

УДК 616.314-089  
МРНТИ 76.29.55  
DOI: 10.53065/kaznmu.2024.70.3.006

Поступил в редакцию: 05.09.2024  
Принято к публикации: 23.09.2024

## **ЭФФЕКТИВНОСТЬ АЛЬТЕРНАТИВЫ АУТОГЕННОЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ В КАЧЕСТВЕ ТРАНСПЛАНТАТОВ ДЛЯ УВЕЛИЧЕНИЯ МЯГКИХ ТКАНЕЙ**

А.С. АЖИБЕКОВ, Ю.А. МЕНЧИШЕВА

НАО "Казахский национальный медицинский университет имени С.Д.  
Асфендиярова", Кафедра хирургической стоматологии, г. Алматы, Республика  
Казахстан

### **Аннотация**

В настоящее время изучены различные методы для рецессии десны. В большинстве современных процедур используются аутогенные трансплантаты мягких тканей, что связано с болезненностью донорских участков. Целью исследования являлось оценить доказательства эффективности альтернативы аутогенной соединительной ткани при использовании в качестве трансплантатов для увеличения мягких тканей. Были изучены статьи, находящиеся в открытом доступе, с использованием следующих баз данных научных публикаций и специализированных поисковых систем глубиной за последние 10 лет: PubMed, Scopus, Web of Science. Критериями включения были публикации уровня доказательности А, В: мета-анализы, систематические обзоры, рандомизированные контролируемые исследования, когортные исследования, поперечные исследования. Критериями исключения были мнение экспертов в виде коротких сообщений, рекламные статьи. За последние 10 лет, с учетом исключения дубликатов было найдено 430 статьи, из которых 88 соответствовало критериям включения. Субэпителиальные соединительнотканые трансплантаты являются лучшим выбором в случаях покрытия корней. Однако хирургам-стоматологам требуются дополнительные научно обоснованные варианты для ситуаций, в которых золотой стандарт не идеален, например, в случаях с финансовыми ограничениями, в случаях, когда доступно ограниченное количество донорской ткани для множественных рецессий. Свободный десневой трансплантат позволяет сохранить первоначальный вид мягких тканей неба на месте реципиента, но может привести к плохой эстетической интеграции и текстуре, напоминающей рубцовую ткань. Аутологичный богатый тромбоцитами фибрин отличался от золотого стандарта лишь по количеству ороговевшей слизистой оболочки. Из-за вопроса об истинной важности кератинизированной слизистой оболочки для здоровья зубов и периимплантатов, отсутствие статистических различий между методами лечения по другим параметрам (глубина зондирования, уровень клинического прикрепления и рецессия десны) предполагает многообещающее будущее использования мембран АБТФ в качестве альтернативы субэпителиальным СТТ в процедурах закрытия открытых корней. В настоящее время субэпителиальные соединительнотканые трансплантаты являются золотым стандартом в случаях покрытия корней, однако аутологичный богатый тромбоцитами фибрин по многим параметрам не отличался от него и может служить

альтернативным методом в случаях, ограничивающих применение соединительнотканного трансплантата, свободный десневой трансплантат.

**Ключевые слова:** зубные импланты, соединительнотканый трансплантат, пародонтальная хирургия, аутологичный богатый тромбоцитами фибрин.

**Введение.** На сегодняшний день известно, что мягкие ткани играют основную роль в поддержании и улучшении здоровья периимплантата и пародонта. Точная оценка размеров мягких тканей (ширины кератинизированной ткани и толщины слизистой оболочки) гарантируют надежную поддержку, стабильность и хороший прогноз как для зубов, так и имплантатов. Результаты исследований показали, что от мягких тканей зависит улучшение индекса десен, более высокая стабильность маргинальной кости по сравнению с участками с минимальной или отсутствующей кератинизированной тканью и толщиной слизистой оболочки [1,2]. Как сообщалось, минимальная ширина кератинизированной ткани должна составлять не менее 2 мм [3]. Плохой мукогингивальный комплекс может стать причиной локализованного воспаления, развития рецессий десны [4] или апикальному смещению края десны к цементно-эмалевому соединению, обнажающему поверхность корня. Такие осложнения могут привести к эстетическому дефекту, которые связаны с механическим износом корня, гиперчувствительностью, кариесом корня и плохим контролем зубного налета [4,5]. Основной целью хирургического лечения рецессии десны является прикрытие обнаженного корня и, как следствие, улучшение эстетического вида зуба, а также остановка прогрессирования активной рецессии, увеличение ширины прикрепленной десны и уменьшение или устранение гиперчувствительности зубов.

Таким образом увеличение мягких тканей является на сегодняшний день важной задачей. Для достижения максимально эффективных эстетических и функциональных результатов в настоящее время предложена процедура трансплантации мягких тканей [6]. Описано множество хирургических методик с использованием различных материалов для увеличения толщины и ширины мягких тканей. Несмотря на возможные преимущества аутогенного трансплантата, существуют и существенные недостатки, а именно, болезненность в месте забора ткани [7,8,9], ограниченные размеры ткани, возможные к применению. Для преодоления этих недостатков применение ксеногенного, аллогенного или синтетического происхождения становится актуальным [10,11]. Эти биоматериалы могут сократить время операции и уменьшить количество осложнений [12]. Например, коллагеновые матрицы были описаны как эффективная альтернатива трансплантации аутогенной соединительной ткани и использовались для увеличения мягких тканей вокруг зубных имплантатов и для терапии покрытия корней [7,13]. Однако быстрая биодеградация под действием ферментативной активности ставит под угрозу его использование в качестве альтернативы аутогенной трансплантации [14,15]. Таким образом анализ доступных на сегодняшний день альтернатив аутогенной соединительной ткани представляет большой интерес. Цель данного обзора оценить доказательства эффективности альтернативы аутогенной соединительной ткани при использовании в качестве трансплантатов для увеличения мягких тканей.

### **Стратегия поиска**

Были изучены статьи, находящиеся в открытом доступе, с использованием следующих баз данных научных публикаций и специализированных поисковых систем глубиной за последние 10 лет: PubMed, Scopus, Web of Science. Информационный поиск проведен по ключевым словам: зубные импланты, соединительнотканый трансплантат, пародонтальная хирургия, аутологичный богатый тромбоцитами фибрин. *Критерии*

*включения:* Публикации уровня доказательности А, В: мета-анализы, систематические обзоры, рандомизированные контролируемые исследования, когортные исследования, поперечные исследования. *Критерии исключения:* мнение экспертов в виде коротких сообщений, рекламные статьи.

**Результаты и обсуждение.** Литературный обзор был произведен в международных базах Pubmed, Scopus и Web of Science. За последние 10 лет, с учетом исключения дубликатов было найдено 430 статьи, из которых 88 соответствовало критериям включения.

Бесклеточный дермальный матрикс (БДМ) представляет собой трансплантат, полученный из аллогенной или ксеногенной кожи, который подвергается химической обработке для удаления всех эпидермальных и дермальных клеток при сохранении внеклеточного дермального матрикса [16]. Было обнаружено, что альтернативный БДМ может снизить послеоперационную глубину зондирования (ГЗ) через 6 месяцев после операции, что лучше, чем толщина ороговевшей ткани (ТОТ), но нет разницы при наблюдении через 12 месяцев после операции; и БДМ, и соединительнотканного трансплантата (СТТ) могут снизить послеоперационную ГЗ через 6 и 12 месяцев после операции. Никакой разницы в улучшении уровня клинического прикрепления через 6 месяцев обнаружено не было; как биоматериал БДМ, так и СТТ могли улучшить послеоперационную ТОТ, но СТТ привел к значительно более сильному увеличению ТОТ десны, чем материал БДМ, при наблюдении через 6 месяцев и 12 месяцев после операции. Возможно, из-за того, что биоматериалы БДМ не имеют кровеносных сосудов и клеток, скорость их связывания относительно низкая, и они полностью полагаются на инфильтрацию клеток и кровеносных сосудов из надкостницы и покрывающей ее дермы десны [17]. Некоторые ученые инокулировали культивированные фибробласты и обнаружили, что они имеют ранние преимущества, включая реваскуляризацию, меньшее сокращение, сокращение времени заживления ран, меньшее воспаление и раннюю интеграцию в ткани [18][19]. При наблюдении через 12 месяцев после операции было обнаружено, что СТТ обладает определенной степенью долгосрочной стабильности в снижении послеоперационной глубины рецессии по сравнению с БДМ. Высокий уровень покрытия поверхности корня является наиболее идеальным результатом. Результаты метаанализа показывают, что СТТ превосходит альтернативный БДМ в этом аспекте и обеспечивает более высокую долю полного покрытия корней. Это может быть связано с тем, что СТТ имеет большее улучшение ТОТ, чем биоматериалы БДМ. Исследования [20] показали, что ТОТ положительно коррелирует с долгосрочным сохранением покрытия поверхности корня и играет важную роль в поддержании стабильности десневого края. Однако участки с большей глубиной предоперационной рецессии с большей вероятностью будут рецидивировать при более длительном периоде послеоперационного наблюдения, что может быть причиной того, что некоторые авторы обнаружили более низкое среднее покрытие корня [21], [22]. Исследования [23] [24] показали, что толщина десны отрицательно коррелирует со степенью рецессии десны. Десневой край толстого десневого типа относительно износостойкий. Если пациенты с тонким типом десны не исправят привычку горизонтальной чистки зубов после операции, вероятность рецессии десны увеличится. Таким образом, регулярные инструкции пациентам по послеоперационной гигиене полости рта могут уменьшить степень послеоперационной рецессии.

Сантамария и др. [25] оценили эффективность коллагенового матрикса и ксеногенного бесклеточного дермального матрикса, связанного с техникой коронально продвинутого лоскута; они обнаружили, что обе матрицы дают одинаковые результаты при лечении одиночных рецессий десны и, кроме того, увеличивают толщину десны.

В группе природных и трупных каркасов бесклеточный БДМ является одним из наиболее репрезентативных мягкотканых трансплантатов кожного происхождения человека, способных переносить процесс децеллюляризации [16][26]. Он может действовать как каркас, способствующий реваскуляризации и миграции клеток из соседних тканей хозяина. Также был описан значительный рецидив края десны при нескольких рецессиях десны, обработанных БДМ. Это связывают с потенциальной неспособностью БДМ индуцировать кератинизацию вышележащего эпителия. Тем не менее, было продемонстрировано, что включение кератиноцитов и/или фибробластов в бесклеточные каркасы хорошо переносится хозяевами, а также усиливает образование кровеносных сосудов и миграцию клеток за счет секреции специфических факторов роста, а также посев фибробластов без кератиноцитов показал, что он не влияет на кератинизацию десневого эпителия [27]. Благодаря сочетанию цветов, биосовместимости и горизонтальному усилению аллогенный БДМ был определен как жизнеспособная альтернатива для лечения деформаций гребней мягких тканей, однако такой прирост ткани был достигнут лишь в нескольких определенных случаях.

Амниотические мембраны человека (АМЧ) состоят из трех основных компонентов: (1) одного слоя эпителия, (2) толстой базальной мембраны и (3) бессосудистого слоя коллагена [28]. Многочисленные факторы роста заключены в аваскулярной строме. К ним относятся эпидермальный фактор роста, трансформирующие факторы роста альфа и бета (TGF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ ), фактор роста фибробластов-2 и фактор роста кератиноцитов [29]. Все они обладают иммуномодулирующими, противовоспалительными, противовирусными, противомикробными, обезболивающими и противорубцовыми свойствами. АМЧ также способствует ангиогенезу, отложению коллагена и заживлению эпителиальных ран. Однако этот аллотрансплантат имеет некоторые недостатки, в том числе трудности в обращении и быструю деградацию. Тем не менее, использование производных тканей человеческого происхождения может быть связано с этическими проблемами и потенциальным риском передачи заболеваний.

В предыдущем исследовании Пузио et al. [30] при сравнении небных СТТ со свиным коллагеновым матриксом Geistlich Mucograft (ксеногенный коллагеновый матрикс; ККМ) было показано, что чем толще мягкие ткани, тем меньше наблюдается краевая потеря маргинальной кости, определяя 2,88 мм как критическое значение для толщины ороговевших мягких тканей (ТОТ = толщина ороговевшей ткани). Кроме того, авторы пришли к выводу, что в случае тонкого биотипа мягких тканей увеличение десны следует проводить за 3 месяца до установки имплантата. Пузио и др. [31] обнаружили, что СТТ превосходит ксеногенную матрицу. Тем не менее, было обнаружено, что мукотрансплантат Geistlich работает хорошо и представляет собой альтернативный метод трансплантатам соединительной ткани в процедурах увеличения десны.

Известно, что объем биоматериала меняется со временем. В последнем систематическом обзоре Мораскини [32] было обнаружено, что ККМ показал меньшее увеличение толщины десны по сравнению с СТТ. В этом случае квалифицировались только краткосрочные наблюдения.

Аутогенные трансплантаты мягких тканей показали среднее увеличение толщины слизистой оболочки до 1,5 мм (диапазон: 0,4–1,5 мм). Заменители мягких тканей показали несколько меньший прирост, который составил 1,25 мм (диапазон: 0–1,25 мм). Что касается прироста кератинизированной ткани, то они были явно в пользу свободного десневого трансплантата (СДТ), показавшего средний прирост до 4,4 мм (диапазон: 3,7–4,4 мм), за которым следовали аутогенный трансплантат мягких тканей и заменители мягких тканей, которые показали аналогичный прирост. При использовании аутогенный трансплантат мягких тканей прирост кератинизированной ткани варьировался от 0,8 до

2,33 мм, а при ККМ — от 1,05 до 3,23 мм. Эти положительные результаты не являются удивительными и в значительной степени согласуются с предыдущими систематическими обзорами [20][33] показывающими, что процедуры мягкой аугментации в местах имплантации имеют тенденцию быть более предсказуемыми при использовании аутогенных трансплантатов мягких тканей.

Устаоглу и др. сообщили, что фибрин, богатый тромбоцитами, полученный из титана (T-PRТ), может быть альтернативой соединительнотканному трансплантату [34]. Он постановил, что в группах испытуемых наблюдалось большее увеличение периимплантационной толщины мягких тканей на уровне окклюзионной части альвеолярного гребня, и T-PRТ можно рассматривать как аутогенную альтернативу СТТ. Кроме того, периимплантационная толщина мягких тканей может предотвратить резорбцию кристалльной кости в период остеоинтеграции.

Подводя итог, наиболее часто упоминаемые преимущества и слабые стороны СТТ и СДТ методологий были продемонстрированы в таблице 1. Современная имплантология в той или иной мере использует различные методологии для минимизации потенциальных негативных эффектов выбранной методологии.

**Таблица 1.** Сравнение соединительнотканых трансплантатов со свободным десневым трансплантатом.

<b>Наименование методики</b>	<b>Сильные стороны</b>	<b>Слабые стороны</b>
СТТ	Способен увеличить объем и качество мягких тканей, а также обеспечивают гармоничный десневой край	Заболеваемость пациентов считается одним из основных недостатков процедуры забора аутологичного трансплантата мягких тканей. Кроме того, были описаны дополнительные послеоперационные осложнения, включая кровотечение в донорском месте, сенсорную дисфункцию неба, инфекцию и/или увеличение времени хирургического вмешательства.
СДТ	Сохраняет первоначальный вид мягких тканей неба на месте реципиента	Может привести к плохой эстетической интеграции и текстуре, напоминающей рубцовую ткань

#### *Будущие перспективы*

Все еще изучается и существуют пробелы в знании аспектов имплантации тканей. Многие другие факторы важны для благополучия и стабильности тканей, окружающих имплантат; внимание уделяется материалам компонентов протеза, контактирующим с мягкими тканями [35]. Интересные результаты исследования на животных были недавно представлены Кулаковым и соавт. [36] Кулаков обнаружил, что улучшенный эффект лечения коллагеновыми матрицами может быть достигнут при инъекции мезенхимальных стромальных клеток костномозгового происхождения, полученных от животного; кроме того, они обнаружили, что имплантация коллагеновых матриц под слизисто-надкостничный лоскут приводит к лучшим результатам аугментации. Другими факторами, влияющими на выбор материала, являются заболеваемость пациентов, их

удовлетворенность и соблюдение режима лечения. Литература [37] и наш опыт показывают, что увеличение мягких тканей с помощью мукотрансплантата Гейстлиха вызывает значительно меньшую боль во время разговора и жевания по сравнению с аутогенной тканью, полученной с неба.

Традиционно предпочтение отдается аутогенным трансплантатам из-за их краткосрочной эффективности, а также долгосрочной стабильности. Однако эти трансплантаты связаны с повышенной заболеваемостью пациентов, а также психологическим и физическим дискомфортом [37]. Эта повышенная заболеваемость преимущественно возникает из-за второго операционного участка. Чтобы обойти вышеупомянутые недостатки аутогенных трансплантатов, были разработаны и оценены в доклинических и клинических исследованиях различные заменители мягких тканей, которые часто сравнивают с золотым стандартом - аутогенным трансплантатом мягких тканей [38][39][40].

Эффективность заменителей мягких тканей для двух процедур — увеличения кератинизированной ткани и увеличения толщины слизистой оболочки— считается многими клиницистами несколько менее эффективной, чем аутогенные трансплантаты, хотя научные данные вряд ли демонстрируют существенную эффективность. Однако лучшее лечение – это не обязательно то, которое показывает наивысшую эффективность в рандомизированных клинических исследованиях, а скорее то, которое соответствует определенному набору индивидуальных характеристик и соответствует предпочтениям пациента[41]. Соответственно, зависимость от предпочтений пациентов, так называемые показатели результатов, сообщаемых пациентами (ПРСП), становятся все более важными для выбора терапии [42][43][44].

ПРСП – это инструменты, позволяющие уловить представление пациента об аспектах его здоровья и о том, как болезнь или ее лечение влияют на качество жизни [45] [46]. ПРСП в медицине стали особенно важными, когда онкологи столкнулись с пациентами, чье решение принять или отвергнуть терапия основывалась на качестве жизни в последние годы жизни, а не на прогнозируемой продолжительности выживания [47].

Несмотря на то, что ПРСП не являются индивидуальными показателями, а скорее представляют собой среднее значение того, что пациенты ценят больше всего, они становятся решающим фактором для принятия клинических решений в повседневной клинической практике. Недавний систематический обзор, посвященный изучению ПРСП, связанных с увеличением мягких тканей. процедуры дали неубедительные результаты, отчасти из-за ограничений аналитических подходов и гетерогенности включенных исследований [48]. Таким образом, ПРСП заменителей мягких тканей по сравнению с аутогенными трансплантатами после увеличения мягких тканей в местах имплантации остаются неопределенными. Другими словами, до сих пор неясно, могут ли заменители мягких тканей для процедур аугментации мягких тканей перевесить недостатки аутогенного трансплантата на ПРСП (например, заболеваемость) или привести к такому же уровню удовлетворенности, как и аутогенный трансплантат в местах имплантации.

Основываясь на принципах доказательной медицины, которая требует от пациентов активного участия в принятии решений, четкая информация об ожидаемом уровне заболеваемости или удовлетворенности заменителями мягких тканей по сравнению с аутогенными трансплантатами может не только улучшить понимание и принятие лечения пациентами. модальность, но и оказывать поддержку врачам в принятии решений.

Несмотря на растущий интерес к ПРСП, минимальная клинически значимая разница в результатах, связанных с имплантацией, еще не определена. Таким образом, тем временем, лица, принимающие решения, должны задать себе вопрос в повседневной клинической практике: насколько они готовы отказаться от клинической эффективности по сравнению с аутогенными мягкими тканями (золотым стандартом) ради преимуществ в плане заболеваемости – минимальной инвазивности – заменителей мягких тканей.

#### *Аутологичный богатый факторами роста фибрин*

Аутологичный богатый тромбоцитами фибрин (АБТФ) — это уникальная система, сочетающая в себе такие свойства, как биосовместимость и биоразлагаемость, а также содержащая факторы роста и пептиды, обеспечивающие регенерацию тканей. Это открывает новые горизонты для использования всех полезных ингредиентов образца крови в биомедицинских целях. Сам по себе АБТФ оказывает нестабильное влияние на остеогенез, поэтому в клиниках большой интерес вызывают передовые подходы, в том числе сочетание АБТФ с материалами или препаратами. Основное преимущество систем доставки лекарств заключается в том, что путем контроля высвобождения лекарства можно достичь высоких концентраций лекарства локально и меньшего количества побочных эффектов в других тканях. Это особенно важно в тканях с ограниченным кровоснабжением, например, в костной ткани по сравнению с мягкими тканями. Способность АБТФ естественным образом разлагаться считается преимуществом его использования в качестве «склада» систем контролируемого высвобождения лекарств [49].

Как упоминается в нескольких источниках, АБТФ представляет собой концентрат тромбоцитов второго поколения, полученный из центрифугированной крови и, помимо тромбоцитов, также содержит лейкоциты, сыворотку и концентрированные факторы роста [50], такие как фактор роста тромбоцитов. АБТФ, трансформирующий фактор роста- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) и инсулиноподобный фактор роста-I.

Ксеногенный коллагеновый матрикс использовался в качестве заменителя аутогенного соединительнотканного трансплантата; однако, хотя аутогенная ткань содержит жизнеспособные фибробласты и сигнальные молекулы для стабильных долгосрочных результатов при использовании процедур покрытия корней [51], ксеногенные матрицы лишь имитируют внеклеточный матрикс и не имеют надежных доказательств с точки зрения результатов покрытия корней [52]. В этом контексте добавление сигнальных молекул в коллагеновые матрицы может увеличить миграцию, адгезию и дифференцировку клеток, улучшая заживление пациентов и общий результат покрытия корней, как было предложено в наблюдениях по проверке концепции с использованием аллотрансплантатов бесклеточного дермального матрикса.

АБТФ представляет собой кровяной резервуар биоактивных молекул, которые, как известно, способствуют заживлению ран и регенерации тканей [53]. Этот концентрат тромбоцитов может действовать как система доставки таких молекул, как трансформирующий фактор роста (TGF)- $\beta$  и коллаген типа 1, которые увеличивают высвобождение других факторов роста и сигнальных белков [54]. Более того, АБТФ широко изучался в пародонтологии из-за возможности кератинизации хирургических участков [55][56]. Исследования показали, что инъекционный АБТФ стимулирует большую васкуляризацию и хемотаксис клеток, чем другие препараты АБТФ [57].

АБТФ супрафизиологические концентрации факторов роста, которые естественным образом стимулируют регенерацию костей и мягких тканей [58]. Протокол получения PRF второго поколения, предложенный Шукруном и его коллегами [59], позволяет получить полностью аутологичный и приготовленный без каких-либо

антикоагулянтов и сепараторов материал. АБТФ содержит лейкоциты, а также биохимические компоненты, такие как факторы роста (ФР); тромбоциты; промоторы иммунитета; и цитокины, включая IL-1 $\beta$ , IL-4, IL-6 и TNF- $\alpha$  [60], которые стимулируют процесс заживления.

Лейкоциты и фибриноген снижают вредоносность гиперметаболической фазы в первой фазе выздоровления. Прочная сеть сгустка АБТФ состоит из полимеризованного фибрина и цепей структурных гликопротеинов. Благодаря своим биомеханическим свойствам мембрану легко использовать в клинических условиях. Он демонстрирует гибкость и эластичность, его легко формовать. В настоящее время АБТФ успешно применяется в современной пародонтально-регенеративной стоматологии благодаря простоте освоения, активности на каждом этапе заживления мягких тканей, а также экономическому аспекту [61][62].

Последние достижения медицинской науки привели к разработке новой процедуры получения различных продуктов АБТФ, таких как БТФ+ [63]. Способ, скорость и время центрифугирования взятой у больного венозной крови существенно влияют на состав сгустка: количество тромбоцитов, лейкоцитов и ФР. Если использовать меньшую силу и более короткое время центрифугирования, получается больше лейкоцитов, а значит, моноцитов и макрофагов, что, в свою очередь, увеличивает количество клеток-предшественников в месте нанесения; следовательно, это соответствует улучшенному регенеративному потенциалу. Значительно повышенный уровень высвобождаемых факторов роста соответствует увеличению числа тромбоцитов, равномерно распределенных в фибриновой сети [64]. Трансформирующий фактор роста-бета (TGF $\beta$ ), фактор роста эндотелия сосудов, эпидермальный фактор роста, тромбоцитарный фактор роста (PDGF) и инсулиноподобный фактор роста влияют на внутриклеточную и межклеточную связь и, таким образом, стимулируют миграцию, адгезию и пролиферацию клеток в месте раны [65]. В свою очередь, присутствующий в сети фибрин стимулирует более медленную деградацию сети и задерживает высвобождение факторов роста на 7–10 дней, в отличие от богатая тромбоцитами плазма, где факторы роста секретируются в течение первого часа [66]. Кроме того, достаточно большие разрывы в каркасе АБТФ+-матрикса позволяют нейтрофилам проникать в него, что влияет на функциональность трансплантированных и локальных клеток-хозяев в регенерированной ткани.

Таким образом, АБТФ+ используется в качестве природного полимера в тканевой инженерии, а имеющиеся знания о его применении позволяют утверждать обоснованность использования АБТФ+ в качестве носителя изолированных аутогенных фибробластов для увеличения кератинизированной десны. Фибробласты играют решающую роль на трех этапах регенерации тканей, высвобождая факторы роста, которые регулируют процессы внутри- и внеклеточного метаболизма, опосредованно модулируя образование нового внеклеточного матрикса [67][68]. Преимущество культур аутогенных клеток состоит в том, что они предоставляют биоматериал для увеличения количества определяемой потери ткани.

Процесс регенерации мягких тканей представляет собой каскад сигнальных реакций с участием иммунной системы; тромбоциты и компоненты соединительной ткани, включая фибробласты. Они влияют на свертывание крови, активируя воспалительный процесс, что влияет на миграцию, пролиферацию клеток к поврежденному участку и, как следствие, на ремоделирование вновь созданного матрикса [69]. У гериатрических пациентов или лиц с иммунодефицитными состояниями, такими как сахарный диабет, или пациентов с неспособностью соединительной ткани пролиферировать и обеспечивать покрытие рецессии,

внутриклеточная и межклеточная передача сигналов часто нарушается, а количество клеток, включая фибробласты, снижается. Разрушение капилляров снижает транспорт ионов. Возникающее в результате ингибирование миграции фибробластов из периферических участков раны замедляет процесс регенерации [70]. Поэтому важно использовать биоматериалы, которые могут стимулировать клетки-хозяева и в то же время обеспечивать оптимальное количество клеток для инициации процесса регенерации в месте раны. Многочисленные исследования показали, что концентраты тромбоцитов, включая АБТФ, способствуют адгезии, пролиферации и миграции фибробластов десен [71][72]. Стеллер и др. показали решающее влияние концентратов тромбоцитов в попытке улучшить местное лечение остеонекроза челюсти, связанного с бисфосфонатами. Настоящее исследование демонстрирует потенциал АБТФ+ с аутогенными фибробластами человека в качестве заменителя соединительной ткани при увеличении кератинизированной десны. Насколько известно авторам, это первое исследование по данному вопросу. На сегодняшний день семейство АБТФ-матриц исследовано отдельно, без добавления фибробластов.

TGF $\beta$  представляет собой цитокин, активируемый тромбоцитами в фибриновой сети матрикса АБТФ+. Он включает, среди прочего, изоформы TGF $\beta$ 1 и TGF $\beta$ 2. Он отвечает за ангиогенез, стимулирует хемотаксис фибробластов и их дифференцировку в миофибробласты, которые участвуют в ремоделировании внеклеточного матрикса [73]. В настоящем исследовании незначительное увеличение TGF $\beta$ 1 было получено в группе АБТФ+ с фибробластами по сравнению с двумя другими группами и значительное увеличение TGF $\beta$ 2 по сравнению с группой с одними фибробластами. Однако на 7-й день уровень TGF $\beta$ 2 был достоверно выше, чем в других группах. Описанные результаты указывают на стимулирующий характер АБТФ+ на секрецию фибробластами как фактор роста эндотелия сосудов, так и TGF $\beta$ 2. В остальном устойчивое увеличение высвобождения TGF во все моменты времени было одинаковым во всех группах лечения. TGF влияет на васкуляризацию и ускоряет заживление ран, но не на ранних стадиях [74]. Таким образом, результаты, полученные в этом исследовании, не показывают различий между тремя группами. Фибробласты синтезируют основной структурный белок коллаген III типа, который в фазе ремоделирования заменяется коллагеном I типа. Это влияет на восстановление функциональности внеклеточного матрикса, создавая повышенную сшивку коллагеновых волокон и, таким образом, увеличивая стабильность и растяжимость коллагеновых волокон [75]. Значительно более высокие значения высвобождения коллагена во все моменты времени также наблюдались для АБТФ+ с имплантированными фибробластами по сравнению с матрицей только АБТФ+. К сожалению, сравнение с контрольной группой фибробластов показывает увеличение, но без статистической значимости. Это открытие подтверждает сообщения Масуки Х. и др. с точки зрения способности матрицы АБТФ+ индуцировать ангиогенез и действовать как каркас, в который, среди прочего, могут внедряться фибробласты, и способствовать ускорению заживления и последующей регенерации поврежденной ткани [76].

Имеющиеся данные показывают, что на качество и количество матрицы АБТФ влияют как время от сбора до центрифугирования, так и возраст и пол пациента. Таким образом, целью данного исследования было показать, что связь биоматериала с аутологичными клетками возможна за счет участия АБТФ+ с фибробластами в заживлении ран, что могло бы способствовать выздоровлению, особенно у людей, у которых одного матрикса было бы недостаточно для адекватного заживления, например, у диабетиков и пожилых людей. Идеальный носитель не должен влиять на иммуногенность хозяина и должен проявлять биосовместимые свойства. В свою

очередь, биodeградируемость должна быть связана с васкуляризацией реципиентного участка и внедрением клеток, что будет влиять на реконструкцию дефекта ткани. Исползованные носители со встроенными сигнальными молекулами стимулировали миграцию и пролиферацию стволовых клеток, тем самым поддерживая регенерацию ткани-мишени. Однако помимо стимуляции процесса регенерации авторы хотели бы вводить готовый препарат на место дефицита тканей. Такое решение также ускорило бы регенерацию у пациентов с иммунодефицитом, создав биполярность.

Основываясь на результатах одного из самых последних клинических исследований и принимая во внимание, что результаты ограничены одним случаем, стабильный по объему коллагеновый матрикс, функционализированный с помощью инъекционной АБТФ, оказался подходящим подходом для лечения множественной рецессии десны без межпроксимальной потери прикрепления, продемонстрировав 83% покрытия корня за 12 -месячный период наблюдения. Стабильные результаты были подтверждены в течение 30 месяцев после закрытия корней. Доступа к донорскому участку для забора соединительной ткани удалось избежать, что потенциально снизило заболеваемость пациентов [77].

Еще одно исследование так же обнаружило, что Увеличение ТОТ была значительной как в группах АБТФ, так и в группах субэпителиальных СТТ, причем более высокие значения наблюдались в группе субэпителиальных СТТ от исходного уровня до периода наблюдения в течение 2 месяцев. При сравнении обе группы показали незначительное снижение значений ТОТ в конце 6 месяцев. Эти результаты соответствовали нескольким предыдущим исследованиям [78]. Увеличение ТОТ в группе СТТ связано со способностью соединительной ткани небного трансплантата индуцировать ороговение эпителия. Примечательно, что увеличение ТОТ, полученное в группе, получавшей АБТФ-мембрану, может быть связано с пролиферацией фибробластов десен или пародонта, на которую влияют факторы роста тромбоцитов, захваченных фибриновой сеткой. Однако это утверждение должно быть четко и научно доказано в дальнейших исследованиях.

Результаты настоящего исследования показали, что методы АБТФ + коронально продвинутый лоскут и субэпителиальные СТТ + коронально продвинутый лоскут привели к значительному снижению глубины вертикальной рецессии и улучшению процентного покрытия корней. Эрен и Атилла сообщили, что коронально продвинутый лоскут + АБТФ привел к более высокому проценту полного покрытия корней по сравнению с комбинацией коронально продвинутый лоскут + субэпителиальные СТТ. [79]. Эти результаты противоречат текущему исследованию, в котором наблюдался более низкий процент полного покрытия корней на участках, обработанных АБТФ.

В 2020 г. был проведен крупный мета-анализ по АБТФ, по результатам которого было установлено, что когда прирост ткани учитывался с точки зрения параметров пародонта, оцениваемых в исследованиях (глубина зондирования, уровень клинического прикрепления, рецессия десны и ороговевшая слизистая оболочка), ширина кератинизированной слизистой оболочки в местах с рецессией десны была единственной переменной, которая значительно отличалась между контрольными группами (субэпителиальные СТТ) и экспериментальные группы (АБТФ) ( $p < 0,0001$ ) [80]. Этот результат, вероятно, обусловлен способностью матрикса конъюнктивы аутогенного трансплантата поддерживать миграцию и адгезию клеток, способствуя тем самым восстановлению тканей [81].

Однако важно отметить, что исследователи не пришли к единому мнению относительно количества кератинизированной слизистой оболочки, необходимого для

поддержания здоровья пародонта и периимплантата с биологической и косметической точки зрения.

Некоторые исследования показали, что даже небольшой участок кератинизированной десны может способствовать долгосрочному сохранению тканей, окружающих зубы и имплантаты. Кератинизированная десна по своей природе является защитной и создает устойчивость к использованию мышц, восстановительным вмешательствам, травматическим методам чистки зубов и бактериальному налету; он также стабилизирует мягкие и твердые ткани, способствует гигиене полости рта и улучшению внешнего вида [82] [83].

Однако другие исследования пришли к выводу, что кератинизированная десна не является определяющим фактором здоровья мягких тканей, поскольку она не связана с повышенной потерей костной массы, заболеваниями пародонта или периимплантатными заболеваниями [83].

#### *Выводы*

Субэпителиальные соединительнотканые трансплантаты являются лучшим выбором в случаях покрытия корней; однако хирургам-стоматологам требуются дополнительные научно обоснованные варианты для ситуаций, в которых золотой стандарт не идеален, например, в случаях с финансовыми ограничениями, в случаях, когда доступно ограниченное количество донорской ткани для множественных рецессий. Соединительнотканый трансплантат способен увеличить объем и качество мягких тканей, а также обеспечивают гармоничный десневой край. Однако заболеваемость пациентов считается одним из основных недостатков процедуры забора аутологичного трансплантата мягких тканей. Кроме того, были описаны дополнительные послеоперационные осложнения, включая кровотечение в донорском месте, сенсорную дисфункцию неба, инфекцию и/или увеличение времени хирургического вмешательства. Свободный десневой трансплантат позволяет сохранить первоначальный вид мягких тканей неба на месте реципиента, но может привести к плохой эстетической интеграции и текстуре, напоминающей рубцовую ткань. Аутологичный богатый тромбоцитами фибрин статистически отличался от золотого стандарта лишь по количеству ороговевшей слизистой оболочки. Из-за вопроса об истинной важности кератинизированной слизистой оболочки для здоровья зубов и периимплантатов, отсутствие статистических различий между методами лечения по другим параметрам (глубина зондирования, уровень клинического прикрепления и рецессия десны) предполагает многообещающее будущее использования мембран АБТФ в качестве альтернативы субэпителиальным СТТ в процедурах закрытия открытых корней.

**Заключение.** В настоящее время субэпителиальные соединительнотканые трансплантаты являются золотым стандартом в случаях покрытия корней, однако аутологичный богатый тромбоцитами фибрин по многим параметрам не отличался от него и может служить альтернативным методом в случаях, ограничивающих применение соединительнотканного трансплантата.

#### **Конфликт интересов**

Мы заявляем об отсутствии конфликта интересов.

#### **Вклад авторов**

Разработка концепции – Ажибеков Айбек Сапарбекович, Менчишева Юлия Александровна.

Исполнение – Ажибеков Айбек Сапарбекович Менчишева Юлия Александровна. Обработка результатов - Ажибеков Айбек Сапарбекович.

Научная интерпретация результатов – Ажибеков Айбек Сапарбекович, Менчишева Юлия Александровна.

Написание статьи - Ажибеков Айбек Сапарбекович.

Заявляем, что данный материал ранее не публиковался и не находится на рассмотрении в других издательствах.

**Финансирование:** Отсутствует

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Giannobile, W.V.; Jung, R.E.; Schwarz, F. Groups of the 2nd Osteology Foundation Consensus Meeting Evidence-Based Knowledge on the Aesthetics and Maintenance of Peri-Implant Soft Tissues: Osteology Foundation Consensus Report Part 1-Effects of Soft Tissue Augmentation Procedures on the Maintenance of Peri-Implant Soft Tissue Health. *Clin. Oral Implant. Res.* 2018, 29 (Suppl. 15), 7–10.
2. Gargallo-Albiol, J.; Barootchi, S.; Tavelli, L.; Wang, H.-L. Efficacy of Xenogeneic Collagen Matrix to Augment Peri-Implant Soft Tissue Thickness Compared to Autogenous Connective Tissue Graft: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int. J. Oral Maxillofac. Implant.* 2019, 34, 1059–1069.
3. Moraschini, V.; Luz, D.; Velloso, G.; dS Barboza, E.P. Quality Assessment of Systematic Reviews of the Significance of Keratinized Mucosa on Implant Health. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* 2017, 46, 774–781.
4. AlSarhan, M.A.; Al Jasser, R.; Tarish, M.A.; AlHuzaimi, A.I.; Alzoman, H. Xenogeneic Collagen Matrix versus Connective Tissue Graft for the Treatment of Multiple Gingival Recessions: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin. Exp. Dent. Res.* 2019, 5, 566–579.
5. Tonetti, Tonetti MS, Cortellini P, Pellegrini G, Nieri M, Bonaccini D, Allegri M, Bouchard P, Cairo F, Conforti G, Fourmoussis I, Graziani F, Guerrero A, Halben J, Malet J, Rasperini G, Topoll H, Wachtel H, Wallkamm B, Zabalegui I, Zuhr O. Xenogenic collagen matrix or autologous connective tissue graft as adjunct to coronally advanced flaps for coverage of multiple adjacent gingival recession: Randomized trial assessing non-inferiority in root coverage and superiority in oral health-related quality of life. *J Clin Periodontol.* 2018 Jan;45(1):78-88. doi: 10.1111/jcpe.12834. Epub 2017 Nov 21. PMID: 29087001; PMCID: PMC5765511.
6. Coronally Advanced Flaps for Coverage of Multiple Adjacent Gingival Recession: Randomized Trial Assessing Non-Inferiority in Root Coverage and Superiority in Oral Health-Related Quality of Life. *J. Clin. Periodontol.* 2018, 45, 78–88
7. Definition and Objectives of Periodontal Plastic Surgery—Practical Periodontal Plastic Surgery—Wiley Online Library. Available online: <https://onlinelibrary.wiley.co> (accessed on 11 February 2017).
8. Thoma, D.S.; Zeltner, M.; Hilbe, M.; Hämmerle, C.H.F.; Hüsler, J.; Jung, R.E. Randomized Controlled Clinical Study Evaluating Effectiveness and Safety of a Volume-Stable Collagen Matrix Compared to Autogenous Connective Tissue Grafts for Soft Tissue Augmentation at Implant Sites. *J. Clin. Periodontol.* 2016, 43, 874–885.
9. Puzio, M.; Hadzik, J.; Błaszczyszyn, A.; Gedrange, T.; Dominiak, M. Soft Tissue Augmentation around Dental Implants with Connective Tissue Graft (CTG) and Xenogenic Collagen Matrix (XCM). 1-Year Randomized Control Trail. *Ann. Anat. Anat. Anz.* 2020, 230, 151484.
10. Zegarra-Caceres L, Orellano-Merluzzi A, Muniz FWMG, de Souza SLS, Faveri M, Meza-Mauricio J. Xenogeneic collagen matrix vs. connective tissue graft for the treatment of multiple gingival recession: a systematic review and meta-analysis. *Odontology.* 2024

- Apr;112(2):317-340. doi: 10.1007/s10266-023-00863-4. Epub 2023 Oct 29. PMID: 37898589.
11. Stefanini M, Barootchi S, Sangiorgi M, Pispero A, Grusovin MG, Mancini L, Zucchelli G, Tavelli L. Do soft tissue augmentation techniques provide stable and favorable peri-implant conditions in the medium and long term? A systematic review. *Clin Oral Implants Res.* 2023 Sep;34 Suppl 26:28-42. doi: 10.1111/clr.14150. PMID: 37750532.
  12. Puzio, M.; Błaszczyszyn, A.; Hadzik, J.; Dominiak, M. Ultrasound Assessment of Soft Tissue Augmentation around Implants in the Aesthetic Zone Using a Connective Tissue Graft and Xenogeneic Collagen Matrix—1-Year Randomised Follow-Up. *Ann. Anat. Anat. Anz.* 2018, 217, 129–141.
  13. Moraschini, V.; de Almeida, D.C.F.; Sartoretto, S.; Bailly Guimarães, H.; Chaves Cavalcante, I.; Diuana Calasans-Maia, M. Clinical Efficacy of Xenogeneic Collagen Matrix in the Treatment of Gingival Recession: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Acta Odontol. Scand.* 2019, 77, 457–467.
  14. Huber, S.; Zeltner, M.; Hämmerle, C.H.F.; Jung, R.E.; Thoma, D.S. Non-Interventional 1-Year Follow-up Study of Peri-Implant Soft Tissues Following Previous Soft Tissue Augmentation and Crown Insertion in Single-Tooth Gaps. *J. Clin. Periodontol.* 2018, 45, 504–512.
  15. Rothamel, D.; Benner, M.; Fienitz, T.; Happe, A.; Kreppel, M.; Nickenig, H.-J.; Zöllner, J.E. Biodegradation Pattern and Tissue Integration of Native and Cross-Linked Porcine Collagen Soft Tissue Augmentation Matrices—an Experimental Study in the Rat. *Head Face Med.* 2014, 10, 10.
  16. Toledano, M.; Toledano-Osorio, M.; Carrasco-Carmona, Á.; Vallecillo, C.; Lynch, C.D.; Osorio, M.T.; Osorio, R. State of the Art on Biomaterials for Soft Tissue Augmentation in the Oral Cavity. Part I: Natural Polymers-Based Biomaterials. *Polymers* 2020, 12, 1850.
  17. Boháč, M.; Danišovič, L.; Koller, J.; Al., E. What Happens to an Acellular Dermal Matrix after Implantation in the Human Body? A Histological and Electron Microscopic Study. *Eur J Histochem*, 2018, 62, 2873.
  18. Imber JC, Kasaj A. Treatment of Gingival Recession: When and How? *Int Dent J.* 2021 Jun;71(3):178-187. doi: 10.1111/idj.12617. Epub 2021 Jan 29. PMID: 34024328; PMCID: PMC9275303.
  19. Shaikh MS, Lone MA, Matabdin H, Lone MA, Soomro AH, Zafar MS. Regenerative Potential of Enamel Matrix Protein Derivative and Acellular Dermal Matrix for Gingival Recession: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Proteomes.* 2021 Feb 25;9(1):11. doi: 10.3390/proteomes9010011. PMID: 33668721; PMCID: PMC8005981.
  20. Taghva O, Amini Sedeh S, Ejeian F, Amini S. Comparison of Adhesion and Proliferation of Human Gingival Fibroblasts on Acellular Dermal Matrix with and without Low Level Diode Laser Irradiation, an in vitro Study. *J Dent (Shiraz).* 2022 Jun;23(2):106-112. doi: 10.30476/DENTJODS.2021.87281.1251. PMID: 35783494; PMCID: PMC9206699.
  21. Tavelli, L.; Barootchi, S.; Di Gianfilippo, R.; Al., E. Acellular Dermal Matrix and Coronally Advanced Flap or Tunnel Technique in the Treatment of Multiple Adjacent Gingival Recessions. A 12-Year Follow-up from a Randomized Clinical Trial. *J Clin Periodontol*, 2019, 46, 937–948.
  22. Meza-Mauricio, J.; Cortez-Gianezzi, J.; Duarte, P.; Al., E. Comparison between a Xenogeneic Dermal Matrix and Connective Tissue Graft for the Treatment of Multiple Adjacent Gingival Recessions: A Randomized Controlled Clinical Trial. *Clin Oral Investig*, 2021, 25, 6919–6929.
  23. Vincent-Bugnas, S.; Laurent, J.; Naman, E.; Al., E. Treatment of Multiple Gingival Recessions with Xenogeneic Acellular Dermal Matrix Compared to Connective Tissue

- Graft: A Randomized Split-Mouth Clinical Trial. *J Periodontal Implant Sci*, 2021, 51, 77–87.
24. Maroso, F.; Gaio, E.; Rösing, C.; Al., E. Correlation between Gingival Thickness and Gingival Recession in Humans. *Acta Odontol Latinoam.*, 2015, 28, 162–166.
  25. Suzuki, K.; de Jesus Hernandez Martinez, C.; Suemi, M.; Al., E. Root Coverage Using Coronally Advanced Flap with Porcine-Derived Acellular Dermal Matrix or Subepithelial Connective Tissue Graft: A Randomized Controlled Clinical Trial. *Clin Oral Investig.*, 2020, 24, 4077–4087.
  26. Santamaria, M.P. Rossato, A.; Miguel, M.M.V.; Fonseca, M.B.; Bautista, C.R.G.; de Marco, A.C.; Mathias-Santamaria, I.F. Ferreira Ferraz, L.F. Comparison of Two Types of Xenogeneic Matrices to Treat Single Gingival Recessions: A Randomized Clinical Trial. *J. Periodontol*, 2022, 93, 709–720.
  27. Jepsen, K.; Jepsen, S.; Zucchelli, G.; Stefanini, M.; de Sanctis, M.; Baldini, N.; Greven, B.; Heinz, B.; Wennström, J.; Cassel, B. Treatment of Gingival Recession Defects with a Coronally Advanced Flap and a Xenogeneic Collagen Matrix: A Multicenter Randomized Clinical Trial. *J. Clin. Periodontol*, 2013, 40, 82–89.
  28. Dawiec G, Niemczyk W, Wiench R, Niemczyk S, Skaba D. Introduction to Amniotic Membranes in Maxillofacial Surgery-A Scoping Review. *Medicina (Kaunas)*. 2024 Apr 19;60(4):663. doi: 10.3390/medicina60040663. PMID: 38674309; PMCID: PMC11051762.
  29. Wilson SE, Torricelli AAM, Marino GK. Corneal epithelial basement membrane: Structure, function and regeneration. *Exp Eye Res*. 2020 May;194:108002. doi: 10.1016/j.exer.2020.108002. Epub 2020 Mar 13. PMID: 32179076; PMCID: PMC7217741.
  30. Puzio, M.; Hadzik, J.; Błaszczyszyn, A.; Gedrange, T.; Dominiak, M. Soft Tissue Augmentation around Dental Implants with Connective Tissue Graft (CTG) and Xenogenic Collagen Matrix (XCM). 1-Year Randomized Control Trail. *Ann Anat*, 2020, 230, 151484.
  31. Puzio, M.; Błaszczyszyn, A.; Hadzik, J.; Dominiak, M. Ultrasound Assessment of Soft Tissue Augmentation around Implants in the Aesthetic Zone Using a Connective Tissue Graft and Xenogeneic Collagen Matrix—1-Year Randomised Follow-Up. *Ann. Anat*, 2018, 17, 129–141.
  32. Moraschini, V.; Guimarães, H.B.; Cavalcante, I.C.; Calasans-Maia, M.D. Clinical Efficacy of Xenogeneic Collagen Matrix in Augmenting Keratinized Mucosa Round Dental Implants: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin. Oral Investig.*, 2020, 24, 2163–2174.
  33. Tavelli, L.; Barootchi, S.; Avila-Ortiz, G.; Urban, I.; Giannobile, W.; Wang, H. Peri-Implant Soft Tissue Phenotype Modification and Its Impact on Peri-Implant Health: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *J Periodontol*, 2021, 92, 21–44.
  34. Gülbahar, U.; Paksoy, T.; Gümüş, K.C. Titanium-prepared Platelet-rich Fibrin versus Connective Tissue Graft on Peri-implant Soft Tissue Thickening and Keratinized Mucosa Width: A Randomized, Controlled Trial. *J. Oral Maxillofac. Surg.*, 2020, 78, 1112–1123.
  35. McGuire, M.; Scheyer, E.; Gwaltney, C. Commentary: Incorporating Patient-Reported Outcomes in Periodontal Clinical Trials. *J Periodontol*, 2014, 85, 1313–1319.
  36. Kulakov, A.; Kogan, E.; Brailovskaya, T. Vedyeva, A.; Zharkov, N.; Krasilnikova, O. Krashennnikov, M. Baranovskii, D.; Rasulov, T.; Klabukov, I. Mesenchymal Stromal Cells Enhance Vascularization and Epithelialization within 7 Days after Gingival Augmentation with Collagen Matrices in Rabbits. *Dent. J.*, 2021, 9, 101.

37. Fu, X.; Wang, Y.; Chen, B.; Tian, J.; Lin, Y.; Zhang, Y. Patient-Reported Outcome Measures and Clinical Outcomes Following Peri-Implant Vestibuloplasty with a Free Gingival Graft versus Xenogeneic Collagen Matrix: A Comparative Prospective Clinical Study. *Int. J. Implant Dent*, 2021, 7.
38. Chackartchi, T.; Romanos, G.; Sculean, A. Soft Tissue-Related Complications and Management around Dental Implants. *Periodontol 2000*, 2019, 81, 124–138.
39. Schmitt, C.; Schlegel, K.; Gammel, L.; Moest, T. Gingiva Thickening with a Porcine Collagen Matrix in a Preclinical Dog Model: Histological Outcomes. *J Clin Periodontol.*, 2019, 46, 1273–1281.
40. Song, Y.; Kim, S.; Waller, T. Soft Tissue Substitutes to Increase Gingival Thickness: Histologic and Volumetric Analyses in Dogs. *J Clin Periodontol*, 2019, 46, 96–104.
41. Thoma, D.; Lim, H.; Paeng, K. Augmentation of Keratinized Tissue at Tooth and Implant Sites by Using Autogenous Grafts and Collagen-Based Soft-Tissue Substitutes. *J Clin Periodontol*, 2020, 47, 64–71.
42. Thoma, D.; Strauss, F. On the Discrepancy between Professionally Assessed and Patient-Reported Outcome Measures. *J Periodontal Implant Sci*, 2022, 52, 89–90.
43. Lai, C.; Shapiro, L.; Amanatullah, D. A Framework to Make PROMs Relevant to Patients: Qualitative Study of Communication Preferences of PROMs. *Qual Life Res*, 2021, 31, 1093–1103.
44. McGuire, M.; Janakievski, J.; Scheyer, E. Efficacy of a Harvest Graft Substitute for Recession Coverage and Soft Tissue Volume Augmentation: A Randomized Controlled Trial. *J Periodontol*, 2021, 93, 333–342.
45. McGuire, M.; Scheyer, E.; Lipton, D.; Gunsolley, J. Randomized, Controlled, Clinical Trial to Evaluate a Xenogeneic Collagen Matrix as an Alternative to Free Gingival Grafting for Oral Soft Tissue Augmentation: A 6- to 8-Year Follow-Up. *J Periodontol*, 2021, 92, 1088–1095.
46. Reissmann, D. Methodological Considerations When Measuring Oral Health-Related Quality of Life. *J Oral Rehabil*, 2021, 48, 233–245.
47. Tsihlaki, A.; Fleming, P. Prioritising Patients in Research and Practice – Why and How? *J Orthod*, 2019, 46, 17–20.
48. Thoma, D.; Strauss, F.; Mancini, L.; Gasser, T.; Jung, R. Minimal Invasiveness in Soft Tissue Augmentation at Dental Implants: A Systematic Review and Meta-Analysis of Patient-Reported Outcome Measures. *Periodontol 2000*, 2023, 91, 182–198.
49. Stefanini, M.; Tavelli, L.; Barootchi, S.; Sangiorgi, M.; Zucchelli, G. Patient-Reported Outcome Measures Following Soft-Tissue Grafting at Implant Sites: A Systematic Review. *Clin Oral Implant. Res*, 2021, 32, 157–173.
50. Egle, K.; Salma, I.; Dubnika, A. From Blood to Regenerative Tissue: How Autologous Platelet-Rich Fibrin Can Be Combined with Other Materials to Ensure Controlled Drug and Growth Factor Release. *Int J Mol Sci*, 2021, 22, 11553.
51. Ravi, S.; Santhanakrishnan, M. Mechanical, Chemical, Structural Analysis and Comparative Release of PDGF-AA from L-PRF, A-PRF and T-PRF—An in Vitro Study. *Biomater. Res.*, 2020, 24, 16.
52. Zuhr, O.; Akakpo, D.; Eickholz, P. Tunnel Technique with Connective Tissue Graft versus Coronally Advanced Flap with Enamel Matrix Derivate for Root Coverage: 5-Year Results of an RCT Using 3D Digital Measurement Technology for Volumetric Comparison of Soft Tissue Changes. *J. Clin. Periodontol.*, 2021, 48, 949–961.
53. Stefanini, M.; Mounssif, I.; Barootchi, S.; Tavelli, L.; Wang, H.L.; Zucchelli, G. An Exploratory Clinical Study Evaluating Safety and Performance of a Volume-Stable

- Collagen Matrix with Coronally Advanced Flap for Single Gingival Recession Treatment. *Clin. Oral Investig.*, 2020, 24, 3181–3191.
54. Strauss, F.J.; Nasirzade, J.; Kargarpoor, Z.; Stähli, A.; Grube, R. Effect of Platelet-Rich Fibrin on Cell Proliferation, Migration, Differentiation, Inflammation, and Osteoclastogenesis: A Systematic Review of in Vitro Studies. *Clin. Oral Investig.*, 2020, 24, 569–584.
  55. Miron, R.J.; Fujioka-Kobayashi, M. Hernandez, M.; Kandalam, U.; Zhang, Y.; Ghanaati, S.; Choukroun, J. Injectable Platelet Rich Fibrin (i-PRF): Opportunities in Regenerative Dentistry? *Clin Oral Investig*, 2017, 21, 2619–2627.
  56. Miron, R.J.; Zucchelli, G.; Pikos, M.A.; Salama, M.; Lee, S.; Guillemette, V.; Fujioka-Kobayashi, M.; Bishara, M.; Zhang, Y.; Wang, H.; Chandad, F.; Nacopoulos, C.; Simonpieri, A.; Aalam, A.; Felice, P.; Sammartino, G.; Ghanaati, S.; Hernandez, M.; Choukroun, J. Use of Platelet-Rich Fibrin in Regenerative Dentistry: A Systematic Review. *Clin Oral Investig*, 2017, 21, 1913–1927.
  57. Miron, R.J.; Fujioka-Kobayashi, M. Bishara, M.; Zhang, Y.; Hernandez, M.; Choukroun, J. Platelet-Rich Fibrin and Soft Tissue Wound Healing: A Systematic Review. *Tissue Eng. Part B. Rev.*, 2017, 23, 83–99.
  58. Choukroun, J.; Ghanaati, S. Reduction of Relative Centrifugation Force within Injectable Platelet-Rich-Fibrin (PRF) Concentrates Advances Patients' Own Inflammatory Cells, Platelets and Growth Factors: The First Introduction to the Low Speed Centrifugation Concept. *Eur. J. Trauma Emerg. Surg.*, 2018, 44, 87–95.
  59. Miron, R.J.; Bishara, M.; Choukroun, J. Basics of Platelet-Rich Fibrin Therapy. *Dent. Today*, 2017, 36, 74–76.
  60. Karimi, K.; Rockwell, H. The Benefits of Platelet-Rich Fibrin. *Facial Plast. Surg. Clin. N. Am.*, 2019, 27, 331–340.
  61. Marrelli, M.; Tatullo, M. Influence of PRF in the Healing of Bone and Gingival Tissues. Clinical and Histological Evaluations. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.*, 2013, 17, 1958–1962.
  62. Ghanaati, S.; Booms, P.; Orłowska, A.; Kubesch, A.; Lorenz, J.; Rutkowski, J.; Les, C.; Sader, R.; Kirkpatrick, C.J., Choukroun, J. Advanced Platelet-Rich Fibrin: A New Concept for Cell- Based Tissue Engineering by Means of Inflammatory Cells. *J. Oral Implant.*, 2014, 40, 679–689.
  63. Steller, D.; Herbst, N.; Pries, R.; Juhl, D.; Hakim, S.G. Positive Impact of Platelet-Rich Plasma and Platelet-Rich Fibrin on Viability, Migration and Proliferation of Osteoblasts and Fibroblasts Treated with Zoledronic Acid. *Sci. Rep.*, 2019, 9, 8310.
  64. Fujioka-Kobayashi, M., Miron, R.J.; Hernandez, M.; Kandalam, U.; Zhang, Y.; Choukroun, J. Optimized Platelet-Rich Fibrin With the Low-Speed Concept: Growth Factor Release, Biocompatibility, and Cellular Response. *J. Periodontol.*, 2017, 88, 112–121.
  65. El Bagdadi, K.; Kubesch, A.; Yu, X.; Al-Maawi, S.; Orłowska, A.; Dias, A.; Booms, P.; Dohle, E.; Sader, R.; Kirkpatrick, CJ, Choukroun, J.; Ghanaati, S. Reduction of Relative Centrifugal Forces Increases Growth Factor Release within Solid Platelet-Rich-Fibrin (PRF)-Based Matrices: A Proof of Concept of LSCC (Low Speed Centrifugation Concept). *Eur J Trauma Emerg Surg*, 2019, 45, 467–479.
  66. Pitzurra, L.; Jansen, I.D.C.; Vries, T.J.; Hoogenkamp, M.A.; Loos, B.G. Effects of L-PRF and A-PRF+ on Periodontal Fibroblasts in in Vitro Wound Healing Experiments. *J. Periodontal Res*, 2020, 55, 287–295.
  67. Verboket RD, Anbar B, Söhling N, Konradowitz K, Marzi I, Ghanaati S, Henrich D. Changes in platelet-rich fibrin composition after trauma and surgical intervention.

- Platelets. 2020 Nov 16;31(8):1069-1079. doi: 10.1080/09537104.2020.1714575. Epub 2020 Jan 23. PMID: 31971046.
68. Dohle E, El Bagdadi K, Sader R, Choukroun J, James Kirkpatrick C, Ghanaati S. Platelet-rich fibrin-based matrices to improve angiogenesis in an in vitro co-culture model for bone tissue engineering. *J Tissue Eng Regen Med*. 2018 Mar;12(3):598-610. doi: 10.1002/term.2475. Epub 2017 Aug 30. PMID: 28509340; PMCID: PMC5888144.
  69. Murphy-Marshman H, Quensel K, Shi-Wen X, Barnfield R, Kelly J, Peidl A, Stratton RJ, Leask A. Antioxidants and NOX1/NOX4 inhibition blocks TGFβ1-induced CCN2 and α-SMA expression in dermal and gingival fibroblasts. *PLoS One*. 2017 Oct 19;12(10):e0186740. doi: 10.1371/journal.pone.0186740. PMID: 29049376; PMCID: PMC5648211.
  70. Rognoni, E.; Pisco, A.O.; Hiratsuka, T.; Sipilä, K.H.; Belmonte, J.M., Mobasser, S.A., Philippeos, C.; Dilão, R.; Watt, F.M. Fibroblast State Switching Orchestrates Dermal Maturation and Wound Healing. *Mol. Syst. Biol*, 2018, 14, e8174.
  71. Jones, R.E.; Foster, D.S.; Longaker, M.T. Management of Chronic Wounds—2018. *JAMA—J. Am. Med. Assoc.*, 2018, 320, 1481–1482.
  72. Pham, T.A.V.; Nguyen, H.T.; Nguyen, M.T.; Trinh, V.N.; Tran, N.Y.; Ngo, L.T.; Tran, H.L. Platelet-Rich Fibrin Influences on Proliferation and Migration of Human Gingival Fibroblasts. *Int. J. Exp. Dent. Sci*, 2016, 5, 83–88.
  73. Mudalal, M.; Wang, Z.; Mustafa, S.; Liu, Y.; Wang, Y.; Yu, J.; Wang, S.; Sun, X.; Zhou, Y. Effect of Leukocyte-Platelet Rich Fibrin (L-PRF) on Tissue Regeneration and Proliferation of Human Gingival Fibroblast Cells Cultured Using a Modified Method. *Tissue Eng. Regen. Med*, 2021, 18, 895–904.
  74. Cabello-Verrugio C. Role of Transforming Growth Factor Family of Peptides in Health and Diseases. *Curr Protein Pept Sci*. 2018;19(12):1136-1137. doi: 10.2174/138920371912180926125239. PMID: 30311588.
  75. Lin, Z.; Nica, C.; Sculean, A.; Asparuhova, M.B. Enhanced Wound Healing Potential of Primary Human Oral Fibroblasts and Periodontal Ligament Cells Cultured on Four Different Porcine-Derived Collagen Matrices. *Materials (Basel)*, 2020, 13, 3819.
  76. Coelho, N.M.; Arora, P.D.; van Putten, S.; Boo, S.; Petrovic, P.; Lin, A.X.; Hinz, B.; McCulloch, C.A. Discoidin Domain Receptor 1 Mediates Myosin-Dependent Collagen Contraction. *Cell Rep*, 2017, 18, 1774–1790.
  77. Masuki, H.; Okudera, T.; Watanebe, T.; Suzuki, M.; Nishiyama, K.; Okudera, H.; Nakata, K.; Uematsu, K.; Su, C.-Y.; Kawase, T. Growth Factor and Pro-Inflammatory Cytokine Contents in Platelet-Rich Plasma (PRP), Plasma Rich in Growth Factors (PRGF), Advanced Platelet-Rich Fibrin (A-PRF), and Concentrated Growth Factors (CGF). *Int. J. Implant Dent.*, 2016, 2, 19.
  78. Michels, R.; Magrin, G.; Cruz, A.; Magini, R.; Benfatti, C. Functionalization of a Volume-Stable Collagen Matrix Using Liquid Platelet-Rich Fibrin: A Case Report Presenting a New Approach for Root Coverage. *Case Rep Dent*, 2023, 3929269.
  79. Elif, Ö. The Use of Platelet-Rich Fibrin versus Subepithelial Connective Tissue Graft in Treatment of Multiple Gingival Recessions: A Randomized Clinical Trial. *Int J Periodontics Restor. Dent*, 2017, 37, 265–271.
  80. Moraschini V, Calasans-Maia MD, Dias AT, de Carvalho Formiga M, Sartoretto SC, Sculean A, Shibli JA. Effectiveness of connective tissue graft substitutes for the treatment of gingival recessions compared with coronally advanced flap: a network meta-analysis. *Clin Oral Investig*. 2020 Oct;24(10):3395-3406. doi: 10.1007/s00784-020-03547-3. Epub 2020 Aug 26. PMID: 32851531.

81. Mufti, S.; Dadawala, S.M.; Patel, P.; Shah, M.; Dave, D.H. Comparative Evaluation of Platelet-Rich Fibrin with Connective Tissue Grafts in the Treatment of Miller's Class I Gingival Recessions. *Contemp Clin Dent*, 2017, 8, 531–537.
82. Gobbato, L.; Avila-Ortiz, G.; Sohrabi, K.; Wang, C.W.; Karimbux, N. The Effect of Keratinized Mucosa Width on Peri-Implant Health: A Systematic Review. *Int J Oral Maxillofac Implant.*, 2013, 28, 1536–1545.
83. Rodas, M.; Paula, B.; Pazmiño, V.; Lot Vieira, F.; Junior, J.; Silveira, E. Platelet-Rich Fibrin in Coverage of Gingival Recession: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Eur J Dent*, 2020, 14, 315–326.

#### **Сведения об авторах**

@Ажибеков Айбек Сапарбекович - ассистент кафедры «Хирургическая стоматология» НАО «Казахский национальный медицинский университет им. С.Д.Асфендиярова», г. Алматы, Республика Казахстан, <https://orcid.org/0000-0001-8656-3194>, email: Aybek\_111@mail.ru

Менчишева Юлия Александровна – PhD (6D110100 – Медицина), Заведующая кафедрой «Хирургическая стоматология» НАО «Казахский национальный медицинский университет им. С.Д.Асфендиярова», г. Алматы, Республика Казахстан, <https://orcid.org/0000-0003-4141-3517>

#### **Автор туралы мәлімет**

@Ажибеков Айбек Сапарбекович – «С.Д.Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық Медицина Университеті» КЕАҚ «Хирургиялық стоматология» кафедрасының ассистенті, Алматы, Қазақстан Республикасы, <https://orcid.org/0000-0001-8656-3194>, электрондық пошта: Aybek\_111@mail.ru

Менчишева Юлия Александровна - «С.Д.Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті» КЕАҚ «Хирургиялық стоматология» кафедрасының меңгерушісі, PhD (6D110100 – Медицина), Алматы, Қазақстан Республикасы, <https://orcid.org/0000-0003-4141-3517>

#### **Author information**

@Azhibekov Aibek Saparbekovich - Assistant of the Department of Surgical Dentistry, Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Republic of Kazakhstan, <https://orcid.org/0000-0001-8656-3194>, email: Aybek\_111@mail.ru

Menchisheva Yulia Aleksandrovna - PhD (6D110100 – Medicine), Head of the Department of Surgical Dentistry, Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Republic of Kazakhstan, <https://orcid.org/0000-0003-4141-3517>

### **EFFICACY OF AN ALTERNATIVE TO AUTOGENOUS CONNECTIVE TISSUE WHEN USED AS GRAFTS FOR SOFT TISSUE AUGMENTATION**

A.S. AZHIBEKOV, Y.A. MENCHISHEVA

NpJSC "Asfendiyarov Kazakh National Medical University", Department of Surgical Dentistry, Almaty, Republic of Kazakhstan

#### **Abstract**

Various methods for gum recession are currently being studied. Most current procedures use autogenous soft tissue grafts, which is associated with morbidity at the donor sites. The aim of the study was to evaluate the evidence for the effectiveness of an alternative to autogenous connective tissue when used as soft tissue augmentation grafts. Open access articles were searched using the following databases of scientific publications and specialized search engines with depth over the past 10 years: PubMed, Scopus, Web of Science. Inclusion criteria were evidence level A, B publications: meta-analyses, systematic reviews, randomized controlled trials, cohort studies, cross-sectional studies. Exclusion criteria were expert opinion in the form of short messages, advertising articles. Over the past 10 years, considering the exclusion of duplicates, 430 articles were found, of which 88 met the inclusion criteria. Subepithelial connective tissue grafts are the best choice in cases of root coverage. However, oral surgeons require additional evidence-based options for situations in which the gold standard is not ideal, such as cases with financial constraints, cases where limited amounts of donor tissue are available for multiple recessions. A free gingival graft allows the original appearance of the soft tissue of the palate to be preserved at the recipient site, but may result in poor esthetic integration and a scar tissue-like texture. Autologous platelet-rich fibrin was different from the gold standard only in the amount of keratinized mucosa. Currently, subepithelial connective tissue grafts are the gold standard in cases of root coverage, however, autologous platelet-rich fibrin was not different in many respects and may serve as an alternative method in cases limiting the use of connective tissue graft, free gingival graft.

**Key words:** dental implants, connective tissue graft, periodontal surgery, autologous platelet-rich fibrin.

## ЖҰМСАҚ ТІНДЕРДІ ҰЛҒАЙТУ ҮШІН ТРАНСПЛАНТАТ РЕТІНДЕ ПАЙДАЛАНЫЛҒАН КЕЗДЕ АУТОГЕНДІ ДӘНЕКЕР ТІНІНЕ БАЛАМАНЫҢ ТИІМДІЛІГІ

А.С. АЖИБЕКОВ, Ю.А. МЕНЧИШЕВА

КЕАҚ "С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті",  
Хирургиялық стоматология кафедрасы, Алматы қаласы, Қазақстан Республикасы

### Түйіндеме

Қазіргі уақытта қызыл иектің рецессиясының әртүрлі әдістері зерттелуде. Қазіргі процедуралардың көпшілігінде аутогенді жұмсақ тіндердің трансплантаты қолданылады, бұл донорлық учаскелердегі аурумен байланысты. Зерттеудің мақсаты жұмсақ тіндерді ұлғайту трансплантаты ретінде пайдаланылған кезде аутогенді дәнекер тініне балама тиімділігінің дәлелдемелерін бағалау. Ашық қолжетімді мақалалар соңғы 10 жылдағы тереңдігі бар ғылыми жарияланымдар мен мамандандырылған іздеу жүйелерінің келесі дерекқорлары арқылы іздестірілді: PubMed, Scopus, Web of Science. Қосылу критерийлеріне дәлелдер деңгейі А, В жарияланымдары кірді: мета-талдаулар, жүйелі шолулар, рандомизацияланған бақыланатын зерттеулер, когорттық зерттеулер, көлденең қималық зерттеулер. Алып тастау критерийлеріне қысқа хабарламалар, жарнамалық мақалалар түріндегі сарапшылық пікірлері кірді. Соңғы 10 жылда көшірмелерді алып тастауды ескере отырып, 430 мақала табылды, оның 88-і енгізу критерийлеріне сәйкес келеді. Субэпителиальды дәнекер тінінің трансплантаты түбірді жабу жағдайында ең жақсы таңдау болып табылады. Дегенмен, хирургтар стандартқа сай идеалды емес жағдайлар үшін қосымша дәлелге негізделген нұсқаларды талап етеді,

мысалы, қаржылық шектеулер бар жағдайлар, донорлық тіндердің шектеулі мөлшері бірнеше рецессиялар үшін қолжетімді жағдайлар. Дәнекер тінінің трансплантаты жұмсақ тіндердің көлемі мен сапасын арттыруға, сонымен қатар гармониялық гингивальді жиекті қамтамасыз етуге қабілетті. Дегенмен, пациенттердің аурушаңдығы аутологиялық жұмсақ тіндерді трансплантациялау процедурасының негізгі кемшіліктерінің бірі болып саналады. Тромбоциттерге бай аутологиялық фибриннің алтын стандартынан тек кератинизацияланған шырышты қабаттың мөлшері бойынша ғана айырмашылығы болды. Кератинденген шырышты қабықтың тіс және имплант пери-импланттарының денсаулығы үшін шынайы маңыздылығы туралы сұраққа байланысты басқа параметрлерде (зондтау тереңдігі, клиникалық бекіту деңгейі және қызыл иектің рецессиясы) емдеу арасында айырмашылықтардың болмауы тромбоциттерге бай аутологиялық фибрин қолданудың перспективалы болашағын болжайды. Қазіргі уақытта субэпителиальды дәнекер тінінің трансплантаты түбірді жабу жағдайында алтын стандарт болып табылады, дегенмен аутологиялық тромбоциттерге бай фибрин көптеген аспектілерде ерекшеленбеді және дәнекер тінінің трансплантаты, бос қызыл иектің трансплантаты қолданылуын шектейтін жағдайларда балама әдіс ретінде қызмет етуі мүмкін.

**Түйін сөздер:** тіс имплантаты, дәнекер тінінің трансплантаты, пародонт хирургиясы, тромбоциттерге бай аутологиялық фибрин.