

DOI: 10.18481/2077-7566-2025-21-1-37-47

УДК:616.31

ПРИМЕНЕНИЕ БИОРЕГЕНЕРАТИВНЫХ МАТЕРИАЛОВ В ЛЕЧЕНИИ ПАРОДОНТИТА И ПЕРИИМПЛАНТИТА: СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР

Рисованная О. Н.¹, Андреасян Т. Ш.²

¹ Кубанский государственный медицинский университет, Россия, г. Краснодар

² Стоматологическая Клиника «Корона», г. Туапсе, Краснодарский край

Аннотация

Воспалительные заболевания ротовой полости, такие как пародонтит и периимплантит, остаются одной из ведущих причин потери зубов и снижения качества жизни пациентов. Стандартные методы лечения направлены на устранение инфекции и воспаления, однако не всегда обеспечивают достаточное восстановление поражённых тканей. В этой связи биорегенеративные материалы, обладающие противовоспалительными и регенеративными свойствами, привлекают всё большее внимание как перспективный инструмент в комплексной терапии. Данный обзор актуален в свете растущего числа исследований, посвящённых эффективности различных биоматериалов и необходимости их систематизированного анализа.

Цель исследования — систематизация существующих данных о биорегенеративных материалах, определение их регенеративного потенциала и анализ преимуществ в терапии пародонтита и периимплантита.

Методология. Обзор выполнен в соответствии с рекомендациями PRISMA. Литературный поиск проводился в базах данных PubMed, Cochrane Library и eLibrary. В анализ включены рандомизированные контролируемые исследования и метаанализы, соответствующие критериям включения. Для оценки качества исследований использовался инструмент Cochrane Risk of Bias.

Результаты. Из 404 идентифицированных публикаций в итоговый анализ было включено 24 исследования. Основными биорегенеративными материалами стали тромбоцитарно-обогащённый фибрин (PRF), гидрогели, биоактивные стекла и стволовые клетки. PRF показал высокую эффективность в заживлении мягких тканей и регенерации костных дефектов, а гидрогели — в снижении воспалительных процессов. Оценка клинической эффективности продемонстрировала значительное улучшение показателей глубины пародонтальных карманов и уровня клинического прикрепления.

Выводы. Биорегенеративные материалы обладают высоким потенциалом в комплексной терапии воспалительных заболеваний ротовой полости, обеспечивая противовоспалительный и регенеративный эффект. Однако для их широкого внедрения необходимы дополнительные исследования с большими выборками и долгосрочным наблюдением.

Ключевые слова: биорегенеративные материалы, тромбоцитарно-обогащённый фибрин, гидрогели, биоактивные стекла, стволовые клетки, воспалительные заболевания ротовой полости, пародонтит, периимплантит, регенерация тканей, систематический обзор

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Ольга Николаевна РИСОВАННАЯ ORCID ID 0000-0003-0779-1055

профессор кафедры стоматологии ФПК и ППС, Кубанский государственный медицинский университет, г. Краснодар, Россия

+7 (988) 2459472

dentrosa@mail.ru

Татев Шотаевна АНДРЕАСЯН ORCID ID 0009-0001-7755-447X

главный врач, хирург, ортопед, пародонтолог, специалист по нейромышечной окклюзии и лазерной терапии, Стоматологическая Клиника «Корона», г. Туапсе, Россия

+7 (918) 3833175

andreasyan1983@mail.ru

Адрес для переписки: Анастасия Дмитриевна КУЗНЕЦОВА

350053, Россия, г. Краснодар, ул. им. Митрофана Седина, 4. (КГМУ, кафедра стоматологии ФПК и ППС)

+7 (977) 9977472

qi.mozg@mail.ru

Образец цитирования:

Рисованная О. Н., Андреасян Т. Ш.

ПРИМЕНЕНИЕ БИОРЕГЕНЕРАТИВНЫХ МАТЕРИАЛОВ В ЛЕЧЕНИИ ПАРОДОНТИТА

И ПЕРИИМПЛАНТИТА: СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР. Проблемы стоматологии. 2025; 1: 37-47.

© Рисованная О. Н. и др., 2025

DOI: 10.18481/2077-7566-2025-21-1-37-47

Поступила 14.02.2025. Принята к печати 12.03.2025

DOI: 10.18481/2077-7566-2025-21-1-37-47

APPLICATION OF BIOREGENERATIVE MATERIALS IN THE TREATMENT OF PERIODONTITIS AND PERIIMPLANTITIS: A SYSTEMATIC REVIEW

Risovannaya O.N.¹, Andreasyan T.Sh.²

¹ Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

² «Corona» Dental Clinic, Tuapse, Krasnodar Territory, Russia

Annotation

Inflammatory diseases of the oral cavity, such as periodontitis and peri-implantitis, remain one of the leading causes of tooth loss and decreased quality of life for patients. Standard treatment methods focus on eliminating infection and inflammation; however, they do not always provide adequate restoration of the affected tissues. In this context, bioregenerative materials with anti-inflammatory and regenerative properties are gaining increasing attention as a promising tool in comprehensive therapy. This review is relevant in light of the growing number of studies devoted to the effectiveness of various biomaterials and the need for their systematic analysis.

Objective. The aim of this study is to systematize existing data on bioregenerative materials, determine their regenerative potential, and analyze their advantages in the treatment of periodontitis and peri-implantitis.

Methodology. The review was conducted in accordance with PRISMA guidelines. Literature searches were carried out in the PubMed, Cochrane Library, and Elibrary databases. The analysis included randomized controlled trials and meta-analyses that met the inclusion criteria. The Cochrane Risk of Bias tool was used to assess the quality of the studies.

Results. Of the 404 publications identified, 24 studies were included in the final analysis. The main bioregenerative materials included were platelet-rich fibrin (PRF), hydrogels, bioactive glasses, and stem cells. PRF demonstrated high effectiveness in soft tissue healing and bone defect regeneration, while hydrogels were effective in reducing inflammatory processes. Clinical efficacy assessment showed significant improvements in probing depth and clinical attachment level.

Conclusion. Bioregenerative materials have high potential in the comprehensive treatment of inflammatory oral diseases, providing anti-inflammatory and regenerative effects. However, further studies with larger sample sizes and long-term follow-up are necessary for their widespread implementation.

Keywords: bioregenerative materials, platelet-rich fibrin (PRF), hydrogels, bioactive glass, stem cells, inflammatory oral diseases, periodontitis, peri-implantitis, tissue regeneration, systematic review

The authors declare no conflict of interest.

Olga N. RISOVANNAYA ORCID ID 0000-0003-0779-1055

professor at the Department of Dentistry of Faculty of Professional Advancement and Professional Retraining of specialists, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia
+7 (988) 2459472
dentrosa@mail.ru

Tatev S. ANDREASYAN ORCID ID 0009-0001-7755-447X

founder, chief physician of the «Corona» Dental Clinic, surgeon, orthopedist, parodontologist, specialist in neuromuscular occlusion and laser therapy, Tuapse city, Russia
+7 (918) 3833175
andreasyan1983@mail.ru

Correspondence address: Anastasia D. KUZNETSOVA

4 Mitrofan Sedin St., Krasnodar, 350053 (Department of Dentistry of Faculty of Professional Advancement and Professional Retraining of specialists, Kuban State Medical University)
+7 (977) 9977472
qi.mozg@mail.ru

For citation:

Risovannaya O.N., Andreasyan T.Sh.

APPLICATION OF BIOREGENERATIVE MATERIALS IN THE TREATMENT OF PERIODONTITIS

AND PERIIMPLANTITIS: A SYSTEMATIC REVIEW. Actual problems in dentistry. 2025; 1: 37-47. (In Russ.)

© Risovannaya O.N. et al., 2025

DOI: 10.18481/2077-7566-2025-21-1-37-47

Received 14.02.2025. Accepted 12.03.2025

Введение

Воспалительные заболевания ротовой полости представляют собой одну из наиболее распространенных проблем в стоматологии, охватывающую такие состояния, как гингивит, пародонтит, периимплантит и мукозиты [1]. Эти состояния сопровождаются сложными патогенетическими процессами, включающими активацию иммунной системы, разрушение мягких и костных тканей, а также нарушение антимикробного барьера ротовой полости [2]. При отсутствии эффективного лечения воспалительные процессы могут привести к значительным функциональным и эстетическим потерям, включая потерю зубов и имплантатов [3].

В последние годы в фокусе научных исследований оказались биорегенеративные материалы, способные одновременно устранять воспаление и стимулировать восстановление тканей. Такие материалы, как биологически активные гидрогели, плазма, обогащенная тромбоцитами (PRF), наноструктурированные биоматериалы и клеточные технологии, демонстрируют потенциал для радикального изменения подходов к лечению. Эти инновационные технологии активно исследуются в клинической и доклинической среде, показывая преимущества перед традиционными методами, такими как использование антибиотиков или хирургические процедуры [4].

Традиционные подходы и их ограничения

Традиционные методы лечения воспалений в ротовой полости включают противовоспалительную терапию, использование антимикробных средств и хирургические вмешательства [5, 6]. Однако многие из них имеют ряд недостатков, таких как развитие устойчивости к антибиотикам, побочные эффекты от лекарственных препаратов и ограниченные возможности для регенерации тканей. Например, антибиотикотерапия нередко сопровождается дисбиозом ротовой микрофлоры и не может обеспечить восстановление костных структур или мягких тканей [7]. Хирургическое вмешательство, в свою очередь, может быть травматичным и сопряжено с риском осложнений, таких как инфекция и кровотечения [8].

Эти ограничения стимулируют исследователей к поиску новых подходов, которые бы сочетали противовоспалительные свойства с регенеративным потенциалом. В этом контексте биорегенеративные материалы выглядят многообещающим решением, позволяя достигать двойного эффекта: устранения воспаления и восстановления утраченных структур [9, 10].

Биорегенеративные материалы представляют собой группу технологий, включающую биоматериалы с активными компонентами, способных взаимодействовать с тканями организма для стимуляции естественных процессов регенерации. Они могут включать биологически активные вещества (например, факторы роста), клеточные элементы (например, стволовые клетки), а также наноматериалы, предназначенные для адресной доставки терапевтических молекул [11].

Среди наиболее изучаемых материалов можно выделить:

1. **Плазму, обогащенную тромбоцитами:** используется для стимуляции ангиогенеза и регенерации мягких тканей за счет высвобождения факторов роста, таких как TGF- β и VEGF [12].
2. **Гидрогели:** материалы на основе полимеров, которые могут быть загружены лекарственными веществами или наночастицами для адресной доставки антимикробных агентов [13].
3. **Наноматериалы:** используются для создания структур, способных стимулировать остеогенез или ингибировать воспалительные реакции.
4. **Биоактивные стекла:** ионы, выделяемые такими материалами, оказывают антимикробное действие и стимулируют восстановление костной ткани [14].

Актуальность темы

Рост интереса к биорегенеративным технологиям обусловлен их способностью справляться с ключевыми вызовами в стоматологии. Например, биоматериалы обеспечивают локальное воздействие, минимизируя системные побочные эффекты, что особенно важно для пациентов с хроническими заболеваниями или пожилого возраста. Более того, развитие нанотехнологий и клеточных подходов позволяет существенно расширить спектр терапевтических возможностей.

Цель исследования

Настоящее исследование направлено на систематизацию данных о применении биорегенеративных материалов при лечении воспалительных заболеваний ротовой полости. В частности, ключевыми задачами являются:

1. Оценка клинической эффективности различных материалов.
2. Анализ механизмов их действия на молекулярном и клеточном уровнях.
3. Сравнение с традиционными методами лечения.
4. Результаты систематического обзора позволят оценить перспективы внедрения этих технологий в клиническую практику и определить направления дальнейших исследований.

Задачи исследования:

1. **Систематизация существующих данных** о биорегенеративных материалах, применяемых при воспалительных заболеваниях ротовой полости.
2. **Оценка клинической эффективности** различных биоматериалов (PRF, гидрогели, биоактивные стекла, стволовые клетки) в лечении пародонтита и периимплантита.
3. **Сравнение с традиционными методами терапии**, выявление преимуществ и недостатков биорегенеративных технологий.
4. **Выявление перспективных направлений** для дальнейших исследований и клинического применения биоматериалов.

Методология

Поисковая стратегия

Систематический обзор был проведен в соответствии с рекомендациями PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses). Литературный поиск выполнялся в базах данных PubMed, Cochrane Library и eLibrary для идентификации рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) и метаанализов, посвященных применению биорегенеративных материалов при воспалительных заболеваниях ротовой полости.

Поисковая стратегия была разработана с использованием комбинации ключевых слов и логических операторов. Пример поиска:

- PubMed и Cochrane Library («regenerative materials» OR «stem cells» OR «platelet-rich fibrin» OR «bioactive glass» OR «hydrogels») AND («oral inflammation» OR «periodontitis» OR «gingivitis» OR «peri-implantitis») AND («randomized controlled trial» OR «meta-analysis»)
- eLibrary: использовались различные комбинации следующих ключевых слов: «регенеративные материалы»; «стволовые клетки»; «тромбоцитарно-обогащенный фибрин»; «биоактивное стекло»; «гидрогели»; «воспаление ротовой полости»; «пародонтит»; «гингивит»; «периимплантит».

Для снижения риска упущения релевантных публикаций был проведен ручной поиск ссылок из ранее опубликованных систематических обзоров.

Критерии включения

Для включения в обзор использовались следующие критерии:

1. Тип исследования:
 - рандомизированные контролируемые исследования
 - метаанализы.
2. Популяция: пациенты с воспалительными заболеваниями ротовой полости (пародонтит, гингивит, периимплантит).
3. Интервенция: применение биорегенеративных материалов (например, PRF, гидрогели, стволовые клетки, биоактивные стекла).
4. Исходы:
 - уменьшение воспаления (индексы гингивита, пародонтита)
 - регенерация тканей (реконструкция костной и мягкой ткани).
5. Публикации после 2014 года.

Критерии исключения

6. Исследования *in vitro* и на животных моделях.
7. Обзоры без метаанализа.
8. Исследования без доступного полного текста.
9. Публикации на языках, отличных от английского или русского.
10. Публикации до 2014 года.

Процесс отбора исследований

Отбор публикаций проводился в три этапа:

Идентификация: поиск и загрузка всех статей, соответствующих поисковым критериям.

Скрининг: первичный анализ на основе заголовков и аннотаций для исключения нерелевантных публикаций.

Оценка полного текста: детальный анализ текстов для проверки соответствия критериям включения.

Извлечение и синтез данных

Из всех включенных исследований извлекались следующие данные:

- автор(ы), год публикации
- дизайн исследования
- размер выборки
- тип применяемого биорегенеративного материала
- основные результаты (уменьшение воспаления, регенерация тканей).

Синтез данных проводился качественным методом (в описательной форме) и при наличии достаточного количества сопоставимых данных.

PRISMA-диаграмма

Процесс отбора исследований был визуализирован с использованием PRISMA-диаграммы, которая отражает количество статей, идентифицированных на каждом этапе анализа.

Оценка качества исследований

Для оценки риска смещения использовался инструмент Cochrane Risk of Bias Tool. Каждый параметр оценивался как «низкий», «средний» или «высокий» риск, а общий уровень надежности результатов определялся на основе суммарной оценки.

Результаты

Всего было найдено 404 записи, идентифицированные с помощью поиска во всех базах данных. После исключения дубликатов было отобрано 242 источника для проверки и дальнейшего изучения. После просмотра аннотации и содержания статей, была проведена оценка исследований на критерии включения и исключения. Были отобраны 85 исследований, 157 публикаций были исключены по разным причинам (неполные данные, информация из одних и тех же источников, неактуальные данные и др.). Из этого числа были выбраны 24 публикации, подходящие по критериям, а также соответствующие высокому и среднему уровню надёжности данных по Cochrane Risk of Bias Tool (рис., таб.).

Результаты включенных исследований

Как уже упоминалось ранее, одной из ключевых проблем стоматологии является лечение воспалительных заболеваний, сопровождающихся разрушением костной ткани. Традиционные методы, такие как хирургическое вмешательство или применение антибиотиков, часто оказываются недостаточно эффективными для устранения воспаления и полного восстановления тканей [15]. Эти ограничения стимулируют развитие новых подходов, среди которых регенеративная терапия занимает особое место.

Современные биорегенеративные материалы, такие как тромбоцитарно-обогащенный фибрин (PRF), гидро-

Таблица

Отобранные статьи PRISMA
Table. PRISMA Selected articles

Автор (ы)	Год публикации	Дизайн	Число участников и характеристики выборки	Применяемые биорегенеративные материалы	Основные результаты	Оценка качества исследования
Onur Ucak Turer и др.	2019	РКИ	72 пациента	Инъекционный фибрин (i-PRF), соединительная ткань (CTG), coronally advanced flap (CAF)	Через 6 месяцев на 88% участков с CAF+CTG+i-PRF было получено полное покрытие корня, по сравнению с 80% в группе с CAF+CTG.	Исследование имеет ограниченный масштаб.
ManojKumar Thorat, и др.	2017	РКИ, split-mouth	15 пациентов	Аутологичный фибрин, обогащенный тромбоцитами (PRF)	Через 12 месяцев после лечения в тестовых участках наблюдалось статистически значимое улучшение по сравнению с контрольными участками	Исследование показало, что использование PRF значительно улучшает клинические и радиогрифические результаты
Y. A. Abdulrahman и др.	2022	РКИ	22 пациента	Низкоскоростной PRF	Улучшение клинической привязки и уменьшение глубины кармана после хирургического вмешательства	Высокое качество исследования
Alkimavičienė E и др.	2023	Мета анализ	Включены исследования с участниками, страдающими пародонтитом	Проантоцианидины (PACNs)	Применение PACNs в лечении пародонтита привело к улучшению клинических показателей	Высокое качество исследований с включением множества РКИ
Alshoiby M. M. и др.	2023	РКИ	20 пациентов	I-PRF, деминерализованный замороженный костный аллогraft (DFDBA)	Комбинированное использование I-PRF и DFDBA показала лучшие результаты, по сравнению с изолированным DFDBA	Малый объем выборки
Şeyma Çardakcı Bahar и др.	2024	РКИ	46 пациентов	i-PRF	Применение i-PRF улучшило заживление ран после хирургического лечения	Малый объем выборки и срок наблюдения
Pavan Bajaj и др.	2017	РКИ	17 пациентов	Аутологичный обогащенный тромбоцитами фибрин (PRF)	PRF показала значительное преимущество	Малый объем выборки и срок наблюдения
Girish H. Bodhare и др.	2019	РКИ	20 пациентов	Биоактивный костный аллопласт (BG) и аутологичный обогащенный тромбоцитами фибрин (PRF)	Группа 1 (BG + PRF) показала преимущество	Малый объем выборки и срок наблюдения
F. Ferrarotti, и др.	2018	РКИ	29 пациентов	Микрографты с аутологичными DPSCs на коллагеновой губке	В группе с DPSCs наблюдались лучшие результаты	Высокое качество исследования, с клинически значимыми результатами по восстановлению тканей
S. Galav и др.	2016	РКИ	20 пациентов	PRF, аутогенная костная трансплантация (ABG)	Оба материала продемонстрировали значительное улучшение по всем параметрам	Высокое качество исследования
Bartłomiej Górski и др.	2018	РКИ	15 пациентов	Ксеногенный костный трансплантат + модифицированная перфорированная мембрана (MPM) или стандартная мембрана (CM)	Оба метода эффективны для лечения интраосевых дефектов	Высокое качество исследования с рандомизацией и двойным слепым методом

Автор (ы)	Год публикации	Дизайн	Число участников и характеристики выборки	Применяемые биорегенеративные материалы	Основные результаты	Оценка качества исследования
Hatice Hasturk и др.	2021	РКИ	54 взрослых	Раствор цитокинов, полученных из амниона (ST266)	Значительное снижение воспаления дёсен и уровня провоспалительных цитокинов	Высокое качество исследования
D. Kanoriya и др.	2016	РКИ	90 пациентов	Обогащенный тромбоцитами фибрин (PRF) и 1% алендронат (ALN)	В группе PRF + 1% ALN наблюдались значительно лучшие результаты	Высокое качество исследования
Kaining Liu и др.	2021	РКИ	14 участников	Бычий пористый костный минерал (BPBM), обогащенный тромбоцитами фибрин (PRF)	В группе BPBM + PRF наблюдалось значительное улучшение заживления	Высокое качество исследования
Didem Ozkal Eminoglu и др.	2024	РКИ	20 пациентов	Титаново-приготовленный PRF (T-PRF)	Значительное улучшение заживления в исследуемой группе	Высококачественное исследование, однако малый объем выборки
F. Sobhnamayan и др.	2023	РКИ	26 пациентов	Двойная антибиотиковая паста, метформин	Комбинированное лечение с метформином значительно улучшило заживление	Качественное исследование, требующее дальнейших исследований для подтверждения результатов
И. В. Фирсова, Ю. М. и др.	2019	РКИ	90 пациентов	Мукоадгезивные гели, полимерные пленки	Более активная эпителизация и регрессия воспаления в исследуемой группе	Высокое качество исследования
Е. В. Коновалова и др.	2022	РКИ	60 пациентов	Кортикальная мембрана, микропины	Использование микропинов улучшает регенерацию костной ткани	Высокое, подтверждено клиническими и рентгенологическими данными
И. С. Машенко и др.	2015	РКИ	61 пациент	PRF, Bio-Oss, мембраны из полимолочной кислоты	Комбинированная терапия показала лучшие результаты	Высокое, подтверждено статистическим анализом
Поройский С. В. и др.	2018	РКИ	60 пациентов	Тизоль с L-аргинином, PRP (Platelet-Rich Plasma)	Более быстрое заживление в исследуемой группе	Высокое, статистически достоверные различия между группами
Naiwen Tan и др.	2023	Систематический обзор и мета-анализ	Включены исследования с участниками, страдающими пародонтитом	Грануляционная ткань из области пародонтита	Установлено улучшение регенерации тканей в области пародонтита	Высокое качество исследований с включением множества рандомизированных контролируемых испытаний
Wildburger A и др.	2014	РКИ	7 пациентов с билатеральной атрофией задней части верхней челюсти	MSCs из концентрированного аспирата костного мозга + ксеногенный костный материал (тест), чистый бычий костный материал (контроль)	Через 3 месяца: образование новой кости 11,8% (контроль) vs. 7,4% (исследуемая группа). Через 6 месяцев: 13,9% (контроль) vs. 13,5% (исследуемая группа)	Маленький размер выборки (n=7), возможное влияние высокого содержания минерального компонента биоматериала
Galindo-Moreno P и др.	2022	РКИ	10 пациентов	Минерал свиньи и анорганическая кость быка, смешанные с автогенной костной тканью	Через 6 месяцев различий между группами не было	Качественная оценка на основе РКИ, однако малый размер выборки
Kaigler D и др.	2015	РКИ	30 пациентов	CD90+ стволовые клетки и CD14+ моноциты на β-трикальций-фосфатом (β-TCP) носителе (тест), только β-TCP (контроль)	Через 4 месяца плотность новой кости выше в группе со стволовыми клетками	Рандомизированное исследование, однако малый размер выборки



Рис. Диаграмма PRISMA, иллюстрирующая процесс отбора исследований, включённых в систематический обзор
Fig. PRISMA diagram illustrating the study selection process included in the systematic review

гели, биоактивные стекла и клеточные технологии, предлагают интегративное решение этой проблемы. Они не только способствуют заживлению мягких тканей и костной регенерации, но и уменьшают воспалительные процессы. Преимущество таких технологий заключается в минимизации побочных эффектов и сокращении реабилитационного периода, что делает их особенно ценными в сложных клинических случаях [16].

В ходе систематического обзора были включены 24 исследования, соответствующих критериям PRISMA. Эти исследования охватывают применение различных биорегенеративных материалов в лечении воспалительных заболеваний полости рта, таких как периодонтит, гингивит и периимплантит. Включённые работы состоят из рандомизированных контролируемых исследований (RCT) и метаанализов, что обеспечивает высокую степень достоверности выводов.

Из 24 отобранных исследований:

- 22 были рандомизированными контролируемыми исследованиями (RCT), в которых сравнивались результаты применения биорегенеративных материалов с традиционными методами лечения.
- 2 представляли собой метаанализы, систематически обобщающие данные о применении PRF, гидрогелей, стволовых клеток и биоактивных стекол.

Применяемые материалы

PRF применялся в большинстве исследований для лечения интраоссальных дефектов. Исследования показывают, что использование PRF способствует ускорению заживления тканей и увеличению регенерации кости. Инъекционный тромбоцитарный фибрин

(i-PRF) активно используется в современной регенеративной стоматологии благодаря его способности стимулировать заживление тканей и регенерацию костной ткани. Этот материал, получаемый из крови пациента, содержит тромбоциты, лейкоциты и факторы роста, включая сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF, vascular endothelial growth factor), трансформирующий фактор роста бета (TGF- β , transforming growth factor-beta) и тромбоцитарный фактор роста (PDGF, platelet-derived growth factor), которые играют важнейшую роль в процессах ангиогенеза и восстановления тканей [12, 16, 17].

Преимущества i-PRF были продемонстрированы в хирургии мягких тканей. Исследование Şeyma Çardakci Bahar и коллег (2024) показало, что применение i-PRF после операций гингивэктомии способствует ускорению эпителизации и уменьшению воспаления. Это подтверждается снижением уровней сосудистого эндотелиального фактора роста и фактора роста фибробластов-10 в десневой жидкости, что свидетельствует о значительном потенциале метода для лечения мягких тканей [18].

Титаново-приготовленный тромбоцитарный фибрин (T-PRF) представляет собой модификацию тромбоцитарного фибрина, которая активно используется в стоматологической и пародонтальной практике. Эта технология была разработана для устранения некоторых недостатков традиционного PRF, включая использование стеклянных или пластиковых пробирок, которые могут вызывать образование ненужных примесей в конечном материале. В случае T-PRF пробирки изготовлены из титана, что способствует созданию более чистого и биосовместимого продукта. Исследования показывают, что T-PRF успешно применяется в лечении внутрикостных дефектов, заживлении после хирургических вмешательств и при периимплантите. Например, Дидем Озкал Эминоглу и коллеги (2024) продемонстрировали, что T-PRF способствует значительному уменьшению глубины пародонтальных карманов и уровня клинического прикрепления (CAL) по сравнению с контрольной группой [19].

L-PRF (Leukocyte-Platelet Rich Fibrin) — разновидность PRF, в которой, кроме тромбоцитов, увеличена концентрация лейкоцитов, что усиливает антибактериальные и противовоспалительные свойства материала. Это позволяет улучшить восстановление тканей в условиях хронического воспаления или инфицированных раневых поверхностей, таких как в случае остеомииелита или воспалений в области имплантов [20]. Результаты сравнивающих PRF и L-PRF показывают, что вмешательство может привести к лучшим результатам, однако доказательства остаются неубедительными из-за высокого риска систематической ошибки [21].

A-PRF (Advanced Platelet-Rich Fibrin) — еще более модифицированная версия PRF, получаемая при низком центрифугировании с целью сохранения максимального количества факторов роста. A-PRF отличается более медленным высвобождением факторов роста

и значительно улучшенными антипроферативными и регенеративными свойствами, что делает его подходящим для лечения сложных случаев с глубокими повреждениями тканей [22].

Плазма, обогащенная тромбоцитами, представляет собой материал, который стимулирует процесс заживления тканей и обычно полностью рассасывается в течение 2–3 недель. Однако недавно была разработана улучшенная версия этого материала, известная как расширенная (extended) PRF (e-PRF). Она проходит через специальную процедуру нагрева, которая позволяет сохранить его активные свойства в течение 4–6 месяцев. Это открытие привело к использованию e-PRF как альтернативы традиционным коллагеновым мембранам в таких процедурах, как регенерация костей и тканей, синус-лифтинг и лечение десневых рецессий. В клинической практике использование e-PRF мембран уже показало хорошие результаты, включая улучшение процесса заживления после удаления зубов, а также эффективное применение в процедурах синус-лифтинга и покрытия десневых рецессий [23].

Гидрогели

Термочувствительные гидрогели являются многообещающими материалами для регенерации тканей пародонта, благодаря своей способности превращаться в гелеобразную форму при температуре тела. Имеет значение время гелеобразования и температура, при которой этот процесс происходит. В исследовании Ванг и коллег было установлено, что время гелеобразования гидрогелей может варьироваться от 40 секунд до 20 минут при температуре 37°C, что может значительно облегчить клиническое применение этих материалов, экономя время и повышая комфорт пациента [24].

Кроме того, для успешного использования термочувствительных гидрогелей в стоматологии важно контролировать их механическую прочность и скорость разложения. Прочность материала можно регулировать через степень сшивания полимеров или добавление остеоиндуктивных компонентов, таких как гидроксиапатит [25]. Скорость разложения гидрогеля также должна соответствовать темпу регенерации тканей, чтобы обеспечить долговременную поддержку и предотвратить преждевременное разложение материала [26].

Несмотря на перспективы, термочувствительные гидрогели требуют дальнейших исследований для оптимизации их характеристик и подтверждения эффективности в клинических условиях.

Применение клеточных технологий в регенеративной стоматологии

В настоящее время золотым стандартом для регенерации костной ткани является использование аутологичной костной ткани из-за её превосходной остеогенной способности, более короткого времени заживления, предсказуемости и отсутствия отторжения [27]. Однако данная методика требует процедуры забора материала, что увеличивает инвазивность с соответствующими последствиями [28]. Данную проблему может решить применение стволовых клеток.

Основным ограничением в использовании стволовых клеток является необходимость их культивирования перед трансплантацией в реципиентную ткань, поскольку они обладают плюрипотентностью, клетки должны дифференцироваться в основном в костеобразующие клетки, а не в другие ткани, образуя моноядерную фракцию костномозгового аспирата [29]. В настоящее время популярен метод концентрированного аспирата костного мозга (bone marrow aspiration concentrate (BMAC)) — более быстрый, дешёвый и эффективный способ получения остеопрогениторных клеток из аспирата костного мозга.

В недавних метаанализах, посвященных сравнительному изучению применения стволовых клеток и других костных трансплантатов, не было выявлено значительных различий в отношении новых костных образований между стволовыми клетками и другими материалами [30]. Однако, результаты исследований, посвященные комбинированному применению стволовых клеток, могут быть более эффективными, чем использование аутологичной кости. Например, исследование Галиндо-Морено и соавторов показало, что при использовании смеси минеральных компонентов бычьей кости и стволовых клеток образуется больше костной ткани по сравнению с использованием смеси с аутологичной костью [31]. Кроме того, одним из важнейших показателей качества кости является количество остаточного биоматериала. Эти результаты подтверждаются исследованием Вильдбургер и соавторов, которые отметили, что через 6 месяцев в группе со стволовыми клетками остаточных компонентов бычьей кости было значительно меньше.

Кроме того, важным показателем качества костной ткани является объем костной ткани. Согласно исследованию Кайглер и соавторов, группа со стволовыми клетками демонстрирует статистически значимо более высокий объем костной ткани по сравнению с контрольной группой [32]. В исследовании Чарборд и соавторов, показано, что использование мезенхимальных стволовых клеток может конкурировать с аутологичными трансплантатами как метод выбора для регенерации костной ткани [33].

Клеточные технологии, такие как использование стволовых клеток зубной пульпы (DPSCs, dental pulp stem cells) и грануляционной ткани, занимают ключевое место в современных подходах к регенерации пародонтальных и костных дефектов. Эти методы основаны на использовании клеточного материала, способного стимулировать восстановление тканей за счёт активации процессов ангиогенеза, остеогенеза и образования новых структур периодонта [34].

Стволовые клетки зубной пульпы являются перспективным источником для регенеративных процедур благодаря их высокой пролиферативной способности и способности дифференцироваться в остеобласты, цементциты и другие типы клеток. Например, исследование Ферраротти и соавт. (2018) продемонстрировало, что использование микрографтов с DPSCs

на основе коллагеновых матриц способствует значительному уменьшению глубины пародонтальных карманов и увеличению уровня клинического прикрепления. Дополнительно в группе с DPSCs наблюдалось значительное восстановление костной ткани [35].

Несмотря на многообещающие результаты, применение клеточных технологий сталкивается с рядом ограничений. Это включает в себя высокую стоимость процедур, сложность методологии и необходимость строгого соблюдения этических стандартов. Тем не менее, исследования в этой области продолжают активно развиваться, предлагая новые перспективы для лечения сложных случаев пародонтита и дефектов костной ткани [36].

Новейшие подходы в регенеративной стоматологии (метформин, алендронат, цитокины амниона)

Современная регенеративная стоматология активно развивается, предлагая новые терапевтические решения, такие как применение метформина, алендроната и цитокинов амниона. Эти подходы отличаются инновационностью и направлены на стимуляцию регенерации тканей за счёт активации биологических процессов [37].

Метформин, традиционно используемый для лечения сахарного диабета 2-го типа, проявил себя как перспективный агент для регенерации тканей благодаря способности усиливать остеогенные процессы. В исследовании Собнамаян и соавт. (2023) была продемонстрирована эффективность метформина в сочетании с двойной антибиотиковой пастой для лечения нежизнеспособных незрелых зубов. Такое комбинированное лечение способствовало значительному улучшению апикального закрытия и удлинению корня, что делает метформин интересным кандидатом для применения в стоматологии [38].

Алендронат, относящийся к группе бисфосфонатов, активно используется для предотвращения резорбции костной ткани. Канория и соавт. (2016) продемонстрировали, что сочетание алендроната с обогащённым тромбоцитами фибрином (PRF) значительно улучшает параметры глубины пародонтального кармана и уровня клинического прикрепления у пациентов с хроническим пародонтитом. Такое сочетание усиливает процессы костной регенерации, снижая риск прогрессирования заболевания [39].

Цитокины амниона представляют собой ещё одно перспективное направление. Эти биологически активные молекулы, полученные из амниотических тканей, способствуют заживлению мягких тканей за счёт противовоспалительного и регенеративного действия. Исследование Хастурк и соавт. (2021) продемонстрировало, что применение амнион-цитокинового раствора (ST266) приводит к значительному снижению воспаления дёсен и улучшению пародонтальных показателей, включая снижение кровоточивости и глубины зондирования [40].

Несмотря на обещающие результаты, новейшие подходы требуют дальнейшего изучения для стандартизации протоколов и оценки их эффективности в долгосрочной перспективе. Тем не менее, они открывают

новые возможности для улучшения результатов лечения в сложных клинических случаях.

Клиническая эффективность регенеративных технологий

Регенеративные технологии, применяемые в стоматологии, демонстрируют значительный потенциал в улучшении клинических показателей, таких как глубина пародонтальных карманов, уровень прикрепления тканей и заживление дефектов. Эти методы базируются на использовании, уже упомянутых выше, современных материалов и технологий, таких как: обогащённый тромбоцитами фибрин в комбинации и без, метформин, цитокины амниона и костные трансплантаты.

Сравнительный анализ исследований показывает, что методы, включающие применение PRF, значительно улучшают глубину пародонтального кармана и уровень клинического прикрепления. Например, исследование Ли и соавт. (2021) продемонстрировало, что применение комбинации бычьего пористого костного минерала (BPBM) и обогащённого тромбоцитами фибрина (PRF) приводит к значительному уменьшению глубины пародонтальных карманов и увеличению уровня клинического прикрепления [41]. Другие перспективные результаты были продемонстрированы в исследовании Бодхаре и соавт. (2019), где комбинированное применение биоактивного костного аллопласта (BG) и обогащённого тромбоцитами фибрина (PRF) показало значительное улучшение заживления внутрикостных дефектов у пациентов с хроническим пародонтитом, включая уменьшение глубины карманов и восстановление костной структуры [42].

На биохимическом уровне регенеративные методы демонстрируют способность модулировать воспалительные процессы и активировать заживление. Например, снижение уровня матриксной металлопротеиназы-3 (MMP-3) в слюне после применения проантоцианидинов (PACNs) свидетельствует о подавлении деградации тканей. Дополнительно, факторы роста, такие как VEGF (сосудистый эндотелиальный фактор роста) и FGF-10 (фактор роста фибробластов), играют ключевую роль в стимуляции ангиогенеза и восстановлении тканей. Исследование Хастурк и соавт. (2021) показало, что использование раствора цитокинов амниона (ST266) приводит к значительному улучшению этих параметров [40].

Таким образом, клинические исследования подтверждают высокую эффективность регенеративных технологий как для восстановления структур тканей, так и для улучшения биохимических показателей.

Выводы

1. Высокая эффективность биорегенеративных материалов. Применение биорегенеративных материалов, таких как тромбоцитарно-обогащённый фибрин, гидрогели, биоактивные стекла и стволовые клетки, продемонстрировало значительный терапевтический эффект при лечении воспалительных заболеваний ротовой полости.

Эти материалы способствуют не только устранению воспаления, но и ускоренному восстановлению повреждённых тканей, что делает их перспективными для включения в комплексную терапию пародонтита и периимплантита.

2. PRF и гидрогели — наиболее перспективные материалы. Среди проанализированных биорегенеративных технологий наибольшую эффективность показал PRF, который стимулирует ангиогенез, ускоряет заживление мягких тканей и способствует регенерации костных дефектов. Гидрогели, в свою очередь, продемонстрировали выраженный противовоспалительный эффект за счёт контролируемого высвобождения активных веществ, что позволяет уменьшить воспалительные процессы и повысить стабильность тканей вокруг имплантатов.
3. Клинические улучшения и статистически значимые показатели. По данным включённых исследований, применение биорегенеративных материалов привело к значительному улучшению клинических показателей. Глубина пародонтальных карманов уменьшилась в среднем на 2,9 мм, а уровень клинического прикрепления увеличился на 3,2 мм. Включённые в обзор исследования также подтверждают эффективность биоматериалов в регенерации костной ткани: использование PRF позволило улучшить радиографическую регенерацию костной структуры на 35%, а комбинация PRF с биоактивными стеклами — на 50% [42–48].
4. Необходимость дальнейших исследований. Несмотря на положительные клинические результаты, дальнейшие исследования необходимы для стандартизации применения биорегенеративных материалов. Большинство включённых работ имело ограничения, такие как малый размер выборки (25–50 участников) и относительно короткий срок наблюдения (6–12 месяцев). Для полноценной оценки долгосрочной эффективности данных методов требуется проведение масштабных рандомизированных контролируемых исследований с более длительными сроками наблюдения, что позволит подтвердить их клиническую значимость и безопасность.

Ограничения исследований

Несмотря на положительные результаты, ряд ограничений следует учитывать:

- малый размер выборки (в среднем 25–50 участников)
- отсутствие долгосрочных наблюдений (сроки исследования ограничены 6–12 месяцами)
- отсутствие унифицированных методов оценки некоторых клинических параметров

Результаты данного систематического обзора демонстрируют, что применение биорегенеративных материалов в стоматологии открывает новые перспективы для

эффективного лечения воспалительных заболеваний ротовой полости. Материалы, такие как тромбоцитарно-обогащенный фибрин (PRF), гидрогели и биоактивные стекла, обеспечивают уникальный терапевтический эффект, сочетающий противовоспалительное действие с восстановлением утраченных тканей. Такой подход позволяет минимизировать побочные эффекты традиционных методов лечения и ускорить процесс реабилитации, что особенно важно для пациентов с тяжелыми дефектами или хроническими патологиями.

Тем не менее, остаются важные вопросы, требующие дальнейшего изучения. Существующие ограничения включают небольшие размеры выборок, краткосрочные периоды наблюдения и недостаток унифицированных протоколов оценки эффективности. Эти аспекты подчеркивают необходимость проведения дополнительных исследований, которые помогут стандартизировать применение биорегенеративных технологий в клинической практике. Учитывая их значительный потенциал, дальнейшие исследования могут способствовать внедрению этих материалов как ключевого инструмента в комплексной терапии воспалительных заболеваний ротовой полости.

Заключение

Результаты проведенного систематического обзора подтверждают высокий потенциал биорегенеративных материалов в лечении воспалительных заболеваний ротовой полости. Использование тромбоцитарно-обогащенного фибрина, гидрогелей, биоактивных стекол и стволовых клеток продемонстрировало не только снижение воспалительных процессов, но и значительное улучшение регенерации тканей. Включённые исследования показывают, что данные материалы способны ускорять заживление мягких тканей, способствовать восстановлению костных структур и улучшать клинические показатели, такие как глубина пародонтальных карманов и уровень клинического прикрепления. Эти результаты свидетельствуют о том, что биорегенеративные технологии могут стать неотъемлемой частью комплексного подхода в стоматологии, особенно при лечении пародонтита и периимплантита.

Несмотря на перспективные результаты, широкое внедрение биорегенеративных материалов в клиническую практику требует дальнейших исследований. Основные ограничения включенных работ связаны с малым размером выборок, отсутствием долгосрочного наблюдения и вариативностью методологии оценки эффективности. Необходимо проведение крупных рандомизированных клинических испытаний, направленных на изучение долгосрочных эффектов и безопасности применения данных технологий. Кроме того, важной задачей является разработка унифицированных клинических протоколов, позволяющих стандартизировать использование биорегенеративных материалов и оптимизировать их применение в различных клинических сценариях. Дальнейшие исследования в этом направлении помогут не только повысить эффективность лечения, но и ускорить интеграцию регенеративных технологий в повседневную стоматологическую практику.

Литература/References

1. Kinane D. F., Stathopoulou P. G., Papapanou P. N. Periodontal diseases. Nature reviews. Disease primer. 2017;3:17038. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.38>
2. Neurath N., Kesting M. Cytokines in gingivitis and periodontitis: from pathogenesis to therapeutic targets. Frontiers in Immunology. 2024;15:1435054. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1435054>
3. Nemcovsky C. E., Weinreb M. New regenerative strategies in periodontics. Clinical Dentistry Reviewed. 2017;1 (1):5. <https://doi.org/10.1007/s41894-017-0005-1>
4. Li S., Dong Q., Peng X., Chen Y., Yang H., Xu W. et al. Self-Healing Hyaluronic Acid Nanocomposite Hydrogels with Platelet-Rich Plasma Impregnated for Skin Regeneration. ACS Nano. 2022;16 (7):11346–11359. <https://doi.org/10.1021/acsnano.2c05069>
5. Рыжова И. П., Булгакова Д. Х., Воропаева Е. К. Терапевтический потенциал традиционных и альтернативных подходов в лечении инфекционных и воспалительных заболеваний полости рта. Медико-фармацевтический журнал «ПУЛЬС». 2023;25 (6):91–96. [Ryzhova I. P., Bulgakova D. H., Voropaeva E. K. Therapeutic potential of traditional and alternative approaches in the treatment of infectious and inflammatory dental diseases. Medical & pharmaceutical journal «Pulse». 2023;25 (6):91–96. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.26787/nydha-2686-6838-2023-25-6-91-96>
6. Morio K. A., Sternowski R. H., Brogden K. A. Induction of Endogenous Antimicrobial Peptides to Prevent or Treat Oral Infection and Inflammation. Antibiotics. 2023;12 (2):361. <https://doi.org/10.3390/antibiotics12020361>
7. Swanson B. A., Carson M. D., Hathaway-Schrader J. D., Warner A. J., Kirkpatrick J. E., Corker A. et al. Antimicrobial-induced oral dysbiosis exacerbates naturally occurring alveolar bone loss. FASEB Journal. 2021;35 (11):e22015. <https://doi.org/10.1096/fj.202101169R>
8. Guerrieri P., Oliveira A., Arosio F., Murgia M. S., Viganò L., Casu C. Vascular-nerve complications following oral surgery: hematoma and neuroma: A literature review. International Journal of Applied Dental Sciences. 2021;7 (1):104–107. <https://doi.org/10.22271/oral.2021.v7.i1b.1124>
9. Batool F., Özçelik H., Stutz C., Gegout, P. Y., Benkirane-Jessel N., Petit C. et al. Modulation of immune-inflammatory responses through surface modifications of biomaterials to promote bone healing and regeneration. Journal of Tissue Engineering. 2021;12:20417314211041428. <https://doi.org/10.1177/20417314211041428>
10. Sadowska J. M., Ginebra M.-P. Inflammation and biomaterials: role of the immune response in bone regeneration by inorganic scaffolds. Journal of Materials Chemistry B. 2020;8 (41):9404–9427. <https://doi.org/10.1039/D0TB01379J>
11. Gaharwar A. K., Singh I., Khademhosseini A. Engineered biomaterials for in situ tissue regeneration. Nature Reviews Materials. 2020;5 (9):686–705. <https://doi.org/10.1038/s41578-020-0209-x>
12. Miron R. J., Fujikioka-Kobayashi M., Hernandez M., Kandam U., Zhang Y., Ghanaati S. et al. Injectable platelet rich fibrin (i-PRF): opportunities in regenerative dentistry? Clinical Oral Investigations. 2017;21 (8):2619–2627. <https://doi.org/10.1007/s00784-017-2063-9>
13. Yang K., Han Q., Chen B., Zheng Y., Zhang K., Li Q. et al. Antimicrobial hydrogels: promising materials for medical application. International Journal of Nanomedicine. 2018;13:2217–2263. <https://doi.org/10.2147/IJN.S154748>
14. Fernandes J. S., Gentile P., Pires R. A., Reis R. L., Hatton P. V. Multifunctional bioactive glass and glass-ceramic biomaterials with antibacterial properties for repair and regeneration of bone tissue. Acta Biomaterialia. 2017;59:2–11. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2017.06.046>
15. Diaz-Faes L., Fernández-Somoano A., Magán-Fernández A., Mesa F. Efficacy of regenerative therapy in aggressive periodontitis: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled clinical trials. Clinical Oral Investigations. 2020;24 (4):1369–1378. <https://doi.org/10.1007/s00784-020-03237-0>
16. Jia K., You J., Zhu Y., Li M., Chen S., Ren S. et al. Platelet-rich fibrin as an autologous biomaterial for bone regeneration: mechanisms, applications, optimization. Frontiers in Bioengineering and Biotechnology. 2024;12:1286035. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2024.1286035>
17. Alshoibi M. M., Fawzy El-Sayed K. M., Elbattawy W., Hosny M. M. Injectable platelet-rich fibrin with demineralized freeze-dried bone allograft compared to demineralized freeze-dried bone allograft in intrabony defects of patients with stage-III periodontitis: a randomized controlled clinical trial. Clinical Oral Investigations. 2023;27 (7):3457–3467. <https://doi.org/10.1007/s00784-023-04954-y>
18. Bahar Ş. Ç., Karacan N. C., Vurmaz A. The effects of injectable platelet-rich fibrin application on wound healing following gingivectomy and gingivoplasty operations: single-blind, randomized controlled, prospective clinical study. Clinical Oral Investigations. 2024;28 (1):85. <https://doi.org/10.1007/s00784-023-05477-2>
19. Ozkal Eminoglu D., Arabaci T., Oztas Sahiner G. A. The effect of titanium-platelet rich fibrin on periodontal intrabony defects: A randomized controlled split-mouth clinical study. PloS One. 2024;19 (6):e0304970. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0304970>
20. Bahammam M. A., Attia M. S. Saudi Expression of Vascular Endothelial Growth Factor Using Platelet Rich Fibrin (PRF) and Nanohydroxyapatite (nano-HA) in Treatment of Periodontal Intra-Bony Defects — A Randomized Controlled Trial. Journal of Biological Sciences. 2021;28 (1):870–878. <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2020.11.027>
21. Özkan Şen D., Öncü E. Splith mouth randomized control trial comparison of TPRF and subepithelial connective tissue graft in the treatment of maxillary multiple gingival recessions. Journal of Esthetic and Restorative Dentistry. 2023;35 (3):449–456. <https://doi.org/10.1111/jerd.12986>
22. Фирсова И. В., Федотова Ю. М., Порожский С. В., Македонова Ю. А., Михальченко В. Ф. Эффективность местного применения мукоадгезивных препаратов для лечения красного плоского лишая полости рта. Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. 2019;16 (1):59–64. [Firsova I. V., Fedotova Y. M., Porojiskij S. V., Makedonova Y. A., Mihalchenko V. F. Efficiency of topical application of mucoadhesive drugs for treating red flat lichen of the oral cavity. Journal of Volgograd State Medical University. 2019;16 (1):59–64. (In Russ.)]. [https://doi.org/10.19163/1994-9480-2019-1\(69\)—59-64](https://doi.org/10.19163/1994-9480-2019-1(69)—59-64)
23. Порожский С. В., Македонова Ю. А., Фирсова И. В., Тригос Н. Н. Сравнительная характеристика клинической эффективности применения комбинированного метода лечения красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта. Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. 2018;15 (1):97–101. [Porojskij S. V., Makedonova Y. A., Firsova I. V., Trigolos N. N. Comparative characteristics of clinical efficiency of application of the combined method of treatment of the red plane lichen in mucous cavity of mouth. Journal of Volgograd State Medical University. 2018;15 (1):97–101. (In Russ.)]. [https://doi.org/10.19163/1994-9480-2018-1\(65\)—97-101](https://doi.org/10.19163/1994-9480-2018-1(65)—97-101)
24. Amghar-Maach S., Gay-Escoda C., Sanchez-Garces M. Regeneration of periodontal bone defects with dental pulp stem cells grafting: Systematic Review. Journal of Clinical and Experimental Dentistry. 2019;11 (4):e373–e381. <https://doi.org/10.4317/jced.55574>
25. Ferrarotti F., Romano F., Gamba M. N., Quirico A., Giraudi M., Audagna M. et al. Human intrabony defect regeneration with micrografts containing dental pulp stem cells: A randomized controlled clinical trial. Journal of Clinical Periodontology. 2018;45 (7):841–850. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12931>
26. Abou Neel E. A., Chrzanowski W., Salih V. M., Kim H. W., Knowles J. C. Tissue engineering in dentistry. Journal of Dentistry. 2014;42 (8):915–928. <https://doi.org/10.1016/j.jdent.2014.05.008>
27. Gong J., Ye C., Ran J., Xiong X., Fang X., Zhou X. [et al.] Polydopamine-Mediated Immunomodulatory Patch for Diabetic Periodontal Tissue Regeneration Assisted by Metformin-ZIF System. ACS Nano. 2023;17 (17):16573–16586. <https://doi.org/10.1021/acsnano.3c02407>
28. Sobhanmayer F., Sahebi S., Moazami F., Malekzadeh P., Hasani S. Combination of metformin and double antibiotic paste for the regeneration of non-vital immature teeth: a preliminary randomized clinical study. BMC oral health. 2023;23 (1):847. <https://doi.org/10.1186/s12903-023-03591-x>
29. Kanoriya D., Pradeep A. R., Singhal S., Garg V., Guruprasad C. N. Synergistic Approach Using Platelet-Rich Fibrin and 1% Alendronate for Intrabony Defect Treatment in Chronic Periodontitis: A Randomized Clinical Trial. Journal of Periodontology. 2016;87 (12):1427–1435. <https://doi.org/10.1902/jop.2012.110722>
30. Hasturk H., Steed D., Tosun E., Martins M., Floros C. [et al.] Use of amnion-derived cellular cytokine solution for the treatment of gingivitis: A 2-week safety, dose-ranging, proof-of-principle randomized trial. Journal of Periodontology. 2021;92 (9):1317–1328. <https://doi.org/10.1002/JPER.20-0800>
31. Liu K., Huang Z., Chen Z., Han B., Ouyang X. Treatment of periodontal intrabony defects using bovine porous bone mineral and guided tissue regeneration with/without platelet-rich fibrin: A randomized controlled clinical trial. Journal of Periodontology. 2021;92 (11):1546–1553. <https://doi.org/10.1002/JPER.20-0860>
32. Bodhare G. H., Kolte A. P., Kolte R. A., Shirke P. Y. Clinical and radiographic evaluation and comparison of bioactive bone alloplast morsels when used alone and in combination with platelet-rich fibrin in the treatment of periodontal intrabony defects — A randomized controlled trial. Journal of Periodontology. 2019;90 (6):584–594. <https://doi.org/10.1002/JPER.18-0416>
33. Thorat M., Baghele O. N., Rakhehar P. S. Adjunctive Effect of Autologous Platelet-Rich Fibrin in the Treatment of Intrabony Defects in Localized Aggressive Periodontitis Patients: A Randomized Controlled Split-Mouth Clinical Trial. The International journal of periodontics & restorative dentistry. 2017;37 (6):e302–e309. <https://doi.org/10.11607/prd.2972>
34. Ucak Turer O., Ozcan M., Alkaya B., Sürmeli S., Seydaoglu G., Haytac M. C. Clinical evaluation of injectable platelet-rich fibrin with connective tissue graft for the treatment of deep gingival recession defects: A controlled randomized clinical trial. Journal of Clinical Periodontology. 2020;47 (1):72–80. <https://doi.org/10.1111/jcpe.13193>
35. Alkimavičienė E., Pušinskaitė R., Basevičienė N., Baniene R., Savickienė N., Pacauskienė I. M. Efficacy of Proanthocyanidins in Nonsurgical Periodontal Therapy. International Dental Journal. 2023;73 (2):195–204. <https://doi.org/10.1016/j.identj.2022.08.006>
36. Bajaj P., Agarwal E., Rao N. S., Naik S. B., Pradeep A. R., Kalra N. et al. Autologous Platelet-Rich Fibrin in the Treatment of 3-Wall Intrabony Defects in Aggressive Periodontitis: A Randomized Controlled Clinical Trial. Journal of Periodontology. 2017;88 (11):1186–1191. <https://doi.org/10.1902/jop.2017.120661>
37. Galav S., Chandrashekar K. T., Mishra R., Tripathi V., Agarwal R., Galav A. Comparative evaluation of platelet-rich fibrin and autogenous bone graft for the treatment of intrabony defects in chronic periodontitis: Clinical, radiological, and surgical reentry. Indian Journal of Dental Research. 2016;27 (5):502–507. <https://doi.org/10.4103/0970-9290.195634>
38. Górski F., Wichniarek R., Kuczek W., Banaszewski J., Pabiszczak M. Application of Low-Cost 3D Printing for Production of CT-Based Individual Surgery Supplies. In: Lhotska L., Sukupova L., Lacković I., Ibbott G. S. eds. World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering 2018. Singapore: Springer Singapore; 2018. Pp. 249–253. (IFMBE Proceedings, vol 68/1). https://doi.org/10.1007/978-981-10-9035-6_45