

DOI: <https://doi.org/10.17816/gc634195>

Морфологическая характеристика десны после применения коллагеновых матриц Fibro-Gide и FibroMATRIX и соединительнотканых трансплантатов в области дентальной имплантации

А.Д. Посессор¹, А.В. Васильев^{1, 2, 3}, В.А. Бадалян^{1, 2}, И.И. Бабиченко^{1, 4}¹ Центральный научно-исследовательский институт стоматологии и челюстно-лицевой хирургии, Москва, Россия;² Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия;³ Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова, Москва, Россия;⁴ Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы, Москва, Россия

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Свободные соединительнотканые трансплантаты (ССТ), полученные из области бугра верхней челюсти и твёрдого нёба, а также их заменители — коллагеновые матриксы — широко используют для увеличения объёма мягких тканей вокруг дентальных имплантатов в клинической практике. Однако ещё не представлено сравнительной гистологической оценки их клинического применения.

Цель исследования — выявить структурные различия десны в области применения коллагеновых матриц Fibro-Gide и FibroMATRIX и ССТ с помощью гистологического исследования и морфометрии.

Материалы и методы. Морфометрию биоптатов ССТ перед их использованием в области дентальных имплантатов проводили с помощью срезов ткани, окрашенных гематоксилином и эозином, по Ван Гизону и по Массону. Морфометрию биоптатов из зон регенерации через 3 мес после операции выполняли аналогичным образом, дополнительно используя иммуногистохимическое окрашивание с антителами к CD45 и CD68.

Результаты. До трансплантации ССТ из области нёба относительный объём жировой ткани составил $(9,8 \pm 4,8)\%$, что было статистически значимо больше, чем $(7,2 \pm 1,1)\%$ для ССТ из области бугра. Относительное количество кровеносных сосудов было больше в ССТ из области нёба, чем из области бугра — $(2,3 \pm 0,6)\%$ против $(1,2 \pm 0,6)\%$ соответственно. Через 3 мес после трансплантации наибольшее относительное количество соединительной ткани было в группе с применением ССТ из области бугра и составило $(68,8 \pm 2,3)\%$, наименьшее — при использовании материала FibroMATRIX $(50,1 \pm 1,7)\%$. Наибольшая относительная площадь кровеносных сосудов была в группах с применением ССТ из области нёба и материала Fibro-Gide — $(2,7 \pm 0,2)\%$ и $(2,0 \pm 0,2)\%$ соответственно; наименьшая — при использовании ССТ из области бугра и FibroMATRIX — $(1,0 \pm 0,2)\%$ и $(1,0 \pm 0,1)\%$ соответственно.

Заключение. Структура регенерата десны наследует ряд морфологических свойств ССТ, которые связаны с областью его получения: нёба или бугра. Так, бóльшая площадь сосудов и количество фибробластов наблюдаются как в исходном ССТ из области нёба, так и в регенерате, полученном после его применения. Используемые в качестве замены ССТ коллагеновые матриксы Fibro-Gide и FibroMATRIX через 3 мес резорбируются не полностью и провоцируют макрофагальную, лейко- и лимфоцитарную инфильтрацию. Полученные данные гистологического исследования могут прояснить клинические и эстетические различия в результатах применения аутогенных ССТ и их заменителей в виде коллагеновых матриц.

Ключевые слова: коллагеновый матрикс; свободный соединительнотканый трансплантат; морфометрия; иммуногистохимия; хирургическая стоматология; дентальная имплантация; Fibro-Gide; FibroMATRIX.

Как цитировать:

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. 2024. Т. 19, № 4. С. 473–484. DOI: <https://doi.org/10.17816/gc634195>

DOI: <https://doi.org/10.17816/gc634195>

Gingival morphology after using Fibro-Gide and FibroMATRIX collagen matrices and connective tissue grafts around dental implants

Andrey D. Posessor¹, Andrey V. Vasilyev^{1, 2, 3}, Varditer A. Badalyan^{1, 2}, Igor I. Babichenko^{1, 4}

¹ Central Research Institute of Dental and Maxillofacial Surgery, Moscow, Russia;

² The First Sechenov Moscow State Medical University, Moscow, Russia;

³ Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russia;

⁴ Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: Free connective tissue grafts (FCTGs) from the maxillary tuberosity and hard palate and their collagen matrix substitutes are widely used in clinical practice to increase the volume of soft tissue around dental implants. However, a comparative histological evaluation of their clinical use has not been performed.

AIM: The aim of the study was to identify structural differences in gingival tissue in the area of use of Fibro-Gide and FibroMATRIX collagen matrices and FCTGs by histology and morphometry.

MATERIALS AND METHODS: Morphometry of FCTG biopsies was performed prior to FCTG use around dental implants. Tissue sections were stained with hematoxylin and eosin, van Gieson stain, and Masson's stain. A similar procedure was used for morphometry of biopsies from the regeneration areas 3 months after surgery, with additional immunohistochemical staining with anti-CD45 and anti-CD68 antibodies.

RESULTS: Prior to transplantation of palatal FCTGs, the relative fat volume was $(9.8 \pm 4.8)\%$, which was statistically significantly greater than $(7.2 \pm 1.1)\%$ for tuberosity FCTGs. The relative number of blood vessels was greater in palatal FCTGs compared with tuberosity FCTGs: $(2.3 \pm 0.6)\%$ versus $(1.2 \pm 0.6)\%$, respectively. Three months after transplantation, the highest relative amount of connective tissue was found in the tuberosity FCTG group: $(68.8 \pm 2.3)\%$. The lowest amount was reported with the FibroMATRIX material: $(50.1 \pm 1.7)\%$. The largest relative vascular area was reported in palatal FCTG and Fibro-Gide groups: $(2.7 \pm 0.2)\%$ and $(2.0 \pm 0.2)\%$, respectively. The smallest area was reported in tuberosity FCTG and FibroMATRIX groups: $(1.0 \pm 0.2)\%$ and $(1.0 \pm 0.1)\%$, respectively.

CONCLUSION: The structure of the regenerated gingiva inherits some morphological characteristics of the FCTG associated with the characteristics of the graft source: the palate or the tuberosity. Therefore, a larger vascular area and greater fibroblast counts were observed both in the original palatal FCTG and in the regenerate obtained after graft use. The Fibro-Gide and FibroMATRIX collagen matrices used as FCTG substitutes were not completely resorbed after 3 months and induce macrophage, leukocyte and lymphocyte infiltration. The histologic data obtained may clarify the clinical and aesthetic differences in the results obtained using autogenous FCTGs and their collagen matrix substitutes.

Keywords: collagen matrix; free connective tissue graft; morphometry; immunohistochemistry; surgical dentistry; dental implantology; Fibro-Gide; FibroMATRIX.

To cite this article:

Posessor AD, Vasilyev AV, Badalyan VA, Babichenko II. Gingival morphology after using Fibro-Gide and FibroMATRIX collagen matrices and connective tissue grafts around dental implants. *Genes & cells*. 2024;19(4):473–484. DOI: <https://doi.org/10.17816/gc634195>

Received: 10.07.2024

Accepted: 11.09.2024

Published online: 22.11.2024

ВВЕДЕНИЕ

Врачи-стоматологи используют свободные соединительнотканые трансплантаты (ССТ), полученные из области бугра верхней челюсти и твёрдого нёба, для увеличения объёма мягких тканей вокруг дентальных имплантатов [1]. В качестве их замены также применяют материалы на основе коллагеновых матриц, среди которых наибольшее распространение в мире получил Fibro-Gide (Geistlich, Швейцария); в России набирает популярность отечественный материал FibroMATRIX («Кардиоплант») [2, 3]. Fibro-Gide представляет собой пористый коллагеновый матрикс свиного происхождения, состоящий из коллагена 1-го и 3-го типов и слабо сшитого с химическими веществами: 1-этил-3-(3-диметиламинопропил) карбодиимид в комбинации с N-гидроксисукцинимидом. FibroMATRIX состоит из очищенного коллагена 1-го и 3-го типов, который получен из соединительной ткани крупного рогатого скота, подвергнутого лиофилизации. В литературе хорошо описано применение мембран на основе коллагена для замещения костных дефектов [4, 5], однако ещё не было представлено морфометрии регенератов десны после использования коллагеновых матриц для увеличения объёма мягких тканей. Есть только единичные исследования *in vitro*, посвящённые смачиваемости и пористости коллагеновых матриц [6, 7].

Результаты применения материалов и аутоотрансплантатов отличаются по наиболее важным клиническим параметрам: цвет и объём десны [8]. Клиницисты стремятся получить большой объём десны розового цвета для достижения стабильности результата лечения и эстетической удовлетворённости пациента. По всей видимости, объём и количество сосудов, а также клеточный состав регенерата десны оказывают решающее влияние на эти клинические параметры. Так, в случаях, где используют коллагеновые матрицы вместо аутоотрансплантатов, получают меньший объём десны и её цвет часто выглядит белёсым [9]. Отказ от материалов и применение только аутоотрансплантатов также нередко приводят к различающимся результатам [10]. Вероятно, ведущую роль играют различия в исходной тканевой организации соединительной ткани донорских участков в области нёба и бугра.

Сравнение строения соединительной ткани твёрдого нёба и области бугра верхней челюсти, а также особенностей регенерации мягких тканей в области дентальных имплантатов после использования ССТ и коллагеновых матриц Fibro-Gide и FibroMATRIX требует гистологической оценки, чему и посвящено это исследование.

Цель исследования — выявить структурные различия десны в области применения коллагеновых матриц Fibro-Gide и FibroMATRIX и соединительнотканых трансплантатов с помощью гистологического исследования и морфометрии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Биоматериал для исследования получали от пациентов, проходивших процедуру дентальной имплантации с использованием ССТ из области нёба и бугра верхней челюсти, а также коллагеновых матриц Fibro-Gide и FibroMATRIX по общепринятой методике [11, 12].

Работа одобрена этическим комитетом Центрального научно-исследовательского института стоматологии и челюстно-лицевой хирургии (протокол № 1/21 от 25.11.2021 г.). Все участники до включения в исследование добровольно подписали форму информированного согласия, утверждённую в составе протокола этическим комитетом.

В исследование включено 76 пациентов с разбием на 4 подгруппы: 31 пациенту проводили увеличение толщины мягких тканей с помощью ССТ из области нёба, 14 пациентам — с помощью ССТ из области бугра верхней челюсти, у 17 пациентов использовали коллагеновый матрикс Fibro-Gide, у 14 пациентов — коллагеновый матрикс FibroMATRIX.

В качестве объекта исследования брали неиспользуемые части трансплантатов до их применения и биопсии с регенератом, полученные с помощью мукотома диаметром 3,5 мм (Dentium, Южная Корея) через 3 мес после операции. Использование мукотома позволяло стандартизировать размер биоптата (рис. 1). Количество исследованных гистологических срезов представлено в табл. 1.

Получение и окраска срезов

Образцы для приготовления шлифов фиксировали в 10% формалине не менее суток. Затем материал проводили в восходящей батарее спиртов, дегидратировали и заливали в парафиновые блоки по общепринятой методике [13]. Первым этапом срезы толщиной 5–10 мкм, изготовленные из парафиновых блоков, окрашивали гематоксилином и эозином, а также по Ван Гизону и по Массону в соответствии с рекомендациями производителя (Biovitrum, Россия).

Иммуногистохимические исследования биопсийного материала проводили согласно стандартному протоколу производителя окрасок. Для выявления лимфоцитов использовали мышиные моноклональные антитела к белку CD45 (Clone PD7/26 and 2B11; DakoCytomation, Cat. N1514, Дания). Макрофаги выявляли при помощи мышиных моноклональных антител к белку CD68 Ab-3 (Clone KP1; Thermo scientific, Cat. MS-397-R7, Великобритания). Визуализацию антигенов осуществляли с помощью универсальной двухэтапной системы детекции PrimeVision (Cat. 78-310004-55; «ПраймБиоМед», Россия).

Морфометрия

Морфометрию проводили с учётом общепринятых рекомендаций [14–16]. Изображения сегментировали, отсекая воображаемой линией эпителий вместе

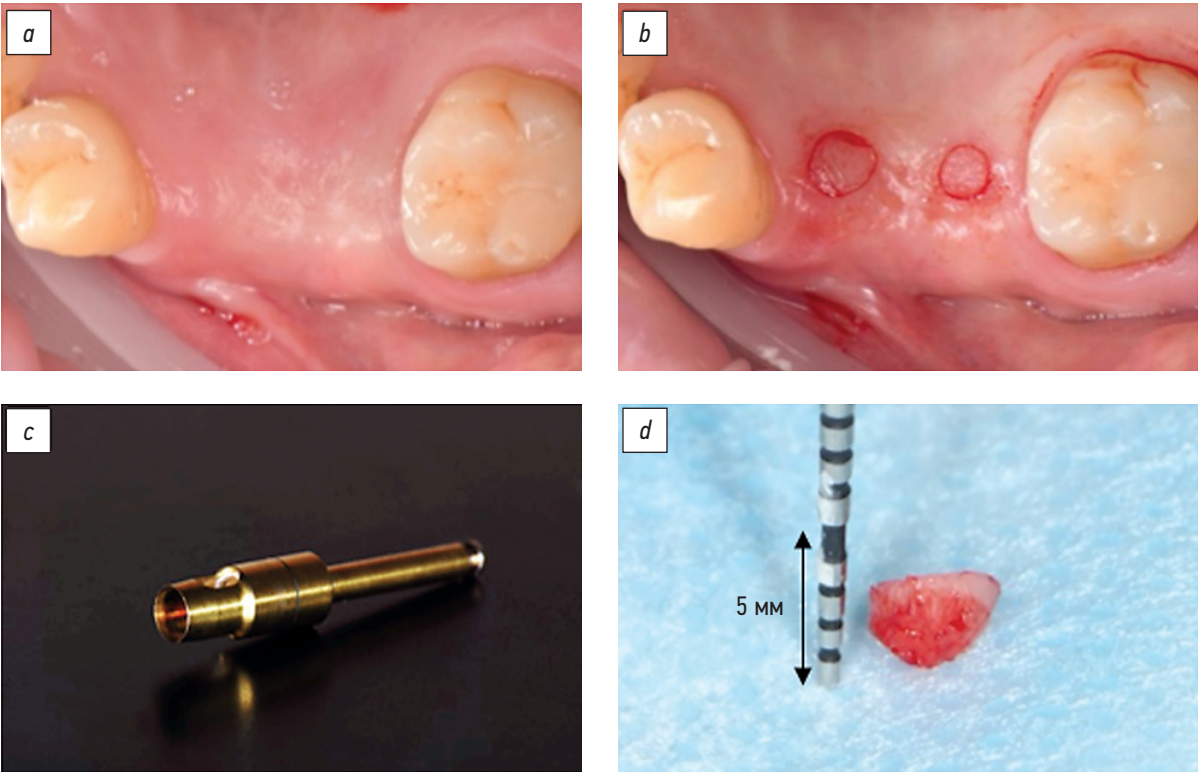


Рис. 1. Забор биоптата мягких тканей для гистологического исследования: *a* — десна до операции, *b* — иссечение десны, *c* — хирургический мукотом, *d* — полученный материал.
Fig. 1. Soft tissue biopsy for histology: *a*, preoperative gingiva; *b*, gingival excision; *c*, surgical mucotome; *d*, obtained material.

Таблица 1. Количество исследованных гистологических срезов
Table 1. Number of histologic sections examined

Используемые материалы		До операции	Через 3 мес после операции
Свободные соединительнотканые трансплантаты	Зона бугра	14 пациентов 56 срезов	14 пациентов 84 среза
	Зона нёба	14 пациентов 56 срезов	31 пациент 186 срезов
Материалы на основе коллагеновых матриц	Fibro-Gide	—	17 пациентов 102 среза
	FibroMATRIX	—	14 пациентов 84 среза
Итого		568 срезов	

с соединительнотканными вращающимися — сосочками. Измеряли относительную площадь сосудов, соединительной и жировой ткани, остатков исследуемых коллагеновых матриц и клеточного состава с помощью программ Adobe Photoshop v. 21 (Adobe Systems, США) и ImageJ v. 2.

Статистический анализ

Сбор данных и формирование исходных таблиц выполняли при помощи программы Microsoft Excel 2021 (Microsoft, США). Статистический анализ проводили в программе Prism v. 10 (GraphPad, США). Приближенность

распределения к нормальному подтверждали с помощью критерия Д’Агостино–Пирсона. Сравнение двух групп осуществляли с использованием t-критерия Стьюдента с коррекцией Вэлча, трёх и более групп — с помощью однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) и апостериорного попарного сравнения с помощью критерия Тьюки. Различия считали статистически значимыми при ошибке отклонения от нулевой гипотезы менее 5% ($p < 0,05$). Дисперсии описывали в виде среднего арифметического (M) и стандартного отклонения (SD) в виде $M \pm SD$, которые также изображали на столбчатой диаграмме в виде высоты столбца и усов соответственно.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Оценка исходной структуры соединительнотканых трансплантатов до трансплантации

Проведена гистологическая оценка трансплантатов из области твердого нёба и бугра верхней челюсти до их пересадки по показателям относительного объёма сосудов, жировой ткани и количества фибробластов (рис. 2).

Относительный объём соединительной ткани в ССТ до их применения определяли с помощью окраски по Ван Гизону, так как она наилучшим образом позволяла выявить различия волокон соединительной ткани. Относительную площадь кровеносных сосудов определяли с помощью окраски по Массону, относительный объём жировой ткани — с помощью окраски гематоксилином и эозином и по Массону. Количество фибробластов подсчитывали с помощью окраски гематоксилином и эозином и по Массону, так как на них отчётливо визуализировались ядра клеток.

По результату исследования относительный объём жировой ткани в ССТ из области твёрдого нёба был статистически значимо больше, чем в ССТ из области бугра. Относительная площадь кровеносных сосудов также была больше в ССТ из области твёрдого нёба, чем из области бугра. По количеству фибробластов статистически значимых различий между группами не выявлено.

Оценка структуры регенератов после применения соединительнотканых трансплантатов и коллагеновых материалов

Проведена гистологическая оценка структуры регенератов после применения ССТ и коллагеновых матриц FibroMATRIX и Fibro-Gide по показателям относительного количества соединительной ткани, относительной площади сосудов, жировой ткани и количества фибробластов.

Наибольшее относительное количество соединительной ткани выявили с помощью окраски по Ван Гизону в группе с применением ССТ из области бугра, причём оно не отличалось после применения ССТ из области нёба и коллагенового матрикса Fibro-Gide. Наименьшее

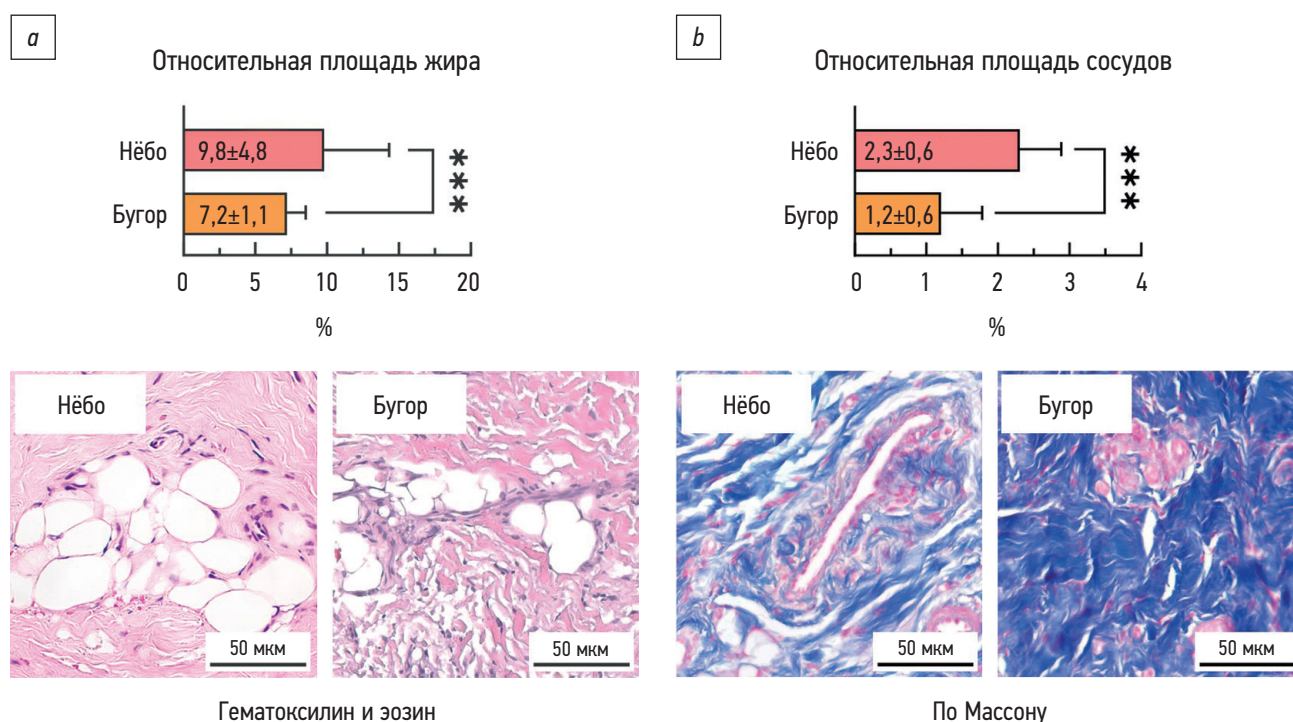


Рис. 2. Результаты морфометрии соединительнотканых трансплантатов десны из области нёба и бугра: *a* — гистограмма относительной площади жира в препаратах десны из области нёба и бугра, и пример срезов, окрашенных гематоксилином и эозином; *b* — гистограмма относительной площади сосудов в препаратах десны из области нёба и бугра, и пример срезов, окрашенных по Массону; *c* — гистограмма количества фибробластов в препаратах десны из области нёба и бугра, и пример срезов, окрашенных по Массону; *d* — гистограмма относительной площади коллагена в препаратах десны из области нёба и бугра, и пример срезов, окрашенных по Ван Гизону; * $p < 0,05$; *** $p < 0,0001$. «Нёбо» — срез биоптата из области нёба, «Бугор» — срез биоптата из области бугра.

Fig. 2. Results of morphometry of connective tissue grafts from palatal and tuberosity gingiva: *a*, histogram of relative fat area in palatal and tuberosity gingival specimens and representative sections stained with hematoxylin and eosin; *b*, histogram of relative vascular area in palatal and tuberosity gingival specimens and representative sections stained with Masson's stain; *c*, histogram of fibroblast count in palatal and tuberosity gingival specimens and representative sections stained with Masson's stain; *d*, histogram of relative collagen area in palatal and tuberosity gingival specimens and representative sections stained with Van Gieson's stain; * $p < 0.05$; *** $p < 0.0001$. "Нёбо" is a palate biopsy section. "Бугор" is a tuberosity biopsy section.

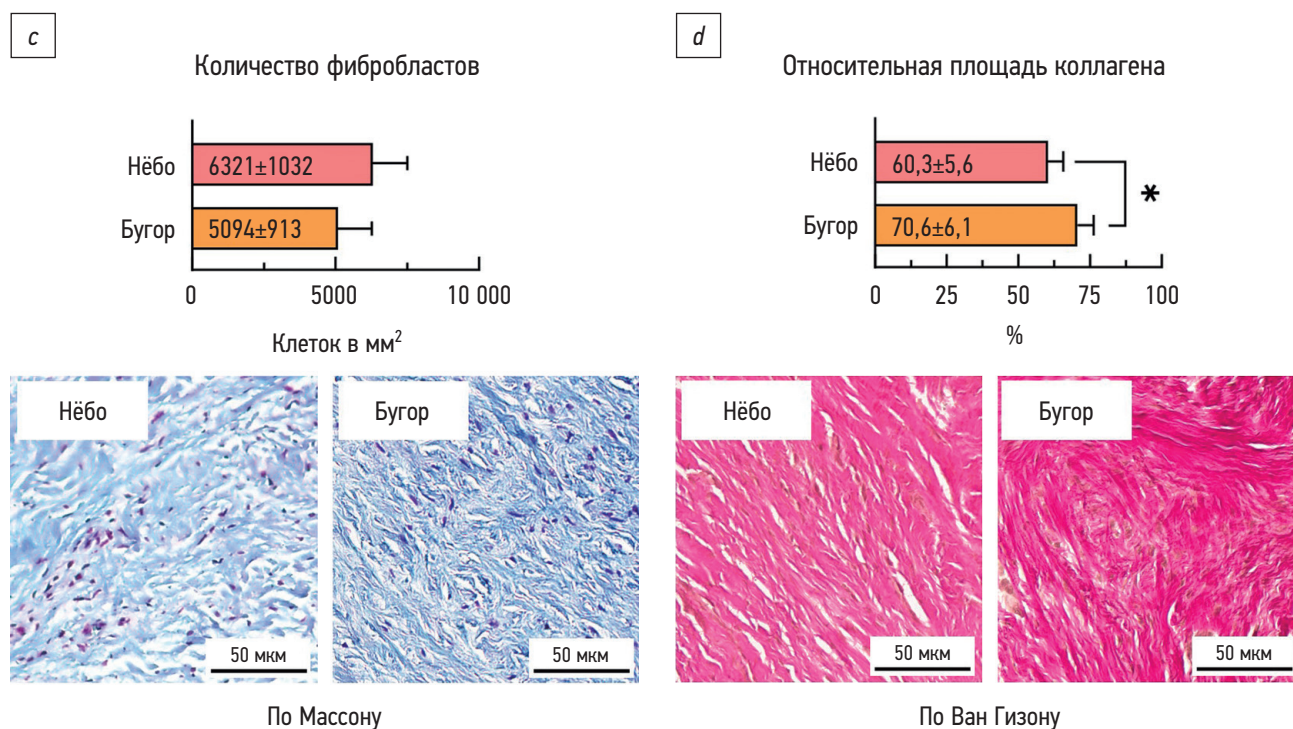


Рис. 2. Окончание.

Fig. 2. The End.

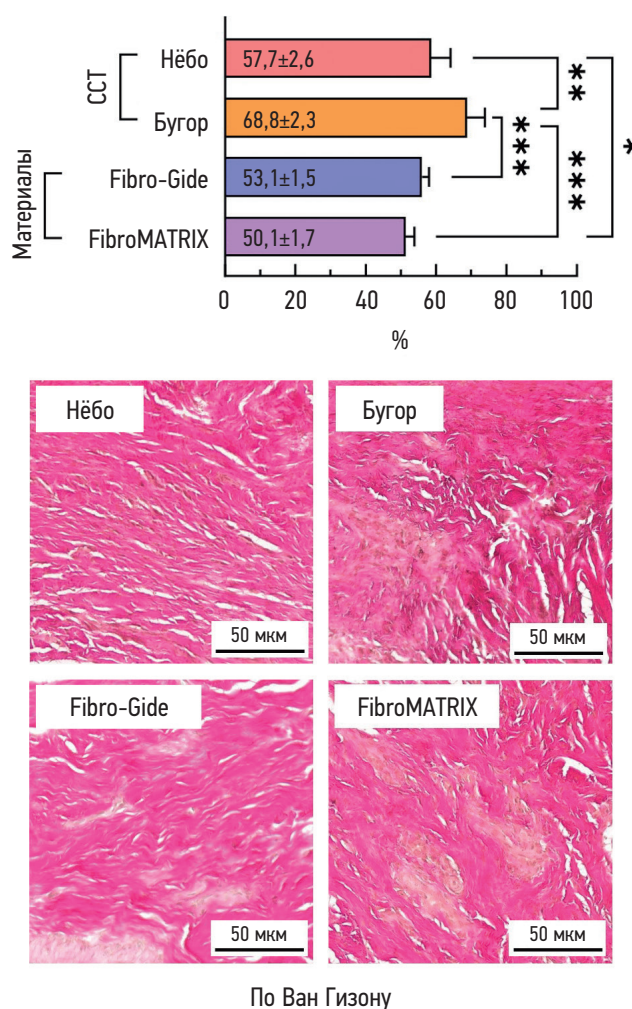
количество соединительной ткани выявили при использовании коллагенового матрикса FibroMATRIX (рис. 3).

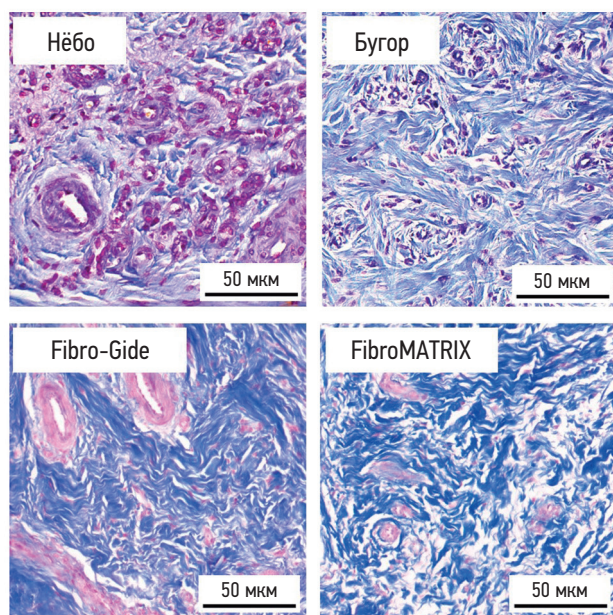
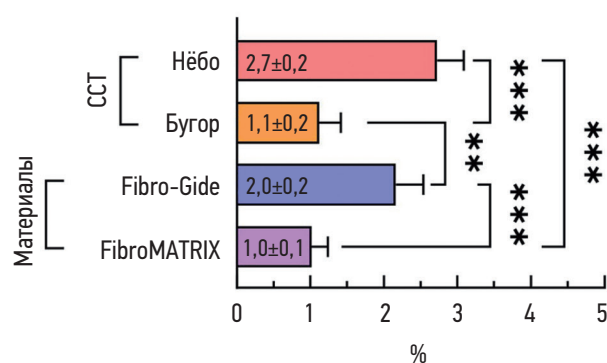
Относительную площадь сосудов в регенератах десны определяли с помощью окраски по Массону. Наибольшую относительную площадь сосудов выявили в группах с применением CCT из области нёба и материала Fibro-Gide, наименьшую — при использовании CCT из области бугра и материала FibroMATRIX (рис. 4).

Количество фибробластов в регенератах десны подсчитывали с помощью окраски гематоксилином и эозином и по Массону. Статистически значимые различия отмечены между группой CCT из области нёба и коллагеновыми матриксами. Между остальными группами статистически

Рис. 3. Гистограмма относительной площади коллагена в препаратах из области регенератов десны через 3 мес после операции, и пример срезов, окрашенных по Ван Гизону; * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,0001$. «Нёбо» — срез биоптата после применения свободных соединительнотканых трансплантатов (CCT) из области нёба; «Бугор» — срез биоптата после применения CCT из области бугра; Fibro-Gide — срез биоптата после применения коллагенового матрикса Fibro-Gide; FibroMATRIX — срез биоптата после применения коллагенового матрикса FibroMATRIX.

Fig. 3. Histogram of relative collagen area in regenerated gingival specimens obtained 3 months after surgery and representative Van Gieson stained sections; * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.0001$. "Нёбо" is a biopsy section after use of palatal free connective tissue graft; "Бугор" is a biopsy section after use of tuberosity palatal free connective tissue graft; "Fibro-Gide" is a Fibro-Gide collagen matrix biopsy section; "FibroMATRIX" is a FibroMATRIX collagen matrix biopsy section.





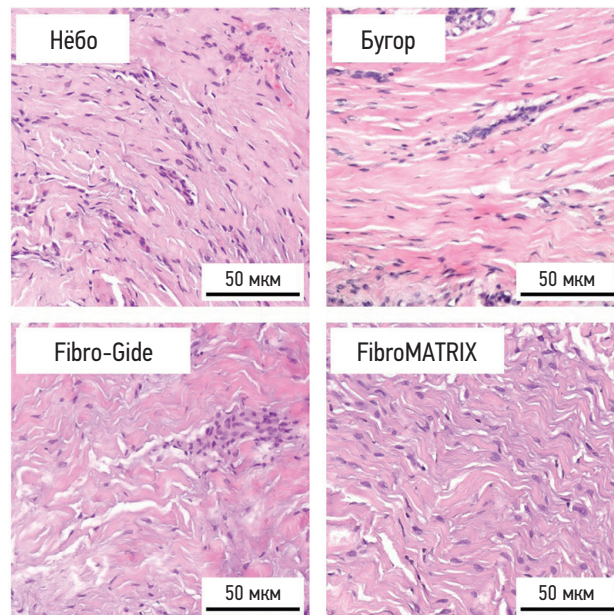
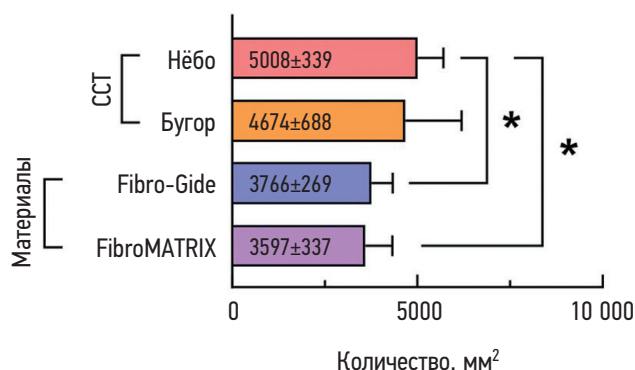
По Массону

Рис. 4. Гистограмма относительной площади сосудов в препаратах из области регенератов десны через 3 мес после операции, и пример срезов, окрашенных по Массону; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,0001$. «Hëbo» — срез биоптата после применения свободных соединительнотканых трансплантатов (CCT) из области нёба; «Бугор» — срез биоптата после применения CCT из области бугра; Fibro-Gide — срез биоптата после применения коллагенового матрикса Fibro-Gide; FibroMATRIX — срез биоптата после применения коллагенового матрикса FibroMATRIX.

Fig. 4. Histogram of the relative vascular area in regenerated gingival specimens 3 months after surgery and representative Masson's stained sections; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.0001$. "Hëbo" is a biopsy section after use of palatal free connective tissue graft; "Бугор" is a biopsy section after use of tuberosity palatal free connective tissue graft; "Fibro-Gide" is a Fibro-Gide collagen matrix biopsy section; "FibroMATRIX" is a FibroMATRIX collagen matrix biopsy section.

значимых различий не выявлено. Однако количество клеток в области применения CCT было больше, чем в области применения коллагеновых матриксов (рис. 5).

Дополнительно проведено иммуногистохимическое окрашивание биоптатов десны антителами к белкам CD68 и CD45 для оценки остаточного воспаления в тканях после имплантации коллагеновых матриксов и CCT,

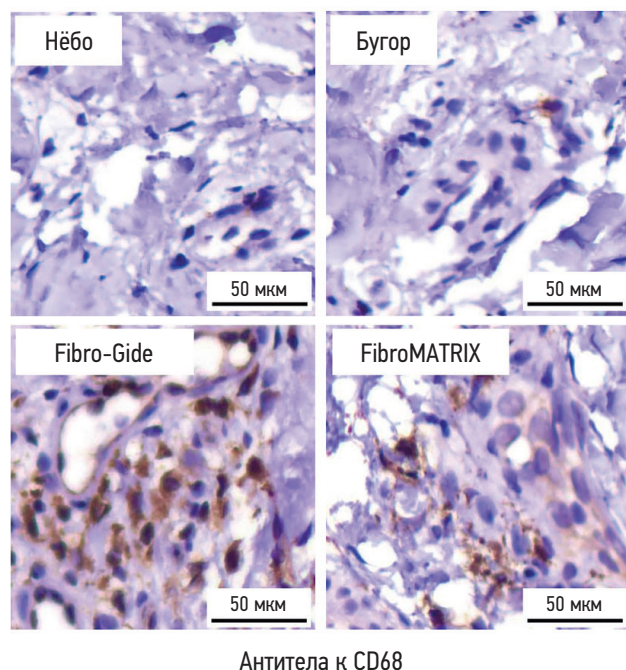
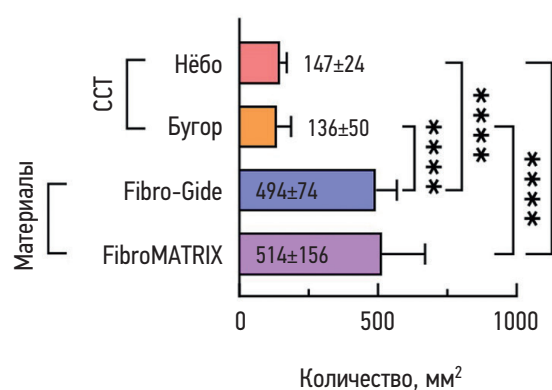


Гематоксилин и эозин

Рис. 5. Гистограмма количества фибробластов (мм²), в препаратах из области регенератов десны через 3 мес после операции, и пример срезов, окрашенных гематоксилином и эозином; * $p < 0,05$. «Hëbo» — срез биоптата после применения свободных соединительнотканых трансплантатов (CCT) из области нёба; «Бугор» — срез биоптата после применения CCT из области бугра; Fibro-Gide — срез биоптата после применения коллагенового матрикса Fibro-Gide; FibroMATRIX — срез биоптата после применения коллагенового матрикса FibroMATRIX.

Fig. 5. Histogram of fibroblast counts per mm² in specimens from the gingival regeneration area 3 months after surgery and representative hematoxylin and eosin stained sections; * $p < 0.05$. "Hëbo" is a biopsy section after use of palatal free connective tissue graft; "Бугор" is a biopsy section after use of tuberosity palatal free connective tissue graft; "Fibro-Gide" is a Fibro-Gide collagen matrix biopsy section; "FibroMATRIX" is a FibroMATRIX collagen matrix biopsy section.

которое показало, что после применения коллагеновых матриксов ещё сохраняются макрофаги, лейкоциты и лимфоциты в статистически значимо большем количестве, чем после использования CCT. Вероятно, это связано с остатками коллагеновых матриксов, которые продолжают резорбироваться спустя 3 мес после операции (рис. 6, 7).



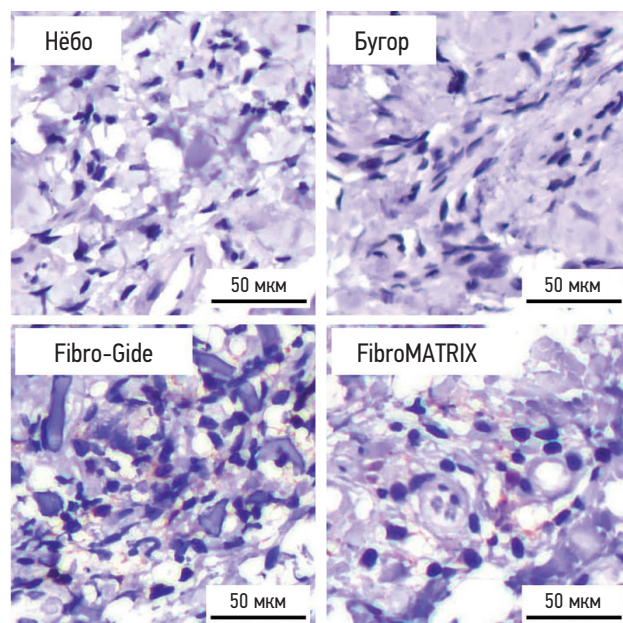
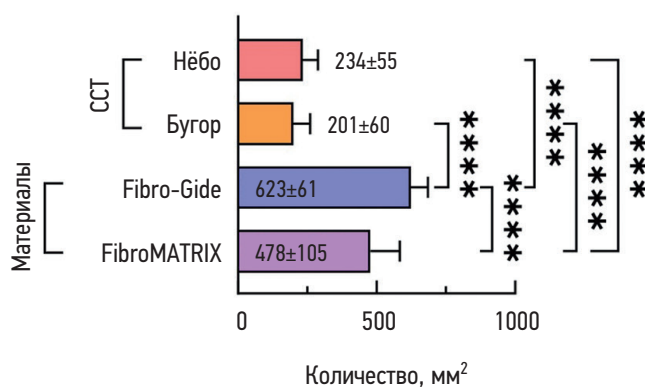
Антитела к CD68

Рис. 6. Гистограмма количества макрофагов (мм²) в препаратах из области регенератов десны через 3 мес после операции, и пример срезов после иммуногистохимического окрашивания антителами к CD68; **** $p < 0.00001$. «Нёбо» — срез биоптата после применения свободных соединительнотканых трансплантатов (CCT) из области нёба; «Бугор» — срез биоптата после применения CCT из области бугра; Fibro-Gide — срез биоптата после применения коллагенового матрикса Fibro-Gide; FibroMATRIX — срез биоптата после применения коллагенового матрикса FibroMATRIX.

Fig. 6. Histogram of macrophage counts per mm² in gingival regeneration specimens 3 months after surgery and representative immunohistochemically stained sections immunohistochemically stained with anti-CD68 antibodies; **** $p < 0.00001$. «Нёбо» is a biopsy section after use of palatal free connective tissue graft; «Бугор» is a biopsy section after use of tuberosity palatal free connective tissue graft; «Fibro-Gide» is a Fibro-Gide collagen matrix biopsy section; «FibroMATRIX» is a FibroMATRIX collagen matrix biopsy section.

ОБСУЖДЕНИЕ

Толщина мягких тканей является основным из факторов выживания дентальных имплантатов в долгосрочном периоде, а цвет и объём этих тканей коренным образом



Антитела к CD45

Рис. 7. Гистограмма количества лейко- и лимфоцитов (мм²) в препаратах из области регенератов десны через 3 мес после операции, и пример срезов после иммуногистохимического окрашивания антителами к CD45; **** $p < 0.00001$. «Нёбо» — срез биоптата после применения свободных соединительнотканых трансплантатов (CCT) из области нёба; «Бугор» — срез биоптата после применения CCT из области бугра; Fibro-Gide — срез биоптата после применения коллагенового матрикса Fibro-Gide; FibroMATRIX — срез биоптата после применения коллагенового матрикса FibroMATRIX.

Fig. 7. Histogram of leucocyte and lymphocyte counts per mm² in gingival regeneration specimens 3 months after surgery and representative immunohistochemically stained sections immunohistochemically stained with anti-CD45 antibodies; **** $p < 0.00001$. «Нёбо» is a biopsy section after use of palatal free connective tissue graft; «Бугор» is a biopsy section after use of tuberosity palatal free connective tissue graft; «Fibro-Gide» is a Fibro-Gide collagen matrix biopsy section; «FibroMATRIX» is a FibroMATRIX collagen matrix biopsy section.

влияют на эстетику улыбки [17]. Для увеличения толщины мягких тканей используют CCT, полученные из области нёба или бугра верхней челюсти [18]. Однако их применение ограничено необходимостью создания второго

операционного поля, объёмом донорской зоны, риском кровотечения в результате повреждения близлежащих артерий, дополнительной болью, увеличением продолжительности операции и реабилитации пациента.

В последнее время в качестве альтернативы, лишённой этих недостатков, используют коллагеновые матриксы, среди которых наиболее популярны Fibro-Gide и FibroMATRIX. Однако на данный момент не было представлено комплексного гистологического исследования регенератов десны после применения коллагеновых матриксов и ССТ, а также не было представлено морфометрии аутотрансплантатов до их использования.

Таким образом, по результату проведённого исследования структура регенерата десны соотносится с некоторыми морфологическими свойствами используемого ССТ. Наибольшей относительной площади сосудов удалось достичь в случае применения ССТ из области нёба, что включает белёсый цвет десны. Это также подтверждают данные клинических исследований, где применение ССТ из области бугра приводило к образованию более светлого оттенка регенерата десны, что негативно сказывалось на эстетическом восприятии [19].

Коллагеновый матрикс Fibro-Gide позволяет получить объём сосудов, сопоставимый с использованием ССТ из области нёба. Однако в регенератах десны после применения коллагеновых матриксов отмечали меньшее количество коллагена и клеток соединительной ткани, но большее количество макрофагов и лейко- и лимфоцитарных клеток на фоне остатков не до конца резорбированного материала. Это говорит о том, что более длительная резорбция материала и спровоцированное этим воспаление приводят к формированию соединительной ткани, более похожей на рубец, чем на соединительную ткань здоровой десны. Гистологическое исследование по сумме всех параметров подтверждает, что лучшего качества регенерата удаётся достичь при использовании ССТ из области бугра и нёба по сравнению с их заменителями в виде коллагеновых матриксов Fibro-Gide и FibroMATRIX. По клиническим данным, применение ССТ способствует большему увеличению объёма десны по сравнению с коллагеновыми матриксами, что подтверждает данные нашего исследования [20].

Существует ряд исследований, посвящённых оценке десны после использования ССТ и коллагеновых матриксов в области дентальных имплантатов. Роль гистологической части исследований сводилась скорее к дополнению клинической картины, а не к гистологическому сравнению по целому ряду параметров [2, 19]. Хотя есть исключения. Так, в одной работе была проведена морфометрия десны после применения ССТ из области нёба и коллагеновых матриксов при пластике десны в эксперименте на крысах [21]. Через 3 мес после операции обнаружено большее количество коллагена при использовании ССТ по сравнению с коллагеновыми матриксами, как и в проведённом нами исследовании, где относительная площадь коллагена была больше при использовании ССТ.

Есть и отличающиеся от наших результаты. Так, в одном из исследований были изучены биоптаты десны через 3 мес после операции по увеличению толщины десны с помощью коллагенового матрикса Mucograft и ССТ из области нёба [22]. В результате гистологического исследования выявили полную резорбцию коллагенового матрикса и его замену соединительной тканью. В обеих группах также присутствовали кровеносные сосуды, а воспалительный инфильтрат отсутствовал. Подсчёт количества фибробластов показал, что оно сопоставимо в двух группах. В нашем исследовании через 3 мес после использования коллагеновых матриксов выявлена большая инфильтрация десны макрофагами по сравнению с группами, где использовали ССТ. Подсчёт количества фибробластов также показал их сопоставимое количество в группах, однако делящихся клеток было больше в области остатков коллагеновых матриксов. Это свидетельствует о незавершённом процессе регенерации в областях применения коллагеновых матриксов Fibro-Gide и FibroMATRIX, что подтверждается наличием остатков через 3 мес после операции материалов, которые провоцировали макрофагальную, лейко- и лимфоцитарную инфильтрацию.

Существуют похожие исследования, далёкие от стоматологии. Например, после реконструкции молочной железы у 22 пациенток область имплантации материала на основе коллагенового матрикса через 6 мес успешно реколонизируется фибробластами и миофибробластами, а также другими клетками соединительной ткани [23]. Однако специфика тканей, клеточного окружения и функционирования органов не позволяет адекватно перенести этот опыт на органы полости рта. Поэтому наше исследование является первой полноценной попыткой сравнения результатов одномоментного применения при дентальной имплантации различного рода ССТ и их аналогов в виде материалов на основе коллагеновых матриксов. Кроме того, впервые дана морфометрическая характеристика соединительной ткани нёба и области бугра верхней челюсти.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Структура регенерата десны наследует ряд морфологических свойств ССТ, которые связаны с областью его получения: нёба или бугра. Так, большая площадь сосудов и количество фибробластов наблюдаются как в исходном ССТ из области нёба, так и в регенерате, полученном после его применения. Замещающие ССТ коллагеновые матриксы Fibro-Gide и FibroMATRIX к 3 мес после использования резорбируются не полностью и провоцируют макрофагальную, лейко- и лимфоцитарную инфильтрацию. Полученные данные гистологического исследования могут прояснить клинические и эстетические различия в результатах применения аутогенных ССТ и их заменителей в виде коллагеновых матриксов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Исследование выполнено при финансовой поддержке государственного задания для Медико-генетического научного центра имени академика Н.П. Бочкова.

Конфликт интересов. Статья подготовлена в рамках диссертационной работы А.Д. Посессора.

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). Наибольший вклад распределён следующим образом: А.Д. Посессор — хирургическое лечение пациентов, обзор литературы, сбор и анализ литературных источников, написание текста и редактирование статьи; А.В. Васильев — концепция и дизайн исследования, сбор и анализ литературных источников, написание текста и редактирование статьи; В.А. Бадалян — концепция и дизайн исследования, сбор и анализ данных; И.И. Бабиченко — экспериментальные процедуры, редактирование статьи.

Информированное согласие на участие в исследовании. Все участники до включения в исследование добровольно подписали форму информированного согласия, утверждённую в составе протокола № 1/21 от 25.11.2021 г. этическим комитетом Центрального

научно-исследовательского института стоматологии и челюстно-лицевой хирургии.

ADDITIONAL INFORMATION

Funding source. The study was carried out with the financial support of the state assignment for the Research Centre for Medical Genetics.

Competing interests. The article was prepared as part of the research project of the A.D. Posessor, in the course of his dissertation work.

Authors' contribution. All authors confirm that their authorship meets the international ICMJE criteria (all authors have made a significant contribution to the development of the concept, research and preparation of the article, read and approved the final version before publication). A.D. Posessor — surgical treatment of the patient, literature review, collection and analysis of literary sources, writing the text and editing the article; A.V. Vasilyev — conceptualisation, collection and analysis of literary sources, writing the text and editing the article; V.A. Badalyan — conceptualisation, data collection and analysis; I.I. Babichenko — experimental procedures, editing the article.

Patients' consent. Written consent was obtained from all the study participants before the study screening in according to the study protocol approved by the local ethic committee of Central Research Institute of Dental and Maxillofacial Surgery N. 1/21, 25.11.2021.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Zucchelli G., Tavelli L., McGuire M.K., et al. Autogenous soft tissue grafting for periodontal and peri-implant plastic surgical reconstruction // *J Periodontol.* 2020. Vol. 91, N. 1. P. 9–16. doi: 10.1002/JPER.19-0350
2. Есаян А.В. Сравнительный анализ эффективности применения ксеногенных коллагеновых матриц и свободного соединительнотканного трансплантата у пациентов с установленными дентальными имплантатами: дис. ... канд. мед. наук. 2023. EDN: YUTDHW
3. 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. Vol. 48, N. 12. P. 1502–1515. doi: 10.1111/jcpe.13560
4. Opris H., Baciut M., Moldovan M., et al. Comparison of the eggshell and the porcine pericardium membranes for guided tissue regeneration applications // *Biomedicine.* 2023. Vol. 11, N. 9. P. 2529. doi: 10.3390/biomedicine11092529
5. Dogan Kaplan A., Cinar I.C., Gultekin B.A., et al. The effect of different types of collagen membranes on peri-implant dehiscence defects // *J Craniofac Surg.* 2023. Vol. 34, N. 8. P. 2479–2484. doi: 10.1097/SCS.00000000000009536
6. Sant'Anna da Costa L., Luiz J.J.F., Petronilho V.G., et al. Porcine resorbable collagen matrix shows good incorporation of liquid platelet-rich fibrin in vitro // *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2023. Vol. 38, N. 4. P. 768–774. doi: 10.11607/jomi.10092
7. Бадалян В.А., Васильев А.В., Степанян З.М., и др. Относительная выживаемость и адгезия мультипотентных мезенхимальных клеток из пульпы молочных зубов на поверхности мембран и губок, производимых из коллагена // *Стоматология.* 2023. Т. 102, № 3. С. 5–10. EDN: GQAQNU doi: 10.17116/stomat20231020315
8. Tavelli L., Heck T., De Souza A.B., et al. Implant esthetic complications: anatomical, prosthetic, and patient-centered considerations for treatment // *Int J Periodontics Restorative Dent.* 2023. Vol. 43, N. 3. P. 281–288. doi: 10.11607/prd.6538
9. Cairo F., Barootchi S., Tavelli L., et al. Aesthetic- and patient-related outcomes following root coverage procedures: A systematic review and network meta-analysis // *J Clin Periodontol.* 2020. Vol. 47, N. 11. P. 1403–1415. doi: 10.1111/jcpe.13346
10. Тарасенко С.В., Загорский С.В. Обзор методик и материалов, используемых для увеличения объема десны // *Клиническая практика.* 2019. Т. 10, № 1. С. 57–62. EDN: LIFFJU doi: 10.17816/clinpract10157-62
11. <https://e-stomatology.ru/> [интернет]. Официальный сайт Стоматологической Ассоциации России. Клинические рекомендации (протоколы лечения) при диагнозе частичное отсутствие зубов. Режим доступа: <https://e-stomatology.ru/director/protokols/>
12. Couso-Queiruga E., Gonzalez-Martin O., Stuhr S., et al. Comparative histological evaluation of intra- and extraorally

de-epithelialized connective tissue graft samples harvested from the posterior palate region // *J Periodontol.* 2023. Vol. 94, N. 5. P. 652–660. doi: 10.1002/JPER.22-0493

13. Саркисов Д.С., Петров Ю.Л. Микроскопическая техника. Руководство для врачей и лаборантов. Москва: «Медицина», 1996.

14. Автандилов Г.Г. Медицинская морфометрия. Медицина, 1990. 384 с.

15. Dempster D.W., Compston J.E., Drezner M.K., 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. Vol. 28, N. 1. P. 2–17. doi: 10.1002/jbmr.1805

16. Васильев А.В. Разработка нового класса остеиндуктивных костно-пластических материалов на основе отверждаемых гидрогелей для применения в стоматологии и челюстно-лицевой хирургии (экспериментальное исследование): дис. ... д-ра мед. наук. 2021. EDN: OGNJAS

17. Stefanini M., Barootchi S., Sangiorgi M., et al. Do soft tissue augmentation techniques provide stable and favorable peri-implant conditions in the medium and long term? A systematic review // *Clin Oral Implants Res.* 2023. Vol. 34, Suppl. 26. P. 28–42. doi: 10.1111/clr.14150

18. Zucchelli G., Tavelli L., McGuire M.K., et al. Autogenous soft tissue grafting for periodontal and peri-implant plastic surgical

reconstruction // *J Periodontol.* 2020. Vol. 91, N. 1. P. 9–16. doi: 10.1002/JPER.19-0350

19. Ашурко И.П. Сравнительный анализ различных методов увеличения ширины кератинизированной прикрепленной десны у пациентов при проведении дентальной имплантации: дис. канд. мед. наук. 2016. EDN: PGTNYT

20. Ashurko I., Tarasenko S., Esayan A., et al. Connective tissue graft versus xenogeneic collagen matrix for soft tissue augmentation at implant sites: a randomized-controlled clinical trial // *Clin Oral Invest.* 2022. Vol. 26, N. 12. P. 7191–7208. doi: 10.1007/s00784-022-04680-x

21. Гарибян Э.А. Сравнительный анализ хирургических методов увеличения ширины кератинизированной прикрепленной десны у пациентов при устранении рецессий: дис. ... канд. мед. наук. 2020. EDN: YRKKOH

22. Hélio M., Daiane P., Elizabeth M. Peri-implant soft tissue augmentation with palate subepithelial connective tissue graft compared to porcine collagen matrix: A randomized controlled clinical study and histomorphometric analysis // *International Journal of Applied Dental Sciences.* 2019. Vol. 5, N. 3. P. 319–325.

23. Boháč M., Danišovič L., Koller J., et al. What happens to an acellular dermal matrix after implantation in the human body? A histological and electron microscopic study // *Eur J Histochem.* 2018. Vol. 62, N. 1. P. 2873. doi: 10.4081/ejh.2018.2873

REFERENCES

1. Zucchelli G., Tavelli L., McGuire MK, et al. Autogenous soft tissue grafting for periodontal and peri-implant plastic surgical reconstruction. *J Periodontol.* 2020;91(1):9–16. doi: 10.1002/JPER.19-0350

2. Yesayan AV. *Comparative analysis of the effectiveness of xenogenic collagen matrices and free connective tissue graft in patients with installed dental implants* [dissertation]. 2023. (In Russ.) EDN: YUTDHW

3. 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. doi: 10.1111/jcpe.13560

4. Opris H, Baciut M, Moldovan M, et al. Comparison of the eggshell and the porcine pericardium membranes for guided tissue regeneration applications. *Biomedicines.* 2023;11(9):2529. doi: 10.3390/biomedicines11092529

5. Dogan Kaplan A, Cinar IC, Gultekin BA, et al. The effect of different types of collagen membranes on peri-implant dehiscence defects. *J Craniofac Surg.* 2023;34(8):2479–2484. doi: 10.1097/SCS.0000000000009536

6. Sant'Anna da Costa L, Luiz JJF, Petronilho VG, et al. Porcine resorbable collagen matrix shows good incorporation of liquid platelet-rich fibrin in vitro. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2023;38(4):768–774. doi: 10.11607/jomi.10092

7. Badalyan VA, Vasilyev AV, Stepanyan ZM, et al. Relative survival and cell adhesion of multipotent mesenchymal cells from primary teeth pulp on the surface membranes and sponges produced from collagen. *Stomatology.* 2023;102(3):5–10. EDN: GQAQNU doi: 10.17116/stomat20231020315

8. Tavelli L, Heck T, De Souza AB, et al. Implant esthetic complications: anatomical, prosthetic, and patient-centered considerations for treatment. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 2023;43(3):281–288. doi: 10.11607/prd.6538

9. Cairo F, Barootchi S, Tavelli L, et al. Aesthetic- and patient-related outcomes following root coverage procedures: A systematic review and network meta-analysis. *J Clin Periodontol.* 2020;47(11):1403–1415. doi: 10.1111/jcpe.13346

10. Tarasenko SV, Zagorskij SV. Review of methodology and materials using for building of gum soft tissues. *Journal of Clinical Practice.* 2019;10(1):57–62. EDN: LIFFJU doi: 10.17816/clinpract10157-62

11. <https://e-stomatology.ru/> [Internet]. Official website of the Russian Dental Association. Clinical recommendations (treatment protocols) for diagnosis of partial absence of teeth. 2014. (In Russ.) Available from: <https://e-stomatology.ru/director/protokols/>

12. Couso-Queiruga E, Gonzalez-Martin O, Stuhr S, et al. Comparative histological evaluation of intra- and extraorally de-epithelialized connective tissue graft samples harvested from the posterior palate region. *J Periodontol.* 2023;94(5):652–660. doi: 10.1002/JPER.22-0493

13. Sarkisov DS, Petrov YL. *Microscopic technique. A guide for doctors and laboratory assistants.* Moscow: Medicine; 1996. (In Russ.)

14. Avtandilov GG. *Medical morphometry.* Medicine; 1990. 384 p. (In Russ.)

15. 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. doi: 10.1002/jbmr.1805

16. Vasilyev AV. *Development of a new class of osteoinductive bone-plastic materials based on curable hydrogels for use in dentistry and*

maxillofacial surgery (experimental study) [dissertation]. 2021. (In Russ.) EDN: OGJNAS

17. Stefanini M, Barootchi S, Sangiorgi M, et al. Do soft tissue augmentation techniques provide stable and favorable peri-implant conditions in the medium and long term? A systematic review. *Clin Oral Implants Res.* 2023;34 Suppl. 26:28–42. doi: 10.1111/clr.14150

18. Zucchelli G, Tavelli L, McGuire MK, et al. Autogenous soft tissue grafting for periodontal and peri-implant plastic surgical reconstruction. *J Periodontol.* 2020;91(1):9–16. doi: 10.1002/JPER.19-0350

19. Ashurko IP. *Comparative analysis of various methods of increasing the width of keratinized attached gums in patients during dental implantation* [dissertation]. 2016. (In Russ.) EDN: PGTNYT

20. Ashurko I, Tarasenko S, Esayan A, et al. Connective tissue graft versus xenogeneic collagen matrix for soft tissue augmentation at

implant sites: a randomized-controlled clinical trial. *Clin Oral Invest.* 2022;26(12):7191–7208. doi: 10.1007/s00784-022-04680-x

21. Garibyan EA. *Comparative analysis of surgical methods for increasing the width of keratinized attached gums in patients with the elimination of recessions* [dissertation]. 2020. (In Russ.) EDN: YRKKOH

22. Hélio M, Daiane P, Elizabeth M. Peri-implant soft tissue augmentation with palate subepitelial connective tissue graft compared to porcine collagen matrix: A randomized controlled clinical study and histomorphometric analysis. *International Journal of Applied Dental Sciences.* 2019;5(3):319–325.

23. Boháč M, Danišovič L, Koller J, et al. 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. doi: 10.4081/ejh.2018.2873

ОБ АВТОРАХ

* Посессор Андрей Дмитриевич;

адрес: Россия, 119021, Москва, ул. Тимура Фрунзе, д. 16;
ORCID: 0000-0002-6472-1048;
e-mail: posessorad@ya.ru

Васильев Андрей Вячеславович, д-р мед. наук, доцент;

ORCID: 0000-0002-7169-2724;
eLibrary SPIN: 8864-6279;
e-mail: vav-stom@yandex.ru

Бадалян Вардигер Агабековна, д-р мед. наук, доцент;

ORCID: 0000-0003-3885-9358;
eLibrary SPIN: 3097-4730;
e-mail: krisdent@mail.ru

Игорь Иванович Бабиченко, д-р мед. наук, профессор;

ORCID: 0000-0001-5512-6813;
eLibrary SPIN: 2651-8409;
e-mail: babichenko@list.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

AUTHORS' INFO

* Andrey D. Posessor;

address: 16 Timur Frunze street, 119021 Moscow, Russia;
ORCID: 0000-0002-6472-1048;
e-mail: posessorad@ya.ru

Andrey V. Vasilyev, MD, Dr. Sci. (Medicine), Associate Professor;

ORCID: 0000-0002-7169-2724;
eLibrary SPIN: 8864-6279;
e-mail: vav-stom@yandex.ru

Varditer A. Badalyan, MD, Dr. Sci. (Medicine), Associate Professor;

ORCID: 0000-0003-3885-9358;
eLibrary SPIN: 3097-4730;
e-mail: krisdent@mail.ru

Igor I. Babichenko, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor;

ORCID: 0000-0001-5512-6813;
eLibrary SPIN: 2651-8409;
e-mail: babichenko@list.ru