

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
БУКОВИНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

БАМБУЛЯК АНДРІЙ ВАСИЛЬОВИЧ



УДК 616.716.8-001-089.844-031-018.41-003.93

**ОБҐРУНТУВАННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ
ДЕФЕКТІВ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ ЩЕЛЕП ІЗ ЗАСТОСУВАННЯМ
КЛІТИННИХ ТЕХНОЛОГІЙ**

14.01.22 – стоматологія

Реферат
дисертації на здобуття наукового ступеня
доктора медичних наук

Чернівці – 2023

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана у закладі вищої освіти Буковинський державний медичний університет МОЗ України.

Науковий консультант:

доктор медичних наук, професор **Кузняк Наталія Богданівна**, Буковинський державний медичний університет МОЗ України, кафедра хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії, завідувачка кафедри.

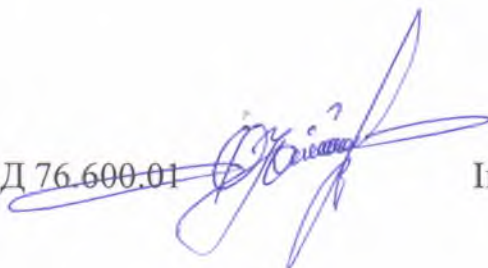
Офіційні опоненти:

- доктор медичних наук, професор **Шувалов Сергій Михайлович**, Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова МОЗ України, кафедра хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії, завідувач кафедри;
- доктор медичних наук, професор **Нагірний Ярослав Петрович**, Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, кафедра хірургічної стоматології, завідувач кафедри.
- доктор медичних наук, професор **Гудар'ян Олександр Олександрович**, Дніпровський державний медичний університет МОЗ України, кафедра хірургічної стоматології, імплантології та пародонтології, професор кафедри.

Захист відбудеться "7" червня 2023 року об 12:00 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 76.600.01 Буковинського державного медичного університету МОЗ України (58000, м. Чернівці, Театральна площа, 2).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Буковинського державного медичного університету МОЗ України за адресою: 58001, м. Чернівці, вул. Богомольця, 2; тел. (050) 540-72-13 .

Учений секретар докторської ради Д 76.600.01



Ігор ОЛІЙНИК

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Обґрунтування вибору теми дослідження. Для сучасної хірургічної стоматології вивчення проблеми регенерації кісткової тканини є надзвичайно актуальним та пріоритетно важливим завданням. Дефіцит кісткової тканини щелепно-лицевої ділянки виникає при травматичних ураженнях кісток лицевого скелету, внутрішньокісткових новоутвореннях, при ускладнених екстракційних, реконструктивних утручаннях, дентальній імплантології, різноманітних остеопластичних операціях (Аветіков ДС, 2017; Дуда КМ, 2019; Поворознюк ВВ, 2019; Сирцов ВК, 2018). Відомо, що процес відновлення об'ємних кісткових дефектів часто здійснюється впродовж тривалого часу, близько 4–5 років, та не завжди відбувається у повному обсязі (Анітуа Е, 2015; Бамбуляк АВ, 2020). У клінічній практиці проблему відновлення дефектів кісткової тканини намагаються вирішити шляхом розробки нових методик реконструктивних операцій з використанням матеріалів, що відновлюють втрачений об'єм кістки, та факторів, що покращують її репаративні властивості (Ensrud KE, 2021; Tetè G, 2020).

Впродовж останніх десятиліть увага клініцистів зосереджена на біологічних методах лікування, скерованих на відновлення кісткових дефектів з використанням клітинних технологій та біоімплантатів (Возний ОВ, 2019; Hosseinpour S, 2021). Застосування аутогенних кісткових матеріалів у щелепно-лицевій ділянці (Khojasteh A, 2016) зумовлює значну травматичність операції та наявність додаткової рани у донорській ділянці, а також високі ризики інтраопераційних ускладнень та неконтрольовану резорбцію внаслідок гіпоксії та загибелі клітин. До недоліків алотрансплантатів відносять їхню низьку механічну міцність, швидку резорбцію, ризик виникнення бактеріальних та вірусних ускладнень. У 10–35 % випадках при їх застосуванні відбувається відторгнення та розсмоктування аlogenного імплантату внаслідок імунного конфлікту тканин донора і реципієнта (Нагірний ЯП, 2017; Білоклицька ГФ, 2016; Nagata M, 2019). Ксеногенні остеопластичні матеріали також мають ряд негативних властивостей: тривалий термін резорбції, розвиток імунологічних реакцій та виникнення інфекційних ускладнень (Варес ЯЕ, 2016; Гончаренко ЄВ, 2016; Дієв ЄВ, 2017; Добровольська ОВ, 2019).

Сьогодні мультипотентні мезенхімальні стовбурові клітини кісткового мозку людини розглядаються у якості основного клітинного матеріалу для відновлення і посттравматичної регенерації кісткової тканини та природнього джерела для тканинної інженерії кісток (Кінаш ЮО, 2021; Костенко ЄЯ, 2016; Lepidi L, 2021). На відміну від мультипотентних мезенхімальних стовбурових клітин кісткового мозку, мультипотентні мезенхімальні стромальні клітини жирової тканини (ММСК-ЖТ) є більш доступними, нетоксичними, їх можна виділяти у значній кількості та диференціювати в остеогенному напрямку. Доведено, що ММСК жирової тканини мають подібний до ММСК кісткового мозку цитофенотипічний профіль, високий потенціал відносно формування кісткової тканини та біосумісність, передбачувану

швидкість деградації, володіють можливістю адсорбції індуктивних факторів та підтримки реваскуляризації (Alonzo M, 2021; Bhargava N, 2023).

Нові можливості у відновленні кісткових дефектів можуть надати біоінженерні конструкції на основі використання носіїв (скаффолдів, матриць) природнього або синтетичного походження із заселенням живих клітин пацієнта (Плугатир О, 2019; Проць Г, 2016; Павліш ІВ, 2021; Пантус АВ, 2021), серед яких найбільш перспективними є ММСК.

Надзвичайно актуальною проблемою в імплантології досі залишається недостатність об'єму кісткової тканини у ділянці запланованого лікування з використанням дентальних імплантатів (Аветіков ДС, 2017; Дуда КМ, 2019). Найчастіше дефіцит кісткової тканини зустрічається у дистальних відділах щелеп. За даними вітчизняних та європейських авторів після втрати чи травматичної екстракції зубів об'єм резорбції кістки у цій ділянці складає 30–40 %. Упродовж перших 2–3 років після втрати зубів відбувається резорбція 40–60 % об'єму коміркового гребеня щодо вихідних показників (Нагірний ЯП, 2023; Білоклицька ГФ, 2016; Варес ЯЕ, 2016; Гончаренко ЄВ, 2016), що зумовлює необхідність збільшення об'єму кісткової тканини для забезпечення можливості подальшої дентальної імплантації у пацієнта.

Розробка нових ефективних та доступних остеопластичних матеріалів з покращеним остеорегенераторним потенціалом – одне з ключових завдань сучасної хірургічної стоматології, що й зумовило актуальність проведення даного дослідження.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційне дослідження є фрагментом планової комплексної науково-дослідної роботи кафедри терапевтичної стоматології Буковинського державного медичного університету на тему «Обґрунтування та впровадження нових методів діагностики, лікування, профілактики та реабілітації стоматологічних хворих», № державної реєстрації 0120U102553. Дисертант виконував фрагмент стосовно обґрунтування ефективності хірургічного лікування дефектів кісткової тканини щелеп із застосуванням клітинних технологій.

Мета дослідження. Обґрунтування клінічної ефективності застосування мультипотентних мезенхімальних стромальних клітин жирової тканини у поєднанні зі збагаченою тромбоцитами плазмою крові та остеотропним матеріалом, в якості матриці, у хворих з атрофією та дефектами коміркових відростків та коміркових дуг щелеп на основі клінічно-експериментальних досліджень. Покращити результати лікування хворих.

Завдання дослідження:

1. Визначити фенотипування, імуномодельючі, проліферативні, остеобластичні властивості та біосумісність мультипотентних мезенхімальних стромальних клітин *in vitro*;

2. Розробити експериментальну модель штучного дефекту кістки черепа піддослідних тварин та вивчити процеси регенерації при застосуванні композиції на основі мультипотентних мезенхімальних стромальних клітин жирової тканини;

3. Вивчити вплив різних остеопластичних матеріалів на перебіг репаративного остеогенезу із визначенням ролі мультипотентних мезенхімальних стромальних клітин жирової тканини на розробленій експериментальній моделі;

4. Розробити методику хірургічного лікування пацієнтів із втратою об'єму кісткової тканини щелеп за умови застосування композиції на основі мультипотентних мезенхімальних стромальних клітин жирової тканини у поєднанні зі збагаченою тромбоцитами плазмою та остеотропним матеріалом, що використовувався як матриця;

5. Виявити ефективність застосування запропонованої композиції на основі мультипотентних мезенхімальних стромальних клітин жирової тканини при проведенні хірургічних операцій для збільшення об'єму кісткової тканини при атрофії та дефектах коміркових відростків і коміркових дуг за даними рентгенографії, комп'ютерної томографії, денситометричних, морфологічних, гістологічних досліджень;

6. Проаналізувати зміни структури та щільності кісткової тканини верхньої та нижньої щелеп у пацієнтів груп дослідження після проведеного хірургічного лікування із застосуванням різних остеопластичних матеріалів та їхніх комбінацій;

7. Оцінити успішність проведення дентальної імплантації при використанні остеотропної композиції на основі ММСК у безпосередні та віддалені терміни спостереження.

8. Розробити практичні рекомендації щодо застосування нової остеопластичної композиції.

Об'єкт дослідження: атрофія кісткової тканини щелеп у пацієнтів, змодельовані кісткові дефекти черепа експериментальних тварин.

Предмет дослідження: визначення остеопластичних властивостей мультипотентних мезенхімальних стромальних клітин жирової тканини у поєднанні зі збагаченою тромбоцитами плазмою крові та заміником кісткової тканини на основі гідроксиапатиту (ЗКТГ), які були використані при лікуванні атрофії кісткової тканини щелеп.

Методи дослідження: клінічні – для оцінки післяопераційного статусу пацієнтів та на всіх етапах довготермінового дослідження; біохімічні – для визначення у крові експериментальних щурів та ротовій рідині пацієнтів активності кислої і лужної фосфатази, їхнього співвідношення (ЛФ/КФ); комп'ютерна томографія – для вивчення репаративних процесів у кістковій тканині щелеп пацієнтів та черепа піддослідних тварин; гістологічні – для дослідження впливу запропонованої остеопластичної комбінації при ремоделюванні кісткової тканини у прооперованих пацієнтів та експериментальних щурів; морфометричні – для аналізу прижиттєвого складу формених компонентів кісткової тканини у піддослідних

тварин; остеогенне диференціювання ММСК–ЖТ *in vitro* – для вивчення їхнього фенотипування, біосумісності, імуномоделюючих, проліферативних та остеопластичних властивостей; денситометричні дослідження – для виявлення ефективності застосування остеопластичних матеріалів у поєднанні зі збагаченою тромбоцитами плазмою (ЗТП) та ММСК–ЖТ у прооперованих пацієнтів та експериментальних щурів; імунологічні – для визначення рівнів генів BGP, Col 1, VEGF у крові піддослідних тварин; статистичні – для з’ясування ступеня вірогідності отриманих даних.

Наукова новизна одержаних результатів. Встановлено остеобластоподібні, імуномоделювальні, проліферативні та фенотипові властивості мультипотентних мезенхімальних стромальних клітин жирової тканини у поєднанні зі збагаченою тромбоцитами плазмою крові та остеопластичним матеріалом на основі гідроксиапатиту в якості матриці.

Уперше для дослідження репаративного остеогенезу розроблено експериментальну модель шляхом створення кісткового дефекту черепа піддослідних щурів та вивчено процеси відновлення кісткових дефектів при використанні нового біологічно толерантного матеріалу на основі мультипотентних мезенхімальних стромальних клітин жирової тканини, збагаченою тромбоцитами плазмою крові та замінник кісткової тканини на основі гідроксиапатиту.

Уперше розроблено та використано композицію на основі мультипотентних мезенхімальних стромальних клітин жирової тканини, збагаченою тромбоцитами плазмою крові та остеопластичного препарату при хірургічному лікуванні пацієнтів груп дослідження перед дентальною імплантацією.

Отримано нові наукові дані щодо значення мультипотентних мезенхімальних стромальних клітин жирової тканини у процесах регенерації кісткової тканини щелеп пацієнтів. Уперше науково обґрунтовано концепцію застосування мультипотентних мезенхімальних стромальних клітин жирової тканини та їхніх комбінацій при проведенні стоматологічних операцій (синус–ліфтинг, екстракція зубів та ретенування третього моляра, остеосинтез при переломі нижньої щелепи) для збільшення об’єму кісткової тканини щелеп та виявлено їх високу терапевтичну ефективність.

Уперше доведено успішність дентальної імплантації у пацієнтів після проведення хірургічних втручань, при яких для збільшення об’єму кісткової тканини коміркових відростків та коміркових дуг щелеп було використано мультипотентні мезенхімальні стромальні клітини жирової тканини, у поєднанні зі збагаченою тромбоцитами плазмою крові та замінником кісткової тканини на основі гідроксиапатиту.

Практичне значення одержаних результатів. Створено нову концепцію хірургічного лікування пацієнтів з атрофією та дефектами кісткової тканини щелеп, що передбачає використання мультипотентних мезенхімальних стромальних клітин у поєднанні зі збагаченою тромбоцитами плазмою крові та замінником кісткової

тканини на основі гідроксиапатиту в якості матриці, що в післяопераційному періоді зумовлює оптимізацію процесів репаративного остеогенезу, підвищення мінеральної щільності та структури кісткової тканини, нормалізацію показників маркерів кісткового ремоделювання. Розроблені практичні рекомендації операції з відновлення об'єму кісткової тканини щелеп, з використанням запропонованої композиції слід проводити за попереднім тестуванням *in vitro* індивідуальної чутливості, випробуваної на культурі клітин хворого.

Доведено, що штучно створений кістковий дефект черепа експериментальних тварин, є зручною та адекватною моделлю для вивчення процесів репаративного остеогенезу після застосування остеопластичних матеріалів та їхніх комбінацій.

Під час виконання дисертації розроблено та апробовано «Пристрій для виготовлення гістологічних препаратів», «Спосіб видалення надлишку рідин з гістологічного зрізу», «Спосіб зіставлення послідовних серійних гістологічних зрізів для виготовлення та контролю пропорцій 3D-реконструкцій (циліндричні маркери, 1 під кутом)», «Спосіб зіставлення послідовних серійних гістологічних зрізів для виготовлення та контролю пропорцій 3D-реконструкцій (сферичні маркери)», які можуть широко використовуватися у практиці наукових робіт.

Одержані дані є науковим підґрунтям для подальших експериментальних, порівняльно-клінічних та клініко-лабораторних досліджень у стоматології. Результати дисертаційного дослідження можуть бути використані при виданні монографій, підручників, навчальних посібників і атласів з хірургічної стоматології, щелепно-лицевої хірургії, реконструктивної хірургії та дентальної імплантології.

Впровадження результатів дослідження. Результати дисертаційного дослідження впроваджено у лікувальний процес Вінницького МКП «Медичний стоматологічний центр»; стоматологічного відділення Медичного центру Дніпровського державного медичного університету; підрозділу хірургічної стоматології ОКНП «Чернівецька обласна клінічна лікарня»; ОКНП «Чернівецький обласний стоматологічний центр»; відділення хірургічної стоматології КНП «Міська стоматологічна поліклініка» Чернівецької міської ради; стоматологічного відділення НЛЦ «Університетська клініка» Буковинського державного медичного університету; КНП «Рахівська районна лікарня» Рахівської міської ради; КП «Луцька міська клінічна стоматологічна поліклініка»; КП «Волинська обласна стоматологічна поліклініка»; КП «Рівненська обласна стоматологічна поліклініка» РОР; КНП «Міська стоматологічна поліклініка» Рівненської міської ради. Матеріали дисертаційного дослідження також впроваджено в науково-педагогічну та науково-дослідну роботу кафедри стоматології дитячого віку Буковинського державного медичного університету; кафедри хірургічної стоматології, імплантології та пародонтології Дніпровського державного медичного університету; кафедри хірургічної стоматології Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського; кафедри хірургічної стоматології, імплантології та пародонтології Дніпровського державного медичного університету; кафедри хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії Вінницького національного

медичного університету імені М.І. Пирогова; кафедри хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії з пластичною та реконструктивною хірургією голови та шиї Полтавського державного медичного університету.

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є самостійним науковим дослідженням. Дисертантом проведено патентно-інформаційний пошук, проаналізовано наукову літературу, вибрано напрямок, об'єм та методи дослідження. Здобувачем самостійно складено план і робочу програму дослідження, опановано адекватні методи дослідження, зібрано матеріал та виконано експериментальні дослідження. Автором самостійно розроблена клінічно-експериментальна концепція відновлення об'єму кісткової тканини у пацієнтів з використанням ММСК–ЖТ, ЗТП та матеріалу заміника кісткової тканини, проведено усі хірургічні операції з подальшим проведенням дентальної імплантації. Особисто написано та проілюстровано всі розділи дисертаційного дослідження, проведено статистичну обробку й аналіз отриманих даних. Основні наукові положення та висновки сформульовано разом із науковим консультантом. У підготовці результатів досліджень до публікацій участь автора є домінантною. У наукових розробках, що висвітленні у статтях, опублікованих сумісно зі співавторами, участь здобувача є визначальною і полягає у проведенні літературного пошуку та клінічних досліджень, аналізі отриманих даних і формулюванні висновків.

Автор висловлює слова щирої подяки за підтримку та ґрунтовну консультативну допомогу доктору медичних наук, професору Кузняк Наталії Богданівні.

Апробація результатів дисертації. Основні положення та результати дисертаційної роботи оприлюднені на: 101–й, 102–й, та 103–й підсумкових наукових конференціях професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету (Чернівці, 2020, 2021, 2022); Науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні аспекти теоретичної та практичної стоматології» (Чернівці, 2020); International Scientific Conference of Students, Postgraduates and Young Scientists «Biomedical Perspectives II» (Sumy, 2020); Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні досягнення та перспективи розвитку хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії» (Полтава, 2021); Науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні проблеми біомедичних наук» (Харків, 2021); 8-й Міжнародній науково-практичній конференції «Natural science readings» (Slovakia: Bratislava, 2021); Міжнародній науково-практичній конференції «Development of modern science in the conditions of the latest paradigm of functioning of society and the state» (Romania: Arad, 2021); «Актуальні питання медичної теорії та практики» (Дніпро, 2021); 4-й Міжнародній науково-практичній конференції «Modern science: innovations and prospects» (Sweden: Stockholm, 2022); Міжнародній науково-практичній конференції «The latest problems of modern science and practice» (USA: Boston, 2022); 11-й Міжнародній науково-практичній конференції «Results of modern scientific research

and development» (Spain: Madrid, 2022); 7-й Міжнародній науково-практичній конференції «Modern scientific research: achievements, innovations and development prospects» (Germany: Berlin, 2022);

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 45 друкованих праць, серед яких – 18 публікацій в наукових фахових виданнях, рекомендованих МОН України; 4 у періодичних наукових виданнях, проіндексованих у базах даних Web of Science Core Collection та Scopus; 14 у збірниках матеріалів науково-практичних конференцій та конгресів. Видано 1 методичні рекомендації, отримано 4 патенти України на корисну модель, 4 свідоцтва авторського права.

Структура та обсяг дисертації. Дисертаційна робота написана українською мовою на 417 сторінках комп'ютерного тексту, з яких 278 сторінок основного тексту. Робота складається зі вступу, огляду літератури, матеріалів і методів дослідження, п'яти основних розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій. Робота ілюстрована 54 таблицями, 148 рисунками. Список використаної літератури містить 432 джерела, з них 167 – кирилицею, 265 – латиницею.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріал і методи дослідження. Клінічна частина дослідження включила 280 пацієнтів віком від 18 до 55 років (146 чоловіків – 52,14 % та 134 жінки – 47,86 %) з частковою або повною відсутністю зубів та атрофією коміркового відростку, коміркової дуги відповідної щелепи, з хронічним періодонтитом і хронічним генералізованим пародонтитом, з переломами нижньої щелепи та ретинованими третіми молярами. Залежно від діагнозу та виду оперативного втручання пацієнти були розподілені на 4 групи. В середині кожної групи оглянуті пацієнти були рандомізовано розподілені на дослідну та контрольну підгрупи та мали однакову можливість отримати лікування із використанням того чи іншого варіанту остеопластичного матеріалу чи без його застосування.

Дослідження проводилося на базі кафедри хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці, Україна. Дослідження виконано з дотриманням «Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини», затверджених Гельсінською декларацією (1964-2013 рр.), ІСН GCP (1996 р.), Директиви ЄЕС № 609 від 24.11.1986 р., наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., № 944 від 14.12.2009 р., Комісією з питань біомедичної етики Буковинського державного медичного університету порушень етичних і морально-правових норм при проведенні науково-дослідної роботи не виявлено (протокол № 6 від 16.03.2023 р.). Усі пацієнти підписували інформовану згоду на участь у даному дослідженні та були вжиті всі заходи щодо забезпечення їхньої анонімності.

Експериментальну частину досліджень проводили на лабораторних тваринах: 144 дорослих статевозрілих щурах лінії Вістар, масою 110–140 г. Піддослідних тварин утримували в умовах віварію Буковинського державного медичного університету МОЗ України. Годування щурів відбувалося відповідно до норм інституту харчування АМН України, призначених для даного виду тварин. Щурі

експериментальних та контрольної груп перебували в ідентичних умовах, а матеріал, взятий на дослідження, вивчали паралельно. Утримання тварин та маніпуляції проводили відповідно положень Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей (Страсбург, 1985), «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», ухвалених I Національним конгресом з біоетики (Київ, 2001), закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» (2006).

Піддослідні тварини були розподілені на IV групи: I група (контрольна) – 15 інтактних щурів; II група (порівняльна) – 22 щури, у яких відновлення змодельованого кісткового дефекту відбувалось під кров'яним згустком або спонтанно; III група (25 щурів) – при застосуванні ММСК–ЖТ, що пройшли остеогенне диференціювання (ОД); IV група (28 щурів) – за допомогою ММСК–ЖТ після ОД та ЗТП; V група (27 щурів) – завдяки поєднанню ММСК–ЖТ після ОД та ЗКТГ; VI група (27 щурів) – відновлення кісткового дефекту за допомогою тканинного еквіваленту кісткової тканини (ТЕК), що містив ММСК–ЖТ+ЗТП+ЗКТГ.

У клінічній частині роботи, за даними попередньо проведеного клініко–рентгенологічного дослідження пацієнтам складали план лікування, що включав терапевтичну, пародонтологічну та ортопедичну підготовки. Критеріями ефективності проведеного лікування на етапі раннього післяопераційного періоду у досліджуваних, що потребували відновлення об'єму кісткової тканини коміркового відростку або коміркової дуги щелеп, була оцінка ступеня вираження больового синдрому, колатерального набряку та ступеня гіперемії слизової оболонки порожнини рота (СОПР) після проведення хірургічних втручань.

Операцію синус-ліфтинг було проведено 67 пацієнтам (23,93 %) із загальної кількості досліджуваних, які увійшли до групи 1. Водночас, у 44,78 % осіб операція була проведена із застосуванням ЗКТГ (підгрупа 1А); у 55,22 % осіб оперативне втручання супроводжувалось використанням остеопластичної комбінації ММСК–ЖТ+ЗКТГ+ЗТП (підгрупа 1Б). Операція видалення зуба була проведена 85 особам (30,36 %) із загального числа обстежених (група 2). При цьому, аугментація лунки була проведена із застосуванням: ЗКТГ – 28,57 % осіб (підгрупа 2А); комбінації ММСК–ЖТ+ЗКТГ+ЗТП – 46,43 % пацієнтам (підгрупа 2Б); загоєння рани під кров'яним згустком – 25,00 % досліджуваних (підгрупа 2В). Операція остеосинтезу (група 3) при переломах нижньої щелепи була здійснена 56 особам (20,00 %) із загальної кількості досліджуваних. При цьому, операція проводилась із застосуванням ЗКТГ у 23,22 % пацієнтів (підгрупа 3А); комбінації ММСК–ЖТ+ЗКТГ+ЗТП – 44,64 % хворих (підгрупа 3Б); шляхом спонтанного загоєння – 32,14 % досліджуваних (підгрупа 3В). Хірургічне втручання для видалення ретинованого третього моляра (група 4) було проведено 72 хворих (25,71 %) із загальної кількості досліджуваних. При цьому, аугментація кісткового дефекту після оперативного втручання була проведена із застосуванням: ЗКТГ – 31,94 % осіб (підгрупа 4А); комбінації ММСК–ЖТ+ЗКТГ+ЗТП – 41,67 % осіб (підгрупа 4Б); та під кров'яним згустком – 26,39 % досліджуваних (підгрупа 4В).

Таким чином, оперативні втручання із застосуванням ЗКТГ були проведені 91 особам (32,50 %), при використанні комбінації ММСК–ЖТ+ЗКТГ+ЗТП – 131 пацієнту (46,79 %) та при спонтанному загоєнні рани – у 58 досліджуваних (20,71 %)

Клінічний огляд пацієнтів проводили щоденно. На 1-шу, 3-тю, 5-ту, 7-му, 10-ту, 14-ту та 28-му добу після операції проводили визначення клінічних показників. Оцінку післяопераційного больового синдрому проводили по цифровій рейтинговій шкалі (Numerical Rating Scale, NRS) з урахуванням суб'єктивних больових проявів у прооперованих, цифрова рейтингова шкала NRS складалася з 11 пунктів: 0 балів – біль відсутній; 1, 2, 3 бали – слабо виражений біль; 4, 5, 6 балів – помірний біль; 7, 8, 9, 10 балів – виражений біль. Для оцінки перебігу післяопераційного періоду у пацієнтів усіх груп дослідження щоденно, впродовж перебування у стаціонарі, заповнювали протокол, в якому відображали найбільш вагомі дані об'єктивного та суб'єктивного характеру. Під час ранкових перев'язок з'ясовували скарги хворих, загальний та локальний статус: наявність апетиту, якість сну, біль у рані, післяопераційний набряк, гематома, гіперемія слизової оболонки порожнини рота (СОПР), наявність та інтенсивність виділень з рани, підвищеної температура тіла, тип загоєння рани.

Після операції у пацієнтів проводили візуальну оцінку ступеню вираження колатерального набряку. Для визначення динаміки ступеню вираження набряку використовували бальну систему: 0 балів – відсутній; 1 бал – слабо виражений; 2 бали – помірно виражений; 3 бали – сильно виражений. Для визначення ступеню гіперемії СОПР також використовували бальну систему: 0 балів – блідо-рожевий колір; 1 бал – легка гіперемія; 2 бали – помірна гіперемія; 3 бали – виражена гіперемія; 4 бали – ціаноз; 5 балів – ішемія.

Обстеження та лікування із застосуванням дентальної імплантації проведено 140 пацієнтам, яким попередньо були проведені хірургічні втручання та, для збільшення об'єму кісткової тканини коміркових відростків та дуг щелеп, використано різні остеопластичні матеріали.

Реабілітація пацієнтів проводилась у період із 2017 по 2021 роки на кафедрі хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії закладу вищої освіти Буковинського державного медичного університету. До груп дослідження не включали пацієнтів із важкою загальносоматичною патологією та вираженими дистрофічно-запальними змінами тканин пародонта.

Усі пацієнти були розподілені на III групи: I (основна) група – 49 осіб (35,00 %), у яких для відновлення кісткової тканини коміркових відростків та дуг застосовувався ЗКТГ; II (основна) група – 62 хворих (44,29 %), у яких аугментація кісткових дефектів здійснювалась за допомогою запропонованої нами композиції (ЗКТГ+ММСК–ЖТ+збагачена тромбоцитами плазма крові (ЗТП)); III (контрольна) група – 29 пацієнтів (20,71 %), у яких загоєння рани відбувалося під кров'яним згустком (спонтанне).

При статистичній обробці отриманих результатів, що відповідали нормальному розподілу (Гауса), використовували загальноприйнятні у медицині методи варіаційної статистики й вираховували: середня арифметична вибірки (M), середньоквадратичне відхилення (SD), стандартна помилка середньої арифметичної (m). При оцінці вірогідності різниці між середніми величинами обраховували коефіцієнт t. Надійність

обраховувалася згідно методу Стьюдента при двобічному тесті. Для твердження про вірогідність різниці враховувалася загальноприйнята в медико-біологічних дослідженнях величина рівня ймовірності (p) – $p < 0,05$.

Статистичну обробку отриманих результатів проведено на персональному комп'ютері за допомогою ліцензійних програм «Microsoft Excel» та «Statistica».

Результати дослідження та їхнє обговорення. Проблему відновлення дефектів кісткової тканини у клінічній практиці намагаються вирішити шляхом розробки нових методик реконструктивних операцій із використанням матеріалів, що відновлюють втрачений об'єм кістки та факторів, що покращують її репаративні властивості (Bousnaki M, 2022).

Результати наших досліджень підтвердили ряд сучасних положень про ефективності стромальних клітин. На відміну від ММСК кісткового мозку, стромальні клітини жирової тканини є більш доступними, їх можна виділяти у більшій кількості та диференціювати в остеогенному напрямку (Kim J, 2019; Климовицький ВГ, 2013; Павленко КВ, 2009; Beck F, 2021). За даними (Чертов СО, 2015; Abuarqoub D, 2020; Arif U, 2019), ММСК–ЖТ мають подібний до ММСК кісткового мозку цитофенотипічний профіль, високий потенціал щодо формування кісткової тканини, біосумісність, можливість адсорбції індуктивних факторів, передбачувану швидкість деградації, можливість 3D-моделювання його форми, підтримку реваскуляризації. На думку (Аветіков ДС, 2017; Верес ЯЕ, 2016; Гончаренко ЄВ, 2016; Добровольська ОВ, 2019) нових можливостей у відновленні кісткових дефектів можуть надати біоінженерні конструкції на основі використання носіїв: скафолдів, матриць природного або синтетичного походження із заселенням живих клітин пацієнта, серед яких найбільш перспективними є ММСК.

На основі експериментальних спостережень нами були отриманні нові наукові дані. Так, фенотиповий аналіз ММСК–ЖТ експериментальних щурів виявив профіль експресії поверхневих маркерів, які є характерними для стромальних клітин з мультипотентними властивостями. Фенотиповий аналіз маркерів ММСК–ЖТ 2-го пасажу демонстрував експресію антигенів Sca-1, CD90, CD44, що у 2,7; 9,4 та 4,0 раза, відповідно, перевищувало кількісний склад поверхневих антигенів 0-пасажу ММСК–ЖТ, ($p < 0,01$). При цьому, визначали вірогідне зменшення панлейкоцитарного маркеру CD45 та CD117, ($p < 0,01$), що свідчило про відсутність кровотворних клітин у зразках, які вивчались.

Аналіз потенціалу ММСК–ЖТ до спрямованого диференціювання в остеогенному напрямку на 10-у добу експерименту показав найбільшу ступінь мінералізації у зразку, що містив ММСК–ЖТ, ЗТП та ЗКТГ (ММСК–ЖТ+ЗТП+ЗКТГ) – $5,07 \pm 1,01$ ум.од., що було вищим у 1,7 раза ступеня мінералізації зразку, що включав ММСК–ЖТ, ($p < 0,05$), у 1,3 раза – зразка, що містив ММСК–ЖТ та ЗТП та у 1,6 раза перевищував значення параметру, котрий вивчався у зразку, що містив ММСК–ЖТ і ЗКТГ, ($p > 0,05$).

Біохімічний маркер диференціювання остеобластів та формування кісткової активності – лужна фосфатаза (ЛФ), відрізнялась найвищою активністю на 21-у добу спостережень у зразках, що містили ММСК–ЖТ+ЗТП+ЗКТГ – $4,15 \pm 0,08$ ммоль/хв, що вірогідно відрізнялось від активності ЛФ у зразку, що включав ММСК–ЖТ та зразку з вмістом ММСК–ЖТ+ ЗКТГ, ($p, p_1 < 0,01$).

Диференціювання ММСК–ЖТ в остеобласти у зразках, котрі вивчались, підкреслювались зростанням рівня мРНК у даних культурах, який у зразках, що містили ММСК–ЖТ+ЗТП і ММСК–ЖТ+ЗТП+ЗКТГ, був у середньому на 11,22 %, ($p_1 < 0,01$), та на 27,11 % вищим, ($p_2 < 0,01$), відповідно, ніж у культурах з вмістом ММСК–ЖТ та ММСК–ЖТ+ЗТП+ЗКТГ. У досліджуваних зразках диференціювання ММСК–ЖТ в остеобласти підтверджено кількісною оцінкою експресії генів до маркеру BGP та було максимальним у культурах ММСК–ЖТ+ЗТП+ЗКТГ – $80\,500 \pm 790,0$ копій, ($p, p_1, p_2 < 0,01$).

Визначення метаболічної активності ММСК–ЖТ з використанням Alamar Blue тесту показало, що після закінчення експерименту на 10-у добу культивування, найбільше відновлення Alamar Blue визначалось у зразках із вмістом ММСК–ЖТ+ЗТП+ЗКТГ – 18085 ± 1533 УОФ, яке було у 2,1 раза більшим відповідних даних флуоресценції стосовно даних на початку експерименту (5 доба), ($p < 0,01$), що вказує на посилений процес проліферації клітин.

Мікроскопічне дослідження поверхні зразків ММСК–ЖТ+ЗТП+ ЗКТГ із культурою фібробластів на 5-у добу спостережень, характеризувались міграцією фібробластичних елементів, що мали веретеноподібну та полігональну форми з утворенням первинної зони за рахунок тяжів. На 7-у добу культивування відбувалось формування трьох зон росту: компактної – із клітин полігональної та веретеноподібної форми; сіткоподібної – з тяжів та пучків клітин, що були розташовані сіткоподібно та зони мігруючих елементів веретеноподібної форми. На 10-у добу культивування визначали збільшення площі компактної та сіткоподібної зон росту та зони мігруючих фібробластів. При цьому, клітинна популяція досліджуваних фрагментів вступала у фазу деградації, що характеризувалось значною вакуолізацією цитоплазми та її зернистому переродженні у клітинах.

Дослідження остеобластичних особливостей ММСК–ЖТ, що пройшли ОД, у поєднанні зі ЗТП та остеопластичним резорбційним матеріалом ЗКТГ, проведено на експериментальних щурах.

Прижиттєве дослідження структурно-функціонального стану кісткової тканини у ділянці дефекту черепа у експериментальних щурів на 90-у добу спостережень показало, що при заповненні змодельованого дефекту комбінацією ММСК–ЖТ+ЗТП+ЗКТГ (VI група), мінеральна щільність кісткової тканини дорівнювала даним у інтактних щурів I групи, ($p < 0,05$). У піддослідних тварин інших експериментальних груп, значення параметру, котрий вивчався, покращувався, але залишався нижчим, аніж у інтактних тварин контрольної групи, ($p < 0,01; < 0,05$). Через 3 місяці експерименту, у щурів, у яких імплантація кісткового дефекту здійснювалась

за допомогою ММСК–ЖТ+ЗТП (IV група) та при використанні ММСК–ЖТ+ЗТП+ЗКТГ (VI група), мінеральна насиченість кісткової тканини (МНКТ) відповідала даним у піддослідних тварин I контрольної групи, ($p < 0,05$, $p_3 < 0,05$). При цьому, у щурів решти груп значення МНКТ були нижчими порівняно з даними у інтактних тварин: у II групі – на 33,64 %, ($p < 0,01$), у III групі – на 14,0 %, ($p - p_1 < 0,01$) та у V групі – на 15,10 %, ($p, p_1, p_3 < 0,01$). Після закінчення експерименту (90 доба), відзначали збільшення площі кісткової тканини у ділянці змодельованого дефекту черепа експериментальних щурів. Однак, максимальне зростання значень проаналізованого параметру виявляли у щурів у IV та VI груп – $0,43 \pm 0,07 \text{ см}^2$, ($p_1 - p_2 < 0,05$) та $0,50 \pm 0,07 \text{ см}^2$, відповідно, ($p_1 - p_2 < 0,05$, $p_4 < 0,05$, $p, p_3 < 0,05$). У тварин II, III, V експериментальних груп, дані площі кісткової тканини у ділянці дефекту дорівнювали між собою та коливались від $0,25 \pm 0,05 \text{ см}^2$ у II піддослідній групі, до $0,26 \pm 0,05 \text{ см}^2$ у III, ($p_1 < 0,05$) та V групах, ($p_1 - p_2 < 0,01$, $p_3 < 0,05$).

Аналіз значень показників лейкоцитарної формули на 90-у добу спостережень вказував на стабілізацію гематологічних показників, котрі досліджувались, порівняно з даними у інтактних тварин I групи. Однак, у щурів II порівняльної групи (загоєння кісткового дефекту під кров'яним згустком) та у тварин III групи, у яких кістковий дефект заповнювався ММСК–ЖТ після ОД, і в щурів V групи, у яких для заповнення дефекту було використано ММСК–ЖТ+ЗКТГ, вміст лейкоцитів у крові залишався вірогідно нижчим стосовно даних у інтактних щурів I групи: на 13,38 % – у II групі, ($p < 0,01$), на 12,43 % – у III групі, ($p < 0,01$, $p_1 < 0,05$), та на 16,87 % у V групі, ($p < 0,01$, $p_1 - p_3 < 0,05$), що свідчило про пригнічення імунної системи піддослідних щурів. При цьому, у даний термін дослідження максимальну концентрацію лімфоцитів – $65,32 \pm 1,87 \%$, ($p < 0,05$, $p_1 < 0,05$, $p_2, p_4 < 0,01$) виявляли у тварин IV групи. Тільки у щурів II групи, у яких змодельований кістковий дефект загоювався спонтанно, на 90-у добу спостережень був підвищений вміст моноцитів, стосовно даних у інтактних тварин I групи, ($p < 0,05$), що вказувало на міграцію резервних клітин з кісткового мозку і часто виникає при порушеннях кісткового моделювання.

За результатами дослідження активності ЛФ та кислої фосфатази (КФ) крові, після закінчення експерименту (90 доба), встановлено суттєве покращення даних показників у крові піддослідних щурів. При цьому, у тварин, у яких змодельований кістковий дефект заповнювався ММСК–ЖТ після ОД (III група), ($p_1 < 0,05$), ММСК–ЖТ+ЗТП (IV група), ($p_1 - p_2 < 0,05$) та комбінацією ММСК–ЖТ+ЗТП+ЗКТГ (VI група), ($p_1 - p_3 < 0,05$), активність КФ у крові дорівнювала даним у щурів I контрольної групи, ($p < 0,05$). Водночас, у групах, де загоєння змодельованого кісткового дефекту відбувалось під кров'яним згустком (II група) та при застосуванні комбінації ММСК–ЖТ+ЗКТГ (V група), активність КФ у крові була вірогідно вищою даних у тварин I контрольної групи: на 70,79 % – ($p < 0,05$) та на 72,04 %, відповідно ($p < 0,05$, $p_1 - p_3 > 0,05$). У даний термін спостережень виявляли нормалізацію активності ЛФ у крові щурів IV та VI експериментальних груп, ($p < 0,05$, $p_3 < 0,05$). У тварин інших піддослідних груп активність ЛФ у крові була нижчою стосовно даних у I

контрольній групі: на 20,37 % – у II, ($p < 0,01$); на 11,08 % – у III, ($p - p_1 < 0,01$), та на 18,91 % – у V групах, ($p < 0,01$, $p_2 - p_3 < 0,01$, $p_1 > 0,05$). Тенденція зміни активності ЛФ вказує на активний синтез позаклітинної матриці та мукополісахаридів в утворенні фібрилярних білків та відкладенні мінеральних солей. Слід зазначити, що максимальне зростання значень індексу ЛФ/КФ спостерігали у тварин IV та VI експериментальних груп, які були на 27,84 %, ($p_1 - p_2 < 0,01$) та на 16,24 %, ($p_1 - p_4 < 0,05$), відповідно нижчими стосовно даних у щурів I контрольної групи ($p < 0,01$). Суттєво нижчими були дані цього параметру у тварин інших експериментальних груп стосовно даних контрольної групи: на 53,40 % – у II, на 41,73 % – у III, ($p_1 < 0,01$), та на 52,84 %, ($p_2 - p_3 < 0,01$), у V групах, ($p < 0,01$).

На 90-у добу рівень експресії генів BGP, Col 1, VEGF фрагментів кісткової тканини, у якості показників відновлення та мінералізації кістки щурів, після закінчення експерименту, показав зниження рівня продукції BGP – гену у всіх групах, які досліджувалися, що пов'язано з тим, що основна частка BGP експресується в фазу формування кістки та бере участь у процесі мінералізації остеоїда, що за даними нашого дослідження припадало на 60-у добу спостереження. Встановлено, що у тварин, в яких змодельований кістковий дефект аугментувався ММСК–ЖТ+ЗТП+ЗКТГ, кількість копій BGP – гену була у 1,5; 1,4 та 1,6 раза меншою, відповідно, стосовно даних у інтактних щурів, ($p < 0,05$), та вірогідно не відрізнялись при міжгруповому порівнянні, ($p_1 - p_4 < 0,05$). У даний термін спостереження визначали зниження активності продукції гену Col 1, що вказувало на завершення процесу резорбції кісткових уламків та наявність сформованої волокнистої тканини. При цьому, значення параметру, який вивчався в усіх експериментальних групах дослідження, дорівнював даним у інтактних тварин I групи, ($p > 0,05$) та між собою, ($p_1 - p_4 < 0,05$). Через 90 діб експериментальних досліджень, виявляли високу активність продукції VEGF – гену, яка дорівнювала даним у щурів I контрольної групи, ($p > 0,05$). При цьому, максимальна активність продукції VEGF – гену визначалась у тварин IV, VI груп та коливалась від $1,200 \pm 0,21$ копій у VI групі до $1,260 \pm 0,22$ копій у IV групі дослідження.

На 90-у добу спостережень у піддослідних тварин після відновлення змодельованих дефектів кістки черепа різними остеопластичними матеріалами спостерігали виражені кількісні позитивні зміни у будові регенератів. Так, у щурів IV та VI груп об'ємна частка кісткових балок у регенератах зростала до $43,90 \pm 1,68$ %, ($p_1 - p_2 < 0,01$) та до $45,10 \pm 1,74$ %, ($p_1, p_2, p_4 < 0,01$), відповідно, й дорівнювала даним у тварин контрольної групи, ($p > 0,05$). При цьому, у експериментальних щурів II, III, V груп об'ємна частка кісткових балок залишалась у 1,8; 1,3, ($p_1 < 0,01$), 1,6 раза, ($p_1 - p_2 < 0,05$), відповідно меншою, порівняно з даними в інтактних тварин I групи, ($p < 0,01$). У даний термін дослідження визнали зменшення об'ємної частки сполучної тканини у регенератах кісткової тканини піддослідних щурів, при мінімальних значеннях цього параметру у тварин IV та VI експериментальних груп: $12,45 \pm 2,20$ % та $10,00 \pm 2,15$ %, відповідно, ($p < 0,05$). Водночас, у регенератах кісткової тканини

щурів II, III, V груп дослідження, об'ємна частка сполучної тканини була у 2,0; 1,7 та 2,7 раза, ($p_2 < 0,05$, $p_3 < 0,01$), більшою, відповідно, ніж у тварин контрольної групи, ($p < 0,01$). На 90-у добу спостережень у регенератах досліджуваних тварин визначали суттєве зниження об'ємної частки судин, яка у групах, де для відновлення змодельованого кісткового дефекту використовувалась комбінація ММСК–ЖТ+ЗТП (IV група) та ММСК–ЖТ+ЗТП+ЗКТГ (IV група), зі значенням $7,44 \pm 0,82$ % та $6,15 \pm 0,90$ %, ($p_2 < 0,01$), відповідно, дорівнювали даним у щурів I контрольної групи, ($p > 0,05$). При цьому, у групах, де змодельований кістковий дефект загоювався спонтанно (II група), із використанням ММСК–ЖТ з ОД (III група) та ММСК–ЖТ+ЗКТГ (V група), об'ємна частка судин у кісткових регенератах залишалась вірогідно вищою стосовно даних у інтактних тварин: у 1,4; 2,1, ($p_1 < 0,05$, $p < 0,01$), та 1,5 раза, ($p, p_2 < 0,05$), відповідно.

У досліджуваний термін спостерігали нормалізацію кількості клітинних елементів у кісткових регенератах експериментальних тварин. При цьому, у піддослідних тварин II, III, V експериментальних груп значення кількості клітинних елементів хоча й мало тенденцію до покращення, однак отримані дані відрізнялися статистичною значущістю від значень у інтактних тварин I групи, ($p < 0,05$). Досить суттєвою була нормалізація чисельної кількості клітинних елементів у щурів IV групи, де відновлення кісткового дефекту відбувалося за допомогою комбінації ММСК–ЖТ+ЗТП. При цьому, у тварин даної групи кількість остеобластів, ($p_1 < 0,05$), та фібробластів дорівнювала даним у інтактних тварин, ($p < 0,05$), при у 1,2 раза меншій чисельній кількості остеокластів та остеоцитів, ($p < 0,05$, $p_1 - p_2 < 0,01$). У тварин VI групи, у яких для відновлення кісткового дефекту використовувалась комбінація ММСК–ЖТ+ЗТП+ЗКТГ, визначали максимальне збільшення кількості остеобластів (до $5150 \pm 90,0$ $1/\text{мкм}^3$, ($p_1 - p_4 < 0,01$), проти $5523 \pm 310,0$ $1/\text{мкм}^3$ у тварин I групи, ($p > 0,05$)), та остеоцитів (до $304,00 \pm 35,0$ $1/\text{мкм}^3$, ($p_1 < 0,01$, $p_2 < 0,05$), проти $325,0 \pm 24,0$ $1/\text{мкм}^3$ у тварин I групи, ($p < 0,05$)), на тлі зменшення фібробластів і фіброцитів (до $682,0 \pm 47,0$ $1/\text{мкм}^3$, проти $670,0 \pm 75,0$ $1/\text{мкм}^3$ у тварин I групи, ($p < 0,05$)).

Під час проведення гістологічних досліджень, після закінчення експерименту (90 доба), в усіх групах відбувалось значне відновлення кісткового регенерату й зменшення розмірів змодельованого дефекту. Однак, у щурів II експериментальної групи, у яких відновлення кісткового дефекту відбувалось спонтанно, тварин III групи, де регенерація змодельованого дефекту проходила за допомогою ММСК–ЖТ, що пройшли ОД, та щурів V групи, у яких для заповнення кісткового дефекту використовувалась комбінація ММСК–ЖТ+ЗКТГ, репаративний остеогенез мав незавершений характер: центральна частина регенерату була представлена волокнистою сполучною тканиною з вогнищевими лімфоцитарними інфільтраціями навколо кісткових трабекул. У тварин IV групи, у яких змодельований кістковий дефект виповнювали ММСК–ЖТ+ЗТП, у центральній частині регенерату відзначали залишки фіброзної тканини, новосформована кісткова тканина була представлена зрілою пластинчастою кісткою з остеоцитами. Через 90 діб після заповнення

кісткового дефекту черепа композицією ММСК–ЖТ+ЗТП+ЗКТГ, у тварин VI групи відзначали повне завершення репаративного остеогенезу: наявність кісткової тканини з відновленою гістоархітотектонікою, сформованими кістковими порожнинами, заповненими достатньою кількістю кісткового мозку без реактивних змін, з високим вмістом адипоцитів. Гістологічні дослідження були підтверджені даними комп'ютерної томографії. У IV та VI піддослідних групах відзначали часткове відновлення кісткового дефекту: новосформована кісткова тканина не відрізнялася за щільністю від кортикальної кістки черепа та повністю вистилала кістковий дефект. Водночас, у щурів II, III, та V експериментальних груп при проведенні комп'ютерної томографії не спостерігали значного заповнення кісткового дефекту.

У клінічній частині дослідження операцію синус-ліфтинг було проведено 67 пацієнтам (1 група), серед них: підгрупа 1А – 30 осіб, у яких заповнення кісткового дефекту проводилось з використанням ЗКТГ (рис. 1) та підгрупа 1Б – 37 пацієнтів, у яких кістковий дефект виповнювався комбінацією ММСК–ЖТ+ЗТП+ЗКТГ. На 1–5 доби спостережень після операції синус-ліфтингу вираження болю було максимальним та на 3-у добу досліджень коливалась від $5,00 \pm 0,35$ балів у пацієнтів підгрупи 1А до $4,65 \pm 0,30$ балів у пацієнтів підгрупи 1Б, ($p, p_1 < 0,05$). На 5-у добу досліджень у прооперованих пацієнтів інтенсивність больового синдрому знижувалась у 1,5 раза у підгрупі 1А та у 1,9 раза – у підгрупі 1Б, ($p, p_1 < 0,01$). Мінімальні значення вираження болю досліджували на 10-у добу спостережень: $0,30 \pm 0,07$ та $0,10 \pm 0,02$ бали у підгрупах 1А і 1Б, відповідно, ($p < 0,01, p_1 < 0,05$). У даний термін дослідження слабо виражений біль визначалась у 23,33 % осіб підгрупи 1А проти 16,22 % прооперованих підгрупи 1Б. На відсутність болю вказувало 83,87 % пацієнтів групи 1Б та 70,0 % осіб підгрупи 1А. При цьому, двоє пацієнтів підгрупи 1А (6,67 %) визначали помірний біль у прооперованій ділянці.

На 3-у добу спостереження після операції синус-ліфтинг, спостерігали найвищу бальну оцінку інтенсивності колатерального набряку, значення якої були у 1,8 раза та у 1,7 раза вищими у підгрупах 1А і 1Б, стосовно вихідних даних, ($p < 0,01, p_1 < 0,05$). Поступово знижуючись, на 7-у післяопераційну добу у пацієнтів підгрупи 1Б, у яких операція супроводжувалась аугментацією кісткового дефекту ТЕК (ММСК–ЖТ+ЗТП+ЗКТГ), значення показника колатерального набряку знижувалось у 1,7 раза стосовно вихідних даних, ($p < 0,05$), та вказувало на превалювання відсутності або слабо вираженого набряку у осіб даної підгрупи. У пацієнтів підгрупи 1А, у яких під час операції кістковий дефект заповнювався ЗКТГ, значення колатерального набряку відповідало $1,15 \pm 0,26$ балам та вказувало на переважання помірно вираженого процесу, ($p > 0,05$). При цьому, на 10-у добу спостережень в обох підгрупах дослідження сильно та помірно вираженого колатерального набряку не відзначали. Слабо виражений набряк виявляли у 13,33 % осіб підгрупи 1А проти 5,41 % пацієнтів підгрупи 1Б. При цьому, відсутність колатерального набряку спостерігали у 86,67 % осіб підгрупи 1А та у 94,59 % прооперованих підгрупи 1Б.

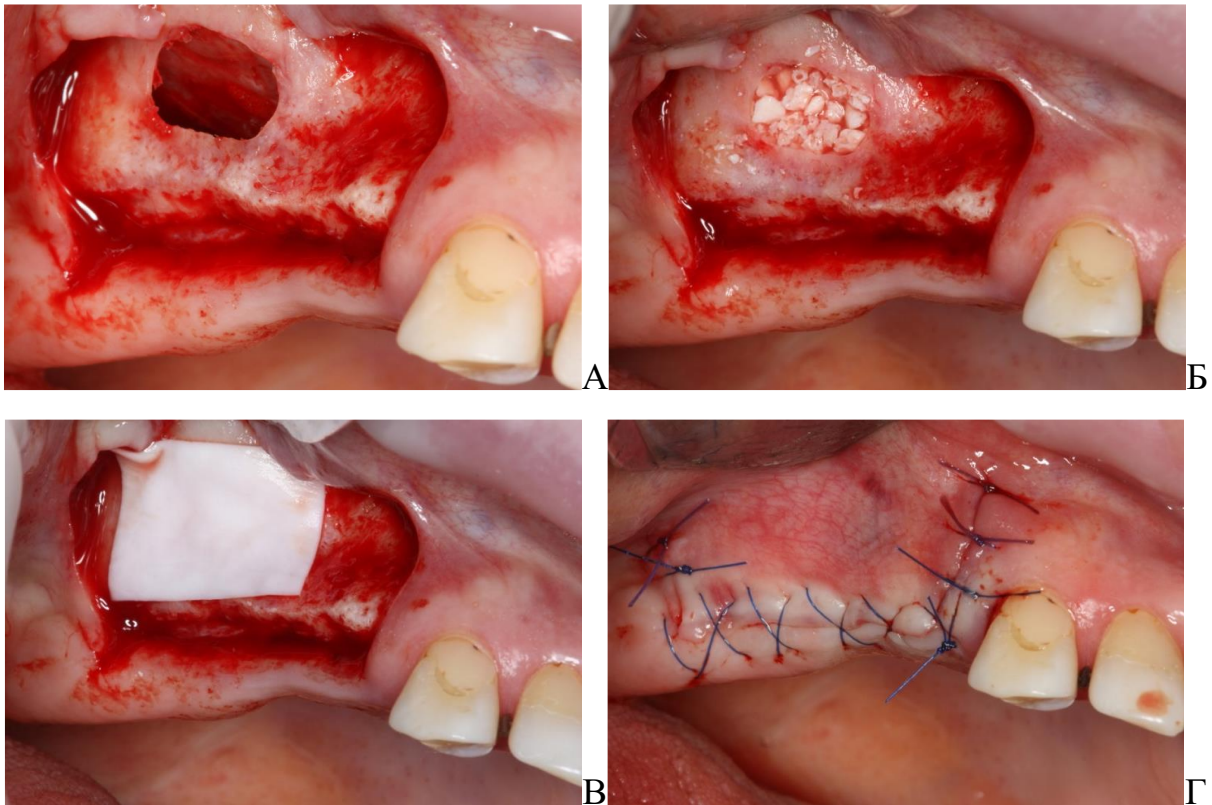


Рисунок 1. Кісткове вікно на передньо-бічній стінці верхньощелепної пазухи з відшаруванням мембрани Шнайдера (А), заповнення порожнини верхньощелепної пазухи остеопластичним матеріалом на основі гідроксиапатиту (Б), закриття кісткового вікна колагеновою мембраною (В) та ушивання рани шовним матеріалом (Г).

У пацієнтів підгруп 1А і 1Б середні показники вираженості гіперемії СОПР визначались на 3-у добу післяопераційного періоду ($3,58 \pm 0,86$ бали та $3,24 \pm 0,81$ бали, відповідно, ($p, p_1 < 0,05$)). На 7–10-у добу спостережень бальна оцінка вираження гіперемії знижувалась та на 10-у післяопераційну добу характеризувались нормативними показниками: $0,42 \pm 0,10$ бали та $0,23 \pm 0,05$ бали у підгрупах 1А та 1Б, відповідно, ($p < 0,01, p_1 > 0,01$). На 10-у добу спостережень нормальний колір СОПР та легка гіперемія фіксувалась у 78,38 % та 21,62 % осіб підгрупи 1Б, відповідно, та у 53,33 % та у 46,67 % пацієнтів підгрупи 1А, відповідно.

Операція аугментації лунки видаленого зуба була проведена 85 пацієнтам (2 група): 25 пацієнтам, у яких лунка видаленого зуба заповнювалась ЗКТГ (підгрупа 2А); 39 хворим, у яких для збереження об'єму кісткової тканини коміркового відростку або коміркової дуги, лунка видаленого зуба заповнювалась композицією ММСК–ЖТ+ЗТП+ ЗКТГ (підгрупа 2Б); 21 особі, у яких лунка видаленого зуба загоювалась спонтанно, під кров'яним згустком (підгрупа 2В).

У всіх досліджуваних підгруп 2А, 2Б, 2В найбільше вираження болю відзначалось на 1-у добу післяопераційного періоду та коливалось від $4,25 \pm 0,34$ бали

у осіб підгрупи 2А, ($p_2, p_3 < 0,01$) до $3,78 \pm 0,30$ бали у пацієнтів підгрупи 2Б, ($p_1, p_3 < 0,01$). На 5-у добу досліджень, поступово знижуючись, найбільше зменшення больового синдрому стосовно даних після операції, визначали у пацієнтів підгрупи 2Б – у 4,6 рази, ($p < 0,01, p_2 < 0,05$). Дещо меншим було зниження больового симптому у осіб підгруп 2А і 2В – у 3,0 рази та у 2,0 рази, відповідно, ($p < 0,01$). На 10-у добу післяопераційного періоду 100 % пацієнтів групи 2 вказували на відсутність больових проявів у ділянці видаленого зуба.

У пацієнтів групи 2 максимальні прояви колатерального набряку спостерігали на 3-у добу післяопераційного періоду, які були вищими вихідних даних (1 післяопераційна доба): у підгрупі 2А – у 2,6 рази, у підгрупі 2Б – у 1,7 рази та у підгрупі 2В – у 2,9 рази, ($p < 0,05, p_1, p_2 > 0,05$). На 7-у добу спостережень у підгрупах 2А і 2Б бальна оцінка інтенсивності колатерального набряку досягала мінімальних значень, ($p < 0,01$), а у підгрупі 2В дані параметру, котрий вивчався, дорівнювали значенням на першу післяопераційну добу, ($p < 0,05$), та було вірогідно вищим значень у підгрупах 2А та 2Б, ($p_1, p_2 < 0,01$). На 10-у добу післяопераційного періоду колатеральний набряк був відсутній у 100 % пацієнтів групи 2.

На 1-у добу після видалення зуба, з подальшою аугментацією лунки остеопластичними матеріалами, у пацієнтів групи 2 бальна оцінка гіперемії СОПР була високою ($p_1 - p_3 > 0,05$), і характеризувалась найвищими даними на 3 добу після проведення операції, ($p - p_2 > 0,05$). На 5-у добу післяопераційного періоду, значення параметру, який оцінювали, вірогідно зменшувався у підгрупах 2А і 2Б, де аугментація лунки видаленого зуба проводилась з використанням ЗКТГ та композиції ММСК–ЖТ+ЗТП+ЗКТГ, відповідно, ($p < 0,01$). При цьому, у пацієнтів групи 2В значення бальної оцінки гіперемії СОПР дорівнювало вихідним даним, $p > 0,05$ та було вірогідно вище, ніж у групах 2А і 2Б, ($p_1, p_2 < 0,01$). На 10 добу спостережень, легку гіперемію СОПР виявляли у 12,50 % досліджуваних підгрупи 2А, у 14,29 % пацієнтів підгрупи 2Б та у 5,13 % прооперованих підгрупи 2Б.

Операція остеосинтезу була проведена 56 пацієнтам, серед яких у 13 випадках застосовано ЗКТГ (підгрупа 3А); у 25 – використано запропоновану композицію ММСК–ЖТ+ЗТП+ЗКТГ (підгрупа 3Б); а 18 пацієнтів спостерігали при спонтанному загоєнні лінії перелому (підгрупа 3В).

Встановлено, що у 1-у добу усі пацієнти групи 3 скаржились на виражену біль у післяопераційній рані, що за бальною шкалою оцінки інтенсивності болю, у середньому складала $7,30 \pm 1,21$ бали. На 7-у добу після остеосинтезу у пацієнтів підгрупи 3Б, у яких застосовувався ТЕК: ММСК–ЖТ+ЗТП+ЗКТГ, інтенсивність больового синдрому зменшувалась і розцінювалася як помірна зі значенням $4,43 \pm 0,75$ бали, ($p < 0,05, p_1, p_3 > 0,05$). При цьому, у пацієнтів інших піддослідних груп, інтенсивність болю за шкалою оцінювання дорівнювала вихідним даним (1 доба), ($p > 0,05$). На 14–28-у добу спостереження інтенсивність больового синдрому вірогідно зменшувалась в усіх підгрупах, ($p < 0,05$), при найбільш вираженій позитивній динаміці у підгрупі 3Б, де у 88,0 % пацієнтів на 28-у добу спостережень

був відсутнім виражений та помірний біль. Водночас, тільки 53,85 % прооперованих пацієнтів підгрупи 3А та 50,0 % підгрупи 3В на 28-у добу вказували на відсутність болю у післяопераційній ділянці.

На 3-у післяопераційну добу у пацієнтів групи 3 вираженість колатерального набряку зростала та досягала максимальних значень, за критеріями бальної оцінки відповідала сильно вираженому, ($p_1-p_3 < 0,05$). Звертало увагу, що тільки після закінчення дослідження (28 доба) у підгрупі 3Б, де застосовувалась композиція ММСК–ЖТ+ЗТП+ЗКТГ, відзначали зниження бальної оцінки колатерального набряку, яке було у 2,4 раза меншим вихідних значень, ($p < 0,05$, $p_1-p_2 > 0,05$). Водночас, у підгрупах 3А і 3В, де застосовували ЗКТГ та загоєння проходило спонтанно, значення параметру, який вивчали, знижувалось у 1,7 раза, ($p < 0,05$), та у 1,4 раза, ($p > 0,05$), відповідно, стосовно даних 1-ої післяопераційної доби. У даний термін дослідження, відсутність колатерального набряку досліджували у 92,0 % прооперованих підгрупи 3Б, проти 76,92 % та 61,11 % пацієнтів підгруп 3А і 3В, відповідно.

Дослідження гіперемії СОПР після операції остеосинтезу при переломах нижньої щелепи, показало, що максимальні її прояви спостерігалися у пацієнтів усіх підгруп на 1–3-у добу післяопераційного періоду, ($p-p_3 < 0,05$). На 7–14-у добу інтенсивність гіперемії знижувалась та характеризувалась як помірна і відрізнялась більш вираженою позитивною динамікою у прооперованих підгруп 3Б, у яких застосовувалась запропонована нами композиція ММСК–ЖТ+ЗТП+ЗКТГ, ($p < 0,05$, $p_1 < 0,01$, $p_3 < 0,05$). На 28-у добу спостережень, гіперемія СОПР мала тенденцію до зменшення і знаходилась у діапазоні від $0,63 \pm 0,10$ бали у осіб підгрупи 3Б, ($p < 0,01$), до $1,20 \pm 0,20$ бали у прооперованих підгрупи 3В, (p , $p_3 < 0,05$). Водночас, СОПР блідо-рожевого кольору відзначалась у 80,0 % пацієнтів підгрупи 3Б проти 69,23 % та 44,44 % пацієнтів підгруп 3А і 3В, відповідно.

Операцію видалення ретенуваного третього моляру проведено 72 пацієнтам, які склали 4 групу дослідження. Серед них 23 прооперованим кістковий дефект заповнювали ЗКТГ (підгрупа 4А); 30 пацієнтам, застосовано ТЕК: ММСК–ЖТ+ЗТП+ЗКТГ (підгрупа 4Б); у 19 випадках загоєння кісткового дефекту відбувалося під кров'яним згустком (підгрупа 4В).

На 1-у післяопераційну добу спостерігали найвищу вираженість болювого синдрому, яке коливалось від $6,60 \pm 1,12$ бали у прооперованих підгрупи 4Б до $6,57 \pm 1,11$ бали у осіб підгрупи 4В, ($p_1-p_3 > 0,05$). На 5-у добу досліджень інтенсивність болю зменшувалась вірогідно у підгрупі 4Б, та була у 1,7 раза меншою стосовно вихідних даних, ($p < 0,05$, $p_1-p_2 > 0,05$). На 7-у добу спостережень бальна оцінка інтенсивності болю знижувалась в усіх підгрупах, ($p < 0,01$). Однак, у прооперованих підгрупи 4Б значення параметру, який досліджували, були 1,3 раза та у 2,0 рази нижчими, ($p_1-p_2 < 0,05$), ніж у пацієнтів підгруп 4А і 4В, відповідно. При цьому, на відсутність болю вказувало 83,33 % пацієнтів підгрупи 4Б, проти 65,22 % та 52,63 % прооперованих підгруп 4А і 4В, відповідно.

Інтенсивність колатерального набряку зростала у пацієнтів групи 4 на 3-у добу спостережень: у 1,5 раза у підгрупах 4А і 4В і у 1,4 раза – у підгрупі 4Б, ($p-p_3 < 0,05$). На 5–7-у добу значення параметру, який оцінювали, зменшувався, та на 7-у добу у осіб підгруп 4А та 4В дорівнював даним на 1-у післяопераційну добу, ($p > 0,05$), а у підгрупі 4Б був у 1,6 раза меншим стосовно вихідних даних, ($p < 0,05$). На 10-у добу післяопераційного спостереження відсутність колатерального набряку фіксували у 73,33 % прооперованих підгрупи 4Б проти 56,52 % і 42,10 % пацієнтів підгруп 4А і 4Б. Інтенсивність гіперемії СОПР у групі 4 була максимальною на 1–3-у добу післяопераційного періоду, та на 5-у добу досліджень вказувала на присутність яскравої гіперемії у підгрупах 4А і 4В з превалювання помірної гіперемії у підгрупі 4Б, де застосовувалась запропонована нами композиція ММСК–ЖТ+ЗТП+ЗКТГ. На 7-у добу досліджень бальна оцінка вираженості гіперемії знижувалась: у підгрупі 4А – у 1,5 раза, ($p > 0,05$); у підгрупі 4Б – у 2,2 раза, ($p < 0,01$, $p_2 < 0,05$) та підгрупі 4В – у 1,3 раза, ($p > 0,05$). На 10-у добу спостережень блідо-рожевий колір СОПР визначали у 83,33 % пацієнтів підгрупи 4Б проти 73,91 % і 63,15 % прооперованих підгруп 4А і 4В, відповідно.

Дані клінічного перебігу хірургічних утручань, які для відновлення об'єму кісткової тканини коміркових відростків та коміркових дуг щелеп поєднували із застосуванням остеопластичних матеріалів, доповнювали даними КТ. Так, встановлено, що у пацієнтів груп В, у яких загоєння ран відбувалося спонтанно під кров'яним згустком, кісткові дефекти до 1,0 см повністю заміщувалися кістковою тканиною через 9–11 місяців спостережень; регенерація середніх дефектів – протікала у середньому 11–12 місяців. У більш великих кісткових дефектах (більше 2,0 см) регенераційні процеси протікали в'яло, а у 1/3 досліджуваних даної групи не відбувалось повного відновлення великих кісткових дефектів.

У пацієнтів груп А, де для відновлення об'єму кісткової тканини коміркових відростків та коміркових дуг був застосований ЗКТГ, найкращий результат спостерігали у випадках з кістковими дефектами середніх та значних розмірів, що пояснюється довготривалою резорбцією матеріалу у кістковій рані. При цьому, вже через 6–8 місяців, кісткові дефекти малого та середнього розміру були заповнені конгломератом з новоутвореної кістки та ЗКТГ. Через 8–12 місяців, у пацієнтів груп А візуалізували утворення трабекулярної структури кісткової тканини, при цьому характер кісткового рисунку був практично ідентичний нативній кістці.

Дані КТ кісткових дефектів пацієнтів груп Б, у яких була використана композиції ММСК–ЖТ+ЗТП+ЗКТГ, показали, що вже через 6–8 місяців після операції вони заповнювалися новоутвореною кістковою тканиною; характер кісткового рисунку на знімках значних кісткових дефектів був практично ідентичний нативній кістці.

Визначення щільності кісткової тканини у ділянках імплантації проведено 79 пацієнтам: 26 осіб, у яких заміщення кісткового дефекту відбувалося за допомогою ЗКТГ (група А); 28 пацієнтів, де було застосовувано запропоновану композицію

ММСК–ЖТ+ЗТП+ЗКТГ (група Б); 25 осіб, у яких загоєння кісткового дефекту проходило спонтанно, під кров'яним згустком (група В). Внаслідок проведеного дослідження встановлено, що через 3 місяці ЩКТ у ділянках імплантації була найвищою у пацієнтів групи Б – $413,42 \pm 28,06$ НУ, що було на 22,44 % вищим, ніж у пацієнтів групи А, ($p < 0,05$), та на 40,45 % перевищувало дані у пацієнтів групи В, ($p < 0,05$, $p_1 < 0,01$). Через 6 місяців досліджень, значення ЩКТ зростали у всіх групах дослідження, однак у пацієнтів групи В, у яких загоєння кісткової рани проходило спонтанно, значення параметру, котрий вивчався, були на 11,36%, ($p > 0,05$) та на 38,51 %, ($p < 0,01$) нижче, ніж у прооперованих груп А і Б, відповідно. Через рік спостережень, оптимальні середні значення ЩКТ визначали у пацієнтів групи Б, у яких загоєння кісткової рани проходило при використанні запропонованої нами композиції ММСК–ЖТ+ЗТП+ЗКТГ – $1036,69 \pm 55,53$ НУ, що перевищувало дані у пацієнтів групи А на 31,74 %, ($p < 0,01$) та у пацієнтів групи В – на 45,28 %, ($p < 0,01$, $p_1 < 0,01$).

Активність КФ у ротовій рідині досліджуваних на 3–5-у доби післяопераційного спостереження коливалась від $169,24 \pm 10,41$ нмоль/с.л у прооперованих групи А, у яких кістковий дефект заповнювався ЗКТГ, до $157,64 \pm 9,32$ нмоль/с.л, ($p > 0,05$), при використанні для імплантації ММСК–ЖТ+ЗТП+ЗКТГ. Найвищі значення параметру, який оцінювали, визначались у пацієнтів групи В, у яких загоєння кісткової рани проходило спонтанно – $189,15 \pm 12,24$ нмоль/с.л, ($p > 0,05$, $p_1 < 0,05$). Активність ЛФ у даний термін спостережень коливалась від мінімальних значень у пацієнтів групи В – $714,18 \pm 63,12$ нмоль/с.л, (p , $p_1 > 0,05$) до максимальних – $813,80 \pm 66,00$ нмоль/с.л, ($p > 0,05$), у осіб групи Б. При цьому, значення індексу ЛФ/КФ характеризувалося найвищими показниками у пацієнтів групи Б – $5,15 \pm 0,86$, ($p > 0,05$) при найнижчих даних цього параметру у осіб групи В – $3,77 \pm 0,63$. Через 3 місяці досліджень значення активності ЛФ і КФ та їхнє співвідношення у ротовій рідині мали позитивну динаміку, однак отримані дані не відрізнялись статистичною значущістю від значень попереднього терміну дослідження, ($p_2 > 0,05$). Через 6 місяців досліджень спостерігали зниження активності КФ у ротовій рідині пацієнтів стосовно вихідних даних: на 19,72 % – у групі А, ($p_2 < 0,05$), на 21,16 % – у групі Б, ($p > 0,05$, $p_2 < 0,05$) та у групі В – на 12,80 %, (p , $p_2 > 0,05$, $p_1 < 0,05$). Активність ЛФ у ротовій рідині досліджуваних зростала на 17,17 % у пацієнтів групи А, ($p_2 > 0,05$), на 24,86 % у пацієнтів групи Б, (p , $p_2 > 0,05$), та на 18,70 % у прооперованих груп В, ($p - p_2 > 0,05$). У даний термін спостереження індекс мінералізації КТ (ЛФ/КФ) максимально збільшувався у досліджуваних групи Б, та був на 23,72 %, ($p > 0,05$), та на 37,17 %, ($p_1 < 0,05$), вище, ніж у пацієнтів груп А і В, відповідно, ($p_2 > 0,05$).

Через 1 рік спостережень у ротовій рідині пацієнтів групи А, у яких використовували ЗКТГ, відзначали зменшення активності КФ на 24,70 %, на тлі зростання активності ЛФ – на 21,37 %, та співвідношення ЛФ/КФ – на 60,87 %, ($p_2 > 0,05$), стосовно даних на 3–5 добу спостережень. У досліджуваних групи В, у яких кістковий дефект загоювався спонтанно, у даний термін дослідження у ротовій рідині

визначали зростання активності ЛФ та співвідношення ЛФ/КФ на 21,51 % та на 53,31 %, ($p, p_2 > 0,05$), відповідно, на тлі зниження активності КФ на 20,70 %, ($p > 0,05, p_1 - p_2 < 0,05$). У прооперованих групи Б, у яких кісткові дефекти заповнювались ММСК–ЖТ+ЗТП+ЗКТГ, відзначалась найбільш виражена позитивна динаміка даних параметрів, які досліджували. Так, активність КФ у ротовій рідині даних пацієнтів знижувалась на 28,68 %, ($p_2 < 0,05, p > 0,05$), при збільшенні активності ЛФ на 25,97 %, ($p > 0,05, p_2 < 0,05$), стосовно вихідних значень.

Через 8–12 місяців післяопераційного періоду при гістологічному дослідженні, трепанобіоптатів, узятих у пацієнтів групи А, де для збільшення об'єму кісткової тканини щелеп використовувався ЗКТГ, візуалізувались багаточисельні фрагменти остеопластичного матеріалу, з прошарками пухкої сполучної тканини, яка містила колагенові волокна, фібробласти, макрофаги, лімфоцити та значну кількість капілярів. При фазово-контрастній мікроскопії досліджувалися елементи кісткової структури в окремих фрагментах, у інших ділянках – повну їхню деструкцію, яка, ймовірно, відбувається шляхом безклітинного лізису, під впливом колагенолітичних ферментів. У даний термін спостереження у пацієнтів групи Б, у яких в якості відновлюваного матеріалу застосовувалась запропонована нами композиції ММСК–ЖТ+ЗТП+ЗКТГ, отримані трепанобіоптати гістологічно мали будову кісткової тканини. Кісткові простори були заповнені лімфоцитами, макрофагами, нейтрофілами та окремими плазматичними клітинами. Навколо новоутвореної кісткової тканини остеобластичні елементи утворювали ланцюг. Серед тканини новоутвореної кістки простежувались дрібні фрагменти ЗКТГ. При фазово-контрастній мікроскопії чітко визначалась зріла кісткова структура новоутворених кісткових трабекул. При гістологічному дослідженні трепанобіоптатів пацієнтів групи В, у яких загоєння кісткового дефекту відбувалося спонтанно (під кров'яним згустком), поміж кісткових трабекул візуалізувалася пухка сполучна тканина, яка містила судини та була інфільтрована лімфоцитами та макрофагами. Відзначалося значне превалювання утворення кісткової тканини на периферії трепанобіоптату, у центрі ж – формування кістки було слабо виражене.

Через рік після проведення дентальної імплантації (ДІ) клінічно-функціональна оцінка показала, що у пацієнтів групи А, у яких відновлення КТ коміркових відростків та коміркових дуг щелеп здійснювалося з використанням ЗКТГ, значення РМА дорівнювали вихідним даним ($18,46 \pm 0,35$ % проти 19,25 %, ($p > 0,05, p_1 < 0,01$)) та вказували на наявність гінгівіту легкого ступеня у ділянках імплантації. У пацієнтів групи В, у яких кістковий дефект загоювався спонтанно, у даний термін дослідження, значення РМА було найвищим ($36,90 \pm 0,54$ %) і перевищувало вихідні дані у 1,8 раза, ($p < 0,01$), та вказувало на гінгівіт середнього ступеня. У прооперованих групи Б, у яких для відновлення КТ коміркових дуг щелеп застосовувалася запропонована нами композиція (ММСК–ЖТ+ЗТП+ЗКТГ), значення РМА було у 1,2 раза нижчим вихідних даних, $p < 0,01$, і вірогідно відрізнялось від значень у пацієнтів групи А та В, ($p_1 - p_2 < 0,01$).

У пацієнтів групи Б значення проби Шиллера–Писарева дорівнювало вихідним даним ($2,18 \pm 0,01$ бали проти $2,13 \pm 0,01$ бали, ($p > 0,05$)) та залишалось вірогідно нижчим порівняно з даними цього параметру в осіб груп А та В, ($p_1 - p_2 < 0,01$).

Оцінка гігієнічного стану порожнини рота, через рік спостережень показала, що у пацієнтів груп А та В значення індексу ОНІ–S збільшувалось у 2,0 та 2,2 раза, відповідно, стосовно вихідних даних ($1,05 \pm 0,08$ бали проти $0,52 \pm 0,06$ бали, ($p < 0,01$), і $1,24 \pm 0,09$ проти $0,56 \pm 0,05$ бали, ($p < 0,01$), відповідно), та вказували на задовільну гігієну ротової порожнини. У досліджуваних групи Б, у яких об'єм КТ коміркових відростків та коміркової дуги відновлювався за допомогою остеопластичної комбінації ММСК–ЖТ+ЗТП+ЗКТГ, гігієна порожнини рота розцінювалась як «добра», зі значенням індексу ОНІ–S $0,25 \pm 0,07$ бали, та було у 1,8 раза та, у середньому, у 4,6 раза нижче вихідних, ($p < 0,01$), та даних у осіб груп А і В відповідно, ($p_1 - p_2 < 0,01$).

Аналіз динаміки резорбції КТ навколо імплантів, залежно від типу кісткової тканини (Misch, 1999), показав, що через 12 місяців спостережень, максимальний рівень резорбції КТ визначався у осіб групи В – 1,011 мм, ($p > 0,01$). При цьому, у пацієнтів груп А і Б рівень резорбції кісткової тканини був у 1,3 раза, ($p < 0,05$, $p_1 > 0,05$), та у 1,8 раза ($p < 0,05$, $p_1 - p_2 < 0,01$), нижчим, ніж у пацієнтів групи В, відповідно (табл. 1). Встановлено, що рівень резорбції КТ коміркових відростків та коміркової дуги у ділянці ДІ збільшувався: у 2,0 раза при типі КТ Д1 та у 1,6 раза при КТ Д3 у групі А, ($p - p_1 < 0,05$); у 1,7 раза при КТ Д1, ($p_1 - p_2 < 0,05$), та у 1,3 раза при типі КТ Д3, ($p < 0,05$, $p_1 - p_2 < 0,01$) у групі Б; та при типі КТ Д1 – у 2,2 раза, та при типі КТ Д1 – 2 2,1 раза, ($p < 0,01$), у пацієнтів групи В.

Таблиця 1 – Динаміка резорбції кісткової тканини навколо імплантів у пацієнтів груп дослідження (мм) у різні терміни спостереження

Терміни спостереження	Групи дослідження	Д1	Д2	Д3	Середнє значення
Через 3 місяці	І основна група (n=49)	$0,347 \pm 0,08$	$0,483 \pm 0,07$	$0,526 \pm 0,06$	$0,452 \pm 0,07$
	II основна група (n=62)	$0,305 \pm 0,06$	$0,441 \pm 0,06$	$0,484 \pm 0,05$	$0,410 \pm 0,06$
	III контрольна група (n=29)	$0,389 \pm 0,09$	$0,525 \pm 0,08$	$0,568 \pm 0,07$	$0,494 \pm 0,08$
Через 6 місяців	І основна група (n=49)	$0,486 \pm 0,08$	$0,622 \pm 0,09$	$0,665 \pm 0,10$	$0,591 \pm 0,09$
	II основна група (n=62)	$0,440 \pm 0,04$ **	$0,556 \pm 0,05$ **	$0,579 \pm 0,06$ **	$0,525 \pm 0,05$ **
	III контрольна група (n=29)	$0,659 \pm 0,09$ oo	$0,785 \pm 0,10$ oo	$0,830 \pm 0,11$ oo	$0,758 \pm 0,10$ oo

Через 12 місяців	I основна група (n=49)	0,686±0,06 °°	0,789±0,09 °°	0,855±0,09 °°, **	0,777±0,08 °°
	II основна група (n=62)	0,520±0,05 °°, **, Δ	0,571±0,07 °°, *, Δ	0,623±0,07 °°, *, Δ	0,571±0,06 °°, *, Δ
	III контрольна група (n=29)	0,840±0,10°	0,976±0,12°	1,219±0,13°	1,011±0,11°
Примітка: 1. °p < 0,01; °°p < 0,05 – достовірна різниця значень стосовно даних через 3 місяці після імплантації. 2. *p ₁ < 0,01; **p ₁ < 0,05 – достовірна різниця значень стосовно даних контрольної групи. 3. Δp ₂ < 0,05 – достовірна різниця значень стосовно даних I основної групи.					

Аналіз середніх даних коефіцієнту стабільності імплантів (КСІ), через рік спостережень, у пацієнтів груп дослідження показав, що при застосуванні запропонованої нами композиції (ММСК–ЖТ+ЗТП+ЗКТГ), у пацієнтів групи Б значення КСІ перевищували дані при встановленні імплантів на 6,24 %, (p<0,01), та були на 12,43 % та на 19,33% вищими, ніж у пацієнтів груп А і В, у яких відновлення КТ коміркового відростку та коміркової дуги відбувалось завдяки застосуванню ЗКТГ та спонтанно, відповідно, (p₁–p₂<0,01). Через 12 місяців спостережень, у осіб групи В значення КСІ погіршувалось стосовно вихідних даних, (p<0,01), і коливались від 61,45±0,60 од. при типі КТ Д1 до 53,70±0,52 од. при типі КТ Д3. У осіб групи А, при типі КТ Д1 та Д2 КСІ дорівнював вихідним даним, (p>0,05) і був вірогідно вищим, стосовно відповідних даних у пацієнтів групи В, (p₁<0,01). У пацієнтів групи Б значення КСІ були найвищими при усіх типах КТ, (p₁–p₂<0,01) та відрізнялись статистичною значимістю від вихідних даних, (p<0,01) (табл. 2).

Таблиця 2 – Результати резонансно-частотного аналізу стабільності дентальних імплантів у пацієнтів груп дослідження у різні терміни спостереження (од)

Терміни спостереження	Групи дослідження	Д1	Д2	Д3	Середнє значення
При встановленні	I основна група (n=49)	65,24±0,68	64,04±0,63	62,0±0,62	63,76±0,64
	II основна група (n=62)	66,80±0,78	65,60±0,72	64,57±0,69*, ΔΔ	65,66±0,73
	III контрольна група (n=29)	66,0±0,79	64,80±0,70	60,36±0,58	63,72±0,69
Через 1 місяць спостережень	I основна група (n=49)	63,14±0,64 °°	61,84±0,58 °°	59,80±0,56 °°, **	61,59±0,59 °°
	II основна група (n=62)	65,40±0,73 **, ΔΔ	64,20±0,70 **, ΔΔ	63,17±0,68 *, Δ	64,26±0,70 *, ΔΔ
	III контрольна група (n=29)	63,20±0,69 °°	62,0±0,65 °°	57,56±0,60 °	60,92±0,65 °°
Через 3 місяці спостережень	I основна група (n=49)	64,24±0,70 **	62,94±0,65 **	58,70±0,59 °, **	61,96±0,59 °°, **
	II основна група (n=62)	67,20±0,70 *, ΔΔ	66,00±0,67 *, Δ	65,50±0,64 *, Δ	66,23±0,67 *, Δ
	III контрольна група (n=29)	62,0±0,65 °	60,80±0,62 °	56,36±0,57 °	59,72±0,61 °

Через 6 місяців спостережень	I основна група (n=49)	65,50±0,64 *	64,19±0,62 *	57,45±0,56 °,*	62,38±0,61 *
	II основна група (n=62)	68,35±0,80 *,ΔΔ	67,15±0,78 *,ΔΔ	66,55±0,71 °°,*,Δ	67,35±0,76 *,Δ
	III контрольна група (n=29)	62,56±0,61 °	61,35±0,57 °	54,81±0,52 °	59,57±0,57 °
Через 12 місяців спостережень	I основна група (n=49)	66,56±0,67 *	63,16±0,64 *	56,42±0,53 °,*	62,05±0,61 *
	II основна група (n=62)	72,39±0,84 °,*Δ	70,19 ±0,83 °,*Δ	66,69±0,80 °°,*,Δ	69,76±0,84 °,*Δ
	III контрольна група (n=29)	61,45±0,60 °	60,24±0,59 °	53,70±0,52 °	58,46±0,57 °
Примітка: 1. °p<0,01; °°p<0,05 – достовірна різниця значень стосовно даних при встановленні імплантатів. 2. *p ₁ <0,01; **p ₁ <0,05 – достовірна різниця значень стосовно даних контрольної групи. 3. Δp ₂ <0,01; ΔΔp ₂ <0,05 – достовірна різниця значень стосовно даних I основної групи.					

Таким чином, результати проведених експериментальних та клінічних досліджень свідчать про ефективність та значну перспективність застосування ММСК–ЖТ у поєднанні із ЗТП та ЗКТГ для відновлення об'єму кісткової тканини щелеп перед проведенням подальших оперативних утручань та стоматологічної реабілітації пацієнтів, котра дозволяє значно знизити інтенсивність клінічних післяопераційних проявів, а головне – призводить до репаративної регенерації кісткової тканини з подальшою успішною дентальною імплантацією.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення і нове вирішення наукової проблеми, що полягає у визначенні ролі мультипотентних мезенхімальних стромальних клітин жирової тканини (ММСК–ЖТ) в поєднанні зі збагаченою тромбоцитами плазмою (ЗТП) крові та остеопластичним матеріалом для відновлення об'єму кісткової тканини щелеп з визначенням ефективності запропонованого тканинного еквівалента кісткової тканини (ТЕК).

1. Запропонований ТЕК, що містить ММСК–ЖТ, з ЗТП та остеопластичним матеріалом, не проявляє цитотоксичності у культурі тканин і забезпечує скеровану диференціацію ММСК–ЖТ у клітини остеобластичного ряду, що було доведено визначенням активності лужної фосфатази, зафарбуванням на остеопонтин, експресією генів кісткового білка VGP, виразною метаболічною активністю за тестом Almar Blue, та повільною деградацією *in vivo*.

2. За результатами експериментальних досліджень при застосуванні ММСК–ЖТ + ЗТП + ЗКТГ, в якості матриці, після відновлення кісткових дефектів кісток черепа піддослідних тварин, доведена його клінічна перспективність, що підтверджувалась позитивною динамікою параметрів мінеральної щільності і насиченістю кісткової тканини, збільшенням площі кісткової тканини, (p>0,05); якісних позитивних змін у будові регенератів, що підтверджувалось морфометричними, гістологічними та рентгенологічно – комп'ютерними

дослідженнями, як стосовно даних в інтактних щурів, ($p > 0,05$), так і у піддослідних тварин решта груп, ($p_1, p_2, p_3, p_4 < 0,05; 0,01$).

3. У експериментальних тварин, по закінченню експерименту (90-а доба), встановлено стабілізацію гематологічних параметрів за показниками лейкоцитарної формули, активністю кислотої та лужної фосфатази, $p > 0,05$. При цьому, досліджено зниження рівнів експресії генів BGP, CDE – 1, на тлі зростання продукції гена VEGF, у крові піддослідних тварин усіх груп, $p - p_4 > 0,05$, з найбільш вираженою позитивною динамікою значень параметрів, котрі вивчались у тварин, у яких відновлення кісткових дефектів відбувалось при використанні ММСК – ЖТ + ЗТП + ЗКТГ.

4. Встановлено, що застосування запропонованої нами композиції на основі ММСК – ЖТ + ЗТП + ЗКТГ для відновлення об'єму кісткової тканини коміркового відростка при проведенні операції синус-ліфтинг, видалення зубів та 3-го ретенуваного моляра, остеосинтезу при переломі нижньої щелепи, характеризувалось найменшими більшими оцінками основних клінічних симптомів: інтенсивністю больового синдрому – $0,71 \pm 0,13$ бали; колатерального набряку – $0,57 \pm 0,11$ бали; гіперемії – $0,37 \pm 0,06$ бали. При цьому, під час відновлення кісткової тканини коміркового відростка з використанням ЗКТГ, інтенсивність больового синдрому і колатерального набряку була у 1,7 раза та гіперемії у 1,6 раза вище, ніж в осіб, в котрих використовувалась запропонований нами комплекс, ($p < 0,01$). Водночас у пацієнтів, в котрих відновлення післяопераційних ран відбувалось спонтанно, інтенсивність больового синдрому була у 3,7 раза та 2,2 раза, колатерального набряку у 3,1 та 1,8 раза, гіперемії у 3,5 і 1,9 раза вище, ніж у хворих, при загоєнні кісткових дефектів за допомогою запропонованої нами композиції та при застосуванні ЗКТГ, ($p, p_1 < 0,01$).

5. З даними рентгенологічних та КТ досліджень встановлено, що при застосуванні ТЕК на основі ММСК–ЖТ + ЗТП + ЗКТГ, для відновлення об'єму кісткової тканини коміркових відростків, через 6-8 місяців, ділянки дефектів заповнювались новоутвореною кістковою тканиною, ідентичною нативній кістці. За результатами гістологічних досліджень та фазово–контрасної мікроскопії, отримані трепанобіоптати мали будову губчастої кістки з остеобластичними елементами, котрі утворювали ланцюг навколо остеодної тканини.

6. Встановлено, що застосування композиції ММСК–ЖТ + ЗТП + ЗКТГ сприяло покращенню мінеральної щільності кісткової тканини у ділянках її відновлення, через 12 місяців спостережень при середніх даних $1036,69 \pm 55,53$ НУ, що було вище на 31,74%, ніж при застосуванні ЗКТГ, та на 45,28% – при спонтанному загоєнні кісткової рани, ($p, p_1 < 0,01$), та на 68,85% перевищувало вихідні дані (3-5-та післяопераційна доба). Поліпшення регенеративних процесів при використанні запропонованої нами композиції підтверджувалось зниженням активності кислотої фосфатази на 28,68% на тлі підвищення активності лужної фосфатази та співвідношення ЛФ/КФ на 25,97% та на 77,08%, відповідно.

7. Встановлено, що застосування запропонованого нами ТЕК для відновлення об'єму кісткової тканини, сприяло покращенню стабільності дентальних імплантів за даними коефіцієнту стабільності імплантів, значення якого були на 6,24% вище стосовно даних при постановці імплантів, ($p < 0,01$), та перевищувало значення у решти груп в середньому на 15,88%, ($p_1, p_2 < 0,01$). Досліджено, що рівень резорбції кісткової тканини у ділянках постановки дентальних імплантів, через 12 місяців спостережень, був найменший у пацієнтів, у яких об'єм кісткової тканини коміркового відростка збільшувався за рахунок ММСК–ЖТ + ЗТП + ЗКТГ, та зі значенням $0,57 \pm 0,06$ мм, ($p < 0,05$), було на 36,08% та на 77,06% нижче, ніж при використанні ЗКТГ та при спонтанному загоєнні, ($p_1 - p_2 < 0,01$).

8. Доцільність застосування композиції на основі ММСК–ЖТ+ЗТП+ЗКТГ, для відновлення об'єму кісткової тканини при постановці дентальних імплантів, підтверджувалась покращенням гігієнічного стану порожнини рота (ОНІ–S = $0,25 \pm 0,07$ бали, ($p < 0,05$, $p_1 - p_2 < 0,01$)), даних проби Шиллера-Писарева ($2,18 \pm 0,01$ бали, ($p > 0,05$, $p_1 - p_2 > 0,01$)) стосовно даних, як перед постановкою дентальних імплантів, так і при міжгруповому порівнянні.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Отримані дані щодо клінічної ефективності застосування композиції на основі мультипотентних мезенхімальних стромальних клітин жирової тканини, збагаченої тромбоцитами плазми й замітника кісткової тканини на основі гідроксиапатиту слід враховувати щелепно-лицевим хірургам та лікарям-стоматологам під час виконання оперативних втручань.

2. Для перевірки індивідуальної чутливості пацієнтів перед хірургічним втручанням з відновлення об'єму кісткової тканини щелеп із застосуванням тканинних технологій необхідно попередньо проводити тестування *in vitro* на культурі клітин пацієнта.

3. У стоматологічній та імплантологічній практиці рекомендуємо використовувати мультипотентні мезенхімальні стромальні клітини жирової тканини у поєднанні зі збагаченою тромбоцитами плазмою, остеопластичним матеріалом на основі гідроксиапатиту (в якості матриці) та колагеновою бар'єрною мембраною.

4. Отримані значення показників резорбції кісткової тканини у ділянках імплантації та коефіцієнту стабільності імплантів у пацієнтів, у яких для заповнення кісткових дефектів застосовувалась комбінація на основі мультипотентних мезенхімальних стромальних клітин жирової тканини, слід враховувати лікарям-стоматологам при встановленні дентальних імплантів.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Бамбуляк АВ, Кузняк НБ, Перебийніс ПП, Ткачик СВ. Результати вивчення біосумісності зразків з вмістом мультипотентних мезенхімальних стромальних клітин жирової тканини. Вісник проблем біології і медицини. 2019;2,1(150):290-295. DOI:10.29254/2077-4214-2019-2-1-150-290-294 **(Фахове видання України)**. *(Здобувачем проведено аналіз біосумісності зразків ММСК–ЖТ та узагальнення результатів, підготовку статті до друку. Проф. Кузняк НБ надавала консультативну допомогу, ас. Перебийніс ПП та ас. Ткачик СВ брали участь в оформленні статті).*
2. Бамбуляк АВ. Структурно-функціональний стан кісткової тканини при застосуванні тканинних еквівалентів кісткової тканини на основі ММСК–ЖТ. Український журнал медицини, біології та спорту. 2019;4,5(21):39-45. DOI:10.26693/jmbs04.05.039. **(Фахове видання України)**.
3. Бамбуляк АВ, Перебийніс ПП, Ткачик СВ, Яворський АВ. Визначення рівня експресії генів BGP, Col 1, VEGF при заміщенні кісткових дефектів тканинними еквівалентами кісткової тканини на основі ММСК–ЖТ. Український стоматологічний альманах. 2019;3:5-10. DOI: <https://doi.org/10.31718/2409-0255.3.2019.01> **(Фахове видання України)**. *(Здобувачем проведено визначення експресії генів та узагальнення результатів, підготовку статті до друку. Проф. Кузняк НБ надавала консультативну допомогу, ас. Перебийніс ПП, ас. Ткачик СВ та ас. Яворський АВ допомагали в оформленні статті).*
4. Bambuliak A. Biocompatibility of mesenchymal stromal cells of adipose tissue with osteoplastic materials (in vitro). Arch Balk Med Union. 2019;54(3):486-491. <https://doi.org/10.31688/ABMU.2019.54.3.13>. **(Scopus, Q3)**
5. Бамбуляк АВ, Кузняк НБ, Дмитренко РР, Гончаренко ВА. Динаміка показників маркерів кісткового метаболізму при заміщенні кісткових дефектів тканинними еквівалентами кісткової тканини на основі ММСК–ЖТ. Клінічна стоматологія. 2019;3:68-75. DOI 10.11603/2311-9624.2019.3.10568 **(Фахове видання України)**. *(Здобувачем проведено аналіз маркерів ММСК-ЖТ та узагальнення результатів, підготовку статті до друку. Проф. Кузняк НБ надавала консультативну допомогу, доц. Дмитренко РР ас. Гончаренко ВА брали участь в оформленні статті).*
6. Бамбуляк АВ, Ткачик СВ, Гаген ОЮ, Горицький ЯВ. Морфометричний аналіз ефективності заміщення кісткових дефектів тканинними еквівалентами на основі мультипотентних мезенхімальних стромальних клітин у стоматології. Буковинський медичний вісник. 2020;24,1(93):18-27. DOI: <https://doi.org/10.24061/2413-0737.XXIV.1.93.2020.3> **(Фахове видання України)**. *(Здобувачем проведено аналіз ефективності заміщення кісткових дефектів та узагальнення результатів, підготовку статті до друку, ас. Ткачик СВ, ас. Гаген ОЮ, та ас. Горицький ЯВ допомагали в оформленні статті).*

7. Бамбуляк АВ, Кузняк НБ, Дмитренко РР, Ткачик СВ, Гончаренко ВА. Фенотипова характеристика мультипотентних мезенхімальних стромальних клітин жирової тканини та оцінка ступеня її мінералізації IN VITRO. Клінічна стоматологія. 2020;3(32):24-31. DOI: <https://doi.org/10.11603/2311-9624.2020.3.11566> **(Фахове видання України)**. *(Здобувачем проведено експериментальні дослідження та узагальнення результатів, підготовку статті до друку. Проф. Кузняк НБ та доц. Дмитренко РР надавали консультативну допомогу, ас. Ткачик СВ, ас. Гончаренко ВА брали участь в оформленні статті).*

8. Бамбуляк АВ, Кузняк НБ, Дмитренко РР, Ткачик СВ, Гончаренко ВА. Мікроскопічне дослідження біосумісності зразків з вмістом мультипотентних мезенхімальних стромальних клітин жирової тканини в умовах експерименту. Український журнал медицини, біології та спорту. 2020;5,6(28):59-66. DOI: 10.26693/jmbs05.06.059. **(Фахове видання України)**. *(Здобувачем проведено експеримент, мікроскопічне дослідження та узагальнення результатів, підготовку статті до друку. Проф. Кузняк НБ та доц. Дмитренко РР надавали консультативну допомогу, ас. Ткачик СВ, ас. Гончаренко ВА брали участь в оформленні статті).*

9. Бамбуляк АВ, Кузняк НБ, Дмитренко РР, Ткачик СВ, Гончаренко ВА. Порівняльний аналіз клінічної ефективності застосування остеопластичних матеріалів для збільшення об'єму коміркової частини кістки щелеп при проведенні операції синус-ліфтинг. Вістник проблем біології і медицини. 2020;4(158):315-320. DOI:10.29254/2077-4214-2020-4-158-315-320 **(Фахове видання України)**. *(Здобувачем проведено клінічне дослідження, оперативні втручання та узагальнення результатів, підготовку статті до друку. Проф. Кузняк НБ надавала консультативну допомогу, доц. Дмитренко РР, ас. Ткачик СВ та Гончаренко брали участь в оформленні статті).*

10. Vambuliak A, Kuzniak N, Honcharenko V, Ostafiychuk M, Palamar A. Using stromal cells during surgery osteosynthesis of the mandible. International Journal of Medical Dentistry. 2021 Jan/Mar;25(1):138-145 **(Web of Science, Q4)**. *(Здобувачем проведено клінічне дослідження, оперативні втручання та узагальнення результатів, підготовку статті до друку. Проф. Кузняк НБ надавала консультативну допомогу, ас. Гончаренко ВА, ас. Остафійчук МО та ас. Паламар АО брали участь в оформленні статті).*

11. Бамбуляк АВ, Кузняк НБ, Дмитренко РР, Ткачик СВ, Гончаренко ВА. Результати дослідження щільності кісткової тканини у хворих груп дослідження при відновленні кісткових дефектів різними остеопластичними матеріалами. Український журнал медицини, біології та спорту. 2021;6,2(30):158-162. DOI: 10.26693/jmbs06.02.158 **(Фахове видання України)**. *(Здобувачем проведено клінічне, біохімічне дослідження та узагальнення результатів, підготовку статті до друку. Проф. Кузняк НБ надавала консультативну допомогу, доц. Дмитренко РР, ас. Ткачик СВ та ас. Гончаренко ВА брали участь в оформленні статті).*

12. Бамбуляк АВ, Кузник НБ, Дмитренко РР, Ткачик СВ, Гончаренко ВА. Визначення інтенсивності больового синдрому та колатерального набряку при проведенні операції аугментації лунки видаленого зуба різними остеопластичними матеріалами. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2021;21,2(74):97-102. DOI 10.31718/2077-1096.21.2.97 **(Фахове видання України)**. *(Здобувачем проведено клінічне дослідження, оперативні втручання та узагальнення результатів, підготовку статті до друку. Проф. Кузник НБ надавала консультативну допомогу, доц. Дмитренко РР та ас. Ткачик СВ, ас. Гончаренко ВА брали участь в оформленні статті).*

13. Бамбуляк АВ, Кузник НБ, Дмитренко РР, Лопушняк ЛЯ, Бойчук ОМ. Ефективність застосування комбінації на основі остеопластичних матеріалів та мультипотентних мезенхімальних стромальних клітин жирової тканини перед дентальною імплантацією у пацієнтів груп дослідження. Клінічна анатомія та оперативна хірургія. 2021;20,1(75):11-17. DOI 10.24061/1727-0847.20.1.2021.02 **(Фахове видання України)**. *(Здобувачем проведено клінічне дослідження, оперативні втручання та узагальнення результатів, підготовку статті до друку. Проф. Кузник НБ надавала консультативну допомогу, доц. Дмитренко РР та ас. Лопушняк ЛЯ, ас. Бойчук ОМ брали участь в оформленні статті).*

14. Бамбуляк АВ, Кузник НБ, Лопушняк ЛЯ, Бойчук ОМ, Дмитренко РР. Клінічна ефективність та особливості перебігу післяопераційного періоду при застосуванні остеопластичних матеріалів у пацієнтів після видалення ретенуваних третіх молярів. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2021;21,3(75):135-142. DOI 10.31718/2077-1096.21.3.135 **(Фахове видання України)**. *(Здобувачем проведено клінічне дослідження, оперативні втручання та узагальнення результатів, підготовку статті до друку. Проф. Кузник НБ та доц. Дмитренко РР надавали консультативну допомогу, ас. Лопушняк ЛЯ, ас. Бойчук ОМ брали участь в оформленні статті).*

15. Бамбуляк АВ, Кузник НБ, Дмитренко РР, Лопушняк ЛЯ, Бойчук ОМ. Особливості передопераційного ведення та методи обстеження пацієнтів груп дослідження. Клінічна та експериментальна патологія. 2021;20,3(77):3-10. DOI 10.24061/1727-4338.XX.3.77.2021.1 **(Фахове видання України)**. *(Здобувачем проведено клінічне дослідження, оперативні втручання та узагальнення результатів, підготовку статті до друку. Проф. Кузник НБ надавала консультативну допомогу, доц. Дмитренко РР та ас. Лопушняк ЛЯ, ас. Бойчук ОМ брали участь в оформленні статті).*

16. Bambuliak A, Kuzniak N, Honcharenko V, Ostafiychuk M, Palamar A. Osteoplastic properties of multipotent mesenchymal stromal cells of adipose tissue. Wiadomości Lekarskie. 2021 Oct;74,10(1):2374-2378. DOI 10.36740/WLek202110103 **(Scopus, Q4)**. *(Здобувачем проведено експеримент, мікроскопічне дослідження та узагальнення результатів, підготовку статті до друку. Проф. Кузник НБ надавала*

консультативну допомогу, ас. Гончаренко ВА, ас. Остафійчук МО та ас. Паламар АО брали участь в оформленні статті).

17. Бамбуляк АВ, Кузник НБ, Лопушняк ЛЯ, Дмитренко РР, Бойчук ОМ. Використання остеопластичних матеріалів для заповнення кісткових дефектів щелеп після проведеного хірургічного лікування пацієнтів груп дослідження. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2021;21,4(76):98-107. DOI: <https://doi.org/10.31718/2077-1096.21.4.98> **(Фахове видання України)**. (Здобувачем проведено клінічне дослідження, оперативні втручання та узагальнення результатів, підготовку статті до друку. Проф. Кузник НБ надавала консультативну допомогу, доц. Дмитренко РР та ас. Лопушняк ЛЯ, ас. Бойчук брали участь в оформленні статті).

18. Бамбуляк АВ, Кузник НБ, Лопушняк ЛЯ, Дмитренко РР, Дроник П. Ефективність застосування різних остеопластичних матеріалів перед проведенням дентальної імплантації у пацієнтів груп дослідження. Клінічна та експериментальна патологія. 2021;20,4(78):3-10. DOI:10.24061/1727-4338.XX.4.78.2021.1 **(Фахове видання України)**. (Здобувачем проведено клінічне дослідження, оперативні втручання та узагальнення результатів, підготовку статті до друку. Проф. Кузник НБ надавала консультативну допомогу, ас. Лопушняк ЛЯ та доц. Дмитренко РР, ас. Дроник П брали участь в оформленні статті).

19. Бамбуляк АВ, Кузник НБ, Лопушняк ЛЯ, Дмитренко РР, Бойчук О.М. Ефективність застосування остеопластичних матеріалів на основі мультипотентних мезенхімальних стромальних клітин жирової тканини перед дентальною імплантацією у пацієнтів груп дослідження. Буковинський медичний вісник. 2021;25,4(100):3-9. DOI: 10.24061/2413-0737.XXV.4.100.2021.1 **(Фахове видання України)**. (Здобувачем проведено клінічне дослідження, оперативні втручання та узагальнення результатів, підготовку статті до друку. Проф. Кузник НБ надавала консультативну допомогу, ас. Лопушняк ЛЯ, доц. Дмитренко РР та ас. Бойчук О.М. брали участь в оформленні статті).

20. Бамбуляк АВ, Попадинець ОГ. Досвід застосування остеопластичної комбінації на основі мультипотентних мезенхімальних стромальних клітин жирової тканини у пацієнта перед дентальною імплантацією (клінічний випадок). Клінічна анатомія та оперативна хірургія. 2021;20,2(76):76-81. DOI: <https://doi.org/10.24061/1727-0847.20.2.2021.21> **(Фахове видання України)**. (Здобувачем проведено клінічне дослідження, оперативні втручання, узагальнення результатів та підготовка статті до друку. Проф. Попадинець ОГ надавала консультативну допомогу).

21. Бамбуляк АВ, Кузник НБ, Лопушняк ЛЯ. Результати променевих методів дослідження у пацієнтів після відновлення кісткових дефектів остеопластичними матеріалами із застосуванням клітинних технологій. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2022;22,1(77):65-71. DOI 10.31718/2077-1096.22.1.65 **(Фахове видання України)**. (Здобувачем

проведено клінічні та інструментальні дослідження, оперативні втручання, узагальнення результатів, підготовку статті до друку. Проф. Кузняк НБ надавала консультативну допомогу, ас. Лопушняк ЛЯ брала участь в оформленні статті).

22. Vambuliak A, Kuzniak N, Honcharenko V, Ostafiychuk M, Palamar A. Using multipotent mesenchymal stromal cells during sinus lifting operation. *International Journal of Medical Dentistry*. 2022 Jan;26(1):109-116. <https://ijmd.ro/2022/using-multipotent-mesenchymal-stromal-cells-during-sinus-lifting-operation/> (**Web of Science, Q4**). (Здобувачем проведено клінічне дослідження, оперативні втручання, узагальнення результатів, підготовку статті до друку. Проф. Кузняк НБ надавала консультативну допомогу, ас. Гончаренко ВА, ас. Остафійчук МО та ас. Паламар АО брали участь в оформленні статті).

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

23. Vambuliak AV. Efficiency of use of osteoplastic materials combined with stromal cells from the adipose tissue in patients with periodontitis. В: Бойчук ТМ, Іващук ОІ, Безрук ВВ, редактори. Матеріали 101-ї підсумкової наукової конференції професорсько-викладацького персоналу вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет»; 2020 лют. 10, 12, 17; Чернівці. Чернівці: БДМУ; 2020. с. 320-321.

24. Vambuliak AV, Kuzniak NB. Biocompatibility of specimens containing multipotent mesenchymal stromal adipose tissue cells. В: Бойчук ТМ, Іващук ОІ, Білоокій ВВ, Кузняк НБ, Годованець ОІ, редактори. Матеріали наук.-практ. конф. з міжнародною участю. Сучасні аспекти теоретичної та практичної стоматології; 2020 трав. 4-5; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2020. с. 35-36 (Здобувачем проведено експеримент, мікроскопічне дослідження, узагальнення результатів та оформлення матеріалів. Проф. Кузняк НБ надавала консультативну допомогу).

25. Vambuliak AV. Efficiency of bone tissue equivalents application based on mms-at in the healing of bone defects of the skull in experimental animals. *Biomedical Perspectives II: Abstract book of International Scientific Conference of Students, Postgraduates and Young Scientists*; 2020 Oct 20-22; Sumy. Sumy: Sumy State University; 2020. p. 14.

26. Vambuliak AV. Clinical aspect of treatment defects equivalents of bone tissues based on mms-at. Матеріали підсумкової 102-ї науково-практичної конференції з міжнародною участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету; 2021 лют. 08, 10, 15; Чернівці. Чернівці: БДМУ; 2021. с. 314-315.

27. Бамбуляк АВ, Кузняк НБ. Ефективність застосування остеопластичних матеріалів при проведенні оперативних втручань у щелепно-лицевій ділянці. Матеріали всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «Сучасні досягнення та перспективи розвитку хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії», присвяченої 100-річчю з дня заснування Української медичної стоматологічної академії та 80-ій річниці з дня народження одного з фундаторів

хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії України, професора Рибалова Олега Васильовича; 2021 трав. 7; Полтава. Полтава: ПДМУ; 2021. с. 13-15 *(Здобувачем проведено клінічне дослідження, оперативні втручання, узагальнення результатів та оформлення матеріалу до друку, проф. Кузняк НБ надавала консультативну допомогу).*

28. Vambuliak AV. Efficiency of bone augmentation materials during dental surgeries in patients of research groups. Natural Science Readings: abstracts book. June 24-26, 2021 Bratislava, 2021:3-4.

29. Бамбуляк АВ, Бойчук ОМ. Ефективність застосування остеопластичних матеріалів у комбінації з мультипотентними мезенхімальними стромальними клітинами жирової тканини перед проведенням дентальної імплантації у пацієнтів груп дослідження. В: Шиян ДМ, редактор. Матеріали наук.-практ. конф. з міжнародною участю до Всесвітнього дня анатомії. Актуальні проблеми біомедичних наук; 2021 жов. 13; Харків. Харків: Приватний вищий навчальний заклад «Харківський міжнародний медичний університет»; 2021. с. 23-24. *(Здобувачем проведено обстеження пацієнтів та аналіз структури кісткової тканини, підготовлено матеріал до друку, ас. Бойчук ОМ брав участь в оформленні матеріалу).*

30. Бамбуляк АВ. Біосумісність зразків імплантаційного матеріалу на основі мультипотентних мезенхімальних стромальних клітин жирової тканини. Collection of theses of scientific and methodical reports of international scientific-practical conference «Development of modern science in the conditions of the latest paradigm of functioning of society and the state»; 2021 груд. 6-7; Арад. Арад: Universitatea de Vest „Vasile Goldiș” din Arad (România); 2021. с. 49-51.

31. Бамбуляк АВ. Застосування комбінації на основі остеопластичних матеріалів та мультипотентних мезенхімальних стромальних клітин жирової тканини у пацієнтів груп дослідження перед дентальною імплантацією. Матеріали міжнародної науково-практичної конференції. Актуальні питання медичної теорії та практики; 2021 груд. 10-11; Дніпро. Дніпро: Організація наукових медичних досліджень «Salutem»; 2021. с. 23-26.

32. Бамбуляк АВ, Лопушняк ЛЯ. Структурно-функціональний стан кісткової тканини експериментальних тварин при застосуванні остеопластичної комбінації на основі мультипотентних мезенхімальних стромальних клітин жирової тканини. In: Komarytsky ML, editor. The 4th International scientific and practical conference. Modern science: innovations and prospects; 2022 Jan. 10-12; Stockholm. Stockholm: SSPG Publish; 2022. p. 117-120 *(Здобувачем проведено експеримент, догляд за тваринами та узагальнення результатів, ас. Лопушняк ЛЯ брала участь в оформленні матеріалу).*

33. Бамбуляк АВ, Лопушняк ЛЯ. Ефективність хірургічного лікування із застосуванням клітинних технологій у пацієнтів груп дослідження перед проведенням дентальної імплантації. In: Pluzhnik E, editor. The I International Scientific and Practical Conference. The latest problems of modern science and practice; 2022 Jan.

11-14; Boston. Boston, USA. 2022, p. 283-284 *(Здобувачем проведено клінічне дослідження, оперативні втручання та узагальнення результатів, ас. Лопушняк ЛЯ брала участь в оформленні матеріалу).*

34. Бамбуляк АВ, Лопушняк ЛЯ. Застосування остеопластичної комбінації на основі мультипотентних мезенхімальних стромальних клітин жирової тканини при виконанні операцій синус-ліфтингу та аугментації лунки видаленого зуба. In: Komarytskyu ML, editor. The 11th International scientific and practical conference. Results of modern scientific research and development; 2022 Jan. 16-18; Madrid. Madrid: Barca Academy Publishing. 2022. p. 84-86 *(Здобувачем проведено клінічне дослідження, оперативні втручання та узагальнення результатів, підготував матеріал до друку, ас. Лопушняк ЛЯ брала участь в оформленні матеріалу).*

35. Бамбуляк АВ. Актуальність і перспективи застосування мультипотентних мезенхімальних стромальних клітин жирової тканини у стоматології. In: Komarytskyu ML, editor. The 7th International scientific and practical conference. Modern scientific research: achievements, innovations and development prospects; 2022 Jan. 23-25; Berlin. Berlin: MDPC Publishing. 2022. p. 135-140.

36. Vambuliak AV. Clinical efficiency of bone augmentation materials and their combinations with multipotent mesenchymal stromal cells from the patient after removal of third molars. Матеріали підсумкової 103-ї науково-практичної конференції з міжнародною участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету; 2022 лют. 07, 09, 14; Чернівці. Чернівці: БДМУ; 2022. с. 331-332.

Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:

37. Кузняк НБ, Бамбуляк АВ, Цигикало ОВ, Дмитренко РР, Макарчук ІС винахідники; Буковинський державний медичний університет патентовласник. Спосіб зіставлення послідовних серійних гістологічних зрізів для виготовлення та контролю пропорцій 3D-реконструкцій (сферичні маркери). Патент України №151088. 2022 черв. 01.

(Здобувачем проведено розробку методики. Проф. Кузняк НБ та проф. Цигикало ОВ надавали консультативну допомогу. Здобувачем та доц. Дмитренко РР проведено тестування методики, асп. Макарчук ІС брав участь в оформленні патенту).

38. Цигикало ОВ, Кузняк НБ, Бамбуляк АВ, Дмитренко РР, Махрова ЄГ винахідники; Буковинський державний медичний університет патентовласник. Пристрій для виготовлення гістологічних препаратів. Патент України № 151089. 2022 черв. 01.

(Здобувачем проведено розробку методики. Проф. Кузняк НБ та проф. Цигикало ОВ надавали консультативну допомогу. Здобувачем та доц. Дмитренко РР проведено тестування методики, доц. Махрова ЄГ брала участь в оформленні патенту).

39. Кузняк НБ, Цигикало ОВ, Бамбуляк АВ, Дмитренко РР, Гарвасюк ОВ винахідники; Буковинський державний медичний університет патентовласник. Спосіб зіставлення послідовних серійних гістологічних зрізів для виготовлення та контролю пропорцій 3D-реконструкцій (циліндричні маркери, 1 під кутом). Патент України № 151091. 2022 черв. 01.

(Здобувачем проведено розробку методики. Проф. Кузняк НБ та проф. Цигикало ОВ надавали консультативну допомогу. Здобувачем та доц. Дмитренко РР проведено тестування методики, доц. Гарвасюк ОВ брала участь в оформленні патенту).

40. Цигикало ОВ, Кузняк НБ, Дмитренко РР, Бамбуляк АВ, Махрова ЄГ винахідники; Буковинський державний медичний університет патентовласник. Спосіб видалення надлишку рідин з гістологічного зрізу. Патент України № 151087. 2022 черв. 01.

(Здобувачем проведено розробку методики. Проф. Кузняк НБ та проф. Цигикало ОВ надавали консультативну допомогу. Здобувачем та доц. Дмитренко РР проведено тестування методики, доц. Махрова ЄГ брала участь в оформленні патенту).

41. Бамбуляк АВ (2022). Biocompatibility of mesenchymal stromal cells of adipose tissue with osteoplastic materials (in vitro). *Свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір № 114514 від 29 серпня 2022 р.* <https://sis.ukrpatent.org/uk/search/detail/1709137/>.

42. Бамбуляк АВ, Кузняк НБ, Гончаренко ВА, Остафійчук МО, Паламар АО (2022). Using stromal cells during surgery osteosynthesis of the mandible. *Свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір № 114544 від 30 серпня 2022 р.* <https://sis.ukrpatent.org/uk/search/detail/1709142/>.

(Здобувачем проведено клінічне дослідження, оперативні втручання та узагальнення результатів. Проф. Кузняк НБ надавала консультативну допомогу, ас. Гончаренко ВА, ас. Остафійчук МО та ас. Паламар АО брали участь в оформленні матеріалу до друку).

43. Бамбуляк АВ, Кузняк НБ, Гончаренко ВА, Остафійчук МО, Паламар АО (2022). Osteoplastic properties of multipotent mesenchymal stromal cells of adipose tissue. *Свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір № 114573 від 1 вересня 2022 р.* <https://sis.ukrpatent.org/uk/search/detail/1720786/>.

(Здобувачем проведено клінічне дослідження, оперативні втручання та узагальнення результатів. Проф. Кузняк НБ надавала консультативну допомогу, ас. Гончаренко ВА, ас. Остафійчук МО та ас. Паламар АО брали участь в оформленні матеріалу до друку).

44. Бамбуляк АВ, Кузняк НБ, Гончаренко ВА, Остафійчук МО, Паламар АО (2022). Using multipotent mesenchymal stromal cells during sinus lifting operation. *Свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір № 114576 від 1 вересня 2022 р.* <https://sis.ukrpatent.org/uk/search/detail/1720789/>.

(Здобувачем проведено клінічне дослідження, оперативні втручання та узагальнення результатів. Проф. Кузняк НБ надавала консультативну допомогу, ас. Гончаренко ВА, ас. Остафійчук МО та ас. Паламар АО брали участь в оформленні матеріалу до друку).

45. Кузняк НБ, Бамбуляк АВ, Дмитренко РР Операція аугментації лунки типово та атипово видаленого зуба. *Методичні рекомендації, затверджено Вченою радою БДМУ МОЗ України протокол №6 від 23.12.2021 р.*

(Здобувачем проведено клінічне дослідження, оперативні втручання та узагальнення результатів Проф. Кузняк НБ надавала консультативну допомогу, доц. Дмитренко РР брав участь в оформленні матеріалу до друку).

АНОТАЦІЯ

Бамбуляк А.В. Обґрунтування ефективності хірургічного лікування дефектів кісткової тканини щелеп із застосуванням клітинних технологій – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.22 – стоматологія. – Буковинський державний медичний університет МОЗ України, Чернівці, 2023.

У дисертаційному дослідженні доведено ефективність застосування мультипотентних мезенхімальних стромальних клітин жирової тканини та їхніх комбінацій при проведенні стоматологічних операцій. Отримано нові наукові дані щодо значення мультипотентних мезенхімальних стромальних клітин жирової тканини у процесах регенерації кісткової тканини щелеп пацієнтів. Уперше вивчено остеобластоподібні, імуномодельючі, проліферативні та фенотипічні властивості мультипотентних мезенхімальних стромальних клітин жирової тканини у поєднанні зі збагаченою тромбоцитами плазмою крові та заміником кісткової тканини на основі гідроксиапатиту. Для дослідження репаративного остеогенезу розроблено експериментальну модель шляхом створення дефекту у черепі піддослідних щурів та вивчено процеси відновлення кісткової тканини при застосуванні нового біологічно толерантного матеріалу. Доведено успішність дентальної імплантації у пацієнтів після проведення хірургічних втручань для збільшення об'єму кісткової тканини з використанням тканинних технологій.

Ключові слова: жирова тканина, остеотропні матеріали, кісткова тканина, кісткова регенерація, стоматологія, треті моляри, перелом щелепи, остеосинтез, синус-ліфтинг.

ANNOTATION

Bambuliak A.V. Substantiation of the effectiveness of surgical treatment of osseous tissue defects in the jaws applying cellular technologies – Qualification scientific work as a manuscript.

The thesis to obtain the academic degree of Doctor of Medical Sciences on specialty 14.01.22 – Stomatology. – Bukovinian State Medical University, the Ministry of Health of Ukraine, Chernivtsi, 2023.

The effectiveness of the use of multipotent mesenchymal stromal cells of the adipose tissue and their combinations in performing dental surgery is confirmed in the research. New scientific data concerning the value of multipotent mesenchymal stromal cells of the adipose tissue in the regeneration processes of the osseous tissue of the jaws are obtained. For the first time, osteoblast-like, immunomodulatory, proliferative and phenotypic properties of the multipotent mesenchymal stromal cells of the adipose tissue are studied. The suggested tissue equivalent of the osseous tissue, containing multipotent mesenchymal stromal cells of the adipose tissue, platelet-rich blood plasma and bone tissue substitute based on hydroxyapatite, does not manifest cytotoxicity in the tissue culture and provides a guided differentiation of the multipotent mesenchymal stromal cells into the cells of osteoblastic series. It is confirmed by the detection of alkaline phosphatase activity, staining for osteopontin, expression of the bone BGP protein genes, marked metabolic activity according to Almar Blue test and slow degradation in vivo. The experimental studies using multipotent mesenchymal stromal cells of the adipose tissue combined with platelet-rich blood plasma and bone tissue substitute based on hydroxyapatite resulted in restoration of the cranial bone defects of the experimental animals. Its clinical reasonability is confirmed, which is manifested by a positive dynamics of the mineral density parameters and bone tissue density, enlargement of the bone tissue surface ($p > 0,05$). Qualitative positive changes of the regeneration structure were confirmed by morphometric, histological and radiological studies concerning the results of both intact rats ($p > 0,05$) and experimental animals of other groups ($p_1, p_2, p_3, p_4 < 0,05; 0,01$).

Application of the multipotent mesenchymal stromal cells of the adipose tissue combined with platelet-rich blood plasma and bone tissue substitute based on hydroxyapatite was used for regeneration of the bone tissue volume of the alveolar process during sinus-lifting surgery, extraction of teeth and the third retained molar, osteosynthesis in case of mandible fracture. It is found to be characterized by the lowest score of the main clinical symptoms: intensity of pain syndrome – $0,71 \pm 0,13$ points; collateral swelling – $0,57 \pm 0,11$ points; hyperemia – $0,37 \pm 0,06$ points. Radiologic and CT studies found that application of the multipotent mesenchymal stromal cells of the adipose tissue combined with platelet-rich blood plasma and bone tissue substitute based on hydroxyapatite for regeneration of the bone tissue volume of the alveolar process produced a positive effect. In 6-8 months, the areas of defects were filled with new bone tissue identical with the native bone. 12 months later, after observation of the application of the composition with multipotent mesenchymal stromal cells of the adipose tissue combined with platelet-rich blood plasma and bone tissue substitute based on hydroxyapatite, the mineral density of the osseous tissue in the areas of regeneration improved. The average data were $1036,69 \pm 55,53$ HU, which was 31,74% higher than application of the bone tissue substitute based on hydroxyapatite, 45,28% higher than in case of spontaneous healing of the bone wound (p ,

$p_1 < 0,01$), and it was 68,85% higher than the initial data. Improvement of regenerative processes after application of our composition suggested is confirmed by 28,68% decreased activity of acid phosphatase against the background of increased activity of alkaline phosphatase, and alkaline phosphatase/acid phosphatase ratio by 25,97% and 77,08%, respectively.

Dental implantation in patients after surgery to enlarge the bone tissue volume using tissue technologies is proved to be successful. The use of the tissue equivalent of the osseous tissue promoted improvement of stability of dental implants according to the coefficient of stability of implants. The values of the coefficient were 6,24% higher the data in implant surgery ($p < 0,01$). It was on an average 15,88%, ($p_1, p_2 < 0,01$) higher than in the rest of groups. After 12 months of observation, the level of bone tissue resorption in the areas, where dental implants are placed, was found to be the lowest in patients whose volume of the alveolar process bone tissue increased at the expense of the multipotent mesenchymal stromal cells of the adipose tissue combined with platelet-rich blood plasma and bone tissue substitute based on hydroxyapatite.

Key words: adipose tissue, osteotropic materials, jaw bone, bone regeneration, stomatology, third molars, jaw fracture, osteosynthesis, sinus lifting.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

ДІ – дентальні імпланти;

ЖТ – жирова тканина;

ЗКТГ – замінник кісткової тканини на основі гідроксиапатиту;

КСІ – коефіцієнт стабільності імпланту;

КФ – кисла фосфатаза;

ЛФ – лужна фосфатаза;

ММСК – мультипотентні мезенхімальні стромальні клітини;

ММСК–ЖТ – мультипотентні мезенхімальні стромальні клітини жирової тканини;

МНКТ – мінеральна насиченість кісткової тканини;

ОД – остеогенне диференціювання;

СКЖТ – стромальні клітини жирової тканини;

СОПР – слизова оболонка порожнини рота;

ТЕК – тканинний еквівалент кістки;

УОФ – умовні одиниці флуоресценції;

VEGF – фактор росту ендотелію судин;

РМА – папілярно-маргінально-альвеолярний індекс