

DOI: 10.37988/1811-153X_2024_1_66

[Е.Ю. Дьячкова](#)¹,

к.м.н., доцент кафедры хирургической стоматологии

[Б.П. Ершов](#)¹,

студент IV курса, лаборант Лаборатории регенеративной ветеринарии

[И.А. Демьяненко](#)²,

к.б.н., научный сотрудник лаборатории медиаторов и эффекторов иммунитета

[Н.В. Калмыкова](#)²,

к.б.н., м.н.с лаборатории медиаторов и эффекторов иммунитета

[А.Л. Файзуллин](#)¹,

к.м.н., зав. лабораторией цифрового микроскопического анализа

[А.А. Мараховская](#)¹,

студентка VI курса

[М.М. Петухова](#)¹,

студентка IV курса, стажер-исследователь кафедры хирургической стоматологии

¹ Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, 119991, Москва, Россия² НИЦ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи, 123098, Москва, Россия

Устранение критических дефектов кости челюстей на основе применения ксеногенных коллагеновых мембран и аморфного гидроксиапатита в эксперименте

Реферат. Устранение дефектов челюстей различной этиологии остается актуальным вопросом на протяжении многих лет. **Цель работы** — анализ остеогенеза в области критических дефектов челюстей лабораторных животных при применении различных сочетаний ксеногенных стоматологических материалов Matriflex (Биофармахолдинг, Москва) в виде крошки гидроксиапатита и коллагеновых мембран двух видов. **Материалы и методы.** Проведено исследование на 6 кроликах породы шиншилла. В ходе эксперимента всем животным в области нижней челюсти интраоперационно создавали критические дефекты с их последующим заполнением костнопластическими материалами в 3 сочетаниях (гидроксиапатит, гидроксиапатит и коллагеновая мембрана №1, гидроксиапатит и коллагеновая мембрана №2), а также по одному дефекту без заполнения материалом в качестве контрольного участка естественной регенерации. В послеоперационном периоде проводили оценку локальных отека и гиперемии по балльной системе. Сроки наблюдения составили 3 месяца с последующим выведением животных из эксперимента и забором биоматериала для микрофокусной компьютерной томографии (КТ) и гистологического исследования. **Результаты.** По данным контрольных послеоперационных осмотров животных не было получено статистически значимых различий по выраженности отека и гиперемии тканей в области дефектов с различными методами устранения дефектов. По результатам микрофокусной КТ определялось зарастание дефектов от 80 до 100% в области применения гидроксиапатита и коллагеновых мембран, особенно по сравнению с дефектами без заполнения материалами. Гистологическое исследование подтвердило результаты КТ — регенерация была выражена сильнее в области имплантации материалов. **Заключение.** Применение ксеногенных материалов Matriflex в виде мембран и гидроксиапатита позволяет практически полностью устранить критические дефекты челюстей в эксперименте и могут быть рекомендованы для клинической практики.

Ключевые слова: костнопластический материал, дефект, челюсть, гидроксиапатит, коллаген, эксперимент

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:

Дьячкова Е.Ю., Ершов Б.П., Демьяненко И.А., Калмыкова Н.В., Файзуллин А.Л., Мараховская А.А., Петухова М.М. Устранение критических дефектов кости челюстей на основе применения ксеногенных коллагеновых мембран и аморфного гидроксиапатита в эксперименте. — *Клиническая стоматология*. — 2024; 27 (1): 66—74. DOI: 10.37988/1811-153X_2024_1_66

[E.Yu. Diachkova](#)¹,

PhD in Medical Sciences, associate professor of the Surgical dentistry Department

[B.P. Ershov](#)¹,4th year student, laboratory assistant at the Laboratory of Regenerative Veterinary Medicine[I.A. Demyanenko](#)²,

PhD in Biology, researcher at the Laboratory of effectors and mediators of immunity

[N.V. Kalmykova](#)²,

PhD in Biology, researcher at the Laboratory of effectors and mediators of immunity

[A.L. Fayzullin](#)¹,

PhD in Medical Sciences, head of the Digital microscopic analysis Lab

Elimination of critical jawbone defects based on the use of xenogeneic collagen membranes and amorphous hydroxyapatite in an experiment

Abstract. Elimination of jaw defects of various etiologies remains a pressing issue for many years. **The aim of the work** was to analyze osteogenesis in the area of critical defects in the jaws of laboratory animals using various combinations of xenogeneic dental materials Matriflex (Biopharmaholding, Moscow, Russia) in the form of hydroxyapatite crumbs and two types of collagen membranes. **Materials and methods.** A study was conducted on 6 Chinchilla rabbits. During the experiment, critical defects were created intraoperatively in all animals in the lower jaw area with their subsequent filling with osteoplastic materials in 3 combinations (hydroxyapatite, hydroxyapatite and collagen membrane no. 1, hydroxyapatite and collagen membrane no. 2),

[A.A. Marakhovskaya](#)¹,

6th year student

[M.M. Petukhova](#)¹,

4th year student, research intern of the Surgical dentistry Department

¹ Sechenov University,
119991, Moscow, Russia

² N.F. Gamaleya Research Institute
of Epidemiology and Microbiology,
123098, Moscow, Russia

as well as one defect each without filling with material as a control area for natural regeneration. In the postoperative period, local edema and hyperemia were counted according to the scoring system. The observation period was 3 months, followed by removal of animals from the experiment and collection of biomaterial for microfocus computed tomography (CT) and histological examination. **Results.** According to the control postoperative examinations of animals, no statistically significant differences were obtained in the severity of edema and tissue hyperemia in the area of defects treated with different methods. According to the results of microfocus CT, the healing of defects from 80 to 100% was determined in the area of application of hydroxyapatite and collagen membranes, especially compared to defects without filling with materials. Histological examination confirmed the CT results — regeneration was more pronounced in the area of implantation of materials. **Conclusion.** The use of xenogeneic materials Matriflex in the form of membranes and hydroxyapatite makes it possible to almost completely eliminate critical jaw defects in experiments and can be recommended for clinical practice.

Key words: osteoplastic material, defect, jaw, hydroxyapatite, collagen, experiment

FOR CITATION:

Diachkova E.Yu., Ershov B.P., Demyanenko I.A., Kalmykova N.V., Fayzullin A.L., Marakhovskaya A.A., Petukhova M.M. Elimination of critical jawbone defects based on the use of xenogeneic collagen membranes and amorphous hydroxyapatite in an experiment. *Clinical Dentistry (Russia)*. 2024; 27 (1): 66—74 (In Russian). DOI: 10.37988/1811-153X_2024_1_66

ВВЕДЕНИЕ

Проблема заполнения костной полости, формирующейся после различных вмешательств в хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии, остается актуальной как при плановых операциях (удаление ретинированных, дистопированных зубов, радикулярных кист), так и при экстренных вмешательствах (зубы в линии перелома). На данный момент существует большой выбор костнопластических материалов различной природы, которые размещают в зоне дефекта кости [1–5], наиболее часто материалы применяют при дентальной имплантации и сопутствующих операциях, таких как костная пластика, синус-лифтинг и прочих [6]. Широко используют костнопластические материалы, включающие несколько химических компонентов: коллаген, фосфорно-кальциевые соединения, костные минералы, получаемые из тканей крупного рогатого скота и кораллов [7, 8]. Известно, что результаты операций по замещению дефектов после цистэктомии или удаления зубов, находящихся в линии перелома, зависят от свойств отдельных веществ, составляющих костнопластические материалы, или от их комбинации. Применение данных материалов способствует увеличению скорости процессов регенерации и минерализации костной ткани. Среди них препараты на основе гидроксиапатита и коллагена наиболее предсказуемы, эффективны и отличаются широким диапазоном возможного применения для устранения дефектов челюстей различной этиологии [9–12].

Материалы на основе гидроксиапатита, как правило, применяют в гранулированном виде или в виде блоков для заполнения дефектов костной ткани с целью стимуляции процесса регенерации. Гидроксиапатит для изготовления данных материалов может быть получен методом химического синтеза или выделен

из костной ткани животных или человека различными методами, удаляющими из кости все органические компоненты. В стоматологической практике широкое применение нашли как материалы на основе синтетического гидроксиапатита, так и гидроксиапатита костной ткани. Тем не менее ряд авторов считает использование костного гидроксиапатита более предпочтительным, поскольку он лучше воспроизводит химический состав минерального компонента костной ткани, так как содержит целый ряд элементов, замещающих кальций, в катионной подрешетке вещества, включающих магний, натрий, калий, стронций, свинец, цинк, медь и железо [13]. Предполагается, что данные следовые элементы могут оказывать влияние на активность ферментов клеток костной ткани. Существуют два основных подхода к выделению гидроксиапатита костной ткани. Первый заключается в ее продолжительной обработке сухим жаром при температуре, превышающей 500°C. Недостаток данного способа — наличие процесса кристаллизации гидроксиапатита при данном типе обработке, в результате чего его структура становится отличной от структуры минерального матрикса костной ткани, а также образование в нем примесей оксида кальция, в высокой концентрации способных оказывать негативное влияние на процесс остеогенеза. Другим, менее распространенным, вследствие технологической сложности, способом является последовательная температурная обработка в растворе сильного основания, а затем обработка сухим жаром при 300°C для очистки от остаточных органических компонентов. Данный способ позволяет получать очищенный гидроксиапатит костной ткани в аморфном (некристаллизованном) состоянии, благодаря чему он максимально идентичен по своей микроструктуре и химическому составу минеральному матриксу костной ткани [14].

В свою очередь, коллагеновые материалы чаще всего применяют в форме биорезорбируемых барьерных мембран, для создания барьера между дефектом костной ткани и областью регенерации мягких тканей [15]. Мембраны изготавливают из коллагена, полученного из различных соединительных тканей животных. Одним из источников коллагена для изготовления мембран является дерма кожи. Преимущества коллагена дермы заключаются в его высокой коммерческой доступности и простоте выделения.

Разработка новых костнопластических материалов требует проведение исследований их эффективности и безопасности на лабораторных животных, перед применением в условиях клинической практике.

Цель работы — анализ остеогенеза в области критических дефектов челюстей лабораторных животных при применении различных сочетаний ксеногенных материалов Matriflex.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На лабораторных животных исследовали эффективность новых отечественных костнопластических материалов марки Matriflex (Биофармахолдинг, Москва).

В качестве биологической модели были выбраны кролики в связи с их доступностью и низкой иммунореактивностью в отношении имплантации инородных биорезорбируемых материалов. В эксперименте прооперировали 6 самцов кроликов породы шиншилла советская массой 3,0–3,5 кг.

В качестве костнозамещающего материала использовали Matriflex Apatite — полностью очищенный от органических компонентов минеральный матрикс губчатой костной ткани крупного рогатого скота на основе гидроксиапатита, измельченный и фракционированный до частиц размером 0,25–1,00 мм. Данный матрикс характеризуется аморфностью (отсутствием кристаллизации) гидроксиапатита, а также сохранностью карбонатных ионов в анионной подрешетке вещества, что максимально сближает его по химическим свойствам с минеральным компонентом нативной кости. Данные свойства достигаются за счет технологии химической и термической очистки костной ткани, исключающей нагревание выше 300°C.

Для совместного применения с костнозамещающим материалом использовали мембраны, изготовленные из высоко очищенного коллагена, получаемого из дермы кожи крупного рогатого скота. Применяли два вида мембран: Matriflex Fibro — более тонкая мембрана, толщиной 0,3–0,6 мм; и Matriflex Direct — более толстая мембрана большей плотности, толщиной 0,6–0,8 мм.

После премедикации и обработки полости рта животных антисептиком, 0,05%-ным водным раствором хлоргексидина, проводили разрез слизистой посередине альвеолярного гребня соответствующей стороны с переходом на резец 3.1 или 4.1 с широким откидыванием слизистой-надкостничных лоскутов и визуализацией вестибулярной стороны альвеолярного гребня таким

образом, чтобы разрез не находился непосредственно над самой областью дефекта. У каждого животного создавали 4 критических дефекта костной ткани круглой формы на нижней челюсти с вестибулярной стороны в области отсутствия в полости рта зубов (между первыми резцами и премолярами). Для этого на каждой челюсти с помощью градуированного зонда от шейки зубов 3.1 и 4.1 отступали 5 мм. В данных точках формировали дефекты кости при помощи физиодиспенсера и трепанов с внешним охлаждением стерильным физраствором, не достигая корня зуба на дне раны. Диаметр дефекта варьировал от 4,7 до 5,2 мм, глубина — от 1,5 до 2 мм.

В зависимости от применения исследуемых медицинских изделий, созданные дефекты разделили на 4 группы:

- I — пустой, слева у зуба 3.1, — контроль (рис. 1А);
- II — отдаленный от центра справа, ближе к премоляру, который заполняли крошкой Matriflex Apatite (рис. 1В);
- III — ближайший к центру справа, у зуба 4.1, который заполняли Matriflex Apatite и покрывали мембраной Matriflex Direct (рис. 1С);
- IV — отдаленный от центра слева, ближе к премолярам, который заполняли крошкой Matriflex Apatite и покрывали мембраной Matriflex Fibro (рис. 1D).

Мембраны фиксировали шовным материалом в двух точках к слизисто-надкостничному лоскуту.

Пред имплантацией мембраны извлекали из стерильной упаковки, стерильными ножницами и пародонтологическим градуированным зондом по стерильному шаблону придавали им размер соответствующего полному перекрытию дефекта (1×0,5 см). Для улучшения пластичности образцы мембран смачивали в стерильном физрастворе не более 5 секунд.

После контроля гемостаза слизисто-надкостничные лоскуты укладывали без натяжения и накладывали швы.

До операции и затем еще 3–5 дней кролики получали внутримышечные инъекции кетопрофена, а также энрофлоксацин — перед операцией и еще 7 дней после. В течение 10 суток после операции животные питались размягченным кормом.

Контрольные осмотры проводили в условиях общего обезболивания через 7 суток и спустя месяц после операции. Оценивали выраженность отека мягких тканей и гиперемии слизистой оболочки рта:

- 0 баллов — нет отека и гиперемии;
- 1 балл — незначительный отек или незначительная гиперемия;
- 2 балла — умеренный отек или умеренная гиперемия.

Через 3 месяца после операции животных выводили из эксперимента и проводили забор костной ткани из области дефектов. Для этого рассекали мягкие ткани со стороны преддверия и подъязычной области полости рта животных, распил фрагмента в центральной части (между зубами 3.1 и 4.1 — центральными резцами) и вывихивания соответствующей стороны нижней челюсти из височно-нижнечелюстного сустава.

Микро-КТ-исследование

Полученный биоматериал помещали в соответствующий маркированный бокс с физиологическим раствором и в течение часа отправляли на микрофокусную компьютерную томографию. Микро-КТ-исследование было проведено врачом-рентгенологом с первичной интерпретацией данных на 12 образцах челюстей от 6 кроликов: по 2 с животного (левая и правая сторона челюсти). Образцы находились в физрастворе в течение не более 1,5 ч от выведения животных из эксперимента.

Перед сканированием образцы контрастировали 1%-ным спиртовым раствором йода в течение 2 ч. Для сканирования образцы помещали в пластиковый контейнер, заполненный 96%-ным спиртом. Сканирование производили на томографе Bruker SkyScan 1276 (90 кВ, 200 мкА, фильтр Al+Cu). Реконструкцию проводили в программе, интегрированной с томографом. Отрисовку и анализ выполняли в программе 3D Slicer. Просмотр образцов производили

в классическом черно-белом режиме. Интенсивность изображения в зоне дефекта измеряли встроенными в 3D Slicer инструментами (интенсивность позволяет косвенно говорить о плотности новообразованной кости, в данном случае 10 000 ед. соответствует приблизительно 1000 HU).

После сканирования образцы фиксировали в 10%-ном забуференном формалине и передавали на гистологическое исследование.

Гистологическое исследование

Фиксированные в формалине ткани декальцинировали в течение 2 недель, заливали в парафиновые блоки в строгой ориентации, обеспечивающей получение срезов в перпендикулярной поверхности десны плоскости. Срез проходил через центр дефекта в вертикальной плоскости. Срезы толщиной 3–4 мкм окрашивали гематоксилином и эозином и изучали под микроскопом.

В каждом препарате количественно оценивали площади дефекта и костных трабекул в участке дефекта.

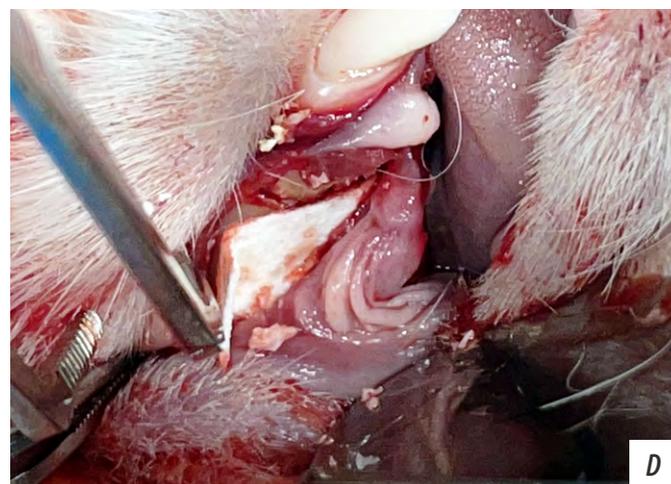
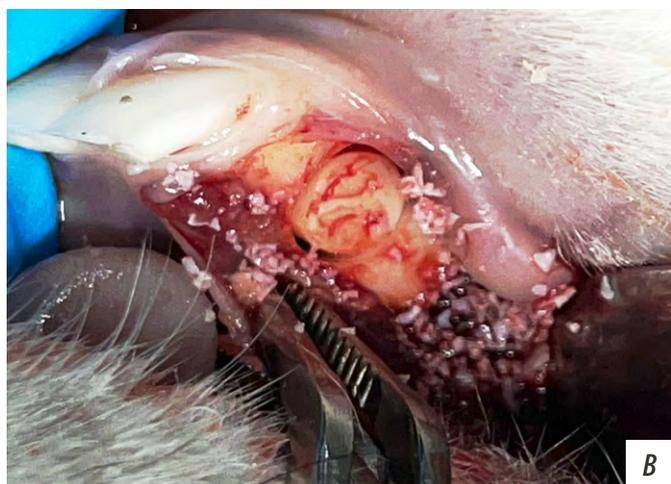
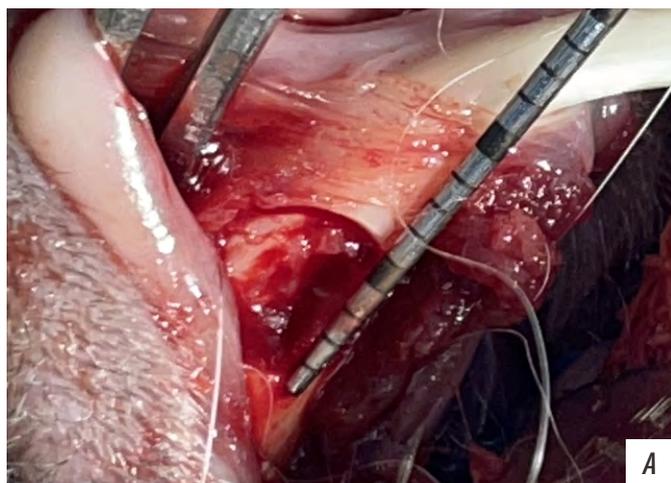


Рис. 1. Создание операционного дефекта: А — пустого (контрольная I группа); В — с заполнением Matriflex Apatite (II группа); С — с заполнением Matriflex Apatite и прикрытием мембраной Matriflex Direct (III группа); D — с заполнением Matriflex Apatite и прикрытием мембраной Matriflex Fibro (IV группа)

Fig. 1. Creation of an operation defect: A — empty defect (control group I); B — defect filled with Matriflex Apatite (group II); C — defect filled with Matriflex Apatite and covered with Matriflex Direct membrane (group III); D — defect filled with Matriflex Apatite and covered with a Matriflex Fibro membrane (group IV)

Статистическая обработка

При статистической обработке данных нормальность распределения выборок определяли по критерию Шапиро—Уилкса, сравнение групп проводили с помощью критерия Краскелла—Уоллиса в связи с ненормальностью распределения выборок.

Относительную площадь костных трабекул рассчитывали, как отношение площади трабекул к площади дефекта и оценивали методом однофакторного дисперсионного анализом с тестом Тьюки.

Результаты микро-КТ-исследования

Micro-CT measurements results

	I группа (n=6)	II группа (n=6)	III группа (n=6)	IV группа (n=6)
Средняя интенсивность изображения в области закрытия дефекта, ед.	9656±1962 (n=2)	13272±5960 (n=5)	11845±4283 (n=4)	10390±4352 (n=6)
Ширина альвеолярного гребня, мм	4,16±1,25	2,76±1,13	3,74±1,08	3,93±1,03
Высота альвеолярного гребня, мм	1,38±0,46	1,85±0,79	1,24±1,72	1,20±0,43

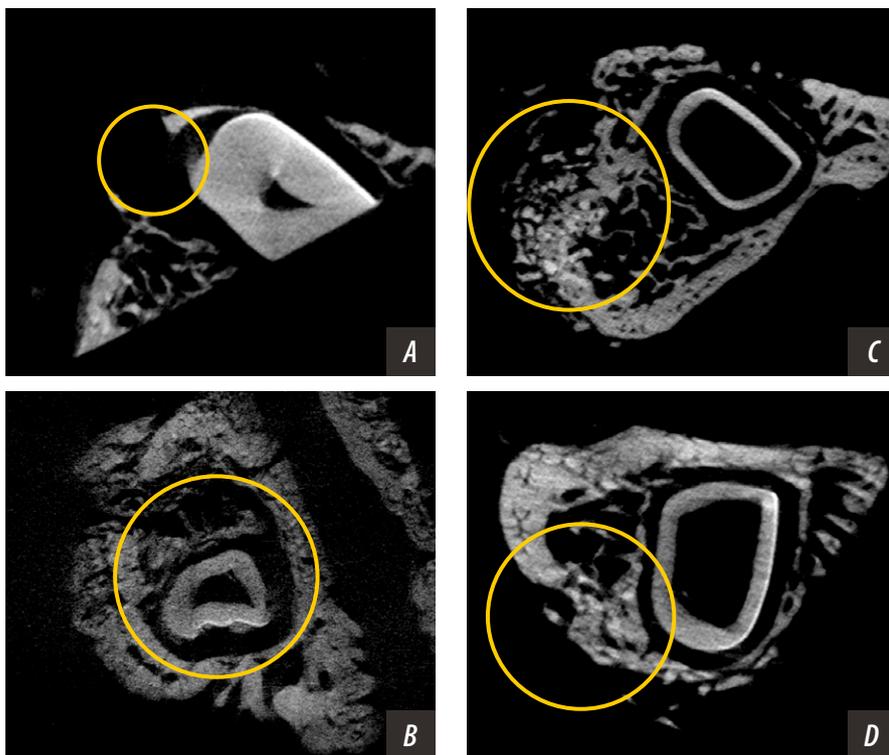


Рис. 2. Микро-КТ области дефектов (зона дефекта отмечена окружностью): А — I группа, регенерация не происходила; В — II группа, видно уменьшение размера дефекта и появление в нем новообразованной костной ткани; С — III группа, практически полная регенерация зоны дефекта с образованием костной ткани и интеграцией в нее крошек материала; D — IV группа, формирование новообразованной костной ткани с интеграцией в нее крошкообразного материала

Fig. 2. Micro CT of the defect area (the defect area is marked with a circle): A — group I, regeneration did not occur; B — group II, a defect size decrease and the appearance of newly formed bone tissue are visible; C — Group III, almost complete regeneration of the defect area with the formation of bone tissue and the integration of material crumbs inside; D — IV group, formation of newly formed bone tissue with the integration of crumb-like material into it

Статистически достоверно значимыми считали различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

На 7-е сутки выраженность отечности и гиперемии в I и III группах составила по $1,2 \pm 0,4$ балла, во II и IV группах — по 1,0 баллу ($p = 0,9$). На 30-е сутки отека и гиперемия у всех животных отсутствовала.

Микро-КТ-исследование

В I группе закрытие дефекта произошло у кроликов 3 и 6. У кролика 3 отмечается прорастание кости в зоне дефекта. У кролика 6 — наполнение тонкого слоя костной ткани на дефект. У остальных животных отмечается неприкрытая зона дефекта (рис. 2А).

Во II группе произошло закрытие дефекта у кроликов 2—6. Обнаруживается сужение границ дефекта или его полное закрытие. В первом случае материал располагается преимущественно в сохранившемся просвете, во втором — в толще новообразованной кости (рис. 2В).

В III группе закрытие дефектов произошло у кроликов 2, 3, 4 и 6. Было более выражено прорастание кости в область дефекта, однако встречалось и наполнение тонкого слоя костной ткани поверх дефекта (рис. 2D).

У кроликов IV группы отмечена регенерация костной ткани с сокращением диаметра дефекта. Местами отмечается наполнение костной ткани поверх дефекта. Крошкообразный материал располагается как в толще кости, так и вне ее (рис. 2С).

При сравнении групп между собой было отмечено статистически значимое различие для средней плотности вновь образованной костной ткани в области сформированных дефектов ($p < 0,05$; см. таблицу).

Гистологическое исследование

Во всех группах в участке дефекта определялась эпителизированная щель диаметром около 1 мм и глубиной 1—2 мм в костной ткани. Общая глубина щели с учетом мягких тканей составила 2—5 мм. Под щелью определялся дефект костной ткани шириной 4—6 мм и глубиной 0,5—1,2 мм в толще костной ткани.

В I группе определялись регионы дистрофических и некротических изменений, в которых отсутствовали клетки. Сам регион дефекта был заполнен фиброзной тканью, состоящей из плотно упакованных толстых пучков коллагеновых волокон. Окружающие ткани были инфильтрированы нейтрофилами в половине случаев, в нескольких образцах определялись костные секвестры, окруженные преимущественно нейтрофилами и макрофагами. Регенерация костной ткани отмечалась только на краях сохранившейся костной ткани, но эти небольшие регионы имели площадь не более $0,1 \times 1$ мм (рис. 3А).

Во II группе с применением крошки гранулы материала определялись в виде бесклеточных фрагментов, напоминающих костную ткань, приблизительно размером $0,5 \times 0,7$ мм. Эти фрагменты располагались между краями дефекта и напрямую под остаточной щелью. В 4 из 6 случаях они были окружены гигантскими многоядерными клетками инородных тел, а в случаях кроликов 3 и 4 крошка локализовалась рядом с регионами образования костной ткани. Особенно интересным является случай кролика 4, где слой образующейся костной ткани имел длину всего дефекта (4,5 мм), его толщина была около 0,2 мм. Повышенные темпы регенерации у кроликов 3 и 4 сопровождалась пониженной лейкоцитарной инфильтрацией зоны дефекта (рис. 3В).

В III группе отличительной особенностью были пролиферативные изменения. Материал самой мембраны не обнаруживался. Значительная часть ткани всех дефектов под щелью состояла из соединительной ткани, внутри которой определялись незначительные участки воспалительной реакции. Регенерацию костной ткани в небольших объемах можно было определить в случаях кроликов 4 и 5. В случае кролика 5 определялся регион регенерации, ориентированный вдоль глубины дефекта, который был в длину около 0,5 мм. В случае кролика 4 регенеративные изменения наблюдались на краях сохранившихся костных балок (рис. 3С).

В IV группе общей чертой было окружение крошки разнонаправленными пучками соединительной

ткани с крайне высокой плотностью пролиферирующих фибробластов и макрофагов. Регенерация костной ткани происходила в краях резидентной костной ткани на границе с дефектом. Плотная соединительная ткань заполняла объем дефекта и препятствовала образованию трабекулярных структур. В половине случаев ткань дефекта содержала отдельные немногочисленные участки инфильтрации нейтрофилами, что могло быть связано с продолжительностью воспаления, включающего в себя реакцию со стороны кровеносных сосудов, отек (рис. 3D).

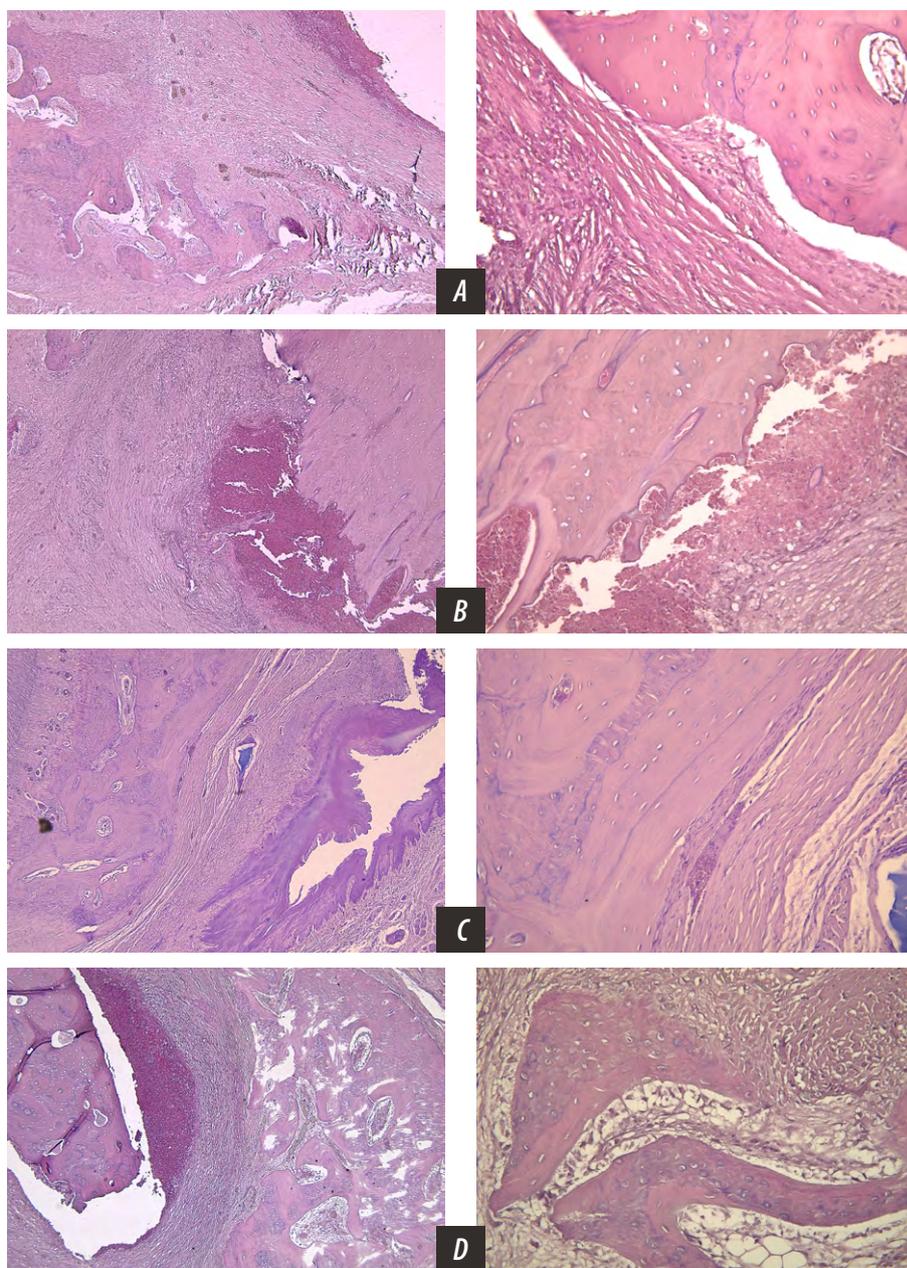


Рис. 3. Микрофотографии гистологических препаратов в области созданного дефекта на на 90-е сутки после операции: А — I группа, В — II группа, С — III группа, D — IV группа. Окраска гематоксилином и эозином, ув. 50 (слева) и 200 (справа)

Fig. 3. Microphotographs of histologic specimens in the area of the defect created 90 days after surgery: A — group I, B — group II, C — group III, D — group IV. Hematoxylin and eosin staining, mag. x50 (left) and x200 (right)

При оценке регенерации по количеству вновь образованных костных трабекул в области интраоперационных дефектов процент относительной площади был выше в группе внесения крошки Matriflex Apatite и группы использования крошки Matriflex Apatite и мембраны Matriflex Fibro (рис. 4; $p>0,05$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Вопрос устранения критических дефектов костной ткани остается актуальным в челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии в течение многих лет [16]. Несмотря на четкие требования, предъявляемые к костнопластическим материалам, которые и применяют для устранения различных дефектов в медицине, и большой выбор на современном рынке стоматологических услуг, не прекращаются поиски оптимального и универсального варианта.

Контрольные осмотры показали удовлетворительную регенерацию мягких тканей в области создания критических дефектов челюстей и имплантации изучаемых материалов Matriflex. Признаки воспалительной реакции в отдельных случаях могут быть связаны с объемом оперативного вмешательства (критические дефекты) и активного жевания лабораторных животных, что ухудшало прогнозы заживления послеоперационной раны.

По данным микро-КТ в препаратах кости происходила заметная регенерация костной ткани с интеграцией в нее материала, повышение рентгеновской плотности и закрытие операционного дефекта. Применение крошки Matriflex вместе с мембранами также приводило к усилению регенерации. При этом не выявлялась инфильтрация окружающих тканей частицами гидроксиапатита, что свидетельствует об осуществлении фиксирующей и барьерной функций материалом мембран.

По данным гистологического исследования применение крошки Matriflex Apatite без прикрытия коллагеновой мембраной оказало значительный прорегенеративный эффект на костную ткань в отдельных случаях. Применение мембран стимулировало рост костной ткани в умеренной степени, что может быть связано с тем, что в условиях ускоренной биодеградации

биорезорбируемых материалов, наблюдаемой у лабораторных зайцеобразных, вследствие повышенной скорости их метаболизма по сравнению с человеком, происходила избыточная стимуляция продуктивного воспаления, препятствующего процессу остеогенеза. При этом макрофагальная реакция и формирование гигантских многоядерных клеток инородных тел вокруг крошки, напротив, были ассоциированы с восстановлением костной ткани. Хотя причинно-следственная связь здесь не определяется, такая реакция говорит и о качественном переходе от прорезорптивного острого воспаления к профибротическому хроническому воспалению, которое создает условия для остеогенеза.

В связи с полученными данными, мы предполагаем, что для тестирования биорезорбируемых коллагеновых мембран экспериментальные модели дефектов костной ткани челюстей на более крупных лабораторных животных (собаки, мини-свиньи) [17, 18] будут более релевантны человеку. Повреждение периодонта и создание условий для асептического воспаления данной структуры теоретически было возможно, но с учетом поведения лабораторных животных (свободное жевание и прием твердой пищи после 7 суток), можно говорить о незначительном влиянии данного воспаления на результаты исследования.

Несмотря на существующее мнение о клинической эффективности направленной костной регенерации (НКР), приводящей к увеличению объема костной ткани, стоит помнить, что развитие производства различных мембран для нужд стоматологии в основном было обусловлено необходимостью выполнения ими фиксирующей функции и желанием улучшить эргономику процесса в ходе оперативных вмешательств в полости рта, а не стремлением получить биологически обусловленное усиление темпов или объема костной регенерации. Кроме того, изучение механических свойств мембран в многочисленных экспериментальных исследованиях полностью не закрыло вопрос их поведения в условиях полости рта живого организма [19], а применяемые биологические модели на лабораторных животных зачастую не отражают основные процессы при НКР у пациентов [20] в связи с использованием различных видов (малые или крупные лабораторные животные, такие как кролики

и овцы), моно- или бикортикальной фиксации мембран и прочих факторов. С учетом объема критических размеров дефекта и невозможности отсроченного оперативного вмешательства при формирующейся атрофии челюстей (потенциальное недоживание экспериментальных животных до 2-го этапа исследования) сравнение результатов в нашей работе проводили с НКР как с критической областью без потенциала к росту. На примере пустых дефектов в нашем эксперименте был виден недостаточный потенциал организма к их полному зарастанию, а применение

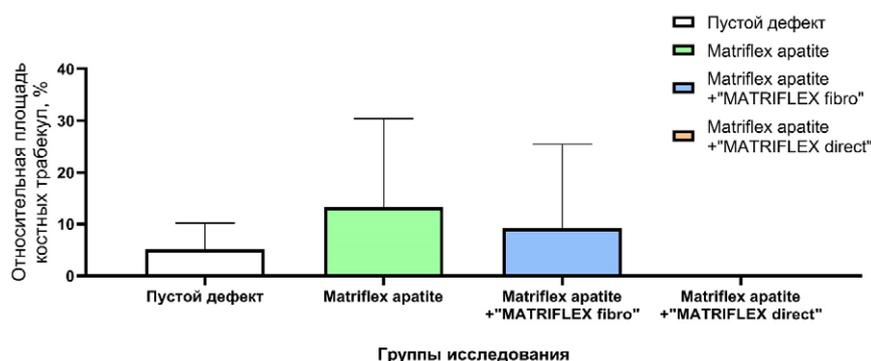


Рис. 4. Статистический анализ относительной площади костных трабекул
Fig. 4. Statistical analysis of the relative area of bone trabeculae

мембран имитировало элемент НКР. Причем, по данным литературы, применение мембран не всегда ведет к лучшим результатам при НКР.

С другой стороны, есть исследования, которые свидетельствуют в пользу применения мембран при НКР и говорят о достижении хорошего результата за счет создания благоприятного микроокружения для вновь образующейся костной ткани [21].

При выборе костнопластического материала не стоит забывать, что аутокость является «золотым стандартом», а аллогенные трансплантаты вместе с ними обладают высоким остеогенным потенциалом, к которому стремятся при создании новых костнопластических материалов. Однако на фоне массивной атрофии костной ткани, когда ее забор невозможен, и наличия ряда юридических проблем применения аллокости [22], на первый план выходят ксеногенные материалы в связи с их доступностью и контролируемостью результатов операции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение ксеногенного гидроксиапатита и коллагеновых мембран при моделировании костной регенерации

даже в области критических дефектов кости челюстей у кроликов, в условиях объемного оперативного вмешательства и наличия видоспецифичных особенностей экспериментальной модели у кроликов, таких как активное жевание у животных в послеоперационном периоде, а также ускоренной биодеградации коллагеновых материалов, о чем свидетельствуют результаты гистологического исследования, при котором не обнаружено волокон материалов.

БЛАГОДАРНОСТИ

Микро-КТ-исследование выполнено при финансовой поддержке гранта РФФИ № 22-75-10100.

ACKNOWLEDGMENTS

The micro-CT study was funded by the Russian Science Foundation grant No. 22-75-10100.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Поступила: 07.09.2023 **Принята в печать:** 17.01.2024

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

Received: 07.09.2023 **Accepted:** 17.01.2024

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

- Zhao R., Yang R., Cooper P.R., Khurshid Z., Shavandi A., Ratnayake J. Bone grafts and substitutes in dentistry: A review of current trends and developments. — *Molecules*. — 2021; 26 (10): 3007. [PMID: 34070157](#)
- Fukuba S., Okada M., Nohara K., Iwata T. Alloplastic bone substitutes for periodontal and bone regeneration in dentistry: Current status and prospects. — *Materials (Basel)*. — 2021; 14 (5): 1096. [PMID: 33652888](#)
- Jeng M.D., Chiang C.P. Autogenous bone grafts and titanium mesh-guided alveolar ridge augmentation for dental implantation. — *J Dent Sci*. — 2020; 15 (3): 243—248. [PMID: 32952880](#)
- de Azambuja Carvalho P.H., Dos Santos Trento G., Moura L.B., Cunha G., Gabrielli M.A.C., Pereira-Filho V.A. Horizontal ridge augmentation using xenogenous bone graft — systematic review. — *Oral Maxillofac Surg*. — 2019; 23 (3): 271—279. [PMID: 31089897](#)
- Bucchi C., Del Fabbro M., Arias A., Fuentes R., Mendes J.M., Ordonneau M., Orti V., Manzaneres-Céspedes M.C. Multicenter study of patients' preferences and concerns regarding the origin of bone grafts utilized in dentistry. — *Patient Prefer Adherence*. — 2019; 13: 179—185. [PMID: 30697038](#)
- Решетников А.П., Трезубов В.Н., Розов Р.А., Аapresян С.В., Гуревич К.Г., Ураков А.Л., Гаврюшова Л.В., Копылов М.В. Особенности трансплантации биоматериалов и имплантации титановых имплантатов при атрофии твердых и мягких тканей челюстей. — *Клиническая стоматология*. — 2023; 2: 132—142. [Reshetnikov A.P., Trezubov V.N., Rozov R.A., Apresyan S.V., Gurevich K.G., Urakov A.L., Gavryushova L.V., Kopylov M.V. Peculiarities of biomaterials transplantation and implantation of titanium implants in atrophy of hard and soft tissues of the jaws. — *Clinical Dentistry (Russia)*. — 2023; 2: 132—142 (In Russian)]. [eLibrary ID: 54167537](#)
- Lie S.A.N., Claessen R.M.M.A., Leung C.A.W., Merten H.A., Kessler P.A.W.H. Non-grafted versus grafted sinus lift procedures for implantation in the atrophic maxilla: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. — *Int J Oral Maxillofac Surg*. — 2022; 51 (1): 122—132. [PMID: 33849784](#)
- Величко Э.В., Чен Ю.О., Васильев Ю.Л. Оценка эффективности использования коллагеновых конусов при консервации лунки после удаления зуба у больных, находящихся на временной антитромботической терапии. — *Клиническая стоматология*. — 2021; 3: 91—96. [Velichko E.V., Chen Yu.O., Vasil'ev Yu.L. Evaluation of the effectiveness of the use of collagen cones in the post-extraction socket preservation in patients on temporary antithrombotic therapy. — *Clinical Dentistry (Russia)*. — 2021; 3: 91—96 (In Russian)]. [eLibrary ID: 46657561](#)
- Lett J.A., Sagadevan S., Fatimah I., Hoque M.E., Lokanathan Y., Léonard E., Alshahateet S.F., Schirhagl R., Oh W.C. Recent advances in natural polymer-based hydroxyapatite scaffolds: Properties and applications. — *European Polymer Journal*. — 2021; 148, 110360. [DOI: 10.1016/j.eurpolymj.2021.110360](#)
- Tebyanian H., Norahan M.H., Eyni H., Movahedin M., Mortazavi S.J., Karami A., Nourani M.R., Baheiraei N. Effects of collagen/ β -tricalcium phosphate bone graft to regenerate bone in critically sized rabbit calvarial defects. — *J Appl Biomater Funct Mater*. — 2019; 17 (1): 2280800018820490. [PMID: 30832532](#)

11. Дьячкова Е.Ю., Тарасенко С.В., Морозова Е.А., Репин И.С., Ли А.В., Аль-Шарани Х.М.А.О., Бокарева С.И., Демьяненко И.А., Геворков Г.Л. Применение ксеногенного коллагенового геля и лазерного излучения при профилактике и лечении периимплантита: пилотное исследование. — *Проблемы стоматологии*. — 2023; 1: 80—86.
[Diachkova E., Tarasenko S., Morozova E., Repin I., Li A., Al-Shrani H., Bokereva S., Demyanenko I., Gevorkov G. Xenogenic collagen gel and laser light in prophylaxis and management of periimplantitis: a pilot study. — *Actual Problems in Dentistry*. — 2023; 1: 80—86 (In Russian)]. [eLibrary ID: 53765749](#)
12. Diachkova E., Corbella S., Taschieri S., Tarasenko S. Nonsurgical treatment of peri-implantitis: Case series. — *Dent J (Basel)*. — 2020; 8 (3): 78. [PMID: 32727061](#)
13. Sobczak-Kupiec A., Wzorek Z. The influence of calcination parameters on free calcium oxide content in natural hydroxyapatite. — *Ceramics International*. — 2012; 38 (1): 641—647. [DOI: 10.1016/j.ceramint.2011.06.065](#)
14. Bakht S.M., Pardo A., Gómez-Florit M., Reis R.L., Domingues R.M.A., Gomes M.E. Engineering next-generation bioinks with nanoparticles: moving from reinforcement fillers to multifunctional nanoelements. — *J Mater Chem B*. — 2021; 9 (25): 5025—5038. [PMID: 34014245](#)
15. Aprile P., Letourneur D., Simon-Yarza T. Membranes for guided bone regeneration: A road from bench to bedside. — *Adv Healthc Mater*. — 2020; 9 (19): e2000707. [PMID: 32864879](#)
16. Акбаров А.Н., Зиядуллаева Н.С., Хабилев Б.Н. Использование костнопластических материалов для восстановления полостных дефектов челюстно-лицевых костей. — *Stomatologiya*. — 2019; 2 (75): 69—74
[Akbarov A.N., Ziyadullaeva N.S., Khabilov B.N. Use of osteoplastic materials for recovery cavity defects of the maxillofacial bones. — *Stomatologiya*. — 2019; 2 (75): 69—74 (In Russian)].
17. Bornert F., Herber V., Sandgren R., Witek L., Coelho P.G., Pippenger B.E., Shahdad S. Comparative barrier membrane degradation over time: Pericardium versus dermal membranes. — *Clin Exp Dent Res*. — 2021; 7 (5): 711—718. [PMID: 33949796](#)
18. Rider P., Kačarević Ž.P., Elad A., Tadic D., Rothamel D., Sauer G., Bornert F., Windisch P., Hangyási D.B., Molnar B., Bortel E., Hesse B., Witte F. Biodegradable magnesium barrier membrane used for guided bone regeneration in dental surgery. — *Bioact Mater*. — 2022; 14: 152—168. [PMID: 35310351](#)
19. Шукпаров А.Б., Шомуродов К.Э., Мирхусанова Р.С. Принципы направленной костной регенерации: критические предоперационные факторы и критерии успеха. — *Интегративная стоматология и челюстно-лицевая хирургия*. — 2022; 1: 10—13. [Shukparov A.B., Shomurodov K.E., Mirkhusanova R.S. Principles of directed bone regeneration: critical preoperative factors and success criteria. — *Integrative dentistry and maxillofacial surgery*. — 2022; 1: 10—13 (In Russian)]. [eLibrary ID: 49498648](#)
20. Li Y., Chen S.K., Li L., Qin L., Wang X.L., Lai Y.X. Bone defect animal models for testing efficacy of bone substitute biomaterials. — *J Orthop Translat*. — 2015; 3 (3): 95—104. [PMID: 30035046](#)
21. Johnson T.B., Siderits B., Nye S., Jeong Y.H., Han S.H., Rhyu I.C., Han J.S., Deguchi T., Beck F.M., Kim D.G. Effect of guided bone regeneration on bone quality surrounding dental implants. — *J Biomech*. — 2018; 80: 166—170. [PMID: 30170838](#)
22. Моисеева Н.С., Харитонов Д.Ю., Харитонов И.Д., Степанов И.В., Подопригора А.В. Клинико-лабораторная оценка морфологических параметров остеопластических материалов, применяемых при костной аугментации альвеолярного отростка. — *Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание*. — 2021; 4: 18—23.
[Moiseeva N.S., Kharitonov D.Yu., Kharitonov I.D., Stepanov I.V., Podoprighora A.V. Clinical and laboratory evaluation of morphological parameters in osteoplastic materials used in alveolar bone augmentation. — *Journal of New Medical Technologies, EEdition*. — 2021; 4: 18—23 (In Russian)]. [eLibrary ID: 46518708](#)