

DOI: 10.37988/1811-153X_2024_1_60

[А.М. Сипкин](#)¹,

д.м.н., зав. кафедрой челюстно-лицевой хирургии и госпитальной хирургической стоматологии

[Т.Н. Модина](#)²,

д.м.н., профессор кафедры стоматологии

[Н.Д. Гнатюк](#)¹,

аспирант кафедры челюстно-лицевой хирургии и госпитальной хирургической стоматологии

[Д.Ю. Окшин](#)¹,

м.н.с. отделения челюстно-лицевой хирургии

[Е.О. Андриадзе](#)¹,

научный сотрудник отделения челюстно-лицевой хирургии

[П.В. Саломатин](#)¹,

м.н.с. рентгенологического отделения

[Е.О. Осидак](#)³,

к.б.н., сотрудник производственного отдела

¹ МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, 129110, Москва, Россия² Медицинский университет «РЕАВИЗ», 107564, Москва, Россия³ ООО «Имтек», 121552, Москва, Россия

Клинико-рентгенологическая оценка использования костнопластического материала на основе коллагенового гидрогеля в эксперименте

Реферат. Костнопластические операции, применяемые для восстановления или увеличения объема костной ткани челюстей, подразумевают использование остеопластических материалов различной формы и природы происхождения. Одной из новых форм таких материалов является ксеногенный коллагеновый гидрогель. **Материалы и методы.** Для изучения процессов регенерации костной ткани в качестве имплантата был использован коллагеновый гидрогель в сочетании с ксеногенным костным матриксом. Проведено экспериментальное исследование на 60 лабораторных крысах, у которых был сформирован критический дефект свода черепа. Выполнена оценка клинических признаков в раннем послеоперационном периоде, а также рентгенологическое исследование на 30-е, 60-е и 90-е сутки с вычислением площади восстановления дефекта и плотности тканей по Хаунсфилду (НУ). Также рентгенологически фиксировался факт миграции костного материала за пределы дефекта. **Результаты.** Раневой дефект заживлялся первичным натяжением без осложнений как в раннем, так и в позднем послеоперационном периоде. Костный дефект у животных экспериментальной группы через 30 дней был восстановлен в среднем на 44%, через 60 дней — на 67% и на 89% через 90 дней, в то время как у животных группы сравнения через 1 месяц дефект был восстановлен на 43%, через 2 месяца — на 62%, а через 3 месяца — на 84%. Средняя плотность костной ткани регенерата в экспериментальной группе через 30, 60 и 90 дней равнялась 846, 946 и 1220 НУ соответственно, тогда как в группе сравнения в те же периоды наблюдения — 819, 930 и 1007 НУ соответственно. **Заключение.** Применение коллагенового гидрогеля в составе костнопластического материала способствует формированию регенерата большей плотности в области костного дефекта. Коллагеновый гидрогель обеспечивает улучшение манипуляционных свойств материала, формируя пластичную массу, способную адаптироваться к форме дефекта и длительно удерживать мелкодисперсные структуры. Применение коллагенового гидрогеля в качестве компонента костнопластических материалов перспективно, оно требует дальнейшего изучения.

Ключевые слова: коллагеновый гидрогель, костная пластика, костнопластический материал, коллаген

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:

Сипкин А.М., Модина Т.Н., Гнатюк Н.Д., Окшин Д.Ю., Андриадзе Е.О., Саломатин П.В., Осидак Е.О. Клинико-рентгенологическая оценка использования костнопластического материала на основе коллагенового гидрогеля в эксперименте. — *Клиническая стоматология*. — 2024; 27 (1): 60—65. DOI: 10.37988/1811-153X_2024_1_60

[A.M. Sipkin](#)¹,

PhD in Medical Sciences, head of the Maxillofacial surgery and hospital surgical dentistry Department

[T.N. Modina](#)²,

PhD in Medical sciences, full professor of the Dentistry Department

[N.D. Gnatyuk](#)¹,

postgraduate at the Maxillofacial surgery and hospital surgical dentistry Department

[D.U. Okshin](#)¹,

junior researcher at the Maxillofacial surgery Division

Clinical and radiological evaluation of the use of bone-plastic material based on collagen hydrogel in the experiment

Abstract. Bone grafting surgeries used to restore or increase jaw bone volume involve the use of osteoplastic materials of various forms and nature of origin. One of the new forms of such materials is xenogenic collagen hydrogel. **Materials and methods.** Collagen hydrogel in combination with xenogenic bone matrix was used as an implant to study the processes of bone tissue regeneration. An experimental study was carried out on 60 laboratory rats in which a critical defect of the skull vault was formed. The assessment of clinical signs in the early postoperative period was performed, as well as radiologic examination on the 30th, 60th and 90th days with calculation of the defect repair area and tissue density according to Hounsfield (HU). The migration of bone

E.O. Andriadze¹,

researcher at the Maxillofacial surgery Division

P.V. Solomatin¹,

junior researcher at the X-Ray Division

E.O. Osidak³,

PhD in Biology, production department employee

¹ Moscow Regional Research Clinical Institute (MONIKI), 129110, Moscow, Russia

² REAVIZ Medical University, 107564, Moscow, Russia

³ Imtek LLC, 121552, Moscow, Russia

material beyond the defect was also recorded radiologically. **Results.** The wound defect was healed by primary tension without complications both in the early and in the late postoperative period. The bone defect in animals of the experimental group after 30 days was restored on the average by 44%, after 60 days — by 67% and by 89% after 90 days, while in animals of the comparison group after 1 month the defect was restored by 43%, after 2 months — by 62%, and after 3 months — by 84%. The average bone density of the regenerate in the experimental group after 30, 60 and 90 days was 846, 946 and 1220 HU, respectively, whereas in the comparison group during the same observation periods it was 819, 930 and 1007 HU, respectively. **Conclusion.** The use of collagen hydrogel in the composition of bone plastic material promotes the formation of a regenerate of higher density in the area of bone defect. Collagen hydrogel provides improvement of the manipulation properties of the material, forming a plastic mass capable of adapting to the defect shape and holding fine structures for a long time. The use of collagen hydrogel as a component of bone-plastic materials is promising, it requires further study.

Key words: collagen hydrogel, bone grafting, bone plastic material, collagen

FOR CITATION:

Sipkin A.M., Modina T.N., Gnatyuk N.D., Okshin D.U., Andriadze E.O., Solomatin P.V., Osidak E.O. Clinical and radiological evaluation of the use of bone-plastic material based on collagen hydrogel in the experiment. *Clinical Dentistry (Russia)*. 2024; 27 (1): 60—65 (In Russian). DOI: 10.37988/1811-153X_2024_1_60

ВВЕДЕНИЕ

Восстановление и увеличение объема костной ткани остается актуальным вопросом для хирургов-стоматологов и челюстно-лицевых хирургов. Травматические повреждения, опухоли и опухолеподобные заболевания, атрофия вследствие утраты зубов и ряд других факторов приводят к выраженному дефициту костной ткани челюстей, что в свою очередь делает невозможным восстановление полноценности зубных рядов с применением дентальных имплантатов.

С целью получения необходимого для проведения дентальной имплантации объема костной ткани челюстей были разработаны различные оперативные методики, объединенные термином «костные пластики». Наиболее эффективные костнопластические техники основываются на применении костнопластических материалов различной формы и природы происхождения. «Золотым стандартом» при этом являются аутологичные трансплантаты, полученные из организма одного и того же пациента. Несмотря на очевидные преимущества в виде отсутствия антигенных свойств, такие материалы имеют и ряд недостатков, в частности высокую скорость резорбции в области операции, что негативно сказывается на результатах костной пластики. Помимо этого, получение аутоотрансплантатов подразумевает дополнительную травматизацию организма [1].

Указанные аспекты послужили толчком для разработки и внедрения костных материалов, имеющих иную природу происхождения и свойства.

Для костных пластик на сегодняшний день востребованы ксеногенные трансплантаты — материалы, полученные от представителей другого биологического вида (крупный рогатый скот, свиньи и др.). Данная подгруппа включает в себя костные гранулы и крошку различной дисперсности, костные блоки, изолирующие мембраны и другие формы [2]. Подобные материалы обеспечивают необходимое для костной пластики свойство трансплантата — остеокондукцию, т.е. способность

длительное время выполнять роль пассивного каркаса в области костной пластики, обеспечивая необходимые условия для возможного остеогенеза. Для ксеногенных материалов характерен более продолжительный период резорбции в сравнении с аутологичными трансплантатами. Некоторые исследования показали, что изолированное применение ксеногенных материалов или использование смеси ксено- и аутокости показывают лучший результат с точки зрения объема полученной костной ткани при костных пластиках, чем применение только аутогенной кости [3, 4].

Одним из основных органических компонентов костного матрикса является коллаген. Коллаген I типа принимает участие во многих процессах, в частности связанных с регенерацией тканей. Пептиды, являющиеся продуктами распада коллагена, способствуют синтезу новых собственных коллагеновых волокон, стимулируют остеогенез и ангиогенез [5].

Ксеногенный коллаген в форме сухого вещества зачастую является компонентом различных материалов для костных пластик, где он эффективно реализует указанные свойства [6, 7].

Относительно новой и перспективной формой коллагенсодержащих материалов является коллагеновый гель. Являя собой мягкую, пластичную субстанцию коллагеновый гель имеет свойство отверждаться при повышении температуры и контакте с тканями организма. Указанная особенность материала представляет интерес с точки зрения использования его для костной пластики, так как, с одной стороны, обеспечивает манипуляционное удобство при работе, а с другой — выполняет функцию удерживания костного материала в области оперативного вмешательства, сохраняя при этом каркасные свойства [8].

На сегодняшний день в числе зарегистрированных коллагеновых гелей необходимо отметить TSV Gel (OsteoBiol, Италия). TSV Gel представлен гидрогелем из коллагена I и III типов свиного или конского происхождения с добавлением термогелеобразующего

синтетического биополимера (Poloxamer 407). К сожалению, клиническая эффективность применения указанного материала в литературе не описана.

Таким образом, поиск и исследование эффективности отверждаемых коллагеновых гидрогелей в качестве компонента костнопластических материалов актуальны и востребованы.

Цель — оценка эффективности применения костнопластического материала на основе коллагенового гидрогеля в эксперименте.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для изучения процессов регенерации костной ткани в искусственно созданном костном дефекте в качестве имплантата использовали коллагеновый гидрогель отечественного производства Viscoll (Имтек, Россия), а также ксеногенный костный матрикс Apatos (OsteoBiol, Италия).

Для исследования была выбрана модель критического дефекта свода черепа крысы, которая неоднократно была использована для оценки остеопластических свойств различных материалов [9, 10]. Экспериментальное исследование проводили на 60 половозрелых

самцах лабораторных белых крыс породы Wistar массой 190—220 г. Все животные были разделены на 3 группы:

- I — костный дефект заполнялся коллагеновым гидрогелем и ксеногенным костным матриксом (экспериментальная группа);**
- II — костный дефект заполнялся ксеногенным костным матриксом (группа сравнения);**
- III — дефект ничем не заполнялся (контрольная группа).**

После антисептической обработки операционного поля выполняли линейный разрез кожи в области свода черепа длиной около 2 см, далее мягкие ткани были пройдены преимущественно тупым путем до надкостницы, надкостница рассекалась острым путем и отслаивалась. С помощью физиодиспенсера и костного трепана с внешним диаметром 8 мм под постоянным охлаждением был сформирован бикортикальный костный дефект без повреждения мозговых оболочек. Далее у особей I группы дефект заполняли смесью коллагенового гидрогеля и ксеногенного костного матрикса. Смешивание проводили в стерильном лотке, вручную, до формирования насыщенной суспензии. Во II группе костный дефект был заполнен исключительно ксеногенным костным матриксом. В контрольной группе сформированный дефект оставался незаполненным (рис. 1).

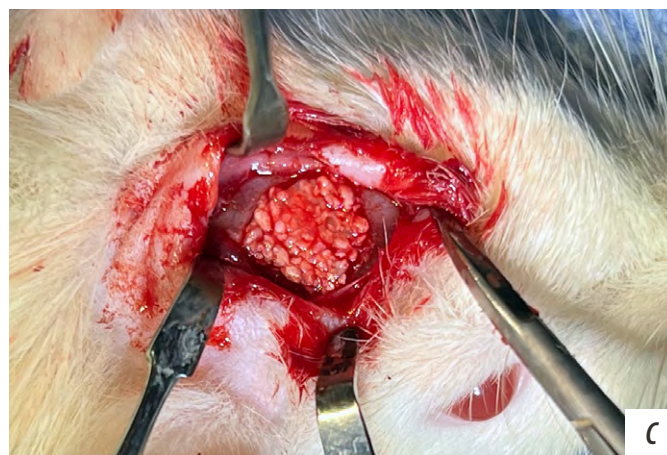
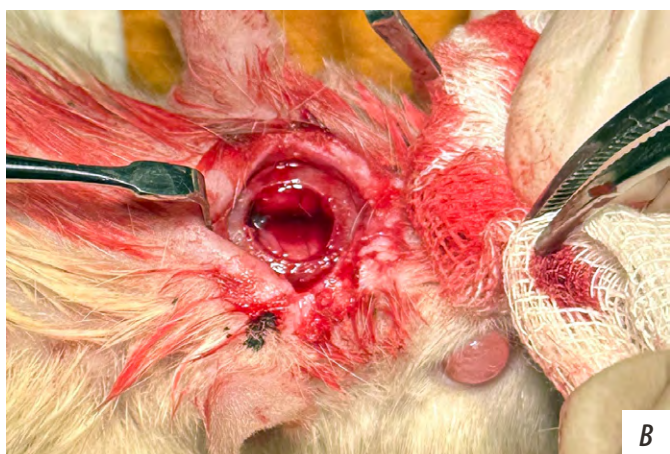


Рис. 1. Этапы оперативного вмешательства: А — разрез и скелетизация теменной области; В — сформированный бикортикальный дефект; С — дефект заполнен костнопластическим материалом; D — рана послойно ушита

Fig. 1. Stages of surgical intervention: A — incision and skeletonization of the parietal region; B — formed cortical defect; C — the defect is filled with bone-plastic material; D — the wound is sutured in layers

В день операции, а также на следующий день все животные получали линкомицина гидрохлорид 80 мг внутримышечно 1 раз в день.

В раннем послеоперационном периоде на 1-е, 3-и, 5-е и 7-е сутки фиксировали основные клинические признаки: повышение температуры тела, отек мягких тканей, гиперемия кожных покровов, увеличение регионарных лимфатических узлов, нарушение состоятельности швов, нагноение раны, наличие гематомы.

На 30-е и 60-е сутки из эксперимента было выведено по 6 крыс из каждой группы (всего по 18), на 90-е сутки — по 8 животных из каждой группы (всего 24).

Далее на основе данных КТ вычисляли степень восстановления костного дефекта, а также среднюю плотность костного регенерата в области дефекта по Хаунсфилду (HU; рис. 2, 3). Помимо этого, рентгенологически фиксировали степень миграции костного материала за пределы дефекта (рис. 4–6).

Степень восстановления дефекта (R) вычисляли как отношение площади замещенного участка к площади первоначального дефекта (50,24 мм²) в процентах по формуле:

$$R = \frac{S - E}{S} \cdot 100\%,$$

где S — площадь первоначального дефекта (50,24 мм²), E — площадь незамещенного участка по данным рентгенограммы.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе операции было отмечено манипуляционное преимущество гидрогеля Viscoll: пластичность полученной массы позволила припасовать и адаптировать материал в границах костного дефекта таким образом, что дальнейшие этапы операции, связанные с ушиванием раны не повели за собой смещения материала.



Рис. 2. Вычисление плотности регенерата в области дефекта
Fig. 2. Calculation of regenerate density in the defect area



Рис. 3. Вычисление площади незамещенного участка
Fig. 3. Calculation of the area of an unplaced plot

В раннем послеоперационном периоде на 1-е сутки у всех животных в равной степени проявлялись признаки воспаления: отек, гиперемия и повышение температуры тела у большинства особей (рис. 7). На 3-и сутки снижались показатели температуры и гиперемия, однако отек тканей сохранялся у животных всех групп. У 4 животных контрольной группы в послеоперационной области наблюдалась гематома, которая сохранялась на 5-й и 7-й день и исчезала в среднем после 10 суток наблюдения. Вероятно, появление гематомы может объясняться отсутствием замещающего агента и формированием кровяного сгустка в пространстве дефекта.

На 5-й день наблюдения отмечалось закономерное снижение признаков воспаления во всех группах. На 7-е сутки у большинства животных всех групп клинические признаки были купированы. На протяжении 7 дней наблюдения не отмечено увеличения

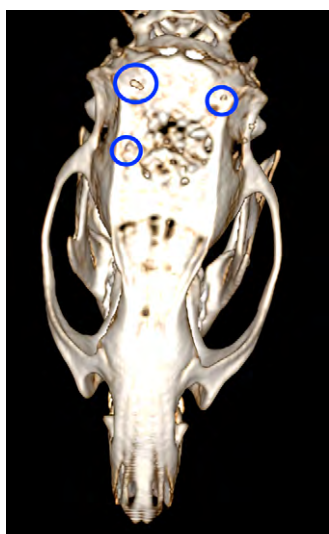


Рис. 4. Миграция материала за пределы костного дефекта в группе сравнения
Fig. 4. Migration of the material beyond the bone defect in the comparison group



Рис. 5. Отсутствие миграции материала в экспериментальной группе
Fig. 5. Absence of material migration in the experimental group



Рис. 6. Контрольная группа без признаков замещения дефекта
Fig. 6. Control group without signs of defect replacement

лимфатических узлов, нагноения раны и расхождения швов ни у одного животного.

При изучении КТ животных после 1 месяца исследования в экспериментальной группе и группе сравнения не отмечалось различий по площади восстановления костного дефекта. Дефект свода черепа у особей был восстановлен в среднем на 44 и на 43% соответственно. При этом отмечалось незначительное превалирование в экспериментальной группе по денситометрическим показателям. Средняя плотность тканей в области дефекта в экспериментальной группе составила 846 НУ, тогда как в группе сравнения — 819 НУ. В контрольной группе после 1 месяца наблюдения не наблюдалось восстановления дефекта, а средняя плотность равнялась 230 НУ.

После 2 месяцев наблюдения средняя площадь восстановления дефекта в экспериментальной группе (67%) незначительно превысила показателем в группе сравнения (62%). Денситометрические показатели при этом, как и после первого месяца, отличались незначительно: в экспериментальной группе средняя плотность

равнялась 946 НУ, а в группе сравнения — 930 НУ. В группе контроля по результатам второго месяца наблюдения отмечали незначительный прирост костной ткани по периметру дефекта, что обеспечило закрытие исходного костного дефекта на 15% при средней плотности костной ткани 276 НУ.

Исследуемые показатели имели более выраженные отличия после 3 месяцев наблюдения. Так, восстановление площади костного дефекта в экспериментальной группе было завершено на 89%, тогда как в группе сравнения средний процент площади регенерата составил 84%. Разность денситометрических показателей к исходу эксперимента возросла: в экспериментальной группе средний показатель плотности составил 1220 НУ, а в группе сравнения — 1007 НУ. У особей контрольной группы после 3 месяцев исследования процент восстановления дефекта в среднем вырос до 17%, а денситометрический показатель — до 328 НУ.

Обращает на себя внимание показатель миграции костного графта за пределы дефекта свода черепа. Так,

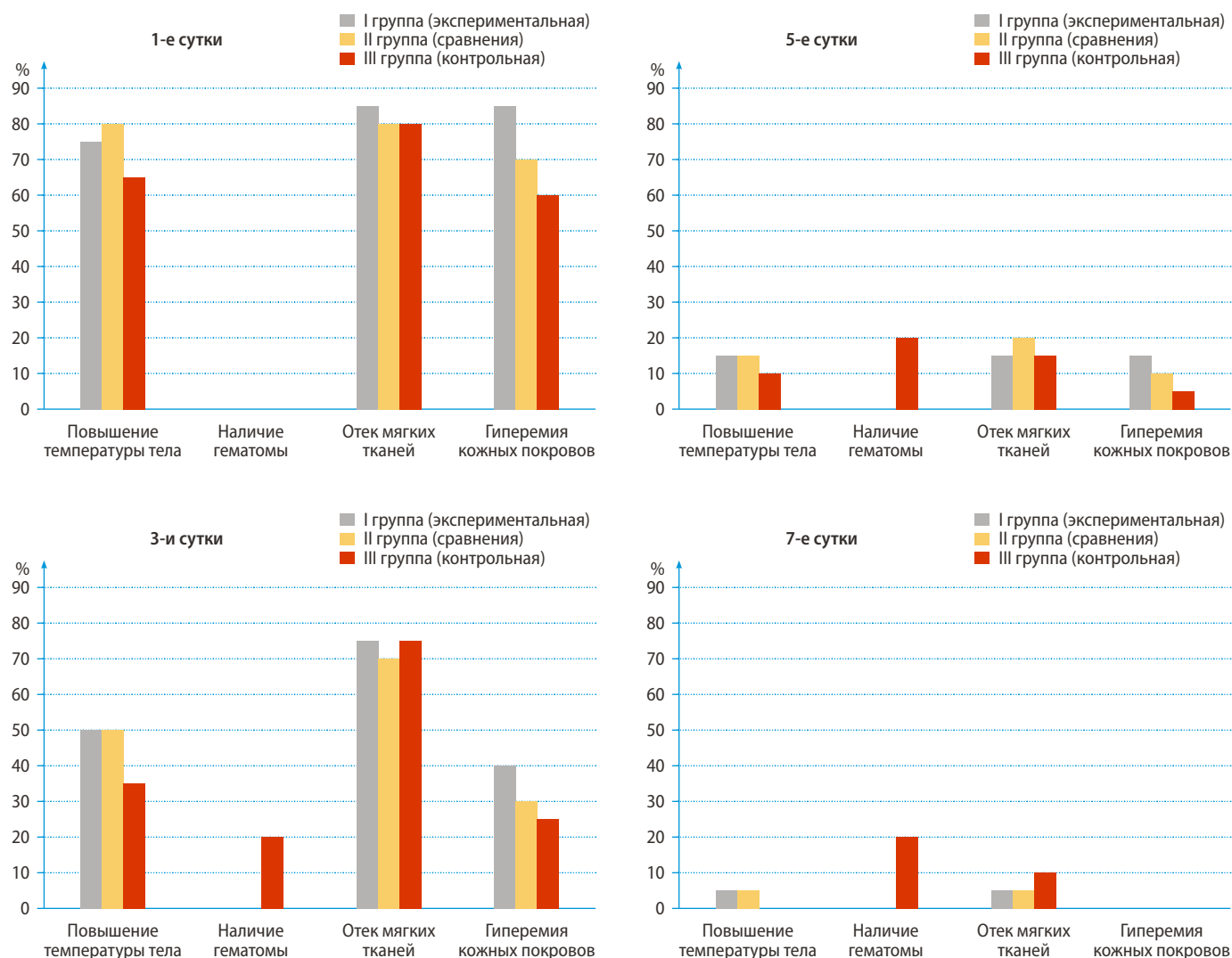


Рис. 7. Частота проявлений клинических признаков в раннем послеоперационном периоде (%)

Fig. 7. Frequency of clinical signs in the early postoperative period

в экспериментальной группе миграция костного материала была зафиксирована лишь в 20% случаев, в то время как в группе сравнения материал вышел за пределы дефекта у 70% животных. Данный факт объясняется пластифицирующими и фиксирующими свойствами коллагенового гидрогеля, что значительно усиливает osteoconductive свойства материала.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Коллагеновый гидрогель обеспечивает улучшение манипуляционных свойств материала, формируя пластичную массу, способную адаптироваться к форме дефекта и длительно удерживать мелкодисперсные структуры в заданной точке, а также не влияет на течение раневого процесса в раннем послеоперационном периоде.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Москвин Г.В., Гребнев Г.А., Чернегов В.В., Бородулина И.И., Сливкин А.А., Щербина Н.Ю. Применение методик костно-пластических операций при атрофии челюстей. — *Институт стоматологии*. — 2018; 3 (80): 59—61. [eLibrary ID: 35618903](#)
2. Базикян Э.А. Современные остеопластические материалы. — М: ГЭОТАР-Медиа, 2018. — 96 с.
3. Kim Y.J., Saiki C.E.T., et al. Bone formation in grafts with Bio-Oss and autogenous bone at different proportions in rabbit calvaria. — *Int J Dent*. — 2020; 2020: 2494128. [PMID: 32148500](#)
4. Манагаров Н.Г. Костная пластика в челюстно-лицевой хирургии. — *Здравоохранение Югры: опыт и инновации*. — 2018; 3 (16): 24—28. [eLibrary ID: 36321940](#)
5. Li Y., Liu Y., et al. Collagen-based biomaterials for bone tissue engineering. — *Materials & Design*. — 2021; 210, 110049. [DOI: 10.1016/j.matdes.2021.110049](#)
6. Музыкин М.И., Мищук Д.Ю., Левин С.А., Иорданишвили А.К. Опыт использования коллагеновых материалов в хирургической стоматологии. — *Российский стоматологический журнал*. — 2020; 4: 233—239. [eLibrary ID: 44475515](#)
7. Юрьев Е.М. Обоснование выбора костнопластических материалов в зависимости от типа костной ткани челюстей при дентальной имплантации: автореф. дис. ... к.м.н. — М.: МГМСУ, 2017. — 22 с. [eLibrary ID: 30443883](#)
8. Фатхудинова Н.Л., Васильев А.В., Бухарова Т.Б., Осидак Е.О., Старикова Н.В., Домогатский С.П., Гольдштейн Д.В., Кулаков А.А. Перспективы использования коллагенового гидрогеля в качестве основы для отверждаемых и активированных костно-пластических материалов. — *Стоматология*. — 2018; 6: 78—83. [eLibrary ID: 36647250](#)
9. Веремеев А.В., Болгарин Р.Н., Нестеренко В.Г., Андреев-Андреевский А.А. Использование ксеногенного нативного костного минерала для замещения критических костных дефектов свода черепа крыс. — *Фундаментальная и клиническая медицина*. — 2021; 1: 16—26. [eLibrary ID: 44885155](#)
10. Ананьева А.Ш., Бараева Л.М., Быков И.М., Веревкина Ю.В., Курзанов А.Н. Моделирование повреждений костных структур в экспериментах на животных. — *Инновационная медицина Кубани*. — 2021; 1 (21): 47—55. [eLibrary ID: 44817850](#)

Мониторинг рентгенологических данных свидетельствует о том, что регенерат в области дефекта у животных экспериментальной группы имеет более высокую КТ-плотность, чем регенерат в области дефекта у особей группы сравнения.

Таким образом, применение коллагенового гидрогеля в качестве компонента костнопластических материалов перспективно и требует дальнейшего изучения.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Поступила: 03.10.2023 **Принята в печать:** 17.01.2024

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Received: 03.10.2023 **Accepted:** 17.01.2024

REFERENCES:

1. Moskvin G.V., Grebnev G.A., Chernegov V.V., Borodulina I.I., Slivkin A.A., Shcherbinina N.Yu. Application of bone-plastic operation methods upon maxillary atrophies. *The Dental Institute*. 2018; 3 (80): 59—61 (In Russian). [eLibrary ID: 35618903](#)
2. Bazikyan E.A. Modern osteoplastic materials. Moscow: GEOTAR-Media, 2018. 96 p. (In Russian).
3. Kim Y.J., Saiki C.E.T., et al. Bone formation in grafts with Bio-Oss and autogenous bone at different proportions in rabbit calvaria. *Int J Dent*. 2020; 2020: 2494128. [PMID: 32148500](#)
4. Managarov N.G. Bone grafting in maxillofacial surgery. *Ugra healthcare: experience and innovations*. 2018; 3 (16): 24—28 (In Russian). [eLibrary ID: 36321940](#)
5. Li Y., Liu Y., Li R., Bai H., Zhu Z., Zhu L., Zhu C., Che Z., Liu H., Wang J., Huang L. Collagen-based biomaterials for bone tissue engineering. *Materials & Design*. 2021; 210, 110049. [DOI: 10.1016/j.matdes.2021.110049](#)
6. Muzikin M.I., Mishchuk D.Y., Levin S.A., Iordanishvili A.K. Experience with the use of collagen materials in surgical dentistry. *Russian Journal of Dentistry*. 2020; 4: 233—239 (In Russian). [eLibrary ID: 44475515](#)
7. Yuryev E.M. Substantiation of the choice of bone-plastic materials depending on the type of bone tissue of the jaws during dental implantation: dissertation abstract. Moscow: Moscow State University of Medicine and Dentistry, 2017. 22 p. (In Russian). [eLibrary ID: 30443883](#)
8. Fatkhudinova N.L., Vasilyev A.V., Bukharova T.B., Osidak E.O., Starikova N.V., Domogatsky S.P., Goldshtein D.V., Kulakov A.A. The prospects of collagen as a basis for curable and activated osteoplastic materials. *Stomatology*. 2018; 6: 78—83 (In Russian). [eLibrary ID: 36647250](#)
9. Veremeev A.V., Bolgarin R.N., Nesterenko V.G., Andreev-Andrievskiy A.A. Xenogeneic bone mineral is efficient for the repair of critical-sized rat calvarial defects. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2021; 1: 16—26 (In Russian). [eLibrary ID: 44885155](#)
10. Ananeva A.Sh., Baraeva L.M., Bykov I.M., Verevkin Yu.V., Kurzanov A.N. Modeling of bone injuries in animal experiments. *Innovative Medicine of Kuban*. 2021; 1 (21): 47—55 (In Russian). [eLibrary ID: 44817850](#)