

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
«ЦЕНТРАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ
СТОМАТОЛОГИИ И ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ХИРУРГИИ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Посессор Андрей Дмитриевич

КЛИНИЧЕСКАЯ И МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕСНЫ В
ОБЛАСТИ ДЕНТАЛЬНЫХ ИМПЛАНТАТОВ
ПОСЛЕ ПРИМЕНЕНИЯ КОЛЛАГЕНОВЫХ МАТРИКСОВ И
СОЕДИНИТЕЛЬНОТКАННЫХ ТРАНСПЛАНТАТОВ

Специальность 3.1.7 — Стоматология

1.5.22 — Клеточная биология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание учёной степени кандидата медицинских наук

Научные руководители:

доктор медицинских наук, доцент

Бадалян Вардигер Агабековна

доктор медицинских наук, доцент

Васильев Андрей Вячеславович

Москва — 2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	14
1.1. Характеристики мягких тканей рта.....	15
1.1.1. Фенотип.....	15
1.1.2. Супракрестальные прикреплённые ткани.....	17
1.1.3. Ширина прикреплённых кератинизированных тканей.....	19
1.1.4. Толщина мягких тканей.....	20
1.2. Хирургические методы увеличения толщины мягких тканей	23
1.3. Коллагеновые матриксы для увеличения толщины мягких тканей.....	26
1.4. Методы исследования изменения толщины мягких тканей	31
1.4.1. Прокол мягких тканей	31
1.4.2. Использование конусно-лучевой компьютерной томографии.....	32
1.4.3. Использование магнитно-резонансной томографии	33
1.4.4. Использование ультразвукового исследования	33
1.4.5. Сопоставление цифровых оттисков челюстей.....	34
1.5. Методы оценки с помощью анкетирования	36
1.6. Гистологическое строение мягких тканей вокруг дентальных имплантатов..	37
1.7. Гистологические и морфометрические методы исследования мягких тканей	39
2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	44
2.1. Характеристика материалов и трансплантатов, применяемых в исследовании	44
2.2. Клинические методы исследования	48
2.2.1. Группы и критерии включения и невключения.....	48
2.2.2. Методы стоматологического обследования	49
2.2.3. Методы проведения хирургических операций	50
2.2.4. Оценка толщины мягких тканей.....	55
2.2.5. Оценка объема мягких тканей	57
2.2.6. Оценка ширины прикреплённой десны	58

2.2.7. Определение цвета мягких тканей	59
2.2.8. Оценка послеоперационного периода.....	60
2.3. Исследование материалов Fibro-Gide и FibroMatrix in vitro.....	62
2.3.1. Исследование на клеточных культурах	62
2.3.2. Оценка структуры, водопоглощения и механических свойств	64
2.4. Гистологическое и морфометрическое исследование.....	66
2.4.1. Получение биоптатов.....	66
2.4.2. Методы окраски гистологических препаратов	67
2.4.3. Морфометрия.....	71
2.5. Статистический анализ	72
3. РЕЗУЛЬТАТЫ	73
3.1. Результаты клинического исследования.....	73
3.1.1. Характеристика групп пациентов клинической части исследования.....	73
3.1.2. Характеристика слизистой оболочки в исследуемых группах.....	75
3.1.3. Толщина мягких тканей.....	77
3.1.4. Объём мягких тканей	83
3.1.5. Ширина прикреплённых тканей	84
3.1.6. Результаты определения цвета мягких тканей.....	86
3.1.7. Результаты оценки послеоперационного периода.....	87
3.2. Результаты гистологического и клеточного исследования	91
3.2.1. Оценка свойств материалов in vitro.....	91
3.2.2. Характеристика групп пациентов гистологической части исследования.....	95
3.2.3. Результаты морфометрии исходных трансплантатов из области нёба и бугра.....	98
3.2.4. Результаты морфометрии регенератов мягких тканей после операции.....	100
3.2.5. Оценка клеточного состава	104
3.3. Взаимосвязь клинических параметров с гистологической структурой регенератов мягких тканей.....	107
3.3.1. Влияние сосудов на клинические параметры	107

3.3.2. Влияние количества фибробластов на клинические параметры.....	109
3.3.3. Влияние относительного количества коллагена на клинические параметры.....	110
3.3.4. Влияние относительного количества остатков матриксов на клинические параметры.....	111
4. ОБСУЖДЕНИЕ	113
4.1. Оценка толщины и объема мягких тканей	113
4.2. Сопоставление цвета мягких тканей.....	116
4.3. Методы оценки заживления.....	117
4.4. Оценка свойств материалов на клеточных культурах in vitro.....	119
4.5. Морфометрия исходных трансплантатов из области нёба и бугра	121
4.6. Морфометрия регенератов мягких тканей после операции	122
4.7. Взаимосвязь клинических параметров с гистологической структурой регенератов мягких тканей.....	124
ВЫВОДЫ.....	126
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	128
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	129
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	130
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	131

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования

Толщина мягких тканей является основным из факторов выживания дентальных имплантатов в долгосрочном периоде и напрямую влияет на стабильность кости и риск развития периимплантита, в то время как цвет и объём коренным образом влияют на эстетику улыбки [Степанов А.Г. и др., 2022; Ashurko I. et al., 2021; Tavelli L. et al., 2023].

Для увеличения объёма мягких тканей используют различные аутогенные и ксеногенные трансплантаты. Наиболее эффективными и надёжными считаются аутогенные соединительнотканые трансплантаты, полученные из области нёба или бугра верхней челюсти [Zucchelli G. et al., 2020]. Однако их использование ограничено необходимостью создания второго операционного поля, объёмом донорской зоны, риском кровотечения в результате повреждения близлежащих артерий, дополнительной болью, увеличением продолжительности операции и реабилитации пациента [Sanz-Martín I., 2019].

В последнее время в качестве альтернативы, лишённой этих недостатков, используют так называемые коллагеновые матриксы, среди которых наиболее популярным является Fibro-Gide (Geistlich, Швейцария) [Cosyn J. et al., 2021; Ibrahim A. et al., 2024]. Наиболее распространённым отечественным аналогом является FibroMatrix (ООО «Кардиоплант», Россия) [Есаян А.В., 2022].

Тем не менее, врачи по-прежнему предпочитают аутогенные соединительнотканые трансплантаты и считают их более эффективными, чем коллагеновые матриксы, что подтверждают только клинические исследования и мнения единичных специалистов по некоторым отдельным аспектам [De Angelis P. et al., 2023; Hadzik J. et al., 2023]. Комплексного исследования, направленного на оценку взаимосвязи клинической и морфологической характеристики мягких тканей в области дентальных имплантатов после применения коллагеновых матриксов и соединительнотканых трансплантатов, ещё не было представлено.

Степень разработанности темы исследования

В настоящее время существует ограниченное количество опубликованных комплексных клинико-морфологических исследований, посвящённых оценке эффективности применения различных коллагеновых матриц и соединительнотканых трансплантатов, полученных из области нёба и бугра верхней челюсти. Большинство исследований посвящено сравнению толщины слизистой оболочки рта после применения коллагеновых матриц с соединительноткаными трансплантатами [Thoma D.S. et al., 2023a]. При этом морфологическая структура полученного регенерата не учитывается. Существуют только единичные исследования [Ашурко И.П. и др., 2022; Есаян А.В., 2022; Horváth A. et al., 2024]. Однако в этих исследованиях было проведено сравнение только одного вида коллагенового матрикса с одним видом соединительнотканного трансплантата, что не даёт увидеть полную картину использования коллагеновых матриц и соединительнотканых трансплантатов. Стоит отметить, что авторы использовали только один метод измерения толщины мягких тканей — сопоставление цифровых оттисков челюстей. Также, несмотря на наличие в перечисленных исследованиях гистологической характеристики регенератов мягких тканей, не было сделано выводов о взаимосвязи клинической и гистологической картин после применения разных материалов для увеличения толщины мягких тканей в области дентальных имплантатов.

Таким образом, в настоящее время отсутствует комплексное клинико-морфологическое исследование, направленное на изучение увеличения объёма мягких тканей в зоне дентальных имплантатов путём применения различных коллагеновых матриц и соединительнотканых трансплантатов, взятых из разных донорских зон.

Цель

Выявить взаимосвязь клинической и гистологической характеристики слизистой оболочки после применения свободных соединительнотканых трансплантатов и коллагеновых матриксов для обоснования планирования пластики мягких тканей в области дентальной имплантации.

Задачи

1. По клиническим данным выявить различия в толщине и объёме слизистой оболочки в области применения свободных соединительнотканых трансплантатов и коллагеновых матриксов при дентальной имплантации.

2. Оценить разницу в цвете слизистой оболочки в области применения свободных соединительнотканых трансплантатов и коллагеновых матриксов с соседними участками прикреплённой десны через 3 месяца после операции.

3. На основе анализа боли, отёка, гиперемии и заживления проанализировать послеоперационное состояние пациентов в зависимости от используемого материала для увеличения объема мягких тканей.

4. На клеточных культурах в исследовании *in vitro* сравнить цитосовместимость, структурные и упругие свойства коллагеновых матриксов.

5. С помощью гистологического исследования и морфометрии выявить структурные различия строения донорских зон, используемых для получения свободных соединительнотканых трансплантатов.

6. С помощью гистологического исследования и морфометрии выявить структурные различия слизистой оболочки в области применения коллагеновых матриксов и соединительнотканых трансплантатов.

7. Проанализировать взаимосвязь клинических параметров слизистой оболочки и гистологической структуры регенератов после применения коллагеновых матриксов и соединительнотканых трансплантатов.

Научная новизна исследования

Впервые проведено комплексное сравнение толщины и объёма мягких тканей после применения свободных соединительнотканых трансплантатов из области нёба и бугра с их заменителями в виде коллагеновых матрицсв Fibro-Gide и FibroMatrix при дентальной имплантации.

Впервые выявлена разница в цветовом тоне слизистой оболочки в области применения свободных соединительнотканых трансплантатов из области нёба и бугра и коллагеновых матрицсв Fibro-Gide и FibroMatrix по сравнению с соседними участками прикреплённой десны.

Впервые выявлены различия гистологического строения донорских зон, используемых для получения соединительнотканых трансплантатов, а также охарактеризована цитосовместимость в зависимости от структурных и механических свойств для коллагеновых матрицсв Fibro-Gide и FibroMatrix.

Впервые с помощью гистологического исследования и морфометрии выявлены структурные различия слизистой оболочки в области применения коллагеновых матрицсв Fibro-Gide и FibroMatrix и соединительнотканых трансплантатов из области нёба и бугра.

Впервые найдена взаимосвязь клинических параметров слизистой оболочки и гистологической структуры регенератов после применения коллагеновых матрицсв и соединительнотканых трансплантатов.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Теоретические данные, полученные в результате выполненного исследования, вносят существенный вклад в концепцию регенерации мягких тканей рта и обосновывают различия в наблюдаемых клинических признаках при применении свободных соединительнотканых трансплантатов и искусственных заменителей десны. Эти сведения могут быть полезны при создании и изучении биологически активных материалов для наращивания толщины мягких тканей

слизистой оболочки рта. Они также могут найти применение в разработке новых методов лечения и улучшения существующих подходов в стоматологии. Практическая значимость работы заключается в том, что полученные данные позволят стоматологу оценить потенциал прироста мягких тканей и эстетический результат на этапе планирования увеличения объёма мягких тканей при дентальной имплантации.

Методология и методы исследования

Работа состояла из трёх логических частей. В первой части работы были рассмотрены результаты клинических исследований, направленных на увеличение толщины и объёма мягких тканей в области дентальных имплантатов с применением различных коллагеновых матриксов и свободных соединительнотканых трансплантатов, взятых из области твёрдого нёба и бугра верхней челюсти. Для оценки изменений толщины мягких тканей использовали различные методы: прокол слизистой оболочки спредером с силиконовым стоппером, сравнение цифровых 3D-моделей и конусно-лучевая компьютерная томография до, через 3 и 6 месяцев после операции. Также проводили оценку цвета мягких тканей с помощью фотографий в поляризованном свете, оценку боли, отёка и послеоперационного заживления.

Вторая часть была связана с клеточной биологией и гистологией. В полученных биоптатах оценивали клеточный состав, объём и количество сосудов, соотношение коллагеновых волокон и остаток материалов. Использовали гистологические окраски гематоксилином и эозином, по Ван Гизону и по Массону, а также иммуногистохимические окраски для определения клеточного состава регенерата. Структуру биоптатов, полученных из области увеличения объёма мягких тканей, сравнивали со структурой исходных трансплантатов, полученных с нёба и бугра на этапе выполнения операции. Дополнительно оценивали

цитосовместимые свойства коллагеновых материалов и их зависимость от структуры, водопоглощения и механических свойств.

На третьем и завершающем этапе полученные клинические и гистологические данные были сопоставлены для оценки их взаимосвязи.

Положения, выносимые на защиту

1. Использование аутогенных свободных соединительнотканых трансплантатов с нёба и бугра верхней челюсти после аугментации мягких тканей в области дентальных имплантатов позволяет добиться большего прироста толщины и объёма мягких тканей, чем использование их заменителей в виде коллагеновых матриксов.

2. Использование свободных соединительнотканых трансплантатов из области нёба и бугра не приводит к значимым отличиям в цветовом тоне слизистой оболочки, в то время как использование коллагеновых матриксов Fibro-Gide и FibroMatrix приводит к образованию мягких тканей с более жёлтым тоном.

3. Использование свободных соединительнотканых трансплантатов провоцирует бóльшую интенсивность болевых ощущений, чем использование коллагеновых матриксов, при сопоставимых показателях индекса заживления, при этом применение трансплантатов характеризуется менее выраженным коллатеральным отёком.

4. После увеличения мягких тканей в области дентальных имплантатов наибольшее удельное количество сосудов и фибробластов образуется при использовании свободных соединительнотканых трансплантатов с нёба и бугра, по сравнению с использованием коллагеновых матриксов.

5. Меньшая толщина мягких тканей и их более выраженный жёлтый оттенок после применения коллагеновых матриксов в сравнении со свободными соединительноткаными трансплантатами обусловлены меньшим количеством сосудов, формирующихся после их использования, а меньшая толщина регенерата связана с меньшим удельным количеством фибробластов.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация соответствует паспорту научной специальности 3.1.7 — Стоматология, поскольку работа затрагивала аспекты совершенствования методов дентальной имплантации за счёт применения материалов и аутоотрансплантатов для профилактики атрофии мягких тканей.

Диссертация соответствует паспорту научной специальности 1.5.22 — Клеточная биология, поскольку в исследовании с помощью гистологической техники и культуральных методов была дана оценка строению слизистой оболочки донорских зон твёрдого нёба и бугра верхней челюсти, а также свойств коллагеновых матриксов. Дана сравнительная оценка строению после регенерации и восстановления зон в области имплантации после увеличения объёма мягких тканей с помощью аутоотрансплантатов и ксеногенных материалов.

Степень достоверности и апробация результатов

Степень достоверности определена достаточным количеством групп исследования и объёмом клинического и гистологического материала и результатов. В клиническую часть исследования вошли 84 пациента, которые были случайным образом распределены на 4 группы в зависимости от применяемого материала для увеличения толщины мягких тканей в области дентальных имплантатов. В гистологической части исследования были изучены биоптаты мягких тканей, полученные от 76 пациентов. Проведено гистоморфометрическое исследование 304 гистологических препаратов. Исследование на клеточных культурах выполнено с использованием различных взаимодополняющих методик на 36 повторах. Полученные данные проведённых исследований подвергали надлежащему статистическому анализу.

Результаты исследования доложены на XIV научно-практической конференции молодых учёных «Научные достижения современной стоматологии

и челюстно-лицевой хирургии», посвященной 140-летию со дня рождения профессора А.И. Евдокимова (Москва, 2023 г, присвоено I место в конкурсе молодых учёных); на итоговой научной конференции молодых ученых МГМСУ им. А.И. Евдокимова (Москва, 2023 г, присвоено III место в конкурсе молодых учёных); на международной научно-практической конференции, посвященной 80-летию Рязанского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова (Рязань, 2021 г); на XIV Национальном фестивале имплантологии в рамках XLIX Всероссийской научно-практической конференции СТАР «Стоматология XXI века» (Москва, 2023 г); на VI национальном конгрессе по регенеративной медицине (Санкт-Петербург, 2024 г); на XV научно-практической конференции молодых учёных «Научные достижения современной стоматологии и челюстно-лицевой хирургии», посвященной памяти Заслуженного деятеля науки РФ, чл.-корр. РАМН, профессора Безрукова В.М. (Москва, 2024 г).

Апробация диссертации проведена 07.03.2024 на совместном заседании сотрудников отделения клинической и экспериментальной имплантологии, отдела разработки высокотехнологичных методов реконструктивной челюстно-лицевой хирургии, отделения функциональной диагностики, отделения лучевых методов диагностики, современных технологий комплексного стоматологического лечения, отделения хирургической стоматологии, отделения пародонтологии, отдела организации стоматологической службы, лицензирования и аккредитации, управления научных и лабораторных исследований ФГБУ НМИЦ «ЦНИИСиЧЛХ» Минздрава России.

Внедрение результатов исследования

Результаты диссертационной работы внедрены в работу отделения клинической и экспериментальной имплантологии и отделения реконструктивной и пластической хирургии ФГБУ НМИЦ «ЦНИИСиЧЛХ» Минздрава России. Материалы используются при обучении ординаторов и аспирантов.

Личный вклад автора

Автор был непосредственно вовлечён во все стадии исследования: изучил научные материалы по теме, которые были опубликованы в последние годы, проводил обследования и операции, а также наблюдал за пациентами после лечения, используя клинические, рентгенологические и морфологические методы. Автор также проанализировал результаты исследования и выполнил статистический анализ.

Публикации

По теме диссертации было опубликовано 9 научных работ, включая 5 статей в изданиях, индексируемых в международных базах (Scopus) и 4 публикации в сборниках материалов Всероссийских конференций.

Объём и структура диссертации

Диссертация представлена на 146 страницах и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, собственных результатов и их обсуждения, выводов, заключения, практических рекомендаций и списка литературы, включающего в себя 146 источников, из которых 30 русскоязычных и 116 англоязычных. Работа содержит 61 рисунок и 14 таблиц.

1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Долгосрочные результаты лечения с использованием дентальных имплантатов во многом достигаются благодаря созданию оптимального объема мягких тканей [Zheng Z. et al., 2021]. Основными параметрами, влияющими на прогноз лечения, являются толщина мягких тканей и ширина зоны прикреплённой десны [Ашурко И.П. и др., 2022]. Их оптимальное количество способствует высокому сроку службы дентальных имплантатов, улучшению гигиенического статуса и, как следствие, профилактике мукозита и периимплантита, а также положительно влияет на эстетическое восприятие ортопедической реставрации. Слизистая оболочка выполняет биологическую и механическую защитные функции, которые напрямую влияют на стабильность кости вокруг шейки дентального имплантата, по сравнению с участками с минимальной толщиной мягких тканей [Gargallo-Albiol J. et al., 2019]. Важную роль в обеспечении долгосрочной стабильности дентальных имплантатов играет достаточная толщина мягких тканей и ширина прикреплённой десны, так как из-за особых анатомических и гистологических свойств ткани вокруг имплантатов более подвержены бактериальным и механическим повреждениям, чем ткани естественных зубов [Chackartchi, Romanos, Sculean, 2019; Frizzera F., 2019].

Большое количество исследований посвящено изучению ширины прикреплённых тканей вокруг дентальных имплантатов. Авторы сходятся во мнении, что отсутствие прикреплённых тканей может привести к механической травме и проникновению бактерий в десневую борозду, что приводит к мукозиту и периимплантиту. В свою очередь, наличие полоски прикреплённых тканей 2 мм значительно улучшает прогноз срока службы дентальных имплантатов [Гарибян Э.А., 2020; Лысов А.Д., 2020; Thoma D.S. et al., 2020].

В свою очередь, толщина мягких тканей вокруг дентальных имплантатов напрямую влияет на стабильность окружающей его кости. Для снижения риска резорбции кости вокруг шейки дентального имплантата необходимо не менее 2 мм

толщины слизистой оболочки [Linkevicius T., 2019]. Также толщина слизистой оболочки является важной эстетической составляющей лечения с использованием дентальных имплантатов.

«Золотым стандартом» увеличения толщины мягких тканей в области дентальных имплантатов является использование соединительнотканых трансплантатов. Однако в последнее время клиницисты всё чаще применяют искусственные коллагеновые матрицы, которые зарекомендовали себя как альтернатива использованию аутогенных тканей [Ашурко И.П. и др., 2022а].

Несмотря на наличие исследований отечественных и зарубежных авторов, направленных на изучение вопроса создания оптимальной толщины мягкотканного комплекса вокруг дентальных имплантатов, остаётся актуальным поиск новых методов и материалов для устранения дефицита мягких тканей. Таким образом, на сегодняшний день актуальной задачей становится изучение и поиск методов и материалов для устранения дефицита мягких тканей вокруг дентальных имплантатов.

1.1. Характеристики мягких тканей рта

1.1.1. Фенотип

В 1991 году Олсон и Линде ввели понятие "биотип десны". Они определили, что для здорового периодонтального комплекса вокруг зуба необходим как минимум 1 мм прикреплённой десны [Olson M., Lindhe J., 1991].

В 2017 году было предложено универсальное использование термина «фенотип пародонта» вместо традиционного термина «биотип пародонта», который состоит из фенотипа десны (толщина десны и ширина ороговевшей слизистой оболочки), а также морфотипа кости [Pini Prato G.P. et al., 2018]. Фенотип тканей вокруг дентальных имплантатов был описан аналогично фенотипу

периодонта как морфологические и размерные особенности тканей вокруг дентального имплантата, содержащие компонент мягких тканей, включающий ширину кератинизированной слизистой и толщину десны, а также костный компонент, который представляет собой толщину кости вокруг дентального имплантата [Avila-Ortiz G. et al., 2020]. Подобно фенотипу пародонта, фенотип тканей вокруг дентальных имплантатов зависит от конкретного участка челюсти и может быть подвержен изменениям из-за факторов окружающей среды или клинических вмешательств [Jepsen S. et al., 2018; Barootchi S. et al., 2020; Tavelli L. et al., 2020a]. Фенотип тканей можно назвать объёмом ткани вокруг имплантатов, параметры которого в значительной степени влияют на срок службы дентального имплантата.

Различают тонкий и толстый фенотипы десны [Maroso F.V. et al., 2015]. У толстого фенотипа слой шиповатых клеток хорошо развит, а микрососуды в свободных сосочках и собственной пластинке десны имеют широкий просвет. Клетки шиповатого слоя активно участвуют в защитных и восстановительных процессах благодаря развитым пучкам тонофиламентов и наличию кератиносом. У тонкого фенотипа слой шиповатых клеток менее выражен, а сосуды и капилляры имеют более узкий просвет. Десневые сосочки между зубами удлинены, а структура десны плоская [Лысов А.Д., 2020]. Короткие межзубные сосочки и малая фестончатость десны формируют бугристую структуру поверхности десны при толстом фенотипе.

В 2009 году в одной из работ было предложено определять фенотип с помощью пародонтального зонда. Зонд вводится в зубодесневую борозду, при тонком фенотипе десны зонд просвечивается через десневой край, при толстом фенотипе десны зонд не просвечивается [De Rouck T. et al., 2009].

Таким образом, наиболее благоприятным для здоровья пародонта и долгосрочности службы имплантата является толстый фенотип, тогда как тонкий фенотип является фактором риска развития рецессий десны и периимплантита [Дениев А.М., 2019].

1.1.2. Супракрестальные прикреплённые ткани

В 1961 году было проведено исследование на 287 удалённых зубах, результатом которого было введение термина «биологическая ширина» [Gargiulo A. et al., 1961]. Этот термин обозначает высоту комплекса мягких тканей вокруг зубов, находящихся выше альвеолярной кости, и в среднем составляет 2,7 мм. В комплекс тканей биологической ширины входят: прикреплённая соединительная ткань (1,07 мм), прикреплённый эпителий (0,97 мм) и десневая борозда (0,69 мм). Десневая борозда выполняет защитную функцию, в ней всегда присутствует десневая жидкость, в которой находятся как клетки бактерий, так и антитела, выделяющиеся через слабokerатинизированную эпителиальную выстилку борозды. Соединительнотканное прикрепление осуществляет защиту подлежащей кости от механического воздействия, возникающего при приёме пищи. Эта область в норме является стерильной [Стюарт Дж. Фроум, 2021].

Для дентальных имплантатов также применим термин «биологическая ширина». По данным систематического обзора 2021 года, посвящённого биологической ширине вокруг дентальных имплантатов, было выявлено, что мягкотканое прикрепление вокруг имплантатов формируется по тем же правилам, что и у зубов [Zheng Z. et al., 2021]. Биологической шириной считается расстояние от корональной границы слизистой оболочки до первого контакта кости и тела имплантата. Мягкотканая манжета у дентальных имплантатов всегда должна быть больше, чем у зубов, и составлять 3–4 мм.

Биологическая ширина в области дентальных имплантатов состоит из эпителиального соединения — 2,14 мм (околоимплантатная борозда и соединительный эпителий) и соединительной ткани — 1,66 мм [Linkevicius T., 2019]. Мягкие ткани диктуют уровень костного прикрепления у дентального имплантата. Если десневая манжета имеет недостаточную толщину, она провоцирует резорбцию кости до уровня, необходимого для образования биологической ширины десны.

Таким образом, биологическая ширина — это совокупность вертикального размера прикреплённого эпителия и соединительнотканного прикрепления [Sclar, 2003].

Термин «биологическая ширина» вносит определённую путаницу в понятия, так как по сути является вертикальным размером и толщиной. Ввиду некорректности данного термина, в 2018 году на всемирном семинаре по классификации заболеваний и состояний пародонта и тканей вокруг дентальных имплантатов был предложен и утвержден новый термин — супракрестальные прикреплённые ткани, вместо биологической ширины [Caton J.G. et al., 2018].

Супракрестальные прикреплённые ткани вокруг имплантатов несут те же функции, что и десна вокруг зуба. Однако, несмотря на похожие функции и строение, соединительнотканное прикрепление вокруг имплантатов отличается от такого у зубов [Кулаков А.А. и др., 2020]. Формирование супракрестальных прикреплённых тканей начинается после установки на имплантат супраструктуры: формирователя десны или абатмента. Вокруг супраструктуры начинает формироваться плотное кольцо соединительной ткани. Эпителиальные клетки также адаптируются к шейке супраструктуры и прикрепляются к ней с помощью полудесмосом. Полудесмосома представляет собой клеточный контакт, расположенный с базальной стороны плазматической мембраны эпителиальных клеток, который формируется на 2–3-е сутки [Лысов А.Д., 2020]. Вокруг дентальных имплантатов формируются только циркулярные волокна связки, которые идут параллельно их поверхности и формируют плотную манжету [Zheng Z. et al., 2021]. В свою очередь, вокруг зуба имеется большее количество коллагеновых волокон, вплетающихся в цемент зуба и альвеолу, что обеспечивает бóльшую стабильность зубодесневого комплекса и дополнительную защиту подлежащей кости [Кулаков А.А. и др., 2020].

В области дентальных имплантатов слизистая оболочка характеризуется менее развитой сетью кровеносных сосудов, так как в этой зоне отсутствует

периодонт, который служит одним из главных источников кровоснабжения мягких тканей зуба [Шашурина С.В., 2017].

Периодонт естественного зуба имеет богатую сеть кровеносных сосудов благодаря передним и задним альвеолярным ветвям артерий. Кровоснабжение мягких тканей, окружающих зуб, осуществляется за счёт соединения сосудов межзубных перегородок, периодонтальной связки и надкостницы [Niklaus P., Lang and Jan Lindhe, 2015].

1.1.3. Ширина прикреплённых кератинизированных тканей

Одним из параметров мягких тканей, влияющих на выживаемость дентальных имплантатов, является ширина прикреплённых кератинизированных тканей. Несмотря на анатомические особенности зоны имплантата, их обычно называют кератенизированной десной по аналогии с зоной вокруг зуба. Это участок плотной жевательной десны, который характеризуется высоким содержанием коллагена и покрыт кератинизированным эпителием. Его локализация — зона между мукогингивальным соединением и дном десневой борозды. Прикреплённая десна плотно сращена с периостом кости. По данным ряда современных авторов, наличие полоски прикреплённой кератинизированной десны вокруг дентальных имплантатов снижает риски развития мукозита, периимплантита и рецессии десны [Ашурко И.П., 2016; Roccuzzo M., 2016]. Наличие зоны прикреплённой кератинизированной десны благоприятно влияет на эстетику и комфорт при самостоятельной гигиене [Bonino F., 2018].

В исследовании 2022 года была проведена ретроспективная оценка 1644 имплантатов через 1 и 3 года после проведения операции [Kikuchi T. et al., 2022]. Целью исследования была оценка корреляции между потерей кости вокруг дентального имплантата и количеством прикреплённой кератинизированной десны. По результатам исследования в группе, где увеличивали ширину

прикреплённой кератинизированной десны, показатели резорбции кости вокруг шейки имплантата были значительно ниже по сравнению с группой, в которой не проводили пластику мягких тканей.

По данным метаанализа 2022 года, недостаточная ширина прикреплённых кератинизированных тканей связана с повышенным риском периимплантита, накоплением микробных бляшек, воспалением мягких тканей, рецессией слизистой оболочки, потерей циркулярной кости и большим дискомфортом у пациента [Ramanauskaite A. et al., 2022].

Также наличие прикреплённой кератинизированной десны имеет значение при лечении уже развившегося периимплантита. Так, в одном из исследований провели нехирургическое лечение 100 дентальных имплантатов с периимплантитом [Fons-Badal C. et al., 2022]. Исследовали такие показатели, как кровоточивость при зондировании, глубина зондирования, потеря костного объёма и индекс налёта через 1, 3 и 6 мес. после лечения. Во всех группах исследования произошло небольшое увеличение рецессии десны вследствие снижения воспаления, в течение следующих 6 мес. потери кости не наблюдалось. Однако после первоначального сокращения глубины зондирования, кровоточивости при зондировании и индекса налёта симптомы снова увеличились в группе, где имплантаты были без прикреплённой кератинизированной десны. Выводом исследования является важность наличия прикреплённой кератинизированной десны вокруг дентальных имплантатов не только для профилактики мукозита и периимплантита, но и для лечения уже развившегося воспаления вокруг дентальных имплантатов.

1.1.4. Толщина мягких тканей

Другой немаловажной характеристикой мягких тканей вокруг дентальных имплантатов является её толщина. Отсутствие достаточной толщины мягких

тканей влияет на эстетическое восприятие протеза и приводит к ремоделированию и последующей потере кости вокруг дентального имплантата. Важно отметить, что обсуждать толщину мягких тканей можно в горизонтальном и вертикальном аспектах. Горизонтальная толщина мягких тканей влияет на эстетическое восприятие реставрации, тогда как от вертикальной толщины зависит резорбция кости вокруг шейки дентального имплантата [Linkevicius T., 2019].

С эстетической точки зрения, критическое пороговое значение толщины слизистой оболочки составляет 2 мм. Полученные результаты одного из исследований показывают, что, когда толщина мягких тканей превышает 2 мм, человеческий глаз не способен обнаружить какое-либо изменение цвета слизистой оболочки из-за подлежащих реставрационных материалов [Frost N.A. et al., 2015]. В другом исследовании был сделан вывод, что при толщине мягких тканей менее 1,5 мм сквозь неё просвечивается как титановый, так и циркониевый абатмент [Cardaropoli D., 2019]. Также группа врачей в недавнем систематическом обзоре пришла к выводу, что толстая слизистая оболочка (более 2 мм) позволяет добиться хороших эстетических результатов, а увеличение толщины мягких тканей вокруг дентальных имплантатов должно быть стандартной процедурой при ее недостатке [Jung R.E. et al., 2022].

Исследование А.А. Кулакова показало, что минимальная толщина мягких тканей вокруг дентальных имплантатов должна превышать аналогичный показатель у естественных зубов и составлять не менее 3,5 мм [Кулаков А.А., 2019]. Если толщина мягких тканей составляет меньше 1 мм, то повышается вероятность атрофии костной ткани. В исследовании F. Frizzera, проведенном в 2019 году, рассматриваются различные осложнения, такие как рецессия десны в области дентальных имплантатов, потеря десневых сосочков и связанные с этим риски скопления налёта вокруг коронок, а также просвечивание абатмента коронки через мягкие ткани. По мнению автора исследования, лечение развившихся осложнений является более трудоёмкой задачей, чем заблаговременное увеличение толщины мягких тканей во время операции дентальной имплантации [Frizzera F. et al., 2019].

Большое количество исследований по вопросу зависимости толщины мягких тканей в области дентальных имплантатов и резорбции кости вокруг шейки имплантата провел Т. Linkevicius с соавторами. В одном из своих исследований группа авторов установила 80 дентальных имплантатов 80 пациентам. Был выбран имплантат с диаметром 4,1 мм и переключением платформ 0,4 мм (Straumann). Были использованы имплантаты с параллельными стенками без коронального расширения и абатменты уже тела имплантата на 0,4 мм, что давало эффект «переключения платформы». Таким образом, не происходило дополнительной компрессии кости после установки имплантата. Имплантаты были выбраны с коническим соединением, чтобы минимизировать фактор микродвижения абатмента и связанное с этим проникновение бактерий к зоне соединения абатмент — имплантат. Толщину вертикальных мягких тканей измеряли после разреза с помощью пародонтального зонда непосредственно на отслоенном мягкотканном лоскуте. Все имплантаты были установлены одноэтапно, протезирование проводили с помощью винтовой фиксации. В рамках исследования осуществлялся рентгенологический контроль: непосредственно после установки имплантатов, через два месяца после протезирования и спустя год после операции. Согласно результатам, в первой группе (где толщина мягких тканей составляла 2 мм и менее) через два месяца наблюдалась средняя потеря костной ткани 0,76 мм. Через год наблюдений средняя убыль кости составила 1,18 мм. Во второй группе (с толщиной мягких тканей более 2 мм) через два месяца после операции средняя потеря кости составила 0,17 мм, а через год — 0,22 мм. Авторы также отмечают, что 85% имплантатов из второй группы исследования не показали потери кости или потеряли не более 0,5 мм через год наблюдения. В то же время почти 70% имплантатов с недостаточной толщиной мягких тканей показали потерю костной ткани более 1 мм через год. «Переключение платформы» не предотвращает ремоделирование кости при недостатке вертикальной толщины мягких тканей [Linkevicius T., 2019].

В систематическом обзоре литературы, посвящённом изучению взаимосвязи между убылью костной ткани вокруг дентальных имплантатов и толщиной мягких тканей, была выявлена корреляционная зависимость. Согласно результатам исследования, чем толще слизистая оболочка, тем меньше вероятность убыли костной ткани вокруг имплантата. В то же время, если слизистая оболочка тонкая, то вероятность убыли костной ткани вокруг имплантата выше [Di Gianfilippo R. et al., 2020].

Многие авторы сходятся во мнении, что риск скопления налёта и, как следствие, развитие периимплантита возрастает при толщине мягких тканей менее 2–3 мм, по сравнению с зонами, где толщина мягких тканей больше или равна 2–3 мм [Pini Prato G. P. et al., 2019; Puzio M. et al., 2018].

Подводя итог, отметим, что прикрепление, васкуляризация, защитная и барьерная функции мягких тканей вокруг дентальных имплантатов более слабые, чем у зубов. Это обуславливает разную степень резистентности тканей вокруг зубов и дентальных имплантатов к бактериальным инфекциям и механическим нагрузкам и, как следствие, приводит к потере кости и периимплантиту. Поэтому количество и качество мягких тканей вокруг дентальных имплантатов напрямую влияет на долгосрочность их службы. При недостаточном объёме мягких тканей в зоне планируемой имплантации (менее 2–3 мм) рекомендуется проведение операции по увеличению толщины мягких тканей.

1.2. Хирургические методы увеличения толщины мягких тканей

Одним из первых методов, который начали использовать для увеличения толщины мягких тканей в области дентальных имплантатов, является пересадка свободного десневого трансплантата (СДТ) с эпителием из зоны твёрдого нёба. Он начал применяться с середины XX века для увеличения преддверия рта. Метод был впервые описан Н. Bjorn в 1963 году, заключающийся в заборе полоски десны из участка твёрдого нёба и её фиксацией на надкостницу реципиентного ложа.

Изначально трансплантат питается благодаря процессу диффузии, который происходит главным образом со стороны надкостницы. Сразу после операции, в первые сутки, запускаются процессы роста новых капилляров. На вторые или третьи сутки капилляры реципиентного ложа достигают трансплантата. С четвёртого по десятый день после операции соединительная ткань трансплантата объединяется с тканью участка-реципиента. К этому периоду происходит уменьшение объёма трансплантата на 33%. К 14–20-м суткам происходит объединение капиллярной сети надкостницы и трансплантата, после чего питание осуществляется через новую сосудистую сеть. Таким образом, о приживлении трансплантата можно судить через 2–3 недели после операции [Ашурко И.П., 2016].

Забор СДТ рекомендуется проводить из области твёрдого нёба от клыка до первого моляра. Это обусловлено тем, что слой соединительной ткани в этой области имеет максимальную толщину, а слой жировой клетчатки — минимальную. Также эта область максимально удалена от нёбного сосудистого пучка. Пересадка СДТ показала себя как действенный способ увеличить зону кератинизированной десны вокруг зубов и имплантатов. Этот метод широко распространился и активно применяется хирургами по сей день [Edranov S.S. et al., 2021; Zucchelli G. et al., 2020].

Однако метод имеет ряд таких недостатков, как необходимость создания второго операционного поля, заживление раны с образованием рубцов, трудность обеспечения адекватного гемостаза в донорской области, травматичность и послеоперационная болезненность, ограниченность донорских областей и эстетическое несоответствие трансплантата и окружающих тканей по типу заплатки [Sanz-Martín I., 2019].

Другим распространённым способом увеличения толщины мягких тканей является использование свободного соединительнотканного трансплантата (ССТ). Метод был описан В. Langer, и на данный момент наиболее часто используется как для закрытия рецессий зубов, так и для увеличения толщины мягких тканей вокруг

имплантатов [Langer, Calagna, 1982]. Трансплантат также можно получить с твёрдого нёба в области от клыка до первого моляра. Нередко в качестве донорского участка выступает бугор верхней челюсти и ретромолярная область [Stuhr S. et al., 2023].

Рекомендуется проводить забор соединительнотканного трансплантата с последующей его дезэпителизацией. Такой метод позволяет сохранить на трансплантате наибольшее количество коллагена, который будет способствовать формированию соединительной ткани и кератинизации эпителия. Рекомендуется удалять с трансплантата включения жировой клетчатки и железистой ткани, так как они дают наибольший процент усадки после трансплантации [Tavelli L. et al., 2019a]. Но, несмотря на это, свободные соединительнотканые трансплантаты подвергаются значительной первичной усадке в 25—45% ввиду сокращения эластических и коллагеновых волокон. В свою очередь, вторичная усадка трансплантата не такая значительная ввиду наличия выраженной собственной пластинки [Cifcibasi E. et al., 2015].

ССТ наиболее часто используются стоматологами из-за своей предсказуемости, хорошего первичного кровоснабжения благодаря двустороннему питанию и лучшего эстетического результата лечения. Успешное использование свободных соединительнотканых трансплантатов описано многими авторами [Barootchi S. et al., 2020; Edranov S.S. et al., 2021; Zucchelli G. et al., 2020].

Следует особо выделить ССТ, которые берут из зоны бугра верхней челюсти. По своим гистологическим и структурным характеристикам они отличаются от трансплантатов, полученных из переднего и среднего отделов нёба [Антипова Е. В., 2016]. В частности, трансплантат, полученный с бугра верхней челюсти, отличается большей плотностью и шириной, в то время как трансплантат из области нёба имеет более тонкую и продолговатую форму. Гистологически в области бугра отсутствует подслизистый слой. Под эпителием находится прослойка плотной соединительной ткани, насыщенная коллагеном [Кулаков А.А. и др., 2020]. Эти аспекты разделяют показания к применению трансплантатов из

разных донорских зон. Так, для закрытия рецессий зуба предпочтительнее использовать трансплантаты с боковых зон нёба, а для увеличения толщины мягких тканей в зоне имплантации — зону бугра [Zuiderveld E.G. et al., 2018].

Коэн Э.С. выделяет следующие виды трансплантатов: полнослойный, включающий в себя эпителиальный, соединительный, жировой слой, и расщеплённый, включающий в себя только соединительный слой и эпителиальный. По толщине Э.С. Коэн различает тонкие (до 0,5 мм), средние (0,5 — 0,75 мм) и толстые трансплантаты (более 0,75 мм) [Коэн Э.С., 2011]. Тонкие и средние трансплантаты подвергаются меньшей первичной усадке из-за меньшего количества эластических волокон, чем толстые трансплантаты, поэтому тонкие трансплантаты предпочтительнее использовать в эстетически значимой зоне [Есаян А.В., 2022].

Для снижения рисков осложнений и улучшения результатов лечения с помощью использования ССТ рекомендуется придерживаться некоторых правил. Необходимо достичь максимального прилегания трансплантата к реципиентному ложу для достижения наибольшей васкуляризации трансплантата. Необходимо, чтобы кровяной сгусток между принимающим ложем и трансплантатом был как можно более тонким. Это позволит сократить область, через которую прорастают капилляры. Трансплантат, в свою очередь, должен быть надёжно закреплён швами, чтобы исключить его подвижность. Желательно добиться полного покрытия трансплантата лоскутом. Также создание расщеплённого лоскута ускоряет реваскуляризацию трансплантата и, как следствие, снижает его усадку, а также риск некроза, поскольку обеспечивает лучшее кровоснабжение [Zucchelli G. et al., 2022].

1.3. Коллагеновые матриксы для увеличения толщины мягких тканей

В литературе описано множество хирургических техник с использованием различных материалов для увеличения толщины и ширины мягких тканей.

Независимо от применяемой техники, наиболее часто используются аутогенные ССТ с нёба или с верхнечелюстного бугра [Vatėnas I., Linkevičius T., 2022]. Несмотря на преимущества использования трансплантатов из аутогенной ткани, имеются некоторые существенные недостатки и ограничения. Среди них: увеличение болезненности и увеличение продолжительности операции, связанные с необходимостью создания второго операционного поля, риск послеоперационного кровотечения ввиду трудности создания гемостаза в области твердого нёба, несоответствие цвета реципиентной и донорской областей, а также ограниченный размер донорской зоны [De Angelis et al., 2021; Puzio M.; Hadzik J. et al., 2020]. Для компенсации недостатков использования аутогенной соединительной ткани всё большее значение приобретает разработка альтернативных искусственных материалов для увеличения толщины и объёма мягких тканей [Puzio M. et al., 2018]. Использование заменителей ССТ, в виде искусственных коллагеновых матриц позволяет сократить время операции, уменьшить болезненность хирургической манипуляции, снизить послеоперационные риски осложнений [Moraschini V. et al., 2019].

Коллагеновые матрицы являются резорбируемыми структурами, служащими каркасом для роста и дифференцировки соединительной ткани [Ашурко И.П. и др., 2022]. Искусственные коллагеновые матрицы должны обладать низкой цитотоксичностью, высокой адгезией клеток, хорошей гидрофильностью и способностью удерживать свой объём в течение длительного времени [Thoma D.S.; Zeltner M. et al., 2016]. В одном исследовании была поставлена цель — оценить включение жидкого, богатого тромбоцитами фибрина в различные коллагеновые матрицы *in vitro* [Sant'Anna da Costa et al., 2023]. Были исследованы матрицы Mucoderm (Botiss Biomaterials, Germany), Mucograft (Geistlich, Switzerland), и Fibro-Gide (Geistlich, Switzerland). По результатам исследования, полное включение жидкого фибрина, обогащенного тромбоцитами, наблюдали в группе Fibro-Gide, в то время как в 2-х других группах наблюдали только частичное и неглубокое включение. Между тремя группами наблюдалась

статистически значимая разница в отношении инфильтрации воспалительными клетками ($p = 0,001$), где в группе с применением Fibro-Gide было представлено наибольшее количество клеток в матриксах ($577,2 \pm 54,9$) клеток/мм².

Коллагеновые матриксы действуют как каркасы, которые распределяют давление, возникающее при жевательной нагрузке. Также они способствуют прикреплению и миграции аутогенных клеток, обеспечивая подходящую среду для их пролиферации и дифференцировки. Это позволяет клеткам секретировать свой собственный внеклеточный матрикс и формировать новую соединительную ткань [Baldino L. et al., 2016].

Таким образом, коллагеновые матриксы могут служить альтернативой трансплантации аутогенных соединительнотканых лоскутов для увеличения объёма мягких тканей вокруг дентальных имплантатов [Badalyan K. et al., 2022; Toledano M. et al., 2020].

Коллагеновый матрикс Mucograft (Geistlich, Switzerland). Матрикс состоит из двух функциональных слоёв: наружного компактного и внутреннего губчатого. Такая структура матрикса имитирует двуслойное строение СДТ [Schmitt et al., 2016]. Плотный наружный слой способствует защите операционного поля от бактериального проникновения и облегчает ушивание матрикса. Внутренний губчатый слой обеспечивает пролиферацию клеток соединительнотканной ткани и сосудов [Гарибян Э.А., 2020]. Благодаря своему строению матрикс может быть использован как закрытым, так и открытым способом. Материал рекомендован для увеличения зоны прикреплённой десны и глубины преддверия рта [Баулин И.М., 2015.]. По данным автора, использование коллагенового матрикса у пациентов в области установленных дентальных имплантатов обеспечивает увеличение зоны прикреплённой десны с ($2,0 \pm 0,5$) мм до ($5,3 \pm 1,0$) мм и увеличение глубины преддверия рта с ($1,8 \pm 0,7$) мм до ($4,9 \pm 1,1$) мм, что сопоставимо с результатами после пересадки СДТ — с ($1,7 \pm 0,6$) мм до ($5,1 \pm 1,2$) мм.

В исследовании на 48 пациентах с дентальными имплантатами с недостатком толщины кератинизированной десны вокруг них использовали коллагеновый

матрикс и сравнивали его с СДТ. Исследование показало схожие результаты заживления и прироста кератинизированной десны — $(3,1 \pm 0,3)$ мм и $(2,9 \pm 0,9)$ мм для СДТ и матрикса соответственно. Однако через 5 лет после операции уменьшение ширины прикреплённой десны составило 40% для СДТ и 52% для коллагенового матрикса [Schmitt et al., 2016].

В другом исследовании, проведённом тем же автором, оценивалась стабильность результатов увеличения ширины прикреплённой десны с применением коллагенового матрикса спустя 5 лет. Согласно результатам исследования, в группе, где использовался аутогенный трансплантат, его усадка составила 41%, а в группе с коллагеновым матриксом — 53%. Статистически значимой разницы выявлено не было [Schmitt C.M. et al., 2021].

Коллагеновый дермальный матрикс Derma (Osteobiol, Italy). Матрикс Osteobiol Derma полностью выполнен из свиной дермы. Материал может выполнять функцию мембраны, то есть стабилизировать подлежащий костный аугментат и выполнять функцию клеточного барьера. Также он может быть использован как альтернатива соединительнотканному трансплантату для увеличения толщины мягких тканей в области дентальной имплантации и для закрытия рецессий в области зубов.

Так, в исследовании на собаках сравнивали толщину полученной десны при закрытии рецессии с помощью дермального матрикса и соединительнотканного трансплантата [Fickl et al., 2015]. На верхних клыках была создана искусственная рецессия, после чего она была закрыта коронарно-смещённым лоскутом с использованием аутоотрансплантата или дермального матрикса. Через 3 мес. после операции были получены биоптаты десны из зоны операции. По результатам гистологического исследования, ни в тестовой группе, ни в контрольном образце не было обнаружено признаков воспалительной реакции организма. В биоптатах десны не было обнаружено существенной разницы в толщине ткани и клеточном составе между группами исследования.

В другом сравнительном исследовании прироста мягких тканей при использовании дермального матрикса и соединительнотканного трансплантата при дентальной имплантации был выявлен прирост мягких тканей ($1,1 \pm 0,8$) мм и ($1,7 \pm 0,8$) мм соответственно [Baldi et al., 2020]. По мнению авторов, полученные данные говорят о большем потенциале прироста мягких тканей при трансплантации аутогенных тканей. Однако дермальный матрикс также может быть успешно использован для увеличения толщины мягких тканей.

Коллагеновый матрикс Botiss Mucoderm (Botiss Biomaterials, Germany).

Коллагеновый матрикс, изготовленный из свиной дермы без поперечных связей. Mucoderm применяют для наращивания толщины мягких тканей вокруг имплантатов. Например, в одном исследовании с участием 27 дентальных имплантатов после использования этого коллагенового матрикса средняя толщина мягких тканей увеличилась на ($1,6 \pm 0,6$) мм [Zafiropoulos et al., 2021].

В другом исследовании Papì P. и соавторы использовали матрикс в области 20 дефектов зубного ряда и также отметили заметное увеличение объёма мягких тканей. В течение двух лет после операции авторы исследования измеряли толщину мягких тканей вокруг дентальных имплантатов. Согласно результатам исследования, объём мягких тканей увеличился до ($3,5 \pm 0,1$) мм по сравнению с показателем до операции — ($1,5 \pm 0,1$) мм [Papì P. et al., 2021a].

В другом исследовании сравнивали прирост кератинизированной прикреплённой десны и тканевую перфузию с помощью пересадки СДТ и матрикса Mucoderm [Preidl et al., 2021]. У 18 пациентов была проведена вестибулопластика на нижней челюсти после имплантации с помощью аутоотрансплантата с нёба либо с помощью коллагенового матрикса. Тканевую перфузию трансплантатов измеряли с помощью лазерно-доплеровского фотометра во время операции и в течение 90 дней после операции. Были исследованы и сопоставлены показатели насыщения кислородом, относительное количество гемоглобина и скорость кровотока. В обеих группах наблюдалось значительное увеличение скорости кровотока до 10-го дня после операции. В первые пять дней после операции в обеих

группах существенно выросла насыщенность крови кислородом. При этом содержание гемоглобина за исследуемый период не показало статистически значимых различий. Заживление после трансплантации коллагенового матрикса не имело значительного отличия от заживления после трансплантации аутогенных тканей.

1.4. Методы исследования изменения толщины мягких тканей

В настоящее время возрастает число исследований, посвящённых методикам аугментации толщины мягких тканей в области установки дентальных имплантатов [Tavelli L. et al., 2021a]. Вероятно, это связано с тем, что врачи-стоматологи всё чаще проводят операции по коррекции объёма мягких тканей вокруг имплантатов. Кроме того, развитие данной области стоматологии обусловлено появлением новых материалов для замещения аутотрансплантатов. Это, в свою очередь, требует разработки более точных методов оценки объёма мягких тканей [Stefanini et al., 2020]. На сегодняшний день существует несколько методов для определения прироста мягких тканей вокруг дентальных имплантатов: прокалывание мягких тканей зондом или эндодонтическим инструментом с последующей линейной оценкой, конусно-лучевая компьютерная томография, магнитно-резонансная томография, сопоставление цифровых оттисков челюстей и ультразвуковое исследование.

1.4.1. Прокол мягких тканей

Одним из наиболее распространённых способов измерения толщины мягких тканей является прокол слизистой оболочки с помощью специального инструмента или зонда с ограничителем. После этого проводится измерение с использованием эндодонтической линейки [Kloukos D. et al., 2021]. Этот метод

популярен благодаря своей доступности и простоте. Для его применения не требуется дорогостоящее оборудование и специальные навыки. Однако в последнее время этот метод всё реже используется в исследованиях из-за ряда ограничений. Среди них — возможная погрешность измерений из-за изгиба инструмента, сложности со стандартизацией места прокола, необходимость местной анестезии, которая может вызвать дискомфорт у пациента, а также повреждение слизистой оболочки в области исследования или изменение её объёма [Fons-Badal C. et al., 2020].

1.4.2. Использование конусно-лучевой компьютерной томографии

Альтернативный метод оценки объёма мягких тканей вокруг дентальных имплантатов — конусно-лучевая компьютерная томография (КЛКТ). У этого метода есть недостатки: сложности визуализации мягких тканей и большие погрешности в измерениях [Mandelaris G.A. et al., 2017]. Сравнительно новый и более точный метод — сопоставление цифрового оттиска и КЛКТ [Есаян А.В., 2022]. В настоящее время доступно множество программ, которые помогают планировать дентальную имплантацию. Эти программы также позволяют измерить толщину мягких тканей в определённых местах. Такой подход даёт более точные результаты, чем использование только КЛКТ или только прокола мягких тканей. Однако он не решает проблему дополнительного облучения пациента. Этот метод возможно использовать, когда нужно изучить мягкие ткани в области дентальной имплантации, а компьютерная томография используется для планирования операции. Однако для исследования рецессии десны у естественных зубов такой метод не подходит.

1.4.3. Использование магнитно-резонансной томографии

Ещё один способ диагностики — магнитно-резонансная томография (МРТ). Этот метод безопасен для пациента, так как не использует ионизирующее излучение. Он позволяет получить информацию о состоянии мягких тканей. Однако высокая стоимость исследования не всегда оправдана с экономической точки зрения. Кроме того, не все специалисты имеют доступ к оборудованию для проведения МРТ, поскольку оно есть только в крупных медицинских центрах. Это ограничивает использование МРТ в стоматологии. Возможно, именно поэтому существует лишь небольшое количество исследований, посвящённых изучению мягких тканей рта с помощью МРТ [Mendes S. et al., 2020].

1.4.4. Использование ультразвукового исследования

В последнее время для оценки объёма мягких тканей всё чаще используют ультразвуковое исследование (УЗИ) [Bhaskar V. et al., 2018; Tavelli L. et al., 2021c]. Этот метод становится доступным благодаря развитию технологий, которые позволяют создавать датчики небольшого размера. Ультразвуковое изображение не только показывает толщину мягких тканей, но и предоставляет информацию об уровне прикрепления мышц. УЗИ также даёт возможность определить кровоток в мягких тканях, что может быть полезно при диагностике ряда заболеваний, оценке интенсивности воспаления и заживления ран. УЗИ является безопасным методом исследования. Всё это способствует росту популярности данного метода [Barootchi et al., 2020; Chan, Kripfgans, 2020; Tattan et al., 2020]. Некоторые авторы изучали точность ультразвукового исследования для измерения толщины мягких тканей [Eghbali et al., 2016]. В другом исследовании использовали ультразвуковое исследование для измерения параметров мягких тканей после наращивания мягких тканей вокруг дентальных имплантатов [Eghbali et al., 2016]. Результаты,

полученные с помощью УЗИ, сравнили с данными традиционного метода прокола. В результате применения разных методов не было обнаружено статистически значимых различий, что указывает на высокую точность ультразвукового исследования.

Одно из препятствий для более активного использования УЗИ в клинической практике — ограниченный доступ к этой методике, поскольку аппараты для ультразвукового исследования, как и МРТ, есть далеко не во всех медицинских учреждениях. Даже если в клинике имеется аппарат УЗИ, необходимо иметь специальные датчики небольшого размера для проведения измерений. С помощью ультразвуковых волн можно исследовать только мягкие ткани. Кроме того, стандартизация исследования может быть сложной задачей, так как даже небольшое изменение угла наклона датчика может привести к значительной погрешности результатов [Bhaskar V. et al., 2018].

Использование УЗИ является перспективным методом неинвазивной оценки мягких тканей, однако данный метод пока не получил должного распространения, так как требует специализированного оборудования.

1.4.5. Сопоставление цифровых оттисков челюстей

В исследованиях всё чаще применяют метод сравнения цифровых оттисков челюстей в формате STL путём сопоставления цифровых моделей [Lee J.S. et al., 2020]. Преимущество этого способа измерения заключается в возможности неинвазивного определения объёмных изменений мягких тканей [Tavelli L. et al., 2021a]. В отличие от него, другие методы позволяют определить только линейные измерения в выбранной точке. Кроме того, внутриротовое сканирование даёт возможность повторно снять пропущенную или недостаточно качественно отсканированную область. В случае с обычными оттисками, если врач пропустил

какую-то область или сделал некачественный оттиск, ему придётся полностью повторить процедуру.

Есть два метода создания цифрового оттиска: прямой и непрямой. Первый предполагает использование внутриротового сканера, а второй — изготовление гипсовых моделей челюстей с последующим сканированием их лабораторным сканером [Mennito A.S. et al., 2019; Bosniac, Rehmann, Wöstmann, 2019].

В отличие от непрямого метода, прямой имеет ряд преимуществ. Он позволяет быстрее получить цифровую модель, что делает процедуру более комфортной для пациента. Кроме того, врачу не нужно использовать слепки и гипс. Однако и у непрямого метода есть свои преимущества. Он обеспечивает более точное сканирование, но только при условии соблюдения правильного протокола снятия слепков. Среди недостатков его можно выделить большее количество этапов создания моделей, что увеличивает вероятность ошибок на каждом из них. Кроме того, пациент может испытывать дискомфорт [Couso-Queiruga E. et al., 2023]. Однако здесь важно отметить: прямой метод может быть столь же точным или даже более точным, чем непрямой метод получения трёхмерной модели. Качество внутриротового сканирования в значительной степени определяется размером сканируемой области, техническими характеристиками сканера и навыками врача [Resende C.C.D. et al., 2021]. Для того чтобы добиться более точного цифрового оттиска, следует сканировать только ту часть зубной дуги, которая представляет интерес для исследования. Такой подход позволяет избежать главного недостатка использования внутриротового сканера [Schmidt A. et al., 2020].

Вероятно, в будущем развитие технологий и программного обеспечения внутриротовых сканеров позволит прямому методу получения цифровых моделей полностью заменить непрямой подход. В последних исследованиях, посвящённых изменению объёма мягких тканей, всё чаще используют цифровое сканирование: врачи сканируют небольшой участок для создания трёхмерных цифровых моделей,

что обеспечивает более высокую точность [Galarraga-Vinueza M.E. et al., 2020; Parvini P. et al., 2021; Rojo E. et al., 2020].

Примечательно, что при изучении литературы не удалось найти сравнения результатов оптического сканирования с результатами других методов. В исследованиях, где применялись и оптическое сканирование, и прокол мягких тканей, корреляцию между этими методами не изучали [Hosseini M. et al., 2020; Huber S. et al., 2018; Papì P. et al., 2021b; Thoma D.S. et al., 2020]. Поэтому к результатам масштабных исследований следует относиться с осторожностью из-за отсутствия достаточного количества работ, в которых сопоставление цифровых моделей челюстей сравнивается с традиционными способами оценки толщины тканей [Tavelli L. et al., 2021b].

Таким образом, для изучения изменений объёма мягких тканей чаще всего используется метод, основанный на проколе с помощью эндодонтического инструмента, оснащённого ограничителем. Этот метод отличается простотой и доступностью, но у него есть и недостатки, из-за которых он становится всё менее популярным в стоматологии. Более предпочтительным, неинвазивным и объективным методом является сравнение цифровых оттисков. Развитие оптических сканеров и программного обеспечения позволит сделать этот метод ещё более точным. Если лучевая нагрузка оправдана, то можно использовать сопоставление КЛКТ и цифрового оттиска [Бадалян В.А. и др., 2023б].

1.5. Методы оценки с помощью анкетирования

Одним из распространённых и общедоступных методов оценки послеоперационного периода у пациентов является анкетирование и опрос пациентов по следующим параметрам: удовлетворенность пациентов процедурой и эстетической составляющей лечения, оценка боли и количества принятых анальгетиков, оценка выраженности отёка и кровоточивости. Чаще всего используется балльная система оценки, где пациент в течение 1–2 недель после

операции отмечает в анкете степень выраженности одного из изучаемых параметров.

В одном исследовании проводили оценку качества жизни пациентов, выраженности отёка, гиперемии и болевого синдрома после применения ССТ из области нёба и коллагенового матрикса FibroMatrix [Есаян А.В., 2022]. По результату исследования, на 7-е сутки пациенты отмечали большее снижение качества жизни в группах, где использовали аутотрансплантаты, чем в группах с применением коллагеновых матриксов. В другом исследовании также была проведена оценка боли и эстетического восприятия результата лечения [De Angelis P. et al., 2021]. По результату исследования, пациенты статистически значимо чаще жаловались на боль при применении аутотрансплантатов, чем при применении коллагеновых матриксов. Статистически значимой разницы в эстетическом восприятии состояния мягких тканей выявлено не было.

1.6. Гистологическое строение мягких тканей вокруг дентальных имплантатов

Слизистая оболочка покрыта многослойным плоским ороговевающим (кератинизированным) эпителием, который включает 4 слоя: базальный, шиповатый, зернистый и роговой. Ороговение связано с процессом дифференцировки клеток эпителия и образованием уплощённых роговых чешуек на наружном слое. Этот процесс позволяет эпителию выдерживать высокие жевательные нагрузки. Дифференцировка кератиноцитов сопровождается структурными изменениями клеток, связанными с образованием и накоплением в цитоплазме специфических белков — цитокератинов (щелочных и кислых). Уплощённые роговые чешуйки без ядер содержат кератин и имеют утолщённую мембрану, что придаёт им механическую прочность и защищает от химических раздражителей. Роговые чешуйки отшелушиваются при механическом

воздействии и физиологической регенерации ткани [Кузнецов С. Л., Торбек В. Э., 2012].

Под базальной мембраной находится собственная пластинка слизистой оболочки, которая формирует сосочки десны. Размер и размещение этих сосочков могут различаться. В слизистой оболочке жевательного типа, которая покрывает твёрдое нёбо и десну, в собственной пластинке выделяются два слоя: сосочковый слой, состоящий из рыхлой волокнистой соединительной ткани, и сетчатый слой, образованный плотной соединительной тканью с большим количеством коллагеновых волокон.

В глубоких слоях собственной пластинки находится сеть кровеносных сосудов, которая снабжает кровью всю слизистую оболочку. Здесь же находятся нервные окончания: как свободные, так и инкапсулированные. Этот слой плавно переходит в следующий — подслизистую основу. Там находится много рыхлой соединительной ткани, а также часто встречаются жировые клетки и мелкие слюнные железы. На твёрдом нёбе этот слой менее заметен, и он плотно сращён с надкостницей [Кузнецов С.Л., Торбек В.Э., 2012; Sanz-Martín I., 2019].

Есть данные о том, что гистологическое строение донорской области необходимо учитывать при заборе трансплантата, так как забор более глубоких слоёв провоцирует послеоперационную болезненность, кровоточивость и забор жировых включений [Tavelli L. et al., 2019a].

Стоит отметить, что, по данным одного исследования и некоторых клинических наблюдений, в области бугра верхней челюсти подслизистая основа имеет меньший объём. В основном ткань бугра верхней челюсти представлена собственной пластинкой, состоящей из соединительной ткани с низким содержанием сосудов и жировой ткани [Bertl K. et al., 2015; Rojo E. et al., 2018; Sanz-Martín I., 2019]. Гистологическое исследование показало, что ткани, взятые из области бугра верхней челюсти, содержали больший процент собственной пластинки и меньший процент подслизистой основы по сравнению с тканями из области твёрдого нёба. Однако ни в рамках описанной выше работы, ни в других

исследованиях не проводился анализ удельного объёма сосудов, жировой ткани и коллагена в трансплантатах, взятых из различных донорских областей. Также не была дана оценка гистологической картины регенератов мягких тканей после приживления трансплантатов.

На сегодняшний день практически нет комплексных клинико-морфологических исследований, посвящённых эффективности применения разных коллагеновых матриц и соединительнотканых трансплантатов из области нёба и бугра верхней челюсти. В основном исследования посвящены сравнению толщины после использования одного коллагенового матрикса с соединительнотканым трансплантатом с нёба или бугра верхней челюсти без учёта морфологической структуры полученного регенерата [Thoma D. S. et al., 2023a]. Существуют только единичные исследования [Ашурко, И.П., 2016; Есаян А.В., 2022; Horváth A. et al. 2024]. Однако в этих исследованиях было проведено сравнение только одного вида коллагенового матрикса с одним видом соединительнотканного трансплантата, что не даёт увидеть полную картину использования коллагеновых матриц и соединительнотканых трансплантатов. Помимо этого, авторы использовали только один метод измерения толщины мягких тканей — сопоставление цифровых оттисков челюстей. Также, несмотря на наличие в перечисленных исследованиях гистологической характеристики регенератов мягких тканей, не было сделано выводов о взаимосвязи клинической и гистологической картин после применения разных материалов для увеличения толщины мягких тканей в области дентальных имплантатов.

1.7. Гистологические и морфометрические методы исследования мягких тканей

Гистологическое исследование с последующей морфометрией — один из методов, который позволяет оценить качество и количество мягких тканей вокруг дентального имплантата. Образец берут во время установки формирователей десны

спустя 3–6 мес. после имплантации [Ашурко И.П. и др., 2022б]. В этот период мягкие ткани уже сформированы после проведённой мягкотканной пластики, и врачу необходимо делать разрез для доступа к платформе дентального имплантата. Таким образом не наносится дополнительная травма пациенту. Предпочтительным методом забора является использование мукотомов. Их использование позволяет получать стандартизированные столбики биоптатов [Ашурко И.П., 2016].

В одном из исследований была проведена оценка биоптатов мягких тканей после проведения операции увеличения зоны прикреплённой десны в области дентальных имплантатов [Тарасенко С.В. и др., 2015]. В 1-й группе использовали апикально-смещённый лоскут, во 2-й использовали пересадку СДТ, в 3-й — коллагеновый матрикс Mucograft. На втором этапе имплантации проводили забор биоптатов над заглушками имплантатов с помощью мукотома. Полученные срезы окрашивали гематоксилин-эозином, орсеином и толуидиновым синим. На полученных препаратах авторы изучали строение, структуру и клеточный состав биоптатов разных групп исследования, пролиферацию фибробластов и капилляров. По результату исследования, идентичные результаты были достигнуты при использовании коллагенового матрикса и аутоотрансплантатов. В группах исследования регенераты мягких тканей почти не отличались от интактных зон.

В диссертационной работе А.В. Есаяна был исследован коллагеновый матрикс FibroMatrix [Есаян А.В., 2023]. В контрольной группе проводили пластику мягких тканей с помощью соединительнотканых трансплантатов. Через 3 мес. на втором этапе имплантации с помощью мукотомов проводили забор биоптатов мягких тканей над заглушками. Была проведена окраска полученных срезов гематоксилином и эозином, пикросириусом красным, толуидиновым синим. Далее проводили морфометрию полученного материала по следующим показателям: толщина гистологических слоев препарата, относительное количество клеток пласта, относительное количество интраэпителиальных лейкоцитов, относительная длина базальной мембраны, характеристики подлежащей соединительной ткани. Исследование показало, что в группе, где применялся ССТ,

объём эпителия был больше, чем в группе с использованием коллагенового матрикса, однако различия в удельном объёме слоёв регенератов в двух группах отсутствовали. Через 3 мес. после операции в регенерате мягких тканей не было обнаружено остатков коллагеновых матриксов. Имплантация коллагенового матрикса была связана с более низким пролиферативным потенциалом мягких тканей.

В другой диссертационной работе было осуществлено экспериментальное исследование на крысах, которым была проведена пластика для устранения рецессии десны [Гарибян Э.А., 2020]. Было сформировано 3 группы: в 1-й группе проводили пластику десны с помощью ССТ, во 2-й группе использовали коллагеновый матрикс Mucoderm, в 3-й группе — FibroMatrix. Через 15, 30 и 90 суток были получены биоптаты мягких тканей, которые окрашивали гематоксилином и эозином. Далее проводили морфометрическое исследование, в котором определили удельный объём коллагеновых и эластических волокон. Гистологическое исследование показало, что в группе, где применяли ССТ, количество фибробластов составило $(212,2 \pm 5,6)$ клетки в поле зрения, а удельный объём коллагена был $(95,2 \pm 5,7)\%$. Результаты, полученные в группе, где применялся коллагеновый матрикс Mucoderm, оказались сравнимы с результатами первой группы, где использовался ССТ. Количество клеток фибробластов и фиброцитов фактически соответствовало показателям первой группы и составило $(213,7 \pm 3,9)$ клетки в поле зрения. Относительная площадь соединительной ткани была меньше, чем в первой группе, и составила $(94,9 \pm 3,8)\%$. В третьей группе среднее количество клеток в поле зрения и относительная площадь соединительной ткани были меньше, чем в первых двух группах, и составили $(205,5 \pm 2,7)$ клетки в поле зрения и $(93,6 \pm 2,2)\%$ соответственно. Гистологический анализ продемонстрировал, что в трёх исследуемых группах процессы регенерации протекают по схожему сценарию.

В другой работе было проведено гистологическое исследование биоптатов десны после увеличения толщины мягких тканей с помощью аутоотрансплантатов с

нёба и коллагенового матрикса. В работе было подробно описано гистологическое строение регенератов мягких тканей через 3 мес. после операции. Однако не было проведено морфометрии и сопоставления результатов гистологии с клинической частью исследования [Ашурко И.П. и др., 2022].

В исследовании на животных был проведен гистологический анализ биоптатов десны, полученных после использования коллагеновых матриксов и ССТ [Thoma D.S. et al., 2017]. По результату гистологического исследования через 2 мес. была отмечена незначительная воспалительная реакция в области применения коллагеновых матриксов. В области применения соединительнотканых трансплантатов воспалительных реакций не наблюдалось. Через 6 мес. большая часть коллагенового матрикса была резорбирована и заменена соединительной тканью.

В другом исследовании на собаках было проведено гистологическое и иммуногистологическое сравнение результатов использования коллагенового матрикса Mucoderm и ССТ с нёба [Schmitt CM, 2019]. Через 10 мес. по результатам гистологического анализа в биоптатах мягких тканей была выявлена зрелая соединительная ткань, которая не отличалась в двух группах. Иммуногистологическое количественное определение экспрессии коллагена I в соединительной ткани также не выявило значительных межгрупповых различий. ССТ — $(32,6 \pm 7,1)\%$ против коллагеновых матриксов $(30,6 \pm 7,8)\%$. Вывод исследования — использование ССТ и коллагеновых матриксов приводит к сопоставимому качеству соединительной ткани через 10 мес. после утолщения соединительной ткани.

Резюме

Подводя итог, следует отметить, что, несмотря на наличие зарубежных и отечественных исследований, посвящённых формированию десневой манжеты вокруг дентальных имплантатов, и методов исследования изменения толщины мягких тканей, остаются не до конца изученными аспекты применения коллагеновых матриксов в различных клинических ситуациях. Так, ещё не было сделано комплексного клинического и морфологического исследования,

посвящённого увеличению толщины мягких тканей в области дентальных имплантатов с помощью разных коллагеновых матриксов и соединительнотканых трансплантатов из разных донорских областей.

Раскрытие взаимосвязи внешней клинической картины с внутренней гистологической структурой регенератов после применения различных коллагеновых матриксов и соединительнотканых трансплантатов является актуальным и востребованным направлением исследований, лежащих на пересечении стоматологии и клеточной биологии с гистологией.

2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование было проведено в НМИЦ ФГБУ «ЦНИИС и ЧЛХ» Минздрава России, в период с 2021 года по 2024 год. Работа была посвящена исследованию взаимосвязи клинических и лабораторных параметров мягких тканей в области дентальных имплантатов после применения коллагеновых матриксов Fibro-Gide и FibroMatrix в сравнении со свободными соединительнотканными трансплантатами из области твёрдого нёба и бугра верхней челюсти. Fibro-Gide был выбран для исследования как наиболее распространённый материал, а FibroMatrix как наиболее перспективный среди отечественных аналогов. Свободные соединительнотканые трансплантаты (ССТ) из области нёба и бугра были выбраны в качестве традиционных и предполагаемо более эффективных вариантов для сравнения (Таблица 1).

2.1. Характеристика материалов и трансплантатов, применяемых в исследовании

Fibro-Gide (Geistlich Pharma AG, Швейцария) — это медицинское изделие, предназначенное для увеличения толщины мягких тканей в стоматологии и челюстно-лицевой хирургии. Оно представляет собой пористый коллагеновый матрикс животного происхождения I и III типа. Матрикс получают в результате стандартизированных контролируемых производственных процессов. Исходное сырьё для его производства — свиной коллаген, прошедший ветеринарную сертификацию. Материал тщательно очищают, чтобы избежать антигенных реакций. Поперечно-сшитая коллагеновая структура улучшает объёмную стабильность матрикса. Стерилизован γ -излучением. Толщина матрикса составляет 6 мм (Рисунок 1).

Таблица 1 — Группы и этапы исследования

Группы исследования (N = 94)*						
Свободные соединительнотканые трансплантаты (ССТ)			Коллагеновые матриксы			
С нёба (n = 31)*		С бугра (n = 21)	Fibro-Gide (n = 21)	FibroMatrix (n= 21)		
Методология исследования						
Клиническая часть			Гистологическая и клеточная часть			
Оценка параметров мягких тканей в зоне операции			Оценка послеоперационного периода	Исследование матриксов <i>in vitro</i>	Гистология и морфометрия	
До	Через 3 мес.	Через 6 мес.	В течение 7 дней	1, 4, 8-е сутки	До	Через 3 мес.
Толщина мягких тканей: 1.Прокол мягких тканей спредером с линейкой (n = 252)** 2.Сопоставление КЛКТ и моделей (n = 168)** 3.Сопоставление цифровых моделей (n = 168)** Объём мягких тканей — сопоставление цифровых моделей (n = 84)** Ширина прикрепленных тканей — прикладывание зонда (n = 168)** Оценка цвета мягких тканей по фотографиям в поляризованном свете (n = 84)**			1. Боль — шкала ВАШ 2. Гиперемия — бальная система оценки 3. Отек — бальная система оценки 4. Индекс заживления ЕНІ (n = 84)**	Острая цитотоксичность — МТТ-тест (n = 36)*** Адгезия и миграция клеток — флуоресцентная микроскопия с окраской РКН26 (n = 36)*** Оценка структуры, водопоглощения и механических свойств	Дифф. окраска и морфометрия (n= 304)*** Материалы: 1. ССТ из области нёба и бугра 2. Регенераты мягких тканей после применения матриксов и ССТ Окраски: Г-Э, по Ван Гизону, по Массону, пиркосириус красный. Показатели: относительная площадь коллагена, сосудов, оставшегося материала, количество клеток/мм ² . Иммуногистохимия: CD45; CD68; Vimentin; Ki67.	
* — n = общее количество пациентов из клинической и гистологической частей ** — n = объём выборки с учётом повторных измерений для разных сроков *** — n = объём выборки с учётом повторных серийных измерений, полученных для нивелирования погрешностей методов						

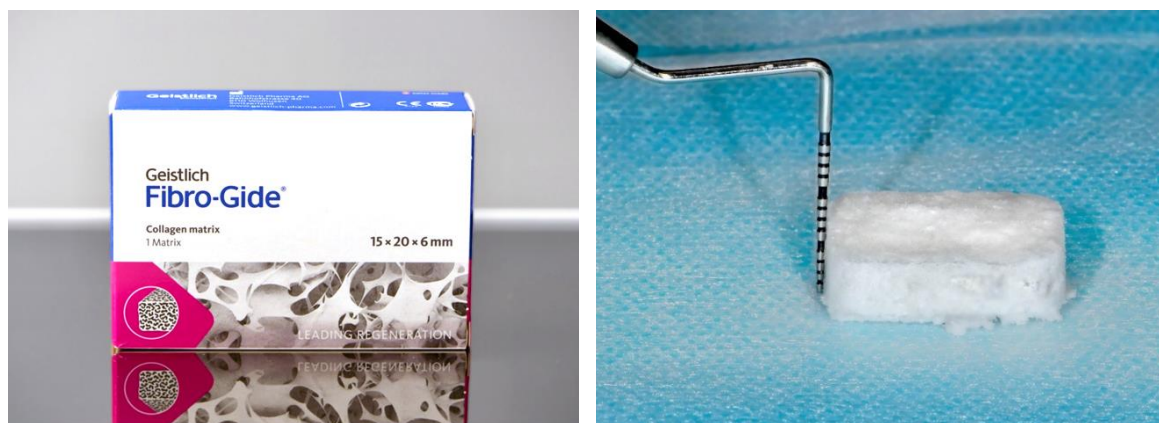


Рисунок 1 — Коллагеновый матрикс Fibro-Gide

FibroMatrix («Кардиоплант», Россия) является медицинским изделием, предназначенным для увеличения толщины мягких тканей в хирургической стоматологии. Матрикс представляет собой стерильный трёхмерный коллагеновый матрикс, состоящий из коллагена I и III типа. Исходное сырьё для производства матрикса — соединительная ткань перикарда крупного рогатого скота, которую очищают и подвергают лиофилизации. FibroMatrix состоит из двух разнородных по структуре слоёв: плотного и рыхлого. Его толщина составляет 3–4 мм (Рисунок 2).



Рисунок 2 — Коллагеновый матрикс FibroMatrix

ССТ из области нёба. Трансплантат получали из области твёрдого нёба у второго премоляра и первого моляра с последующей деэпителизацией. Для этого проводили горизонтальный разрез на 2–3 мм апикальнее десневого края. Разрез продолжали так, чтобы обеспечить забор десневого трансплантата толщиной 1,5 мм, длиной 10–12 мм и высотой 5–7 мм. После извлечения трансплантата на

донорскую область накладывали компрессионные швы. Затем эпителий удаляли с поверхности трансплантата при помощи скальпеля на предметном стекле по известной методике [Langer, Calagna, 1982] (Рисунок 3).

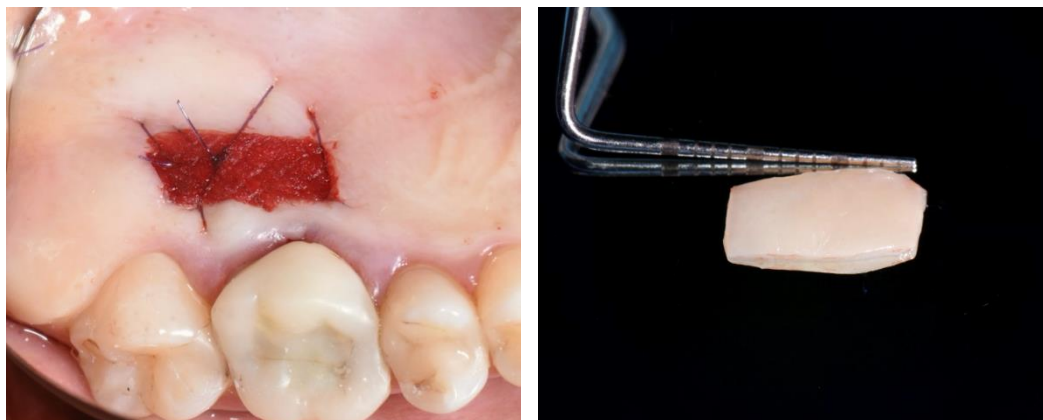


Рисунок 3 — Забор свободного соединительнотканного трансплантата из области твёрдого нёба

ССТ из области бугра. Трансплантат получали при помощи скальпеля с лезвием № 12D дистальнее последнего моляра на 2 мм проводили два параллельных разреза на расстоянии 1,5 мм друг от друга. Далее проводили внутренние разрезы таким образом, чтобы трансплантат отсекался от донорской зоны. С помощью лезвия №15С удаляли полоску эпителия на трансплантате. На донорскую область накладывали швы Prolene 6/0 (Рисунок 4).

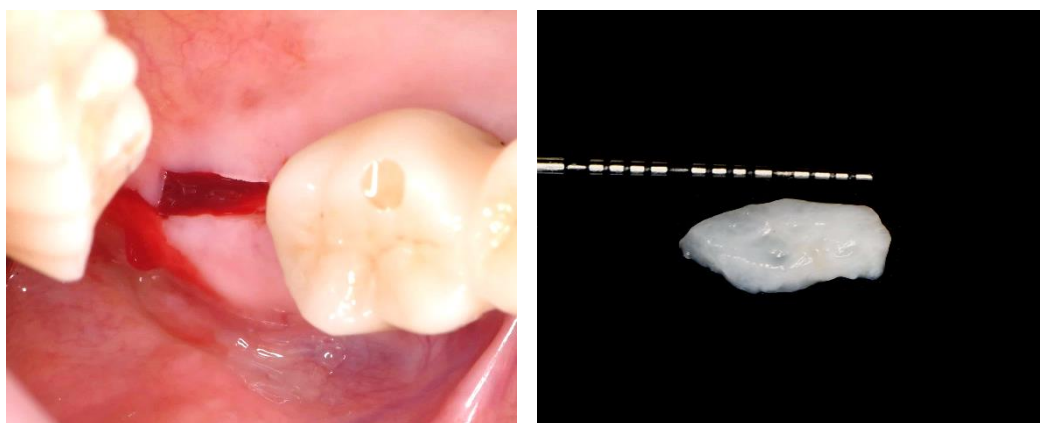


Рисунок 4 — Забор свободного соединительнотканного трансплантата из области бугра верхней челюсти

2.2. Клинические методы исследования

2.2.1. Группы и критерии включения и невключения

Для достижения поставленной цели провели обследование и хирургическое вмешательство у 84 пациентов в возрасте от 27 до 71 года, из них 21 пациенту для увеличения толщины мягких тканей в области дентальных имплантатов использовали коллагеновый матрикс Fibro-Gide (Geistlich, Швейцария), у 21 пациента использовали коллагеновый матрикс FibroMatrix (ООО «Кардиоплант», Россия). В контрольные группы были включены также по 21 пациенту, в лечении которых использовали свободные соединительнотканые трансплантаты из области нёба и бугра верхней челюсти. Пациенты были ознакомлены с планом лечения и дали письменное согласие на участие в исследовании.

Критерии включения пациентов в исследование:

- подписанное добровольное информированное согласие на проведение лечения и исследования;
- возраст от 21 года до 75 лет;
- потребность в установке дентальных имплантатов;
- установка имплантата во включённом дефекте, протяжённостью не более одного зуба;
- необходимость увеличения толщины мягких тканей (при толщине менее 2мм);
- пациент доступен для контрольных осмотров на протяжении одного года.

Критерии невключения:

- заболевания в стадии декомпенсации;
- приём в настоящем или прошлом иммунодепрессантов, бисфосфонатов или высокой дозы кортикостероидов;
- наличие в анамнезе онкологических заболеваний, лучевой терапии и химиотерапии менее чем за 5 лет до лечения;

- необходимость костной пластики или одномоментной имплантации с удалением зуба;
- пациенты, не захотевшие принимать участие в исследовании или отказавшиеся от дальнейшего участия в исследовании на этапе его проведения;
- пациенты, отказавшиеся от лечения, не закончившие лечение или исключённые из исследования в связи с другими обстоятельствами.

Пациенты случайным образом были разделены на четыре группы (по 21-му пациенту в группе), что обеспечило равные шансы на получение лечения любым из исследуемых методов.

Пациенты были распределены по полу, возрастным группам и фенотипу десны. Распределение по возрастным группам проводили в соответствии с классификацией ВОЗ: 18–44 года — молодой возраст; 45–60 лет — средний возраст; 61–75 лет — пожилой возраст.

Распределение пациентов представлено в главе результатов.

2.2.2. Методы стоматологического обследования

В процессе клинического исследования на каждого пациента заводили медицинскую карту. Осмотр рта осуществляли в стоматологическом кабинете по стандартной методике с использованием зеркала и зонда, а также градуированного зонда для оценки состояния тканей пародонта. Осматривали область планируемой операции, определяли наличие патологических изменений, рубцовых или мышечных тяжей в зоне предполагаемого вмешательства, анализировали состояние пародонта, ширину кератинизированной прикреплённой десны, толщину мягких тканей, глубину зондирования и кровоточивость при зондировании.

Чтобы определить фенотип десны, использовали пародонтальный градуированный зонд. Его вводили в зубодесневую борозду с вестибулярной

поверхности в области центрального резца верхней челюсти. Если зонд просвечивал через мягкие ткани — фенотип считали тонким. Если зонд не просвечивал — фенотип считали толстым [De Rouck T., 2009].

До операции всем пациентам была проведена профессиональная гигиена рта. Хирургическое вмешательство осуществлялось после того, как пациент давал осознанное согласие, подписывая соответствующий документ в двух экземплярах вместе со своим лечащим врачом. Каждому участнику исследования предоставляли подробную информацию о проводимом исследовании. На всех этапах лечения пациентов вели фотоотчёт.

2.2.3. Методы проведения хирургических операций

Лечение проводили под местной анестезией с использованием Sol. Articaini 4% (1,7 мл) с концентрацией вазоконстриктора 1:200 000. Первым этапом операции проводили разрез по гребню в области вмешательства, который продолжали двумя внутрибороздковыми разрезами в области соседних зубов медиально и дистально. Далее откидывали расщеплённый лоскут таким образом, чтобы внутри сформировалось подобие «конверта», вентральной стенкой которого являлась надкостница, а дорсальной — слизистая оболочка. Это делали для создания ложа для трансплантата, а также для мобилизации лоскута. Далее проводили установку дентального имплантата по стандартному двухэтапному протоколу в условиях водяного охлаждения. Устанавливали заглушку имплантата. После этого проводили трансплантацию ССТ или использовали коллагеновые матриксы, в зависимости от распределения пациента в группу исследования.

Забор ССТ проводили по описанным выше методикам. Трансплантат помещали в сформированный мягкотканый «конверт». Для фиксации трансплантата использовали методику ушивания, при которой игла вводится в слизистый лоскут с вестибулярной стороны по направлению внутрь «конверта», далее выводится через разрез, после чего трансплантат прокалывали в двух местах

по типу наложения П-образного шва, чтобы игла вышла по направлению к слизистой лоскуту. Далее иглу направляли в разрез и прокалывали слизистый лоскут изнутри кнаружи, трансплантат подтягивали внутрь, завязывали узел. Края раны фиксировали узловыми швами (Рисунок 5, 6).

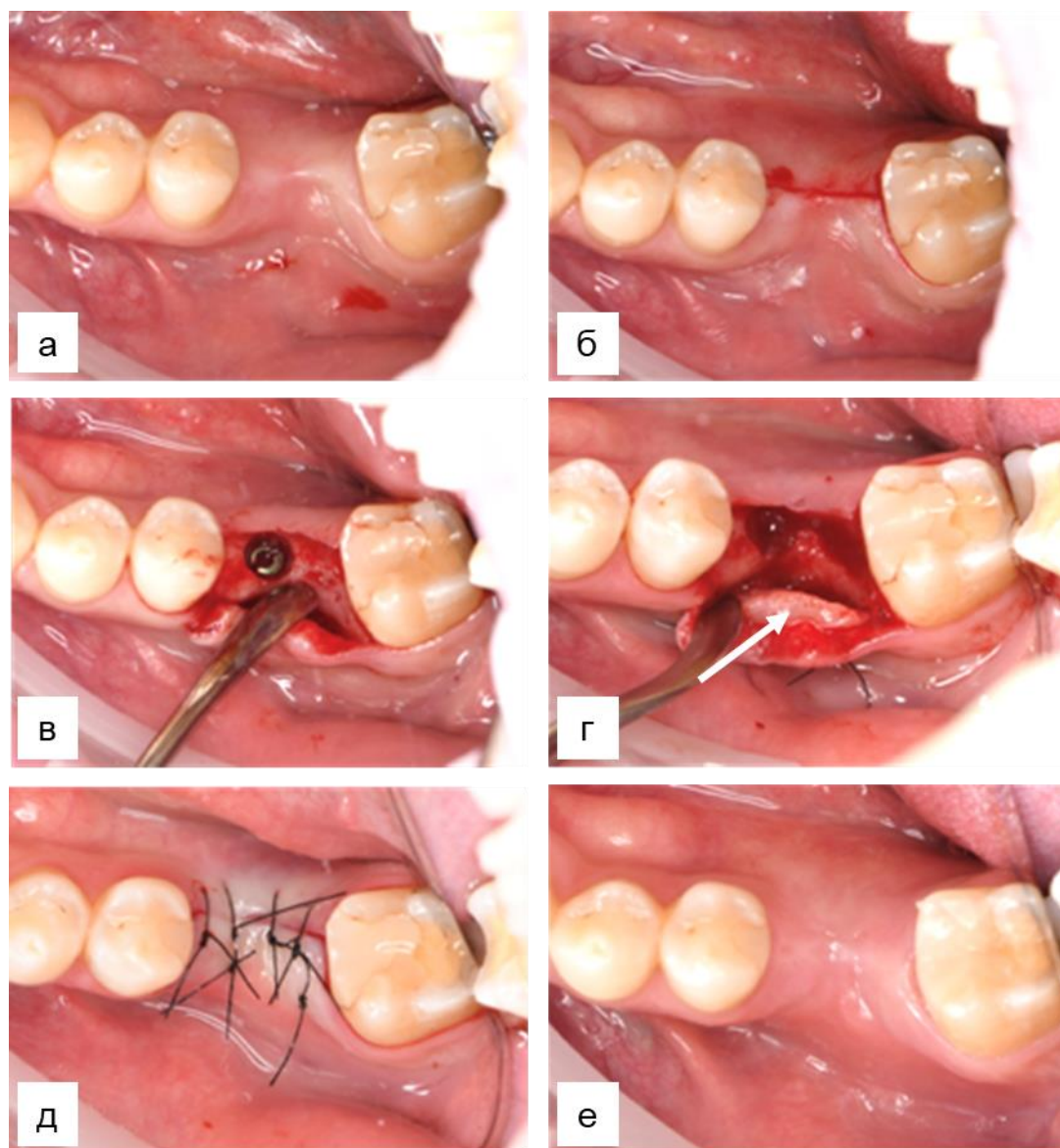


Рисунок 5 — Клинический пример использования ССТ с нёба: а — зона планируемого вмешательства; б — проведение разреза, в — установка дентального имплантата; г — фиксация ССТ; д — ушивание раны; е — результат операции

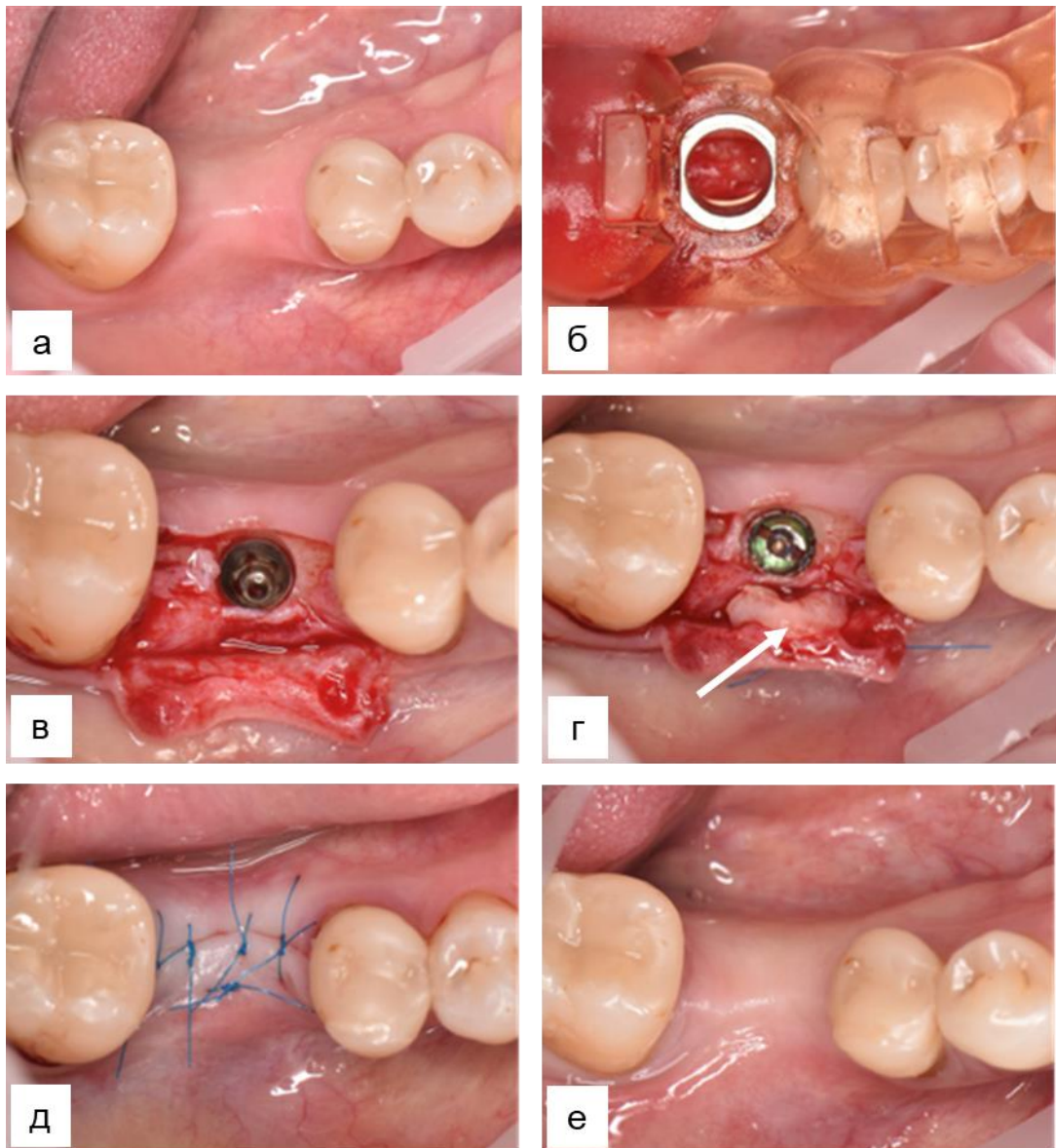


Рисунок 6 — Клинический пример использования ССТ с бугра: а — зона планируемого вмешательства; б — установленный хирургический шаблон; в — установка дентального имплантата; г — фиксация ССТ; д — ушивание раны; е — результат операции

Перед применением коллагенового матрикса его обрезали по краям ножницами с целью создания адекватной конгруэнтности по отношению к реципиентной области. Далее размещали коллагеновый матрикс между лоскутом и костью. Использование коллагеновых матриксов не требовало их фиксации швами к лоскуту, в отличие от ССТ. Коллагеновые матриксы полностью перекрывали мягкими тканями во время ушивания раны, исключая натяжения покрывного

лоскута. При необходимости проводили его дополнительную мобилизацию с помощью скальпеля. Края раны фиксировали узловыми швами (Рисунок 7, 8).

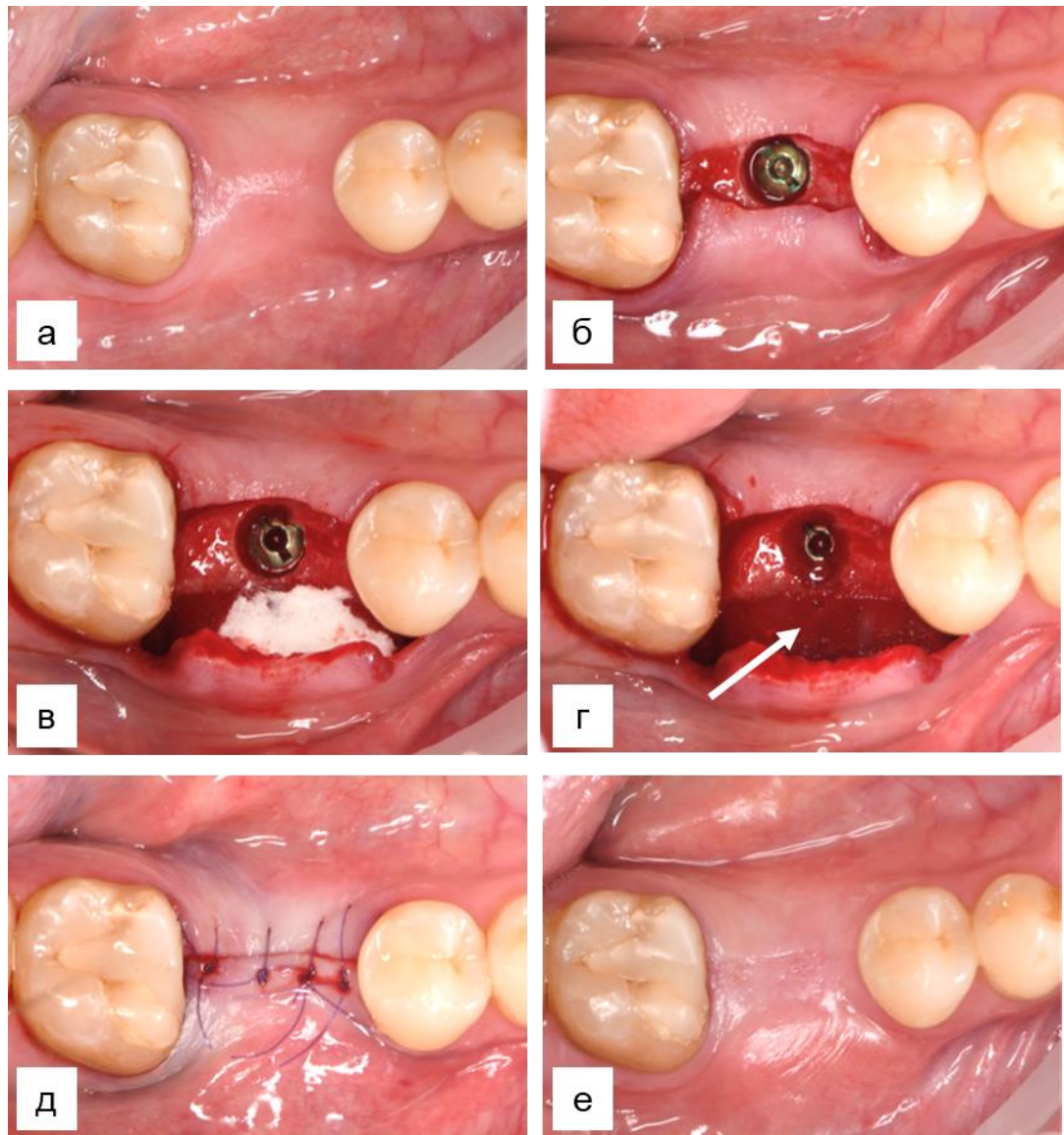


Рисунок 7 — Клинический пример использования Fibro-Gide: а — зона планируемого вмешательства; б — установка дентального имплантата; в, г — уложенный коллагеновый матрикс в процессе пропитывания кровью; д — ушивание раны; е — результат операции

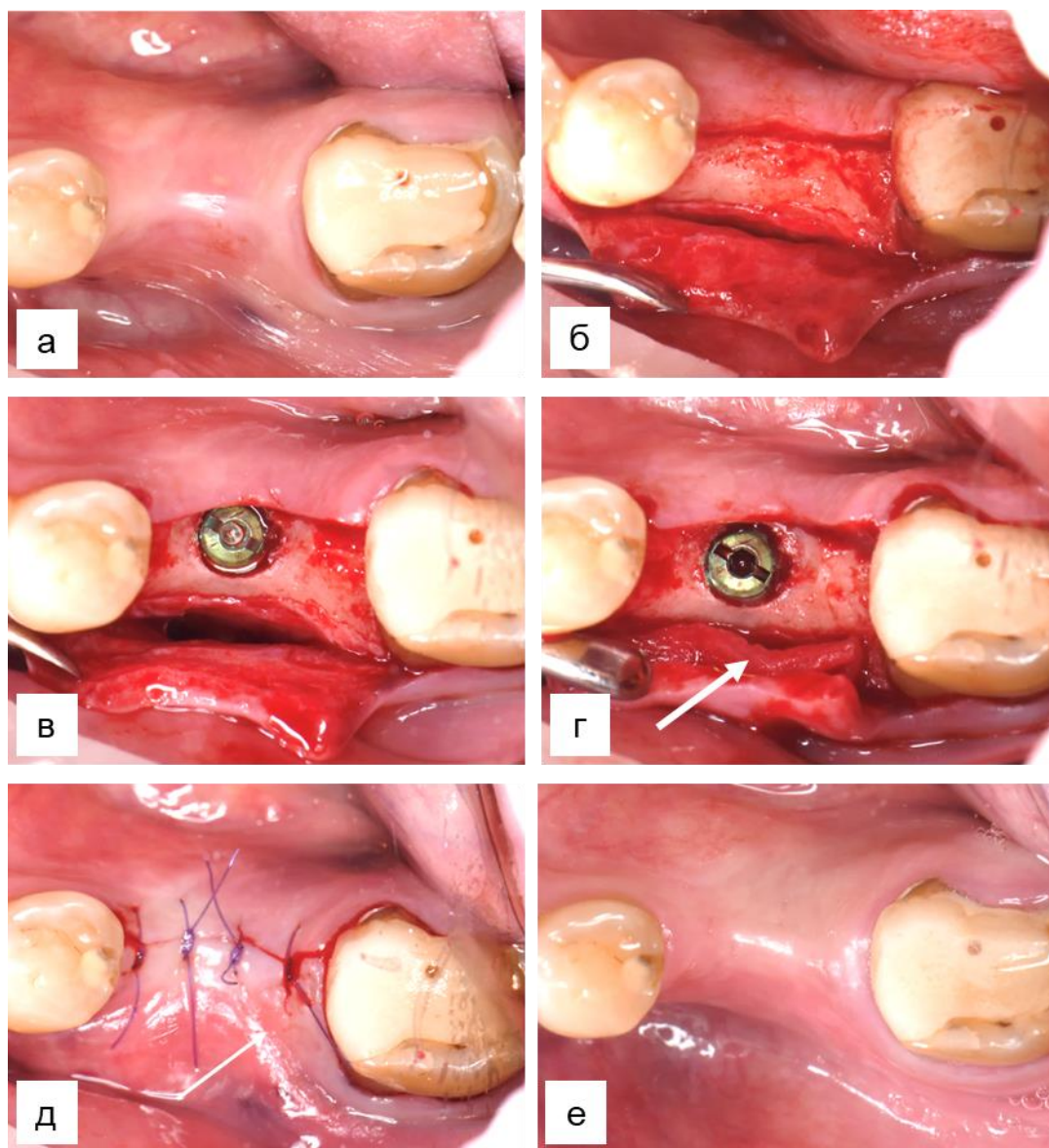


Рисунок 8 — Клинический пример использования FibroMatrix: а — зона планируемого вмешательства; б — отслаивание расщеплённого лоскута; в — установка дентального имплантата; г — уложенный коллагеновый матрикс; д — ушивание раны; е — результат операции

Всем пациентам в послеоперационный период назначали нестероидные противовоспалительные препараты (НПВС) в виде таблеток ибупрофена 400 мг до 3 раз в день (до 1200 мг). Ибупрофен был выбран, так как он является достаточно изученным неселективным НПВС и рекомендован ВОЗ в качестве профилактики болевого синдрома в стоматологии [Hersh E. V. et al., 2011; Hersh E. V. et al., 2020].

Предварительно уточняли у пациентов, нет ли у них в анамнезе заболеваний желудочно-кишечного тракта, в частности, язвы желудка.

Осмотры проводились на третий и пятый день после операции. Снятие швов осуществлялось на седьмой день после операции.

2.2.4. Оценка толщины мягких тканей

Для оценки толщины мягких тканей применяли несколько методов: прокол спредером и стоппером, наложение КЛКТ и цифровой модели, сопоставление цифровых моделей и определение прироста толщины десны в заданных точках.

Прокол мягких тканей. Толщину мягких тканей измеряли с помощью прокола слизистой пальцевым спредером размера 015 с силиконовым ограничителем и эндодонтической линейкой под аппликационной анестезией в области планируемой операции. Первый прокол проводили по центру гребня в середине слизистой альвеолярного отростка, далее отступали на 1 и 2 мм ниже и делали ещё 2 прокола. Толщину мягких тканей считали, как среднее от трех точек. Исследование проводили до операции, через 3 и 6 мес. после увеличения толщины мягких тканей, после чего результаты сравнивали и заносили в таблицу (Рисунок 9).

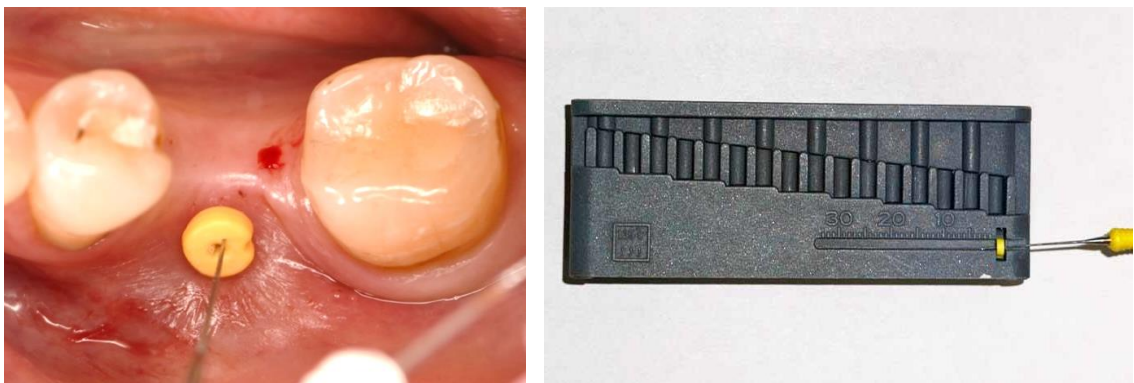


Рисунок 9 — Определение толщины мягких тканей с помощью спредера со стоппером и линейки

Внутриротовое сканирование. До операции, а также спустя 3 и 6 месяцев после неё выполняли снятие цифровых оттисков для последующего анализа изменений толщины мягких тканей. Цифровой оттиск челюсти получали в формате STL с помощью оптического сканера CEREC Omnicam (Dentsply Sirona, США) (Рисунок 10). Затем сравнивали полученные на этапах наблюдения модели с цифровой моделью, созданной до операции, в программном обеспечении GOM Inspect (GOM GmbH, Брауншвейг, Германия). Для сравнения цифровых моделей они были совмещены, и была измерена разница между контурами в трёх точках, расположенных на одинаковом расстоянии (1 мм) друг от друга и от вершины гребня в вестибулярном направлении по центру альвеолярного гребня.

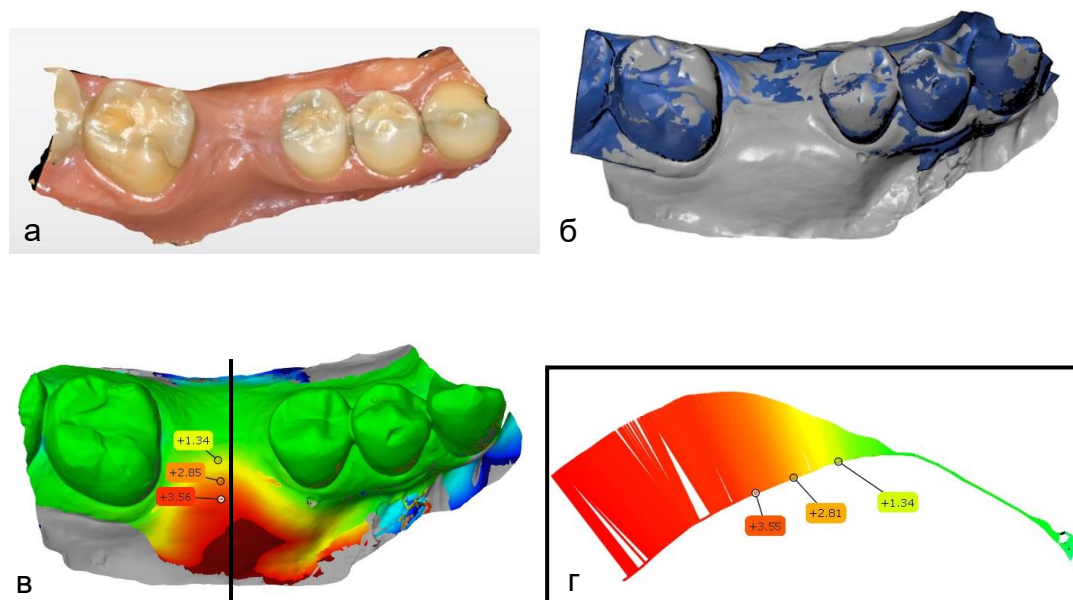


Рисунок 10 — Определение изменения толщины мягких тканей с помощью внутриротового сканирования: а — внутриротовое сканирование участка адентии; б — сопоставление цифровых моделей; в, г — оценка прироста толщины мягких тканей

Сопоставление КЛКТ и цифрового оттиска. Перед оперативным вмешательством пациентам проводили КЛКТ для планирования дентальной имплантации. Исследование проводили на ортопантомографе Кранекс Д2 (фирма «Соредекс», Финляндия) с полем сканирования 14x8,5 с лучевой нагрузкой до 30

мкЗв. В программе Implant Studio (3Shape, Дания) сравнивали изображения в формате DICOM, полученные при компьютерной томографии, и цифровые модели в формате STL, созданные после цифрового сканирования. Контур цифрового оттиска, наложенного на томографию, совпадал с контуром мягких тканей рта. После сопоставления измеряли толщину мягких тканей в трёх равноудалённых точках (с интервалом 1 мм) от вершины гребня в вестибулярную сторону. Через 6 месяцев после операции для контроля интеграции имплантата повторно проводили сегментарную компьютерную томографию в зоне операции. На полученной томограмме также выполняли замеры описанным выше методом (Рисунок 11).

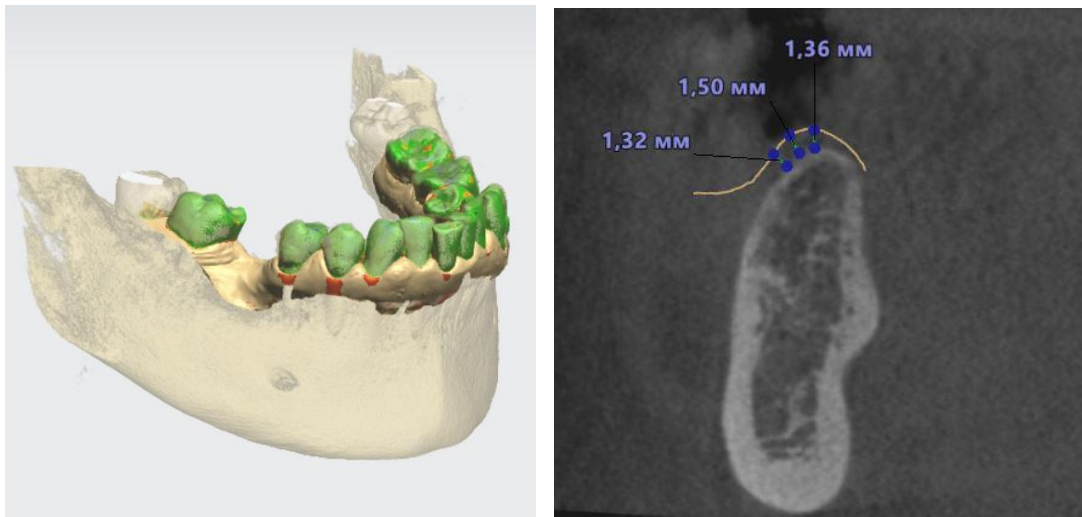


Рисунок 11 — Сопоставление цифрового оттиска и КЛКТ

2.2.5. Оценка объема мягких тканей

Для определения объема прироста мягких тканей цифровые модели сопоставляли друг с другом в программе PlastyCAD (3DIEMME Srl, Italia) с помощью трёхточечного выравнивания. Далее на модели вырезали цилиндр диаметром 5 мм над зоной установленного имплантата. Такой диаметр был выбран для стандартизации зоны измерения объема, исходя из наибольшего диаметра устанавливаемого имплантата. В результате получали объемную фигуру, равную

объему прироста мягких тканей над областью имплантации. После чего в программе был измерен объем полученной фигуры в мм³ (Рисунок 12).

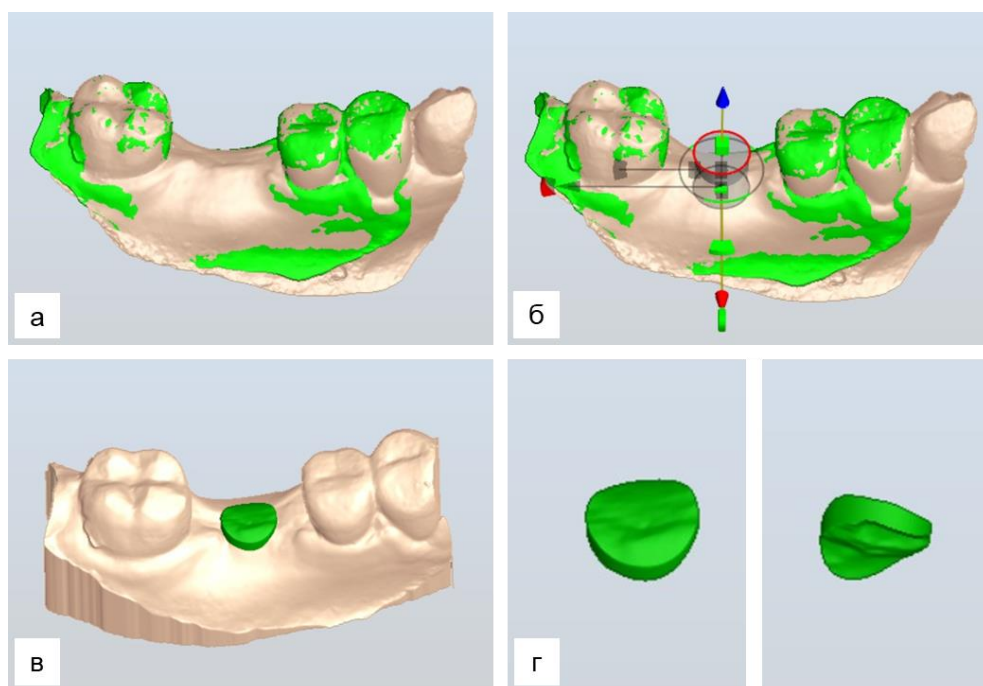


Рисунок 12 — Сопоставление цифровых моделей и выделение объемной фигуры прироста мягких тканей диаметром 5 мм: а — сопоставление моделей; б — создание цилиндра диаметром 5 мм; в — выделение зоны для измерения; г — выделенная фигура для вычисления объема прироста мягких тканей

2.2.6. Оценка ширины прикреплённой десны

Для того чтобы определить ширину прикреплённой десны, использовали градуированный пародонтальный зонд. Его боковой поверхностью прижимали к десне и перемещали по направлению к вершине альвеолярной части нижней челюсти. Движение продолжали до тех пор, пока не появлялся характерный валик на границе между десной и слизистой оболочкой. Место, где валик останавливался, отмечали как начало прикреплённой десны. Расстояние между этим местом и границей слизистой оболочки с вестибулярной и оральной сторон и было шириной

прикреплённой десны. Через 6 мес. после операции измерение ширины прикреплённых тканей повторяли.

2.2.7. Определение цвета мягких тканей

Через 3 мес. после операции проводили определение цвета мягких тканей и сравнение с цветом десны рядом стоящих зубов с помощью фотографий в поляризованном свете. На вспышку и объектив фотоаппарата были установлены поляризационные фильтры с целью отсекаания бликов с изображения и получения точного цвета мягких тканей. На полученных изображениях в программе Photoshop v21 (США) с помощью инструмента «Пипетка» определяли цвет мягких тканей в области установленного имплантата и рядом стоящих зубов, отступя 1 мм от края коронки (Рисунок 13). Цвет определяли в цветовой модели HSB (Hue, Saturation, Brightness). Тон, насыщенность и яркость — три координаты цветовой модели. Тон — цвет, который определяется поворотом по цветовому кругу на определённый градус — от 0° до 360°, где точка отсчета 0° находится в середине красного спектра. Насыщенность — интенсивность цвета, то есть отличие от равного ему по яркости серого цвета. Яркость — параметр, определяющий количество света, отраженного от объекта. Параметры насыщенности и яркости были исключены из исследования, так как на них в большей мере влияют мощность импульса вспышки и угол падения света. Для оценки цвета был выбран цветовой тон, параметры которого сопоставлялись между группами.

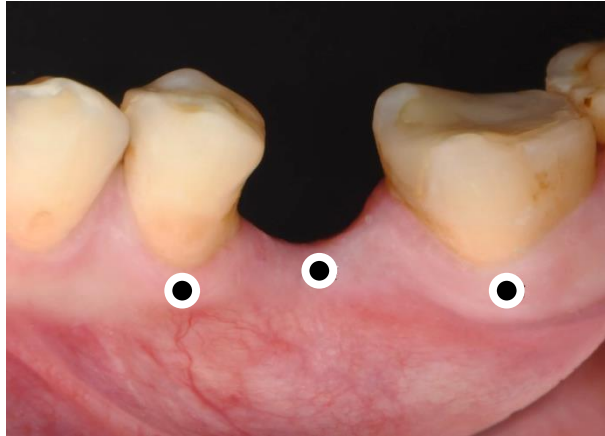


Рисунок 13 — Сравнение цвета мягких тканей на фотографиях (использован поляризованный свет и светофильтр для отсечения бликов)

2.2.8. Оценка послеоперационного периода

В течение 7 дней после операции проводили оценку заживления с помощью визуального осмотра и анкетирования по следующим параметрам: болевая чувствительность, отёк, гиперемия слизистой и индекс заживления.

Оценка болевой чувствительности. Для оценки использовали визуально-аналоговую шкалу боли (ВАШ). Она представляет собой шкалу из 10 пунктов. Началом шкалы является отсутствие болевых ощущений, а последняя точка соответствует максимально возможной боли. Этот инструмент применяют для анкетирования пациентов при изучении интенсивности боли. Анализ болевой чувствительности проводили с первого по седьмой день после операции (Рисунок 14).

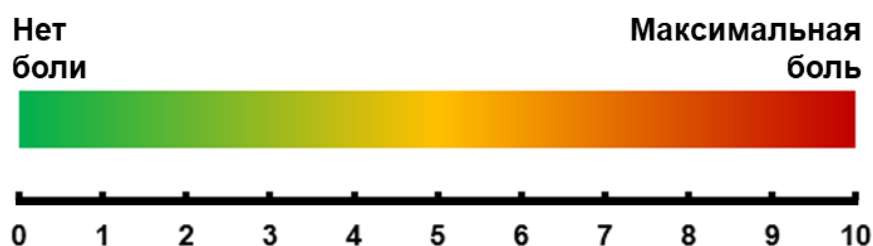


Рисунок 14 — Числовая рейтинговая шкала оценки боли

Оценка выраженности послеоперационного отёка. Чтобы определить степень отёка тканей, использовали систему оценки, предложенную А. В. Воробьёвой. Оценку проводили на 3, 5 и 7-е сутки после операции (Таблица 2).

Таблица 2 — Выраженность коллатерального отёка (А.В. Воробьева, 2012)

Выраженность коллатерального отёка	Баллы
отсутствие	0
незначительный	1
умеренный	2
выраженный	3

Оценка выраженности гиперемии. Для определения степени отёка тканей использовали систему оценки, предложенную А. В. Воробьёвой в 2012 году. Оценку проводили на 3, 5 и 7-е сутки после операции (Таблица 3).

Таблица 3 — Выраженность гиперемии (А.В. Воробьева, 2012)

Интенсивность окраски слизистой оболочки	Баллы
обычная окраска	0
легкая гиперемия	1
умеренная гиперемия	2
яркая гиперемия	3
цианоз	4
ишемия	5

Оценка заживления послеоперационной раны (ЕНІ). Визуальную оценку проводили на 3, 5 и 7-й день после операции с использованием индекса заживления (Early Healing Index, ЕНІ). Он позволяет оценить не только полное или неполное заживление, но также количество фибрина и некроз (Таблица 4).

Таблица 4 — Анализ заживления послеоперационной раны (Early Healing Index, ЕНІ)

Заживление раны	Баллы
Первичное заживление (нет фибринового налёта по краям)	1
Первичное заживление (тонкий слой налёта по краям)	2
Первичное заживление (фибриновый налёт по краям)	3
Вторичное заживление (частичный некроз по краям)	4
Вторичное заживление (полный некроз по краям)	5

2.3. Исследование материалов Fibro-Gide и FibroMatrix *in vitro*

На первом этапе была проведена сравнительная оценка цитотоксичности и клеточной адгезии коллагеновых материалов. После чего выполнена оценка структуры, водопоглощения и механических свойств.

2.3.1. Исследование на клеточных культурах

Для сравнения использовались образцы: плотная коллагеновая барьерная мембрана Bio-Gide (Geitstlich Pharma AG, Швейцария) с низкой пористостью и губка Spongostan (Johnson & Johnson Medical, Великобритания), изготовленная из денатурированного коллагена — желатина, которая обладает высокой пористостью и смачиваемостью.

Выделение и характеристика клеточных культур. Для проверки цитосовместимости коллагеновых материалов использовали клеточную культуру человеческих мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток (ММСК), выделенных из пульпы выпавшего молочного зуба человека (SHED). Эти клетки были выбраны, поскольку они участвуют в восстановлении не только тканей

пульпы, но и пародонта [Бухарова Т. Б. и др., 2016; Васильев А. В. и др., 2018]. ММСК выделяли и характеризовали по ранее описанной технологии из пульпы молочных зубов [Bukharova T.B. et al., 2018].

Анализ острой цитотоксичности образцов.

Для оценки острой цитотоксичности использовался метод МТТ. Этот метод позволяет определить количество жизнеспособных клеток в образце. Принцип работы метода основан на способности митохондриального фермента сукцинатдегидрогеназы восстанавливать светло-жёлтый тетразолиум (3-(4,5-диметилтиазолил-2)-2,5-дифенилтетразолиум бромид) до тёмно-окрашенных нерастворимых в воде кристаллов формазана.

Клеточные культуры. Для проведения МТТ-теста клетки SHED на 3–4-м пассаже отделяли от культурального субстрата и распределяли в лунки 12-луночного планшета. Плотность посева составляла 50 тыс клеток на лунку. Через сутки после адаптации клеток к поверхности в каждую лунку вносили экспериментальные образцы одинакового объёма. Для этого использовались специальные вставки для лунок, которые обеспечивали свободное перемещение культуральной среды внутри лунки, но предотвращали прямой контакт материала с клетками. Клетки инкубировали в таких условиях в течение суток при стандартных условиях культивирования (температура 37 °C, содержание CO₂ 5%). Затем в среду добавляли МТТ («ПанЭко», Россия) в концентрации 0,5 мг/мл. Кристаллы формазана экстрагировали из клеток путём перемешивания на шейкере в течение 20 мин с использованием ДМСО («ПанЭко», Россия). Поглощение формазана оценивали путём измерения оптической плотности элюата при длине волны 570 нм и вычитания фонового значения при 620 нм на многофункциональном планшетном ридере EnSpire Multimode Plate Reader (PerkinElmer, США).

Оценка адгезии и миграции клеток. Для исследования адгезии и миграции клеток в образцы была использована клеточная культура SHED. Перед тем как поместить клетки на субстрат, их окрасили специальным витальным флуоресцентным красителем PKH26. Это позволило впоследствии

визуализировать процесс. Для заселения образцов использовали предварительно меченые РКН26 клетки. Их центрифугировали, а затем разводили культуральной средой. После этого образцы помещали в лунки 24-луночного планшета. Клеточную суспензию с концентрацией 2 млн клеток на 1 мл наносили по 50 мкл на образец и добавляли культуральную среду. На 1, 4 и 8-й день из планшета извлекали по два образца каждого вида. Затем с помощью флуоресцентного инвертированного микроскопа Axio Observer D1 с камерой AxioCam HRc (Carl Zeiss, Германия) исследовали распределение клеток на поверхности и внутри материала (Рисунок 15).

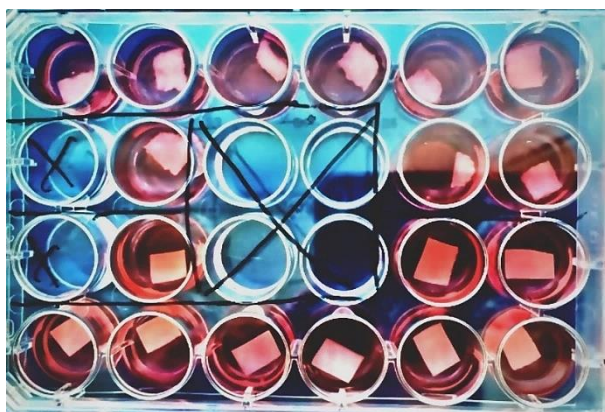


Рисунок 15 — «Заселение» материалов клетками культуры ММСК

2.3.2. Оценка структуры, водопоглощения и механических свойств

Оценка структуры с помощью сканирующей электронной микроскопии (СЭМ). В рамках исследования были изучены макро- и микроструктурные особенности коллагеновых матриксов, а также морфология их поверхностей с помощью микроскопа Phenom ProX (Эйндховен, Нидерланды) с ускоряющим напряжением 15 кВ. Образцы были закреплены на подставке для микроскопа с помощью проводящей углеродной ленты.

Оценка водопоглощения. Испытания проводили по адаптированной известной методике [ГОСТ Р ИСО 10139-2-2012]. Матриксы нарезали в форме

параллелепипеда, высушивали до постоянной массы в эксикаторе с силикагелем и микрометром МКЦ-25 (Россия, ЗАО «ТД Калиброн», точность $\pm 0,004$ мм) измеряли их длину, ширину и высоту для вычисления объема полученных образцов. Затем, образцы помещали в колбы, заливали 50 см^3 дистиллированной воды и выдерживали при температуре плюс $(37 \pm 1)^\circ\text{C}$ в течение $(7 \text{ сут} \pm 2 \text{ ч})$ в суховоздушном термостате ТС-1/80 (Россия, ОАО «Смоленское СКТБ СПУ»). После этого образцы извлекали из воды пинцетом с полимерным покрытием. Фильтровальной бумагой удаляли видимые следы влаги с поверхности образцов, высушивали на воздухе в течение (15 ± 1) сек и взвешивали на аналитических весах AGB 770-60 (Германия, Gottl.KERN & Sohn GmbH, точность $\pm 0,0001$ г) в течение (60 ± 10) сек после удаления из воды. После взвешивания образцы высушивали до постоянной массы и повторно взвешивали.

Водопоглощение W_{sp} , мкг/мм^3 рассчитывали по формуле:

$$W_{sp} = \frac{m_2 - m_1}{V}, \quad (1)$$

где m_2 – масса образца после выдерживания в воде, мкг ;

m_1 – постоянная масса образца после высушивания, мкг ;

V – объем образца до выдерживания в воде (до начала испытаний), мм^3 .

Оценка прочностных свойств материалов. Матриксy нарежали в форме параллелепипеда и микрометром МКЦ-25 (Россия, ЗАО «ТД Калиброн», точность $\pm 0,004$ мм) измеряли их длину и ширину для вычисления площади поверхности полученных образцов. Испытаниям подвергались как сухие образцы, так и выдержанные в дистиллированной воде в течение $(7 \text{ сут.} \pm 2 \text{ ч})$ при температуре $(37 \pm 1)^\circ\text{C}$ в суховоздушном термостате ТС-1/80 (Россия, ОАО «Смоленское СКТБ СПУ»). Измерение прочности при сжатии образцов проводили на комплексе, состоящем из испытательной машины Zwick Z010 и программного обеспечения testExpert v.10.11, со скоростью движения траверсы 50 мм/мин («ZwickRoell», Германия).

Прочность материала при сжатии $\sigma_{сж}$, КПа, определяли по формуле:

$$\sigma_{сж} = 1000 \times \frac{P}{S}, \quad (2)$$

где P – максимальная приложенная нагрузка, Н;

S – площадь поверхности образца, мм².

2.4. Гистологическое и морфометрическое исследование

Гистологическое исследование состояло из трёх этапов. На первом этапе в процессе клинической работы получали биоптаты, на втором — отработывали методику гистологической и иммуногистохимической окраски для дифференцировки остатков материала и структурных единиц соединительной ткани, на третьем — проводили морфометрию.

2.4.1. Получение биоптатов

Были взяты образцы тканей (биоптаты) из зон регенерации мягких тканей после применения соединительнотканых трансплантатов (ССТ), взятых с нёба и бугра верхней челюсти, а также коллагеновых матриксов Fibro-Gide и FibroMatrix. В исследовании участвовали 76 пациентов в возрасте от 21 до 71 года. 31-му пациенту была проведена операция увеличения толщины мягких тканей с использованием ССТ, взятого с нёба. 14 пациентам аналогичная операция была сделана с применением ССТ с бугра верхней челюсти. У 17 пациентов использовался коллагеновый матрикс Fibro-Gide, у 14 — коллагеновый матрикс FibroMatrix. Кроме того, были исследованы остаточные зоны ССТ у некоторых пациентов перед проведением аутоотрансплантации.

Забор биоптата мягких тканей проводили при помощи мукотома диаметром 3,5 мм (Dentium, Южная Корея) в зоне установленного дентального имплантата

непосредственно перед установкой формирователя десны, через 3 мес. после операции (Рисунок 16). У пациентов было получено информированное добровольное согласие.

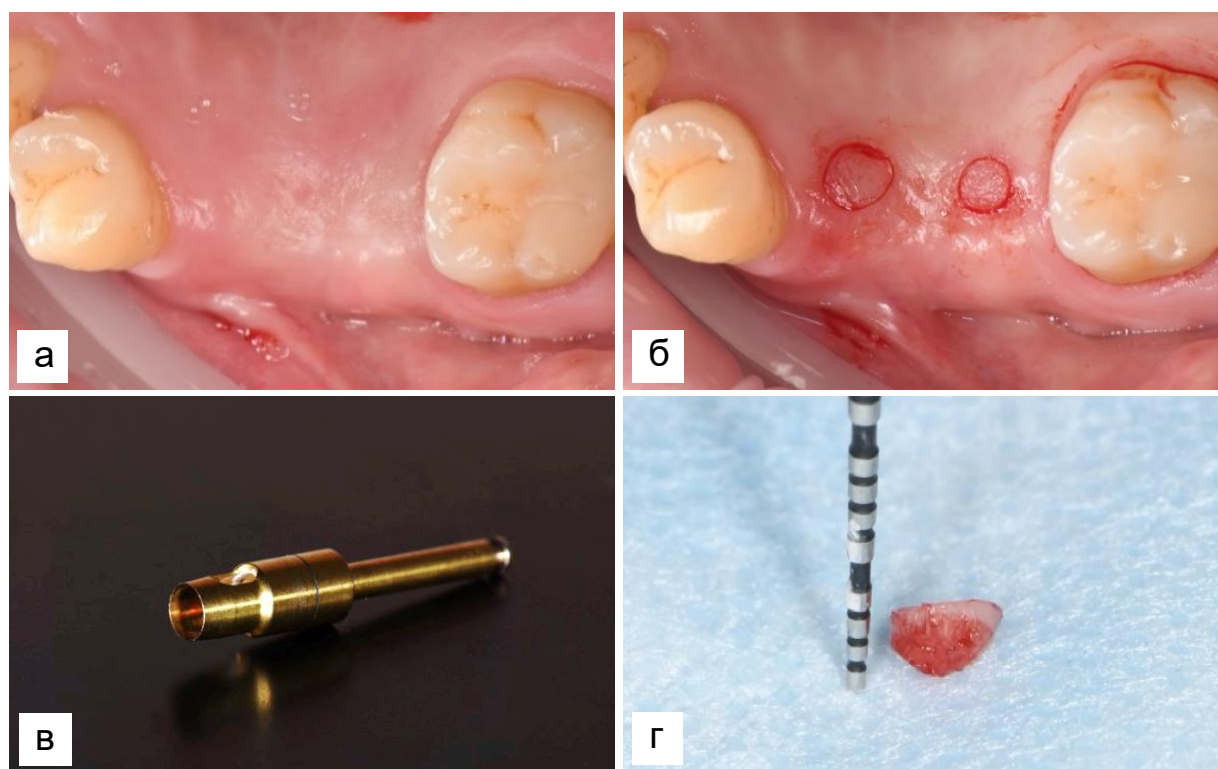


Рисунок 16 — Забор биоптата мягких тканей с помощью мукотома для гистологического исследования: а — фото до операции; б — забор материала при помощи мукотома; в — хирургический мукотом; г — полученный материал

2.4.2. Методы окраски гистологических препаратов

Первым этапом срезы толщиной 5–10 мкм, изготовленные из парафиновых блоков, окрашивали красителями: гематоксилином и эозином, по Ван Гизону и по Массону (Biovitrum, Россия) (Рисунок 17). Разные окраски были исследованы на предмет лучшей дифференцировки соединительной ткани и остатков коллагеновых материалов, а также для лучшего качества последующей цифровой сегментации изображений для автоматического подсчёта клеток.

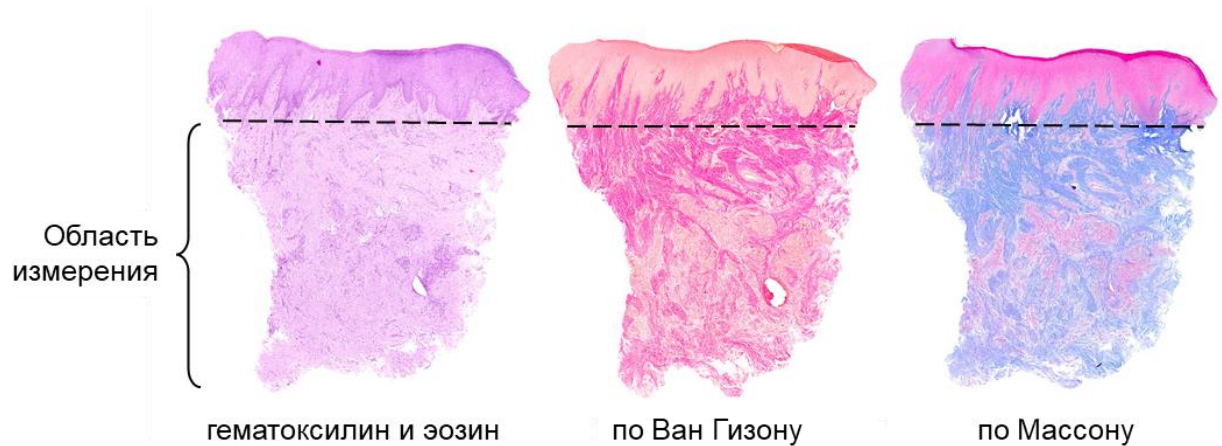


Рисунок 17 — Варианты окраски препаратов (гистотопограмма)

Окраска по Ван Гизону наилучшим образом позволила выявить различия волокон соединительной ткани и остатков коллагеновых материалов, которые окрашивали насыщенным малиновым и бледно-розовым цветами соответственно (Рисунок 18).

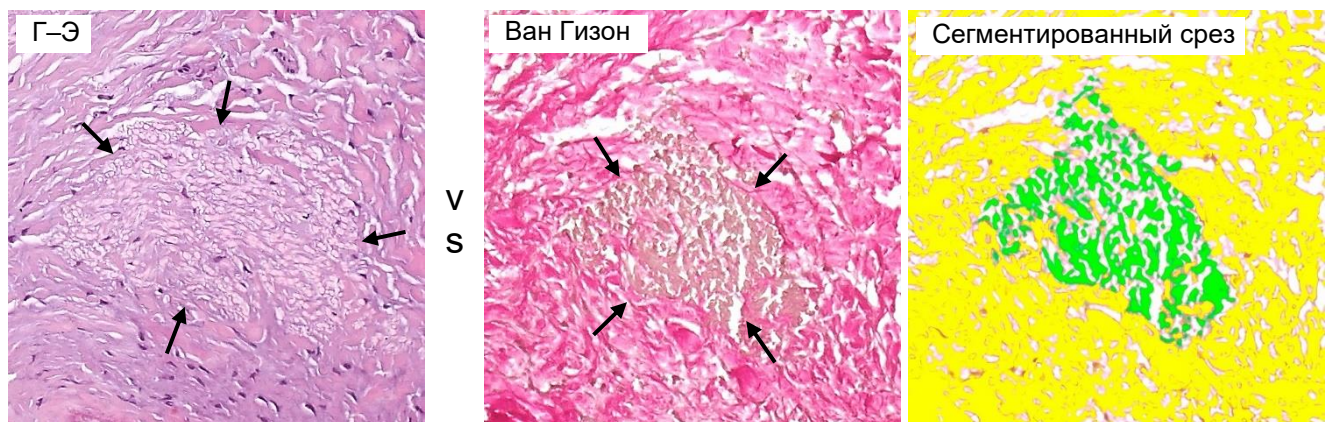


Рисунок 18 — Сравнение окраски гематоксилином и эозином и по Ван Гизону, которая позволяет лучше дифференцировать остатки материала и выполнить последующую сегментацию для морфометрии, *объектив с увеличением x40*

Окраска по Массону наилучшим образом позволяла выявить стенки сосудов в соединительной ткани, что также было использовано для последующей сегментации и морфометрии (Рисунок 19).

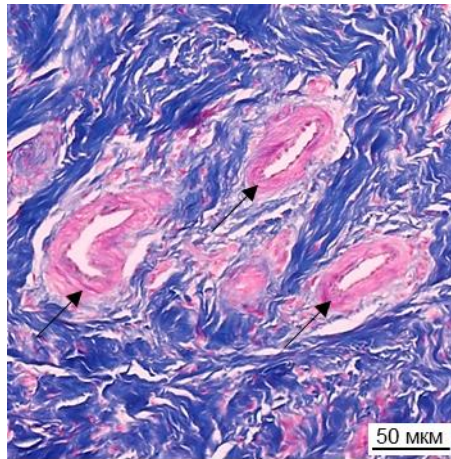


Рисунок 19 — Сосуды на окраске по Массону, *объектив с увеличением x40*

Окраска гематоксилином и эозином была выбрана для подсчёта клеток, так как на ней отчетливо визуализировали ядра клеток, что позволяло использовать эту окраску для последующей цифровой сегментации и автоматического подсчёта клеток (Рисунок 20).

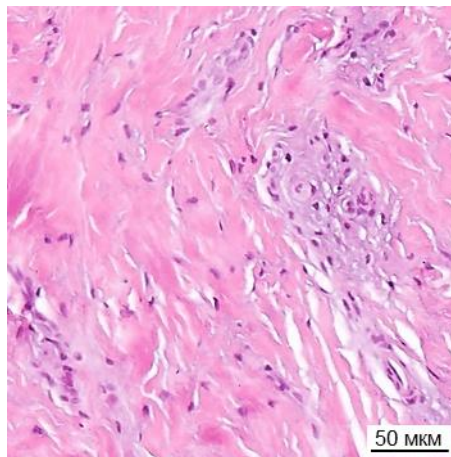


Рисунок 20 — На препарате отчётливо видны ядра клеток, окраска гематоксилином и эозином, *объектив с увеличением x40*

Дифференцировка клеточного состава была дополнительно выявлена с помощью иммуногистохимических (ИГХ) окрасок (Рисунок 21, 22). ИГХ-исследования биопсийного материала проводили согласно стандартному протоколу производителя окрасок. Для выявления лейко- и лимфоцитов использовали мышинные моноклональные антитела к белку CD 45 (Clone PD7/26

and 2B11, DakoCytomation, Cat. N1514, Дания). Макрофаги выявляли при помощи мышиных моноклональных антител к белку CD 68 Ab-3 (Clone KP1, Thermo scientific, Cat. MS-397-R7, Великобритания). Визуализацию антигенов осуществляли с помощью универсальной двухэтапной системы детекции PrimeVision (Кат. 78-310004-55; «ПраймБиоМед», Кат. 78-310004-55, Россия).

Оптическое исследование срезов и получение гистотопограмм с изображением всего среза было выполнено с помощью программно-аппаратного комплекса фирмы Carl Zeiss (Германия) на основе ZEN v3.0 и светового микроскопа Axioimager M.1.

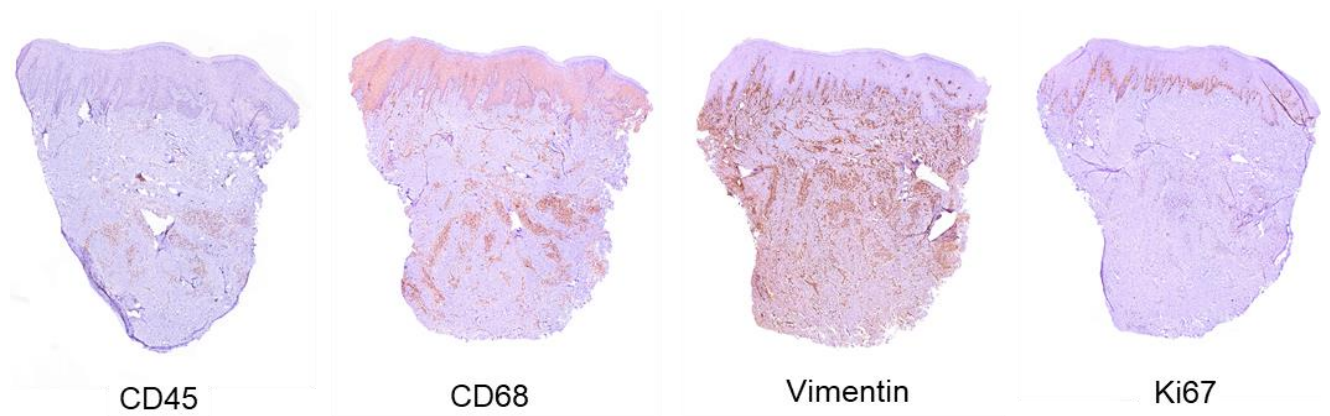


Рисунок 21 — Иммуногистохимические окраски, объектив с увеличением $\times 10$

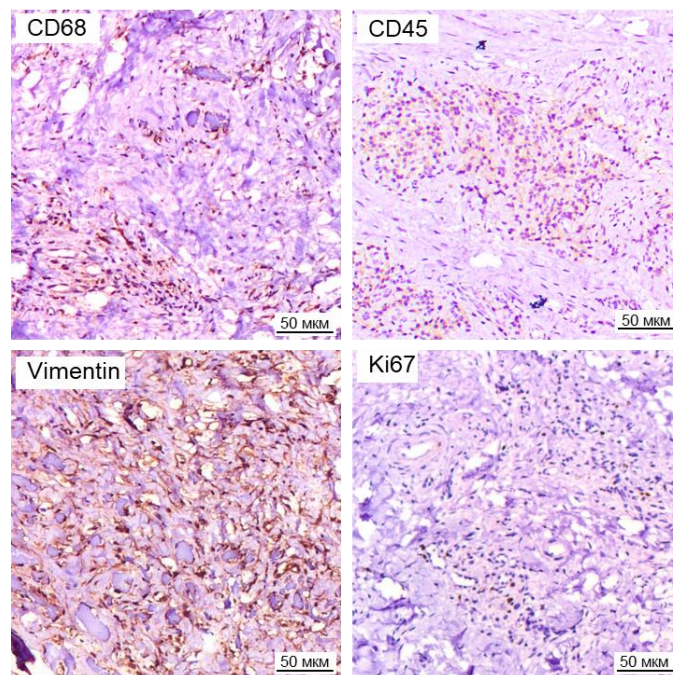


Рисунок 22 — Иммуногистохимические окраски, объектив с увеличением $\times 40$

2.4.3. Морфометрия

Морфометрию провели с учётом общепринятых рекомендаций [Автандилов Г.Г., 1990; Васильев А.В., 2021; Dempster D.W. et al., 2013]. Для этого использовали оцифрованные гистотопограммы серийных гистологических срезов с окрасками и методиками, описанными на предыдущем этапе.

Изображения сегментировали, измерение относительной площади сосудов, соединительной и жировой ткани, остатков исследуемых коллагеновых матриц и клеточного состава проводили с помощью программы Adobe Photoshop v21 (США) и ImageJ v.2. Измерения проводили строго под эпителием в области соединительной ткани десны, отсекая воображаемой линией эпителий вместе с соединительнотканными вставками — сосочками (Рисунок 23). Полученные данные морфометрии каждого среза переносили в Microsoft Excel 2021 (США), где выполняли подготовку таблиц для дальнейшего статистического анализа.

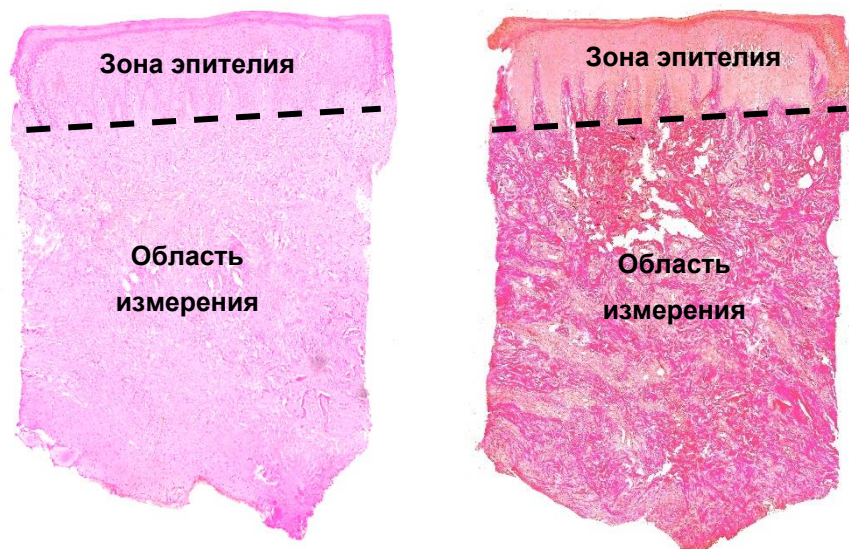


Рисунок 23 — Зона морфометрии соединительной ткани десны, *объектив с увеличением $\times 10$*

2.5. Статистический анализ

Сбор данных и формирование исходных таблиц проводили при помощи программы Microsoft Excel 2021 (США). Статистический анализ проводили с использованием программы IBM SPSS Statistics v.26 (США) и GraphPad Prism v. 10 (США).

Сравнение однородности распределения факторов и категориальных данных по исследуемым группам проводили с помощью построения таблиц сопряжённости с последующим применением критерия χ^2 .

Распределение количественных показателей оценивали на соответствие нормальному с помощью критерия Д'Агостино—Пирсона. Поскольку все дисперсии наблюдаемых параметров соответствовали нормальному распределению их описывали с помощью среднего арифметического (M) и стандартного отклонения (SD). Сравнительный анализ двух выборок проводили при помощи t-критерия Стьюдента. Сравнение трёх и более групп выполняли с помощью однофакторного дисперсионного анализа с применением апостериорного критерия Тьюки. Корреляционные взаимоотношения выявляли с непараметрического помощью р-критерия Спирмена в связи с дискретностью некоторых параметров.

Различия считали статистически значимыми при уровне значимости 5% ($\alpha = 0,05$) или ошибке отклонения от нулевой гипотезы менее 5% ($p < 0,05$).

3. РЕЗУЛЬТАТЫ

3.1. Результаты клинического исследования

3.1.1. Характеристика групп пациентов клинической части исследования

Группы исследования были сформированы в зависимости от использования материалов Fibro-Gide и FibroMatrix, а также аутооттрансплантата из области нёба и бугра верхней челюсти. Статистически значимой неоднородности в распределении по полу, возрастной группе и фенотипу десны в группах выявлено не было. Это свидетельствовало о том, что распределение пациентов было достаточно однородным. Так, распределение пациентов по полу статистически значимо не различалось между группами ($p = 0,516$) (Таблица 5, Рисунок 24).

Таблица 5 — Распределение пациентов по полу в группах исследования

	Женщин	Мужчин	Всего
Нёбо	12	9	21
Бугор	9	12	21
Fibro-Gide	10	11	21
FibroMatrix	8	13	21
Всего	39	45	84

*По результатам применения критерия χ^2 статистически значимой неоднородности распределения не выявлено ($p = 0,516$).

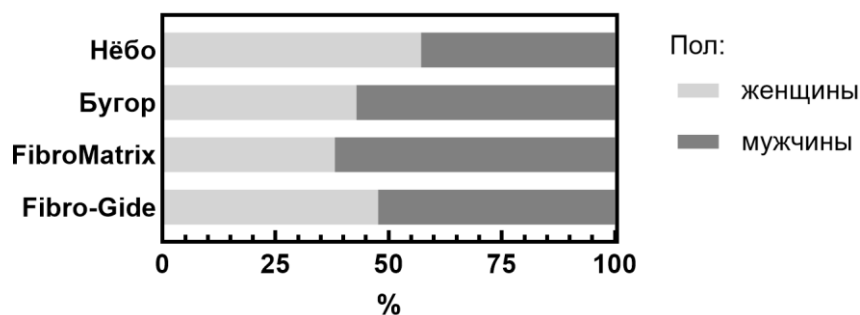


Рисунок 24 — Относительное распределение пациентов по полу в группах исследования

В исследуемых группах не было установлено статистически значимых различий ($p = 0,683$) между возрастными группами у пациентов (Таблица 6, Рисунок 25).

Таблица 6 — Распределение пациентов по возрастным группам

	Молодой	Средний	Пожилой	Всего
Нёбо	5	11	5	21
Бугор	5	12	4	21
Fibro-Gide	6	8	7	21
FibroMatrix	7	11	3	21
Всего	23	42	19	84

*По результатам применения критерия χ^2 статистически значимой неоднородности распределения не выявлено ($p = 0,683$).

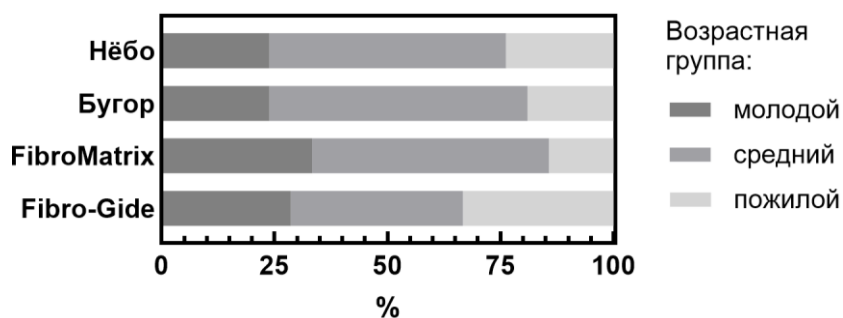


Рисунок 25 — Распределение возрастных групп

По данным опроса пациентов о наличии вредных привычек, 55,5% пациентов не страдают зависимостью от курения, 27% пациентов курят до 10 сигарет в день, 17,5% пациентов курят более 10 сигарет в день (Рисунок 26). Никто из пациентов не страдал алкогольной или наркотической зависимостью.

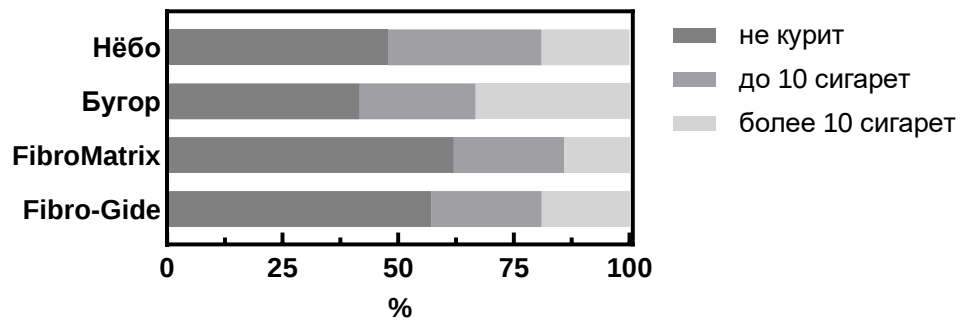


Рисунок 26 — Курение среди пациентов в исследуемых группах

3.1.2. Характеристика слизистой оболочки в исследуемых группах

При исследовании параметров мягких тканей уделяли внимание фенотипу тканей. Было установлено, что распределение было однородным в исследуемых группах ($p > 0,05$). Толстый фенотип встречался: в группе «ССТ с нёба» — 52,4%, в группе «ССТ с бугра» — 50,0%, в группе «Fibro-Gide» — 61,9%, в группе «FibroMatrix» — 66,7% (Рисунок 27, Таблица 7).

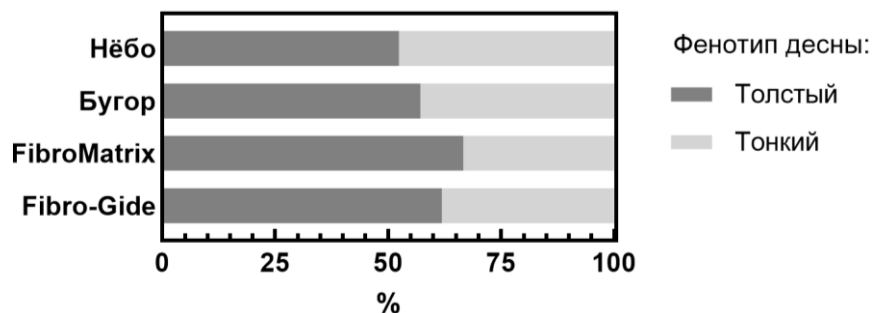


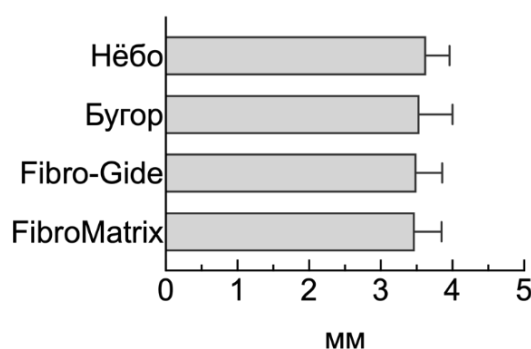
Рисунок 27 — Относительное распределение пациентов в зависимости от фенотипа

Таблица 7 — Распределение пациентов в зависимости от фенотипа

	Толстый	Тонкий	Всего
Нёбо	11	10	21
Бугор	12	9	21
Fibro-Gide	13	8	21
FibroMatrix	14	7	21
Всего	50	34	84

*По результатам применения критерия χ^2 статистически значимой неоднородности распределения не выявлено ($p = 0,683$).

Также не было установлено статистически значимых различий по ширине прикреплённых тканей в исследуемых группах ($p = 0,205$). В группе «ССТ с нёба» средняя ширина прикреплённых тканей была ($3,6 \pm 0,6$) мм, в группе «ССТ с бугра» — ($3,5 \pm 0,9$) мм, в группе «Fibro-Gide» — ($3,5 \pm 0,5$) мм, в группе «FibroMatrix» — ($3,5 \pm 0,6$) мм (Рисунок 28).

**Рисунок 28** — Ширина прикреплённых тканей в исследуемых группах до операции

3.1.3. Толщина мягких тканей

Оценка с помощью прокола мягких тканей. В ходе исследования проводили анализ изменения толщины мягких тканей, измеренной с помощью прокола мягких тканей в 3-х равноудаленных точках спредером с ограничителем и замера линейкой до операции, через 3 и 6 мес. после операции. На первом этапе толщина прокола мягких тканей у пациентов во всех группах была одинаковой ($p = 0,806$).

Через 3 мес. после операции наибольшая толщина мягких тканей отмечалась в группе, где применяли ССТ с бугра, — $(3,1 \pm 0,7)$ мм. В группах «ССТ с нёба» и «Fibro-Gide» толщина мягких тканей оказалась практически одинаковой — $(3,0 \pm 0,5)$ мм и $(2,9 \pm 0,6)$ мм соответственно. Наименьшая толщина мягких тканей была у пациентов в группе с использованием матрикса FibroMatrix — $(2,6 \pm 0,4)$ мм. Статистически значимая разница обнаружена между группами, в которых использовали ССТ и FibroMatrix.

Спустя 6 мес. после хирургического вмешательства наибольшая глубина прокола мягких тканей наблюдалась в группе, где использовался ССТ с бугра — $(3,3 \pm 0,7)$ мм. Наименьшая глубина прокола была зафиксирована у пациентов, у которых применяли «FibroMatrix» — $(2,4 \pm 0,4)$ мм. В группе «ССТ с нёба» глубина прокола составила $(3,0 \pm 0,6)$ мм, а в группе «Fibro-Gide» — $(2,8 \pm 0,5)$ мм. Была обнаружена статистически значимая разница между группами, где использовался ССТ с бугра, и группами, где применялись коллагеновые матриксы. Также была выявлена разница между группами «ССТ с нёба» — «FibroMatrix» и «Fibro-Gide» — «FibroMatrix».

Через 3 мес. толщина прокола мягких тканей увеличилась во всех группах. Через 6 мес. по сравнению с 3 мес. в группах, где использовали коллагеновые матриксы, толщина прокола мягких тканей уменьшилась, а в группах с использованием ССТ, наоборот, увеличилась (Рисунок 29, Таблица 8).

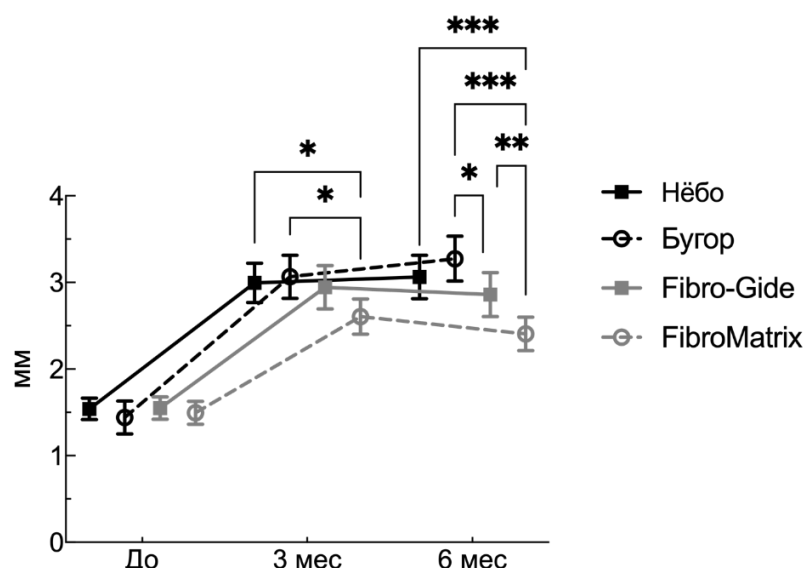


Рисунок 29 — Изменение толщины прокола мягких тканей в группах исследования

Таблица 8 — Изменение толщины мягких тканей в течение 6 мес. по данным прокола

ССТ с нёба	До	Через 3 мес.	Через 6 мес.	<i>p</i>
1 точка	1,4 ± 0,2	2,9 ± 0,6	2,9 ± 0,7	< 0,001
2 точка	1,7 ± 0,4	3,0 ± 0,5	3,2 ± 0,6	< 0,001
3 точка	1,6 ± 0,4	2,7 ± 0,6	2,8 ± 0,6	< 0,001
Среднее 3-х точек	1,5 ± 0,3	3,0 ± 0,5	3,0 ± 0,6	< 0,001
Прирост мягких тканей	—	1,5 ± 0,6	1,5 ± 0,3	
ССТ с бугра	До	Через 3 мес.	Через 6 мес.	<i>p</i>
1 точка	1,3 ± 0,3	3,0 ± 0,4	3,1 ± 0,4	< 0,001
2 точка	1,5 ± 0,4	3,2 ± 0,5	3,3 ± 0,5	< 0,001
3 точка	1,5 ± 0,7	3,1 ± 0,7	2,3 ± 0,6	< 0,001
Среднее 3-х точек	1,4 ± 0,6	3,1 ± 0,7	3,3 ± 0,7	< 0,001
Прирост мягких тканей	—	1,7 ± 0,6	1,9 ± 0,5	
Fibro-Gide	До	Через 3 мес.	Через 6 мес.	<i>p</i>
1 точка	1,5 ± 0,3	2,9 ± 0,5	2,7 ± 0,6	< 0,001
2 точка	1,6 ± 0,3	3 ± 0,6	2,9 ± 0,6	< 0,001
3 точка	1,6 ± 0,3	3,0 ± 0,6	2,8 ± 0,7	< 0,001
Среднее 3-х точек	1,6 ± 0,3	2,9 ± 0,6	2,8 ± 0,5	< 0,001
Прирост мягких тканей	—	1,3 ± 0,5	1,2 ± 0,4	
FibroMatrix	До	Через 3 мес.	Через 6 мес.	<i>p</i>
1 точка	1,5 ± 0,3	2,4 ± 0,5	2,3 ± 0,6	< 0,001
2 точка	1,6 ± 0,3	2,6 ± 0,4	2,5 ± 0,5	< 0,001
3 точка	1,5 ± 0,3	2,7 ± 0,5	2,5 ± 0,4	< 0,001
Среднее 3-х точек	1,5 ± 0,3	2,6 ± 0,4	2,4 ± 0,4	< 0,001
Прирост мягких тканей	—	1,1 ± 0,4	0,9 ± 0,6	

*Разница была статистически значимая при $p < 0,05$

Оценка с помощью сопоставления КЛКТ и цифрового оттиска. До операции во всех группах параметры толщины мягких тканей, измеренные с помощью сопоставления КЛКТ и цифрового оттиска, были одинаковыми, так как не было установлено статистически значимых различий ($p > 0,05$).

При сравнении толщины мягких тканей до и через 6 мес. после операции в изучаемых группах были обнаружены статистически значимые различия ($p < 0,001$). Так, в группе «ССТ с нёба» толщина мягких тканей увеличилась с $(1,5 \pm 0,3)$ мм до $(3,0 \pm 0,5)$ мм, в группе «ССТ с бугра» — с $(1,5 \pm 0,2)$ мм до $(3,6 \pm 0,6)$ мм, в группе «Fibro-Gide» — с $(1,6 \pm 0,3)$ мм до $(2,9 \pm 0,5)$ мм, в группе «FibroMatrix» — с $(1,5 \pm 0,3)$ мм до $(2,4 \pm 0,4)$ мм. Наименьший прирост мягких тканей был в группе с использованием FibroMatrix, была выявлена статистически значимая разница со всеми остальными группами ($p < 0,001$) (Рисунок 30, Таблица 9).

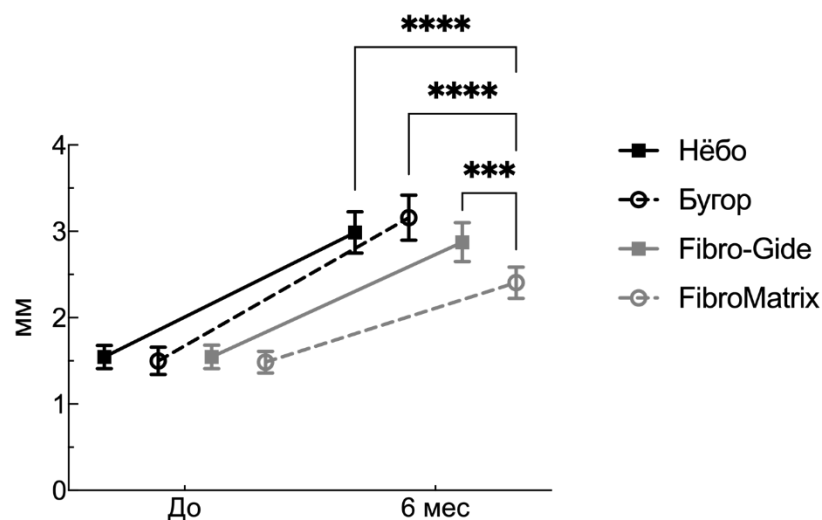


Рисунок 30 — Изменение толщины мягких тканей по данным сравнения КЛКТ и цифрового оттиска

Таблица 9 — Изменение толщины мягких тканей в течение 6 мес. по данным сопоставления КЛКТ и цифровых оттисков

ССТ с нёба	До	Через 6 мес.	<i>p</i>
1 точка	1,4 ± 0,3	3,0 ± 0,5	< 0,001
2 точка	1,6 ± 0,3	3,0 ± 0,6	< 0,001
3 точка	1,5 ± 0,3	2,8 ± 0,6	< 0,001
Среднее 3-х точек	1,5 ± 0,3	3,0 ± 0,5	< 0,001
Прирост мягких тканей	—	1,5 ± 0,6	
ССТ с бугра	До	Через 6 мес.	<i>p</i>
1 точка	1,4 ± 0,3	3,5 ± 0,5	< 0,001
2 точка	1,6 ± 0,3	3,6 ± 0,5	< 0,001
3 точка	1,5 ± 0,3	3,7 ± 0,6	< 0,001
Среднее 3-х точек	1,5 ± 0,2	3,6 ± 0,6	< 0,001
Прирост мягких тканей	—	2,1 ± 0,4	
Fibro-Gide	До	Через 6 мес.	<i>p</i>
1 точка	1,5 ± 0,3	2,7 ± 0,5	< 0,001
2 точка	1,6 ± 0,3	2,9 ± 0,6	< 0,001
3 точка	1,6 ± 0,3	2,9 ± 0,6	< 0,001
Среднее 3-х точек	1,6 ± 0,3	2,9 ± 0,5	< 0,001
Прирост мягких тканей	—	1,3 ± 0,5	
FibroMatrix	До	Через 6 мес.	<i>p</i>
1 точка	1,5 ± 0,3	2,3 ± 0,5	< 0,001
2 точка	1,5 ± 0,4	2,4 ± 0,4	< 0,001
3 точка	1,5 ± 0,3	2,5 ± 0,4	< 0,001
Среднее 3-х точек	1,5 ± 0,3	2,4 ± 0,4	< 0,001
Прирост мягких тканей	—	0,9 ± 0,6	

*Разница была статистически значимая при $p < 0,05$

Сопоставление результатов двух методов. Проводили сравнение двух методов оценки толщины мягких тканей: с помощью прокола эндодонтическим инструментом со стоппером и с помощью сопоставления цифровой модели и КЛКТ (Рисунок 31). По результатам сравнительной оценки двух методов исследования не были выявлены статистически значимые различия, что говорит о том, что методы сопоставимы и взаимозаменяемы, а опасения насчёт изгиба инструмента напрасны.

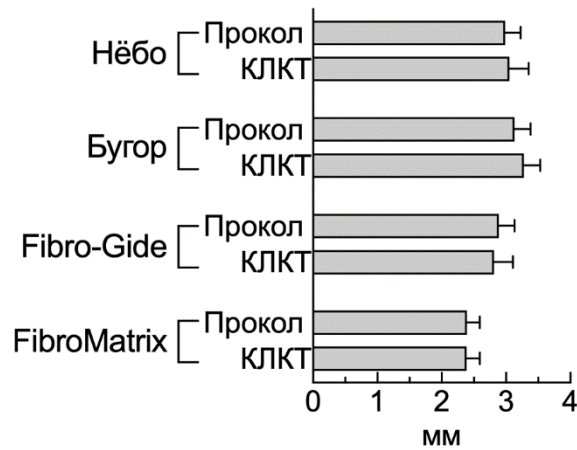


Рисунок 31 — Сравнение точности двух методов оценки (прокол мягких тканей и сопоставление КЛКТ и цифровой модели)

Оценка с помощью сопоставления цифровых оттисков. Проводили анализ динамики толщины мягких тканей, измеренный с помощью сопоставления цифровых оттисков, полученных с помощью внутриротового сканирования до операции, через 3 и 6 мес. после операции.

Наибольший прирост мягких тканей через 3 мес. был в группе с использованием ССТ с бугра и составил $(1,6 \pm 0,3)$ мм. В группах «ССТ с нёба» и «Fibro-Gide» прирост мягких тканей составил $(1,4 \pm 0,5)$ мм и $(1,4 \pm 0,4)$ мм соответственно. Наименьший прирост мягких тканей был в группе «FibroMatrix» — $(1,0 \pm 0,4)$ мм. Была выявлена статистически значимая разница между группой «FibroMatrix» и остальными группами ($p < 0,001$).

Через 6 мес. после операции в группах с использованием ССТ с нёба и бугра прирост мягких тканей увеличился с $(1,4 \pm 0,5)$ до $(1,5 \pm 0,5)$ мм и с $(1,6 \pm 0,3)$ до $(1,7 \pm 0,6)$ мм соответственно. В группе «Fibro-Gide» прирост мягких тканей уменьшился с $(1,4 \pm 0,4)$ мм до $(1,4 \pm 0,4)$ мм, а в группе «FibroMatrix» с $(1,0 \pm 0,4)$ мм до $(0,9 \pm 0,4)$ мм.

Группы, где использовались соединительнотканые трансплантаты, показали прирост мягких тканей со временем, в то время как группы, где применялись коллагеновые матриксы, показали небольшую убыль мягких тканей. Это может быть связано с окончательной резорбцией остаточных коллагеновых

волокон матрикса, которые ещё остаются внутри регенерата, по данным гистологического исследования (см. Результаты морфометрии).

По результату межгруппового сравнения была выявлена статистически значимая разница между группой «FibroMatrix» и остальными группами исследования ($p < 0,003$) и между группой «ССТ с бугра» и «Fibro-Gide» ($p = 0,017$) (Рисунок 32, Таблица 10) [Посессор А.Д. и др., 2024a].

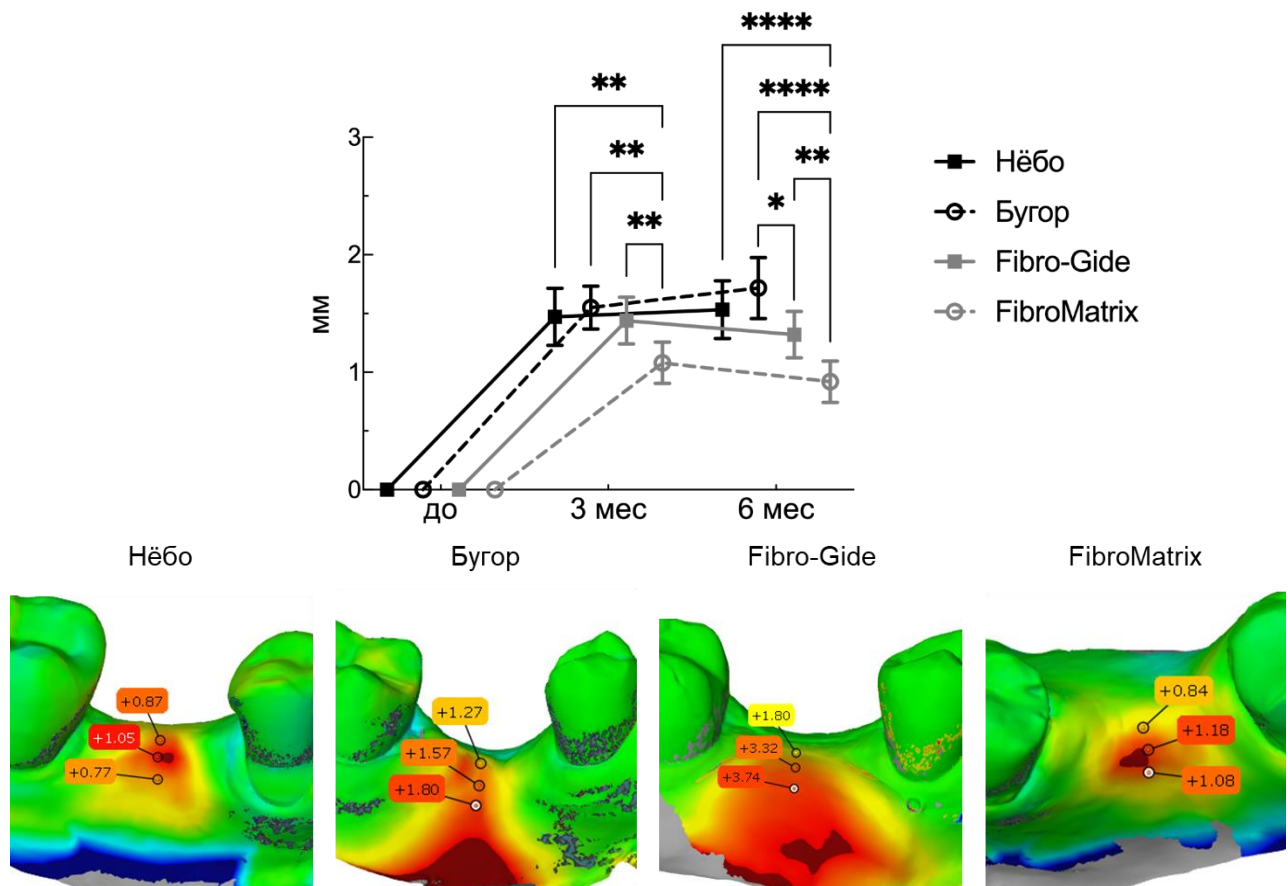


Рисунок 32 — Прирост мягких тканей, измеренный с помощью сопоставления цифровых моделей

Таблица 10 — Прирост мягких тканей через 3 и 6 мес. по данным сопоставления цифровых оттисков

ССТ с нёба	Через 3 мес.	Через 6 мес.	<i>p</i>
1 точка	1,5 ± 0,6	1,6 ± 0,6	0,59
2 точка	1,5 ± 0,5	1,6 ± 0,5	0,52
3 точка	1,2 ± 0,5	1,3 ± 0,6	0,56
Среднее 3-х точек	1,4 ± 0,5	1,6 ± 0,3	0,12
ССТ с бугра	Через 3 мес.	Через 6 мес.	<i>p</i>
1 точка	1,5 ± 0,6	1,6 ± 0,5	0,59
2 точка	1,6 ± 0,4	1,7 ± 0,6	0,53
3 точка	1,6 ± 0,3	1,7 ± 0,6	0,5
Среднее 3-х точек	1,6 ± 0,3	1,7 ± 0,6	0,5
Fibro-Gide	Через 3 мес.	Через 6 мес.	<i>p</i>
1 точка	1,4 ± 0,4	1,2 ± 0,4	0,11
2 точка	1,5 ± 0,5	1,4 ± 0,5	0,52
3 точка	1,4 ± 0,5	1,3 ± 0,5	0,52
Среднее 3-х точек	1,4 ± 0,4	1,3 ± 0,4	0,42
FibroMatrix	Через 3 мес.	Через 6 мес.	<i>p</i>
1 точка	1,0 ± 0,4	0,8 ± 0,4	0,11
2 точка	1,0 ± 0,4	0,9 ± 0,4	0,42
3 точка	1,1 ± 0,4	0,9 ± 0,4	0,11
Среднее 3-х точек	1,0 ± 0,4	0,9 ± 0,4	0,42

*Разница была статистически значимая при $p < 0,05$

3.1.4. Объём мягких тканей

Проводили оценку прироста объёма мягких тканей спустя 6 мес. в области проведенной операции. Оценку объема проводили над зоной установленного имплантата в окружности диаметром 5 мм. Наибольший объем мягких тканей был получен в группе с применением ССТ из области бугра и составил $(24,9 \pm 6,9) \text{ мм}^3$. В группах «ССТ с нёба» и «Fibro-Gide» прирост объёма мягких тканей составил $(20,1 \pm 4,8) \text{ мм}^3$ и $(18,0 \pm 6,0) \text{ мм}^3$ соответственно. Наименьший прирост объёма

мягких тканей был в группе «FibroMatrix» — $(15,3 \pm 4,9)$ мм³. Была выявлена статистически значимая разница между группой «ССТ с бугра» и «Fibro-Gide» ($p = 0,043$) и «ССТ с бугра» и «FibroMatrix» ($p = 0,003$) (Рисунок 33).

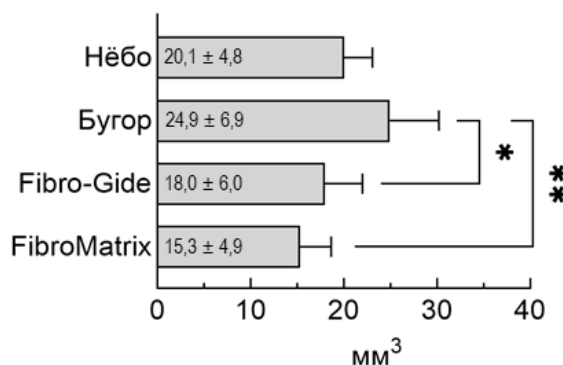


Рисунок 33 — Прирост объёма мягких тканей над областью установленного имплантата в окружности диаметром 5 мм.

3.1.5. Ширина прикреплённых тканей

Через 6 мес. проводили измерение ширины прикреплённых тканей у каждого пациента. Было установлено, что среднее значение ширины прикреплённой десны через 6 мес. после операции в группе с использованием ССТ с нёба было $(3,9 \pm 0,6)$ мм, в группе с использованием ССТ с бугра — $(4,3 \pm 0,7)$ мм, в группе с использованием Fibro-Gide — $(3,4 \pm 0,4)$ мм, в группе с использованием FibroMatrix — $(3,4 \pm 0,5)$ мм. Статистически значимые различия между группами с использованием ССТ и группами с использованием коллагеновых матриксов (Рисунок 34, Таблица 11).

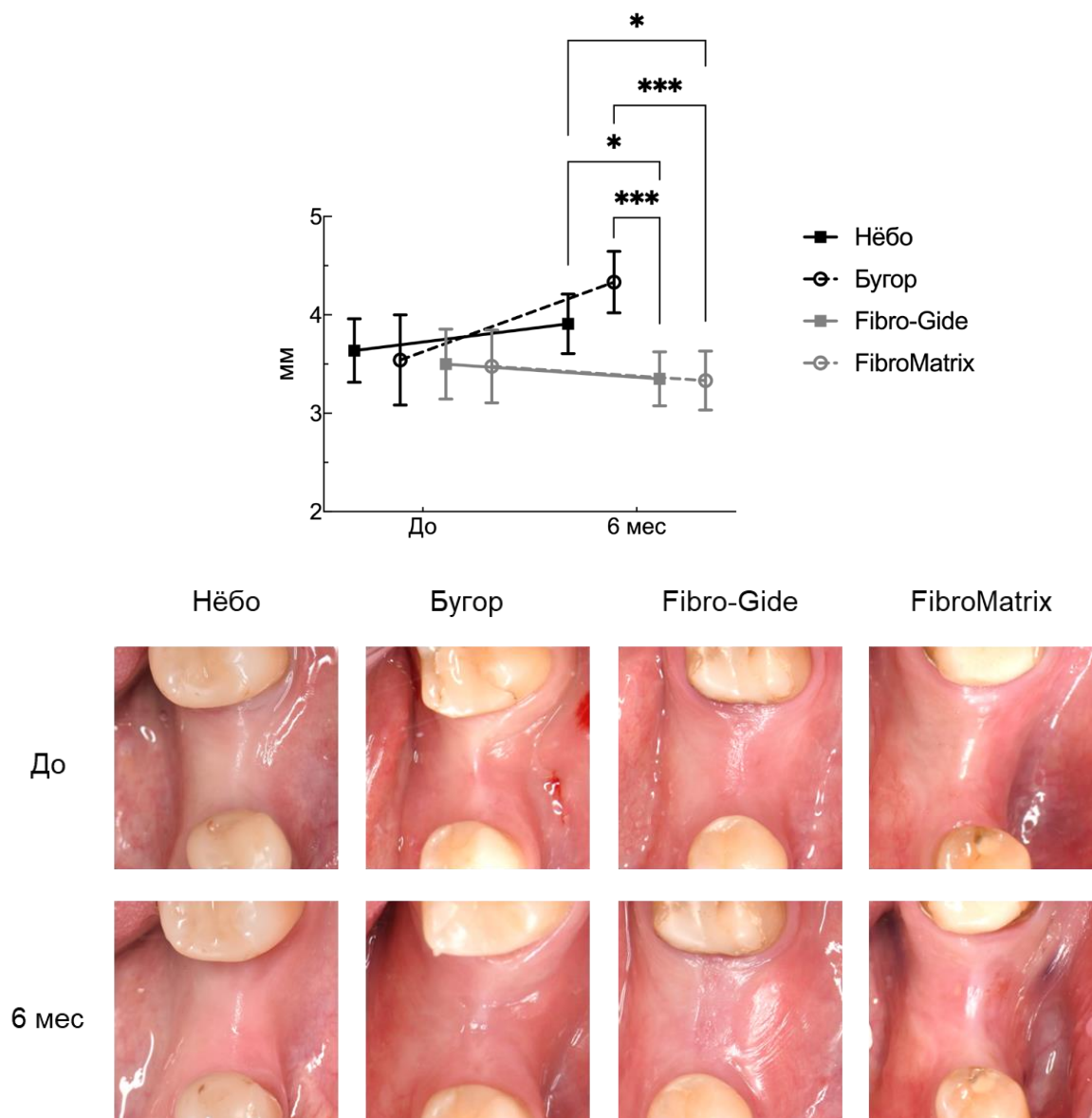


Рисунок 34 — Изменение ширины прикреплённых тканей

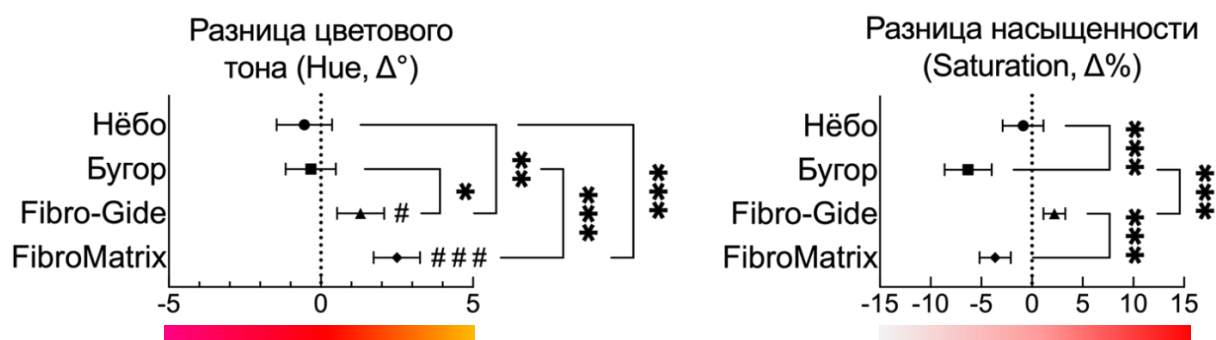
Таблица 11 — Изменение ширины прикреплённых тканей (мм)

	До	Через 6 мес.	<i>p</i>
ССТ с нёба	3,6 ± 0,6	3,9 ± 0,6	0,110
ССТ с бугра	3,5 ± 0,9	4,3 ± 0,7	0,003
Fibro-Gide	3,5 ± 0,7	3,4 ± 0,4	0,570
FibroMatrix	3,5 ± 0,7	3,4 ± 0,5	0,600

*Разница была статистически значимая при $p < 0,05$

3.1.6. Результаты определения цвета мягких тканей

На фотографиях, полученных с помощью поляризационных фильтров было проведено сравнение цвета мягких тканей в области операции с цветом десны рядом стоящих зубов в цветовой модели HSB. По результату оценки цветового тона (H), статистически значимые различия были между группами с использованием ССТ с нёба — $(-0,5 \pm 0,4)^\circ$ и коллагеновыми матриксами Fibro-Gide и FibroMatrix — $(1,3 \pm 0,4)^\circ$ и $(2,5 \pm 0,4)^\circ$ соответственно, и ССТ с бугра — $(-0,3 \pm 0,4)^\circ$ и коллагеновыми матриксами Fibro-Gide и FibroMatrix. По результатам сопоставления насыщенности цвета (S), статистически значимые различия были между группами с использованием ССТ из области нёба и бугра — $(-0,9 \pm 0,9)\%$ против $(-6,3 \pm 1,1)\%$, ССТ с бугра и Fibro-Gide — $(-6,3 \pm 1,1)\%$ против $(2,2 \pm 0,5)\%$, Fibro-Gide и FibroMatrix — $(2,2 \pm 0,5)\%$ против $(-3,6 \pm 0,7)\%$. По результатам сопоставления яркости (V), статистически значимых различий выявлено не было (Рисунок 35).



Примечание: # — статистически значимая разница в цветовом тоне по сравнению с соседними зонами, * — межгрупповые различия

Рисунок 35 — Разница цветового тона и насыщенности в цветовой модели HSB

3.1.7. Результаты оценки послеоперационного периода

В ходе послеоперационного наблюдения за пациентами было уделено внимание динамике уровня болевых ощущений, отёчного состояния, гиперемии и индекса заживления в течение недели.

Анализ выраженности боли. На 1-й день после операции наибольший уровень боли был в группе с использованием ССТ с нёба и составлял в среднем $(4,7 \pm 0,9)$ балла. В группах, где использовали коллагеновые матриксы, уровень боли составлял $(2,9 \pm 1,0)$ балла и $(2,8 \pm 1,3)$ балла соответственно. С каждым днём уровень боли статистически значимо уменьшался в каждой группе ($p < 0,05$). К 7-му дню у 5 человек из группы ССТ с нёба сохранялись незначительные болевые ощущения в донорской области, и только у одного пациента из группы «FibroMatrix» был уровень боли 1.

При множественном сравнительном анализе были установлены статистически значимые различия между группами в первые 5 дней. На 6-й и 7-й день статистически значимая разница между группами не была выявлена ($p = 0,143$ и $p = 0,368$ соответственно).

Во время всего периода контроля уровня боли было установлено, что меньше боли испытывали пациенты из групп, где использовали коллагеновые матриксы. Наибольший уровень болевых ощущений на протяжении всего периода был у пациентов в группе, где проводили забор ССТ с нёба. Наиболее болезненна была донорская область на нёбе (Рисунок 36).

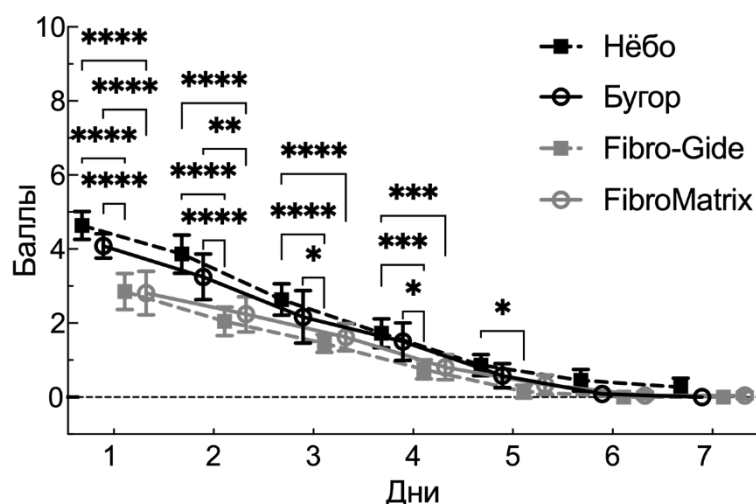


Рисунок 36 — Динамика болевой чувствительности у пациентов в исследуемых группах, оценённая с помощью визуально-аналоговой шкалы

Определение выраженности отёка. При сравнительном межгрупповом анализе отёка послеоперационной области было установлено, что статистически значимые различия были на 3-й день после операции ($p = 0,019$). Так, в группах с использованием ССТ с нёба и бугра чаще всего отёк был умеренным (57% случаев), выраженный отёк встречался в 14% случаев. В группе с использованием Fibro-Gide умеренный отёк встречался в 47% случаев, выраженный — в 38% случаев. В группе с использованием FibroMatrix умеренный отёк встречался в 38% случаев, выраженный — в 57%.

На 5-й день отёк во всех группах статистически значимо уменьшился. При сравнении между группами статистически значимые различия были между группами с использованием ССТ с нёба и FibroMatrix, а также ССТ с бугра и FibroMatrix ($p = 0,04$).

На 7-й день в группах с использованием ССТ с нёба и бугра у всех пациентов не наблюдали отёка. В группе «Fibro-Gide» незначительный отёк сохранялся у одного пациента. В группе «FibroMatrix» у двоих пациентов наблюдали незначительный отёк (Рисунок 37).

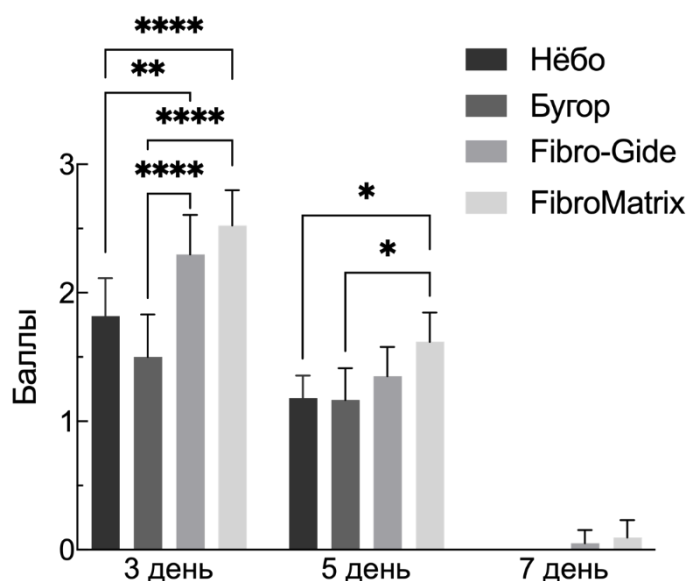


Рисунок 37 — Динамика отёка слизистой в исследуемых группах после использования ССТ или коллагеновых матриксов

Определение выраженности гиперемии. При сравнительном межгрупповом анализе гиперемии слизистой оболочки было установлено, что статистически значимые различия были только на 3-й день после операции между группами с использованием ССТ с нёба и бугра и FibroMatrix ($p = 0,006$) и группами «ССТ с бугра» и «Fibro-Gide» ($p = 0,001$). В группе «ССТ с нёба» чаще гиперемия слизистой была умеренной — 42,9% случаев. Лёгкая и яркая гиперемия были в равном количестве — в 28,6% случаев. В группе с использованием Fibro-Gide умеренная гиперемия была в 42,9% случаев, лёгкая гиперемия — в 23,8% случаев, яркая гиперемия — в 33,3% случаев. В группе с использованием FibroMatrix умеренная гиперемия была в 52,3% случаев, лёгкая гиперемия — в 9,5% случаев, яркая гиперемия — в 38,1% случаев.

На 5-й день гиперемия слизистой во всех группах статистически значимо уменьшилась. В группах с использованием ССТ с нёба лёгкая гиперемия была в 40,9% случаев, а умеренная — в 54,5% случаев. В группе «Fibro-Gide» лёгкая гиперемия была в 57,1% случаев, умеренная — в 42,9% случаев. В группе «FibroMatrix» лёгкая гиперемия была в 28,6% случаев, умеренная — в 71,4% случаев.

На 7-й день в группах с использованием ССТ с нёба и Fibro-Gide лёгкая гиперемия слизистой оболочки была только у одного пациента. В группе «FibroMatrix» у двоих пациентов наблюдали лёгкую гиперемию (Рисунок 38).

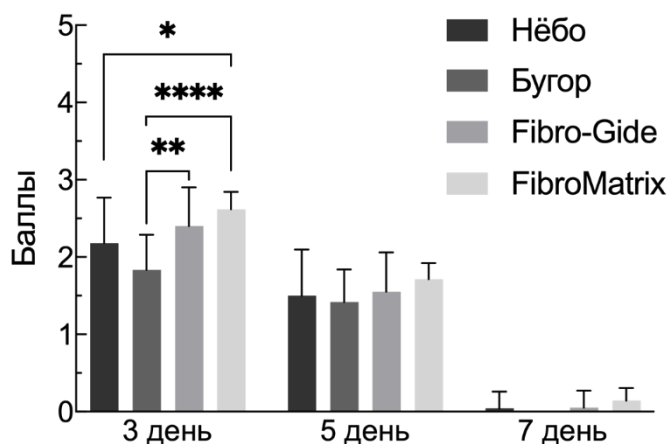


Рисунок 38 — Динамика гиперемии слизистой в исследуемых группах

Характеристика заживления. Во время забора трансплантата с твёрдого нёба у четверых пациентов было отмечено значительное капиллярное кровотечение из донорской области. Кровотечение было купировано с помощью наложения коллагеновой губки и компрессионных швов. Стоит отметить, что для этих пациентов был характерен тонкий фенотип десны.

Также у одного пациента из группы с использованием ССТ с нёба развилось кровотечение из донорской области в первые часы после операции в связи с окончанием действия вазоконстриктора в мягких тканях твёрдого нёба. Кровотечение купировалось самостоятельно после наложения марлевого тампона с 3%-ной перекисью водорода. По результату оценки индекса заживления статистически значимая разница была на 3-й и 5-й день между группами ССТ с бугра и FibroMatrix (Рисунок 39).

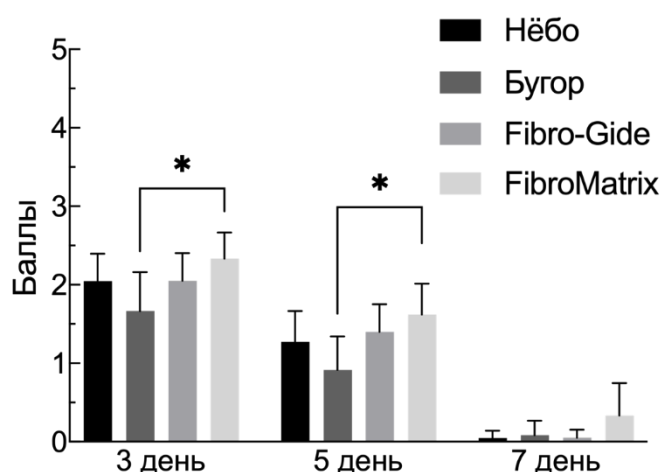


Рисунок 39 — Динамика заживления в исследуемых группах

3.2. Результаты гистологического и клеточного исследования

3.2.1. Оценка свойств материалов *in vitro*

Оценка свойств материалов на клеточных культурах. Результаты эксперимента с использованием МТТ-теста продемонстрировали, что в условиях, когда в лунки помещали коллагеновые матриксы, количество клеток в них увеличивалось. Это может свидетельствовать о том, что исследуемые матриксы оказывают положительное воздействие на способность клеток к делению (Рисунок 40). Из всех образцов только в случае с коллагеновой губкой было отмечено уменьшение числа живых клеток в культуре.

В ходе исследования адгезии и миграции клеток было выявлено, что они прикрепляются ко всем рассматриваемым образцам материалов. В коллагеновых матриксах и коллагеновой губке клетки были обнаружены как на поверхности, так и внутри материала уже в первые сутки. В коллагеновых матриксах плотность распределения клеток была выше, чем в коллагеновой губке. Клетки оставались внутри материалов на протяжении всего эксперимента (8 дней), что можно увидеть на представленных изображениях (Рисунки 41, 42, 43).

В первые 24 часа после старта эксперимента на коллагеновой мембране клетки были видны только на её поверхности. На четвёртый день эксперимента было замечено, что некоторые клетки начали перемещаться с поверхности мембраны внутрь. К концу эксперимента, на восьмой день, клетки активно перемещались вглубь мембраны, достигая примерно половины её толщины [Бадалян В.А. и др., 2023а].

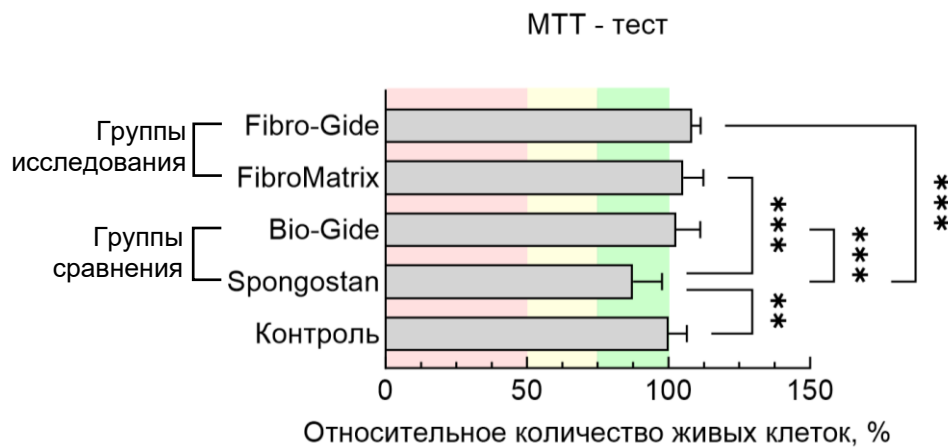


Рисунок 40 — Результаты МТТ-теста

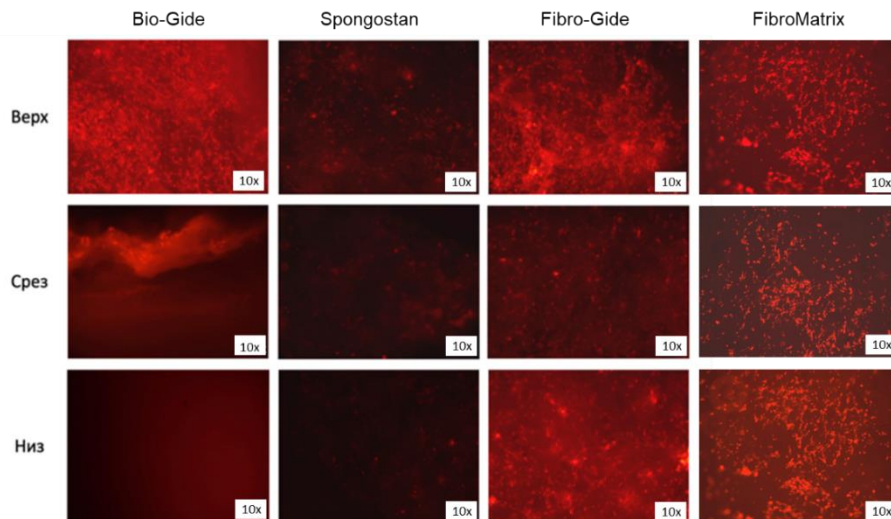


Рисунок 41 — Адгезия клеток, окрашенных РКН26, на 1-е сутки

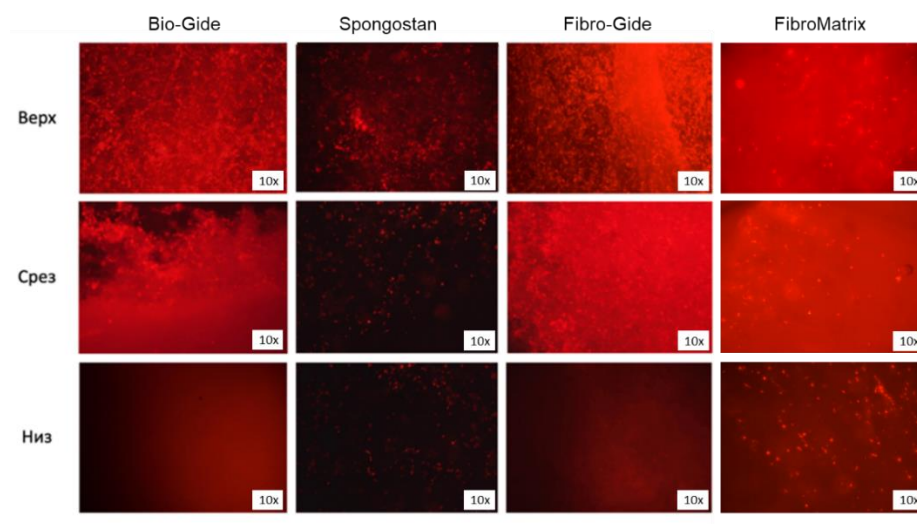


Рисунок 42 — Адгезия клеток, окрашенных РКН26, на 4-е сутки

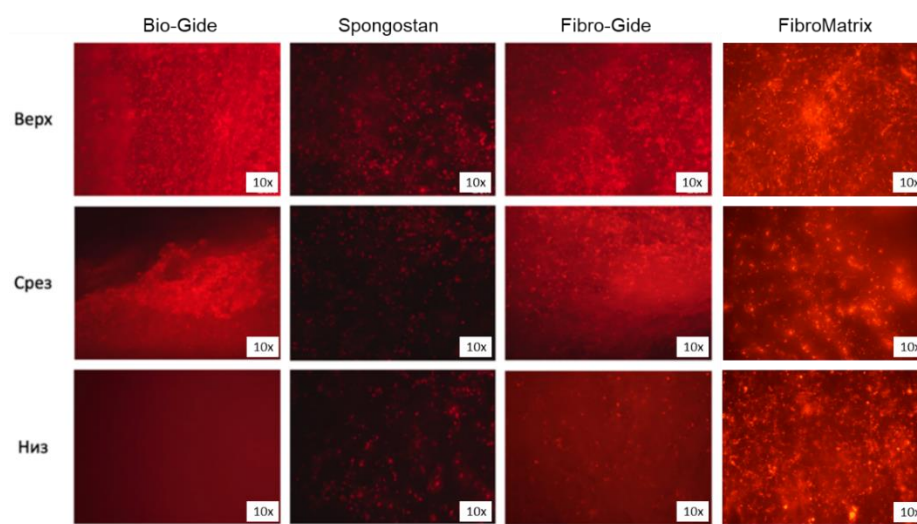


Рисунок 43 — Адгезия клеток, окрашенных РКН26, на 8-е сутки

Структура. Материал FibroMatrix на сканирующей электронной микроскопии выглядел более плотным, в то время как Fibro-Gide выглядел более рыхлым. Причём это касалось как поверхностного слоя, так и внутренней части материала, которую визуализировали на срезе (Рисунок 44).

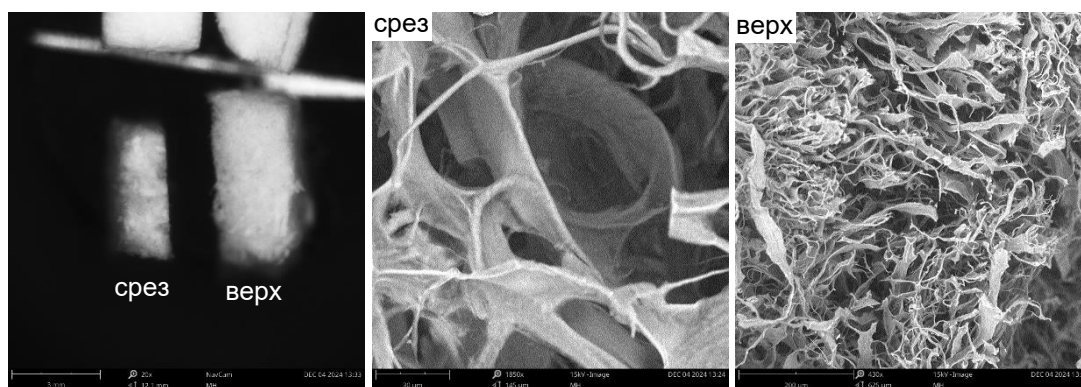
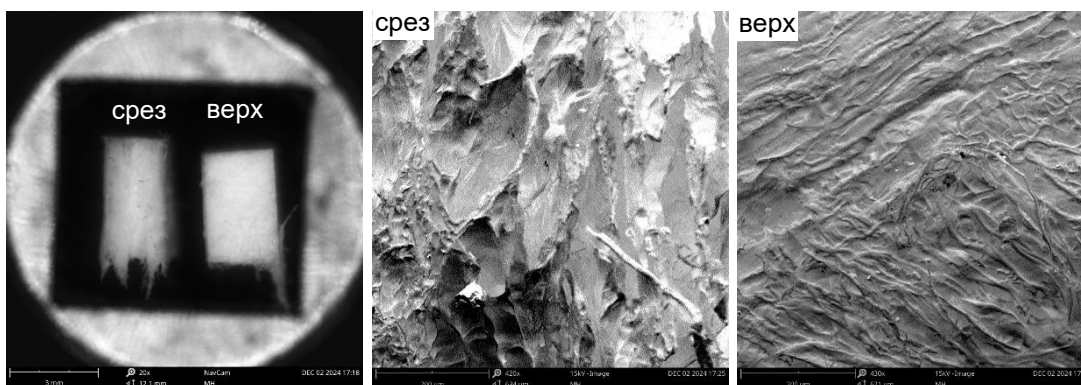
Fibro-Gide**FibroMatrix**

Рисунок 44 — Сканирующая электронная микроскопия коллагеновых матриц

Водопоглощение. После экспозиции в течение 7 суток в воде было выявлено статистически значимое большее водопоглощение у FibroMatrix по сравнению с Fibro-Gide (Рисунок 45).

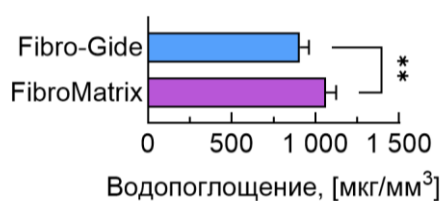


Рисунок 45 — Водопоглощение коллагеновых матриц

Оценка прочностных свойств материалов. При испытании на сжатие все образцы демонстрировали отсутствие упругих свойств (Рисунок 46). То есть по упругим свойствам напоминали скорее вату, чем губку, что объясняется их волокнистым, а не пористым строением (Рисунок 44). У лиофилизированного или

сухого матрикса Fibro-Gide сопротивляемость нагрузке была существенно выше, чем у FibroMatrix. После того как материал в течение 7 сут впитывал воду, его способность выдерживать нагрузку даже при деформации на 50% существенно снижалась, и различия между группами становились незначительными (Рисунок 46).

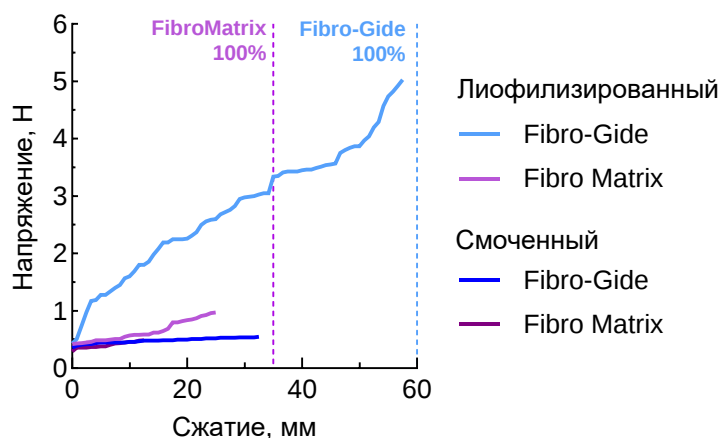


Рисунок 46 — кривые сжатия исследуемых материалов до и после смачивания в физиологическом растворе

Чуть большая относительная выживаемость ММСК на поверхности Fibro-Gide могла быть связана с меньшим водопоглощением и плотностью волокон при большей их прочности по сравнению с FibroMatrix.

3.2.2. Характеристика групп пациентов гистологической части исследования

По результатам гистоморфометрического исследования были получены данные об относительном количестве соединительной ткани, сосудов, остаточного материала коллагеновых матриксов и количестве клеток/мм² в области трансплантатов из области нёба и бугра до их применения и в регенератах мягких тканей после применения ССТ с нёба и бугра и разных коллагеновых матриксов.

Поскольку гистологическое исследование было выполнено по данным серий срезов и в исследование вошли не все пациенты из клинической части, а также были добавлены новые пациенты, однородность распределения в группах была ещё раз проверена и проанализирована с использованием статистических методов. В качестве единицы подсчёта (n) использовали гистологический препарат, а не пациента.

Статистически значимой неоднородности в распределении по возрастной группе, полу и фенотипу десны в группах исследования выявлено не было. Это свидетельствовало о том, что распределение известных признаков было сбалансированным и не вносило существенного вклада в дальнейшие результаты. Результаты распределения представлены в таблицах и рисунках (Таблицы 12, 13, 14, Рисунки 47, 48, 49).

Таблица 12 — Распределение пациентов по полу

		Женщины	Мужчины	Всего
Аутооттрансплантаты	Нёбо	76	48	124
	Бугор	32	24	56
Материалы	FibroMatrix	28	28	56
	Fibro-Gide	28	40	68
Всего		164	140	304

*По результатам применения критерия χ^2 статистически значимой неоднородности распределения не выявлено ($p = 0,59$).

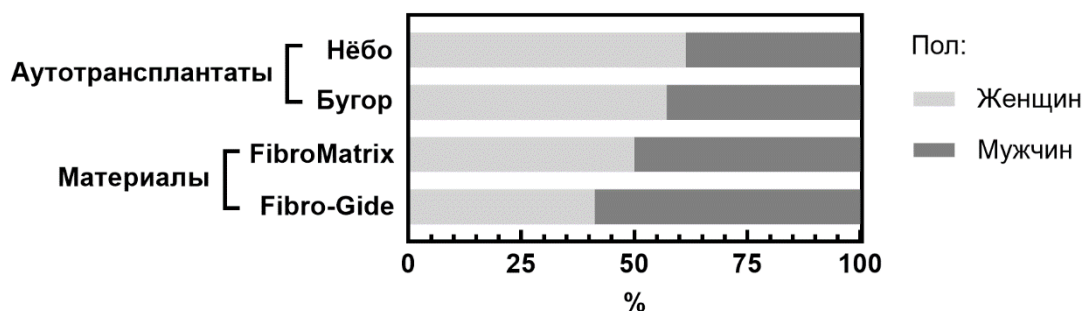
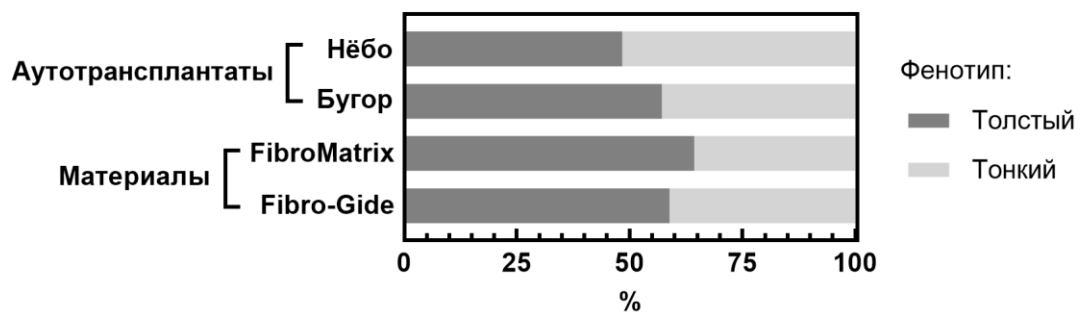


Рисунок 47 — Относительное распределение пациентов по полу в группах исследования

Таблица 13 — Распределение пациентов по фенотипу

		Толстый	Тонкий	Всего
Аутооттрансплантаты	Нёбо	60	64	124
	Бугор	32	24	56
Материалы	FibroMatrix	36	20	56
	Fibro-Gide	40	28	68
Всего		168	136	304

*По результатам применения критерия χ^2 статистически значимой неоднородности распределения не выявлено ($p = 0,77$).

**Рисунок 48** — Относительное распределение пациентов по фенотипу в группах исследования**Таблица 14** — Распределение пациентов по возрастным группам

		Молодой	Средний	Пожилой	Всего
Аутооттрансплантаты	Нёбо	28	56	40	124
	Бугор	20	24	12	56
Материалы	FibroMatrix	8	36	12	56
	Fibro-Gide	20	24	24	68
Всего		76	140	88	304

*По результатам применения критерия χ^2 статистически значимой неоднородности распределения не выявлено ($p = 0,73$).

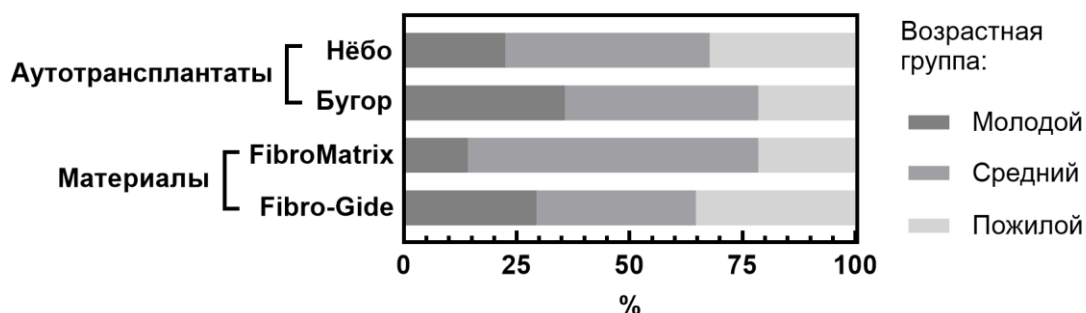


Рисунок 49 — Относительное распределение пациентов по возрастным группам

3.2.3. Результаты морфометрии исходных трансплантатов из области нёба и бугра

Проводили гистологическую оценку трансплантатов из области твёрдого нёба и бугра верхней челюсти до их пересадки. Оценивали удельный объём сосудов, жировой ткани, коллагена и количество сосудов и фибробластов (Рисунок 50).

В образцах из твёрдого нёба, используемых для трансплантации, количество кровеносных сосудов больше, чем в образцах из бугра верхней челюсти. Это соотношение составляет $(2,3 \pm 0,6)\%$ и $(1,2 \pm 0,6)\%$ от общего объёма соответственно. Однако статистически значимой разницы в количестве сосудов между образцами не обнаружено. В то же время относительная площадь коллагена в образцах из бугра верхней челюсти статистически значимо больше, чем в образцах из твёрдого нёба. Это соотношение составляет $(70,6 \pm 6,1)\%$ и $(60,1 \pm 5,6)\%$ соответственно. По количеству фибробластов статистически значимых различий выявлено не было, однако отмечали тенденцию к большему числу фибробластов в трансплантатах с бугра — (6321 ± 1032) клеток/мм², по сравнению с трансплантатами с нёба — (5094 ± 913) клеток/мм². Жировая ткань статистически значимо чаще встречалась в трансплантатах из области твёрдого нёба — $(9,8 \pm 4,8)\%$ против $(7,2 \pm 1,1)\%$ — и в отдельных случаях составляла до 16% их площади (Рисунок 50).

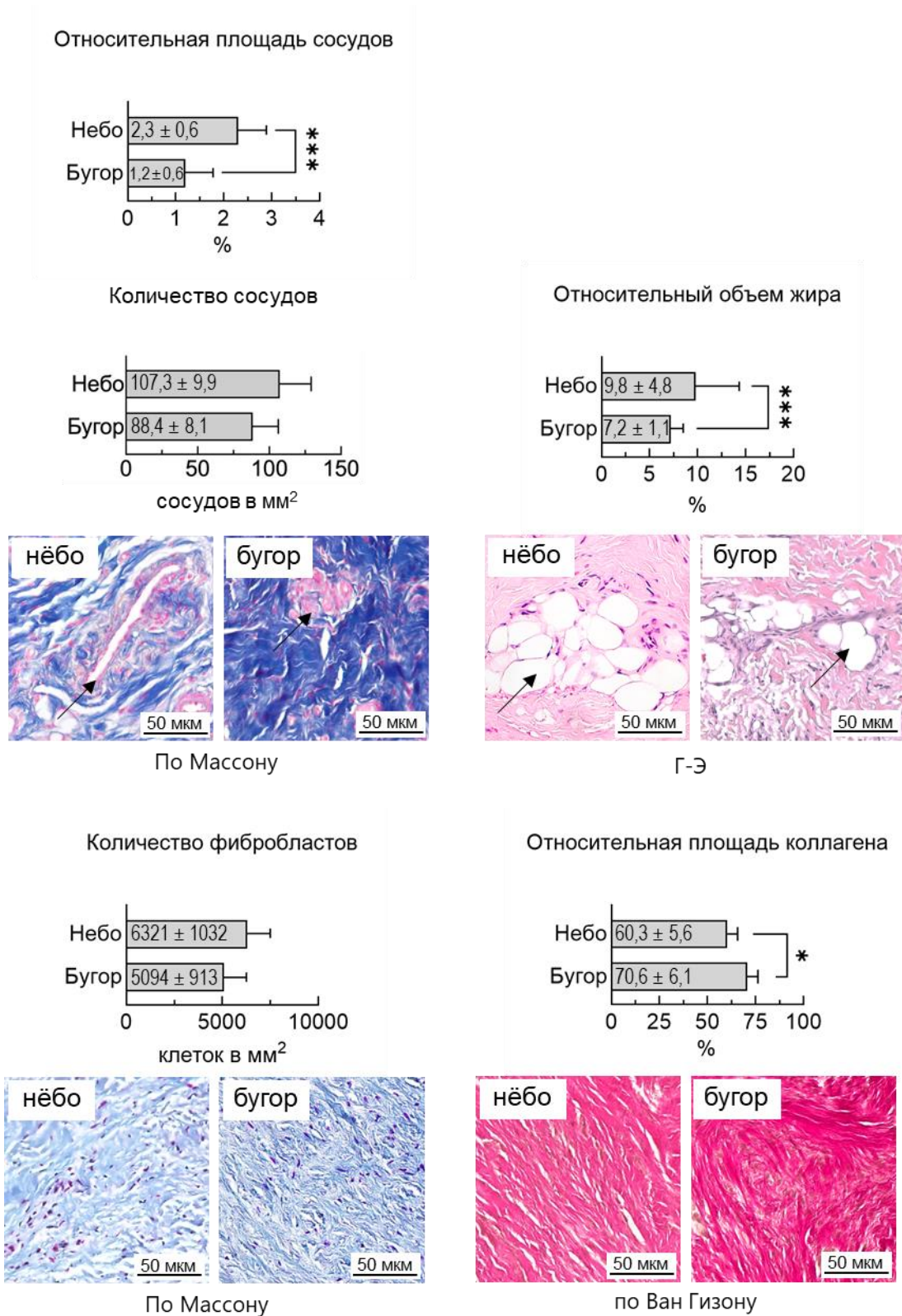


Рисунок 50 — Морфометрия трансплантатов из области нёба и бугра до их трансплантации, объектив с увеличением $\times 40$

3.2.4. Результаты морфометрии регенератов мягких тканей после операции

В результате морфометрии регенератов мягких тканей были исследованы процентные соотношения соединительной ткани, площади сосудов и остаточного материала коллагеновых матриксов по отношению к площади биоптата [Посессор А.Д. и др., 2024б].

Так, количество соединительной ткани в группе, где использовали ССТ с нёба, составило $(57,7 \pm 2,6)\%$, в группе, где использовали ССТ с бугра — $(68,8 \pm 2,3)\%$, в группе с матриксом Fibro-Gide — $(53,1 \pm 1,5)\%$, в группе, где использовался матрикс FibroMatrix — $(50,1 \pm 1,7)\%$. В группе с применением ССТ с бугра было наибольшее количество соединительной ткани, была выявлена статистически значимая разница со всеми остальными группами. В группе, где применяли ССТ с нёба, было статистически значимо больше соединительной ткани, чем в группе с использованием FibroMatrix. При этом между группами «ССТ с нёба» и «Fibro-Gide», а также «Fibro-Gide» и «FibroMatrix» статистической разницы не выявили (Рисунок 51).

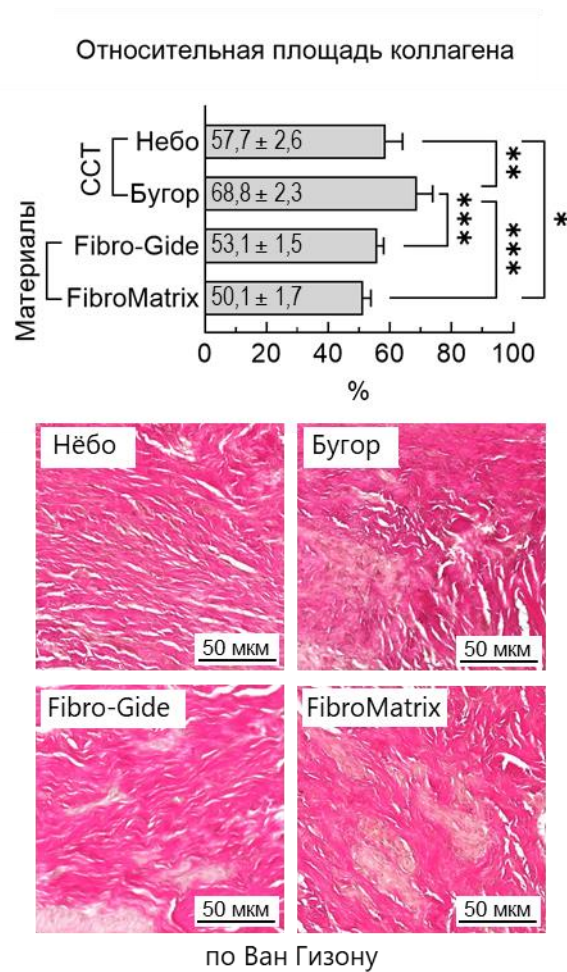


Рисунок 51 — Относительная площадь коллагена в области регенератов мягких тканей через 3 мес. после операции, *объектив с увеличением $\times 40$*

Относительная площадь сосудов в группе «CCT с нёба» составила $(2,7 \pm 0,2)\%$, в группе «CCT с бугра» — $(1,1 \pm 0,2)\%$, в группе «Fibro-Gide» — $(2,2 \pm 0,2)\%$, а в группе «FibroMatrix» — $(1,0 \pm 0,1)\%$. Наибольшую относительную площадь сосудов наблюдали в группах с использованием CCT с нёба и Fibro-Gide. Была выявлена статистически значимая разница этих групп с группами «CCT с бугра» и «FibroMatrix». По относительному количеству сосудов группы «CCT с нёба» и «Fibro-Gide» не отличались.

Большее количество сосудов было в группах с использованием CCT с нёба и бугра — $(102,3 \pm 8,3)$ и $(96,4 \pm 4,5)$ клеток/ мм^2 соответственно. Наименьшее количество сосудов было в группах с использованием Fibro-Gide и FibroMatrix — $(71,6 \pm 5,0)$ и $(63,4 \pm 4,1)$ клеток/ мм^2 соответственно. Статистически значимая

разница была выявлена между группами с использованием ССТ и коллагеновыми матриксами (Рисунок 52).

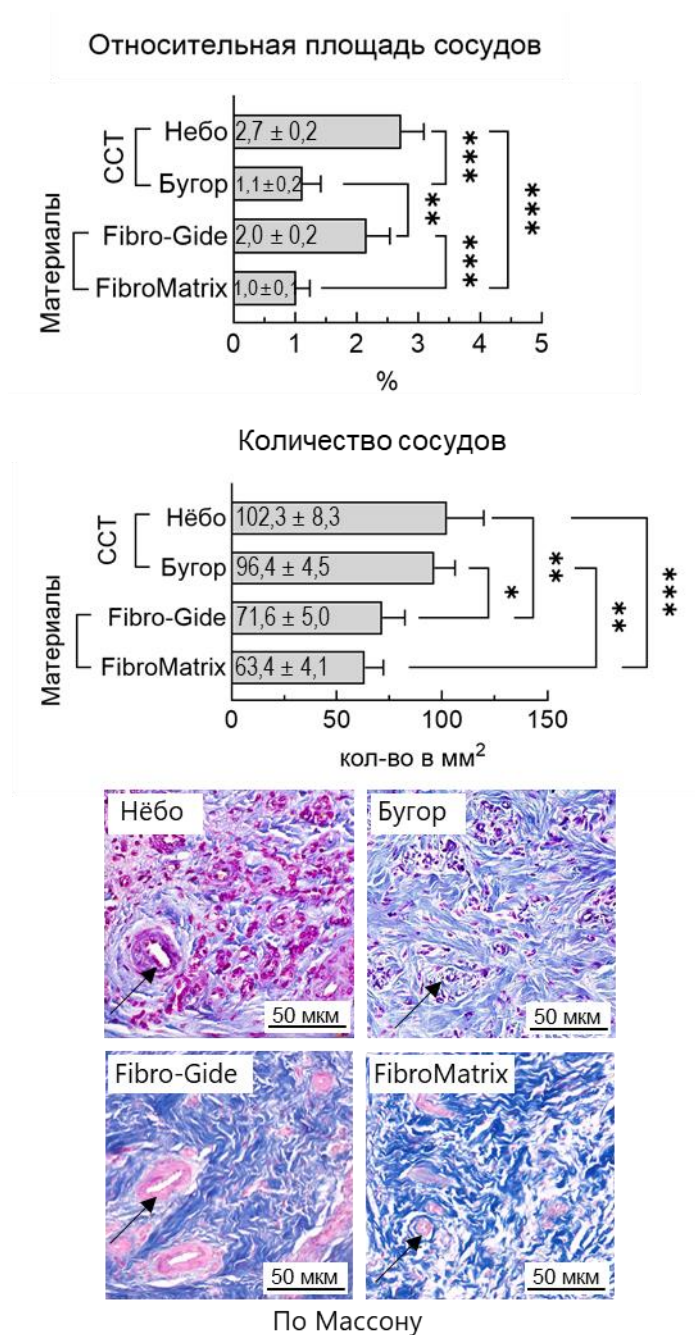


Рисунок 52 — Средняя площадь, относительная площадь и количество сосудов в области регенератов мягких тканей через 3 мес. после операции, *объектив с увеличением x40*

Через 3 мес. после операции в биоптате мягких тканей ещё сохраняются остатки имплантируемого коллагенового матрикса. В биоптате мягких тканей остатки материала FibroMatrix составляли $(6,5 \pm 0,8)\%$ от общего объёма, что было статистически меньше, чем остатков Fibro-Gide — $(16,4 \pm 1,0)\%$ (Рисунок 53).

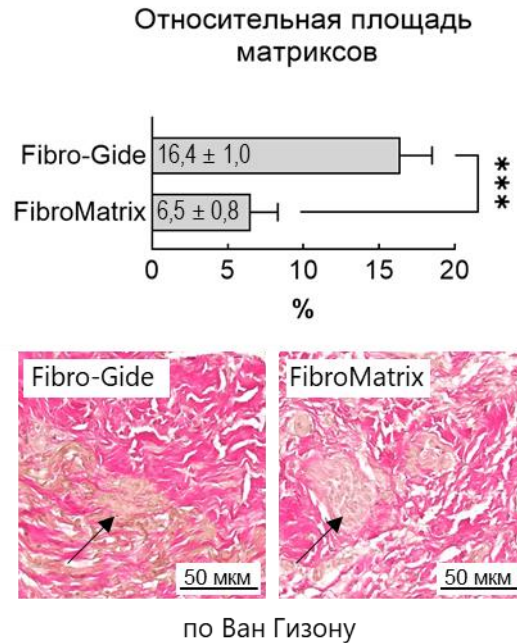


Рисунок 53 — Остаток коллагеновых матриков в области регенератов мягких тканей через 3 мес. после операции, *объектив с увеличением $\times 40$*

В результате подсчета количества фибробластов выявлено, что количество клеток в области применения аутотрансплантатов больше, чем в области применения коллагеновых матриков. Так в группах с применением ССТ из области нёба и бугра количество клеток/мм² было равно (5008 ± 339) и (4674 ± 688) соответственно. В группах с применением Fibro-Gide и FibroMatrix количество клеток/мм² было равно (3766 ± 269) и (3597 ± 337) соответственно (Рисунок 54).

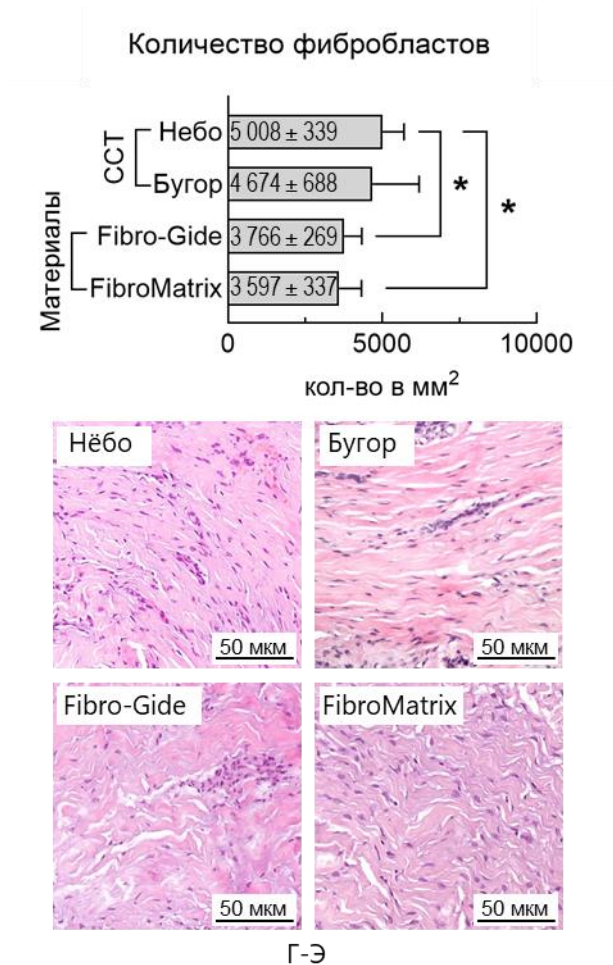


Рисунок 54 — Количество клеток/мм² в области регенератов мягких тканей через 3 мес. после операции, *объектив с увеличением x40*

3.2.5. Оценка клеточного состава

Данные иммуногистохимического (ИГХ) исследования выявили существенно более низкую инфильтрацию мягких тканей макрофагами с фенотипом CD68 и лейко-лимфоцитарной популяцией клеток с фенотипом CD45 при использовании ССТ по сравнению с коллагеновыми матриксами (Рисунок 55). Количество фибробластов и их распределение существенным образом не различалось, однако количество делящихся клеток было выше в области остатков коллагеновых матриксов, что свидетельствовало о том, что регенерация в этих областях ещё не была завершена (Рисунок 56).

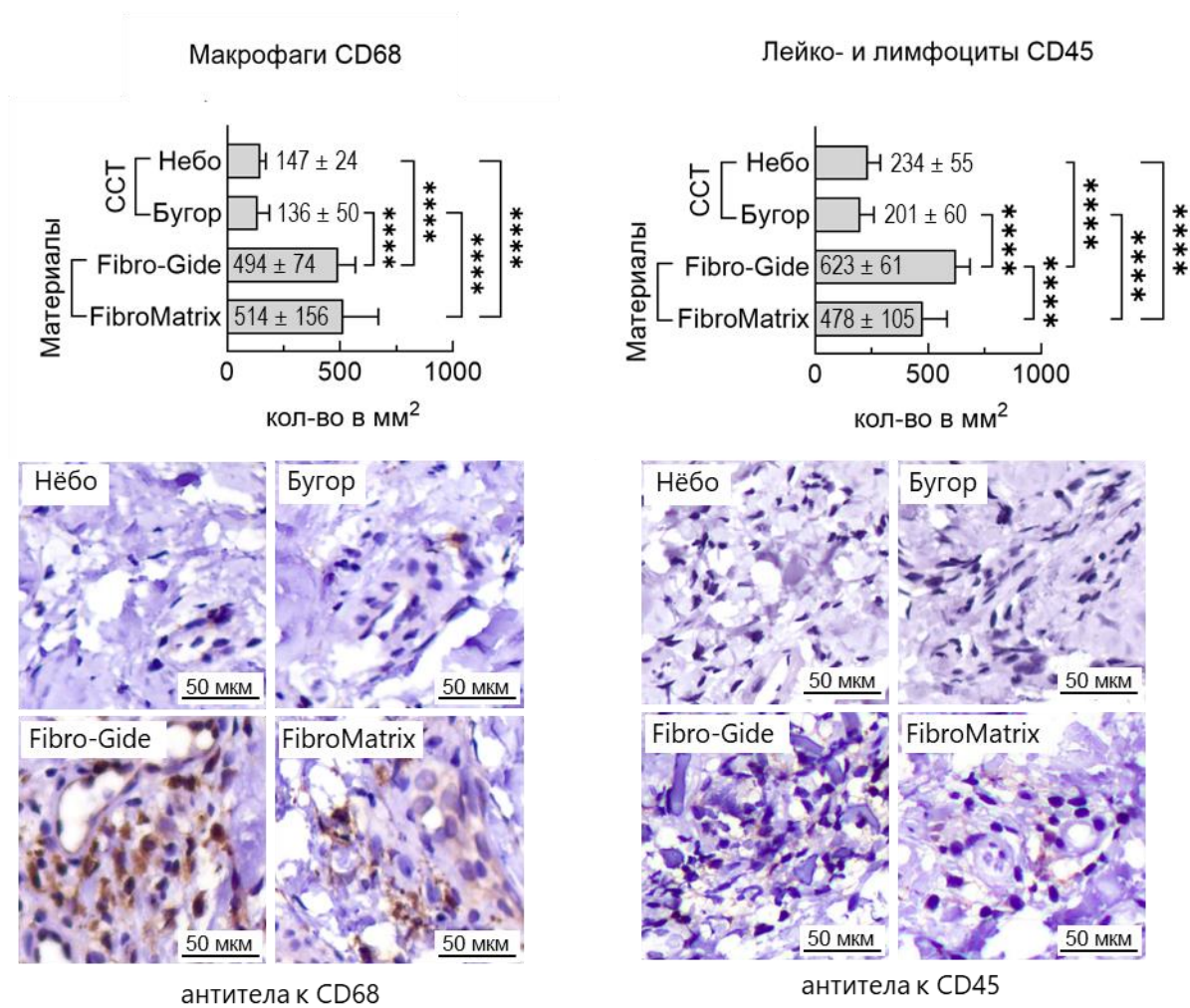


Рисунок 55 — ИГХ-исследование с антителами к CD68 и CD45 в области регенератов мягких тканей через 3 мес. после операции, *объектив с увеличением x40*

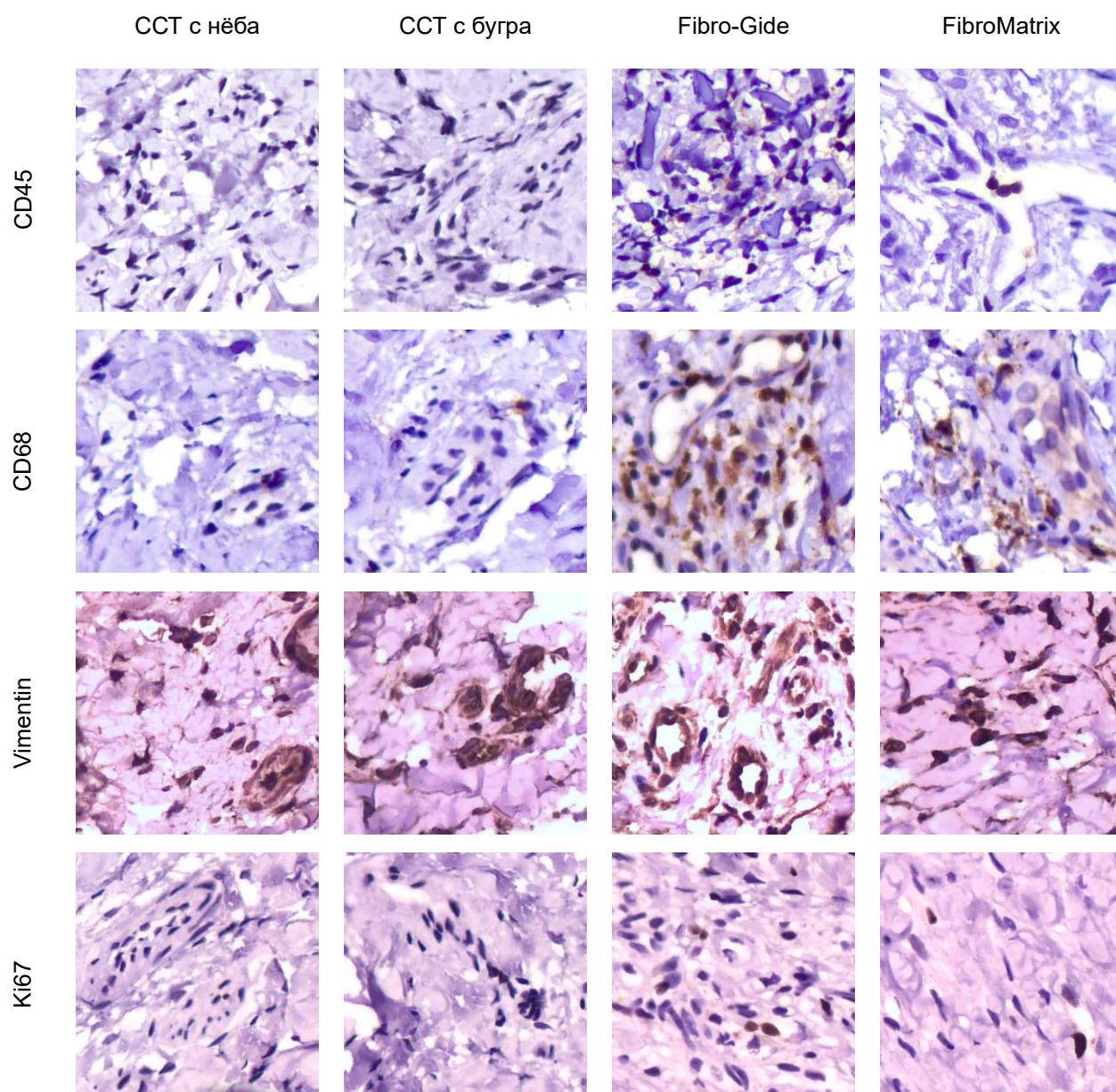


Рисунок 56 — Гистотопограммы биоптатов после ИГХ-окрашивания

Таким образом, при применении CCT формируется наибольший относительный объём соединительной ткани. Для трансплантатов из области нёба он составляет $(57,7 \pm 2,6)\%$, а для трансплантатов из бугра — $(68,8 \pm 2,3)\%$. При использовании коллагеновых матриц относительный объём соединительной ткани меньше: $(53,1 \pm 1,5)\%$ для Fibro-Gide и $(50,1 \pm 1,7)\%$ для FibroMatrix. При

этом наибольшая относительная площадь сосудов образуется при использовании ССТ с нёба и Fibro-Gide и составляет $(2,7 \pm 0,2)\%$ и $(2,2 \pm 0,2)\%$ соответственно. При использовании ССТ с бугра и FibroMatrix образуется $(1,1 \pm 0,1)\%$ и $(1,0 \pm 0,1)\%$ относительной площади сосудов.

3.3. Взаимосвязь клинических параметров с гистологической структурой регенератов мягких тканей

Для оценки взаимосвязи клинических и гистологических параметров был использован корреляционный анализ. Была оценена зависимость клинических параметров: толщина мягких тканей, разница цветового тона, объём мягких тканей, послеоперационные боль и отёк — от таких гистологических параметров, как количество сосудов в мм^2 , относительная площадь сосудов, количество фибробластов на единицу площади, относительная площадь коллагена и относительная площадь остатков коллагеновых матриксов.

3.3.1. Влияние сосудов на клинические параметры

Количество сосудов. При сопоставлении полученных клинических и гистологических данных была выявлена статистически значимая средняя корреляция между относительным количеством сосудов и толщиной мягких тканей (Рисунок 58). Увеличение толщины мягких тканей было связано с увеличением количества сосудов. Была выявлена статистически значимая средняя отрицательная корреляция между количеством сосудов и разницей цветового тона регенерата слизистой над имплантатом и прикреплённой десны соседних зубов. При меньшем количестве сосудов наблюдался более желтый тон мягких тканей, а при увеличении сосудов тон мягких тканей ожидаемо становился более красным. Также была выявлена статистически значимая средняя корреляция между

количеством сосудов и болью в послеоперационном периоде. Так, усиление болезненности было связано с увеличением количества сосудов (Рисунок 57).

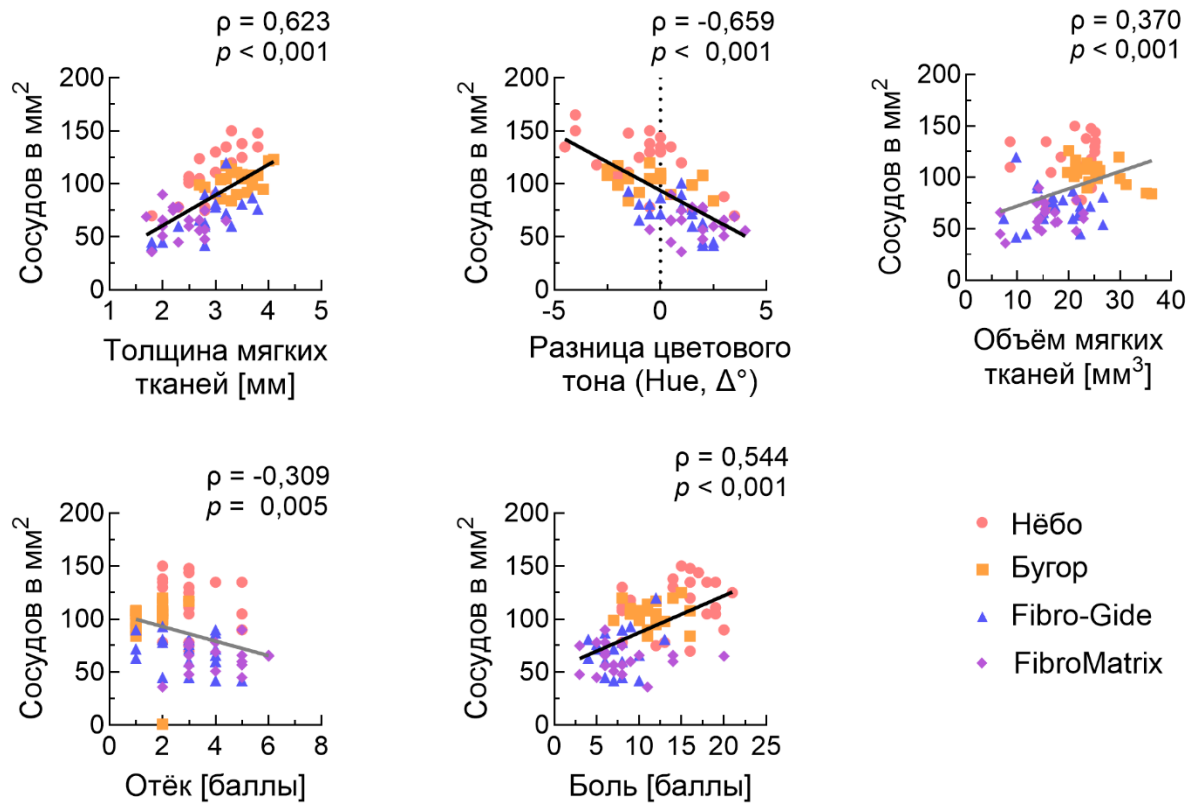


Рисунок 57 — Корреляции клинических параметров с количеством сосудов в мм². Сплошная линия тренда — $p > 0,05$; пунктирная линия тренда — $p < 0,05$; чёрная линия тренда — $p > 0,5$; серая линия тренда — $p < 0,5$

Объём сосудов. Относительный объём сосудов не коррелировал с клиническими параметрами: толщина мягких тканей, разница цветового тона, объём мягких тканей, послеоперационные отёк и боль (Рисунок 58).

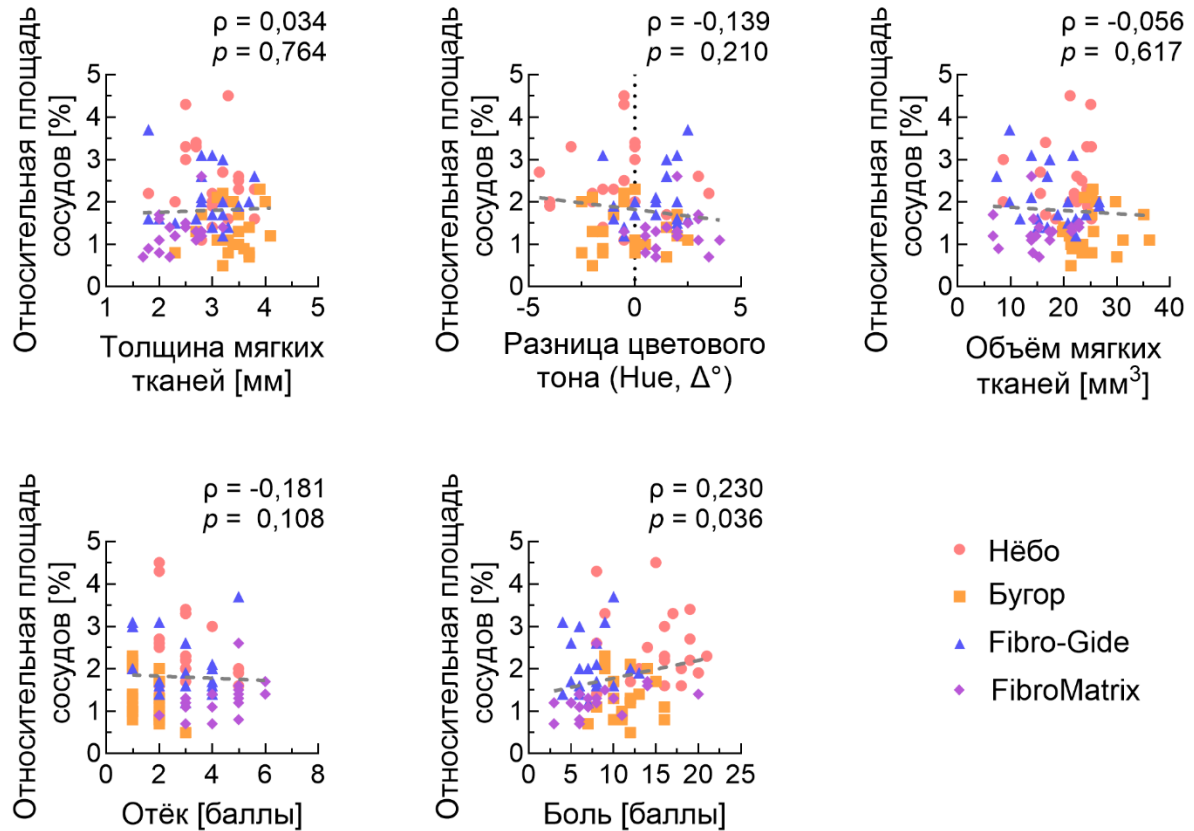


Рисунок 58 — Корреляции клинических параметров с относительной площадью сосудов. Сплошная линия тренда — $p > 0,05$; пунктирная линия тренда — $p < 0,05$; чёрная линия тренда — $\rho > 0,5$; серая линия тренда — $\rho < 0,5$

3.3.2. Влияние количества фибробластов на клинические параметры

Увеличение объёма и толщины мягких тканей было обусловлено возрастанием количества клеток в процессе регенерации ткани (Рисунок 59). Была выявлена статистически значимая средняя положительная корреляция между количеством клеток на единицу площади и толщиной и объёмом мягких тканей.

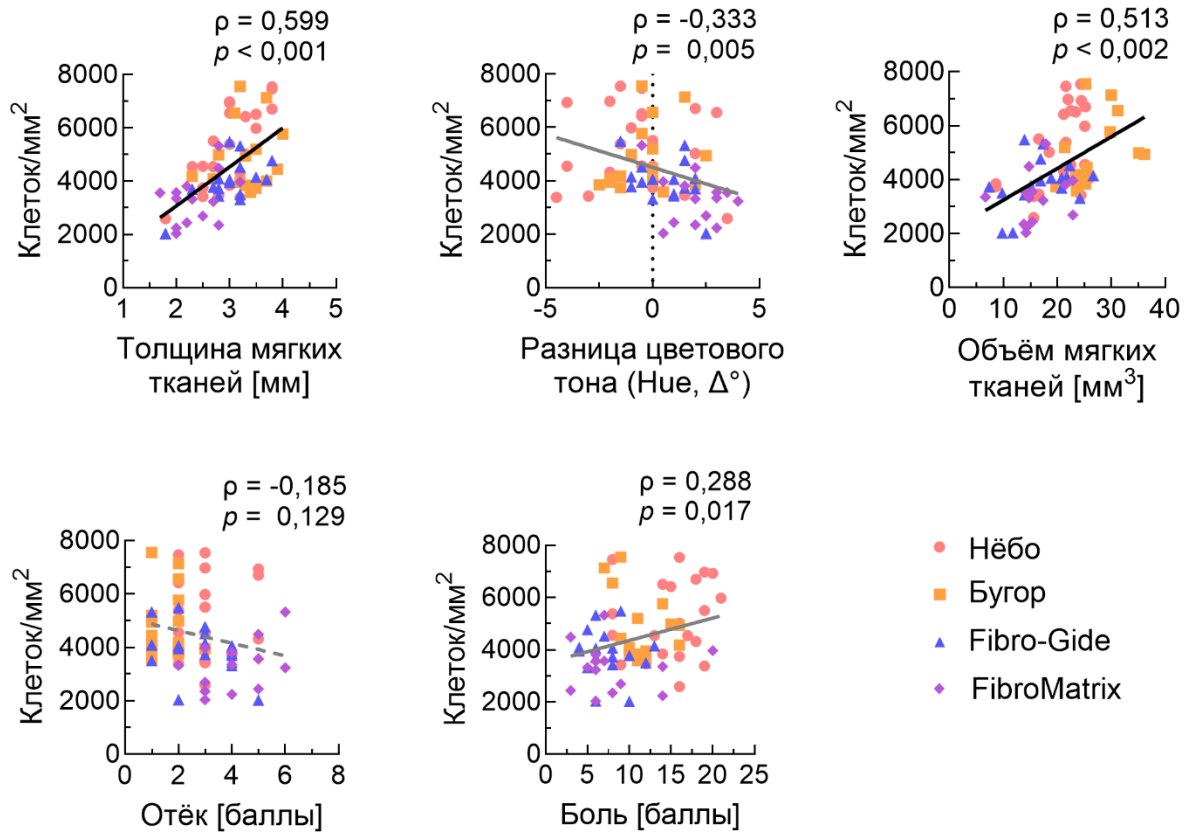


Рисунок 59 — Корреляции клинических параметров с количеством фибробластов в мм². Сплошная линия тренда — $p > 0,05$; пунктирная линия тренда — $p < 0,05$; чёрная линия тренда — $p > 0,5$; серая линия тренда — $p < 0,5$

3.3.3. Влияние относительного количества коллагена на клинические параметры

Статистически значимой корреляции между клиническими параметрами и относительным количеством коллагена выявлено не было (Рисунок 60).

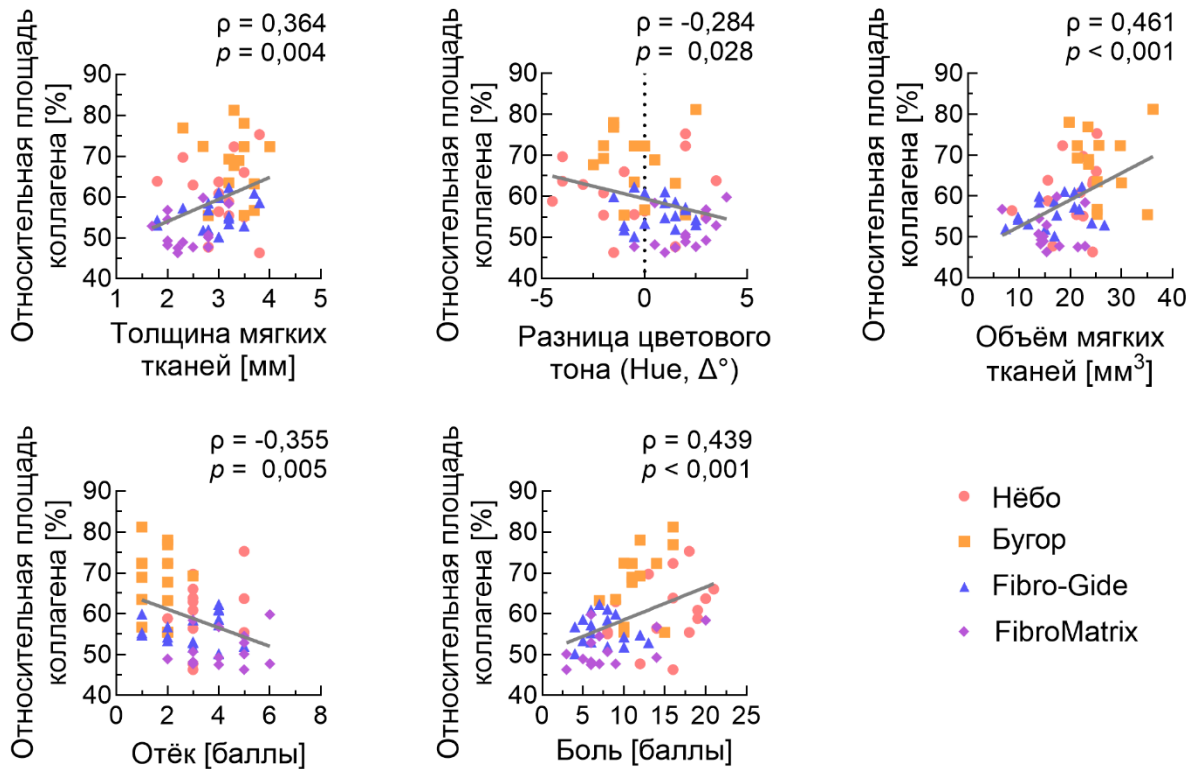


Рисунок 60 — Корреляции клинических параметров с относительной площадью коллагена. Сплошная линия тренда — $p > 0,05$; пунктирная линия тренда — $p < 0,05$; чёрная линия тренда — $p > 0,5$; серая линия тренда — $p < 0,5$

3.3.4. Влияние относительного количества остатков матриксов на клинические параметры

Была выявлена статистически значимая средняя корреляция между относительной площадью остатков матриксов и толщиной мягких тканей. Так, увеличение толщины мягких тканей было связано с бóльшим количеством остатков матриксов в регенерате (Рисунок 61).

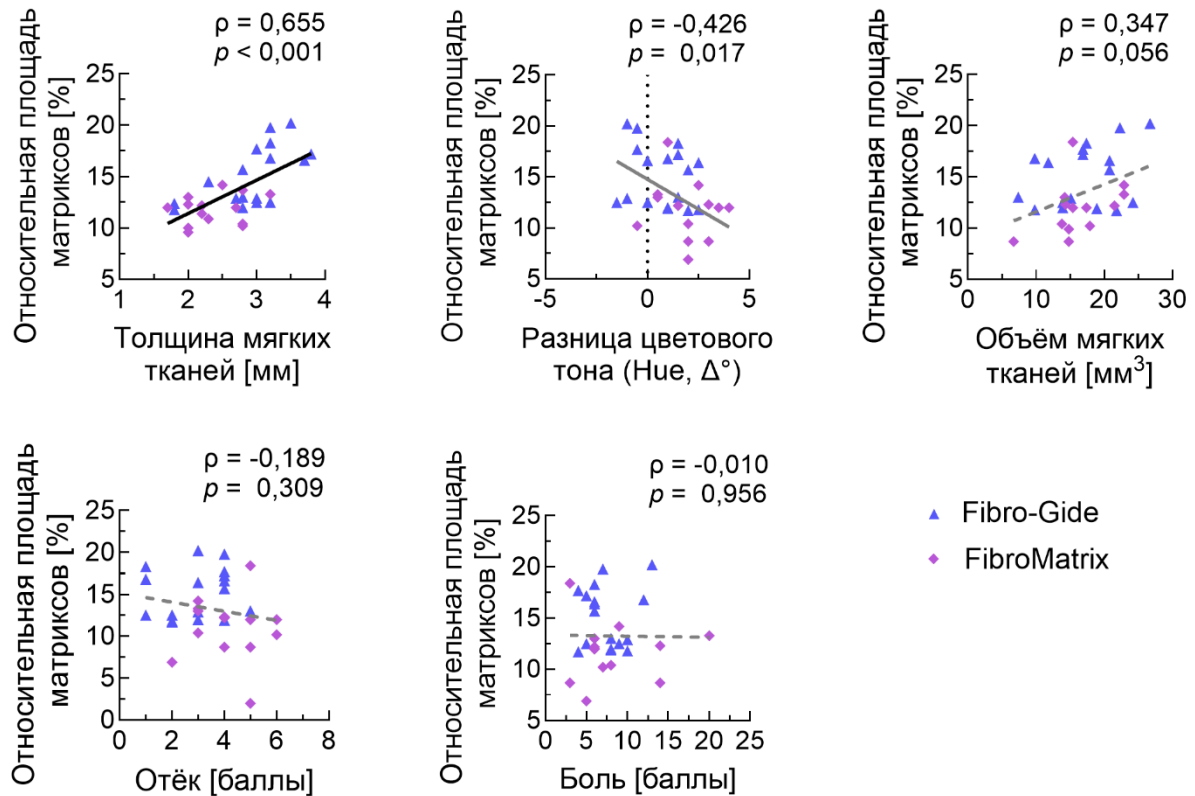


Рисунок 61 — Корреляции клинических параметров с относительной площадью остатков матриксов. Сплошная линия тренда — $p > 0,05$; пунктирная линия тренда — $p < 0,05$; чёрная линия тренда — $p > 0,5$; серая линия тренда — $p < 0,5$

Таким образом, были найдены особенности гистологического строения регенератов, которые объясняли различия в клинических результатах при применении трансплантатов и коллагеновых матриксов.

Толщина мягких тканей зависела от количества сосудов, количества фибробластов и относительной площади остатков матриксов в регенерате: чем больше было удельное количество сосудов, фибробластов или остатков матриксов, тем больше была толщина мягких тканей. Цветовой тон зависел только от количества сосудов: чем меньше было сосудов, тем более жёлтой была слизистая оболочка. Чем выше была боль, тем больше сосудов образовывалось в регенерате.

4. ОБСУЖДЕНИЕ

В рамках клинической части работы была дана оценка толщины и объёма мягких тканей, образованных над дентальными имплантатами, после применения ССТ из области бугра и нёба и их заменителей в виде коллагеновых матриксов Fibro-Gide и FibroMatrix. Для повышения точности результатов были использованы три различные методики для оценки прироста мягких тканей. Также было выполнено сравнение послеоперационного течения заживления за счёт оценки боли, отёка, гиперемии и индекса заживления. Гистологическая и клеточная часть исследования была направлена на изучение структуры и свойств как исходных ССТ и коллагеновых материалов Fibro-Gide и FibroMatrix до применения, так и регенерата мягких тканей после их использования. В конце была выявлена и проанализирована взаимосвязь внешней клинической картины и гистологической структуры регенератов после применения исследуемых коллагеновых матриксов и ССТ.

4.1. Оценка толщины и объема мягких тканей

Клиническую оценку прироста толщины мягких тканей оценивали через 3 и 6 мес. после проведённой операции. Такие сроки были выбраны после изучения данных обзора литературы, где была отмечена продолжающаяся резорбция коллагеновых матриксов и, как следствие, уменьшение толщины мягких тканей до срока 6 мес. [Thoma D.S. et al., 2017]. В нашей работе в группах с использованием коллагеновых матриксов толщина мягких тканей через 6 мес. уменьшилась по сравнению со сроком 3 мес. после проведённого оперативного вмешательства. Однако изменения во всех группах в период от 3 до 6 мес. были статистически незначимы.

Важно отметить, что это клиническое наблюдение соотносится с проведённым нами гистологическим исследованием, где в биоптатах мягких тканей после применения коллагеновых матриксов спустя 3 мес. ещё сохраняются остатки материала. Вероятно, отмеченная усадка связана с резорбцией их остатков материалов. Про продолжающуюся резорбцию коллагеновых матриксов также говорит большее количество макрофагов и лейкоцитов в регенератах мягких тканей, по результатам проведённого ИГХ-исследования.

В одном из исследований других авторов было проведено сравнение результатов пластики мягких тканей коллагеновым матриксом Fibro-Gide и ССТ с нёба с помощью прокола мягких тканей эндодонтическим инструментом в течение 12 мес. [De Angelis P. et al., 2021]. Метод проведения операций и критерии включения и исключения соответствовали проведённому нами исследованию. Прирост мягких тканей в группе с применением ССТ с нёба составил $(1,4 \pm 0,3)$ мм, в группе с применением Fibro-Gide — $(1,2 \pm 0,3)$ мм. Полученный прирост мягких тканей в нашем исследовании сопоставим с приведённой выше работой и составлял $(1,6 \pm 0,3)$ мм для группы с применением ССТ с нёба и $(1,2 \pm 0,4)$ мм для группы с применением Fibro-Gide. В представленном исследовании также был проведён гистологический анализ биоптатов мягких тканей, полученных спустя 3 мес. после операции. Однако в результатах гистологического исследования было отмечено только полное замещение коллагенового матрикса без признаков воспаления. Также не было приведено каких-либо взаимосвязей клинической и гистологической параметров, в отличие от нашего исследования, где была выявлена взаимосвязь этих параметров.

В систематическом обзоре 2021 года были рассмотрены 19 работ, посвящённых сравнению увеличения толщины мягких тканей с помощью коллагеновых матриксов и соединительнотканых трансплантатов [Vallecillo C. et al., 2021a]. По результату обзора, использование аутогенных трансплантатов является более предпочтительным и даёт больший прирост мягких тканей. По результатам нашего исследования, использование ССТ также показало лучшие результаты по параметрам толщины и объема десны, однако стоит отметить, что

коллагеновые матриксы возможно использовать как альтернативу применению ССТ при дефиците донорских областей и повышенной болевой чувствительности.

В другом исследовании проводили оценку десневого контура через 6 мес. после операции по увеличению мягких тканей с помощью ССТ с нёба и коллагенового матрикса [Schmitt C.M. et al., 2021]. В исследовании принимали участие 14 пациентов, которые были разделены на две равные группы. Измерение проводили с помощью сопоставления цифровых моделей через 3 и 6 мес. По результатам исследования среднее увеличение толщины мягких тканей через 6 мес. составило $(0,8 \pm 0,6)$ мм для группы с использованием ССТ с нёба и $(0,3 \pm 0,2)$ мм для группы с использованием коллагенового матрикса. В представленном исследовании указана более значительная усадка коллагеновых матриксов, что, возможно, связано с их неполным ушиванием. В нашем исследовании группы с использованием ССТ показали небольшой рост толщины мягких тканей через 6 мес., что может быть связано с созданием расщеплённого лоскута и большей площади питания трансплантата, в отличие от представленного исследования, где применялся полнослойный лоскут. По результату нашего исследования количество сосудов в регенерате мягких тканей коррелирует с приростом толщины мягких тканей.

В другом исследовании с использованием ССТ с бугра верхней челюсти и коллагенового матрикса FibroMatrix были проведены измерения с помощью сопоставления цифровых оттисков через 3 мес. после операции [Есаян А.В., 2023]. Процесс проведения операций был идентичен нашему исследованию. В ходе исследования было установлено, что в группе, где использовался коллагеновый матрикс FibroMatrix, наблюдалось менее значительное увеличение толщины мягких тканей по сравнению с группой, где применялся ССТ с бугра. Наше исследование дополняет эту работу, так как мы дополнительно провели оценку после применения ССТ из области нёба и коллагенового матрикса Fibro-Gide, чего не было проведено в данной работе.

По данным другого исследования, трансплантаты из области бугра верхней челюсти дают меньшую усадку ввиду наличия большего объёма собственной

пластинки и меньшего объёма подслизистой основы [Sanz-Martín, I., 2019]. Эти данные косвенно подтверждаются нашим исследованием, где в трансплантатах из области бугра было меньше жировой ткани по сравнению с трансплантатами из области нёба. По данным морфометрии, количество коллагена в регенератах мягких тканей после применения ССТ с бугра больше, чем после применения ССТ с нёба.

Для снижения риска рецессии мягких тканей, неудовлетворительного эстетического восприятия реставрации и снижения уровня маргинальной кости рекомендуется наличие достаточной толщины мягких тканей над платформой дентального имплантата. Однако в литературе нет точной рекомендуемой минимальной толщины. По мнению некоторых авторов, толщина мягких тканей должна быть 2,5 — 3,5 мм [Jung R.E. et al., 2022; Кулаков А.А., 2019]. Исходя из этого, толщину десны равную 3 мм можно использовать в качестве минимально рекомендованной. По данным нашего исследования, при применении коллагеновых матриц начальный минимальный показатель толщины мягких тканей должен составлять более 1,5 мм. Использование ССТ допустимо при начальной толщине менее 1,5 мм, учитывая потенциал увеличения толщины мягких тканей при применении разных методов.

4.2. Сопоставление цвета мягких тканей

В ходе нашего исследования была проведена сравнительная оценка цвета мягких тканей на фотографиях, полученных в поляризованном свете, с использованием цветовой модели HSB. Для сравнения с гистологическими данными был выбран один параметр — цветовой тон. Параметры насыщенности и яркости были исключены, так как они могли вносить погрешности из-за погрешности в мощности импульса вспышки и угла падения света. В ходе исследования было установлено, что при использовании ССТ из области нёба и бугра верхней челюсти тон десны практически не отличался от тона десны

соседних зубов. Это наблюдение дополняет результат другого исследования, в котором сообщалось, что после применения ССТ из области бугра цвет десны становился более бледным по данным субъективной перцепционной шкалы автора [Ashurko I. et al., 2020]. Мы использовали объективный метод оценки цвета, который позволяет установить цвет в трех координатах HSB. Стоит отметить, что мы не брали во внимания такие параметры, как насыщенность и яркость цвета, которые также значительно влияют на субъективное восприятие цвета мягких тканей, но которые сложно сравнивать из-за больших погрешностей, зависящих от освещения. Однако насыщенность цвета, в нашем исследовании была также более бледной в области применения ССТ с бугра, как и в представленном выше исследовании. Также разница цвета может быть связана с толщиной используемого трансплантата, поскольку ССТ из области бугра чаще бывает толще, чем ССТ из области нёба в силу анатомических особенностей [Zuiderveld E.G. et al., 2018]. В нашем же исследовании мы проводили забор трансплантатов толщиной 1,5 мм.

4.3. Методы оценки заживления

Клиническую оценку послеоперационного периода заживления оценивали в течение 7 дней после проведённого вмешательства. Оценивали такие параметры, как выраженность послеоперационной болезненности, отёка, гиперемии и индекс заживления. Такой срок наблюдения был выбран в связи с тем, что, по данным других работ, на 7-й день болевые ощущения у пациентов исчезают [Есаян А.В., 2022].

В метаанализе 2023 года, посвящённом болезненности у пациентов после операции по наращиванию мягких тканей с помощью коллагеновых матриц и аутогенных трансплантатов, было проанализировано 29 клинических исследований [Thoma D.S. et al., 2023b]. И было установлено, что использование коллагеновых матриц статистически значимо снижает послеоперационный дискомфорт у пациентов по сравнению с использованием ССТ. Эти данные

соотносятся с проведённым нами исследованием, где более выраженная боль при сопоставимом индексе заживления наблюдалась при использовании ССТ по сравнению с использованием коллагеновых матриксов. По результатам исследования 2021 года в группе исследования с использованием коллагеновых матриксов средний балл ВАШ был почти в 2 раза меньше, чем при использовании ССТ, что также соответствует проведённому нами исследованию послеоперационной болезненности [De Angelis P. et al., 2021]. Несмотря на то, что в этой части мы не получили отличимых или новых результатов мы увидели, что при сопоставлении клинических и гистологических результатов, боль была связана с бóльшим количеством сосудов. И это интересное наблюдение, которое ещё предстоит исследовать более подробно. По нашим данным невозможно установить её решающее значение в образовании сосудов и отделить её от вида самого трансплантата, поскольку забор трансплантата всегда сопровождался созданием дополнительной донорской зоной, что уже само по себе причиняло дополнительную боль.

Была проведена оценка коллатерального отёка на 3, 5 и 7-й день после операции. Применение ССТ сопровождалось меньшим или умеренным отёком, в то время как использование коллагеновых матриксов сопровождалось бóльшим или выраженным отёком. В диссертационном исследовании А.В. Есаяна, были получены схожие результаты при использовании ССТ с бугра матрикса FibroMatrix [Есаян А.В., 2022]. В нашем исследовании были дополнительно исследованы коллатеральный отёк после использования ССТ с нёба и матрикс Fibro-Gide. Исходя из этого можно сделать вывод, что использование любых коллагеновых матриксов провоцирует больший отёк, чем использование ССТ из разных зон.

4.4. Оценка свойств материалов на клеточных культурах *in vitro*

Вторая часть исследования была разделена на клеточную и гистологическую части. В клеточной части проводили исследование цитотоксичности коллагеновых материалов с разной степенью плотности упаковки, конфигурации поверхности и внутренней структуры, а также адгезии и миграции культуры клеток ММСК внутрь коллагеновых материалов.

В работе, посвящённой анализу характеристик искусственных материалов, особое внимание уделяется такому свойству, как способность материала сохранять свою структуру в течение длительного времени [Loh Q. L. et al., 2013]. Это свойство позволяет клеткам проникать внутрь материала, а также обеспечивает проникновение питательных веществ и кислорода, необходимых для поддержания жизнедеятельности клеток. Также достаточная рыхлость материала способствует миграции клеток внутрь и создаёт пространство для прикрепления и размножения клеток.

В ходе другого исследования, в котором использовались ММСК взрослого человека, помимо рыхлости, были выявлены важные характеристики материала: его эластичность и способность поглощать жидкость [Jakus A.E. et al., 2018]. Высокая рыхлость материала значительно облегчала прикрепление клеток, поддерживала их жизнедеятельность и способствовала их размножению. Эластичность материала создавала основу для клеток и стимулировала их рост. Благодаря высокой способности поглощать воду, материал ускорял проникновение биологических жидкостей внутрь себя. Таким образом, менее эластичные материалы, такие как желатиновая губка, даже при достаточной пористости, могут препятствовать прикреплению и размножению клеток. В то же время, коллагеновые матриксы, напротив, усиливают миграцию клеток.

В ходе нашей работы мы изучали, как коллагеновые матриксы влияют на способность клеток соединительной ткани проникать в них и размножаться. Мы обнаружили, что чем прочнее волокна, тем лучше они удерживают клетки, даже

если их плотность меньше. Это согласуется с результатами предыдущего исследования [Jakus A.E. et al., 2018]. Также мы предполагаем, что большая относительная выживаемость ММСК на поверхности Fibro-Gide могла быть связана с меньшим водопоглощением, и плотностью волокон, при большей их прочности по сравнению с FibroMatrix. Есть косвенные данные с применением других материалов, которые показывают строгую взаимосвязь характеристики поверхности и внутренней структуры на кондуктивные свойства материала, а именно на миграцию и пролиферацию клеток [Bukharova T. B. et al., 2018].

Возможно, причина более низкой адгезии и пролиферации у губки Spongostan кроется в наличии желатина в её составе. Это предположение косвенно подтверждается результатами одного из исследований, в котором изучалось прикрепление и скорость роста клеток пульпы зуба человека на матриксах из коллагена и шубок из желатина [Kim N. R. et al., 2009]. Так, в культурах клеток, выращенных на коллагене, наблюдалась более высокая активность щелочной фосфатазы по сравнению с культурами на желатине. Остеокальцин в клетках, культивированных на коллагене, достигал пика экспрессии мРНК значительно раньше, чем в клетках на желатине. На желатине общая экспрессия мРНК дентинового протеина была снижена. Кроме того, минерализация внеклеточного матрикса была интенсивнее в клеточных культурах, которые выращивали на коллагене. Результаты показали, что коллаген способствует пролиферации и дифференцировке прогениторных клеток лучше, чем желатин.

В ходе другого исследования *in vitro*, был проведён сравнительный анализ коллагеновых матриксов Mucograft и Fibro-Gide. Результаты исследования показали, что оба материала не токсичны и обладают схожими свойствами, такими как способность к адгезии и пролиферации клеток. Однако Fibro-Gide продемонстрировал бóльшую устойчивость к деградации в лабораторных условиях [Vallecillo C. et al., 2021a]. Кроме того, согласно метаанализу, Fibro-Gide способствует формированию большего объёма мягких тканей, чем Mucograft. Авторы исследования связывают это с его более эффективным воздействием на прогениторные клетки [Vallecillo C. et al., 2021b].

4.5. Морфометрия исходных трансплантатов из области нёба и бугра

Нами была проведена гистологическая оценка трансплантатов из донорских областей нёба и бугра верхней челюсти до их пересадки. По результату исследования, относительный объём сосудов был практически в 2 раза больше в области нёба, чем в области бугра верхней челюсти. Также относительный объём жира превалировал в области нёба и в некоторых случаях достигал до 16% объема. Мы предполагаем, что это связано с глубиной забора трансплантата, так как в области нёба достаточно выраженная подслизистая основа, в которой и содержится большое количество жировых клеток. В свою очередь, в области бугра верхней челюсти подслизистая основа почти отсутствует. Ткани почти полностью состоят из подслизистой основы, богатой коллагеном, что видно в проведённом нами исследовании. Эти наблюдения соотносятся с проведенным ранее исследованием, где была описана гистологическая структура трансплантатов из областей нёба и бугра верхней челюсти [García-Caballero L. et al., 2023]. По результату этого исследования, зона бугра верхней челюсти почти полностью состоит из собственной пластинки слизистой, богатой коллагеном. В нашем исследовании количество коллагена также больше в зоне бугра, что вероятно может быть связано с большим объёмом десны, который мы получили при использовании ССТ с бугра по сравнению с ССТ из зоны нёба.

В другом гистологическом исследовании донорских областей нёба и бугра для забора ССТ была проведена морфометрия сосудов и коллагена [Dellavia C. et al., 2014]. По результату работы, ткани нёба более васкуляризированы, чем ткани бугра верхней челюсти, но в них содержится меньше коллагена, что также подтверждает клинические результаты нашего исследования.

4.6. Морфометрия регенератов мягких тканей после операции

Регенерат мягких тканей после применения ССТ сохраняет признаки строения донорских областей. Так, регенераты мягких тканей после использования ССТ с нёба имеют почти в два раза больший относительный объем сосудов, чем трансплантаты из области бугра. В свою очередь коллагеновый матрикс Fibro-Gide по процентному соотношению сосудов ближе к ССТ с нёба, а матрикс FibroMatrix — к ССТ с бугра. По соотношению количества фибробластов в квадратном мм и удельного объема коллагена их большее количество было в регенератах после использования ССТ. По результату нашего исследования, спустя 3 мес. после операции в регенератах мягких тканей еще сохраняются остатки коллагеновых матриксов. Это объясняет меньшее относительное количество коллагена и фибробластов. Также по результату ИГХ-исследования, в регенератах после использования коллагеновых матриксов наблюдается большее количество макрофагов и лимфоцитов, что также говорит о незавершённом процессе резорбции. Последнее наблюдение расходится с проведенным ранее исследованием, где были получены и изучены биоптаты мягких тканей через 3 мес. после проведённой операции увеличения мягких тканей с помощью коллагенового матрикса Mucograft и ССТ с нёба [Hélio M. et al., 2019]. Гистологические анализы показали полную резорбцию коллагенового матрикса и его замену соединительной тканью. Однако в этой работе не было проведено ИГХ-исследования, поэтому нельзя сказать об отсутствии или наличии в регенерате макрофагов и лимфоцитов, которые могли бы косвенно подтвердить продолжающуюся резорбцию коллагеновых матриксов.

На базе нашего института, «ЦНИИС и ЧЛХ», была проведена диссертационная работа, посвященная увеличению ширины прикрепленных тканей с помощью коллагенового матрикса Mucograft и ССТ с нёба [Баулин И.М., 2015]. В работе было проведено лабораторное гистологическое исследование на животных. По результату исследования, после трансплантации коллагенового

матрикса морфологическая картина регенерации и эпителизации слизистой оболочки сопоставима с таковой после использования ССТ на всех сроках наблюдения до 3 мес. от начала эксперимента. В проведенном нами исследовании были обнаружены различия в количестве и относительной площади сосудов, площади коллагена, а также была выявлена более значительная инфильтрация макрофагами и лейкоцитами в регенератах десны после использования коллагеновых матриксов. Стоит отметить, что в работе И.М. Баулина не было проведено морфометрии и ИГХ-исследования, а было проведено только описание структуры регенератов, поэтому наша работа дополняет проведённое ранее исследование.

В диссертационной работе А.В. Есяна представлено гистологическое исследование регенератов мягких тканей после применения матрикса FibroMatrix и ССТ с бугра [Есян А.В., 2023]. Были проведены измерения морфометрических параметров полученных регенератов мягких тканей. Результаты показали, что в группе с использованием коллагенового матрикса показатели средней и максимальной толщины эпителиального пласта были меньше, чем в группе с ССТ. Однако различия в относительной площади пластов в двух группах отсутствовали. На момент биопсии коллагеновый матрикс в образцах ткани обнаружен не был. Также не было обнаружено влияния на степень воспалительной инфильтрации, кровоснабжения и микроциркуляции слизистой. Эти наблюдения отличаются от проведенного нами исследования, где спустя 3 мес. после имплантации еще сохраняются остатки коллагенового матрикса FibroMatrix. Это также подтверждается проведенным нами ИГХ-исследованием, по результату которого была выявлена бóльшая инфильтрация тканей макрофагами и лимфоцитами, по сравнению с регенератами, где использовались ССТ.

В другом гистоморфометрическом исследовании в течение нескольких месяцев был изучен коллагеновый матрикс, который был использован при реконструкции молочной железы у 22 пациентов [Bohas M. et al., 2018]. Гистологический материал для исследования был получен через 6 мес. после имплантации. По результату исследования биоптатов мягких тканей было

установлено, что первоначально бесклеточный коллагеновый матрикс был реколонизирован фибробластами и миофибробластами, а также различными другими клетками соединительной ткани (лимфоцитами, макрофагами, гранулоцитами, тучными клетками) после имплантации в организм пациента. Также было отмечено, что в толщу коллагенового матрикса произошло врастание кровеносных сосудов. Полученные данные соотносятся с проведённым нами исследованием. В нашем исследовании уже через 3 мес. в биоптатах мягких тканей после использования коллагеновых матриксов наблюдали фибробласты и новообразованную соединительную ткань.

4.7. Взаимосвязь клинических параметров с гистологической структурой регенератов мягких тканей

Как уже ранее было обсуждено, до этого не было проведено исследований, в которых бы сопоставлялись результаты клинических явлений и гистологической структуры регенератов после использования ССТ из области нёба и бугра, и их заменителей в виде коллагеновых матриксов Fibro-Gide и FibroMatrix. По полученным нами результатам сопоставления, чем больше в регенерате сосудов, тем больше образуется толщины мягких тканей. Вероятно, это связано с изначальным наличием в трансплантатах сосудов, которые образуют анастомозы с принимающим ложем уже через два-три дня после операции, а уже к 14-м суткам происходит полное объединение сосудов принимающего ложа и трансплантата, о чем свидетельствует восстановление показателей микроциркуляции в некоторых исследованиях [А.С. Трофимов, 2009; В.М. Саркисян, 2012]. Также увеличению количества сосудов в регенерате будет способствовать создание расщепленного лоскута во время разреза, так как в этом случае реваскуляризация трансплантата будет идти с двух сторон [Zucchelli G. et al., 2022]. В свою очередь в коллагеновых матриксах наибольшее значение будут иметь такие параметры, как рыхлость, упругость и гидрофильность. Эти характеристики в значительной степени влияют

на проникновение и пролиферацию прогениторных клеток в искусственный коллагеновый материал, что было продемонстрировано в ходе клеточной части нашего исследования. Можно предположить, что как следствие, это увеличивает количество фибробластов и сосудов в восстанавливаемой ткани. Здесь стоит отметить, что количество фибробластов на единицу площади также положительно влияет на толщину и объём мягких тканей.

Также была выявлена взаимосвязь между количеством сосудов и цветовым тоном мягких тканей. В ходе нашего исследования было обнаружено, что цветовой тон мягких тканей становился более красным при увеличении количества кровеносных сосудов, что на первый взгляд очевидно: чем больше сосудов, тем больше крови, которая придаёт тканям красный цвет. Но что удивительно, общий объём кровеносного русла или, иными словами, суммарная площадь сечения сосудов на клинические параметры не влияла.

При использовании коллагеновых матриксов цветовой тон мягких тканей становился более жёлтым, а количество сосудов уменьшалось. Эти наблюдения согласуются с некоторыми предшествующими исследованиями, хотя в них авторы уделяли незначительное внимание анализу цвета и не предлагали детального описания методики определения цветового тона мягких тканей [Tavelli L. et al., 2020b; Cairo F. et al., 2020].

ВЫВОДЫ

1. После использования свободных соединительнотканых трансплантатов из области нёба и бугра происходит больший прирост толщины мягких тканей в области операции, чем при использовании коллагеновых матриксов, который составляет $(1,6 \pm 0,3)$ мм и $(1,7 \pm 0,6)$ мм у трансплантатов из области нёба и бугра соответственно против $(1,3 \pm 0,4)$ мм у матрикса Fibro-Gide и $(0,9 \pm 0,4)$ мм у матрикса FibroMatrix.

2. Использование свободных соединительнотканых трансплантатов из области нёба и бугра не приводит к значимым отличиям в цветовом тоне слизистой оболочки в зоне операции по сравнению с использованием коллагеновых матриксов Fibro-Gide и FibroMatrix, при использовании которых слизистая оболочка обретает более жёлтый цветовой тон (разница цветового тона по шкале HSB $(1,3 \pm 0,4)^\circ$ и $(2,5 \pm 0,4)^\circ$ соответственно).

3. Более выраженная боль при сопоставимом индексе заживления, но меньший коллатеральный отёк наблюдаются при использовании свободных соединительнотканых трансплантатов по сравнению с использованием коллагеновых матриксов.

4. На цитосовместимые свойства коллагеновых матриксов, а именно на проникновение и пролиферацию прогениторных клеток соединительной ткани, влияет прочность волокон при меньшей их плотности и водопоглощении.

5. В донорской зоне нёба по сравнению с донорской зоной бугра больший относительный объём сосудов — $(9,8 \pm 4,8)\%$ против $(1,2 \pm 0,6)\%$, и жировой ткани — $(2,3 \pm 0,6)\%$ против $(1,2 \pm 0,6)\%$, но меньший относительный объём коллагена — $(60,1 \pm 5,6)\%$ против $(70,6 \pm 6,1)\%$ соответственно.

6. Регенераты мягких тканей частично сохраняют особенности строения донорских зон: использование трансплантатов с нёба по сравнению с бугром приводит к образованию большего относительного объёма сосудов, но меньшего относительного объёма коллагена. Применение матриксов Fibro-Gide и FibroMatrix

способствует формированию меньшего количества сосудов и относительного объёма коллагена в сравнении с аутооттрансплантатами.

7. Меньшая толщина мягких тканей и их более выраженный жёлтый оттенок спустя 3 месяца после применения коллагеновых матриксов в сравнении со свободными соединительнотканными трансплантатами обусловлены меньшим количеством сосудов, формирующихся в регенерате. Меньшая толщина регенерата также связана с меньшей плотностью фибробластов.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При использовании коллагеновых матриксов для создания минимально необходимого объёма мягких тканей в области дентальных имплантатов следует учитывать потенциал прироста толщины мягких тканей при их использовании: $(1,3 \pm 0,4)$ мм для Fibro-Gide и $(0,9 \pm 0,4)$ мм для FibroMatrix.

2. Для создания минимально необходимой толщины мягких тканей вокруг дентального имплантата в 3 мм, следует учитывать, что при применении коллагеновых матриксов изначальная толщина мягких тканей должна превышать 1,5 мм, в то время как использование свободных соединительнотканых трансплантатов возможно при меньшей исходной толщине.

3. В эстетически значимой зоне предпочтительнее использовать соединительнотканые трансплантаты, так как цветовой тон регенерата мягких тканей при их использовании минимально отличается от десны рядом стоящих зубов.

4. Использование коллагеновых матриксов как замену свободных соединительнотканых трансплантатов предпочтительно у пациентов с низким болевым порогом и пациентов с ограниченной донорской зоной.

5. Рекомендуется использовать коллагеновые матриксы при широкой зоне прикреплённой десны, так как их использование уменьшает ширину прикреплённых тканей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В рамках проведённой работы впервые проведено сопоставление клинических и гистологических параметров мягких тканей после использования коллагеновых матриксов и соединительнотканых трансплантатов из области нёба и бугра верхней челюсти. Результаты исследования вносят вклад в концепцию регенерации мягких тканей рта. Они объясняют различия в клинических признаках, которые наблюдаются при использовании свободных соединительнотканых трансплантатов и искусственных заменителей десны.

Эти результаты помогут стоматологу оценить потенциал прироста мягких тканей и эстетический результат на этапе планирования увеличения объёма мягких тканей при дентальной имплантации. Полученные данные также могут быть полезны при создании и изучении биологически активных материалов, используемых для наращивания толщины мягких тканей слизистой оболочки рта. Кроме того, они могут найти применение при разработке новых методов лечения атрофии мягких тканей рта и улучшении существующих подходов в стоматологии.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВАШ — Визуально-аналоговая шкала

ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения

СДТ — Свободный десневой трансплантат

ССТ — Свободный соединительнотканый трансплантат

СЭМ — Сканирующая электронная микроскопия

КЛКТ — Конусно-лучевая компьютерная томография

ММСК — Мультипотентные мезенхимальные стромальные клетки

МРТ — Магнитно-резонансная томография

НПВС — Нестероидное противовоспалительное средство

УЗИ — Ультразвуковое исследование

ЕНИ — Early healing index

HSB — Hue, Saturation, Brightness [тон, насыщенность, яркость]

SHED — Stem cells from Human Exfoliated Deciduous teeth [стволовые клетки, выделенные из молочных зубов человека]

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Автандилов, Г.Г. Медицинская морфометрия. Медицина, 1990. 384 с.
2. Антипова Е., Пономарев О. Виды десневых трансплантатов и их применение в пародонтологической стоматологии. Пародонтология. 2016;21(2):24-28.
3. Ашурко, И. П. Сравнительный анализ различных методов увеличения ширины кератинизированной прикрепленной десны у пациентов при проведении дентальной имплантации: дис. канд. мед. наук: 14.01.14 / Ашурко Игорь Павлович. // 2016.
4. Ашурко И.П., Тарасенко С.В., Есаян А.В., Галяс А.И. 3D-анализ толщины мягких тканей в области дентальных имплантатов после проведения мягкотканной аугментации. Медицинский алфавит. 2022а;(7):79-85.
5. Ашурко И.П., Тарасенко С.В., Есаян А.В., Галяс А.И., Кустова Ю.И. Сравнительный гистоморфометрический анализ мягких тканей, сформировавшихся в области дентальных имплантатов после пересадки соединительнотканного трансплантата и коллагенового матрикса. Российская стоматология. 2022б;15(2):22-30.
6. Ашурко И.П., Тарасенко С.В., Есаян А.В., Галяс А.И., Ли А.В. Оценка клинической эффективности применения свободного соединительнотканного трансплантата и коллагенового матрикса для увеличения толщины мягких тканей в области дентальных имплантатов. Пародонтология. 2022в;27(2):117-125.
7. Бадалян В.А., Васильев А.В., Степанян З.М., Посессор А.Д., Бухарова Т.Б., Гольдштейн Д.В. Относительная выживаемость и адгезия мультипотентных мезенхимальных клеток из пульпы молочных зубов на поверхности мембран и губок, производимых из коллагена. Стоматология. 2023а;102(3):5-10.
8. Бадалян В.А., Посессор А.Д., Степанян З.М., Захарова А.И., Левонян Э.А. Методы исследования объемных изменений мягких тканей в области дентальных имплантатов и рецессий зубов. Стоматология. 2023б;102(6-2):51-54.
9. Баулин, И. М. Экспериментально-клиническое обоснование применения

коллагеновой матрицы для увеличения объема десны: дис. канд. мед. наук: 14.01.14 / Баулин Иннокентий Михайлович. — М., — 126 с. // 2015.

10. Бухарова Т.Б., Леонов Г.Е., Галицына Е.В., Васильев А.В., Вахрушев И.В., Вихрова Е.Б., Махнач О.В., Гольдштейн Д.В. Остеогенный потенциал мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток из пульпы молочных зубов до и после криоконсервации // Гены и Клетки. 2016. №4.

11. Васильев, А.В. Разработка нового класса остеоиндуктивных костно-пластических материалов на основе отверждаемых гидрогелей для применения в стоматологии и челюстно-лицевой хирургии (экспериментальное исследование): дис. док. мед. наук: 14.01.14/ // 2021.

12. Васильев А.В., Зорина О.А., Магомедов Р.Н., Фатхудинова Н.Л., Осидак Е.О., Домогатский С.П., Гольдштейн Д.В. Различия цитосовместимости костно-пластических материалов из ксеногенного гидроксиапатита с мультипотентными мезенхимальными стромальными клетками, полученными из пульпы выпавших молочных зубов и подкожного липоаспирата. Стоматология. 2018;97(3):7-13.

13. Гарибян, Э.А. Сравнительный анализ хирургических методов увеличения ширины кератинизированной прикрепленной десны у пациентов при устранении рецессий. Дис. канд. мед. наук: 14.01.14 / Гарибян Эдгар Артурович / - 170 с. // 2020.

14. ГОСТ Р ИСО 10139-2-2012 «Стоматология. Материалы для эластичных подкладок к съемным зубным протезам. Часть 2. Материалы для постоянных подкладок»

15. Дениев, А.М. Дентальная имплантация после реконструктивных операций с применением реваскуляризированных аутоотрансплантатов. Автореферат: дис. на соискание ученой степени кандидата медицинских наук: 14.01.14 — Стоматология / Дениев Абдаллах Магомедович. — М., 2019. С. — 26 // 2019.

16. Есаян, А.В. Сравнительный анализ эффективности применения ксеногенных коллагеновых матриксов и свободного соединительнотканного трансплантата у пациентов с установленными дентальными имплантатами: дис. канд. мед. наук. Москва // 2023. С. 130.

17. Коэн, Э.С. Атлас косметической и реконструктивной хирургии пародонта /

Э.С. Коэн. — М.: Практическая медицина, 2011. — 512 с., 2011.

18. Кулаков А. А., Бадалян, В. А., Паринов, Д. А., Мартиросова, А. Ю. Современные подходы увеличения объема мягких тканей в области зубов и имплантатов с использованием соединительнотканых аутотрансплантатов //Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2020. – №. 2. – С. 69-73.

19. Кулаков А.А., Каспаров А.С., Порфенчук Д.А. Факторы, влияющие на остеоинтеграцию и применение ранней функциональной нагрузки для сокращения сроков лечения при дентальной имплантации. Стоматология. 2019;98(4):107-115.

20. Лысов А.Д. Клинико-лабораторное обоснование новой технологии вестибулопластики при формировании периимплантатной буферной зоны: дис. канд. мед. наук: 14.01.14 / Лысов Александр Дмитриевич — М., 2020. — 191 с. // 2020.

21. Посессор А.Д., Бадалян В.А., Васильев А.В. Результаты увеличения толщины мягких тканей после использования коллагеновых матриц и соединительнотканых трансплантатов. Стоматология. 2024а;103(6 2):29-32.

22. Посессор А.Д., Васильев А.В., Бадалян В.А., Бабиченко И.И. Морфологическая характеристика десны после применения коллагеновых матриц Fibro-Gide и FibroMATRIX и соединительнотканых трансплантатов в области дентальной имплантации // Гены и Клетки. – 2024б. - Т. 19. №4.

23. Стюарт Дж. Фроум. Осложнения дентальной имплантации. Этиология, профилактика и лечение / под ред. Стюарта Дж. Фроума; пер. с англ. под ред. А.А. Кулакова, Т.В. Брайловской. — Москва: ГЭОТАР — Медиа, 2021. 776 с.

24. Саркисян В.М. Анатомо-топографические особенности прикрепленной кератинизированной десны и их применение при проведении операции имплантации: автореф. дис. ... канд. мед. наук. 14.01.14 - М., 2012. – 25 с.

25. Степанов А.Г., Ткаченко Э.Д., Апресян С.В., Батов Р.В. Оценка клинической эффективности применения навигационного хирургического шаблона в протоколе вестибулопластики у пациентов с болезнями пародонта. Стоматология. 2022;101(4):38–46.

26. Тарасенко С.В., Шехтер А.Б., Ашурко И.П., Бокарева С.И., Макаревич А.А. Гистологические результаты использования коллагенового матрикса для увеличения ширины кератинизированной прикрепленной десны в области дентальных имплантатов. Российская стоматология. 2015;8(2):4-9.
27. Трофимов А.С. Вестибулопластика свободным мукозным трансплантатом: дис. канд. мед. наук. 14.00.21 – Новосибирск, 2009. – 107 с.
28. Февралева, А.Ю., Давидян, А.Л. Атлас пластической хирургии мягких тканей вокруг имплантатов — М.: ПолиМедиаПресс. — 264 с // 2008.
29. Февралева, А.Ю., Давидян, А.Л. Мукогингивальная хирургия. — М.: ПолиМедиаПресс. — 232 с. // 2013.
30. Шашурина С.В. Совершенствование методов хирургического лечения рецессий десны: дис. канд. мед. наук: 14.01.14 / Шашурина С.В. — М., 2017. — 281 с. // 2017.
31. Ashurko I., Esayan A., Magdalyanova M., Tarasenko S. Current concepts of surgical methods to increase mucosal thickness during dental implantation. Journal Of Advanced Pharmacy Education And Research. 2021 11. 37-41.
32. Ashurko I., Levonian E., Dementev I., Tarasenko S. Overgrowth of soft tissues after transplantation of a connective tissue graft for the treatment of gingival recession. BMJ Case Rep. 2020 Dec 21;13(12):e238816.
33. Avila-Ortiz G, Gonzalez-Martin O, Couso-Queiruga E, Wang HL. The peri-implant phenotype. J Periodontol. 2020 Mar;91(3):283-288.
34. Badalyan K, Possessor A, Stepanyan Z, Levonyan E, Melkumyan I. Use of volume-stable collagen matrix for soft tissue augmentation at teeth and dental implants site. Georgian med news. 2022 jul-aug;(328-329):38-42.
35. Baldi N., Buti J., Mensi M., Alfonsi F., Cinquini C., Tonelli P., Barone A. Xenogeneic Dermal Matrix Versus Autologous Connective Tissue Graft Versus No Graft at Abutment Connection for Improving Aesthetics: 6 Month Outcomes of a Randomised Controlled Trial. Clinical Trials in Dentistry // 2020.

36. Baldino L, Cardea S, Maffulli N, Reverchon E. Regeneration techniques for bone-to-tendon and muscle-to-tendon interfaces reconstruction. *Br Med Bull.* 2016;117(1):25-37
37. Barootchi S, Chan HL, Namazi SS, Wang HL, Kripfgans OD. Ultrasonographic characterization of lingual structures pertinent to oral, periodontal, and implant surgery. *Clin Oral Implants Res.* 2020;31(4):352-359.
38. Barootchi S, Tavelli L, Zucchelli G, Giannobile WV, Wang HL. Gingival phenotype modification therapies on natural teeth: A network meta-analysis. *J Periodontol.* 2020;91(11):1386-1399.
39. Bhaskar V, Chan HL, MacEachern M, Kripfgans OD. Updates on ultrasound research in implant dentistry: a systematic review of potential clinical indications. *Dentomaxillofac Radiol.* 2018;47(6):20180076.
40. Boháč M, Danišovič L, Koller J, Dragúňová J, Varga I. What happens to an acellular dermal matrix after implantation in the human body? A histological and electron microscopic study. *Eur J Histochem.* 2018;62(1):2873.
41. Bonino F, Steffensen B, Natto Z, Hur Y, Holtzman LP, Weber HP. Prospective study of the impact of peri-implant soft tissue properties on patient-reported and clinically assessed outcomes. *J Periodontol.* 2018 Sep;89(9):1025-1032.
42. Bosniac P, Rehmann P, Wöstmann B. Comparison of an indirect impression scanning system and two direct intraoral scanning systems in vivo. *Clin Oral Investig.* 2019;23(5):2421-2427.
43. Cardaropol, D. Soft tissues and pink esthetics in implant therapy / D. Cardaropoli, P. Casentini. — Batavia, IL: Quintessence Publishing Co., Inc., // 2019.
44. Cairo F., Barootchi S., Tavelli L., Barbato L., Wang H. L., Rasperini G., Graziani F., Tonetti M. Aesthetic-And patient-related outcomes following root coverage procedures: A systematic review and network meta-analysis. *Journal of clinical periodontology*, 2020;47(11), 1403–1415.
45. Caton JG, Armitage G, Berglundh T, et al. A new classification scheme for periodontal and peri-implant diseases and conditions - Introduction and key changes from the 1999 classification. *J Clin Periodontol.* 2018;45 Suppl 20:S1-S8.

46. Chackartchi T, Romanos GE, Sculean A. Soft tissue-related complications and management around dental implants. *Periodontol.* 2019;81(1):124-138.
47. Chan HL, Kripfgans OD. Ultrasonography for diagnosis of peri-implant diseases and conditions: a detailed scanning protocol and case demonstration. *Dentomaxillofac Radiol.* 2020;49(7):20190445.
48. Cifcibasi E, Karabey V, Koyuncuoglu C, et al. Clinical evaluation of free gingival graft shrinkage in horizontal and vertical dimensions. *J Istanbul Univ Fac Dent.* 2015;49(3):11-16.
49. Cosyn J, Eeckhout C, Christiaens V, et al. A multi-centre randomized controlled trial comparing connective tissue graft with collagen matrix to increase soft tissue thickness at the buccal aspect of single implants: 3-month results. *J Clin Periodontol.* 2021;48(12):1502-1515.
50. Couso-Queiruga E, Raabe C, Belser UC, et al. Non-invasive assessment of peri-implant mucosal thickness: A cross-sectional study. *J Periodontol.* 2023;94(11):1315-1323.
51. De Angelis P, De Angelis S, Passarelli PC, et al. Clinical comparison of a xenogeneic collagen matrix versus subepithelial autogenous connective tissue graft for augmentation of soft tissue around implants. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2021;50(7):956-963.
52. De Angelis P, Rella E, Manicone PF, et al. Xenogeneic collagen matrix versus connective tissue graft for soft tissue augmentation at immediately placed implants: a prospective clinical trial. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2023;52(10):1097-1105.
53. Dellavia, C., Ricci, G., Pettinari, L., Allievi, C., Grizzi, F., Gagliano, N. Human palatal and tuberosity mucosa as donor sites for ridge augmentation. *The International journal of periodontics & restorative dentistry*, 2014, 34(2), 179-186.
54. Dempster DW, Compston JE, Drezner MK, et al. Standardized nomenclature, symbols, and units for bone histomorphometry: a 2012 update of the report of the ASBMR Histomorphometry Nomenclature Committee. *J Bone Miner Res.* 2013;28(1):2-17.

55. Di Gianfilippo R, Valente NA, Toti P, Wang HL, Barone A. Influence of implant mucosal thickness on early bone loss: a systematic review with meta-analysis. *J Periodontal Implant Sci.* 2020;50(4):209-225.
56. Edranov SS, Matveeva NY, Kalinichenko SG. Osteogenic and Regenerative Potential of Free Gingival Graft. *Bull Exp Biol Med.* 2021;171(3):404-408.
57. Effect of Molecular Characteristics and Morphology on Mechanical Performance and Biocompatibility of PLA-Based Spongiuous Scaffolds / T. B. Bukharova, A.V. Vasilyev, T.E. Grigoriev et al. // *BioNanoScience* – 14 August 2018. – Issue 4. – pp 977-983
58. Egelberg J. The blood vessels of the dento-gingival junction. *J Periodontal Res.* 1966;1(3):163-179.
59. Eghbali A, De Bruyn H, Cosyn J, Kerckaert I, Van Hoof T. Ultrasonic Assessment of Mucosal Thickness around Implants: Validity, Reproducibility, and Stability of Connective Tissue Grafts at the Buccal Aspect. *Clin Implant Dent Relat Res.* 2016;18(1):51-61.
60. Eghbali A, De Rouck T, De Bruyn H, Cosyn J. The gingival biotype assessed by experienced and inexperienced clinicians. *J Clin Periodontol.* 2009;36(11):958-963.
61. Fickl S, Nannmark U, Schlagenhauf U, Hürzeler MB, Kebschull M. Porcine dermal matrix in the treatment of dehiscence-type defects--an experimental split-mouth animal trial. *Clin Oral Implants Res.* 2015;26(7):799-805.
62. Fons-Badal C, Alonso Pérez-Barquero J, Martínez-Martínez N, Faus-López J, Fons-Font A, Agustín-Panadero R. A novel, fully digital approach to quantifying volume gain after soft tissue graft surgery. A pilot study. *J Clin Periodontol.* 2020;47(5):614-620.
63. Fons-Badal C, Agustín-Panadero R, Labaig-Rueda C, Solá-Ruiz MF, García-Selva M, Fons Font A. The Influence of Keratinized Mucosa on the Nonsurgical Therapeutic Treatment of Peri-Implantitis. *J Clin Med.* 2022;11(14):4118.
64. Frizzera F, Oliveira GJPL, Shibli JA, Moraes KC, Marcantonio EB, Marcantonio Junior E. Treatment of peri-implant soft tissue defects: a narrative review. *Braz Oral Res.* 2019;33(suppl 1):e073.

65. Frizzera F, Oliveira GJPL, Shibli JA, Moraes KC, Marcantonio EB, Marcantonio Junior E. Treatment of peri-implant soft tissue defects: a narrative review. *Braz Oral Res.* 2019;33(suppl 1):e073.
66. Frost NA, Mealey BL, Jones AA, Huynh-Ba G. Periodontal Biotype: Gingival Thickness as It Relates to Probe Visibility and Buccal Plate Thickness. *J Periodontol.* 2015;86(10):1141-1149.
67. Galarraga-Vinueza ME, Obreja K, Magini R, Sculean A, Sader R, Schwarz F. Volumetric assessment of tissue changes following combined surgical therapy of peri-implantitis: A pilot study. *J Clin Periodontol.* 2020;47(9):1159-1168.
68. García-Caballero L, Gándara M, Cepeda-Emiliani A, Gallego R, Gude F, Suárez-Quintanilla J, Ramos-Barbosa I, Blanco-Carrión J. Histological and histomorphometric study of human palatal mucosa: Implications for connective tissue graft harvesting. *J Clin Periodontol.* 2023 Jun;50(6):784-795.
69. Gargallo-Albiol J, Barootchi S, Tavelli L, Wang HL. Efficacy of Xenogeneic Collagen Matrix to Augment Peri-Implant Soft Tissue Thickness Compared to Autogenous Connective Tissue Graft: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2019;34(5):1059-1069.
70. Gargiulo A et al. Gargiulo A, Wentz F, Orban B. // *J. Periodontol.* 1961. Vol. 32. P. 261-267.
71. Grischke J, Karch A, Wenzlaff A, Foitzik MM, Stiesch M, Eberhard J. Keratinized mucosa width is associated with severity of peri-implant mucositis. A cross-sectional study. *Clin Oral Implants Res.* 2019;30(5):457-465.
72. Hadzik J, Błaszczyszyn A, Gedrange T, Dominiak M. Soft-Tissue Augmentation around Dental Implants with a Connective Tissue Graft (CTG) and Xenogeneic Collagen Matrix (CMX)-5-Year Follow-Up. *J Clin Med.* 2023;12(3):924.
73. M. Hélio, P. Daiane, M. Elizabeth. Peri-implant soft tissue augmentation with palate subepithelial connective tissue graft compared to porcine collagen matrix: A randomized controlled clinical study and histomorphometric analysis// *Int. J. Appl Dent Sci.* 2019. No 5 (3). P. 319-325.

74. Hersh, E. V., Kane, W. T., O'Neil, M. G., Kenna, G. A., Katz, N. P., Golubic, S., Moore, P. A. Prescribing recommendations for the treatment of acute pain in dentistry. *Compendium of continuing education in dentistry*, Jamesburg, N.J. 2011, 32(3), 22-32
75. Hersh, E. V., Moore, P. A., Grosser, T., Polomano, R. C., Farrar, J. T., Saraghi, M., Juska, S. A., Mitchell, C. H., Theken, K. N. (2020). Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs and Opioids in Postsurgical Dental Pain. *Journal of dental research*, 99(7), 777-786.
76. Hosseini M, Worsaae N, Gotfredsen K. Tissue changes at implant sites in the anterior maxilla with and without connective tissue grafting: A five-year prospective study. *Clin Oral Implants Res*. 2020;31(1):18-28.
77. Horváth A, Windisch P, Palkovics D, Li X. Novel Technique to Reconstruct Peri-Implant Keratinised Mucosa Width Using Xenogeneic Dermal Matrix. *Clinical Case Series. Dent J (Basel)*. 2024;12(3):43.
78. Huber S, Zeltner M, Hämmerle CHF, Jung RE, Thoma DS. Non-interventional 1-year follow-up study of peri-implant soft tissues following previous soft tissue augmentation and crown insertion in single-tooth gaps. *J Clin Periodontol*. 2018;45(4):504-512.
79. Ibrahim A, Saymeh R. Alveolar Ridge Preservation With Fibro-Gide or Connective Tissue Graft: A Randomized Controlled Trial of Soft and Hard Tissue Changes. *Clin Exp Dent Res*. 2024;10(4):e929.
80. Jakus A.E., Geisendorfer N.R., Lewis P.L., Shah R.N. 3D-printing porosity: A new approach to creating elevated porosity materials and structures. *Acta Biomater*. 2018;72:94-109.
81. Jepsen S, Caton JG, Albandar JM, et al. Periodontal manifestations of systemic diseases and developmental and acquired conditions: Consensus report of workgroup 3 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J Periodontol*. 2018;89 Suppl 1:S237-S248.

82. Jung RE, Becker K, Bienz SP, et al. Effect of peri-implant mucosal thickness on esthetic outcomes and the efficacy of soft tissue augmentation procedures: Consensus report of group 2 of the SEPA/DGI/OF workshop. *Clin Oral Implants Res.* 2022;33 Suppl 23(Suppl 23):100-108.
83. Keul C, Güth JF. Accuracy of full-arch digital impressions: an *in vitro* and in vivo comparison. *Clin Oral Investig.* 2020;24(2):735-745.
84. Kikuchi T, Wada M, Mameno T, Hasegawa D, Serino G, Ikebe K. Longitudinal study on the effect of keratinized mucosal augmentation surrounding dental implants in preventing peri-implant bone loss. *PeerJ.* 2022;10:e13598.
85. Kim N.R., Lee D.H., Chung P.H., Yang H.C. Distinct differentiation properties of human dental pulp cells on collagen, gelatin, and chitosan scaffolds. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2009;108(5):94-100.
86. Kloukos D, Koukos G, Gkantidis N, Sculean A, Katsaros C, Stavropoulos A. Transgingival probing: a clinical gold standard for assessing gingival thickness. *Quintessence Int.* 2021;52(5):394-401.
87. Langer B, Calagna LJ. The subepithelial connective tissue graft. A new approach to the enhancement of anterior cosmetics. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 1982;2(2):22-33.
88. Lee JS, Jeon YS, Strauss FJ, Jung HI, Gruber R. Digital scanning is more accurate than using a periodontal probe to measure the keratinized tissue width. *Sci Rep.* 2020;10(1):3665.
89. Loh Q.L., Choong C. Three-dimensional scaffolds for tissue engineering applications: role of porosity and pore size. *Tissue Eng Part B Rev.* 2013;19(6):485-502.
90. Mandelaris GA, Scheyer ET, Evans M, Kim D, McAllister B, Nevins ML, Rios HF, Sarment D. American Academy of Periodontology Best Evidence Consensus Statement on Selected Oral Applications for Cone-Beam Computed Tomography. *J Periodontol.* 2017;88(10):939-945.
91. Maroso FB, Gaio EJ, Rösing CK, Fernandes MI. Correlation between gingival thickness and gingival recession in humans. *Acta Odontol Latinoam.* 2015;28(2):162-166.

92. Mendes S, Rinne CA, Schmidt JC, Dagassan-Berndt D, Walter C. Evaluation of magnetic resonance imaging for diagnostic purposes in operative dentistry-a systematic review. *Clin Oral Investig*. 2020;24(2):547-557.
93. Mennito AS, Evans ZP, Nash J, Bocklet C, Lauer Kelly A, Bacro T, Cayouette M, Ludlow M, Renne WG. Evaluation of the trueness and precision of complete arch digital impressions on a human maxilla using seven different intraoral digital impression systems and a laboratory scanner. *J Esthet Restor Dent*. 2019;31(4):369-377.
94. Moraschini V, de Almeida DCF, Sartoretto S, Bailly Guimarães H, Chaves Cavalcante I, Diuana Calasans-Maia M. Clinical efficacy of xenogeneic collagen matrix in the treatment of gingival recession: a systematic review and meta-analysis. *Acta Odontol Scand*. 2019; 77(6):457-467.
95. Niklaus P., Lang and Jan Lindhe. *Clinical periodontology and implant dentistry*, 2015.
96. Olsson M, Lindhe J. Periodontal characteristics in individuals with varying form of the upper central incisors. *J Clin Periodontol*. 1991; 18(1):78-82.
97. Papi P, Pranno N, Di Murro B, Pompa G. Early implant placement and peri-implant augmentation with a porcine-derived acellular dermal matrix and synthetic bone in the aesthetic area: a 2-year follow-up prospective cohort study. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2021a; 50(2):258-266.
98. Papi P, Penna D, Di Murro B, Pompa G. Clinical and volumetric analysis of peri-implant soft tissue augmentation using an acellular dermal matrix: A prospective cohort study. *J Periodontol*. 2021b; 92(6):803-813.
99. Parvini P, Galarraga-Vinueza ME, Obreja K, Magini RS, Sader R, Schwarz F. Prospective study assessing three-dimensional changes of mucosal healing following soft tissue augmentation using free gingival grafts. *J Periodontol*. 2021; 92(3):400-408.
100. Perussolo J, Souza AB, Matarazzo F, Oliveira RP, Araújo MG. Influence of the keratinized mucosa on the stability of peri-implant tissues and brushing discomfort: A 4-year follow-up study. *Clin Oral Implants Res*. 2018; 29(12):1177-1185.
101. Pini Prato GP, Di Gianfilippo R, Wang HL. Success in periodontology: An evolutive concept. *J Clin Periodontol*. 2019; 46(8):840-845.

102. Pini Prato GP, Franceschi D, Cortellini P, Chambrone L. Long-term evaluation (20 years) of the outcomes of subepithelial connective tissue graft plus coronally advanced flap in the treatment of maxillary single recession-type defects. *J Periodontol.* 2018; 89(11):1290-1299.
103. Preidl RHM, Reichert S, Coronel TV, Kesting M, Wehrhan F, Schmitt CM. Free Gingival Graft and Collagen Matrix Revascularization in an Enoral Open Wound Situation. *J Oral Maxillofac Surg.* 2021; 79(5):1027-1037.
104. Puzio M, Błaszczyszyn A, Hadzik J, Dominiak M. Ultrasound assessment of soft tissue augmentation around implants in the aesthetic zone using a connective tissue graft and xenogeneic collagen matrix - 1-year randomised follow-up. *Ann Anat.* 2018; 217:129-141.
105. Puzio M, Hadzik J, Błaszczyszyn A, Gedrange T, Dominiak M. Soft tissue augmentation around dental implants with connective tissue graft (CTG) and xenogenic collagen matrix (XCM). 1-year randomized control trail. *Ann Anat.* 2020; 230:151484.
106. Ramanauskaite A, Schwarz F, Sader R. Influence of width of keratinized tissue on the prevalence of peri-implant diseases: A systematic review and meta-analysis. *Clin Oral Implants Res.* 2022;33 Suppl 23:8-31.
107. Resende CCD, Barbosa TAQ, Moura GF, Tavares LDN, Rizzante FAP, George FM, Neves FDD, Mendonça G. Influence of operator experience, scanner type, and scan size on 3D scans. *J Prosthet Dent.* 2021;125(2):294-299.
108. Rocuzzo M, Grasso G, Dalmaso P. Keratinized mucosa around implants in partially edentulous posterior mandible: 10-year results of a prospective comparative study. *Clin Oral Implants Res.* 2016;27(4):491-496.
109. Rojo E, Stroppa G, Sanz-Martin I, Gonzalez-Martín O, Nart J. Soft tissue stability around dental implants after soft tissue grafting from the lateral palate or the tuberosity area - A randomized controlled clinical study. *J Clin Periodontol.* 2020;47(7):892-899.
110. Sant'Anna da Costa, L., Luiz, J. J. F., Petronilho, V. G., Destefani, M. M. D. S., Casaroto, A. R., Salmeron, S. Porcine resorbable collagen matrix shows good incorporation of liquid platelet-rich fibrin *in vitro*. *The International journal of oral & maxillofacial implants*, 2023, 38(4), 768-774.

111. Sanz-Martín I, Rojo E, Maldonado E, Stroppa G, Nart J, Sanz M. Structural and histological differences between connective tissue grafts harvested from the lateral palatal mucosa or from the tuberosity area. *Clin Oral Investig*. 2019;23(2):957-964.
112. Schmidt A, Klusmann L, Wöstmann B, Schlenz MA. Accuracy of digital and conventional full-arch impressions in patients: an update. *J Clin Med*. 2020;9(3):688.
113. Schmitt CM, Moest T, Lutz R, Wehrhan F, Neukam FW, Schlegel KA. Long-term outcomes after vestibuloplasty with a porcine collagen matrix (Mucograft®) versus the free gingival graft: a comparative prospective clinical trial. *Clin Oral Implants Res*. 2016;27(11):e125-e133.
114. Schmitt CM, Schlegel KA, Gammel L, Moest T. Gingiva thickening with a porcine collagen matrix in a preclinical dog model: Histological outcomes. *J Clin Periodontol*. 2019;46(12):1273-1281.
115. Schmitt CM, Brückbauer P, Schlegel KA, Buchbender M, Adler W, Matta RE. Volumetric soft tissue alterations in the early healing phase after peri- implant soft tissue contour augmentation with a porcine collagen matrix versus the autologous connective tissue graft: A controlled clinical trial. *J Clin Periodontol*. 2021;48(1):145-162.
116. Schwarz F, Derks J, Monje A, Wang HL. Peri-implantitis. *J Periodontol*. 2018;89 Suppl 1:S267-S290.
117. Schwarz F, Becker J, Civalle S, Sahin D, Iglhaut T, Iglhaut G. Influence of the width of keratinized tissue on the development and resolution of experimental peri-implant mucositis lesions in humans. *Clin Oral Implants Res*. 2018;29(6):576-582.
118. Sclar A. Soft tissue and esthetic considerations in implant therapy. Chicago: Quintessence Pub. Co., 2003. 302 c.
119. Stefanini M, Mounssif I, Barootchi S, Tavelli L, Wang HL, Zucchelli G. An exploratory clinical study evaluating safety and performance of a volume-stable collagen matrix with coronally advanced flap for single gingival recession treatment. *Clin Oral Investig*. 2020;24(9):3181-3191.
120. Stefanini M, Felice P, Mazzotti C, Mounssif I, Marzadori M, Zucchelli G. Esthetic evaluation and patient-centered outcomes in single-tooth implant rehabilitation in the esthetic area. *Periodontol 2000*. 2018;77(1):150-164.

121. Stuhr S, Nör F, Gayar K, Couso-Queiruga E, Chambrone L, Gamborena I, Kumar P, Avila-Ortiz G, Ganesan SM. Histological assessment and gene expression analysis of intra-oral soft tissue graft donor sites. *J Clin Periodontol*. 2023;50(10):1360-1370.
122. T. B. Bukharova, A.V. Vasilyev, T.E. Grigoriev, G. E. Leonov, Y. D. Zagoskin, V.S. Kuznetsova, V.I. Gomzyak, D.I. Salikhova, E.V. Galitsyna, S. N. Chvalun, D.V. Goldshtein, A. A. Kulakov , M. A. Paltsev. Effect of Molecular Characteristics and Morphology on Mechanical Performance and Biocompatibility of PLA-Based Spongy Scaffolds. *BioNanoScience*. 2018;4:977-983
123. Linkevicius T. Zero Bone Loss Concepts, Quintessence Publishing Company // 2019. C. 289.
124. Tattan M, Sinjab K, Lee E, Arnett M, Oh TJ, Wang HL, Chan HL, Kripfgans OD. Ultrasonography for chairside evaluation of periodontal structures: A pilot study. *J Periodontol*. 2020;91(7):890-899.
125. Tavelli L, Barootchi S, Avila-Ortiz G, Urban IA, Giannobile WV, Wang HL. Peri-implant soft tissue phenotype modification and its impact on peri-implant health: A systematic review and network meta-analysis. *J Periodontol*. 2021a;92(1):21-44.
126. Tavelli L, Barootchi S, Majzoub J, Siqueira R, Mendonça G, Wang HL. Volumetric changes at implant sites: A systematic appraisal of traditional methods and optical scanning-based digital technologies. *J Clin Periodontol*. 2021b;48(2):315-334.
127. Tavelli L, Barootchi S, Majzoub J, Chan HL, Giannobile WV, Wang HL, Kripfgans OD. Ultrasonographic tissue perfusion analysis at implant and palatal donor sites following soft tissue augmentation: A clinical pilot study. *J Clin Periodontol*. 2021c;48(4):602-614.
128. Tavelli L, Barootchi S, Ravidà A, Oh TJ, Wang HL. What Is the Safety Zone for Palatal Soft Tissue Graft Harvesting Based on the Locations of the Greater Palatine Artery and Foramen? A Systematic Review. *J Oral Maxillofac Surg*. 2019;77(2):271.e1-271.e9.
129. Tavelli L, Ravidà A, Saleh MHA, Maska B, Del Amo FS, Rasperini G, Wang HL. Pain perception following epithelialized gingival graft harvesting: a randomized clinical trial. *Clin Oral Investig*. 2019;23(1):459-468.

130. Tavelli L, McGuire MK, Zucchelli G, Rasperini G, Feinberg SE, Wang HL, Giannobile WV. Extracellular matrix-based scaffolding technologies for periodontal and peri-implant soft tissue regeneration. *J Periodontol*. 2020a;91(1):17-25.
131. Tavelli, L., McGuire, M. K., Zucchelli, G., Rasperini, G., Feinberg, S. E., Wang, H. L., Giannobile, W. V. Extracellular matrix-based scaffolding technologies for periodontal and peri-implant soft tissue regeneration. *Journal of periodontology*, 2020b;91(1), 17-25.
132. Tavelli L, Heck T, De Souza AB, Stefanini M, Zucchelli G, Barootchi S. Implant Esthetic Complications: Anatomical, Prosthetic, and Patient-Centered Considerations for Treatment. *Int J Periodontics Restorative Dent*. 2023;43(3):281-288.
133. Thoma DS, Gasser TJW, Jung RE, Hämmerle CHF. Randomized controlled clinical trial comparing implant sites augmented with a volume-stable collagen matrix or an autogenous connective tissue graft: 3-year data after insertion of reconstructions. *J Clin Periodontol*. 2020;47(5):630-639.
134. Thoma DS, Naenni N, Benic GI, Hämmerle CH, Jung RE. Soft tissue volume augmentation at dental implant sites using a volume stable three-dimensional collagen matrix - histological outcomes of a preclinical study. *J Clin Periodontol*. 2017;44(2):185-194.
135. Thoma DS, Gasser TJW, Hämmerle CHF, Strauss FJ, Jung RE. Soft tissue augmentation with a volume-stable collagen matrix or an autogenous connective tissue graft at implant sites: Five-year results of a randomized controlled trial post implant loading. *J Periodontol*. 2023a;94(2):230-243.
136. Thoma DS, Strauss FJ, Mancini L, Gasser TJW, Jung RE. Minimal invasiveness in soft tissue augmentation at dental implants: A systematic review and meta-analysis of patient-reported outcome measures. *Periodontol 2000*. 2023b;91(1):182-198.
137. Thoma DS, Zeltner M, Hilbe M, Hämmerle CH, Hüsler J, Jung RE. Randomized controlled clinical study evaluating effectiveness and safety of a volume-stable collagen matrix compared to autogenous connective tissue grafts for soft tissue augmentation at implant sites. *J Clin Periodontol*. 2016;43(10):874-885.

138. Toledano M, Toledano-Osorio M, Carrasco-Carmona Á, Vallecillo C, Lynch CD, Osorio MT, Osorio R. State of the Art on Biomaterials for Soft Tissue Augmentation in the Oral Cavity. Part I: Natural Polymers-Based Biomaterials. *Polymers (Basel)*. 2020;12(8):1850.
139. Vallecillo C, Toledano-Osorio M, Vallecillo-Rivas M, Toledano M, Rodriguez-Archilla A, Osorio R. Collagen Matrix vs. Autogenous Connective Tissue Graft for Soft Tissue Augmentation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Polymers (Basel)*. 2021a; 31;13(11):1810.
140. Vallecillo C, Toledano-Osorio M, Vallecillo-Rivas M, Toledano M, Osorio R. *In Vitro* Biodegradation Pattern of Collagen Matrices for Soft Tissue Augmentation. *Polymers (Basel)*. 2021b;13(16):2633.
141. Vatėnas, I., Linkevičius, T. The use of the connective tissue graft from the palate for vertical soft tissue augmentation during submerged dental implant placement: A case series. *Clinical and experimental dental research*, 2022, 8(5), 1103—1108
142. Zafiropoulos G. G., Al-Asfour A. A., Abuzayeda M., Kačarević Z. P., Murray C. A., Trajkovski B. Peri-Implant Mucosa Augmentation with an Acellular Collagen Matrix. *Membranes*, 2021, 11(9),698.
143. Zheng Z., Ao, X., Xie, P., Jiang, F., Chen, W. The biological width around implant. *Journal of prosthodontic research*, 2021, 65(1), 11-18.
144. Zucchelli G, Tavelli L, McGuire MK, Rasperini G, Feinberg SE, Wang HL, Giannobile WV. Autogenous soft tissue grafting for periodontal and peri-implant plastic surgical reconstruction. *J Periodontol*. 2020;91(1):9-16.
145. Zucchelli G, Tavelli L, Stefanini M, et al. Classification of facial peri-implant soft tissue dehiscence/deficiencies at single implant sites in the esthetic zone. *J Periodontol*. 2019;90(10):1116-1124.
- Zucchelli G, Mazzotti C, Monaco C, Stefanini M. Mucogingival Esthetic Surgery around Implants., 2022. 1100 c.
146. Zuiderveld EG, Meijer HJA, Vissink A, Raghoobar GM. The influence of different soft-tissue grafting procedures at single implant placement on esthetics: A randomized controlled trial. *J Periodontol*. 2018;89(8):903-914.