

<https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-2-71-84>

РЕЗУЛЬТАТЫ УСТРАНЕНИЯ РЕГРЕССИОННОЙ ТРАНСФОРМАЦИИ АЛЬВЕОЛЯРНОГО ГРЕБНЯ ЧЕЛЮСТЕЙ С ПРИМЕНЕНИЕМ АУТОГЕННОЙ СТРОМАЛЬНО-ВАСКУЛЯРНОЙ ФРАКЦИИ ЖИРОВОЙ ТКАНИ

М. Д. Перова^{1,3}, В. Б. Карпюк^{2,*}, И. А. Севостьянов³, И. В. Гилевич²

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, 350063, Россия

² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница № 1 им. профессора С. В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края, ул. 1 Мая, д. 167, г. Краснодар, 350086, Россия

³ Стоматологическая поликлиника Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Кубанская Набережная, д. 52/1, г. Краснодар, 350063, Россия

Аннотация

Цель. Исследование выполнено с целью оценить размеры, структуру и способность к жевательной нагрузке реконструированного с применением аутогенной стромально-васкулярной фракции жировой ткани (СВФ-ЖТ) челюстного гребня в долгосрочном исследовании (10 лет).

Материалы и методы. В исследовании принял участие 141 пациент (61 мужчина, 80 женщин) в возрасте от 45 до 78 лет (средний возраст 57 лет) с регрессионной трансформацией альвеолярного гребня верхней и нижней челюсти. В тестируемой группе (ТГ) проведено 112 костнопластических операций с применением аутогенной стромально-васкулярной фракции жировой ткани (СВФ-ЖТ) и последующей установкой 297 дентальных имплантатов в реконструированный гребень для восстановления жевательной функции; в контрольной группе (КГ) — 117 операций, выполненных по общепринятым методикам с установкой 323 искусственных опор. Размеры альвеолярного гребня и опорную функцию реконструированной кости оценивали в сроки до 10 лет. В гистологическом и гистоморфометрическом исследовании изучено 27 трепанбиоптатов реконструированной кости, полученных в ходе дентальной имплантации. Цифровой материал обработан традиционными методами вариационной статистики.

Результаты. Результаты сравнительного исследования подтверждают преимущества предложенного подхода с использованием СВФ-ЖТ перед текущими общепринятыми методами реконструкции альвеолярного гребня челюстей. Применение СВФ-ЖТ в составе костнопластического материала позволяет достичь необходимой степени аугментации атрофированного участка кости с минимальным риском осложнений и реопераций (8% и 21% случаев в ТГ и КГ соответственно, $p=0,231$), оптимальными морфологическими характеристиками регенерата ($40,14\pm 3,36$ и $24,23\pm 2,63\%$ жизнеспособной минерализованной костной ткани на срезах трепанбиоптатов из ТГ и КГ соответственно, $p=0,001$), что обеспечивает надежную остеоинтеграцию искусственных опор в реконструированном альвеолярном гребне и высокую эффективность ортопедического

дического лечения с опорой на имплантаты в сроки до 10 лет (97% и 88% в ТГ и КГ соответственно, $p < 0,001$).

Заключение. Предлагаемый инновационный подход может быть рекомендован в качестве основы для хирургического протокола при выраженной регрессионной трансформации альвеолярного гребня челюстей. Это позволит более успешно и предсказуемо восстанавливать функцию жевания с применением искусственных опор в реконструированной кости у этой категории пациентов.

Ключевые слова: регрессионная трансформация кости, стромально-васкулярная фракция жировой ткани, реконструкция альвеолярного гребня, дентальная имплантация

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Перова М.Д., Карпюк В.Б., Севостьянов И.А., Гилевич И.В. Результаты устранения регрессионной трансформации альвеолярного гребня челюстей с применением аутогенной стромально-васкулярной фракции жировой ткани. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2019; 26 (2): 71–84. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-2-71-84>

Поступила 20.11.2018

Принята после доработки 15.02.2019

Опубликована 25.04.2019

TREATMENT OUTCOMES OF THE ALVEOLAR RIDGE REGRESSIVE TRANSFORMATION USING AUTOLOGOUS ADIPOSE-TISSUE DERIVED STROMAL VASCULAR FRACTION

Marina D. Perova^{1,3}, Vladimir B. Karpyuk^{2,*}, Igor A. Sevostyanov³, Irina V. Gilevich²

¹ Kuban State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, 350063, Russia

² Research Institute — Regional Clinical Hospital 1 n.a. Prof. S.V. Ochapovsky, Ministry of Healthcare of Krasnodar Krai, 1 Maya str., 167, Krasnodar, 350086, Russia

³ Dental Polyclinic, Kuban State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Kubanskaya Naberezhnaya str., 52/1, Krasnodar, 350063, Russia

Abstract

Aim. The study was performed in order to assess the size, structure and chewing ability of the maxillary ridge reconstructed using autologous adipose-tissue derived stromal vascular fraction (ATD SVF) in a long-term study (10 years).

Materials and methods. The study involved 141 patients (61 men, 80 women) aged from 45 to 78 years (mean age 57 years) with a regression transformation of the alveolar ridge of the upper and lower jaw. In the test group (TG), 112 osteoplastic surgeries were performed using autologous adipose-tissue derived stromal vascular fraction (ATD SVF) followed by the installation of 297 dental implants into the reconstructed ridge to restore the chewing function. The control group (CG) comprised 117 surgeries performed according to generally accepted methods followed by the installation of 323 artificial supports. The size of the alveolar ridge and the support function of the reconstructed bone were evaluated during the period of up to 10 years. In the histological and histomorphometric study, 27 trephine biopsy specimens

of reconstructed bone obtained during dental implantation were studied. The resulting digital material was processed by conventional methods of variation statistics.

Results. The results of a comparative study have confirmed the advantages of the proposed approach with the use of ATD SVF over current generally accepted methods for the reconstruction of the jaw alveolar ridge. The use of ATD SVF in the composition of osteoplastic material allows the required degree of augmentation of the atrophied bone area to be achieved with a minimal risk of complications and reoperations (8% and 21% of cases in TG and CG, respectively, $p = 0.231$), along with the optimal morphological characteristics of the regenerate (40.14 ± 3.36 and 24.23 ± 2.63 percent of viable mineralized bone tissue on sections of trephine biopsy specimens from TG and CG, $p = 0.001$). These results ensure reliable osseointegration of artificial supports in the reconstructed alveolar ridge and a high efficiency of orthopedic treatment with implant supports during the period of up to 10 years (97% and 88% in TG and CG, respectively, $r < 0.001$).

Conclusion. The proposed innovative approach can be recommended as a basis for a surgical protocol with a pronounced regression transformation of the jaw alveolar ridge. This will allow the chewing function to be restored more successfully and predictably with the use of artificial supports in the reconstructed bone in this category of patients.

Keywords: bone regression transformation, autologous adipose-tissue derived stromal vascular fraction (ATD SVF), alveolar ridge reconstruction, dental implantation

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

For citation: Perova M. D., Karpuk V. B., Sevostyanov I. A., Gilevich I. V. Treatment Outcomes of the Alveolar Ridge Regressive Transformation Using Autologous Adipose-Tissue Derived Stromal Vascular Fraction. *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik*. 2019; 26(2): 71–84. (In Russ., English abstract). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-2-71-84>

Submitted 20.11.2018

Revised 25.04.2019

Published 25.04.2019

Введение. На современном этапе развития науки и технологий установка дентальных имплантатов является наилучшим вариантом обеспечения поддержки зубопротезных конструкций при частичной или полной утрате зубов. Однако для этого необходим определенный объем опорных тканей, которого часто недостаточно в связи с регрессионной трансформацией альвеолярного челюстного гребня как неизбежного последствия отсутствия зубов естественного прикуса с исчезновением внутрикостного механического стимула [1]. Прогрессирующий во времени атрофический процесс в кости приводит к развитию остеогенной недостаточности, характеризующейся низкой активностью остеоиндуцирующих факторов системного и/или локального уровня, малым количеством камбиальных клеток, сниженной плотностью функционирующих сосудов гемомикроциркуляторного русла [2]. Существенным ограничением для трехмерного увеличения утраченных структур на значительном протяжении челюстного гребня является отсутствие вертикальных стенок, что требует дополнительного использования остеопластических материалов с каркасными функциями.

Золотым стандартом восстановления дефектов челюстно-лицевой области, как известно, является пересадка аутологичной кости [3]. Однако такая процедура имеет недостатки: дополнительный участок операционной травмы в полости рта или экстраоральной локализации, ограниченный объем трансплантата, двухэтапный протокол операции с увеличением времени и морбидности вмешательства. Пациенты часто страдают от нейросенсорных расстройств в донорской зоне. Высока вероятность резорбции костного аутоотрансплантата [3, 4]. Для оптимизации результатов применяют сочетания аутокости с различными костными заменителями животного или синтетического происхождения, не обладающими остеоиндуктивным и ангиогенным потенциалом; они могут быть использованы для замещения мелких дефектов, но малоэффективны при больших или протяженных [5, 6]. К тому же оставшиеся нерезорбированными гранулы костных заменителей существенно ухудшают качество регенерата.

Таким образом, в настоящее время существует значительная клиническая потребность в полнофункциональных костнопластических

Таблица 1. Характеристика клинического материала
Table 1. Characteristics of clinical material

Вид оперативного вмешательства	Число операций, локализация, группа исследования	Число пациентов	Число установленных ДИ
Синус-лифтинг открытый	107 ТГ — 55 КГ — 52	67 ТГ — 35 КГ — 32	301 ТГ — 154 КГ — 147
Операция горизонтальной, вертикальной и трехмерной аугментации альвеолярного гребня	122 ВЧ ТГ — 26 ВЧ КГ — 28 НЧ ТГ — 31 НЧ КГ — 37	74 ВЧ ТГ — 15 ВЧ КГ — 20 НЧ ТГ — 18 НЧ КГ — 21	319 ВЧ ТГ — 80 ВЧ КГ — 96 НЧ ТГ — 68 НЧ КГ — 75
ВСЕГО	229 ТГ — 112 КГ — 117	141 ТГ — 68 КГ — 73	620 ТГ — 297 КГ — 323

Примечание: ТГ — тестируемая группа, КГ — контрольная группа, ВЧ — верхняя челюсть, НЧ — нижняя челюсть, ДИ — денальный имплантат.

Note: TG — test group, CG — control group, UJ — upper jaw, LJ — lower jaw, DI — dental implant.

материалах для устранения регрессионной трансформации челюстных костей с последующей денальной имплантацией.

Цель работы: оценить размеры, структуру и способность к жевательной нагрузке реконструированной кости с применением аутогенной стромально-васкулярной фракции жировой ткани (СВФ-ЖТ) в долгосрочном исследовании (до 10 лет).

Материалы и методы. В исследование включен 141 пациент (61 мужчина и 80 женщин) в возрасте от 45 до 78 лет (Мо 57 лет) с регрессионной трансформацией альвеолярного гребня челюстей разной степени выраженности и протяженности. Всем пациентам требовалось увеличение объема костной ткани перед денальной имплантацией. В исследование не включены пациенты с неконтролируемыми общими соматическими заболеваниями.

Лечение и последующее клиническое наблюдение проводилось с 2006 по 2018 год. Все пациенты, включенные в исследование, подписали добровольное информированное согласие на проведение комплексной реабилитации зубочелюстной системы, включающей применение СВФ-ЖТ. Получено положительное заключение этического комитета Ставропольской государственной медицинской академии (протокол заседания № 6 от 17 декабря 2010 года). Наблюдение продолжалось до завершения всех этапов зубопротезирования, включая оценку параметров реконструированного альвеолярного гребня, а также состояния искусственных опор в реконструированном гребне в отдаленные сроки наблюдений — до 10 лет.

В тестируемой группе (ТГ, 68 пациентов, 112 операций) для остеопластики использовали витализированный СВФ-ЖТ гетерогенный костнопластический материал, в контрольной группе (КГ, 73 пациента, 117 операций) использовали такой же материал, но без клеточного компонента. Исследуемые группы имели сопоставимое распределение по полу и возрасту ($p > 0,05$). По результатам дооперационной компьютерной томографии, средние значения остаточной высоты альвеолярного гребня в области предполагаемой имплантации составляли $5,04 \pm 0,16$ мм и $5,49 \pm 0,17$ мм, остаточной ширины — $3,13 \pm 0,06$ мм и $3,46 \pm 0,01$ мм в ТГ и КГ соответственно. В табл. 1 представлено распределение клинического материала по видам хирургических вмешательств, числу пациентов и установленным остеоинтегрируемым денальным имплантатам в группах исследования.

Перед реконструктивным хирургическим вмешательством проводили санацию зубов, удаление несостоятельных ортопедических конструкций, профессиональную гигиену полости рта с контролем устойчивости навыка пациента к индивидуальному уходу за зубами и деснами, лечение воспалительно-деструктивных заболеваний пародонта, предварительную коррекцию протетики, изготовление не опирающихся на зоны аугментации кости временных ортопедических конструкций.

На этапе планирования проводили диагностическое восковое моделирование окончательной ортопедической работы в артикуляторе, определяли локус необходимых хирургических вмешательств, изготавливали навигационные шаблоны

для размещения искусственных опор в нужных позициях и с корректной ангуляцией.

Липоаспирацию проводили в отделении пластической хирургии. Выделение СВФ-ЖТ осуществляли в лаборатории Научно-исследовательского института — Краснодарской краевой больницы № 1 им. проф. С.В. Очаповского (г. Краснодар) по усовершенствованному авторами статьи методу [7, 8].

Протокол выделения аутогенной СВФ-ЖТ

Приготовление аутогенной сыворотки крови (АСК) в объеме 10 мл осуществляли по общепринятой методике. Под местной инфильтрационной тумесцентной анестезией Sol. Lidocaini 0,3% 500 мл с адреналином (1:500000) через проколы скальпелем № 11 с использованием канюли 12 G (Khuori Harvesting Cannula), шприца Luer Lock 50 мл и запирающего устройства к нему (Vygon Medical) выполняли аспирационный забор 40–50 мл подкожной жировой ткани из передней брюшной стенки. Проколы укрывали асептическими салфетками, накладывали компрессионный бандаж. В течение часа пациент оставался под наблюдением в стационаре. Липоаспират в шприцах промывали стерильным физиологическим раствором с добавленным антибиотиком широкого спектра действия и в термоконтейнере направляли в лабораторию. Объем липоаспирата доводили до 60 мл физиологическим раствором, содержащим лиофилизат фермента коллагеназы 50 мг, и переносили в стерильный пластиковый мешок. После экспозиции 20 мин при 37 °С (термостат ELM1, Laboratory Equipment) суспензию распределяли по пробиркам, доводили объем до 10 мл физиологическим раствором и центрифугировали в течение 20 мин (центрифуга ЦЛМН-Р10-02). Аспирировали верхний слой жидких липидов и флоттирующих адипоцитов, сливали надосадочную жидкость. СВФ-ЖТ собирали со дна пробирок, проводили промывочный цикл ресуспендированием в АСК и центрифугированием. Далее СВФ-ЖТ ресуспендировали в 5 мл АСК и в таком виде сохраняли до момента использования при температуре +4 °С. При передаче в клинику материал сопровождался протоколом подсчета клеток с указанием жизнеспособности.

Жизнеспособность клеток оценивали с помощью витального красителя трипанового синего, подсчет проводили на автоматическом счетчике клеток Countess (Invitrogen, США). После выделения СВФ-ЖТ был взят образец для иммунофенотипирования. Поскольку СВФ представлена разными типами клеток, но одними из главных являются мезенхимальные стромальные клет-

ки, было решено культивировать клетки до первого пассажа с последующим определением иммунофенотипа прикрепившихся клеток с помощью иммунофлуоресцентного метода, что позволило бы подтвердить качество стромально-васкулярной фракции. Использовали следующие моноклональные антитела: CD13 (Serotec), CD31 (BD, Pharmingen), CD34 (BD, Pharmingen), CD44 (Abcam), CD90 (Calbiochem), CD105 (Serotec), Pro-collagen I типа (Takara), Fibronectin (Abcam), SMA (Sigma), Desmin (Sigma) и C-kit (BD, Pharmingen). Для выявления ядер клетки докрашивали флуоресцентным красителем DAPI (Dako). Препараты заключали в среду для флуоресцентных препаратов AquaPoly/Mount (Polysciences, Inc). Визуализацию окрашивания и анализ изображения проводили с помощью флуоресцентного микроскопа Axiovert 200M (Zeiss, Германия), оснащенного цифровой камерой, с использованием объективов ×20 и ×40.

Методика подготовки витализированного (активированного) СВФ-ЖТ костнопластического материала. Гранулированный и (или) биорезорбируемый остеозамещающий материал в виде блока вносили в пробирку со СВФ-ЖТ, ресуспендированной в 10 мл аутогенной сыворотки крови. Соблюдали пропорции: 1 объемная часть концентрированной фракции (объем осадка на дне пробирки после центрифугирования) на 2–4 части остеозамещающего материала. За время 15–30-минутной экспозиции при периодическом встряхивании пробирки СВФ-ЖТ адсорбировалась на поверхности и внутри пор губчатого костного заменителя, сыворотка становилась прозрачной. Непосредственно перед применением извлекали остеозамещающий материал в виде блока. Гранулированный материал извлекали со дна пробирки после центрифугирования со скоростью 1000 об/мин в течение 4 мин и слива надосадочной жидкости. Морфологическое исследование 5 образцов витализированного СВФ-ЖТ гранулированного костнопластического материала включало изготовление на citoцентрифуге Cytospin-4 (Shandon, Великобритания) мазков-отпечатков цитологических препаратов, фиксацию их в растворе Май-Грюнвальда, окрашивание по способу Романовского. Изучение и фотосъемку препаратов проводили под увеличением ×100 и ×200 на микроскопе AxioStar (Zeiss, Германия).

При трехмерной регрессионной трансформации альвеолярного гребня челюстей в качестве каркасов использовали аутогенные кортикальные блоки толщиной до 1,5 мм, взятые из области наружной кривой линии нижней челюсти, или ксеногенные кортикальные блоки и костные пластины толщиной 200, 400 и 600 микронов

(Lamina, Osteo Biol; Osteoplast Flex Cortical, Bio Tech, Италия), фиксированные винтами к кортикальной пластинке реципиентного ложа. Пустоты заполняли в ТГ смесью СВФ-ЖТ с гранулами остеокондукторов (Bio Gen, Bio Tech, Италия) и аутогенной губчатой костью, взятой трепаном из ретромолярной области донорского участка, верхнечелюстных бугров или беззубого альвеолярного гребня, и размельченной в костной мельнице. В контрольной группе использовали те же остеокондукторы, но без клеточного материала. Под мягкотканевый лоскут укладывали мембрану (Heart, BioTech, Италия; Evolution, OsteoBiol, Италия; Bio-Gide, Geistlich, Швейцария; e-PTFE, GoreTex, США; Экофлон, СПб, Россия), рану ушивали без натяжения матрасными и перекрестными швами. Перед ушиванием мягких тканей донорской зоны костную рану покрывали коллагеном (Остеопласт, Витаформ, Россия).

Для увеличения размеров субантрального региона при открытом синус-лифтинге под краниально перемещенную шнайдерову мембрану помещали ординарные (в КГ) или витализированные СВФ-ЖТ (в ТГ) гранулы остеокондуктивного материала, латеральное костное окно перекрывали барьерной коллагеновой мембраной, рану ушивали тефлоном 4–0 без натяжения.

Послеоперационные инструкции включали прием жидкой и мягкой пищи, антисептическую обработку полости рта 0,05% раствором хлоргексидина до снятия швов, двухразовую чистку зубов звуковой щеткой, исключая место операции. Назначали нестероидные противовоспалительные препараты. После операции синус-лифтинга проводили профилактическую антибактериальную терапию. Обезболивающие препараты пациентам назначали по мере необходимости. Осмотры и перевязки проводили на следующий день после операции, а затем раз в 3 дня. Швы снимали через 2 недели после операции.

Через 6–8 месяцев проводили повторную конусно-лучевую компьютерную томографию для оценки реконструированной кости, после чего было установлено 620 остеоинтегрируемых денальных имплантатов (ДИ) с последующим изготовлением несъемных или гибридных ортопедических конструкций. В работе применялись искусственные опоры с разным вариантом погружения в ткани: в уровень десны установлено 346 имплантатов, в уровень кости (или субкостально) — 274 имплантата, выполненные из титанового сплава, Grade 4. Формирователи десны устанавливали с учетом стандартного нагрузочного протокола — через 2–3 месяца после установки имплантатов.

Гистологическое исследование: 27 трепан-биопсий реконструированной кости (14 из ТГ и 13 из КГ), полученных при формировании лунок денальных имплантатов, фиксировали в 10-процентном нейтральном формалине, промывали, декальцинировали в трилоне-Б и далее, по общепринятой методике, изготовили 5 мкм срезы с окрашиванием гематоксилином и эозином. Изучение проводили с помощью светоптического микроскопа в стандартных увеличениях (ок. $\times 7$, $\times 10$; об. $\times 10$, $\times 40$, $\times 60$, $\times 90$). Не менее чем в четырех срезах каждого образца идентифицировали и рассчитывали относительную площадь витальной минерализованной ткани, невитальной минерализованной ткани и неминерализованной ткани. Анализ площади тканевых структур на цифровых микрофотографиях проводили с использованием программы 3D-doctor (Able Software Corp, США).

Материалы исследования были подвергнуты статистической обработке с использованием методов параметрического и непараметрического анализа в соответствии с результатами проверки сравниваемых совокупностей на нормальность распределения. Статистический анализ проводился с использованием программы IBMSPSS Statistics 23.

Результаты и обсуждение. Пациенты легко переносили процедуру липоаспирации, жалоб и осложнений не было. Количество жизнеспособных ядросодержащих клеток в порции СВФ-ЖТ, используемой на каждого отдельного пациента, колебалось от 25 до 60 млн. По данным иммунофлуоресценции в конце первого пассажа от 95 до 100% клеток культуры СВФ-ЖТ экспрессировали маркеры мезенхимальных стромальных клеток (МСК): CD13, CD44, CD90, CD105. Небольшое количество клеток (от 15 до 25%) в образцах экспрессировали CD31 (маркер эндотелиальных клеток), C-kit (рецептор к фактору стволовых клеток SCF и некоторых других прогениторных клеток), десмин и гладкомышечный актин (маркеры мышечных клеток). CD34-позитивных клеток в культуре не обнаружено (маркер гематопозитических стволовых клеток). Культивируемые клетки синтетически активны в отношении компонентов внеклеточного матрикса, таких как фибронектин и коллаген I (в клетках обнаружена экспрессия предшественника коллагена I типа — Pro-collagen I). Установленный фенотип соответствует известным характеристикам МСК [9, 10]. Микрофотография мазка костнопластического материала, витализированного СВФ-ЖТ, представлена на рис. 1.

Послеоперационный период внутриротового вмешательства в большинстве случаев проте-

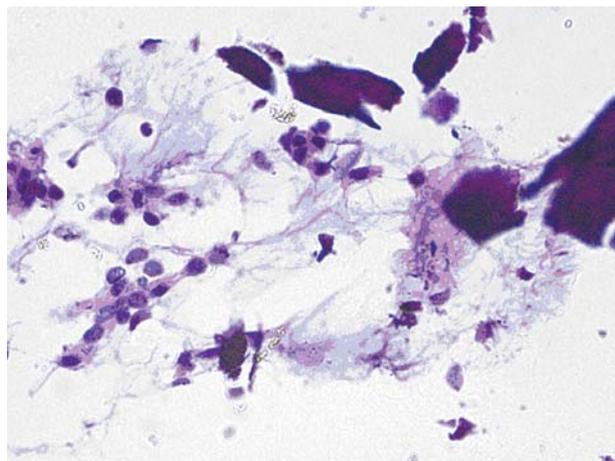


Рис. 1. Цитологический мазок костнопластического материала тестируемой группы: микрофрагменты ксеногенного костного матрикса окружены богатой клетками волокнистой субстанцией — аутогенной СВФ-ЖТ. Окраска по способу Романовского. Ув. $\times 200$

Fig. 1. Cell smear of osteoplastic material in the test group: microfragments of xenogenic bone matrix Bio-Oss are surrounded with a cell-rich fibrous ATD SVF substance. Romanowsky staining. Magnification $\times 200$

кал без осложнений, сопровождаясь легким общим дискомфортом и умеренными локальными болевыми ощущениями. Количество случаев и виды осложнений в группах исследования сопоставлены в табл. 2. Анализ частоты осложнений синус-лифтинга в исследуемых группах не выявил статистически значимых различий ($p > 0,05$). В случаях аугментации значительно редуцированных участков альвеолярного гребня с относительным дефицитом покровных мягких тканей наблюдались случаи расхождения швов

и обнажения костнопластического материала. Это состояние несет значительную угрозу потери трансплантата. Nagy Filho с соавт. (2014) выполнили анализ аутологических костных блоков, экспозиционировавших в ротовую полость после реконструкции альвеолярного гребня, и выявили бактериальную колонизацию, аналогичную по виду и распределению микрофлоры хроническому гнойному остеомиелиту челюстей [11]. Результаты нашего исследования подтверждают большую устойчивость трансплантата, содержащего СВФ-ЖТ, к инфицированию, даже если он оказывается в прямом контакте со средой ротовой полости. Статистический анализ с использованием показателя относительного риска (ОР) показывает, что, после того как произошло расхождение швов с обнажением костнопластического материала, вероятность дальнейшего инфицирования и потери трансплантата в 7 раз ниже в ТГ, чем в КГ (ОР 0,143; 95% ДИ 0,022–0,922; $p < 0,05$). Возможные механизмы такого результата включают прямой антибактериальный эффект входящих в состав СВФ-ЖТ мезенхимальных стромальных клеток [12, 13, 14], иммуномодулирование с увеличением доли фагоцитирующих М2-макрофагов [15, 16, 17], ускоренную реперфузию трансплантата [18, 19, 20].

Результаты измерений высоты и ширины альвеолярного гребня до операции и через 6–8 месяцев после нее (перед дентальной имплантацией) в группах исследования представлены в табл. 3.

Как следует из данных табл. 3, после аугментационной остеопластики в обеих группах зарегистрирован статистически значимый прирост измеряемых параметров реконструируемого

Таблица 2. Характеристика осложнений раннего периода
 Table 2. Characteristics of early complications

Вид оперативного вмешательства	Вид осложнения	Тестируемая группа		Контрольная группа		p
		абс.	%	абс.	%	
Синус-лифтинг открытый	Острый верхнечелюстной синусит	0	0	1	1,9	0,486
	Инкапсуляция остеопластического материала	0	0	2	3,8	0,234
	Итого	0	0	3	5,7	0,111
Операция горизонтальной, вертикальной и трехмерной аугментации альвеолярного гребня	Ранняя несостоятельность швов с вторичным заживлением	8	14,0	4	6,2	0,231
	Ранняя несостоятельность швов с инфицированием и утратой трансплантата	1	1,8	14	21,5	<0,001*
	Итого	9	15,8	18	27,7	0,131
ВСЕГО		9	8,0	21	18,0	0,027*

Примечание: * — различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).

Note: * — differences in indicators are statistically significant ($p < 0.05$).

участка ($p < 0,001$), получен достаточный объем опорной кости для проведения дентальной имплантации. При сравнении между группами высота доступной кости, включая реконструированный участок, в ТГ на 20,3% превысила показатель КГ ($p < 0,001$), ширина — на 7,6% ($p < 0,001$) (пример на рис. 2).

Нужно отметить, что оцениваемые показатели являются зависимыми от заданного объема будущего реконструкта за счет размеров кортикальных каркасов.

В образцах обеих групп, полученных через 6 месяцев после остеопластики, при окраске гематоксилином и эозином идентифицировались минерализованная кость, остеоид и остаточные частицы костнопластического материала (рис. 2). Однако соотношение основных тканевых компонентов регенерата, их морфологические характеристики и распределение указывали на более активный и продуктивный остеогенный процесс в ТГ по сравнению с КГ. Результаты гистоморфометрического анализа трепан-биоптатов исследуемых групп сопоставлены в табл. 4.

Как следует из табл. 4, относительная площадь витальной минерализованной, т.е. регенерировавшей костной ткани в 1,7 раза больше на срезах трепанбиоптатов ТГ по сравнению с КГ

($p < 0,01$). Относительная площадь невитальной минерализованной ткани, отражающая уровень остаточного нерезорбированного остеозамещающего материала, напротив, в 1,9 раз меньше в ТГ, чем в КГ ($p < 0,01$). Наблюдается тенденция к снижению количества неминерализованных тканей, включая костномозговую и фиброзную, в образцах ТГ по сравнению с КГ, однако разница в 7,3% статистически не значима ($p > 0,05$).

На основании того, что содержание костной ткани в материале биопсии ТГ значительно выше, чем в материале КГ, можно рассматривать возможность более раннего размещения искусственных опор после остеопластики с применением СВФ-ЖТ.

Через 2–3 месяца после установки внутрикостной части проводилась первичная оценка стабильности имплантата. В ТГ случаев неприжизнения искусственных опор не наблюдалось. В КГ не наступила остеоинтеграция 5 дентальных имплантатов у 3 пациентов, включая 2 имплантата на верхней челюсти и 3 на нижней челюсти; 3 из 5 нестабильных имплантатов были установлены субкрестально, 2 — в уровень десны. Этим пациентам после предварительных хирургических вмешательств была проведена реимплантация. Зависимость частоты случаев первичной неинтеграции внутрикостного им-

Таблица 3. Размеры альвеолярного гребня (мм)
Table 3. Dimensions of the alveolar ridge (mm)

Показатель	Контрольный срок	Тестируемая группа		Контрольная группа		p
		M±m	n	M±m	n	
Высота	До операции	5,04±0,16	112	5,49±0,17	117	0,055
	После операции	9,37±0,15	112	7,79±0,14	117	<0,001*
	p ₁	<0,001*		<0,001*		
Ширина	До операции	3,13±0,06	112	3,46±0,01	117	<0,001*
	После операции	8,21±0,16	112	7,63±0,05	117	<0,001*
	p ₁	<0,001*		<0,001*		

Примечание: p — значимость различий показателей между группами исследования; p₁ — значимость различий показателей до и после операции; * — различия показателей статистически значимы ($p < 0,001$).

Note: p — significance of differences between the studied groups; p₁ — significance of differences before and after surgery; * — differences in indicators are statistically significant ($p < 0,001$).

Таблица 4. Результаты гистоморфометрической оценки (площадь тканевых структур в процентах, %)
Table 4. Histomorphometric evaluation results (area of tissue structures, in%)

Компоненты костного регенерата	Тестируемая группа	Контрольная группа	p
Витальная минерализованная ткань	40,14±3,36	24,23±2,63	0,001*
Невитальная минерализованная ткань	13,31±1,59	24,98±1,97	<0,001*
Неминерализованная ткань	47,11±2,07	50,79±2,10	>0,05

Примечание: * — различия показателей статистически значимы ($p < 0,01$).

Note: * — the differences in indicators are statistically significant ($p < 0,01$).

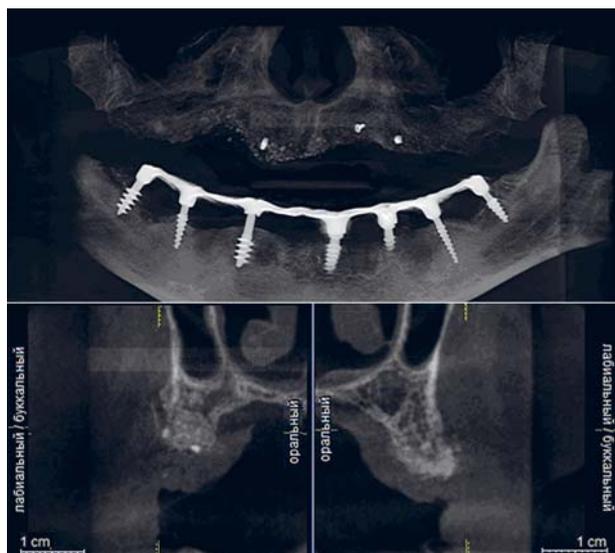


Рис. 2. Компьютерная томограмма челюстно-лицевой области пациентки Б-ой через 6 месяцев после трехмерной реконструкции альвеолярного гребня верхней челюсти: во втором сегменте (тест) отмечается двукратное и равномерное увеличение объема минерализованной кости, имеющей однородную трабекулярную структуру, без четких границ с реципиентной зоной; в первом сегменте (контроль) в связи с преждевременным удалением фиксирующих винтов и частичной утратой трансплантата не произошло формирования ожидаемого объема опорных тканей, определяется неоднородность сформированных структур за счет наличия большого количества нерезорбированных гранул остеокондуктора, отчетливо визуализируются границы с реципиентной зоной редуцированного альвеолярного гребня.

Fig. 2. CT of patient B. after the 3D alveolar ridge reconstruction of the upper jaw after 6 months: the second sector (test) demonstrates a double and uniform increase in the mineralized bone volume having a homogeneous trabecular structure without clearly visible boundaries with the recipient. The first sector (control group), due to premature removal of fixing screws and partial graft loss, no formation of the expected volume of supporting tissues is observed; the heterogeneity of the formed structures is determined due to the presence of the unresorbed granules of osteoplastic material; the boundaries with recipient zone of the reduced alveolar ridge are clearly visible.

плантата от способа остеопластики статистически значима ($p=0,032$). Учитывая идентичность используемых имплантатов, технологии их внедрения и послеоперационных нагрузочных условий, выявленные различия можно объяснить оптимальными биологическими характеристиками костной ткани, восстановленной пластическим материалом, включающим СВФ-ЖТ.

Установлено, что СВФ-ЖТ в составе трансплантата способствует образованию более каче-

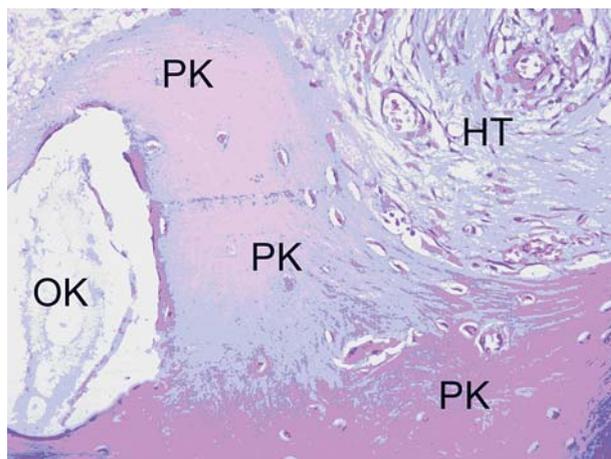


Рис. 3. Гистологический срез трепанбиоптата реконструированной кости тестируемой группы: идентифицируются витальная минерализованная ткань регенерировавшей кости (РК), невитальная минерализованная ткань остаточного остеокондуктора (ОК), межтрабекулярная неминерализованная ткань (НТ). 6 мес. после остеопластики. Окраска гематоксилином и эозином. Ув.: $\times 200$.

Fig. 3. Histological section of the reconstructed bone trephine biopsy material in the test group: vital mineralized tissue of regenerated bone (RB), nonvital mineralized tissue of residual osteoconductive material (OC) and intertrabecular nonmineralized tissue (NT) are identified. 6 months after osteoplastics. Hematoxylin and eosin staining. Magnification $\times 200$.

ственного околоимплантатного мягкотканевого профиля с прикрепленной кератинизированной десной 2 мм и более. В связи с отсутствием подобного эффекта в КГ, на этапе установки формирователей десны часто выполняли дополнительное хирургическое вмешательство — апикальную репозицию лоскутов для формирования необходимой ширины прикрепленной десны вокруг искусственных опор. Как известно, наличие кератинизированной десны вокруг имплантата помимо эстетического значения является важным фактором профилактики десневой рецессии, периимплантита и поздней дезинтеграции [21, 22, 23]. Использование СВФ-ЖТ способствует приросту ширины прикрепленной/кератинизированной десны, существенно увеличивая размеры преддверия полости рта в зоне хирургического вмешательства и снижая риск развития осложнений. Подобный эффект описан Gjerde с соавт. (2018) после аугментации альвеолярного гребня биокерамическими скаффолдами, засеянными культурой мезенхимальных стромальных клеток, выделенных из костного мозга [24]. Авторы пришли к заключению, что клетки оказывают положительное влияние не только на остеогенное ремоделирование биоматериала, но и на приле-

Таблица 5. Перимплантатная маргинальная костная потеря (мм)
Table 5. Periimplant marginal bone loss (mm)

Уровень установки имплантатов	Контрольный срок после зубопротезирования	Костная потеря, мм				p
		Группа тестирования		Группа контроля		
		M±m	n	M±m	n	
Субкрестально	6 мес.	1,13±0,04	109	1,64±0,03	152	<0,001*
	12 мес.	1,47±0,08	109	2,88±0,09	152	<0,001*
p ₁		<0,001*		<0,001*		
В уровень десны	6 мес.	0,27±0,01	188	0,98±0,08	171	<0,001*
	12 мес.	0,33±0,03	188	1,69±0,08	171	<0,001*
p ₁		0,059		<0,001*		

Примечание: p — значимость различий показателей между группами исследования; p₁ — значимость различий показателей в сроки 6 мес. и 12 мес.; * — различия показателей статистически значимы (p<0,05).

Note: p — significance of differences between the studied groups; p₁ — significance of differences between 6 and 12 months; * — differences in indicators are statistically significant (p<0.05).

жащие мягкие ткани, способствуя их заживлению и регенерации [24]. Наблюдаемый нами феномен можно объяснить паракринной активностью клеток, входящих в состав СВФ-ЖТ, синтезирующих целый ряд ангиогенных и трофических факторов [25, 26].

В начальном нагрузочном периоде показатель периимплантатной маргинальной костной потери (ПМКП) опосредованно отражает реакцию опорных структур в области проксимального костно-имплантатного контакта к жевательным нагрузкам. Как следует из табл. 4, при любом уровне установки имплантатов во все контрольные сроки потеря костной ткани значимо меньше в ТГ по сравнению с КГ (p<0,001).

Выявленные нами межгрупповые различия по этому показателю свидетельствуют о функциональных преимуществах опорной кости, восстановленной с применением СВФ-ЖТ. Возможно, так проявляется принцип взаимосвязи структуры и функции, и реализуются описанные выше макро- и микроструктурные особенности реконструированного альвеолярного гребня у пациентов ТГ, включая оптимальные размеры несущей имплантат кости, наличие качественного мягкотканевого окружения, значительная доля регенерировавшей костной ткани на гистоморфограммах.

В сроки до 5 лет доля успешно функционирующих денальных имплантатов в ТГ составила 98,3%, в КГ — 93,5%; в сроки наблюдений до 10 лет — 97% и 88% соответственно. Статистический анализ подтверждает наличие взаимосвязи между способом аугментационной остеопластики атрофированного участка альвеолярного гребня и отдаленным исходом зубопротезирования с опорой на внутрикостные имплантаты при p<0,006. Расчет показателя относительного риска свидетельствует: в сроки

до 5 лет риск потери денального имплантата из-за резорбции опорной кости в 11 раз меньше после аугментационной остеопластики с использованием СВФ-ЖТ по сравнению с остеопластикой ординарными костнопластическими материалами (ОР 0,099; 95% ДИ 0,013–0,761; p<0,05).

В поздние сроки наблюдений размеры реконструированного с применением СВФ-ЖТ участка альвеолярного гребня более стабильны по сравнению с результатами реконструкции общепринятыми методами, что опосредованно подтверждает полноценность перманентного ремоделирования костной ткани вокруг остеоинтегрированных денальных имплантатов на фоне регулярной жевательной нагрузки. В сроки до 5 лет горизонтальные размеры гребня в ТГ редуцировали статистически незначимо, в среднем на 0,37 мм (p=0,103), что оказалось в 4 раза меньше в сравнении с контролем, где ширина уменьшилась в среднем на 1,6 мм (в КГ различия показателей в сроки 6–8 мес. и до 5 лет значимы при p<0,001). Высота альвеолярного гребня в эти сроки уменьшилась статистически значимо в обеих группах (p<0,004), хотя темп потери вертикальных размеров кости был в 2,8 раза выше в КГ по сравнению с ТГ: в среднем убыль составила 1,67 мм и 0,59 мм в КГ и ТГ соответственно. В период от 5 до 10 лет скорость процессов редуцирования объема костного реконструкта значительно падает, составив в среднем 0,08 мм по высоте и 0,06 мм по ширине в ТГ и 0,09 мм по высоте и 0,2 мм по ширине в КГ (изменения показателей за этот период статистически не значимы, p>0,05).

Заключение

Результаты сравнительного исследования подтверждают преимущества использования предлагаемого инновационного подхода перед текущими общепринятыми методами реконструкции

альвеолярного гребня челюстей. Применение аутогенной стромально-васкулярной фракции жировой ткани (СВФ-ЖТ) в качестве источника регенеративных клеток и стимулов в составе костнопластического материала повышает эффективность предимплантационной остеопластики редуцированного альвеолярного гребня челюстей: позволяет достаточно увеличить размеры кости с минимальным риском осложнений,

оптимальными морфологическими характеристиками реконструированной ткани, обеспечивая надежную остеоинтеграцию и долгосрочное функционирование дентальных имплантатов. Это позволит более успешно и предсказуемо использовать наиболее прогрессивные методы реабилитации пациентов с приобретенной адентией с помощью зубопротезных конструкций, фиксируемых на внутрикостных опорах.

Список литературы

1. Esposito M., Worthington H.V., Thomsen P., Coulthard P. Interventions for replacing missing teeth: different times for loading dental implants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004; (3): CD003878. DOI: 10.1002/14651858.CD003878.pub2
2. Деев Р.В., Дробышев А.Ю., Бозо И.Я. Обычные и активированные остеопластические материалы. *Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова.* 2015; 1: 51–65.
3. Khojasteh A., Morad G., Behnia H. Clinical importance of recipient site characteristics for vertical ridge augmentation: A systematic review of literature and proposal of a classification. *J Oral Implantol.* 2013; 39(3): 386–98. DOI: 10.1563/AAID-JOI-D-11-00210
4. Felice P., Pistilli R., Lizio G., Pellegrino G., Nisii A., Marchetti C. Inlay versus onlay iliac bone grafting in atrophic posterior mandible: a prospective controlled clinical trial for the comparison of two techniques. *Clin. Implant. Dent. Relat. Res.* 2009; 11 (Suppl 1): 69–82. DOI: 10.1111/j.1708-8208.2009.00212.x
5. Перова М.Д., Козлов В.А., Мельник Е.А., Карпюк В.Б., Саркисов А.Я. Новые возможности замещения больших дефектов челюстей при лечении одонтогенных кист с помощью васкулярно-стромальноклеточной фракции. *Институт стоматологии.* 2011; 1(50): 107–109.
6. Calori G.M., Mazza E., Colombo M., Ripamonti C. The use of bone-graft substitutes in large bone defects: any specific needs? *Injury.* 2011; 42 (Suppl 2): 56–63. DOI: 10.1016/j.injury.2011.06.011
7. Карпюк В.Б., Перова М.Д., Шубич М.Г. К изучению свежесыводенных аутологичных стромальных клеток подкожной жировой клетчатки для регенерации биологических тканей. *Институт стоматологии.* 2009; 3(44): 74–76.
8. Карпюк В.Б., Лаврешин П.М., Шубич М.Г., Понкина О.Н., Павлюк К.С., Бережной Д.В. Изучение эффективности применения васкулярно-стромальноклеточной фракции при контурной пластике мягких тканей лица (по данным МРТ на примере липофилинга губ). *Анналы пластической, реконструктивной и эстетической хирургии.* 2014; 3: 57–63.
9. Dominici M., Le Blanc K., Mueller I., Slaper-Cortenbach I., Marini F., Krause D., Deans R., Keating A., Prockop Dj., Horwitz E. Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement. *Cytotherapy.* 2006; 8(4): 315–317. DOI: 10.1080/14653240600855905
10. Mildmay-White A., Khan W. Cell surface markers on adipose-derived stem cells: a systematic review. *Curr. Stem. Cell Res. Ther.* 2017; 12(6): 484–492. DOI: 10.2174/1574888X11666160429122133
11. Nary Filho H., Pinto T.F., de Freitas C.P., Ribeiro-Junior P.D., dos Santos P.L., Matsumoto M.A. Autogenous bone grafts contamination after exposure to the oral cavity. *J. Craniofac. Surg.* 2014; 25(2): 412–414. DOI: 10.1097/SCS.0000000000000682
12. Gupta N., Krasnodembskaya A., Kapetanaki M., Mouded M., Tan X., Serikov V., Matthay M.A. Mesenchymal stem cells enhance survival and bacterial clearance in murine *Escherichia coli* pneumonia. *Thorax.* 2012; 67(6): 533–539. DOI: 10.1136/thorax-jnl-2011-201176
13. Mezey E., Nemeth K. Mesenchymalstem cells and infectious diseases: Smarter than drugs. *Immunol. Lett.* 2015; 168(2): 208–214. DOI: 10.1016/j.imlet.2015.05.020
14. Sung D.K., Chang Y.S., Sung S.I., Yoo H.S., Ahn S.Y., Park W.S. Antibacterial effect of mesenchymalstem cells against *Escherichia coli* is mediated by secretion of beta-defensin-2 via toll-like receptor 4 signalling. *Cell. Microbiol.* 2016; 18(3): 424–436. DOI: 10.1111/cmi.12522
15. Badyak S.F., Valentin J.E., Ravindra A.K., McCabe G.P., Stewart-Akers A.M. Macrophage phenotype as a determinant of biologic scaffold remodeling. *Tissue Eng. Part A.* 2008; 14(11): 1835–1842. DOI: 10.1089/ten.tea.2007.0264
16. Dong Z., Peng Z., Chang Q., Lu F. The survival condition and immunoregulatory function of adipose stromal vascular fraction (SVF) in the early stage of nonvascularized adipose transplantation. *PLoS One.* 2013; 8(11): e80364
17. Bowles A.C., Wise R.M., Gerstein B.Y. et al. Immunomodulatory effects of adipose stromal vascular fraction cells promote alternative activation macrophages to repair tissue damage. *Stem. Cells.* 2017; 35(10): 2198–2207. DOI: 10.1002/stem.2689
18. Парфенова Е.В., Ткачук В.А., Калинина Н.И., Траптуев Д.О., Ратнер Е.И., Талицкий К.А., Марч К.Л.,

- Джонстон Б., Рахмат-Заде Т.М., Цоколаева З.И. Поиск новых «инструментов» для терапевтического ангиогенеза. *Молекулярная медицина*. 2006; 2: 10–23.
19. Koh Y.J., Koh B.I., Kim H., Joo H.J., Jin H.K., Jeon J., Choi C., Lee D.H., Chung J.H., Cho C.H., Park W.S., Ryu J.K., Suh J.K., Koh G.Y. Stromal vascular fraction from adipose tissue forms profound vascular network through the dynamic reassembly of blood endothelial cells. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2011; 31(5): 1141–1150. DOI: 10.1161/ATVBAHA.110.218206
20. Zakhari J.S., Zabanick J., Gettler B., Williams S.K. Vasculogenic and angiogenic potential of adipose stromal vascular fraction cell populations in vitro. *In Vitro Cell Dev. Biol. Anim.* 2018; 54(1): 32–40. DOI: 10.1007/s11626-017-0213-7
21. Зерницкий А.Ю., Медведева Е.Ю. Роль объема мягких тканей вокруг дентальных имплантатов в развитии периимплантита. *Институт стоматологии*. 2012; 1(54): 80–81.
22. Bassetti R.G., Stahli A., Bassetti M.A., Sculean A. Soft tissue augmentation procedures at second-stage surgery: a systematic review. *Clin. Oral Investig.* 2016; 20(7): 1369–1387. DOI: 10.1007/s00784-016-1815-2
23. Lin G.H., Chan H.L., Wang H.L. The significance of keratinized mucosa on implant health: a systematic review. *J. Periodontol.* 2013; 84(12): 1755–1767. DOI: 10.1902/jop.2013.120688
24. Gjerde C., Mustafa K., Hellem S., Rojewski M., Gjengedal H., Yassin M.A., Feng X., Skaale S., Berge T., Rosen A., Shi X.Q., Ahmed A.B., Gjertsen B.T., Schrezenmeier H., Layrolle P. Cell therapy induced regeneration of severely atrophied mandibular bone in a clinical trial. *Stem. Cell. Res. Ther.* 2018; 9(1): 213. DOI: 10.1186/s13287-018-0951-9
25. Osugi M., Katagiri W., Yoshimi R., Inukai T., Hibi H., Ueda M. Conditioned media from mesenchymal stem cells enhanced bone regeneration in rat calvarial bone defects. *Tissue Eng. Part A.* 2012; 18(13–14): 1479–1489. DOI: 10.1089/ten.TEA.2011.0325
26. Hirose Y., Funahashi Y., Matsukawa Y. et al. Comparison of trophic factors secreted from human adipose-derived stromal vascular fraction with those from adipose-derived stromal/stem cells in the same individuals. *Cytotherapy.* 2018; 20(4): 589–591. DOI: 10.1016/j.jcyt.2018.02.001

References

1. Esposito M., Worthington H.V., Thomsen P., Coulthard P. Interventions for replacing missing teeth: different times for loading dental implants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004; (3): CD003878. DOI: 10.1002/14651858.CD003878.pub2
2. Deev R.V., Drobyshev A.Yu., Bozo I.Ya. Ordinarnye I aktivirovannye osteoplasticheskie materialy. *Vestnik travmatologii i ortopedii N.N. Priorova.* 2015; 1: 51–65 (In Russ., English abstract).
3. Khojasteh A., Morad G., Behnia H. Clinical importance of recipient site characteristics for vertical ridge augmentation: A systematic review of literature and proposal of a classification. *J Oral Implantol.* 2013; 39(3): 386–98. DOI: 10.1563/AAID-JOI-D-11-00210
4. Felice P., Pistilli R., Lizio G., Pellegrino G., Nisii A., Marchetti C. Inlay versus onlay iliac bone grafting in atrophic posterior mandible: a prospective controlled clinical trial for the comparison of two techniques. *Clin. Implant. Dent. Relat. Res.* 2009; 11 (Suppl 1): e69–82. DOI: 10.1111/j.1708-8208.2009.00212.x
5. Perova M.D., Kozlov V.A., Mel'nik E.A., Karpjuk V.B., Sarkisov A.Ya. New scopes of the osseous defects replacement following processed lipoaspirate cells autografting in the cure the great odontogenic cysts. *Institut Stomatologii.* 2011; 1(50): 107–109 (In Russ., English abstract).
6. Calori G.M., Mazza E., Colombo M., Ripamonti C. The use of bone-graft substitutes in large bone defects: any specific needs? *Injury.* 2011; 42 (Suppl 2): S56–63. DOI: 10.1016/j.injury.2011.06.011
7. Karpjuk V.B., Perova M.D., Shubich M.G. K izucheni-yu svezhevydelennyh autologichnyh stromal'nyh kletok podkozhnoj zhirovoj kletchatki dlya regeneracii biologicheskikh tkanej. *Institut Stomatologii.* 2009; 3(44): 74–76 (In Russ., English abstract).
8. Karpjuk V.B., Lavreshin P.M., Shubich M.G., Ponkina O.N., Pavlyuk K.S., Berezhnoi D.V. Evaluation of the effectiveness of the application of the stromal vascular fraction cells in contour plastic surgery of the facial soft tissues (exemplified by an MRI study of lip augmentation by lipofilling). *Annaly Plasticheskoi, Rekonstruktivnoi i Esteticheskoi Khirurgii.* 2014; 3: 57–63 (In Russ., English abstract).
9. Dominici M., Le Blanc K., Mueller I., Slaper-Cortenbach I., Marini F., Krause D., Deans R., Keating A., Prockop Dj., Horwitz E. Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement. *Cytotherapy.* 2006; 8(4): 315–317. DOI: 10.1080/14653240600855905
10. Mildmay-White A., Khan W. Cell surface markers on adipose-derived stem cells: a systematic review. *Curr. Stem. Cell Res. Ther.* 2017; 12(6): 484–492. DOI: 10.2174/1574888X11666160429122133
11. Nary Filho H., Pinto T.F., de Freitas C.P., Ribeiro-Junior P.D., dos Santos P.L., Matsumoto M.A. Autogenous bone grafts contamination after exposure to the oral cavity. *J. Craniofac. Surg.* 2014; 25(2): 412–414. DOI: 10.1097/SCS.0000000000000682
12. Gupta N., Krasnodembskaya A., Kapetanaki M., Mouded M., Tan X., Serikov V., Matthay M.A. Mesenchymal

- stem cells enhance survival and bacterial clearance in murine *Escherichia coli* pneumonia. *Thorax*. 2012; 67(6): 533–539. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2011-201176
13. Mezey E., Nemeth K. Mesenchymal stem cells and infectious diseases: Smarter than drugs. *Immunol. Lett.* 2015; 168(2): 208–214. DOI: 10.1016/j.imlet.2015.05.020
14. Sung D.K., Chang Y.S., Sung S.I., Yoo H.S., Ahn S.Y., Park W.S. Antibacterial effect of mesenchymal stem cells against *Escherichia coli* is mediated by secretion of beta-defensin-2 via toll-like receptor 4 signalling. *Cell. Microbiol.* 2016; 18(3): 424–436. DOI: 10.1111/cmi.12522
15. Badylak S.F., Valentin J.E., Ravindra A.K., McCabe G.P., Stewart-Akers A.M. Macrophage phenotype as a determinant of biologic scaffold remodeling. *Tissue Eng. Part A*. 2008; 14(11): 1835–1842. DOI: 10.1089/ten.tea.2007.0264
16. Dong Z., Peng Z., Chang Q., Lu F. The survival condition and immunoregulatory function of adipose stromal vascular fraction (SVF) in the early stage of non-vascularized adipose transplantation. *PLoS One*. 2013; 8(11): e80364.
17. Bowles A.C., Wise R.M., Gerstein B.Y. et al. Immunomodulatory effects of adipose stromal vascular fraction cells promote alternative activation macrophages to repair tissue damage. *Stem. Cells*. 2017; 35(10): 2198–2207. DOI: 10.1002/stem.2689
18. Parfenova E.V., Tkachuk V.A., Kalinina N.I., Traktuev D.O., Ratner E.I., Talitskii K.A., March K.L., Dzhonston B., Rakhmat-Zade T.M., Tsokolaeva Z.I. Poisk novykh «instrumentov» dlya terapevticheskogo angiogeneza. *Molekulyarnaya Meditsina*. 2006; 2: 10–23 (in Russ.).
19. Koh Y.J., Koh B.I., Kim H., Joo H.J., Jin H.K., Jeon J., Choi C., Lee D.H., Chung J.H., Cho C.H., Park W.S., Ryu J.K., Suh J.K., Koh G.Y. Stromal vascular fraction from adipose tissue forms profound vascular network through the dynamic reassembly of blood endothelial cells. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2011; 31(5): 1141–1150. DOI: 10.1161/ATVBAHA.110.218206
20. Zakhari J.S., Zabanick J., Gettler B., Williams S.K. Vasculogenic and angiogenic potential of adipose stromal vascular fraction cell populations in vitro. *In Vitro Cell Dev. Biol. Anim.* 2018; 54 (1): 32–40. DOI: 10.1007/s11626-017-0213-7
21. Zernitskii A.Yu., Medvedeva E.Yu. Role of soft tissue around dental implants in the development of peri-implantitis. *Institut Stomatologii*. 2012; 1 (54): 80–81 (In Russ., English abstract).
22. Bassetti R.G., Stahl A., Bassetti M.A., Sculean A. Soft tissue augmentation procedures at second-stage surgery: a systematic review. *Clin. Oral Investig.* 2016; 20 (7): 1369–1387. DOI: 10.1007/s00784-016-1815-2
23. Lin G.H., Chan H.L., Wang H.L. The significance of keratinized mucosa on implant health: a systematic review. *J. Periodontol.* 2013; 84 (12): 1755–1767. DOI: 10.1902/jop.2013.120688
24. Gjerde C., Mustafa K., Hellem S., Rojewski M., Gjengedal H., Yassin M.A., Feng X., Skaale S., Berge T., Rosen A., Shi X.Q., Ahmed A.B., Gjertsen B.T., Schrezenmeier H., Layrolle P. Cell therapy induced regeneration of severely atrophied mandibular bone in a clinical trial. *Stem. Cell. Res. Ther.* 2018; 9 (1): 213. DOI: 10.1186/s13287-018-0951-9
25. Osugi M., Katagiri W., Yoshimi R., Inukai T., Hibi H., Ueda M. Conditioned media from mesenchymal stem cells enhanced bone regeneration in rat calvarial bone defects. *Tissue Eng. Part A*. 2012; 18 (13–14): 1479–1489. DOI: 10.1089/ten.TEA.2011.0325
26. Hirose Y., Funahashi Y., Matsukawa Y. et al. Comparison of trophic factors secreted from human adipose-derived stromal vascular fraction with those from adipose-derived stromal/stem cells in the same individuals. *Cytherapy*. 2018; 20(4): 589–591. DOI: 10.1016/j.jcyt.2018.02.001

Сведения об авторах / Information about the authors

Перова Марина Дмитриевна — доктор медицинских наук, профессор кафедры хирургической стоматологии и ЧХЛ Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Карпюк Владимир Борисович* — кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории разработки и изучения новых технологий лечения заболеваний Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница № 1 им. профессора С. В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края.

Контактная информация: e-mail: vkarpjuk@mail.ru, тел.: +7 (918) 157-83-46;

ул. Красных Партизан, д. 238, г. Краснодар, 350020, Россия.

Севостьянов Игорь Александрович — врач-стоматолог-хирург стоматологической поликлиники Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Гилевич Ирина Валерьевна — кандидат медицинских наук, заведующая лабораторией разработки и изучения новых технологий лечения заболеваний Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница № 1 им. профессора С. В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края.

Marina D. Perova — Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Surgical Dentistry and Maxillofacial Surgery, Kuban State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation.

Vladimir B. Karpjuk* — Cand.Sci. (Med.), Researcher, Laboratory of the Development and Study of New Technologies for Treating Diseases, Research Institute — Regional Clinical Hospital 1 n.a. Prof. S.V. Ochapovsky, Ministry of Healthcare of Krasnodar Krai.

Contact information: e-mail: vkarpjuk@mail.ru, tel.: +7 (918) 157-83-46;

Krasnykh Partizan str., 238, Krasnodar, 350020, Russia.

Igor A. Sevostyanov — Dentist-Surgeon, Dental Clinic, Kuban State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation.

Irina V. Gilevich — Cand. Sci. (Med.), Head of Laboratory, Laboratory of the Development and Study of New Technologies for Treating Diseases, Research Institute — Regional Clinical Hospital 1 n.a. Prof. S.V. Ochapovsky, Ministry of Healthcare of Krasnodar Krai.

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author