ткани при хирургических стоматологических вмешательствах/ С.Ю. Иванов, Ю.В. Гажва, А.А. Мураев //Современные проблемы науки и образования. – 2012. – №. 3. – С. 74-74.

15. Иванов, С.Ю. Эволюция хирургических методов восстановления отсутствующих зубов/ С.Ю. Иванов, Г.Г. Казарян, В.В. Бекреев и др. //Медицинский алфавит. – 2024. – №. 1. – С. 68-75.
16. Иванов, С.Ю. Реконструктивная хирургия альвеолярной кости/ С.Ю. Иванов, А.А. Мураев, НФ Ямуркова //М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2016.
17. Кулаков, А.А. Барьерные мембраны для регенерации костной ткани / А.А. Кулаков, В.А. Бадалян, ТК Хамраев и др. //Российский стоматологический журнал. – 2020. – Т. 24. – №. 2. – С. 114-118.
18. Кулаков, А.А. Эффективность протокола проведения ранней функциональной нагрузки различных дентальных имплантатов/ А.А. Кулаков, А.С. Каспаров, Д.А. Порфенчук //Клиническая стоматология. – 2020. – №. 2. – С. 61-66.
19. Мецуку, И. Сравнительная характеристика различного типа барьерных мембран, используемых для направленной костной регенерации в стоматологии и челюстно-лицевой хирургии/ И. Мецуку, А.А. Мураев, Ю.В. Гажва и др. //Российский стоматологический журнал. – 2017. – Т. 21. – №. 5. – С. 291-296.
20. Мураев, А. А. Инновационная российская система дентальных имплантатов: разработка, лабораторные исследования и клиническое внедрение : специальность 14.01.14 "Стоматология" : диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Мураев Александр Александрович. – Москва, 2019. – 294 с. – EDN URZZAX.
21. Мураев, А. А. Новый подход к объемной реконструкции сложных дефектов альвеолярной кости / А.А. Мураев, Ю.В. Гажва, С.Г. Ивашкевич и др. //Современные технологии в медицине. – 2017. – Т. 9. – №. 2. – С. 37-45.
22. Миргазизов, М. З., Обоснование выбора современных конструкционных материалов при протезировании балочными системами с различным позиционированием дентальных имплантатов для предупреждения дезинтеграционных процессов/ М.З. Миргазизов, И.Р. Хафизов, Ф.А. Хафизова //Российский вестник дентальной имплантологии. – 2020. – №. 1-2. – С. 82-91.

23. Полупан, П. В., Костная пластика в хирургии полости рта: результаты применения и факторы успеха/ П.В. Полупан, А.М. Сипкин //Институт стоматологии. -2022, – №. 1. – С. 56-59.
24. Полупан, П.В., Сипкин А.М., Модина Т.Н. Костная пластика в полости рта: исходы, осложнения, факторы успеха и классификация рисков/ П.В. Полупан, А.М. Сипкин, Т.Н. Модина //Клиническая стоматология. – 2022. – Т. 25. – №. 1. – С. 58-65.
25. Решетников, А. П., Оригинальный способ устранения недостаточности мягких тканей вокруг дентального имплантата, установленного в челюсть / А.П. Решетников, М.В. Копылов //Фундаментальные исследования. – 2015. – №. 1-7. – С. 1420-1425.
26. Решетников, А. П., Преимущества применения тонкого временного заживляющего формирователя мягких тканей при дентальной имплантации/ А.П. Решетников, М.В. Копылов, И.Б. Мяскивер //Успехи современного естествознания. – 2015. – №. 6. – С. 52-55.
27. Решетников, А. П., Особенности трансплантации биоматериалов и имплантации титановых имплантатов при атрофии твердых и мягких тканей челюстей/ А.П. Решетников, В.Н. Трезубов, Р.А. Розов и др //Клиническая стоматология. – 2023. – Т. 2. – С. 132-142.
28. Рубникович, С. П., Непосредственная имплантация с немедленной функциональной нагрузкой временными несъемными зубными протезами в концепции «All-on-6» при тотальной реабилитации стоматологического пациента/ С.П. Рубникович, И.С. Хомич //Стоматолог. Минск. – 2021. – №. 1. – С. 26-33.
29. Робустова, Т. Г, Комплексное лечение пациентов с множественными очагами воспаления периапикальных тканей зубов/ А.В. Митронин, Т.Г. Робустова, Т.Н. Манак и др. //Современная стоматология. – 2018. – №. 4 (73). – С. 68-74.
30. Савин, Д. М. Сравнительный анализ методик восстановления культи зуба с помощью вкладок и штифтов //Медицинский вестник МВД. – 2012. – №. 1. – С. 46-47.

31. Тарасенко, С. В. и др. Краткая история дентальной имплантологии //История и педагогика естествознания. – 2020. – №. 3-4. – С. 92-98.
32. Хабиев, К. Н. Проведение направленной костной регенерации с помощью титановых мембран //Дентальная имплантология и хирургия. – 2015. – №. 1. – С. 68-70.
33. Шевела, Т. Л., Рачков А. А., Юдина О. А. Морфологические характеристики механизма биораспада резорбируемой мембраныпри восстановительном хирургическом лечении в динамике //Стоматология. Эстетика. Инновации. – 2020. – Т. 4. – №. 3. – С. 310-318.
34. Abdo, V.L., Underestimated microbial infection of resorbable membranes on guided regeneration/ VL Abdo, L.J. Suarez, L.G. de Paula // Colloids Surf B Biointerfaces. 2023 Jun;226:113318. doi: 10.1016/j.colsurfb.2023.113318. Epub 2023 Apr 13. PMID: 37075523.
35. AGARWAL, A., Platelet rich fibrin combined with decalcified freeze-dried bone allograft for the treatment of human intrabony periodontal defects: a Guided bone regeneration concept revisited 331 randomized split mouth clinical trail / A. Agarwal, N.D. Gupta, A. Jain // Acta Odontol Scand 2016; 74: 36–43.
36. AGHALOO, T.L. Which hard tissue augmentation techniques are the most successful in furnishing bony support for implant placement? / T.L. Aghaloo, P.K. Moy // Int J Oral Maxillofac Implants 2007; 22(Suppl): 49–70.
37. Allan, B., Collagen Membrane for Guided Bone Regeneration in Dental and Orthopedic Applications/ B. Allan, R. Ruan, E. Landao-Bassonga// Tissue Eng Part A. 2021 Mar;27(5-6):372-381. doi: 10.1089/ten.TEA.2020.0140. Epub 2020 Sep 10. PMID: 32741266.
38. Amaral Valladão, C.A. Guided bone regeneration in staged vertical and horizontal bone augmentation using platelet-rich fibrin associated with bone grafts: a retrospective clinical study/ C.A. Amaral Valladão, M. Freitas Monteiro, J.C. Joly // Int J Implant Dent. 2020 Oct 17;6(1):72. doi: 10.1186/s40729-020-00266-y. PMID: 33067730; PMCID: PMC7567776.

39. AMORFINI, L. Block allograft technique versus standard guided bone regeneration: a randomized clinical trial/ L Amorfini, M Migliorati, A Signori, [et al] *Clin Implant Dent Relat Res* 2014; 16: 655–667.
40. Artas, G. A comparison of different bone graft materials in peri-implant guided bone regeneration/ G. Artas, M. Gul, I. Acikan [et al] // *Braz Oral Res.* 2018 Jul 10;32:e59. doi: 10.1590/1807-3107bor-2018.vol32.0059. PMID: 29995064.
41. Barbeck, M. Porcine Dermis and Pericardium-Based, Non–Cross-Linked Materials Induce Multinucleated Giant Cells After Their In Vivo Implantation: A Physiological Reaction?/ M. Barbeck, J. Lorenz, M.G. Holthaus [et al] // *Journal of Oral Implantology.* – 2015. – T. 41. – №. 6. – C. e267-e281.
42. Basile, M. A., Functionalized PCL/HA nanocomposites as microporous membranes for bone regeneration/ M.A. Basile, G.G. d'Ayala, M. Malinconico, [et al] // *Materials Science and Engineering: C.* – 2015. – T. 48. – C. 457-468.
43. BENIC, G.I. Horizontal bone augmentation by means of guided bone regeneration/ G.I. Benic, CH.F. Hämmerle *Periodontol* //2000 2014; 66: 13–40.
44. Bernstein, S. Vertical bone augmentation: where are we now?/ S. Bernstein, J. Cooke, P. Fotek [et al] // *Implant dentistry.* – 2006. – T. 15. – №. 3. – C. 219-228.
45. Bi, H. In Vitro and In Vivo Comparison Study of Electrospun PLA and PLA/PVA/SA Fiber Membranes for Wound Healing/ H. Bi, T. Feng, B. Li, Y. Han // *Polymers (Basel).* 2020 Apr 6;12(4):839. doi: 10.3390/polym12040839. PMID: 32268612; PMCID: PMC7240532.
46. Bianchi, M.E. The Chemokine Receptor CXCR4 in Cell Proliferation and Tissue Regeneration/ M.E. Bianchi, R. Mezzapelle // *Front Immunol.* 2020 Aug 28;11:2109. doi: 10.3389/fimmu.2020.02109. PMID: 32983169; PMCID: PMC7484992.
47. Binder, N. B. Estrogen-dependent and CC chemokine receptor-2–dependent pathways determine osteoclast behavior in osteoporosis/ N.B. Binder, B. Niederreiter, O. Hoffmann, // *Nature medicine.* – 2009. – T. 15. – №. 4. – C. 417-424.
48. Bondioli, E. Development and evaluation of a decellularized membrane from human dermis/ E. Bondioli, M. Fini, F. Veronesi // *Journal of tissue engineering and regenerative medicine.* – 2014. – T. 8. – №. 4. – C. 325-336.

49. Bornstein, M. M. A Retrospective Analysis of Patients Referred for Implant Placement to a Specialty Clinic: Indications, Surgical Procedures, and Early Failures/ M.M. Bornstein, S. Halbritter, H. Harnisch // *Implantologie*. – 2009. – T. 17. – №. 1. – С. 85-96.
50. Bottino, M. C. Acellular dermal matrix graft: synergistic effect of rehydration and natural crosslinking on mechanical properties/ M.C. Bottino, V. Thomas, M.V. Jose [et al] // *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials*. – 2010. – T. 95. – №. 2. – С. 276-282.
51. Bottino, M. C. Recent advances in the development of GTR/GBR membranes for periodontal regeneration—A materials perspective/ M.C. Bottino, V. Thomas, G. Schmidt [et al] // *Dental materials*. – 2012. – T. 28. – №. 7. – С. 703-721.
52. Bunyaratavej, P. Collagen membranes: a review/ P. Bunyaratavej, H.L. Wang // *Journal of periodontology*. – 2001. – T. 72. – №. 2. – С. 215-229.
53. Busenlechner, D. Alveolar ridge augmentation with a prototype trilayer membrane and various bone grafts: a histomorphometric study in baboons/ D. Busenlechner, M. Kantor, S. Tangl [et al] // *Clinical oral implants research*. – 2005. – T. 16. – №. 2. – С. 220-227.
54. Cai, B. N2-Polarized Neutrophils Guide Bone Mesenchymal Stem Cell Recruitment and Initiate Bone Regeneration: A Missing Piece of the Bone Regeneration Puzzle/ B. Cai, D. Lin, Y. Li [et al] // *Advanced Science*. – 2021. – T. 8. – №. 19. – С. 2100584.
55. Ceradini, D. J. Progenitor cell trafficking is regulated by hypoxic gradients through HIF-1 induction of SDF-1/ D.J. Ceradini, A.R. Kulkarni, M.J. Callaghan [et al] // *Nature medicine*. – 2004. – T. 10. – №. 8. – С. 858-864.
56. Chao, Y. C. Surgical site assessment for soft tissue management in ridge augmentation procedures/ Y.C. Chao, P.C. Chang, J.H. Fu [et al] // *Int J Periodontics Restorative Dent*. – 2015. – T. 35. – №. 5. – С. e75-83.
57. Chavda, S. Human Studies of Vertical and Horizontal Alveolar Ridge Augmentation Comparing Different Types of Bone Graft Materials: A Systematic

Review./ S. Chavda, L. Levin// J Oral Implantol. 2018 Feb;44(1):74-84. doi: 10.1563/aaid-joi-D-17-00053. Epub 2017 Nov 14. PMID: 29135351.

58. Chen, B. Partial titanium mesh explantation cured post-cranioplasty implant-associated scalp infection/ B. Chen, W. Li, D. Chen [et al] //J Clin Neurosci. 2017 Oct;44:196-202. doi: 10.1016/j.jocn.2017.06.060. Epub 2017 Jul 6. PMID: 28690016.

59. Chen, T. L. Effect of autologous platelet-rich plasma in combination with bovine porous bone mineral and bio-guide membrane on bone regeneration in mandible bicortical bony defects/ T.L. Chen, H.J. Lu, G. Liu [et al] //Journal of Craniofacial Surgery. – 2014. – T. 25. – №. 1. – C. 215-223.

60. Chiapasco, M. Augmentation procedures for the rehabilitation of deficient edentulous ridges with oral implants/ M. Chiapasco, M. Zaniboni, M. Boisco //Clinical oral implants research. – 2006. – T. 17. – №. S2. – C. 136-159.

61. Chiapasco, M. Clinical outcomes of GBR procedures to correct peri-implant dehiscences and fenestrations: a systematic review/ M. Chiapasco, M. Zaniboni //Clinical oral implants research. – 2009. – T. 20. – C. 113-123.

62. Choi, J. J. Mechanical properties of human oral mucosa tissues are site dependent: A combined biomechanical, histological and ultrastructural approach/

63. J.J. E Choi, J. Zwirner, R.S. Ramani [et al] //Clin Exp Dent Res 2020: cre2. 305.

64. Chou, J. Bioresorbable zinc hydroxyapatite guided bone regeneration membrane for bone regeneration/ J. Chou, M. Komuro, J. Hao [et al] //Clinical oral implants research. – 2016. – T. 27. – №. 3. – C. 354-360.

65. Clementini, M. Success rate of dental implants inserted in horizontal and vertical guided bone regenerated areas: a systematic review/ M. Clementini, A. Morlupi, L. Canullo [et al] //International journal of oral and maxillofacial surgery. – 2012. – T. 41. – №. 7. – C. 847-852.

66. Couri, C. J. Medical grade calcium sulfate hemihydrate versus expanded polytetrafluoroethylene in the treatment of mandibular class II furcations/ C.J. Couri, G.I. Maze, D.W. Hinkson [et al] //Journal of periodontology. – 2002. – T. 73. – №. 11. – C. 1352-1359.

67. Cucchi, A. Histological and histomorphometric analysis of bone tissue after guided bone regeneration with non-resorbable membranes vs resorbable membranes and titanium mesh/ A Cucchi, M Sartori, A Parrilli [et al] //Clin Implant Dent Relat Res. 2019 Aug;21(4):693-701. doi: 10.1111/cid.12814. Epub 2019 Jul 8. PMID: 31286649.

68. Cucchi, A. Vertical and horizontal ridge augmentation using customized CAD/CAM titanium mesh with versus without resorbable membranes. A randomized clinical trial/ A. Cucchi, E. Vignudelli, D. Franceschi // Clin Oral Implants Res. 2021 Dec;32(12):1411-1424. doi: 10.1111/clr.13841. Epub 2021 Oct 13. PMID: 34551168; PMCID: PMC9293224.

69. Cucchi, A. Evaluation of complication rates and vertical bone gain after guided bone regeneration with non-resorbable membranes versus titanium meshes and resorbable membranes. A randomized clinical trial/ A. Cucchi, E. Vignudelli, A. Napolitano [et al] // Clin Implant Dent Relat Res. 2017 Oct;19(5):821-832. doi: 10.1111/cid.12520. Epub 2017 Jul 26. PMID: 28745035; PMCID: PMC5655714.

70. De Freitas, A. Prevalências das reabsorções das cristas ósseas alveolares dos tipos vertical e horizontal. Estudo radiográfico [Prevalence of vertical and horizontal alveolar bone crest resorption. Radiographic study]/ A. Freitas, F.A. Torres, R.C. Oliveira [et al] // Rev Assoc Paul Cir Dent. 1981 May-Jun;35(3):204-9. Portuguese. PMID: 6943622.

71. Decco, O. Bone augmentation in rabbit tibia using microfixed cobalt-chromium membranes with whole blood, tricalcium phosphate and bone marrow cells/ O. Decco, A. Cura, V. Beltrán [et al] //International journal of clinical and experimental medicine. – 2015. – T. 8. – №. 1. – C. 135.

72. Dhurat, R. Principles and methods of preparation of platelet-rich plasma: a review and author's perspective/ R. Dhurat, M.S. Sukesh //Journal of cutaneous and aesthetic surgery. – 2014. – T. 7. – №. 4. – C. 189-197.

73. Di Alberti, L. Calcium sulfate barrier for regeneration of human bone defects. 3 years randomized controlled study/ L. Di. Alberti, F. Tamborrino, A. D'agostino [et al] //Minerva stomatologica. – 2013. – T. 62. – №. 4 Suppl 1. – C. 9-13.

74. Di Alberti, L. Calcium sulfate barrier for regeneration of human bone defects. 3 years randomized controlled study/ L. Di. Alberti, F. Tamborrino, A. D'agostino [et al] //Minerva stomatologica. – 2013. – T. 62. – №. 4 Suppl 1. – C. 9-13.
75. Donos, N. Alveolar ridge augmentation using a resorbable copolymer membrane and autogenous bone grafts: an experimental study in the rat/ N. Donos, L. Kostopoulos, T. Karring //Clinical Oral Implants Research. – 2002. – T. 13. – №. 2. – C. 203-213.
76. Donos, N. Clinical outcomes of implants following lateral bone augmentation: systematic assessment of available options (barrier membranes, bone grafts, split osteotomy)/ N. Donos, N. Mardas, V. Chadha //Journal of clinical periodontology. – 2008. – T. 35. – C. 173-202.
77. Dorosz, N. Mandibular ridge reconstruction: A review of contemporary methods/ N Dorosz, M Dominiak //Adv Clin Exp Med. 2018 Aug;27(8):1159-1168. doi: 10.17219/acem/74054. PMID: 30015418.
78. Du, X. Characterization of a Bioresorbable Magnesium-Reinforced PLA-Integrated GTR/GBR Membrane as Dental Applications/ X. Du, Y. Song, X. Xuan [et al] // Scanning. 2020 Sep 19;2020:6743195. doi: 10.1155/2020/6743195. PMID: 33024479; PMCID: PMC7520691.
79. Elnayef, B. Vertical Ridge Augmentation in the Atrophic Mandible: A Systematic Review and Meta-Analysis/ B. Elnayef, A. Monje, J. Gargallo-Albiol [et al] // Int J Oral Maxillofac Implants. 2017 Mar/Apr;32(2):291-312. doi: 10.11607/jomi.4861. PMID: 28291849.
80. Eskan, M. A. Platelet-Rich Plasma–Assisted Guided Bone Regeneration for Ridge Augmentation: A Randomized, Controlled Clinical Trial/ M.A. Eskan, H. Greenwell, M. Hill [et al] //Journal of periodontology. – 2014. – T. 85. – №. 5. – C. 661-668.
81. Fernandes, P. G. Ridge preservation with acellular dermal matrix and anorganic bone matrix cell-binding peptide P-15 after tooth extraction in humans/ P.G. Fernandes, A.B. Novaes [et al] //Journal of periodontology. – 2011. – T. 82. – №. 1. – C. 72-79.

82. Fotek, P. D. Comparison of dermal matrix and polytetrafluoroethylene membrane for socket bone augmentation: a clinical and histologic study/ P.D. Fotek, R.F. Neiva, H.L. Wang //Journal of periodontology. – 2009. – T. 80. – №. 5. – C. 776-785.
83. Friedmann, A. Randomized controlled trial on lateral augmentation using two collagen membranes: morphometric results on mineralized tissue compound/ A. Friedmann, K. Gissel, M. Soudan //Journal of Clinical Periodontology. – 2011. – T. 38. – №. 7. – C. 677-685.
84. Gaggl, A. Titanium Foil–Guided Tissue Regeneration in the Treatment of Periimplant Bone Defects/ A. Gaggl, G. Schultes //Implant Dentistry. – 1999. – T. 8. – №. 4. – C. 368-375.
85. Gallo, P. Management of 80 complications in vertical and horizontal ridge augmentation with nonresorbable membrane (d-PTFE): A cross-sectional study/ P. Gallo, D. Díaz-Báez //Int J Oral Maxillofac Implants. – 2019. – T. 34. – №. 4. – C. 927-935.
86. Garcia, J. Effect of membrane exposure on guided bone regeneration: A systematic review and meta-analysis/ J. Garcia, A. Dodge, P. Luepke // Clin Oral Implants Res. 2018 Mar;29(3):328-338. doi: 10.1111/clr.13121. Epub 2018 Jan 24. PMID: 29368353.
87. Gentile, P. Polymeric membranes for guided bone regeneration/ P. Gentile, V. Chiono, C. Tonda [et al] //Biotechnology journal. – 2011. – T. 6. – №. 10. – C. 1187-1197.
88. Ghanaati S. Non-cross-linked porcine-based collagen I–III membranes do not require high vascularization rates for their integration within the implantation bed: A paradigm shift/ S. Ghanaati //Acta biomaterialia. – 2012. – T. 8. – №. 8. – C. 3061-3072.
89. Ghensi, P. Management of the exposure of a dense PTFE (d-PTFE) membrane in guided bone regeneration (GBR): a case report/ P. Ghensi, W. Stablum, E. Bettio //Oral Implantol (Rome). 2017 Nov 30;10(3):335-342. doi: 10.11138/orl/2017.10.3.335. PMID: 29285337; PMCID: PMC5735386.
90. Gomes, M. F. Histologic evaluation of the osteoinductive property of autogenous demineralized dentin matrix on surgical bone defects in rabbit skulls using human amniotic membrane for guided bone regeneration/ M.F. Gomes, M.J. Da Silva

Dos Anjos, T. de Oliveira Nogueira //International Journal of Oral & Maxillofacial Implants. – 2001. – T. 16. – №. 4.

91. Gu, C. Titanium Mesh Exposure in Guided Bone Regeneration Procedures: A Systematic Review and Meta-analysis/ C. Gu, L. Xu, A. Shi, L. Guo // Int J Oral Maxillofac Implants. 2022 Jan-Feb;37(1):e29-e40. doi: 10.11607/jomi.9098. PMID: 35235627.

92. CH, H. A systematic review of the survival of implants in bone sites augmented with barrier membranes (guided bone regeneration) in partially edentulous patients/ H. CH //J Clin Periodontol. – 2002. – T. 29. – №. 3. – C. 226-231.

93. Hämmerle, C. H. F. Bone augmentation by means of barrier membranes/ C.H.F. Hämmerle, R.E. Jung //Periodontology 2000. – 2003. – T. 33. – №. 1. – C. 36-53.
92

94. Hao, J. Novel bioresorbable strontium hydroxyapatite membrane for guided bone regeneration/ J. Hao, A. Acharya, K. Chen //Clinical oral implants research. – 2015. – T. 26. – №. 1. – C. 1-7.

95. Harris, R. J. Clinical evaluation of a composite bone graft with a calcium sulfate barrier/ R.J. Harris //Journal of periodontology. – 2004. – T. 75. – №. 5. – C. 685-692.

96. Hasegawa, H. Evaluation of a newly designed microperforated pure titanium membrane for guided bone regeneration/ H. Hasegawa, S. Masui, H. Ishihata // Int. J. Oral Maxillofac. Implants 34, 411–422 (2019).

97. He, L. A comparative study of platelet-rich fibrin (PRF) and platelet-rich plasma (PRP) on the effect of proliferation and differentiation of rat osteoblasts in vitro/ L. He, Y. Lin, X. Hu [et al] //Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology. – 2009. – T. 108. – №. 5. – C. 707-713.

98. He, Y. Fabrication of oxidized sodium alginate-collagen heterogeneous bilayer barrier membrane with osteogenesis-promoting ability/ Y. He, Y. Tian, W. Zhang [et al] // Int J Biol Macromol. 2022 Mar 31;202:55-67. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2021.12.155. Epub 2022 Jan 5. PMID: 34998883.

99. Hong, K. S. Bone regeneration by bioactive hybrid membrane containing FGF2 within rat calvarium/ K.S. Hong, E.C. Kim, S.H. Bang [et al] //Journal of Biomedical Materials Research Part A. – 2010. – T. 94. – №. 4. – C. 1187-1194.
100. Hoogeveen, E. J. Vivosorb® as a barrier membrane in rat mandibular defects. An evaluation with transversal microradiography/ E.J. Hoogeveen, P.F.M. Gielkens, J. Schortinghuis [et al] //International journal of oral and maxillofacial surgery. – 2009. – T. 38. – №. 8. – C. 870-875.
101. Huang, D. Reinforced chitosan membranes by microspheres for guided bone regeneration./ D. Huang, L. Niu, J. Li [et al]// J Mech Behav Biomed Mater. 2018 May;81:195-201. doi: 10.1016/j.jmbbm.2018.03.006. Epub 2018 Mar 7. PMID: 29529590.
102. Hurzeler, M. B. Guided bone regeneration around dental implants in the atrophic alveolar ridge using a bioresorbable barrier-An experimental study in the monkey/ M.B. Hürzeler, C.R. Quiñones, D. Hutmacher [et al] //CLINICAL ORAL IMPLANTS RESEARCH. – 1997. – T. 8. – №. 6. – C. 535-536.
103. Jensen, S. S. Bone augmentation procedures in localized defects in the alveolar ridge: clinical results with different bone grafts and bone-substitute materials/ S.S. Jensen, H. Terheyden //Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE): Quality-Assessed Reviews. – 2009.
104. Joo, G. Tailored alginate/PCL-gelatin- β -TCP membrane for guided bone regeneration/ G. Joo, M. Park, S. Park [et al]// Biomed Mater. 2022 May 17;17(4). doi: 10.1088/1748-605X/ac6bd8. PMID: 35487207.
105. Jorge-Herrero, E. Influence of different chemical cross-linking treatments on the properties of bovine pericardium and collagen/ E. Jorge-Herrero, P. Fernandez, J. Turnay [et al] //Biomaterials. – 1999. – T. 20. – №. 6. – C. 539-545.
106. Jung, R.E. Cone beam computed tomography evaluation of regenerated buccal bone 5 years after simultaneous implant placement and guided bone regeneration procedures--a randomized, controlled clinical trial/ R.E. Jung, G.I. Benic, D. Scherrer [et al]// Clin Oral Implants Res. 2015;26(1):28-34. doi: 10.1111/clr.12296. Epub 2013 Dec 2. PMID: 24299007.

107. Jung R.E. Assessment of the potential of growth factors for localized alveolar ridge augmentation: a systematic review/ R.E. Jung, D.S. Thoma //Journal of clinical periodontology. – 2008. – T. 35. – C. 255-281.
108. Kang D.Y. Early implant failure: a retrospective analysis of contributing factors/ D.Y. Kang, M. Kim, S.J. Lee [et al]// J Periodontal Implant Sci. 2019 Sep 16;49(5):287-298. doi: 10.5051/jpis.2019.49.5.287. PMID: 31681486; PMCID: PMC6819696.
109. Kang, Y. H. Platelet-rich fibrin is a Bioscaffold and reservoir of growth factors for tissue regeneration/ Y.H. Kang, S.H. Jeon, J.Y. Park [et al] //Tissue Engineering Part A. – 2011. – T. 17. – №. 3-4. – C. 349-359.
110. Karp, J.M. Mesenchymal stem cell homing: the devil is in the details/ J.M. Karp, G.S.L. Teo //Cell stem cell. – 2009. – T. 4. – №. 3. – C. 206-216.
111. Kaur, M. Review on titanium and titanium based alloys as biomaterials for orthopaedic applications/ M. Kaur, K. Singh// Mater Sci Eng C Mater Biol Appl. 2019 Sep;102:844-862. doi: 10.1016/j.msec.2019.04.064. Epub 2019 Apr 23. PMID: 31147056.
112. Kawase, T. The heat-compression technique for the conversion of platelet-rich fibrin preparation to a barrier membrane with a reduced rate of biodegradation/ T. Kawase, M. Kamiya //Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials. – 2015. – T. 103. – №. 4. – C. 825-831.
113. Khojasteh, A. Guided bone regeneration for the reconstruction of alveolar bone defects / A. Khojasteh, L. Kheiri, S.R. Motamedian [et al] //Annals of maxillofacial surgery. – 2017. – T. 7. – №. 2. – C. 263-277.
114. Khoury, F. Three-Dimensional Vertical Alveolar Ridge Augmentation in the Posterior Maxilla: A 10-year Clinical Study/ F. Khoury, T. Hanser// Int J Oral Maxillofac Implants. 2019 Mar/Apr;34(2):471-480. doi: 10.11607/jomi.6869. PMID: 30883623.
115. Kim, H.Y. BMP-2-Immobilized Porous Matrix with Leaf-Stacked Structure as a Bioactive GBR Membrane / H.Y. Kim, J.H. Park, J.H. Byun [et al] // ACS Appl Mater Interfaces. 2018 Sep 12;10(36):30115-30124. doi: 11410.1021/acsami.8b09558. Epub 2018 Aug 29. PMID: 30130399.

116. Kitaori, T. Stromal cell–derived factor 1/CXCR4 signaling is critical for the recruitment of mesenchymal stem cells to the fracture site during skeletal repair in a mouse model/ T. Kitaori //Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology. – 2009. – T. 60. – №. 3. – C. 813-823.

117. Kitayama, S. Regeneration of rabbit calvarial defects using biphasic calcium phosphate and a strontium hydroxyapatite-containing collagen membrane / S. Kitayama, L.O. Wong, L. Ma [et al] //Clinical oral implants research. – 2016. – T. 27. – №. 12. – C. e206-e214.

118. Kostopoulos, L. Guided bone regeneration in mandibular defects in rats using a bioresorbable polymer / L. Kostopoulos, T. Karring //Clinical oral implants research. – 1994. – T. 5. – №. 2. – C. 66-74.

119. Kuru, L. Alkaline phosphatase activity is up regulated in regenerating human periodontal cells / L. Kuru, G.S. Griffiths, A. Petrie [et al] //Journal of periodontal research. – 1999. – T. 34. – №. 2. – C. 123-127.

120. Laney, W.R. Glossary of Oral and Maxillofacial Implants / W.R. Laney //The International journal of oral & maxillofacial implants. – 2017. – T. 32. – №. 4. – C. Gi-G200.

121. Lee, H.H. Bioactivity improvement of poly (ϵ -caprolactone) membrane with the addition of nanofibrous bioactive glass / H.H. Lee, H.S. Yu, J.H. Jang [et al] //Acta Biomaterialia. – 2008. – T. 4. – №. 3. – C. 622-629.

122. Lee, K.Y.. Alginate: properties and biomedical applications / K.Y. Lee, D.J. Mooney //Progress in polymer science. – 2012. – T. 37. – №. 1. – C. 106-126. 121

123. Lee, S. Membranes for the guided bone regeneration/ S.W. Lee, S.G. Kim// J. Maxillofac. Plast. Reconstr. Surg. 36, 239 (2014)

124. Lekovic, V. Preservation of alveolar bone in extraction sockets using bioabsorbable membranes / V. Lekovic, P.M. Camargo, P.R. Klokkevold [et al] //Journal of periodontology. – 1998. – T. 69. – №. 9. – C. 1044-1049.

125. Levine, R.A. Implant Site Development Using Titanium Mesh in the Maxilla: A Retrospective Study of 58 Mesh Procedures in 48 Patients / R.A. Levine, P.C.

Lai, A. Manji [et al] // *Int J Periodontics Restorative Dent*. 2022 Jan-Feb;42(1):43-51. doi: 10.11607/prd.5530. PMID: 35060966.

126. Libo Zhou, L. Effect of exposure rates with customized versus conventional titanium mesh on guided bone regeneration: systematic review and meta-analysis / L. Zhou, Y. Su, J. Wang [et al] // *Journal of Oral Implantology*. – 2022. – T. 48. – №. 4. – C. 339-346.

127. Li, J. Matrix stiffening by self-mineralizable guided bone regeneration / J. Li, J.F. Yan, Q.Q. Wan [et al] // *Acta Biomater*. 2021 Apr 15;125:112-125. doi: 10.1016/j.actbio.2021.02.012. Epub 2021 Feb 12. PMID: 33582360.

128. Li, J. Fabrication and biocompatibility of an antimicrobial composite membrane with an asymmetric porous structure / J. Li, Y. Zuo, Y. Man [et al] // *Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition*. – 2012. – T. 23. – №. 1-4. – C. 81-96. 127

129. Li, S. Hard tissue stability after guided bone regeneration: a comparison between digital titanium mesh and resorbable membrane/ S. Li, J. Zhao, Y. Xie [et al] // *Int J Oral Sci*. 2021 Nov 16;13(1):37. doi: 10.1038/s41368-021-00143-3. PMID: 34782595; PMCID: PMC8594427.

130. Li, W. Investigating the potential of amnion-based scaffolds as a barrier membrane for guided bone regeneration / W. Li, G. Ma, B. Brazile [et al] // *Langmuir*. – 2015. – T. 31. – №. 31. – C. 8642-8653.

131. Liang, F. Alternatives to Autologous Bone Graft in Alveolar Cleft Reconstruction: The State of Alveolar Tissue Engineering / F. Liang, H. Leland, B. Jdrzejewski [et al] // *J Craniofac Surg*. 2018 May;29(3):584-593. doi: 10.1097/SCS.0000000000004300. PMID: 29461365.

132. Lim, G. Wound Healing Complications Following Guided Bone Regeneration for Ridge Augmentation: A Systematic Review and Meta-Analysis / G. Lim, G.H. Lin, A. Monje [et al] // *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2018 January/February;33(1):41–50. doi: 10.11607/jomi.5581. Epub 2017 Sep 22. PMID: 28938030.

133. Lima, L.L. Guided tissue regeneration may modulate gene expression in periodontal intrabony defects: a human study / L.L. Lima, P.F. Gonçalves, E.A. Sallum [et al] // *Journal of periodontal research*. – 2008. – T. 43. – №. 4. – C. 459-464. 132
134. Liu, J. Suppl 1: Mechanisms of guided bone regeneration: A review / J. Liu, D.G. Kerns // *The open dentistry journal*. – 2014. – T. 8. – C. 56.
135. Lizio, G. Guided bone regeneration using titanium mesh to augment 3-dimensional alveolar defects prior to implant placement. A pilot study/ G. Lizio, G. Pellegrino, G. Corinaldesi [et al] // *Clin Oral Implants Res*. 2022 Jun;33(6):607-621. doi: 10.1111/clr.13922. Epub 2022 Mar 29. PMID: 35305283; PMCID: PMC9314996.
136. Luczyszyn, S.M. Acellular dermal matrix and hydroxyapatite in prevention of ridge deformities after tooth extraction / S.M. Luczyszyn, V. Papalexiou, A.B. Novaes Jr [et al] // *Implant dentistry*. – 2005. – T. 14. – №. 2. – C. 176-184.
137. Lundgren, A.K. Guided jaw-bone regeneration using an experimental rabbit model / A.K. Lundgren, L. Sennerby, D. Lundgren // *International journal of oral and maxillofacial surgery*. – 1998. – T. 27. – №. 2. – C. 135-140.
138. Ma, S. Asymmetric Collagen/chitosan Membrane Containing Minocycline-loaded Chitosan Nanoparticles for Guided Bone Regeneration / S. Ma, A. Adayi, Z. Liu [et al] // *Sci Rep*. 2016 Aug 22;6:31822. doi: 10.1038/srep31822. PMID: 27546177; PMCID: PMC4992893.
139. Ma, S. Guided bone regeneration with tripolyphosphate cross-linked asymmetric chitosan membrane / S. Ma, Z. Chen, F. Qiao [et al] // *Journal of Dentistry*. – 2014. – T. 42. – №. 12. – C.1603-1612.
140. MacBeth, N.D. Alveolar ridge preservation with guided bone regeneration or socket seal technique. A randomised, single-blind controlled clinical trial / N.D. MacBeth, N. Donos, N. Mardas // *Clin Oral Implants Res*. 2022 Jul;33(7):681-699. doi: 10.1111/clr.13933. Epub 2022 Jun 22. PMID: 35488477; PMCID: PMC9541021.
141. Machtei, E. E. The effect of membrane exposure on the outcome of regenerative procedures in humans: a meta-analysis/ E.E. Machtei // *Journal of periodontology*. – 2001. – T. 72. – №. 4. – C. 512-516.

142. McAllister, B. S. Clinical applications of a stem cell-based therapy for oral bone reconstruction/ B.S. McAllister, K. Haghghat //Stem Cell and Tissue Engineering. – 2011. – C. 277-296.
143. Meinig R. P. Clinical use of resorbable polymeric membranes in the treatment of bone defects //Orthopedic Clinics. – 2010. – T. 41. – №. 1. – C. 39-47.
144. Melo, L. G. N. Bone healing in surgically created defects treated with either bioactive glass particles, a calcium sulfate barrier, or a combination of both materials: A histological and histometric study in rat tibias/ L.G.N. Melo, M.J.H. Nagata, A.F. Bosco [et al] //Clinical Oral Implants Research. – 2005. – T. 16. – №. 6. – C. 683-691. 143
145. Miron, R. J. Use of platelet-rich fibrin in regenerative dentistry: a systematic review / R.J. Miron, G. Zucchelli, M.A. Pikos [et al] //Clinical oral investigations. – 2017. – T. 21. – C. 1913-1927.
146. Mounir, M. Assessment of three dimensional bone augmentation of severely atrophied maxillary alveolar ridges using prebent titanium mesh vs customized poly-ether-ether-ketone (PEEK) mesh: A randomized clinical trial / M. Mounir, M. Shalash, S. Mounir [et al] // Clin. Implant Dent. Relat. Res. 21, 960–967 (2019).
147. Mulholland, B.S. Monocyte Chemoattractant Protein-1 (MCP-1/CCL2) Drives Activation of Bone Remodelling and Skeletal Metastasis/ B.S. Mulholland, M.R. Forwood, N.A. Morrison [et al] // Curr Osteoporos Rep. 2019 Dec;17(6):538-547. doi: 10.1007/s11914-019-00545-7. PMID: 31713180; PMCID: PMC6944672.
148. Muraev, A.A. Experimental Model for the Study of Reparative Bone Regeneration in the Reconstruction of the Lower Jaw / A. A. Muraev, A. V. Volkov, V. V. Polevoi [et al.] // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. – 2023. – Vol. 175, No. 2. – P. 286-290. – DOI 10.1007/s10517-023-05851-w. – EDN OZVITW.
149. Muraev, A.A. Magnetic field application in bone tissue regeneration: issue current status and prospects for method development / A. A. Muraev, G. G. Manukyan, K. M. Salekh [et al.] // RUDN Journal of Medicine. – 2024. – Vol. 28, No. 1. – P. 9-22. – DOI 10.22363/2313-0245-2024-28-1-9-22. – EDN TMYOTY.
150. Muraev, A.A. Using deep convolutional neural networks for three-dimensional cephalometric analysis / A. A. Muraev, N. Yu. Oborotistov, M. E. Mokrenko

[et al.] // Medical News of North Caucasus. – 2024. – Vol. 19, No. 2. – P. 146-151. – DOI 10.14300/mnnc.2024.19034. – EDN YDBMLY.

151. Park, S. H. Effect of absorbable membranes on sandwich bone augmentation/ S.H. Park, K. Lee, T.J. Oh //Clinical Oral Implants Research. – 2008. – T. 19. – №. 1. – C. 32-41.

152. Pecora, G. Bone regeneration with a calcium sulfate barrier/ G. Pecora, S. Andreana, J.E. Margarone //Oral surgery, Oral medicine, Oral pathology, Oral radiology, and Endodontology. – 1997. – T. 84. – №. 4. – C. 424-429.

153. Piattelli, A. Early tissue reactions to polylactic acid resorbable membranes: a histological and histochemical study in rabbit/ A. Piattelli, A. Scarano, F. Coraggio[et al] //Biomaterials. – 1998. – T. 19. – №. 10. – C. 889-896.

154. Piattelli, M. Histological evaluation of freeze-dried dura mater (FDDMA) used in guided bone regeneration (GBR): a time course study in ma/ M. Piattelli, A. Scarano, A. Piattelli // Biomaterials. – 1996. – T. 17. – №. 24. – C. 2319-2323.

155. Pieri, F. Effect of mesenchymal stem cells and platelet-rich plasma on the healing of standardized bone defects in the alveolar ridge: a comparative histomorphometric study in minipigs/ F. Pieri, E. Lucarelli, G. Corinaldesi [et al] //Journal of Oral and Maxillofacial Surgery. – 2009. – T. 67. – №. 2. – C. 265-272.

156. Pilipchuk, S. P. Tissue engineering for bone regeneration and osseointegration in the oral cavity/ S.P. Pilipchuk, A.B. Plonka, A. Monje //Dental Materials. – 2015. – T. 31. – №. 4. – C. 317-338.

157. Pillai, C. K. S. Chitin and chitosan polymers: Chemistry, solubility and fiber formation/ C.K.S. Pillai, W. Paul, C.P. Sharma //Progress in polymer science. – 2009. – T. 34. – №. 7. – C. 641-678.

158. Puumanen K. A novel bioabsorbable composite membrane of Polyactive® 70/30 and bioactive glass number 13-93 in repair of experimental maxillary alveolar cleft defects/ K. Puumanen, M. Kellomäki, V. Ritsilä [et al] //Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials: An Official Journal of The Society for Biomaterials, The Japanese Society for Biomaterials, and The Australian Society for

Biomaterials and the Korean Society for Biomaterials. – 2005. – T. 75. – №. 1. – C. 25-33.

159. Rakhmatia, Y. D. Current barrier membranes: titanium mesh and other membranes for guided bone regeneration in dental applications/ Y.D. Rakhmatia, Y. Ayukawa, A. Furuhashi [et al] //Journal of prosthodontic research. – 2013. – T. 57. – №. 1. – C. 3-14.

160. Rakhmatia, Y.D. Current barrier membranes: titanium mesh and other membranes for guided bone regeneration in dental applications/ Y.D. Rakhmatia, Y. Ayukawa, A. Furuhashi [et al] // J. Prosthodont Res. 2013 Jan;57(1):3-14. doi: 10.1016/j.jpor.2012.12.001. Epub 2013 Jan 21. PMID: 23347794.

161. Ren, Y. Barrier Membranes for Guided Bone Regeneration (GBR): A Focus on Recent Advances in Collagen Membranes/ Y. Ren, L. Fan, S. Alkildani [et al] // Int J Mol Sci. 2022 Nov 29;23(23):14987. doi: 10.3390/ijms232314987. PMID: 36499315; PMCID: PMC9735671.

162. Retzepe, M. Guided bone regeneration: biological principle and therapeutic applications / M. Retzepe, N. Donos //Clinical oral implants research. – 2010. – T. 21. – №. 6. – C. 567-576.

163. Ribeiro, N. et al. A biocomposite of collagen nanofibers and nanohydroxyapatite for bone regeneration/ N. Ribeiro, S.R. Sousa, C.A. Van Blitterswijk [et al] //Biofabrication. – 2014. – T. 6. – №. 3. – C. 035015.

164. Rocchietta, I. Clinical outcomes of vertical bone augmentation to enable dental implant placement: a systematic review / I. Rocchietta, F. Fontana, M. Simion //Journal of clinical periodontology. – 2008. – T. 35. – C. 203-215.

165. Rosengren, A. Immunohistochemical studies on the distribution of albumin, fibrinogen, fibronectin, IgG and collagen around PTFE and titanium implants / A. Rosengren, B.R. Johansson, N. Danielsen [et al] //Biomaterials. – 1996. – T. 17. – №. 18. – C. 1779-1786.

166. Rothamel, D. Biodegradation of differently cross-linked collagen membranes: an experimental study in the rat / D. Rothamel, F. Schwarz, M. Sager [et al] //Clinical oral implants research. – 2005. – T. 16. – №. 3. – C. 369-378.

167. Rothamel, D. Biocompatibility of various collagen membranes in cultures of human PDL fibroblasts and human osteoblast-like cells / D. Rothamel, F. Schwarz, A. Sculean [et al] // *Clinical oral implants research*. – 2004. – T. 15. – №. 4. – C. 443-449.

168. Salamanca, E. 3D-Printed PLA Scaffold with Fibronectin Enhances In Vitro Osteogenesis / E. Salamanca, C.S. Choy, L.M. Aung [et al] // *Polymers (Basel)*. 2023 Jun 8;15(12):2619. doi: 10.3390/polym15122619. PMID: 37376267; PMCID: PMC10305577.

169. Sam, G. Evolution of barrier membranes in periodontal regeneration-“are the third generation membranes really here? / G. Sam, B.R.M. Pillai // *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR*. – 2014. – T. 8. – №. 12. – C. ZE14.

170. Sasaki, J.I. Barrier membranes for tissue regeneration in dentistry / J.I. Sasaki, G.L. Abe, A. Li [et al] // *Biomater Investig Dent*. 2021 May 20;8(1):54-63. doi: 10.1080/26415275.2021.1925556. PMID: 34104896; PMCID: PMC8158285. 169

171. Sbricoli, L. Selection of Collagen Membranes for Bone Regeneration: A Literature Review / L. Sbricoli, R. Guazzo, M. Annunziata [et al] // *Materials (Basel)*. 2020 Feb 9;13(3):786. doi: 10.3390/ma13030786. PMID: 32050433; PMCID: PMC7040903.

172. Sumida, T. Custom-made titanium devices as membranes for bone augmentation in implant treatment: Clinical application and the comparison with conventional titanium mesh/ T. Sumida, N. Otawa, Y. U. Kamata [et al] // *Journal of cranio-maxillo-facial surgery: official publication of the European Association for Cranio-Maxillo-Facial Surgery*, 43(10), 2183–2188. <https://doi.org/10.1016/j.jcms.2015.10.020>

173. Schwarz, F. Angiogenesis pattern of native and cross-linked collagen membranes: an immunohistochemical study in the rat / F. Schwarz, D. Rothamel, M.Herten [et al] // *Clinical oral implants research*. – 2006. – T. 17. – №. 4. – C. 403-409.

174. Shah, F.A. Commercially pure titanium (cp-Ti) versus titanium alloy (Ti6Al4V) materials as bone anchored implants—Is one truly better than the other? / F.A. Shah, M. Trobos, P.T. Homsen, A. Palmquist // *Materials Science and Engineering: C*. – 2016. – T. 62. – C. 960-966.

175. Sheikh, Z. Natural graft tissues and synthetic biomaterials for periodontal and alveolar bone reconstructive applications: a review. / Z. Sheikh, N. Hamdan, Y.I. Keda [et al] // *Biomater Res.* 2017 Jun 5;21:9. doi: 10.1186/s40824-017-0095-5. PMID: 28593053; PMCID: PMC5460509.

176. Shim, J.H. Fabrication of blended polycaprolactone/poly (lactic-co-glycolic acid)/ β -tricalcium phosphate thin membrane using solid freeform fabrication technology for guided bone regeneration / J.H. Shim, J.B. Huh, J.Y. Park [et al] // *Tissue Engineering Part A.* – 2013. – T. 19. – №. 3-4. – C. 317-328.

177. Shu, Z. Antibacterial and osteoconductive polycaprolactone/poly(lactic acid)/nano-hydroxyapatite/CuZIF-8 GBR membrane with asymmetric porous structure./ Z. Shu, C. Zhang, L. Yan [et al] // *Int J Biol Macromol.* 2023 Jan 1;224:1040-1051. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2022.10.189. Epub 2022 Oct 22. PMID: 36283552.

178. Solakoglu, Ö. The use of plasma rich in growth factors (PRGF) in guided tissue regeneration and guided bone regeneration. A review of histological, immunohistochemical, histomorphometrical, radiological and clinical results in humans/ Ö. Solakoglu, G. Heydecke, N. Amiri [et al] // *Ann Anat.* 2020 Sep;231:151528. doi: 10.1016/j.aanat.2020.151528. Epub 2020 May 4. PMID: 32376297.

179. Soldatos, N.K. Limitations and options using resorbable versus nonresorbable membranes for successful guided bone regeneration / N.K. Soldatos, P. Stylianou, V.P. Romanos [et al] // *Quintessence Int.* 2017;48(2):131-147. doi: 10.3290/j.qi.a37133. PMID: 27834419.

180. SPEER, D.P. Biological effects of residual glutaraldehyde in glutaraldehyde-tanned collagen biomaterials. /D.P. Speer, M. Chvapil, C.D. Eskelson [et al] // *J Biomed Mater Res* 1980; 14: 753– 764

181. Sverzut, C.E. Reconstruction of mandibular segmental defects using the guided-bone regeneration technique with polylactide membranes and/or autogenous bone graft: a preliminary study on the influence of membrane permeability / C.E. Sverzut, P.E.P. Faria, C.M. Magdalena // *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery.* – 2008. – T. 66. – №. 4. – C. 647-656.

182. Taguchi, Y. A histological evaluation for guided bone regeneration induced by a collagenous membrane / Y. Taguchi, N. Amizuka, M. Nakadate [et al] // *Biomaterials*. – 2005. – T. 26. – №. 31. – C. 6158-6166.
183. Tal, H. Augmentation and preservation of the alveolar process and alveolar ridge of bone/ H. Tal, Z. Artzi, R. Kolerman // *Bone Regeneration*, InTech Rijeka. – 2012. – C. 139-184.
184. Tan, W.L. A systematic review of post-extraction alveolar hard and soft tissue dimensional changes in humans / W.L. Tan // *Clinical oral implants research*. – 2012. – T. 23. – C. 1-21.
185. Tanaka, S. Characteristics of newly formed bone during guided bone regeneration: analysis of cbfa-1, osteocalcin, and VEGF expression / S. Tanaka, K. Matsuzaka, D. Sato [et al] // *Journal of Oral Implantology*. – 2007. – T. 33. – №. 6. – C. 321-326.
186. Tirri, T. Bioactive glass induced in vitro apatite formation on composite GBR membranes / T. Tirri, J. Rich, J. Wolke [et al] // *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*. – 2008. – T. 19. – C. 2919-2923.
187. Toffler, M. Osteotome-mediated sinus floor elevation using only platelet-rich fibrin: an early report on 110 patients / M. Toffler, N. Toscano, D. Holtzclaw // *Implant dentistry*. – 2010. – T. 19. – №. 5. – C. 447-456.
188. Tolstunov, L. Bone Augmentation Techniques for Horizontal and Vertical Alveolar Ridge Deficiency in Oral Implantology. / L. Tolstunov, J.F.E. Hamrick // *Oral Maxillofac Surg Clin North Am*. 2019 May;31(2):163-191. doi: 10.1016/j.coms.2019.01.005. PMID: 30947846.
189. Tripathi, G. Physico-mechanical and in-vivo evaluations of tri-layered alginate-gelatin/polycaprolactone-gelatin- β -TCP membranes for guided bone regeneration./ G. Tripathi, V.H. Ho, H.I. Jung [et al] // *J Biomater Sci Polym Ed*. 2023 Jan;34(1):18-34. doi: 10.1080/09205063.2022.2106647. Epub 2022 Aug 5. PMID: 35879862.
190. Trobos, M. In vitro evaluation of barrier function against oral bacteria of dense and expanded polytetrafluoroethylene (PTFE) membranes for guided bone

regeneration / M. Trobos, A. Juhlin, FA.Shah [et al] // Clin Implant Dent Relat Res. 2018 Oct;20(5):738-748. doi: 10.1111/cid.12629. Epub 2018 Jul 24. PMID: 30039909.

191. Turri, A. Guided bone regeneration is promoted by the molecular events in the membrane compartment / A.Turri, I.Elgali, F.Vazirisani [et al] // Biomaterials. – 2016. – T. 84. – C. 167-183.

192. Turri, A. Modulation of gene expression and bone formation by expanded and dense polytetrafluoroethylene membranes during guided bone regeneration: An experimental study / A.Turri, O.Omar, M.Trobos [et at] // Clin Implant Dent Relat Res. 2023 Jun 25. doi: 10.1111/cid.13241. Epub ahead of print. PMID: 37357340.

193. Uehara, S. Predictability of staged localized alveolar ridge augmentation using a micro titanium mesh. / S. Uehara, H. Kurita, T. Shimane [et al] //Int. J. Oral Maxillofac. Surg. 19, 411–416 (2015).

194. Ueyama, Y. Usefulness as guided bone regeneration membrane of the alginate membrane / Y. Ueyama, K. Ishikawa, T. Mano [et al] //Biomaterials. – 2002. – T. 23. – №. 9. – C. 2027-2033.

195. Urban, I.A. Guided Bone Regeneration in Alveolar Bone Reconstruction/ I.A. Urban, A. Monje //Oral Maxillofac Surg Clin North Am. 2019 May;31(2):331-338. doi: 10.1016/j.coms.2019.01.003. PMID: 30947850.

196. Veríssimo, D.M. Guided bone regeneration produced by new mineralized and reticulated collagen membranes in critical-sized rat calvarial defects/ D.M. Veríssimo, R.F.C. Leitão, S.D. Figueiró [et al] //Experimental biology and medicine. – 2015. – T. 240. – №. 2. – C. 175-184.

197. Vidyadharan, A. Localized ridge defect augmentation using human pericardium membrane and demineralized bone matrix/ A.K. Vidyadharan, A. Ravindran // Indian Journal of Dental Research. – 2014. – T. 25. – №. 4. – C. 445-448.

198. Vijayalakshmi, R. Use of platelet rich fibrin in a fenestration defect around an implant / R. Vijayalakshmi, C.S. Rajmohan // Journal of Indian Society of Periodontology. – 2012. – T. 16. – №. 1. – C. 108-112.

199. Vroom, M. G. Clinical Classification of Healing Complications and Management in Guided Bone Regeneration Procedures with a Nonresorbable d-PTFE

Membrane / M.G. Vroom, L.J.M.M. Gründemann, P Gallo //Int J Periodontics Restorative Dent. 2022 May-Jun;42(3):419-427. doi: 10.11607/prd.5590. PMID: 35472121.

200. Wainwright, D.J. Use of an acellular allograft dermal matrix (AlloDerm) in the management of full-thickness burns / D. J. Wainwright //Burns. – 1995. – T. 21. – №. 4. – C. 243-248.

201. Wakabayashi, R.C. Cytokine production by cells adherent to regenerative membranes / R.C. Wakabayashi, D.K. Iha, J.J. Niu [et al] //Journal of periodontal research. – 1997. – T. 32. – №. 2. – C. 215-224.

202. Wessing, B. Guided Bone Regeneration with Collagen Membranes and Particulate Graft Materials: A Systematic Review and Meta-Analysis/ B. Wessing, S. Lettner, W. Zechner // Int J Oral Maxillofac Implants. 2018 January/February;33(1):87–100. doi: 10.11607/jomi.5461. Epub 2017 Sep 22. PMID: 28938035.

203. Xie, Y. Titanium mesh for bone augmentation in oral implantology: current application and progress / Y. Xie, S. Li, T. Zhang [et al] // Int J Oral Sci. 2020 Dec 30;12(1):37. doi: 10.1038/s41368-020-00107-z. PMID: 33380722; PMCID: PMC7773733.

204. Xing, Z. Multiple roles for CCR2 during fracture healing / Z. Xing, C. Lu, D. Hu [et al] //Disease models & mechanisms. – 2010. – T. 3. – №. 7-8. – C. 451-458. 203

205. Xu, C. Chitosan as a barrier membrane material in periodontal tissue regeneration / C. Xu, C. Lei, L. Meng [et al] // J Biomed Mater Res B Appl Biomater. 2012 Jul;100(5):1435-43. doi: 10.1002/jbm.b.32662. Epub 2012 Jan 28. PMID: 22287502.

206. Yamanaka, J.S. Collagen membrane from bovine pericardium for treatment of long bone defect / J.S. Yamanaka, A.C. Oliveira, A.R. Bastos [et al] // J Biomed Mater Res B Appl Biomater. 2023 Feb;111(2):261-270. doi: 10.1002/jbm.b.35148. Epub 2022 Aug 17. PMID: 36507698.

207. Yang, B.C. [Advances in titanium dental implant surface modification]/ B.C. Yang, X.D. Zhou, H.Y. Yu [et al] //. Hua Xi Kou Qiang Yi Xue Za Zhi. 2019 Apr

1;37(2):124-129. Chinese. doi: 10.7518/hxkq.2019.02.002. PMID: 31168977; PMCID: PMC7030153.

208. Yang, Z. Advances in Barrier Membranes for Guided Bone Regeneration Techniques / Z. Yang, C. Wu, H. Shi [et al] // *Front Bioeng Biotechnol.* 2022 Jun 22;10:921576. doi: 10.3389/fbioe.2022.921576. PMID: 35814003; PMCID: PMC9257033.

209. Zelikman, H. Bacterial Growth on Three Non-Resorbable Polytetrafluoroethylene (PTFE) Membranes-An In Vitro Study / H. Zelikman, G. Slutzkey, O. Rosner [et al] // *Materials (Basel).* 2022 Aug 18;15(16):5705. doi: 10.3390/ma15165705. PMID: 36013840; PMCID: PMC9414989.

210. Zhang, M. Effect of Different Membranes on Vertical Bone Regeneration: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. / M. Zhang, Z. Zhou, J. Yun [et al] // *Biomed Res Int.* 2022 Jul 14;2022:7742687. doi: 10.1155/2022/7742687. PMID: 35872861; PMCID: PMC9303140.

211. Zhang, T. The application of a newly designed L-shaped titanium mesh for GBR with simultaneous implant placement in the esthetic zone: A retrospective case series study / T. Zhang, T. Zhang, X. Cai // *Clin Implant Dent Relat Res.* 2019 Oct;21(5):862-872. doi: 10.1111/cid.12726. Epub 2019 Mar 18. PMID: 30884096. 210

212. Zhang, W. Periosteum and development of the tissue-engineered periosteum for guided bone regeneration / W. Zhang, N. Wang, M. Yang [et al] // *J Orthop Translat.* 2022 Feb 16;33:41-54. doi: 10.1016/j.jot.2022.01.002. PMID: 35228996; PMCID: PMC8858911.

213. Zhong, G. Fabrication and characterization of PVAPLA electrospinning nanofibers embedded with Bletilla striata polysaccharide and Rosmarinic acid to promote wound healing. / G. Zhong, M. Qiu, J. Zhang [et al] // *Int J Biol Macromol.* 2023 Apr 15;234:123693. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2023.123693. Epub 2023 Feb 17. PMID: 36806778. `

214. Zubery, Y. Ossification of a collagen membrane cross-linked by sugar: a human case series / Y. Zubery, E. Nir, A. Goldlust // *Journal of periodontology.* – 2008. – T. 79. – №. 6. – C. 1101-1107.