

DOI: 10.18481/2077-7566-20-16-3-74-82  
УДК: 616.31- 085: 616.31- 07

## СРАВНЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ АКТИВНОСТИ МАТРИКСНЫХ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ ПРИ УСТАНОВКЕ ДЕНТАЛЬНЫХ ИМПЛАНТАТОВ ПО СТАНДАРТНОЙ МЕТОДИКЕ И С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ НАВИГАЦИОННЫХ ИМПЛАНТОЛОГИЧЕСКИХ ШАБЛОНОВ

Мельников Ю.А.<sup>2</sup>, Жолудев С.Е.<sup>1</sup>, Базарный В.В.<sup>1</sup>, Полушина Л.Г.<sup>1</sup>

- <sup>1</sup> Уральский государственный медицинский университет, г. Екатеринбург, Россия
- <sup>2</sup> АНО «Объединение «Стоматология», филиал № 6, г. Екатеринбург, Россия

### Аннотация

**Предмет.** Недавние клинические исследования показали, что установка имплантата очень предсказуема с помощью имплантологических шаблонов, изготовленных методом компьютерного 3D-моделирования, однако клинически не сравнивается степень активности реакции организма в ответ на травму при проведении операции дентальной имплантации. После хирургических операций на кости (установки имплантата) внутриклеточные химические сигналы запускают подходящий клеточный ответ на внешние изменения с целью развития специфических и адаптивных реакций в тканях на внешний стимул.

**Цель** — сравнение выраженности выделения матриксных металлопротеиназ в полости рта при проведении операций дентальной имплантации с использованием имплантологических шаблонов и безлоскутной техники и по стандартной методике. Сбор и сопоставление данных относительно возможности использования матриксных металлопротеиназ в слюне/ротовой жидкости в качестве биомаркера и предиктора активности заживления и ремодуляции тканей при проведении дентальной имплантации.

**Методология.** Исследована ротовая жидкость 22 пациентов на количественное содержание матриксных металлопротеиназ 2, 3, 9, 8, 12 до и спустя 3, 14 и 30 дней после операции дентальной имплантации. Все участники исследования были разделены на две группы: контрольную и экспериментальную. В контрольной операции проводились по стандартной методике с откидыванием слизисто-надкостничного лоскута, в экспериментальной — с использованием имплантологических шаблонов по безлоскутной методике.

**Результаты.** Полученные данные свидетельствуют об изменении показателей в обеих группах. В контрольной группе отмечалось значительное превышение показателей, что говорит о более выраженной реакции организма.

**Выводы.** Установлено положительное влияние использования имплантологических шаблонов с целью минимизации травмы при проведении операции дентальной имплантации.

**Ключевые слова:** прецизионность, имплантологические шаблоны, дентальные имплантаты, воспалительный процесс, матриксные металлопротеиназы 2, 3, 8, 9, 12

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

### Юрий Андреевич МЕЛЬНИКОВ

врач — стоматолог-хирург, Объединение «Стоматология», филиал № 6, г. Екатеринбург  
yuramelnikov69@gmail.com

### Сергей Егорович ЖОЛУДЕВ

д. м. н., профессор, заведующий кафедрой ортопедической стоматологии и стоматологии общей практики, Уральский государственный медицинский университет, г. Екатеринбург  
ortoped\_stom@mail.ru

### Владимир Викторович БАЗАРНЫЙ

д. м. н., профессор кафедры клинической лабораторной диагностики и бактериологии, главный научный сотрудник отдела общей патологии ЦНИЛ, Уральский государственный медицинский университет, г. Екатеринбург  
bazarny@yandex.ru

### Лариса Георгиевна ПОЛУШИНА

к. м. н., научный сотрудник ЦНИЛ, Уральский государственный медицинский университет, г. Екатеринбург  
polushina-larisa@bk.ru

Адрес для переписки: Юрий Андреевич МЕЛЬНИКОВ

620144, г. Екатеринбург, ул. Николая Островского, д. 1, кв. 356  
Тел.: 89505544196  
yuramelnikov69@gmail.com

### Образец цитирования:

Мельников Ю.А., Жолудев С.Е., Базарный В.В., Полушина Л.Г.

СРАВНЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ АКТИВНОСТИ МАТРИКСНЫХ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ ПРИ УСТАНОВКЕ ДЕНТАЛЬНЫХ ИМПЛАНТАТОВ ПО СТАНДАРТНОЙ МЕТОДИКЕ И С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ НАВИГАЦИОННЫХ ИМПЛАНТОЛОГИЧЕСКИХ ШАБЛОНОВ

Проблемы стоматологии, 2020, т. 16, № 3, стр. 74—82

© Мельников Ю.А. и др. 2020

DOI: 10.18481/2077-7566-20-16-3-74-82

Поступила 15.09.2020. Принята к печати 10.10.2020

DOI: 10.18481/2077-7566-20-16-3-74-82

## **COMPARISON OF MATRIX METAL PROTEINASES ACTIVITY INDICATORS WHEN INSTALLING DENTAL IMPLANTS WITH STANDARD PROCEDURE AND USING NAVIGATION IMPLANT TEMPLATES**

**Melnikov Yu.A.<sup>2</sup>, Zholudev S.E.<sup>1</sup>, Bazarnyi V.V.<sup>1</sup>, Polushina L.G.<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> *Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russia*

<sup>2</sup> *ANO Association “Dentistry”, branch number 6, Yekaterinburg, Russia*

### **Summary**

**Subject.** Recent clinical studies have shown that implant placement is highly predictable using 3D computer-generated implant guides, but there is no clinical comparison between the body’s response to trauma during a dental implant surgery. After bone surgery (implant placement), intracellular chemical signals trigger a suitable cellular response to external changes in order to develop specific and adaptive responses in tissues to external stimuli.

**The aim** is to compare the severity of the release of matrix metalloproteinases in the oral cavity during dental implantation operations using implant templates and flapless techniques and using the standard technique. Collection and comparison of data on the possibility of using matrix metalloproteinases in saliva/oral fluid as a biomarker and predictor of the activity of healing and tissue remodeling during dental implantation.

**Methodology.** The oral fluid of 22 patients was studied for the quantitative content of matrix metalloproteinases 2, 3, 9, 8, 12 before and after 3, 14 and 30 days after the dental implantation operation. All study participants were divided into two groups: control and experimental. In the control operation, it was carried out according to the standard technique with folding the muco-periosteal flap, in the experimental one — using implant templates according to the flapless technique.

**Results.** The data obtained indicated a change in indicators in both groups. In the control group, there was a significant excess of indicators, which indicates a more pronounced reaction of the body.

**Conclusions.** The positive influence of the use of implant templates in order to minimize trauma during the dental implantation operation was established.

**Keywords:** *precision, implant templates, dental implants, inflammation, matrix metalloproteinase 2, 3, 8, 9, 12*

**The authors declare no conflict of interest.**

### **Yuri A. MELNIKOV**

*dentist surgeon, ANO Association “Dentistry”, branch number 6, Yekaterinburg*  
*yuramelnikov69@gmail.com*

### **Sergey E. ZHOLUDEV**

*Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the department of orthopedic dentistry and General Dentistry, Ural State Medical University, Yekaterinburg*  
*ortoped\_stom@mail.ru*

### **Vladimir V. BAZARNYI**

*Professor of the Department of Clinical Laboratory Diagnostics and Bacteriology, Chief Researcher of the Central Scientific Research Laboratory, DM, Ural State Medical University, Yekaterinburg*  
*vlad-bazarnyi@yandex.ru*

### **Larisa G. POLUSHINA**

*PhD in medicine, researcher at the Central Research Laboratory, Ural State Medical University, Yekaterinburg*  
*polushina-larisa@bk.ru*

### **Correspondence address: Yuri A. MELNIKOV**

*620144, Yekaterinburg, st. Nikolay Ostrovsky, 1-356*  
*Phone: 89505544196*  
*yuramelnikov69@gmail.com*

### **For citation:**

*Melnikov Yu.A., Zholudev S.E., Bazarnyi V.V., Polushina L.G.*

*COMPARISON OF MATRIX METAL PROTEINASES ACTIVITY INDICATORS WHEN INSTALLING DENTAL IMPLANTS WITH STANDARD PROCEDURE AND USING NAVIGATION IMPLANT TEMPLATES*

*Actual problems in dentistry, 2020, vol. 16, № 3, p. 74–82*

*© Melnikov Yu.A. et al. 2020*

*DOI: 10.18481/2077-7566-20-16-3-74-82*

*Received 15.09.2020. Accepted 10.10.2020*

## Введение

Стоматологическая реабилитация пациентов направлена на восстановление эстетики и функций, обеспечивающих качество жизни пациентов. Для достижения этих целей успешно применяются ден- тальные имплантаты [18]. Тем не менее установка имплантатов в правильном положении обычными методами в ряде случаев приводит к различного рода проблемам на этапе протезирования [5, 6, 9]. Было доказано, что конусно-лучевая компьютерная томо- графия (КЛКТ) и программы визуализации облегчают точное планирование длины, диаметра и положения имплантата посредством трехмерной (3D) визуали- зации анатомических ограничений, доступной кости и желаемой реставрации. Виртуальный план может быть перенесен в хирургический этап с использо- ванием шаблонов, изготовленных с помощью методов автоматизированного проектирования [4, 5, 20].

С появлением КЛКТ и соответствующей техно- логии стереолитографии (3D-печать, CAD/CAM) изготовление хирургических шаблонов не обяза- тельно включает использование гипсовых diagnosti- ческих моделей. Хирургический протокол с приме- нением виртуального компьютерного моделирования позволяет устанавливать имплантаты с помощью сте- реолитографических имплантологических шаблонов, направленных на перенос компьютерного планиро- вания в клинический этап операции имплантации без откидывания слизисто-надкостничного лоскута с целью визуализации операционной зоны [22].

Несмотря на технический прогресс, в управляемой виртуальной хирургии по сравнению с обычной оста- ются вопросы относительно ее точности. Позицио- нирование имплантата зависит не только от шаблона, но и точности кумулятивных и синергетических ошибок при сборе данных к хирургическому этапу [19]. Имплантаты, установленные с помощью вирту- ального планирования, все еще имеют существенные отклонения при сравнении спланированной и клини- ческой позиций [21]. Это может быть особенно важно для углового отклонения, так как большой наклон имплантата может повлиять на дальнейший ортопе- дический этап реабилитации.

**Цель исследования** — провести анализ ответной реакции организма на травму в процессе операции ден- тальной имплантации при проведении традици- онной методики и безлоскутной технологии с исполь- зованием имплантологических шаблонов.

## Материалы и методы

Это исследование разработано как проспек- тивное, рандомизированное клиническое исследо- вание, которое было одобрено Локальным этическим комитетом УГМУ (г. Екатеринбург). Образцы были собраны на базе АНО «Объединение «Стоматология»,

филиал № 6, их исследование проведено на базе гистологической лаборатории ЦНИЛ УГМУ.

Все участники исследования, которым требо- валось восстановление нескольких отсутствующих зубов верхней или нижней челюсти, были разделены на две группы: экспериментальную и контрольную. В экспериментальной группе операция имплантации проводилась с использованием имплантологического шаблона с полным хирургическим протоколом по безлоскутной методике, в контрольной — по тра- диционной методике с откидыванием слизисто-над- костничного лоскута и ушиванием раны. Каждый пациент подписал информированное согласие на участие в эксперименте.

Критерии включения пациентов в исследование: отсутствие соматических заболеваний, объем рези- дуальной костной ткани более 10 мм по высоте и более 6 мм по ширине, стабильные окклюзи- онные контакты, включенный дефект зубного ряда в боковой группе зубов нижней челюсти (установка двух имплантатов), торк установки — более 35 Н/см, возраст — 44—50 лет, «толстый» биотип десны. Кри- терии исключения: низкий уровень гигиены полости рта, тяжелая степень пародонтита в стадии декомпен- сации, противопоказания к ден- тальной имплантации, иммуно-супрессивные состояния, лучевая терапия головы и шеи в анамнезе, диабет в стадии декомпен- сации, беременность и период лактации, необходи- мость направленной костной регенерации.

Операция имплантации зубов проводилась одним хирургом. Предварительный скрининг осуществлялся с использованием диагностических моделей, периа- пикальных рентгенограмм, компьютерной конусно- лучевой томографии. Изготовление имплантоло- гических шаблонов тест-группы для управляемой имплантации проводилось на базе лаборатории 3-D Lab (г. Екатеринбург).

Таблица не дублированных случайных чисел, содержащая список пациентов с номерами 1—22, была создана в 3 шага: создание списка номеров паци- ентов в порядке (1—22) в первом столбце, заполнение второго столбца (строки 1—22) с помощью случайной формулы Microsoft Excel («RAND»). Отсортирован второй столбец от наименьшего к наибольшему, затем номера пациентов в первом столбце были переме- шаны. Наконец, пациенты с номерами 1—22 были классифицированы с использованием нечетных строк для контрольной группы и четных — для тестовой.

Хирургические вмешательства проводились под местной анестезией. В исследовании использовались ден- тальные имплантаты ANYONE (MegaGen Implant, Юж. Корея), которые доступны на международном рынке с 2011 года.

Имплантаты были установлены в соответствии с рекомендациями производителя. В контрольной группе использовалась стандартная методика

с откидыванием слизисто-надкостничного лоскута и ушиванием операционной раны, в экспериментальной — с применением заранее изготовленных имплантологических шаблонов без откидывания лоскута. Усилие фиксации составляло 35-40 Н/см.

Все пациенты были вызваны для клинической оценки и сбора анализов через 3 дня, 2 недели и 1 месяц после установки имплантатов. Клиническое обследование включало оценку болезненности операционной области, местной реакции тканей в виде отека и гипремии.

Для измерения уровня маргинальной кости вокруг имплантата использовались периапикальные рентгенограммы с применением параллельной техники, результаты были записаны сразу после установки имплантата и во время 4-месячного обследования.

### Статистический анализ

Матриксные металлопротеиназы (ММП-2, ММП-3, ММП-9) определяли методом мультипараметрического флуоресцентного анализа с применением магнитных микросфер (Хмар-технология, Lumindex), тест-систем Invitrogen (eBioscience) и мультиплексного анализатора Lumindex 200 с программным обеспечением xPONENT.

Иммунохимический анализ ротовой жидкости человека включал определение ММП-8 и ММП-12 методом твердофазного гетерогенного иммуоферментного анализа (ИФА) с использованием тест-систем «Human Total MMP-8. R&D Systems. Quantikine® Elisa», «Human MMP-12. RayBio® Elisa Kit». Для анализа применяли комплекс, включающий планшетный иммуоферментный анализатор «Thermo Scientific» Multiskan GO (Япония); вошер Thermo Scientific Wellwash (Япония), шейкер-термостат Elmi (ST-3L), Латвия.

В исследовании приняли участие 22 пациента. В рамках статистической обработки данных были поставлены и решены следующие задачи:

- оценка полноты и однородности показателей с расчетом их описательных статистик для всей выборки. Проверка на нормальность распределений и анализ выбросов в данных;
- статистический анализ сравнения количественных показателей по группам;
- статистический анализ динамики количественных показателей до, спустя 3, 14 и 30 дней после операции (для каждой группы).

Сравнение двух групп по количественным показателям проводилось на основе непараметрического

Таблица 1

Анализ динамики количественных показателей до, спустя 3, 14 и 30 дней после операции

Table 1. Analysis of the dynamics of quantitative indicators before, later 3, 14 and 30 days after operation

Группа	Показатель	M±S, до	M±S (%), 3 дня	M±S (%), 14 дней	M±S (%), 30 дней	Уровень P
Экспериментальная	ММП-2, пг/мл	293,24± 495,24	647,10± 935,98 (120,67)	573,01± 760,59 (95,40)	258,62± 370,04 (-11,80)	0,0004
Экспериментальная	ММП-3, пг/мл	5 593,5± 13 856,35	10 462,1± 17 866,22 (87)	11 084,8 ± 18 285,68 (98,2)	5 640,9± 13 775,33 (0,8)	0,0004
Экспериментальная	ММП-9, пг/мл	1 173,3± 1 260,8	1 521,5± 1 207,33 (29,7)	1 934,1± 1 205,4 (64,8)	1 207,5± 1 246,74 (2,9)	0,0233
Контрольная	ММП-2, пг/мл	369,96± 516,93	2 085,78 ± 1 933,98 (463,78)	880,49± 822,60 (138,00)	371,85± 417,81 (0,51)	<0,0001
Контрольная	ММП-3, пг/мл	5 951,1± 13 671,70	24 199,1 ± 21 701,76 (306,6)	25 007,6 ± 20 867,87 (320,2)	6 462,6± 13 831,66 (8,6)	<0,0001
Контрольная	ММП-9, пг/мл	1 140,7± 1 092,87	2 314,2± 1 368,89 (102,9)	3354,0± 737,89 (194,0)	1 226,6± 1 520,59 (7,5)	<0,0001

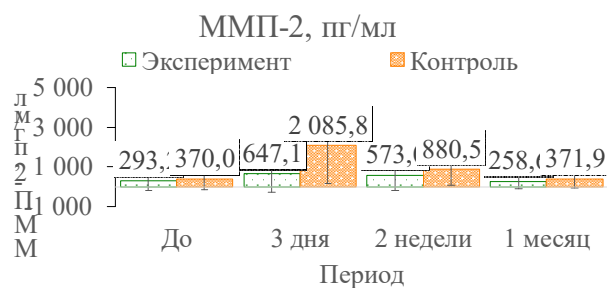


Рис. 1. Динамика показателя ММП-2, пг/мл  
Fig. 1. Dynamics of the MMP-2 index, pg/ml

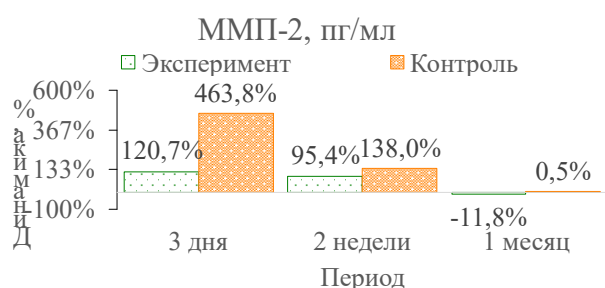


Рис. 2. Динамика показателя ММП-2, %  
Fig. 2. Dynamics of the MMP-2 index, %

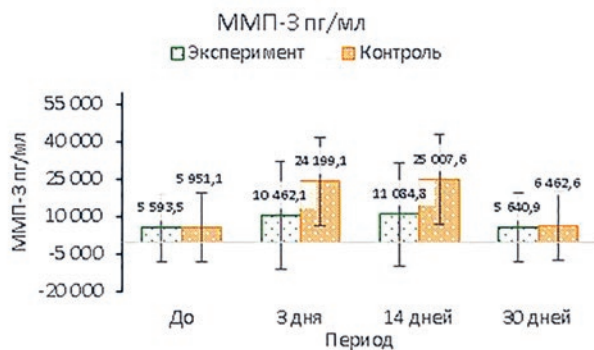


Рис. 3. Динамика показателя ММП-3, пг/мл  
Fig. 3. Dynamics of the MMP-3 index, pg/ml



Рис. 4. Динамика показателя ММП-3, %  
Fig. 4. Dynamics of the MMP-3 index, %

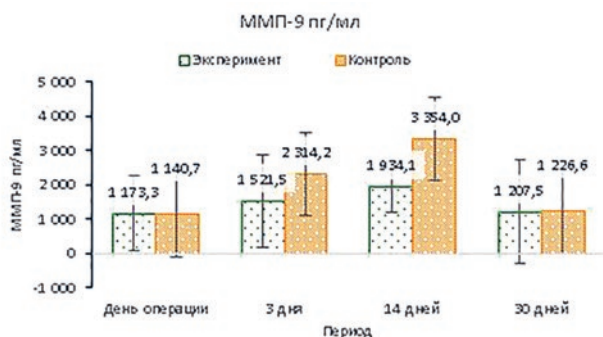


Рис. 5. Динамика показателя ММП-9, пг/мл  
Fig. 5. Dynamics of the MMP-9 index, pg/ml

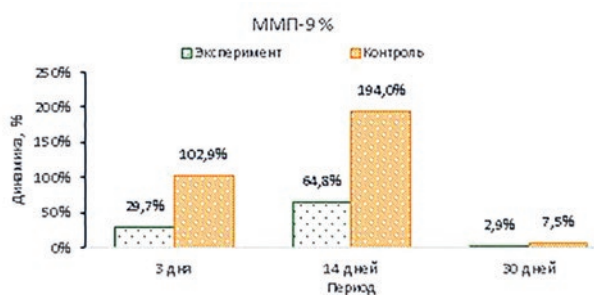


Рис. 6. Динамика показателя ММП-9, %  
Fig. 6. Dynamics of the MMP-9 index, %

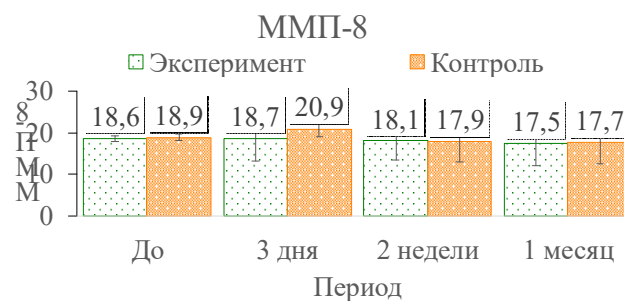


Рис. 7. Динамика показателя ММП-8, пг/мл  
Fig. 7. Dynamics of the MMP-8 index, pg / ml

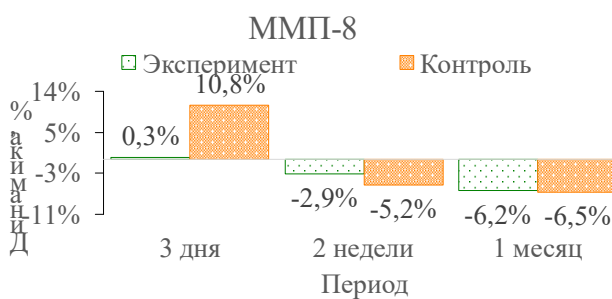


Рис. 8. Динамика показателя ММП-8, %  
Fig. 8. Dynamics of the MMP-8 index, %

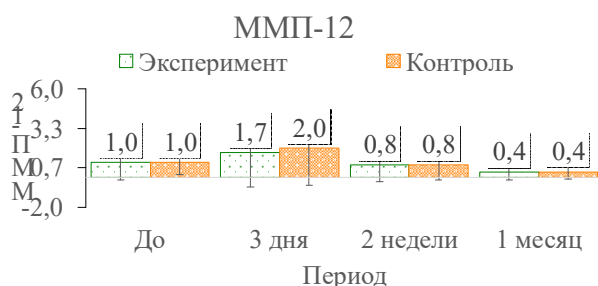


Рис. 9. Динамика показателя ММП-12, пг/мл  
Fig. 9. Dynamics of the MMP-12 index, pg/ml

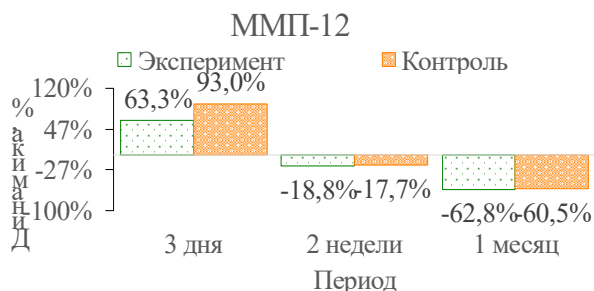


Рис. 10. Динамика показателя ММП-12, %  
Fig. 10. Dynamics of the MMP-12 index, %



метода Манна—Уитни. Для описания числовых переменных применялись среднее значение и стандартное отклонение в формате « $M \pm S$ ». На всех графиках для числовых шкал среднее арифметическое обозначено точкой, медиана — горизонтальным отрезком, внутриквартильный размах — прямоугольником, минимальные и максимальные уровни — вертикальными отрезками.

Анализ динамики показателей в случае сравнения двух периодов производился на основе непараметрического критерия Вилкоксона, в случае сравнения трех и более периодов — Фридмана.

Статистическая значимость различных значений для бинарных и номинальных показателей определялась с использованием критериев Хи-квадрат Пирсона (в случае независимых выборок) и МакНеймера (в случае зависимых). Корреляционный анализ проводился на основе непараметрической ранговой корреляции по Спирмену.

Уровень статистической значимости был зафиксирован на уровне вероятности ошибки 0.05. Статистическая обработка данных выполнена с использованием пакетов прикладных программ Statistica 10 и SAS JMP 11 [2, 3, 7, 8].

В табл. 1 и на рис. 1—6 представлены результаты статистического анализа изменения количественных показателей по категории «Люминекс» до, спустя 3, 14 и 30 дней после операции.

Диапазон изменений по всем группам — от -11,8 до +463,8 % (рис. 2). Увеличение показателя ММП-2 спустя 3 дня по отношению к периоду до операции было зарегистрировано для обеих групп на 120,7 и 463,8 %, спустя 2 недели — на 95,4 и 138,0 % соответственно. Показатель ММП-2 спустя 1 месяц по отношению к периоду до операции снизился в экспериментальной группе на 11,8 %. Увеличение показателя ММП-2 в эти же сравниваемые периоды было зарегистрировано в контрольной группе на 0,5 %.

Диапазон изменений по всем группам — от +0,8 до +320,2 % (рис. 4). Увеличение показателя ММП-3 спустя 3 дня по отношению к периоду до операции было зарегистрировано для обеих групп на 87 и 306,6 %, спустя 14 дней — на 98,2 и 320,2 %, спустя 30 дней — на 0,8 и 8,6 % соответственно.

Диапазон изменений по всем группам — от +2,9 до +194,0 % (рис. 6). Увеличение показателя ММП-9 спустя 3 дня по отношению к периоду до операции было зарегистрировано для обеих групп на 29,7 и 102,9 %, спустя 14 дней — на 64,8 и 194,0 %, спустя 30 дней — на 2,9 и 7,5 % соответственно.

В табл. 2 и на рис. 7—10 представлены результаты статистического анализа изменения количественных показателей по категории «Имуноферментный анализ» до, спустя 3 дня, 2 недели и 1 месяц после операции.

Наиболее значимые изменения обнаружены для показателей ММП-12 (в среднем на 1,3;  $P = 0,0233$ ) и ММП-8 (в среднем на 1,2;  $P = 0,0011$ ).

Диапазон изменений по всем группам — от -6,5 до +10,8 % (рис. 8). Увеличение показателя ММП-8 спустя 3 дня по отношению к периоду до операции было зарегистрировано в обеих группах на 0,3 и 10,8 %, спустя 2 недели данный показатель снизился в обеих группах на 2,9 и 5,2 %, спустя 1 месяц — на 6,3 и 6,5 % соответственно.

Диапазон изменений по всем группам — от -62,8 до +93,0 % (рис. 10). Увеличение показателя ММП-12 спустя 3 дня по отношению к периоду до операции было зарегистрировано в обеих группах на 63,3 и 93,0 %, спустя 2 недели данный показатель снизился в обеих группах на 18,8 и 17,7 %, спустя 1 месяц — на 62,8 и 60,5 % соответственно.

### Результаты и их обсуждение

Матриксные металлопротеиназы (ММП) подразделяются на пять основных классов: коллагеназы, желатиназы, стромелизины, матрилизины и ММП мембранного типа [1, 10, 15]. ММП-2 и ММП-3 модулируют многие физиологические состояния, включая заживление ран и ремоделирование тканей [14, 17]. В физиологическом состоянии ММП-2 выделяется клетками периодонтальной связки [13, 21] и действует в ответ на инфекцию, ремоделирование ткани и повреждение. Как видно из графиков на рис. 2 и 3, спустя 3 дня после проведения операции имплантации идет значительное увеличение показателей в обеих группах пациентов. При этом показатели значительно выше в контрольной группе, в которой операции проводились с полнослойным откидыва-

Таблица 2

#### Результаты иммуноферментного анализа до, спустя 3 дня, 2 недели и 1 месяц после операции

Table 2. Results of Linked immunosorbent assay before, later 3 days, 2 weeks and 1 month after operation

Группа	Показатель	$M \pm S$ , до	$M \pm S$ (%), 3 дня	$M \pm S$ (%), 2 недели	$M \pm S$ (%), 1 месяц	Уровень $P$
Экспериментальная	ММП-8	18,63 $\pm$ 0,75	18,69 $\pm$ 5,43 (0,31)	18,08 $\pm$ 4,56 (-2,93)	17,47 $\pm$ 5,38 (-6,25)	0,0011
Экспериментальная	ММП-12	1,03 $\pm$ 1,21	1,69 $\pm$ 2,30 (63,29)	0,84 $\pm$ 1,10 (-18,75)	0,38 $\pm$ 0,54 (-62,76)	0,0233
Контрольная	ММП-8	18,88 $\pm$ 0,78	20,92 $\pm$ 1,80 (10,75)	17,90 $\pm$ 4,90 (-5,23)	17,65 $\pm$ 5,14 (-6,54)	0,0003
Контрольная	ММП-12	1,03 $\pm$ 0,80	1,99 $\pm$ 2,52 (93,04)	0,85 $\pm$ 1,03 (-17,71)	0,41 $\pm$ 0,51 (-60,53)	0,0431

нием слизисто-надкостничного лоскута, обнажением костного ложа и ушиванием раны.

ММП-9 преимущественно продуцируется моноцитами/макрофагами, которые избивают местами воспалительного процесса, она так же важна для инициирования процесса резорбции остеокластов путем удаления коллагенового слоя с поверхности кости до начала деминерализации [12, 15, 16]. Как видно из графика на рис. 6, максимальный уровень металлопротеиназ ММП-9 достигается к 14 дню, что по ряду исследований характеризуется резорбцией кости вблизи поверхности имплантата и началом формирования костных трабекул, соединяющих кость и поверхность имплантата [11, 29, 30].

Повышенный уровень ММП-8, особенно в активной форме (аММП-8), в пероральных жидкостях ассоциируется и отражает воспаления, заболевания пародонта и периимплантитом, особенно в клинически активных фазах [23]. Уровень аММП-8 снижается после успешного лечения воспалительного процесса, пародонтита и периимплантита [24].

ММП-12 связана с хроническими воспалительными и тканедеструктивными заболеваниями (болезнь Крона, ревматоидный артрит) и генерализованным пародонтитом [25]. ММП-8 и 12 играют значительную роль в патогенезе заболеваний пародонта. Существенное их повышение связано с хирургическим вмешательством.

ММП способствуют заживлению фибробластных ран, формированию репаративного дентина и помогают в ангиогенезе [17]. Как видно из представленных данных, уровень ММП увеличивается при патологических состояниях с чрезмерным разрушением и поражением костной ткани. Их активность проявляется в большей степени, когда требуется активное ремоделирование тканей.

С января по июль 2019 г. всего было установлено 44 имплантата 22 пациентам в возрасте от 44 до 50 лет. Все имплантаты были установлены в дистальных

секторах и имели хорошую первичную стабильность (>35 Н/см). Контрольное наблюдение и забор материала (ротовая жидкость и буккальный соскоб) для определения параметров исследования проводились в день операции, до и спустя 3, 14 и 30 дней после нее. Ни один из участников не покинул исследование. Все 7 пациентов, которые курили (в среднем 10 сигарет в день), воздержались от курения в течение 7 дней после вмешательства. В контрольной группе с откидыванием лоскута был эпизод послеоперационного кровотечения, который купировался местной компрессией и более глубоким наложением швов. Все имплантаты после прохождения сроков интеграции могли быть нагружены согласно ортопедическому плану.

### Заключение

У участников, прооперированных с использованием имплантологических шаблонов без открытия слизисто-надкостничного лоскута, послеоперационный период проходил субъективно менее болезненно. Из приведенных выше данных можно сделать вывод, что в этой группе реакция тканей на операционное вмешательство была менее интенсивной, пациенты субъективно отметили более комфортное течение послеоперационного периода и менее длительный хирургический этап.

Снижение уровня ММП-8 и ММП-12 (в большей степени отражающие состояние пародонта зубов), зафиксированное спустя 1 месяц после проведения операции имплантации в обеих группах, объясняется комплексным проведением лечебных мероприятий по поводу генерализованного пародонтита.

Оба метода продемонстрировали высокие показатели, но для выполнения безлоскутной техники с использованием имплантологического шаблона пациенты должны быть правильно отобраны, а хирург должен иметь высокую квалификацию. Кроме того, требуются дополнительные временные и финансовые затраты на их изготовление.

### Литература

1. Патогенетическое обоснование новых подходов к оценке состояния тканей полости рта при хроническом генерализованном пародонтите / В. В. Базарный, Л. Г. Полушина, А. Ю. Максимова, Е. Н. Светлакова, Ю. В. Мандра // Проблемы стоматологии. – 2018. – Т. 14, № 4. – С. 14–18.
2. Боровиков, В. STATISTICA: искусство анализа данных на компьютере (с CD-ROM) / В. Боровиков. – 2 изд. – Питер, 2003.
3. Вуколов, Э. А. Основы статистического анализа: практикум по статистическим методам и исследованию операций с использованием пакетов “Statistica” и “Excel” / Э. А. Вуколов. – Москва: Форум, 2004. – 464 с.
4. Жолудев, С. Е. Современные знания и клинические перспективы использования для позиционирования дентальных имплантатов хирургических шаблонов. Обзор литературы / С. Е. Жолудев, П. М. Нерсесян // Проблемы стоматологии. – 2017. – № 4. – С. 74–80. <https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennye-znaniya-i-klinicheskie-perspektivy-ispolzovaniya-dlya-pozitsionirovaniya-dentalnyh-implantatov-hirurgicheskikh-shablonov/viewer>
5. Жолудев, С. Е. Использование 3D планирования и хирургического шаблона для профилактики неправильной установки цилиндрических имплантатов в костной ткани челюстей / С. Е. Жолудев, П. М. Нерсесян, Д. С. Жолудев // Проблемы стоматологии. – 2016. – № 2. – С. 79–85.
6. Лабораторно-клиническое обоснование атрауматичности использования индивидуального формирователя десны авторской конструкции / П. М. Нерсесян, С. Е. Жолудев, В. В. Базарный, Л. Г. Полушина, А. Ю. Максимова, Д. С. Жолудев // Проблемы стоматологии. – 2019. – Т. 15, № 3. – С. 96–102.
7. Реброва, О. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О. Реброва. – Москва: МедиаСфера, 2002.
8. Халафян, А. А. “STATISTICA 6. Статистический анализ данных / А. А. Халафян. – 3-е изд. – Москва: «Бином-Пресс», 2007. – 512 с.
9. Anitua, E. Conservative implant removal for the analysis of the cause, removal torque, and surface treatment of failed nonmobile dental implants / E. Anitua, A. Murias-Freijó, M. H. Alkhrasat // J Oral Implantol. – 2016. – Vol. 42 (1). – P. 69–77. <https://doi.org/10.1563/aid-joi-D-14-00207>
10. Stimulation of matrix metalloproteinases by black-pigmented Bacteroides in human pulp and periodontal ligament cell cultures / Y. Chang, C. Lai, S. Yang, Y. Chan, Y. Hsieh // J Endod. – 2002. – Vol. 28. – P. 90–93.
11. Proteinases in bone resorption: obvious and less obvious roles / J. M. Delaissé, M. T. Engsig, V. Everts, M. del Carmen Ovejero, M. Ferreras, L. Lund [et al.] // Clin Chim Acta. – 2000. – Vol. 291. – P. 223–234.
12. An observational study of matrix metalloproteinase (MMP)-9 in cystic fibrosis / G. Devereux, S. Steele, T. Jagelman, S. Fielding, R. Muirhead, J. Brady [et al.] // J Cyst Fibros. – 2014. – Vol. 13. – P. 557–563.

13. Activation of toll-like receptor-2 by endogenous matrix metalloproteinase-2 modulates dendritic-cell-mediated inflammatory responses / E. Godefroy, A. Gallois, J. Idoyaga, M. Merad, N. Tung, N. Monu [et al.] // *Cell Rep.* – 2014. – Vol. 9. – P. 1856–1870.
14. Heidi, P. Matrix Metalloproteinases (MMPs) and their Specific Tissue Inhibitors (TIMPs) in Mature Human Odontoblasts and Pulp Tissue: The Regulation of Expressions of Fibrillar Collagens, MMPs and TIMPs by Growth Factors, Transforming Growth Factor-[beta]1 (TGF-[beta]1) and Bone Morphogenic Protein-2 (BMP-2) / P. Heidi. – Finland : Oulu University Press, 2003. – P. 17–82
15. Jain, A. Role of matrix metalloproteinases in dental caries, pulp and periapical inflammation: An overview / A. Jain, R. Bahuguna // *J Oral Biol Craniofac Res.* – 2015. – Vol. 5. – P. 212–218.
16. Immunohistochemical and biochemical assay of MMP-3 in human dentine / A. Mazzoni, V. Papa, F. Nato, M. Carrilho, L. Tjäderhane, A. Jr. Ruggeri [et al.] // *J Dent.* – 2011. – Vol. 39. – P. 231–237.
17. Metalloproteinases and CCN2/CTGF in dentin – Pulp complex repair / K. Muromachi, N. Kamio, M. Matsuki-Fukushima, T. Narita, H. Nishimura, N. Tani-Ishii [et al.] // *J Oral Biosci.* – 2015. – Vol. 57. – P. 86–90.
18. Survival/Success of dental implants with acid-etched surfaces: A retrospective evaluation after 8 to 10 years / L. G. Nicoli, G. J. Oliveira, B. M. V. Lopes, C. Marcantonio, D. L. Zandim-Barcelos, E. Jr. Marcantonio // *Brazilian Dental Journal.* – 2017. – Vol. 28. – P. 330–336. <https://doi.org/10.1590/0103-6440201601471>
19. Pozzi, A. Guided surgery with tooth-supported templates for single missing teeth: A critical review / A. Pozzi, G. Polizzi, P. K. Moy // *European Journal of Oral Implantology.* – 2016. – Vol. 9, Suppl. 1. – P. S135–S153.
20. Accuracy comparison of guided surgery for dental implants according to the tissue of support: a systematic review and meta-analysis / Y. N. Raico Gallardo, I. R. T. da Silva-Olivio, E. Mukai [et al.] // *Clin Oral Implants Res.* – 2017. – Vol. 28 (5). – P. 602–612.
21. Accuracy comparison of guided surgery for dental implants according to the tissue of support: A systematic review and meta-analysis / Y. N. Raico Gallardo, I. R. T. da Silva-Olivio, E. Mukai, S. Morimoto, N. Sesma, L. Cordaro // *Clinical Oral Implants Research.* – 2017. – Vol. 28. – P. 602–612. <https://doi.org/10.1111/clr.12841>
22. Accuracy evaluation of computer-designed surgical guide template in oral implantology / P. Shen, J. Zhao, L. Fan, H. Qiu, W. Xu, Y. Wang, Y. J. Kim // *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery.* – 2015. – Vol. 43. – P. 2189–2194. <https://doi.org/10.1016/j.jcms.2015.10.022>
23. Matrix metalloproteinases: contribution to pathogenesis, diagnosis and treatment of periodontal inflammation / T. Sorsa, L. Tjäderhane, Y. T. Kontinen [et al.] // *Annals of Medicine.* – 2006. – Vol. 38, № 5. – P. 306–321.
24. Analysis of matrix metalloproteinases, especially MMP-8, in GCF, mouthrinse and saliva for monitoring periodontal diseases / T. Sorsa, K. Ulvi, S. Nwhator [et al.] // *Periodontology 2000.* – 2016. – Vol. 70, № 1. – P. 142–163.
25. Macrophages from the synovium of active rheumatoid arthritis exhibit an activin A dependent pro-inflammatory profile / S. Palacios, L. Estrada-Capetillo, E. Izquierdo, G. Criado, C. Nieto, C. Muncio, I. Gonzalez-Alvaro, P. Sanchez-Mateos, J. L. Pablos, A. L. Corbi, A. Puig-Kroger // *J. Pathol.* – 2015. – Vol. 235. – P. 515–526.
26. Study of temperature variation in cortical bone during osteotomies with trephine drills / S. Taschieri, S. A. Gehrke, M. K. Pazetto, S. De Oliveira, S. Corbella, F. E. Mardegan // *Clin. Oral. Investig.* – 2014. – Vol. 18. – P. 1749–1755.
27. Heat generation during implant placement in low-density bone: Effect of surgical technique, insertion torque and implant macro design / T. Mišić, A. Marković, B. Miličić, J. L. Calvo-Guirado, Z. Aleksić, A. Dinić // *Clin. Oral Implants Res.* – 2013. – Vol. 24. – P. 798–805.
28. Distinct signaling pathways are activated in response to mechanical stress applied axially and transversely to skeletal muscle fibers / T. Kumar, I. Chaudhry, M. B. Reid, A. M. Boric // *J. Biol. Chem.* – 2002. – Vol. 277. – P. 46493–46503.
29. De novo alveolar bone formation adjacent to endosseous implants / T. Berglundh, I. Abrahamsson, N. P. Lang, J. Lindhe // *Clin Oral Implants Res.* – 2003. – Vol. 14. – P. 251–262.
30. The role of bone debris in early healing adjacent to hydrophilic and hydrophobic implant surfaces in man / G. E. Salvi, D. D. Bosshardt, G. Huynh-Ba, S. Ivanovski, N. Donos, N. P. Lang // *Clin Oral Implants Res.* – 2011. – Vol. 22. – P. 357–364.

## References

1. Bazarny, V. V., Polushina, L. G., Maksimova, A. Yu., Svetlakov, E. N., Mandra, Yu. V. (2018). Patogeneticheskoye obosnovaniye novykh podkhodov k otsenke sostoyaniya tkaney polosti rta pri khronicheskom generalizovannom parodontite [Pathogenetic substantiation of new approaches to assessing the state of the tissues of the oral cavity in chronic generalized periodontitis]. *Problemy stomatologii [Actual problems in Dentistry]*, 14, 4, 14–18. (In Russ.)
2. Borovikov, V. (2003). *STATISTICA: iskusstvo analiza dannykh na komp'yutere (s CD-ROM) [STATISTICA: the art of data analysis on a computer (with CD-ROM)]*. 2. Piter. (In Russ.)
3. Vukolov, E. A. (2004). *Osnovy statisticheskogo analiza. Praktikum po statisticheskim metodam i issledovaniyu operatsiy s ispol'zovaniyem paketov "Statistica" i "Excel" [Fundamentals of Statistical Analysis. Workshop on Statistical Methods and Operations Research Using "Statistica" and "Excel" packages]*. Moscow : Forum, 464. (In Russ.)
4. Zholudev, S. E., Nersesyan, P. M. (2017.) Sovremennyye znaniya i klinicheskiye perspektivy ispol'zovaniya dlya pozitsionirovaniya dental'nykh implantatov khirurgicheskikh shablonov. Obzor literatury [Current knowledge and clinical prospects for the use of surgical templates for positioning dental implants. Literature review]. *Problemy stomatologii [Actual problems in Dentistry]*, 4, 74–80. (In Russ.)
5. Zholudev, S. E., Nersesyan, P. M., Zholudev, D. S. (2016). Ispol'zovaniye 3D planirovaniya i khirurgicheskogo shablona dlya profilaktiki nepravil'noy ustanovki tsilindricheskikh implantatov v kostnoy tkani chelyustey [The use of 3D planning and a surgical template for the prevention of incorrect placement of cylindrical implants in the bone tissue of the jaws]. *Problemy stomatologii [Actual problems in Dentistry]*, 2, 79–85. (In Russ.)
6. Nersesyan, P. M., Zholudev, S. E., Bazarny, V. V., Polushina, L. G., Maksimova, A. Yu., Zholudev, D. S. (2019). Laboratorno-klinicheskoye obosnovaniye atravmatichnosti ispol'zovaniya individual'nogo formirovatel'nykh avtorskoy konstruktssii [Laboratory and clinical substantiation of the atraumatic nature of the use of an individual gingiva former of the author's design]. *Problemy stomatologii [Actual problems in Dentistry]*, 15, 3, 96–102. (In Russ.)
7. Rebrova, O. (2002). *Statisticheskyy analiz meditsinskikh dannykh. Primeneniye paketa prikladnykh programm STATISTICA [Statistical analysis of medical data. Application of the STATISTICA application package]*. Moscow : Media Sphere. (In Russ.)
8. Khalafyan, A. A. (2007). *STATISTISA 6. Statisticheskyy analiz dannykh [STATISTISA 6. Statistical data analysis]*. 3. Moscow : Binom-Press, 512. (In Russ.)
9. Anitua, E., Murias-Freije, A., Alkhraisat, M. H. (2016). Conservative implant removal for the analysis of the cause, removal torque, and surface treatment of failed nonmobile dental implants. *J Oral Implantol*, 42 (1), 69–77. <https://doi.org/10.1563/aaid-joi-D-14-00207>
10. Chang, Y., Lai, C., Yang, S., Chan, Y., Hsieh, Y. (2002). Stimulation of matrix metalloproteinases by black-pigmented Bacteroides in human pulp and periodontal ligament cell cultures. *J Endod*, 28, 90–93.
11. Delaissé, J. M., Engsig, M. T., Everts, V., del Carmen Ovejero, M., Ferreras, M., Lund, L. et al. (2000). Proteinases in bone resorption: obvious and less obvious roles. *Clin Chim Acta*, 291, 223–234.
12. Devereux, G., Steele, S., Jagelman, T., Fielding, S., Muirhead, R., Brady, J. et al. (2014). An observational study of matrix metalloproteinase (MMP)-9 in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*, 13, 557–563.
13. Godefroy, E., Gallois, A., Idoyaga, J., Merad, M., Tung, N., Monu, N. et al. (2014). Activation of toll-like receptor-2 by endogenous matrix metalloproteinase-2 modulates dendritic-cell-mediated inflammatory responses. *Cell Rep*, 9, 1856–1870.
14. Heidi, P. (2003). Matrix Metalloproteinases (MMPs) and their Specific Tissue Inhibitors (TIMPs) in Mature Human Odontoblasts and Pulp Tissue: The Regulation of Expressions of Fibrillar Collagens, MMPs and TIMPs by Growth Factors, Transforming Growth Factor-[beta]1 (TGF-[beta]1) and Bone Morphogenic Protein-2 (BMP-2). Finland : Oulu University Press.
15. Jain, A., Bahuguna, R. (2015). Role of matrix metalloproteinases in dental caries, pulp and periapical inflammation: An overview. *J Oral Biol Craniofac Res*, 5, 212–218.
16. Mazzoni, A., Papa, V., Nato, F., Carrilho, M., Tjäderhane, L., Ruggeri, A. Jr. et al. (2011). Immunohistochemical and biochemical assay of MMP-3 in human dentine. *J Dent*, 39, 231–237.
17. Muromachi, K., Kamio, N., Matsuki-Fukushima, M., Narita, T., Nishimura, H., Tani-Ishii, N. et al. (2015). Metalloproteinases and CCN2/CTGF in dentin – Pulp complex repair. *J Oral Biosci*, 57, 86–90.
18. Nicoli, L. G., Oliveira, G. J., Lopes, B. M. V., Marcantonio, C., Zandim-Barcelos, D. L., Marcantonio, E. Jr. (2017). Survival/Success of dental implants with acid-etched surfaces: A retrospective evaluation after 8 to 10 years. *Brazilian Dental Journal*, 28, 330–336. <https://doi.org/10.1590/0103-6440201601471>
19. Pozzi, A., Polizzi, G., Moy, P. K. (2016). Guided surgery with tooth-supported templates for single missing teeth: A critical review. *European Journal of Oral Implantology*, 9, 1, S135–S153.
20. Raico Gallardo, Y. N., da Silva-Olivio, I. R. T., Mukai, E. et al. (2017). Accuracy comparison of guided surgery for dental implants according to the tissue of support: a systematic review and meta-analysis. *Clin Oral Implants Res*, 28 (5), 602–612.



21. Raico Gallardo, Y. N., da Silva-Olivio, I. R. T., Mukai, E., Morimoto, S., Sesma, N., Cordaro, L. (2017). Accuracy comparison of guided surgery for dental implants according to the tissue of support: A systematic review and meta-analysis. *Clinical Oral Implants Research*, 28, 602–612. <https://doi.org/10.1111/clr.12841>
22. Shen, P., Zhao, J., Fan, L., Qiu, H., Xu, W., Wang, Y., Kim, Y. J. (2015). Accuracy evaluation of computer-designed surgical guide template in oral implantology. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*, 43, 2189–2194. <https://doi.org/10.1016/j.jems.2015.10.022>
23. Sorsa, T., Tjaderhane, L., Kontinen, Y. T. et al. (2006). Matrix metalloproteinases: contribution to pathogenesis, diagnosis and treatment of periodontal inflammation. *Annals of Medicine*, 38, 5, 306–321.
24. Sorsa, T., Ulvi, K., Nwhator, S. et al. (2016). Analysis of matrix metalloproteinases, especially MMP-8, in GCF, mouthrinse and saliva for monitoring periodontal diseases. *Periodontology* 2000, 70, 1, 142–163.
25. Soler Palacios, L., Estrada-Capetillo, E., Izquierdo, G., Criado, C., Nieto, C., Municio, I., Gonzalez-Alvaro, P., Sanchez-Mateos, J. L., Pablos, A. L. et al. (2015). Macrophages from the synovium of active rheumatoid arthritis exhibit an activin A dependent pro-inflammatory profile. *J. Pathol*, 235, 515–526.
26. Taschieri, S., Gehrke, S. A., Pazetto, M. K., De Oliveira, S., Corbella, S., Mardegan, F. E. (2014). Study of temperature variation in cortical bone during osteotomies with trephine drills. *Clin. Oral. Investig.*, 18, 1749–1755.
27. Mišić, T., Marković, A., Milićević, B., Calvo-Guirado, J. L., Aleksić, Z., Đinić, A. (2013). Heat generation during implant placement in low-density bone: Effect of surgical technique, insertion torque and implant macro design. *Clin. Oral Implants Res*, 24, 798–805.
28. Kumar, T., Chaudhry, I., Reid, M. B., Boriek, A. M. (2002). Distinct signaling pathways are activated in response to mechanical stress applied axially and transversely to skeletal muscle fibers. *J. Biol. Chem*, 277, 46493–46503.
29. Berglundh, T., Abrahamsson, I., Lang, N. P., Lindhe, J. (2003). De novo alveolar bone formation adjacent to endosseous implants. *Clin Oral Implants Res*, 14, 251–262.
30. Salvi, G. E., Bosshardt, D. D., Huynh-Ba, G., Ivanovski, S., Donos, N., Lang, N. P. (2011). The role of bone debris in early healing adjacent to hydrophilic and hydrophobic implant surfaces in man. *Clin Oral Implants Res*, 22, 357–364.