

На правах рукописи

МАЛЬЧИКОВА ДАРЬЯ ВЯЧЕСЛАВОВНА

**КЛИНИКО-ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ
КОМБИНИРОВАННОГО ТРАНСПЛАНТАТА ДЛЯ УСТРАНЕНИЯ КОСТНЫХ
ДЕФЕКТОВ АЛЬВЕОЛЯРНОГО ОТРОСТКА ВЕРХНЕЙ ЧЕЛЮСТИ**

3.1.7. — Стоматология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Самара 2024

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук

Слесарев Олег Валентинович

Официальные оппоненты:

Панин Андрей Михайлович, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой пропедевтики хирургической стоматологии

Лепилин Александр Викторович, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой стоматологии хирургической и челюстно-лицевой хирургии

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Санкт-Петербург.

Защита диссертации состоится «__» _____ 2024 г. в __.00 часов на заседании диссертационного совета 21.2.061.02 при федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (443079, г. Самара, пр. К. Маркса, 165 Б).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке (443001, г. Самара, ул. Арцыбушевская, 171) и на сайте (<http://www.samsmu.ru/scientists/science/referats/>) федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Автореферат разослан «__» _____ 2024 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,

доктор медицинских наук, профессор

Степанов Григорий Викторович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Приобретенные дефекты кости альвеолярного отростка верхней челюсти (ДКЧ) в 82% случаев формируются в результате осложнений одонтогенных воспалительных заболеваний [Василюк В.П. и др., 2020; Курманбеков, Н.О. и др., 2020; Фархшатова Р.Р. и др., 2020] и являются причиной «потери» 40%-60% общего объема кости альвеолярного отростка верхней челюсти [Ashman A., 2000]. В первые 3–6 месяцев после удаления зуба выявлено снижение от 11 до 22% вертикального объема кости альвеолярного отростка, а горизонтального— от 29 до 63% [Van der Weijden F. et al., 2009; Saleh R.N. et al., 2024]. В последующие пять лет наблюдается снижение объема кости ещё на 11% от первоначально утраченного уровня [Van der Weijden F. et al., 2009; Naenni N. et al., 2018].

Для устранения ДКЧ наиболее часто применяется метод направленной костной регенерации (НКР) с использованием гранулированных костнопластических материалов (ГМ), которые имплантируются в виде сыпучей фракции или являются составной частью комбинированного трансплантата [Центроев З.С., 2019; Курманбеков Н.О. и др., 2020; Дробышев А.Ю. и др., 2021; Бозо И.Я. и др., 2023; Киреев П.В., 2023; Лепилин А.В. и др., 2023; Носова М.А. и др., 2023; Панин А.М. и др., 2023; Mendoza-Azpur G. et al., 2019; Hamdan H.A. et al., 2021; Kumar Y. et al., 2021; Li Z. et al., 2023; Lotfazar M. et al., 2024]. Существующие программы 3D-планирования SMOP Volume Designer (Швейцария), Ez3D – Plus™, Vatech (Корея), Nobel Clinician (Швейцария), Авантис 3Д (Россия), ViSurgery (Россия) позволяют рассчитать объем дефекта кости, но не позволяют рассчитать требуемый объем ГМ. Ввиду этого в послеоперационном периоде наблюдается неконтролируемое уплотнение гранул ГМ в реципиентном ложе. Это является причиной неконтролируемого уплотнения всего объема фракции ГМ в реципиентном ложе, снижения запланированного объема трансплантата и причиной рецессии слизисто-надкостничного комплекса [Lindström M.J. et al., 2019; Blume O. et al., 2023].

С целью снижения вероятности возникновения послеоперационных осложнений при устранении дефектов кости альвеолярного отростка верхней челюсти целесообразно интенсифицировать разработку и внедрение к использованию комбинированных трансплантатов, включающих не только элементы каркаса, но и биологически активные компоненты. Для сохранения стабильности объема комбинированного трансплантата в реципиентном ложе необходимо разработать аналитический инструментарий, позволяющий определять требуемый объем комбинированного трансплантата с учётом динамики изменения физических свойств ГМ после имплантации в реципиентное ложе, что будет способствовать снижению вероятности возникновения осложнений в послеоперационном периоде.

Степень разработанности темы исследования. Для устранения ДКЧ метод НКР является одним из наиболее часто используемых методов в хирургической стоматологии. Для создания стабильного остеогенного пространства и фибринового сгустка в качестве каркаса широко применяются ГМ, размер и консистенция гранул которых позволяют заполнять внутренние полости дефектов кости сложной геометрической формы по сравнению с трансплантатами в виде блока. До настоящего времени изучены физико-химические свойства отдельных гранул ГМ. Однако отсутствуют данные о поведении в целом всей фракции ГМ в составе трансплантата в послеоперационном периоде в реципиентном ложе.

Необходимо разработать новые способы изучения прогностических показателей, характеризующих изменения физических свойств ГМ в реципиентном ложе, и экстраполировать полученные данные в программный продукт 3D - планирования устранения дефектов кости альвеолярного отростка верхней челюсти. Это позволит снизить осложнения в виде неконтролируемого уменьшения запланированного объёма трансплантата в послеоперационном периоде при устранении ДКЧ гранулированными костнопластическими материалами в составе комбинированного трансплантата.

Цель исследования. Повысить эффективность лечения пациентов с дефектами кости альвеолярного отростка верхней челюсти на основе разработки и клинического использования комбинированного трансплантата.

Задачи исследования

1. Разработать состав и обосновать метод подготовки компонентов комбинированного трансплантата для использования при устранении дефектов кости альвеолярного отростка верхней челюсти.
2. Разработать способ определения требуемого объёма комбинированного трансплантата для размещения в дефекте кости альвеолярного отростка верхней челюсти с учётом динамики изменения физических свойств его компонентов в послеоперационном периоде.
3. Для предотвращения неконтролируемого изменения объёма комбинированного трансплантата в послеоперационном периоде разработать способ укладки и стабилизации комбинированного трансплантата в дефекте кости альвеолярного отростка верхней челюсти.
4. Провести анализ экспериментальных и клинических данных об использовании комбинированного трансплантата.

Научная новизна исследования

➤ Впервые разработана теоретическая модель и введены показатели коэффициента естественного уплотнения (K_y) и адсорбционной ёмкости (АЁ), характеризующие динамику изменения физических свойств фракции гранулированного костнопластического материала в послеоперационном периоде (Патент на изобретение 2754190 С1).

➤ Впервые выявлено, что повышение адсорбционной ёмкости фракции гранулированного костнопластического материала на 32% оптимизирует дренажные свойства комбинированного трансплантата, а показатель коэффициента естественного уплотнения (K_y) позволяет прогнозировать процесс конгломерации сыпучей гранулированной фракции в стабильный конгломерат в пределах 1,17.

➤ В условиях экспериментальной модели теоретически обоснованы условия оптимизации процесса биотрансформации и биодеградации фракции гранулированного костнопластического материала, повышающие площадь свободных поверхностей фракции на 61,67%, что оптимизирует размещение факторов роста кости и активизирует дистантный остеогенез в теле комбинированного трансплантата в послеоперационном периоде (Патент на изобретение 2758570 С1).

➤ На основании морфологического анализа мягкотканого окружения, выстилающего дефект кости альвеолярного отростка верхней челюсти, определён его тканевой состав и выявлена доминирующая роль эпителиально-соединительнотканного комплекса в снижении репаративных возможностей элементов кости.

Теоретическая и практическая значимость работы

- Предлагаемый нами способ подготовки фракции гранулированного костнопластического материала повышает чистоту поверхностей гранул и сквозных пор, увеличивает объём пространств, доступных для факторов роста кости, что в целом позволяет оптимизировать адсорбционные и дренажные свойства комбинированного трансплантата на 32%.
- Разработанная нами программа прогностического расчёта требуемого объёма фракции гранулированного костнопластического материала позволяет проектировать скульптуру комбинированного трансплантата с учётом динамики изменения физических показателей фракции гранулированного костнопластического материала в послеоперационном периоде и в 95 % клинических случаев сохранить объём скульптуры трансплантата в проектных границах.
- Использование разработанного нами способа укладки и стабилизации гранулированного костнопластического материала в реципиентном ложе, позволяет оптимизировать биотрансформацию и биодеградацию компонентов комбинированного трансплантата и снизить вероятность возникновения осложнений в виде неконтролируемого уменьшения запланированного объёма скульптуры трансплантата в послеоперационном периоде (Патент на изобретение 2766977 С1).
- Использование разработанной нами теоретической модели для изучения изменения физических свойств гранулированных костнопластических материалов позволяет внедрить её использование для обучения студентов, ординаторов, аспирантов и врачей навыкам применения метода направленной костной регенерации при устранении дефектов кости альвеолярного отростка верхней челюсти.

Методология и методы исследования. Основой диссертационной работы является методология системного подхода. Разработан дизайн исследования для решения задач диссертации. В клинической части исследования была проведена выборка из 91 пациента с ДКЧ. В основную группу вошли 37 пациентов, которым устранение ДКЧ проводили методом НКР с использованием разработанного нами комбинированного трансплантата. В группе сравнения 54 пациентам устранение ДКЧ проводили методом НКР с использованием ГМ Cerabone (Botiss biomaterials GmbH, Германия, номер регистрационного удостоверения ФСЗ 2011/09299).

Экспериментальное исследование *in vitro* трёх фракций ГМ Bio-Oss® 0,25-1 мм (Geistlich, Швейцария), Cerabone® 0,5-1 мм (Botiss biomaterials GmbH, Германия) и Xenograft Collagen® 0,25-1 мм (BioOST, Россия) проводили методами дегазации и экстракции пыли, сканирующей электронной микроскопии. Экспериментальное исследование *in vivo* выполнено на 54 лабораторных крысах Wistar. Для устранения дефектов кости челюсти животным использовали ксеногенные ГМ: Bio-Oss (Geistlich, Швейцария), Cerabone (Botiss biomaterials GmbH, Германия), Xenograft Collagen (BioOST, Россия). В основной группе дефект кости заполняли ГМ, подготовленными по разработанному нами способу дегазации и экстракции пыли. В группе сравнения дефект кости заполняли ГМ без подготовки. Для морфологического анализа результатов был выбран метод световой микроскопии. Проведен статистический анализ полученных данных.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Применение комбинированного трансплантата для устранения дефектов кости альвеолярного отростка верхней челюсти позволяет снизить риск осложнений в послеоперационном периоде в 91% клинических случаев.
2. Определение требуемого объема комбинированного трансплантата, размещаемого в дефекте кости альвеолярного отростка верхней челюсти, необходимо проводить с учетом динамики изменения физических свойств его компонентов в послеоперационном периоде.
3. Предварительная подготовка и размещение компонентов комбинированного трансплантата в реципиентное ложе нашим способом повышают на 32% адсорбционную ёмкость комбинированного трансплантата, оптимизируют процесс размещения факторов роста кости в теле комбинированного трансплантата и предотвращают неконтролируемое изменение реконструкции в послеоперационном периоде.

Степень достоверности результатов проведенных исследований. Достаточное количество клинических и экспериментальных наблюдений в работе, применение современных методов исследований, проведенных на сертифицированном оборудовании, наличие полной первичной документации, использование адекватных методов статистики и лицензионных статистических компьютерных программ определяют достоверность полученных результатов.

Апробация результатов. Актуальность и научная новизна выбранной темы кандидатской диссертации обсуждена и одобрена на межкафедральном заседании института стоматологии Самарского государственного медицинского университета протокол № 6 от 25.04.2024 г. Основные результаты диссертационного исследования были доложены и обсуждены на международных и российских научных конференциях: Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Аспирантские чтения – 2021: молодые ученые - медицине» (13 октября 2021, г. Самара, Россия); Всероссийская научно - практическая конференция с международным участием «Аспирантские чтения – 2022: молодые ученые – медицине. Технологическое предпринимательство как будущее медицины» (23 ноября 2022, Г. Самара, Россия); IX Международного молодежного медицинского конгресса, посвященного 125-летию юбилею ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова «Санкт-Петербургские научные чтения» (7-9 декабря 2022, г. Санкт-Петербург, Россия); 20th International Congress of Medical Sciences, ICMS 2022. International Congress. (12-15 May 2022, Sofia, Bulgaria).

Диссертационное исследование было выполнено за счет средств гранта от Фонда содействия инновациям в рамках программы «Умник» (Договор 15586ГУ/2020 от 06.07.2020 в размере 500 тысяч рублей), «Студенческий стартап» (Договор 680ГССС15-L/81123 от 28.11.2022 в размере 1 миллион рублей) и Губернского гранта в области науки и техники (Распоряжение Губернатора Самарской области от 13.07.2022 № 153-р в размере 100 тысяч рублей).

Внедрение результатов исследования. Предложенные в данном исследовании разработки внедрены в лечебную работу кафедры челюстно-лицевой хирургии и стоматологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Клиник «Самарский государственный медицинский университет», в лечебную работу ООО «Медлайн Компани» и ООО «Аполлония». Результаты работы используют в учебном процессе на кафедре челюстно-лицевой хирургии и стоматологии ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России. Результаты работы внедрены в научную, педагогическую и

лечебную работу кафедры хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии Частного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский медико-социальный институт», кафедры челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего образования «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации.

Личный вклад автора. Автор установил цель и определил задачи исследования, провел подробный анализ российских и зарубежных современных научных литературных данных согласно основной теме. Автором было проведено обследование 91 пациента с дефектами кости альвеолярного отростка верхней челюсти, проанализированы данные специальных методов исследований. Автор выполнил лабораторные исследования по изучению динамики изменений физических свойств гранулированных костнопластических материалов, участвовал в организации и выполнении экспериментальных исследований на лабораторных животных Wistar. Диссертант непосредственно участвовал в хирургических вмешательствах, послеоперационном лечении пациентов. Автор провел оценку данных компьютерной томографии, выполнил статистическую обработку полученных результатов, участвовал в их интерпретации, написал тезисы научных работ, научные статьи, заявки на выдачу патентов на изобретения.

Связь темы диссертации с планом основных научно-исследовательских работ университета. Исследование выполнено по плану научно-исследовательских работ ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России в соответствии с комплексной темой «Этиология, патогенез, эпидемиология, особенности клинического течения стоматологических заболеваний. Профилактика, диагностика, разработка методов лечения и реабилитации». Номер государственной темы №121051700039-5 от 17.05.2021.

Соответствие паспорту специальности. Диссертационное исследование соответствует паспорту научной специальности 3.1.7. Стоматология; п.п. 3 (Изучение проблем хирургической стоматологии с разработкой методов диагностики и лечения заболеваний челюстно-лицевой области), п.п. 4 (Изучение этиологии и патогенеза врожденных и приобретенных аномалий развития, дефектов и деформаций челюстно-лицевой области).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 22 научные работы, 2 работы в изданиях, входящих в перечень научных журналов, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации, 3 патента РФ на изобретения; 1 свидетельство о регистрации программы для ЭВМ.

Структура и объем диссертации. Диссертационная работа представлена на 159 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, 4 глав собственных наблюдений, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, который включает 187 литературных источников, из них 69 отечественных авторов и 118 зарубежных. Диссертация иллюстрирована 16 таблицами и 54 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

На клиническом этапе исследования пациентов с ДКЧ в период с 2019–2023 годы наблюдали 177 пациентов с дефектами кости челюстей в пределах зубного ряда, курация

которых проходила согласно дизайну клинического этапа исследования (Рисунок 1). Обследовано: мужчин - 71 (40,1%), и женщин – 106 (59,9%). В соответствии с целью исследования сформирована общая группа пациентов (n 91), которым для восстановления целостности зубного ряда несъёмными ортопедическими конструкциями, наряду с операцией дентальной имплантации, требовалось восстановление объёма кости альвеолярного отростка верхней челюсти методом НКР. Общую группу разделили на две клинические группы - основную группу (n 37) и группу сравнения (n 54). В основной группе устранение ДКЧ проводили методом НКР с использованием разработанного нами комбинированного трансплантата. В группе сравнения устранение ДКЧ проводили методом НКР по общепринятому способу. Для выполнения операции НКР в обеих группах использовали ГМ Cerabone (Botiss biomaterials GmbH, Германия, номер регистрационного удостоверения ФСЗ 2011/09299).

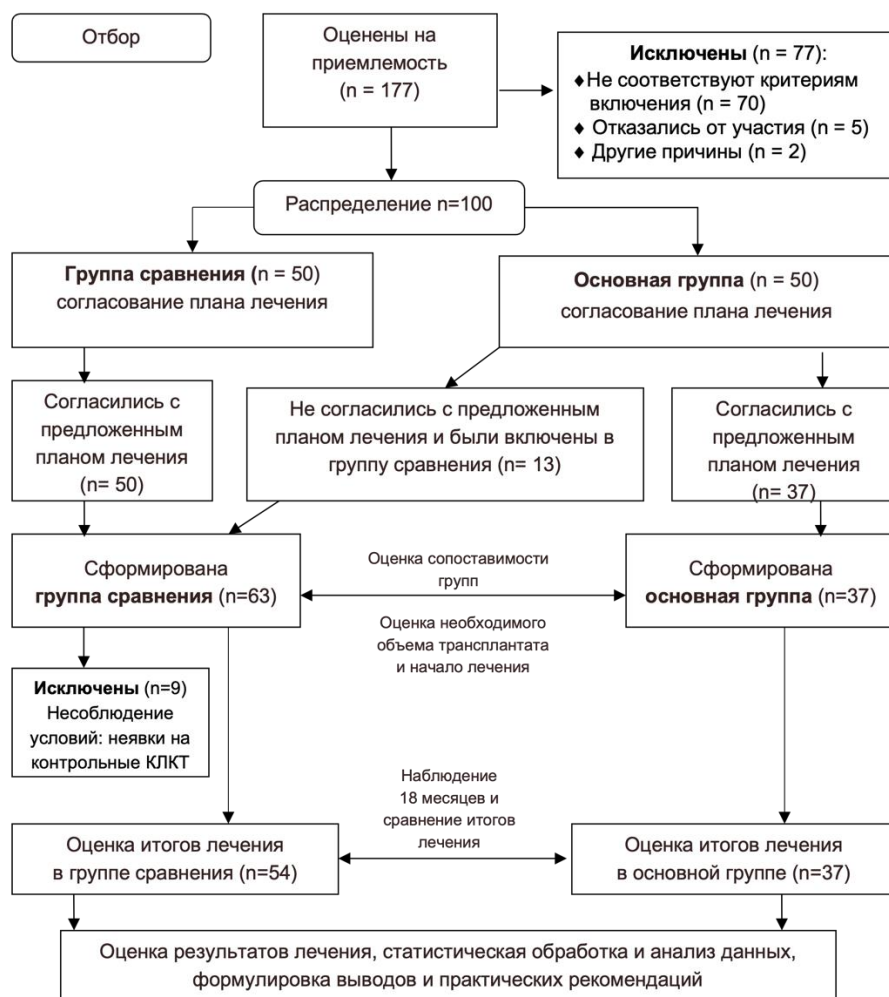


Рисунок 1 – Дизайн клинического этапа исследования пациентов с дефектами кости альвеолярного отростка верхней челюсти

Все пациенты, включённые в исследование, подписали добровольное информированное согласие на проведение устранения ДКЧ методом НКР с использованием комбинированного трансплантата и общепринятым способом. Клиническое исследование было проведено в

соответствии с Хельсинкским соглашением об исследованиях на людях, а план исследования был одобрен комитетом по биоэтике при Самарском государственном медицинском университете (Разрешение Комитета по биоэтике при СамГМУ из протокола № 235 от 29.01.2021).

Критерии включения пациентов в клинический этап исследования:

- 1) приобретённые ДКЧ, сформировавшиеся в результате одонтогенных воспалительных заболеваний;
- 2) наличие письменного согласия пациента с планом лечения в течение всего периода наблюдения;
- 3) пациенты обоего пола в возрасте от 18 до 79 лет;
- 4) размер дефекта от 0,5 см³ до 2,5 см³.

Критерии не включения в клинический этап исследования:

- 1) дефекты кости альвеолярной части нижней челюсти;
- 2) врожденные дефекты кости челюстей;
- 3) дефекты кости челюстей, сформированные злокачественным новообразованием;
- 4) дефекты кости челюстей, сформировавшиеся в результате заболевания пародонта;
- 5) дефекты кости челюстей, сформировавшиеся вокруг ранее установленных дентальных имплантатов;
- б) несогласие пациента на участие в исследовании.

Диагностическое исследование ДКЧ и анализ динамики биотрансформации трансплантата в обеих группах осуществляли начиная с предварительного клинического осмотра и промера области интереса в полости рта с использованием данных, полученных методом конусно-лучевой компьютерной томографии (КЛКТ) верхней челюсти. КЛКТ верхней челюсти проводили пациентам обеих групп с периодичностью, установленной дизайном исследования: до операции НКР и после - через 14 дней, 6, 12 и 18 месяцев. На этапе планирования устранения ДКЧ диагностику и расчёт объёма дефекта кости проводили в программном комплексе «DentDir» (свидетельство РФ о регистрации программы для ЭВМ № 2021666327). 3D-планирование скульптуры комбинированного трансплантата и раскрой лекала изолирующей мембраны осуществляли в программном комплексе «DentDir».

Дизайн экспериментального этапа исследования представлен на Рисунке 2. На первом этапе исследования в институте экспериментальной медицины и биотехнологий (ИЭМБ) ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России (директор – д.м.н., профессор Л.Т. Волова) и на кафедре химии «Самарского университета» (доцент кафедры химии, к.х.н. В.И. Платонов) с целью разработки комбинированного трансплантата в условиях *in vitro* были изучены особенности динамики изменений физических свойств трёх фракций ГМ: Bio-Oss® 0,25–1 мм (Geistlich, Швейцария), Cerabone® 0,5-1 мм (Botiss biomaterials GmbH, Германия) и Xenograft Collagen® 0,25-1 мм (BioOST, Россия). Для обоснования способов подготовки и использования в клинической практике трансплантатов, содержащих фракцию ГМ, мы использовали разработанную нами теоретическую модель для изучения в условиях *in vitro* динамики изменения физических свойств ГМ, сопоставимых с условиями *in vitro*. Проведена оценка цитотоксичности и жизнеспособности мезенхимальных стромальных клеток (МСК) человека к размещению на фракции ГМ после подготовки к исследованию разработанным нами способом дегазации и экстракции пыли (Патент на изобретение 2758570 С1). Протокол исследования был одобрен комитетом по биоэтике при Самарском государственном медицинском университете

(Разрешение Комитета по биоэтике при ФГБОУ ВО «СамГМУ» Минздрава России из протокола № 235 от 29.09.2021).

На втором этапе для апробации полученных результатов *in vitro* выполнено экспериментальное исследование *in vivo* на 54 лабораторных крысах Wistar. При выполнении оперативных вмешательств на животных, а также их содержании в виварии ИЭМБ ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России (директор – д.м.н., профессор Л.Т. Волова). План исследования на животных был рассмотрен и одобрен комитетом по биоэтике (разрешение Комитета по биоэтике при СамГМУ из протокола № 235 от 29.01.2021).

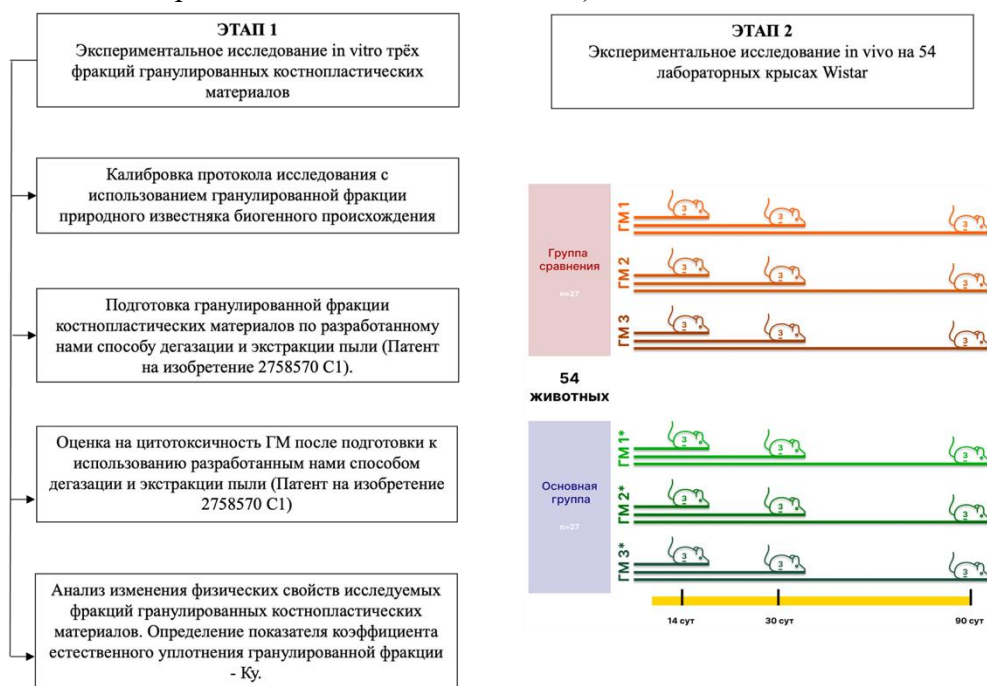


Рисунок 2 – Дизайн экспериментального этапа исследования

Животных случайным образом разделили на две группы. В группе сравнения и основной группе использовали ГМ: Bio-Oss (Geistlich, Швейцария) – ГМ 1, Cerabone (Botiss biomaterials GmbH, Германия) – ГМ 2, Xenograft Collagen (BioOST, Россия) – ГМ 3. В группе сравнения дефект кости заполнен ГМ 1, ГМ 2, ГМ 3 без подготовки. В основной группе дефект кости заполнен ГМ, подготовленный по методу дегазации и экстракции пыли (ГМ1*, ГМ2*, ГМ3*). По истечении 14, 30 и 90 дней животных выводили из эксперимента для проведения гистологического анализа области дефекта кости.

Статистический анализ данных проведен на персональном компьютере Intel® Core (TM) i7 CPU в среде Windows 10 с использованием программы Microsoft Office Excel 2013, статистического пакета IBM SPSS Statistics 25 PS IMAGO 5.0, лицензия No 5725-A54. В экспериментальной части *in vitro* описательные статистики представлены средним и стандартным отклонением – М (SD). Для моделирования скорости дегазации применяли нелинейную регрессию: 4-параметрическую логистическую кривую. Оценку качества моделирования проводили по коэффициенту детерминации, статзначимости уравнения в целом и отдельных его предикторов. В экспериментальной части *in vivo* описательные статистики представлены средним и стандартным отклонением – М (SD). При сопоставлении группы сравнения и основной группы использовали критерий t Стьюдента. При всех видах анализа

результаты считали статистически значимыми при $p < 0,05$. В клинической части исследования описательные статистики представлены средним и стандартным отклонением – $M (SD)$. Проверка нормальности распределения выполнялась по критерию Шапиро-Уилка, а также проводилась визуальная оценка гистограмм распределения, анализировали показатели асимметрии и эксцесса. Сравнения независимых групп – основной и группы сравнения – выполнялись по критерию Манна-Уитни и критерию Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Проведён анализ результатов наблюдения 91 клинического случая и данных экспериментального исследования с целью обоснования использования в клинической практике комбинированного трансплантата для устранения ДКЧ. Из прошедших отбор пациентов сформировали две клинические группы: группа сравнения ($n = 54$) и основная группа ($n = 37$).

Топографо-анатомический анализ дефектов кости верхней челюсти и морфологическая оценка мягкотканых компонентов, выстилающих дефект кости

Топографо-анатомический анализ дефектов кости изучаемой локализации позволил выявить особенности влияния мягкотканого окружения на репаративные возможности кости и динамику патогенеза заболевания. При микроскопическом исследовании гистологических срезов, полученных из области дефекта кости, визуализируется многослойный плоский неороговевающий эпителий и расположенные под ним участки соединительной ткани. Отмечается пролиферация эпителия и его продвижение в полость дефекта по поверхности кости. Выявлены участки плотного соединения эпителия и соединительной ткани с костью с вращением их в крупные костные каналы (Рисунок 3). Массивное продвижение эпителия подавляет продукцию факторов роста кости, нарушаются молекулярно-клеточные механизмы и межтканевые взаимодействия. Эпителиально-соединительнотканый комплекс выстилает костную поверхность дефекта замещая надкостницу. Это приводит к блокированию репаративного остеогенеза в области дефекта кости.

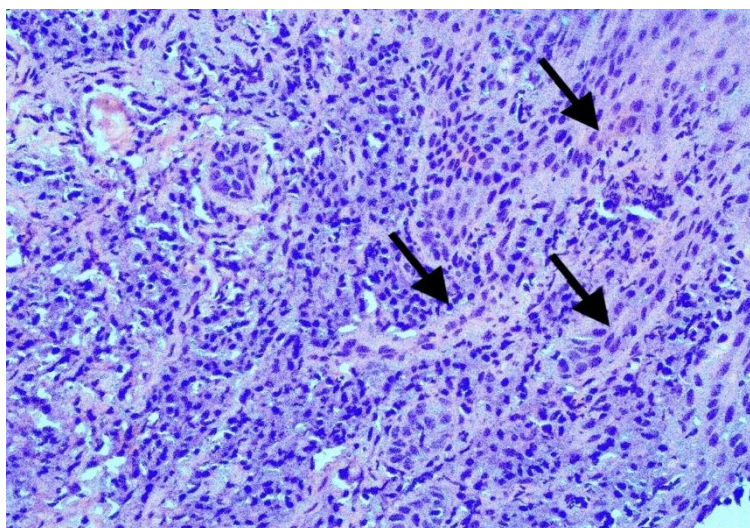


Рисунок 3 – Мякотканый фрагмент из области дефекта кости. Стрелками указано вращение эпителия в подлежащую ткань. Окраска гематоксилин-эозин ($\times 200$)

Клиническое обоснование разработки и использования комбинированного трансплантата для устранения дефектов кости верхней челюсти

С целью сохранения в проектных границах объёма имплантированного трансплантата нами разработана пропись комбинированного трансплантата, использование которого позволяет в 95 % клинических случаев сохранить в проектных границах объём скульптуры трансплантата и снизить вероятность возникновения осложнений в послеоперационном периоде. Состав комбинированного трансплантата включает 4 компонента. Количественное содержание компонентов в процентах от объёма комбинированного трансплантата составляет: ГМ (Компонент 1 – 65%); фибрин, обогащённый тромбоцитами (Компонент 2 - 20%); аутологичный клеточный пул стромально-васкулярной фракции (Компонент 3 - 10%), коллагеновая изолирующая мембрана (Компонент 4 - 5%).

На этапе планирования устранения ДКЧ диагностику и расчёт объёма дефекта кости проводили в программном комплексе «DentDir» (свидетельство РФ о регистрации программы для ЭВМ № 2021666327). 3D-планирование скульптуры комбинированного трансплантата и раскрой лекала изолирующей мембраны осуществляли в программном комплексе «DentDir». В основной группе расчёт требуемого объёма комбинированного трансплантата проводили по границам запланированной 3D-скульптуры трансплантата в программном комплексе «DentDir» с учётом коэффициента естественного уплотнения ГМ по разработанному нами способу (Патент на изобретение 2754190 С1) (Рисунок 4). В группе сравнения требуемый объём ГМ определяли в программном комплексе «DentDir» по фактическим границам дефекта кости без учёта коэффициента естественного уплотнения ГМ и принимали его как равный объёму дефекта кости.

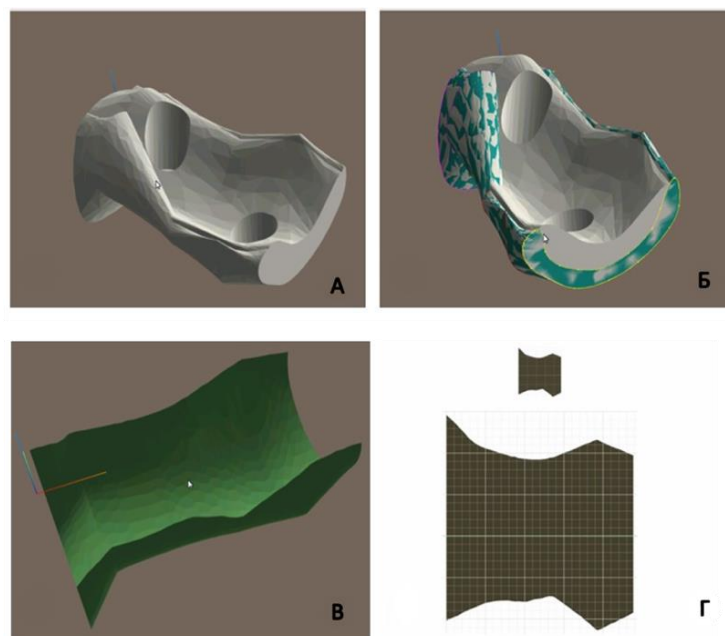


Рисунок 4 – Планирование скульптуры комбинированного трансплантата в программном комплексе «DentDir»: А – 3D модель комбинированного трансплантата в границах проектируемой области; Б – 3D модель комбинированного трансплантата в границах проектируемой области с учётом K_u гранулированного костнопластического материала; В – 3D модель проектируемой мембраны; Г – изготовленное лекало изолирующей мембраны

Пациентам группы сравнения на хирургическом этапе была проведена дентальная имплантация с одномоментным устранением ДКЧ методом НКР путём свободной укладки ГМ в реципиентное ложе в пределах запланированных границ рельефа дефекта кости. Трансплантат укрывали резорбируемой коллагеновой мембраной, которую фиксировали наружно внутренним швом из нерассасывающейся мононити. Раскрой мембраны проводили в границах ДКЧ. Поверх мембраны укладывали и ушивали наглухо в три этажа иммобилизованный слизисто-надкостничный лоскут.

Пациентам основной группы устранение ДКЧ проводили комбинированным трансплантатом по разработанному нами способу укладки и способа фиксации комбинированного трансплантата в реципиентном ложе (Патент на изобретение 2766977 С1). На хирургическом этапе была проведена дентальная имплантация с одномоментным устранением ДКЧ методом НКР в пределах запланированных границ рельефа изготовленным комбинированным трансплантатом (Рисунки 5,6).

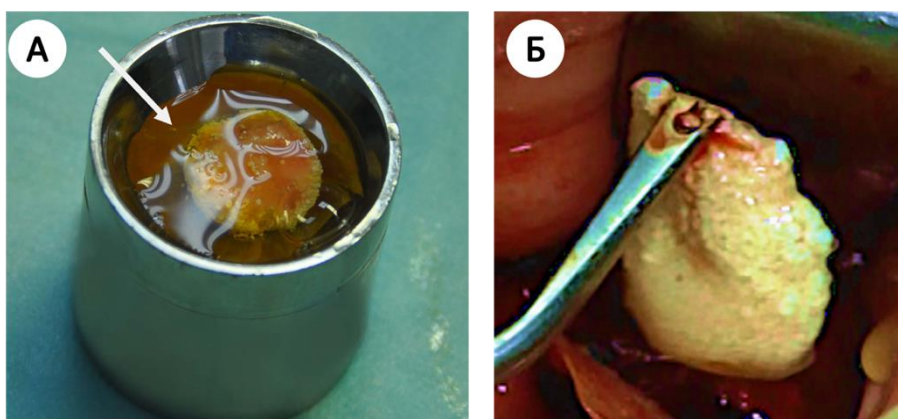


Рисунок 5 – Изготовленный комбинированный трансплантат, требуемый объём которого рассчитан нашим способом: А – комбинированный трансплантат погружён в аутологичную сыворотку крови (указано стрелкой); Б – комбинированный трансплантат, вносимый в дефект кости альвеолярного отростка верхней челюсти

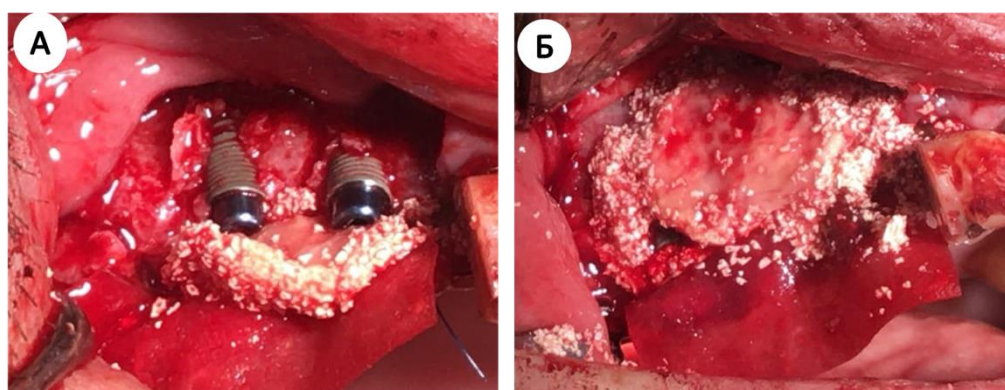


Рисунок 6 – Этапы оперативного вмешательства в основной группе: А-Б – горизонтальная и вертикальная аугментация КДЧ рассчитанным комбинированным трансплантатом

Динамическое наблюдение пациента, согласно графику контрольных осмотров, на контрольных томограммах показало хорошую стабильность комбинированного трансплантата через 6 месяцев после завершения лечения (Рисунок 7) в основной группе. ДКЧ устранён достаточным объёмом материала в запланированных границах реконструкции. Границы каркаса расположены на уровне дентального имплантата. Комбинированный трансплантат хорошо интегрирован с подлежащей костью.

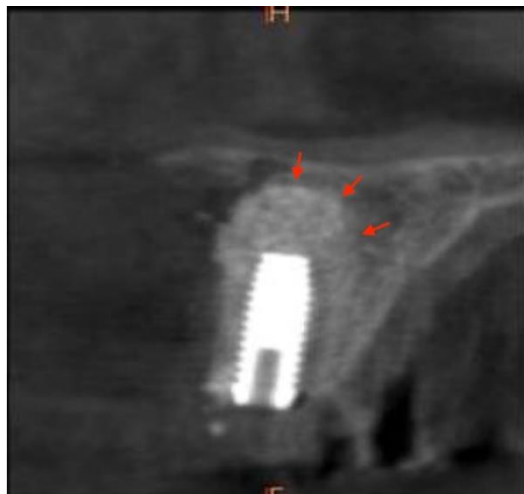


Рисунок 7 – КЛКТ верхней челюсти в основной группе пациентки Ш. (история болезни № 2915): через 6 месяцев после установки имплантата и устранения дефекта кости с применением комбинированного трансплантата. Границы (указано стрелками) комбинированного трансплантата плавно переходят в подлежащую кость. Визуализируется хорошая биоинтеграция трансплантата с тканями реципиентного ложа и стабильный объём реконструкции.

На этапе изготовления комбинированного трансплантата ГМ подготавливали по разработанному нами способу дегазации и экстракции пыли, который реализуется в две стадии (Патент на изобретение 2758570 С1).

Микроструктурный анализ фракций ГМ до и после подготовки к использованию нашим способом

По результатам СЭМ нами выявлено на поверхностях гранул наличие пыли, которая образуется на этапах производственного цикла. На этапах производственного цикла в каналах ГМ создаются препятствия из пыли и воздушных пробок. Эта физическая причина приводит к подавлению миграции факторов роста кости и продвижению внутрь фракции ГМ сосудов и волокнистых структур из реципиентного ложа и мягкотканого окружения. На СЭМ после проведения дегазации и удаления производственной пыли на наружных и внутренних поверхностях гранул, в порах и устьях каналов сквозных пор произошло уменьшение содержания крупнодисперсной и мелкодисперсной пыли. Очищенные поры и каналы сквозных пор повысили адсорбционную ёмкость трех исследуемых фракций ГМ Xenograft Collagen, Cerabone, Bio-OSS увеличилась на 50%; 28% и 17% соответственно. Адсорбционная ёмкость фракции ГМ — это показатель способности фракции ГМ размещать максимально возможное количество факторов роста кости на свободных поверхностях гранул, во внутренних

пространствах пор и в межгранулярных пространствах. Таким образом, предварительная подготовка разработанным нами методом дегазации и экстракции пыли повышает адсорбционную ёмкость фракции ГМ на 32%, что оптимизирует дренажные свойства комбинированного трансплантата.

- Исследование показателей жизнеспособности МСК человека в культуральной среде *in vitro* показало, что подготовленная к использованию фракция ГМ, разработанным нами способом дегазации и экстракции пыли (группа 2) не оказывает токсического воздействия на жизнеспособность клеточной культуры МСК человека и составила, в среднем, 94,6%, что сопоставимо с группой 1, где фракция ГМ была интактная, и жизнеспособность клеток, в среднем, составила 94,4%. Количество снятых клеток в группах 1 и 2 составили, в среднем, 3,44 и 3,52 млн, что не имеет значительных расхождений, и группы 1 и 2 сопоставимы между собой и группой 3 (Рисунок 8).

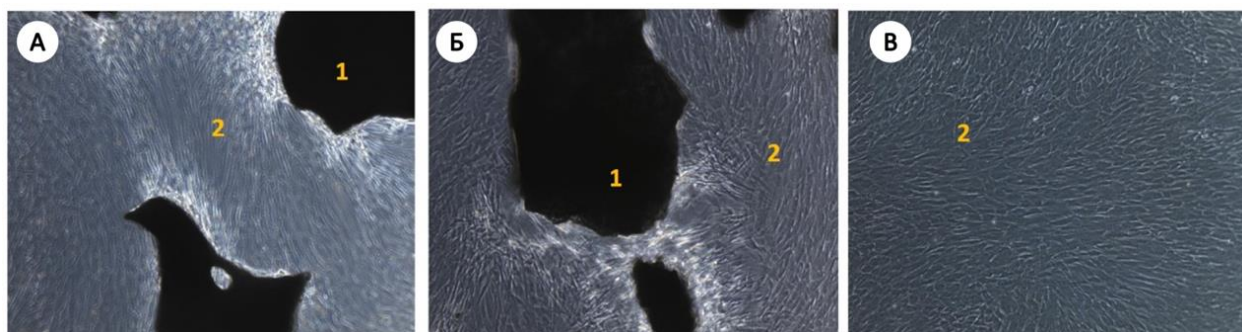


Рисунок 8 – Мезенхимально-стромальные клетки человека, размещённые на ГМ на культуральной среде *in vitro*: А – ГМ без подготовки по методу дегазации и экстракции пыли, группа 1; Б – ГМ, подготовленный по методу дегазации и экстракции пыли, группа 2; В – контроль – группа 3; 1 – ГМ, 2 – культивируемые МСК человека

Таким образом, подготовленная к использованию фракция ГМ, разработанным нами методом дегазации и экстракции пыли, не оказывает токсического воздействия на рост и жизнеспособность клеточной культуры МСК человека. Мы не выявили цитотоксического влияния на МСК человека, размещённые на фракции ГМ и культивируемые *in vitro*.

Теоретическое обоснование использования оценочного инструментария при 3D-моделировании скульптуры комбинированного трансплантата

Нами разработан и предложен к использованию оценочный инструментарий, позволяющий проводить прогностический анализ динамики изменения физических свойств ГМ в биологической среде с экстраполяцией полученных данных на условия *in vivo*. Проведена характеристика процесса конгломерации гранул фракции известняка и трёх ГМ *in vitro* (Таблица 1). Проведён анализ влияния динамики изменения физических свойств фракции ГМ на устойчивость объёма трансплантата. Для этого определили и рассчитали оценочные показатели, позволяющие осуществлять прогностическую характеристику динамики изменения физических свойств фракции ГМ в реципиентном ложе.

Таблица 1 – K_y фракции ГМ и описательная статистика в виде средних и стандартных отклонений – $M (SD)$

ГМ	K_y
ИЗ	1,27 (0,02)
Cerabone	1,25 (0,01)
Xenograft Collagen	1,24 (0,01)
Bio-OSS	1,02 (0,02)

Эти данные отражают совокупную динамику поведения фракции ГМ в трансплантате после размещения в реципиентном ложе. K_y фракции ГМ — это прогностический показатель, отражающий динамику изменения физических свойств фракции ГМ в реципиентном ложе. Таким образом, ключевым показателем является коэффициент естественного уплотнения фракции ГМ, который позволяет прогнозировать процесс конгломерации сыпучей гранулированной фракции в стабильный конгломерат в пределах 1,17.

Морфологический анализ подготовленной методом дегазации и экстракции пыли фракции ГМ в эксперименте

По результатам морфологического анализа через 14 суток в группе сравнения и основной группе после операции на гистологических препаратах в области дефекта визуализировали гранулы костнопластического материала, окруженные рыхлой неоформленной соединительной тканью регенераторного типа. В основной группе наблюдали более высокое представительство сосудов микроциркуляторного русла (15,11 (2,20)) по сравнению с группой сравнения (6,44 (1,59)) (Рисунок 9). Аналогичная ситуация наблюдалась и при сравнении полученных данных в динамике на 30 сутки послеоперационного периода. Таким образом, по результатам гистоморфометрии во вновь образованной соединительной ткани количество сосудов микроциркуляторного русла в 2,31 раза больше в основной группе в отличие от группы сравнения.

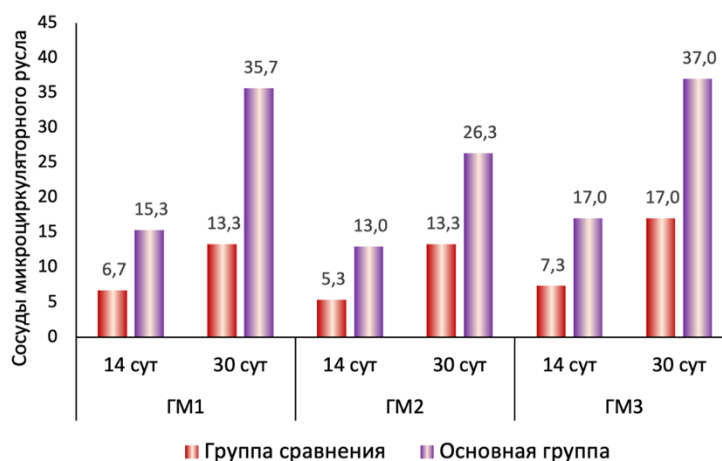


Рисунок 9 – Сосуды микроциркуляторного русла при использовании исследуемых гранулированных костнопластических материалов в сроки наблюдения 14 дней и 30 суток

На гистологических препаратах на 30 сутки в группе сравнения визуализировали различные по размеру гранулы, окруженные рыхлой неоформленной соединительной тканью с

большим содержанием сосудов микроциркуляторного русла, по сравнению с 14 сутками. Поверхность самих гранул с признаками остеокластической резорбции. В группе сравнения и основной группе площадь регенерата в период с 14 суток по 30 сутки увеличилась, в среднем, на 3,83% и 5,67% соответственно. На 30 сутки мы не выявили статистически значимых отличий в приросте регенерата в изучаемых группах. Однако в основной группе гранулы костнопластических материалов окружены более плотной неоформленной соединительной тканью.

Клинико-статистическая характеристика результатов применения комбинированного трансплантата в клинической практике

Проведено проспективное когортное исследование пациентов с ДКЧ одонтогенной этиологии. Проведён анализ результатов наблюдения 91 клинического случая и данных экспериментального исследования с целью обоснования использования в клинической практике комбинированного трансплантата для устранения ДКЧ.

Распределение пациентов основной группы и группы сравнения осуществлялось в соответствии с дизайном исследования и по объёму требуемого объёма ГМ Cerabone (Botiss biomaterials GmbH, Германия, номер регистрационного удостоверения ФСЗ 2011/09299). Расчёт требуемого объёма ГМ для устранения дефекта кости и динамику его изменения в послеоперационном периоде осуществляли нашим способом (свидетельство РФ о регистрации программы для ЭВМ № 2021666327). Затем в программном комплексе «DentDir» проводили сравнительную оценку изменения запланированного объёма трансплантата с его фактическим объёмом, просчитанным в послеоперационном периоде в согласованные сроки наблюдения. По итогам динамического наблюдения дана оценка статистической значимости межгрупповых и внутригрупповых отличий.

При использовании 0,5 мл ГМ в различные сроки после операции среди пациентов изучаемых групп наблюдались статистически значимые отличия, начиная с 14 суток послеоперационного периода. В основной группе ни статистически, ни клинически значимой потери объёма костнопластического материала не происходило.

При использовании 1,0 мл ГМ в основной группе, несмотря на наличие незначительного снижения объёма трансплантата и регенерата через 1,5 года наблюдений, клинически значимой потери не наблюдалось. По итоговым значениям уменьшение объёма в группе сравнения составило 14,19 (3,30) %, а в основной группе лишь 1,42 (0,82) % ($p < 0,001$) (Рисунок 10).

При использовании 1,5 мл ГМ в основной группе, снижения объёма трансплантата и регенерата во всех контрольных точках наблюдения (через 14 суток, через 6, 12, 18 месяцев) характеризовалось статистически значимо лучшими результатами в основной группе по сравнению с группой сравнения ($p=0,024$ во все периоды наблюдения). К окончанию наблюдения снижение объёма трансплантата статистически значимо отличалось и составила в группе сравнения 16,29 (1,40) %, а в основной 0,85 (0,24) % ($p=0,024$), что свидетельствовало об эффективности применения способа укладки и стабилизации гранулированного костнопластического материала в реципиентном ложе (Патент на изобретение 2766977 С1).

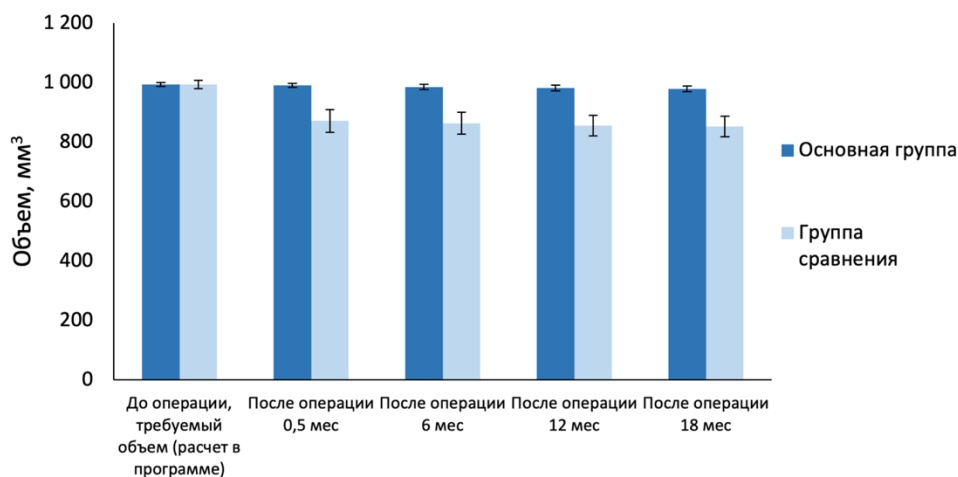


Рисунок 10 — Динамика изменения объема трансплантата и регенерата в изучаемых группах при требуемом объеме ГМ до 1 мл: средние значения и стандартные отклонения

При использовании 2,0 мл гранулированного костнопластического материала в изучаемые сроки после операции в группе сравнения наблюдалось снижение объема трансплантата и к 18 месяцам составило 14,76%, а в основной группе лишь 0,62 (0,30) % со значением $p=0,109$.

Таким образом, данные топографо-анатомического анализа дефектов кости и морфологическая оценка мягкотканого окружения выявили значительное снижение репаративных возможностей костной ткани, что является обоснованием для разработки комбинированного трансплантата для устранения дефектов кости методом НКР. Использование разработанного нами комбинированного трансплантата позволяет восстановить объем кости, оптимизировать периферический и дистантный остеогенез в трансплантате, осуществлять 3D-проектирование скульптуры трансплантата в программном комплексе с учётом K_y используемого ГМ. Использование оценочного инструментария в прогностическом расчёте 3D-скульптуры комбинированного трансплантата является одним из условий, позволяющих компенсировать эффект неконтролируемого снижения объёма трансплантата в реципиентном ложе и предотвратить риск возникновения осложнений. Таким образом, лечение пациентов основной группы с ДКЧ с использованием разработанного комбинированного трансплантата с применением нами способов: определения требуемого объёма трансплантата; подготовки трансплантата; укладки и стабилизации трансплантата в реципиентном ложе, позволяет предотвратить неконтролируемое изменение объёма трансплантата в послеоперационном периоде, демонстрирует лучший клинический результат, снижает риск возникновения осложнений и позволяет повысить качество жизни пациента.

ВЫВОДЫ

1. В патогенезе формирования дефектов кости альвеолярного отростка верхней челюсти эпителиально-соединительнотканый комплекс, выстилающий дефект кости, оказывает доминирующее влияние на элементы подлежащей кости и подавляет размещение факторов роста кости, что является причиной нарушения репаративного остеогенеза в области дефекта, устранение которого возможно только с использованием метода направленной костной регенерации.

2. Подготовка к использованию нашим способом фракции гранулированного костнопластического материала не оказывает на него цитотоксического воздействия, позволяет оптимизировать дренажные свойства комбинированного трансплантата на 32% и повысить площадь свободных поверхностей фракции на 61,67%, доступных для размещения факторов роста кости.

3. Проектирование скульптуры комбинированного трансплантата необходимо проводить с учётом динамики изменения физических показателей фракции гранулированного костнопластического материала в послеоперационном периоде, что в 95 % клинических случаев позволяет сохранить в проектных границах объём скульптуры трансплантата и снизить вероятность возникновения осложнений.

4. Использование разработанного нами состава комбинированного трансплантата позволяет оптимизировать процесс конгломерации фракции гранулированного костнопластического материала из сыпучей фракции в стабильный конгломерат, а показатель коэффициента естественного уплотнения (K_y) позволяет прогнозировать процесс конгломерации сыпучей гранулированной фракции в стабильный конгломерат в пределах 1,17.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для оптимизации адсорбционных и дренажных свойств комбинированного трансплантата, сохранения межгранулярных пространств, повышения чистоты поверхностей гранул и сквозных пор, увеличения объёма пространств, доступных для факторов роста кости следует использовать разработанный нами способ подготовки фракции гранулированного костнопластического материала.

2. При планировании лечения пациентов с дефектами кости альвеолярного отростка верхней челюсти рекомендуем пользоваться разработанной авторами программой, позволяющей рассчитывать требуемый объём гранулированного костнопластического материала в соответствии с коэффициентом естественного уплотнения, характеризующего динамику изменения физических свойств гранулированного костнопластического материала в реципиентном ложе.

3. Для устранения дефектов кости альвеолярного отростка верхней челюсти рекомендуем использовать разработанный нами комбинированный трансплантат, который позволяет снизить вероятность возникновения осложнений в виде неконтролируемого уменьшения запланированного объёма скульптуры трансплантата в послеоперационном периоде.

4. Разработанную нами теоретическую модель для изучения изменения физических свойств гранулированных костнопластических материалов *in vitro* целесообразно использовать для моделирования динамики изменения физических свойств гранулированного костнопластического материала в условиях *in vivo*, для расчёта коэффициента естественного уплотнения и адсорбционной ёмкости имеющихся и вновь разрабатываемых гранулированных костнопластических материалов, для обучения студентов, ординаторов, аспирантов и врачей навыкам применения метода направленной костной регенерации при устранении дефектов кости альвеолярного отростка верхней челюсти.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Применение разработанного комбинированного трансплантата при устранении дефектов кости альвеолярного отростка верхней челюсти позволит оптимизировать биотрансформацию и биодеградацию компонентов комбинированного трансплантата, устранить костные дефекты сложной геометрической формы. Разработанная теоретическая модель анализа динамики изменения физических свойств гранулированных костнопластических материалов *in vitro* позволит повысить чистоту производства гранулированных костнопластических материалов, изучить новые их физические свойства, определить прогностические показатели вновь разрабатываемых костнопластических материалов, что расширит библиотеку гранулированных костнопластических материалов, используемую при планировании в разработанной нами программе.

СПИСОК ОСНОВНЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Мальчикова Д.В. Предварительная подготовка гранулированного костнопластического материала для оптимизации репаративной регенерации костных дефектов челюстей / Д.В. Мальчикова // Аспирантский вестник Поволжья. - 2023. - Т. 23. - №4. - С. 59-65. doi: 10.55531/2072-2354.2023.23.4.59-65 (K3).

2. Мальчикова Д.В. Влияние мягких тканей, выстилающих дефект кости челюсти, на репаративный остеогенез при дентоальвеолярных поражениях / О.В. Слесарев, Д.В. Мальчикова, Ю.Р. Юнусова [и др.] // Российский стоматологический журнал. - 2023. - Т. 27. - №2, 113-121. doi: 10.17816/dent217214. URL: <https://rjdentistry.com/1728-2802/article/view/217214> (K2).

3. Мальчикова Д.В. Повышение остеоиндуктивных свойств скаффолда для устранения костных дефектов челюстей критических размеров / Д.В. Мальчикова // Материалы V национального конгресса по регенеративной медицине/ Научно-Практический журнал Гены и Клетки. – 2022. - Т. 17. - №3. - С. 146-147 (Scopus).

4. Мальчикова Д.В. Разработка инновационного персонализированного многокомпонентного аугментата для устранения костных дефектов челюстей различной этиологии/ Д.В. Мальчикова, П.А. Овчинников // Сборник проектов конкурса «Всероссийская научная школа «Медицина Молодая». Международный фонд развития биомедицинских технологий им. В.П. Филатова. г. Москва. - 2023. - С. 441-450.

5. Мальчикова Д.В. Повышение остеоиндуктивных свойств гранулированных остеокондуктивных материалов для оптимизации репаративного остеогенеза костных дефектов челюстей критических размеров / Д.В. Мальчикова // Аспирантские чтения - 2022: Молодые ученые - медицине. Технологическое предпринимательство как будущее медицины: Сборник материалов Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, Самара, 23 ноября 2022 года. – Самара: ООО "Полиграфическое объединение "Стандарт", 2023. – С. 337-339.

6. Мальчикова Д.В. Морфологическая характеристика тканей, окружающих костный дефект челюсти / Д.В. Мальчикова, О.В. Слесарев, М.Г. Самуткина // Журнал стоматологии и краниофациальных исследований. Journal of oral medicine and craniofacial research. Специальный выпуск. Инновационный подход и перспективы современной стоматологии и челюстно-лицевой хирургии. - 2022. – С. 160-163.

7. Мальчикова Д.В. Физико-химические предикторы стабильности гранулированного трансплантата при устранении костного дефекта челюстей / Д.В. Мальчикова // Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения: Сборник статей VII Международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов [Электронный ресурс], Екатеринбург, 17-18 мая 2022 г. - Екатеринбург: Изд-во УГМУ. - 2022. - С. 2522-2527.

8. Мальчикова Д.В. Особенности диагностики и реабилитации пациентов с дефектами кости критических размеров альвеолярного отростка верхней челюсти / Д.В. Мальчикова, О.В. Слесарев // Здоровье – основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения. – 2021. - Т.16. - № 2. – С. 550-556.

9. Мальчикова Д.В. Устранение костных дефектов челюстей костнопластическим материалом с биологически активными к биотрансформации в реципиентном ложе свойствами / Д.В. Мальчикова, О.В. Слесарев, И.М. Байриков // Актуальные вопросы стоматологии: сборник научных трудов, посвящённый 55-летию стоматологического образования в СамГМУ / [Под ред. А.В. Колсанова, Г.П. Котельникова, Д.А. Трунина, П.Ю. Столяренко]: ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России. – Самара: ООО ИПК «Право». - 2021. - С. 135-137.

10. Мальчикова Д.В. Устранение костных дефектов челюстей многокомпонентным аутологичным мультипотентным аугментатом / Д.В. Мальчикова // Исторические вехи развития стоматологической службы Республики Башкортостан. Сборник научных трудов, посвященный 100-летию юбилею со дня образования Республики Башкортостан. - 2019. – С.160-164.

11. Мальчикова Д.В. Устранение костных дефектов челюстей многокомпонентным аутологичным мультипотентным аугментатом / Д.В. Мальчикова, И.М. Байриков, О.В. Слесарев, А.Е. Яблоков, К.В. Пряников // Состояние и перспективы развития в сфере стоматологии и челюстно-лицевой хирургии. Душанбе. – 2018. – С. 112-116.

12. Мальчикова Д.В. Морфологическая характеристика тканей, окружающих костный дефект челюсти / Д.В. Мальчикова, О.В. Слесарев, М.Г. Самуткина // Тезисы V Международной научно-практической конференции «Междисциплинарный подход к диагностике, лечению и профилактике заболеваний тканей пародонта у пациентов с сахарным диабетом»/ Под ред. проф. А.К. Иорданишвили. – СПб: Человек, ISBN: 978-5-93339-511-9. - 2022. - С. 91-93.

13. Мальчикова Д.В. Клинические особенности диагностики и лечения костных дефектов челюстей / Д.В. Мальчикова // Сборник материалов Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Аспирантские чтения — 2021: молодые ученые — медицине». SIMS — 2021. Samara International Medical Science / Под редакцией ректора СамГМУ, профессора РАН А.В. Колсанова и академика РАН, профессора Г.П. Котельникова. – Самара: ООО «Сам-ЛюксПринт». - 2021. - С. 339-340.

14. Мальчикова Д.В. Морфологические особенности тканей, выстилающих костный дефект челюстей / Д.В. Мальчикова // Актуальные вопросы экспериментальной и клинической медицины – 2022: Сборник тезисов LXXXIII научно-практической конференции с международным участием / Отв. ред. Н.А. Гавришева. – СПб., 2. ISBN 978-5-88999-785-6.- 2022. - С. 304.

15. Мальчикова Д.В. Разработка и клиническое обоснование использования биологически трансформируемого комбинированного трансплантата для устранения костных

дефектов челюстей критических размеров / Д.В. Мальчикова // Неделя науки 2021: материалы Международного молодёжного форума. Под общей редакцией и.о. ректора Ставропольского государственного медицинского университета В.Н. Мажарова. Ставрополь: Изд-во СтГМУ. - 2021. - С. 362-363.

16. Мальчикова Д.В. Клинико-рентгенологический анализ костных дефектов челюстей / Д.В. Мальчикова, О.В. Слесарев // Тезисы IV Международной научно-практической конференции «Междисциплинарный подход к диагностике, лечению и профилактике заболеваний тканей пародонта у пациентов с сахарным диабетом»/ Под ред. проф. А.К. Иорданишвили. – СПб: Человек, ISBN: 978-5-93339-482-2. - 2021. - С. 43-44.

17. Мальчикова Д.В. Сравнительный анализ отдалённых результатов пластики костных дефектов челюстей многокомпонентным аутологичным мультипотентным аугментатом / Д.В. Мальчикова // Студенческая наука и медицина XXI века: традиции, инновации и приоритеты. XIII Всероссийская (87-я Итоговая) студенческая научная конференция СНО с международным участием, посвященная празднованию 100-летия СамГМУ. Сборник материалов. Под редакцией Г.П. Котельникова, В.А. Куркина, В.А. Калинина. – 2019. - С. 189-190.

18. Malchikova D.V. Guided bone regeneration biologically transformable multicomponent graft to eliminate bone defects of critical dimensions / D.V. Malchikova // Abstract Book of 20th International Congress of Medical Sciences, ICMS 2022. Association of Medical Students in Bulgaria – Sofia. ISSN 2603-3615. - 2022. - P. 137.

ОБЪЕКТЫ ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

1. Слесарев О.В., Байриков И.М., Мальчикова Д.В., Постников М.А., Байриков А.И., Купряхин В.А., Хайкин М.Б. Способ укладки и стабилизации костнопластических материалов реципиентом ложе при устранении сложных дефектов костей челюсти. Патент на изобретение 2766977 С1, 16.03.2022. Заявка № 2021100621 от 13.01.2021.

2. Слесарев О.В., Байриков И.М., Мальчикова Д.В., Комарова М.В., Постников М.А., Иорданишвили А.К., Музыкин М.И., Хайкин М.Б. Способ определения объёма остеогенного трансплантата при устранении врождённых и приобретённых дефектов кости сложной геометрической формы. Патент на изобретение 2754190 С1, 30.08.2021. Заявка № 2021100596 от 13.01.2021.

3. Слесарев О.В., Байриков И.М., Мальчикова Д.В., Платонов В.И., Иорданишвили А.К., Музыкин М.И., Грибкова О.В., Комарова М.В. Способ дегазации гранулированного остеокондуктивного костнопластического материала. Патент на изобретение 2758570 С1, 29.10.2021. Заявка № 2021100599 от 13.01.2021.

4. Рузанов Н.В., Слесарев О.В., Болотов М.А., Мальчикова Д.В. Программа для прогностического расчёта необходимого объёма гранулированного костно-пластического материала при устранении дефектов кости. Свидетельство о регистрации программы для ЭВМ 2021666327, 12.10.2021. Заявка № 2021665430 от 04.10.2021.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ДКЧ –дефекты кости альвеолярного отростка верхней челюсти

КЛКТ – конусно-лучевая компьютерная томография

K_y – коэффициента естественного уплотнения

НКР – направленная костная регенерация

ГМ – гранулированный костнопластический материал

АЁ – адсорбционная ёмкость

МСК – мезенхимальные стромальные клетки

СЭМ – сканирующая электронная микроскопия