

*На правах рукописи*

Гапонов Михаил Евгеньевич

**Методика реконструкции нижней челюсти композитными  
биокерамическими конструкциями с применением аддитивных  
технологий. Экспериментальное исследование.**

14.01.14 - Стоматология

14.01.31 - Пластическая хирургия

Автореферат

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва - 2020

Работа выполнена в ФГАОУ ВО Первый Московский Государственный Медицинский Университет имени И.М. Сеченова Министерства Здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

**Научный руководитель:**

академик РАН,

доктор медицинских наук, профессор

**Решетов Игорь Владимирович**

**Официальные оппоненты:**

**Калакуцкий Николай Викторович** – доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России, кафедра стоматологии хирургической и челюстно-лицевой хирургии, профессор кафедры

**Шулаков Вадим Валентинович** – доктор медицинских наук, ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, кафедра челюстно-лицевой и пластической хирургии, профессор кафедры.

**Ведущая организация:**

ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»

Защита состоится «22» октября 2020 года в 13.00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.07 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.

С диссертацией можно ознакомиться в ЦНБМ ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119034, г. Москва, Зубовский бульвар, д 37/1 и на сайте [www.sechenov.ru](http://www.sechenov.ru)

Автореферат разослан \_\_\_\_\_ 2020 г.

Учёный секретарь диссертационного совета  
к.м.н., доцент



**Дикопова Наталья Жоржевна**

## **ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ**

### **Актуальность темы исследования**

Во все времена и эпохи, лицо человека, является одним из ведущих факторов в формировании целостного облика человека. Ведь именно благодаря мимике, мы в большей части можем передать свои эмоции, взывая к эмпатии окружающих нас людей. Не оспорима персонифицированная значимость нашего лица, и именно в этом заключается трагедия, когда человек его теряет.

Тем не менее, если рассматривать анатомо-функциональную значимость челюстно-лицевой области, то она являет собой одну из особо сложных областей человеческого организма. При столь изящных размерах (голова в целом составляет  $\frac{1}{5}$  часть от всего тела), область лица обеспечивают не только жизненно важные функции, такие как дыхание, жевание, глотание, но и в свою очередь, обеспечивают выражение чувств и эмоций человека посредством мимики, что обеспечивает социальную адаптацию человека в целом [Бронштейн Д.А., 2018; Иорданишвили А.К., Музыкин М.И., Балин Д.В. 2017].

Таки образом, сложно соизмерить степень ущерба не только здоровью, но и качеству жизни пациента, причиняемые дефектами и деформациями лица, что придает повышенную значимость реконструктивно-пластическим операциям позволяющим восстановить функциональные и эстетические параметры лица. [А.П. Бонарцев 2017; Pribaz J.J., 2013].

Примечательно, что в последнее десятилетие существенно возросла потребность в реконструктивно-пластических операциях челюстно-лицевой области, связанная с возникновением протяженных дефектов нижней челюсти скелета у онкологических пациентов. Несмотря на успехи современной медицины, число опухолевых заболеваний головы и шеи, все еще продолжает неуклонно расти. Несвоевременное обращение пациентов за медицинской помощью, а также основные принципы радикальности онкохирургических тактик лечения, продолжают увеличивать число пациентов с дефектами лица.

[Саввиди К.Г., Каламкарров А.Э 2014; Неробеев А.И., 2016, Patel A., 2012; Van Gemert J.T. 2012].

В свою очередь, анализ работ последнего десятилетия выявил ряд серьезных недостатков в оказании помощи данной группе пациентов, а именно: не согласованность в планировании лечения и статистическом учете, не своевременность и не согласованность этапов лечения, отсутствие подготовки медицинского персонала учитывая специфику реабилитации пациентов с приобретенными дефектами челюстно-лицевой области. [Чеснокова Д.В. 2018; Грачев И.Ф., 2008; Макаревич А.А., 2009; Кравцов Д.В., 2012].

Особенно стоит отметить специфичность нарушений в области лица, ведущих к частичной или полной инвалидизации пациента. Так, ряд авторов в своих работах [Khorasani A.M., Goldberg M., Doeven E.H., Littlefair G., 2015; Wei F.C., 2002, Ahila S.C., 2011] придерживается мнения, что размер и местоположение дефекта напрямую влияет на степень функциональных нарушений. Возникающие в следствии онкохирургического лечения дефекты, учитывая множественные сопутствующие факторы, ставят перед хирургом непростой вопрос не только спасения жизни человека, но и его дальнейшей социализации в обществе [Konopatskii A.S., Zhukova Y.S., Dubinskii S.M., Korobkova A.A., Filonov M.R., Prokoshkin S.D. 2016, Pellini R., 2012; Keyf F., 2001, Wei F.C., 2003, H.Moizan, 2003, Sharma A.B., 2005, Е.Т. Соколова, 2007, Leles C.R., 2010]. Именно этот аспект хирургического лечения, характеризует важность качественного, и адекватного лечения, проводимого челюстно-лицевыми хирургами с последующей преемственностью между специалистами, осуществляющими реабилитацию пациента в послеоперационном периоде в целом. [Стамболиев И. А.2018, Rogers G.F., Greene A.K., 2012, Дюрягин Н.М., 2009, Трезубов В.Н., 2010, Арутюнов С.Д., 2011, Ahila S.C., 2011].

Открытым остается вопрос о пресловутом «золотом стандарте». Хорошо зарекомендовавшими себя методами устранения дефектов челюстно-лицевой области, остаются микрохирургические аутотрансплантации. [Чкадуа, Т.З.

2014, Вербо Е.В., Неробеев 2008, Song Z. 2015; Tolstunov L. 2016; Zhu G.C., 2015]. Однако, в силу комплексности онкохирургического подхода, а также при проведении неоднократного хирургического лечения пациентов, зачастую, неприемлемо выполнение полноценной одномоментной реконструкции, что заставляет задуматься о возможности проведения хирургического лечения, позволяющее заменить или отсрочить реконструктивное лечение за счет полноценного аутотрансплантата не потеряв при этом объемных характеристик тканей [Шеррис Д.А, Ларраби У.Ф. 2015; Okay D.J., Genden E.M., Buchbinder D., 2001; Genden E.M., 2003]. Подобные задачи, открывают широкий простор для применения различных материалов синтетического происхождения с заданными свойствами, что позволяет снизить применение ауто- и алломатериалов в хирургической практике, и как следствие, – дополнительную травматизацию тела пациента.

Другой проблемой для достижения оптимальных результатов реконструкции лицевого скелета с протяженными дефектами костной ткани – сложность в объективной оценке протяженных костных дефектов и, как следствие, в планировании операции. В связи с этим, последующая реабилитация пациентов приобретает длительный и слабо прогнозируемый характер.

Стоит отметить, что среди имеющихся в настоящее время синтетических биоматериалов, мы не нашли материал, который бы полностью удовлетворил параметры одновременной остеокондукции и остеоиндукции, с возможностью коррекции протяженного костного дефекта, позволяющий объективно планировать как оперативное вмешательство, так и послеоперационную реабилитацию, [Dubruel P., Vlierberghe S.V., 2014; Genden E.M., 2003; Барченко Г.Н., 2010; Tirelli G., 2010; Ahila S.C., 2011; Revathi A., Borrás A.D., Muñoz A.I., Richard C., Manivasagam G., 2017], что побудило нас к собственному исследованию.

Исходя из вышеизложенного, мы считаем поиск нового биоматериала, позволяющего восстанавливать протяженные костные дефекты лицевого скелета, совмещающего в себе остеокондуктивные и остеоиндуктивные свойства с возможностью его индивидуального моделирования при помощи аддитивных технологий, актуальным и перспективным направлением, на пути совершенствования методик реконструкций лицевого скелета.

**Цель исследования:** разработать методику замещения дефектов и деформаций нижней челюсти композитом на основе гидроксиапатита с метилметакрилатом с использованием аддитивных технологий.

**Задачи исследования:**

1. Разработать композит на основе ГАП и ММА при их различном соотношении в составе и изучить его биомеханические свойства.
2. Провести анализ остеокондуктивных и остеоиндуктивных свойств в непосредственных и отдаленных результатах применения биокомпозита на основе ГАП и ММА полученных методами аддитивных технологий в эксперименте.
3. Разработать и усовершенствовать методику оперативного лечения с применением биокомпозитных имплантатов совместно с мягкотканым артеризированным трансплантатом, для замещения дефектов и деформаций нижней челюсти у больных с патологией челюстно-лицевой области.
4. Обосновать применение в клинике и противопоказания к применению материала биокомпозита гидроксиапатита и метилметакрилата у больных с дефектами нижней челюсти.

**Научная новизна исследования:**

- Впервые разработан и изучен новый биокompозитный материал на основе гидроксиапатита и метилметакрилата для замещения протяженных дефектов и деформаций нижней челюсти.

- Впервые изучена реакция костной и окружающих тканей на имплантируемый биокompозитный материал на основе ГАП и ММА в эксперименте.

- Впервые выявлено влияние данного биокompозитного материала на сроки и характер заживления костных ран, а также сроки перестройки материала в зависимости от величины костного дефекта и размеров имплантата, его остеокондуктивные и остеоиндуктивные свойства. Разработана новая методика реконструкции нижней челюсти.

- Впервые разработан анатомически обоснованный алгоритм выбора хирургической методики с применением индивидуального имплантата на основе ГАП и ММА в реконструктивно-пластической хирургии челюстно-лицевой области.

**Практическая значимость работы:**

На основе проведенных экспериментальных и анатомических исследований в клиническую практику предлагается внедрить индивидуально изготавливаемые имплантаты на основе биокompозитного материала с ГАП и ММА, обладающие высокими остеокондуктивными и остеоиндуктивными свойствами, позволяющие формировать полноценный костный регенерат на месте имплантации в отдаленные сроки наблюдения. Благодаря использованию аддитивных технологий моделирования, разработанный материал позволяет воспроизводить сложную форму протяженного костного дефекта. Определены показания и противопоказания к использованию данного биокompозита на основе ГАП и ММА для замещения протяженных дефектов и деформаций нижней челюсти. Выявлены анатомические условия для формирования и

моделирования индивидуального имплантата. Разработан метод индивидуального моделирования с использованием аддитивных технологий.

**Научные положения, выносимые на защиту:**

1. Возмещение дефекта нижней челюсти, при протяженных костных дефектах, биокompозитным материалом на основе ГАП и ММА, является в ряде случаев необходимой мерой для устранения функциональных и эстетических нарушений у больных с дефектами нижней челюсти.

2. Восполнение костных дефектов нижней челюсти, в зависимости от их локализации и протяженности, требует применения индивидуальных форм имплантатов из биокompозиционного материала, на основе ГАП и ММА с применением аддитивных технологий изготовления, для достижения оптимальных клинических результатов.

3. Предложенный нами для клинической практики новый биокompозиционный материал на основе ГАП и ММП и методика реконструкции, позволяет улучшить результаты лечения больных с костными дефектами лицевого черепа при ограничении возможностей использования аутоотрансплантатов.

**Личный вклад автора в исследование:**

Автор лично участвовал в планировании и проведении исследований на всех его этапах: поиск и анализ научной литературы; организация и выполнение материаловедческого, экспериментального и анатомического исследований, в том числе на трупном материале; разработка техники моделирования индивидуального имплантата; алгоритмов клинического применения индивидуального имплантата. Кроме того, автор самостоятельно проводил сбор и анализ данных; интерпретировал результаты исследований; публиковал научные статьи и тезисы; выступал с докладами на научных конференциях и симпозиумах; подготавливал и оформлял патентное свидетельство.



**Соответствие диссертации паспорту научной специальности:**

Диссертация соответствует паспортам специальности:

- 14.01.14 - стоматология, область исследования п.3. - Изучение проблем хирургической стоматологии с разработкой методов диагностики и лечения заболеваний челюстно-лицевой области.
- 14.01.31 - пластическая хирургия, область исследования п.3. - Разработка и усовершенствование методов диагностики и хирургической коррекции травм и посттравматических деформаций в области головы и шеи у детей и взрослых; а также возникших в результате заболеваний и хирургических вмешательств, направленных на лечение той или иной патологии в области головы и шеи у детей и взрослых.

**Внедрение результатов исследования:**

Результаты настоящего исследования находятся на стадии экспериментально-клинического внедрения в клиническую практику клиники онкологии, реконструктивно-пластической хирургии и радиологии. Методики аддитивных технологий используются в преподавании для студентов и врачей в ПМГМУ им. И.М.Сеченова, МГСМУ им. Евдокимова и РНИМУ им. Н.И.Пирогова.

**Апробация работы:**

Проведена на совместном заседании сотрудников кафедры онкологии, радиотерапии и пластической хирургии, института клинической медицины ЦНБМ ФГАОУ ВО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)» 22 марта 2019 года.

**Публикации:**

По теме диссертации опубликовано 6 работ. Из них 2 статьи в рецензируемых научных журналах. Получен Патент на изобретение № 2665147 «Способ реконструкции нижней челюсти» от 28 августа 2018 года.

## **Объем и структура диссертации**

Диссертация написана на 124 страницах машинописного текста; состоит из четырех глав: обзора литературы, материалов и методов, результатов собственного исследования, обсуждения полученных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций. Диссертация содержит 49 рисунков и 4 таблицы. Список литературы состоит из 165 источников, из которых 99 – отечественных авторов и 66 - зарубежных.

## **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

Исследование включало три этапа:

I. На первом этапе была выполнена разработка биокompозита из ГАП 99г и ММА, исследование его физических характеристик в различной концентрации основных материалов.

II. На втором этапе проведено экспериментальное исследование протяженных дефектов нижней челюсти у крыс с применением биокompозита.

III. На третьем этапе, были модифицированы методики оперативных вмешательств, для закрытия протяженных дефектов нижней челюсти, как с использованием биокompозита самостоятельно, так и при совместном применении БГМ.

### **Биомеханическое исследование**

Для изготовления биосовместимого композита, с заданными свойствами, в лабораторных условиях на базе «Научно-Исследовательского Института Механики «МГУ имени М.В. Ломоносова»», была проведена разработка композитного материала на основе ГАП 99 г и ММА, которые отвечали заявленным свойствам и усиливали действие друг друга, в различных соотношениях. Выбор веществ для формирования композита был обусловлен отдельными свойствами каждого из них – гидроксиапатит входит в состав минерального состава костной ткани и обеспечивает остеокондукцию остеогенеза; метилметакрилат обладая способностью к моделированию, позволяет создать заданную форму, что необходимо в реконструктивно-пластической хирургии. Данная композиция обладает высокими адгезивными и

пластическими свойствами, а также не обладает токсичным воздействием на окружающие ткани.

В ходе исследования применялись такие методы, как:

1) силовое испытание материала на степень деструкции при моделировании напряжения\деформации в эксперименте на стандартной установке Zwick-Z100.

2) фотосъёмка.

Используя имеющиеся данные, о биофизических свойствах композитов в отдельности, эмпирическим путем, было выявлено три основных пропорциональных соотношения ГАП 99г и ММА, которые подверглись дальнейшему исследованию.

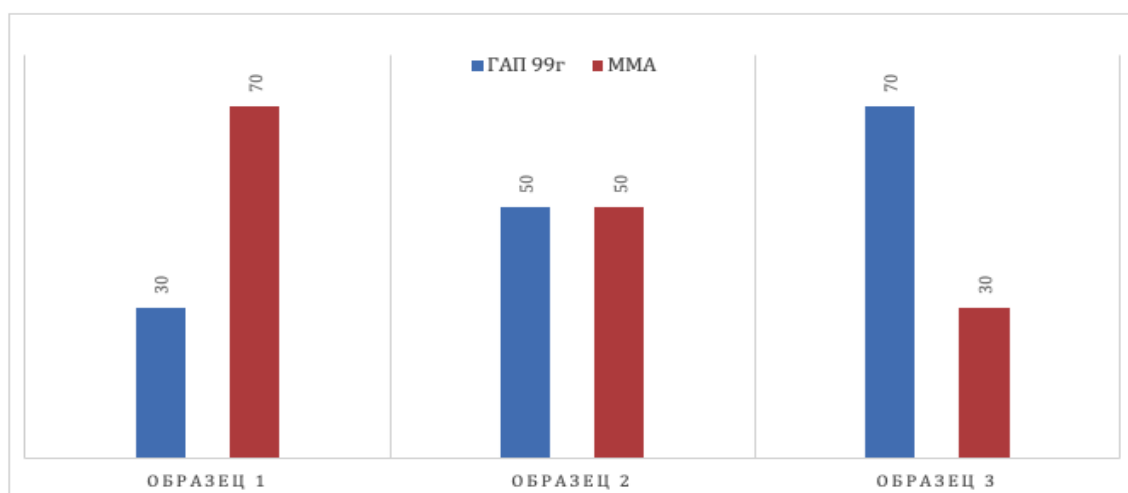


Рисунок 1. Процентное взаимоотношение распределения материала в образцах

В биофизическом исследовании нами была изучена деградация при силовой нагрузке, нового композиционного материала на основе ГАП 99г и метилметакрилата с ячеистой матрицей максимально приближенной к структурным характеристикам костной ткани, в различных пропорциональных взаимоотношениях.

Для осуществления экспериментальной части исследования, были изготовлены стандартные блоки из композитного материала, которые представляли собой сплошные цилиндры с эллиптическим сечением.

Изготовление образцов проводилось в лаборатории, они представляли собой цилиндры, размером 1.5x0.5x0.8 см каждый. Это позволило стандартизировать эксперимент. В качестве эталонной модели, были использованы костные блоки различных участков нижней челюсти, сопоставимые с размерами стандартизированных блоков. Для каждого образца было изготовлено по 10 блоков.

В качестве эталонной модели, были использованы костные блоки различных участков нижней челюсти, сопоставимые с размерами стандартизированных блоков. С участков нижней челюсти у 5 нефиксированных человеческих трупов от 25 до 35 лет, с обеих сторон челюсти, нами были забраны фрагменты следующих сегментов нижней челюсти: ветвь, тело и угол. Данные локализации были выбраны в силу наиболее частых зон для замещения протяженных дефектов нижней челюсти. Из полученного костного материала, были изготовлены образцы цилиндров, размером 1.5x0.5x0.8 см каждый, с сохранением вектора физиологической нагрузки тканей. Таким образом, всего было исследовано 4 группы и 3 подгруппы образцов:

- 1 группа – 30% ГАП 99г и 70% ММА – 10 шт
- 2 группа- 50% ГАП 99г и 50% ММА – 10 шт
- 3 группа- 70% ГАП 99г и 30% ММА – 10 шт
- 4 группа – костные блоки – подгруппы: А – 10 шт, В – 10 шт, С- 10 шт.

Экспериментальное исследование проводили с использованием стандартной установки Zwick-Z100 предназначенной для измерений силы, перемещения траверсы и деформаций при испытании металлов, пластмасс, резины, дерева и других материалов на растяжение, сжатие и изгиб.

Напряжение в области изучаемых образцов определяли как отношение сжимающей силы к площади поперечного сечения, деформацию образцов - по относительному перемещению захватов установки. В процессе испытания регистрировалась диаграмма напряжение-деформация испытываемых образцов.

## **Методика моделирования реконструктивных операций при замещении дефектов нижней челюсти с использованием аддитивных технологий**

Для возможности проведения этапа индивидуального изготовления имплантата из разработанного биокompatного материала, необходимо точное планирование операции, для этого нами широко использовались аддитивные технологии.

В настоящее время хорошо зарекомендовала себя методика предоперационного изготовления стереолитографических моделей, которая включает:

1. МСКТ исследование пациента;
2. получение аксиальных срезов в формате DICOM;
3. предварительную обработку МСКТ исследования, для моделирования предполагаемого воздействия;
4. построение трехмерной модели и преобразование ее в STL формат;
5. изготовление стереолитографической модели с шаблонами реконструируемой области при помощи лазерной стереолитографии.

Стереолитографические модели активно используются при подготовке и планировании хирургического вмешательства в черепно–челюстно–лицевой хирургии, связанного с любыми костными деструкциями.

Данное моделирование проводилось нами как в эксперименте *in vivo*, так и в топографо-анатомическом исследовании.

### **Исследование *in vivo*: Объект исследования и методика проведения эксперимента.**

В эксперименте на животных (крысах) нами была изучена эволюция нового композиционного биосовместимого материала, состоящего из ГАП 99Г и ММА. Для этого, нами было проведено экспериментальное исследование, на лабораторных животных – 33х крысах-самцах породы «Wistar», средней массой тело 300 грамм, возрастом 6 месяцев.

В эксперименте все животные были разделены на 4 группы.

1. Контрольная (3 животных)- у оперированных животных

создавался контролируемый перелом в области тела нижней челюсти, проводился остеосинтез, и рана наглухо ушивалась.

2. Образец 1 (10 животных) – после создания протяженного дефекта нижней челюсти, в область созданного дефекта имплантировали биокомпозит образца № 1.

3. Образец 2 (10 животных) – аналогично биокомпозит образца № 2.

4. Образец 3 (10 животных) – аналогично биокомпозит образца № 3.

Для проведения эксперимента были изготовлены стандартные блоки из данного материала в разном соотношении веществ размером 1.5x0.5x0.8 см, что позволило стандартизировать эксперимент.

Технически оперативное вмешательство проводили под внутримышечным наркозом «золетил 100» и «рометар 200» в количестве 125 мкг/кг, с местным введением 0,5 % новокаина в области операции, в качестве гидроприпаровки тканей, с соблюдением правил асептики и антисептики. В раннем и позднем послеоперационном периоде, воспалительных осложнений в области операционных ран не отмечалось. Гибель животных в ходе эксперимента не зафиксировано. Все животные находились на стандартном режиме и получали стандартную диету.

Сроки выведения животных из эксперимента составили 14е, 30е, 60е, 90е сутки путем передозировки наркозного препарата. Кожные покровы и прилежащие к трансплантату ткани отсепаровывались. Выпиливались костные блоки нижней челюсти в области интеграции образцов. Производилась их подготовка к дальнейшему исследованию.

### Гистологическое и лучевое исследования

Полученные блоки ткани фиксировались в 10%-ном нейтральном формалине с последующей декальцинацией в 8%-ном растворе муравьиной кислоты в течение пяти суток. Гистологические срезы толщиной 5 мкм окрашивались гематоксилином и эозином по методу Ван Гизона и по методу Маллори. Микропрепараты изучались с использованием поляризационного микроскопа MIKROS MC100, с увеличением x100.

Микрофотографирование производилось с использованием фотокамеры NIKON D3100.

Всем экспериментальным животным, на 14 сутки и 30 сутки, проводили рентгенологическое исследование. Все имплантаты на серии снимков, начиная с 14 суток, выглядели интегрированными в окружающие ткани

### Топографо-анатомическое исследование

Целью топографо-анатомического исследования было определение хирургической возможности использования предложенного материала для возмещения протяженных дефектов нижней челюсти в условиях клинической практики. Для этого, было проведено 20 топографо-анатомических исследования в области нижней челюсти на свежих, нефиксированных трупах.

Из 22 исследуемых трупов было 16 (72,7 %) мужчин и 6 (20 %) женщин. Возрастной состав пациентов от 20 до 64 лет.

Таблица 1. Характеристика клинических пациентов по возрасту и полу

Пол	Возрастные группы					Всего
	20-29 лет	30-39 лет	40-49 лет	50-59 лет	60-70 лет	
<i>мужчины</i>	3	5	2	4	2	16 (72,7%)
<i>женщины</i>	2	0	3	1	0	6 (27,3%)
<i>всего</i>	5 (22,7%)	5 (22,7%)	5 (22,7%)	5 (22,7%)	2 (9,2%)	22 (100%)

Причины смерти исследуемых тел, не были связаны с повреждением тканей челюстно-лицевой области и проводимые ранее патологоанатомические обследования не затрагивали челюстно-лицевую область.

В ходе топографо-анатомического исследования применялись такие методы, как:

1. Исследование топографической анатомии на предмет возможности закрытия сформированного протяженного дефекта нижней челюсти с возмещением протяженного дефекта нижней челюсти путем моделирование индивидуального имплантата по стандартизированному шаблону.

2. Исследование возможности в качестве пластического материала использовать кожно-мышечный лоскут с включением большой грудной мышцы и индивидуального имплантата.

3. Фотосъёмка.

Для изучения возможности применения в реконструктивных целях используемого материала, проводилась разработка оперативной методики.

В ходе исследования, трупный материал был разделен на 2 группы, по 10 в каждой.

1. Группа с формированием и установкой имплантата по стандартизированному (индивидуальному) образцу.

2. Группа с формированием методики забора и перемещения БГМ с размещенным в ней имплантате из ГАП 99г и ММА.

Методика первоначального доступа к челюстно-лицевой области для исследования была стандартной. Все доступы были максимально приближены к используемым в клинической практике.

### **Статистическая обработка данных**

Статистическая обработка данных произведена при помощи компьютерной программы STATISTICA 10 for Windows (StatSoft, США). Для исследованных количественных параметров вычисляли средние значения и



стандартные ошибки среднего. Нормальность распределения показателей в группах проверяли с использованием критерия Колмогорова–Смирнова. В тех случаях, когда распределение данных во всех случаях отличалось от нормального, для статистического анализа использовали ранговый дисперсионный анализ Краскала–Уоллеса, тесты Данна и Тьюки при уровне значимости  $p < 0,05$ .

## **РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ**

### **Результаты биомеханического исследования**

Результаты исследования мы оценивали по физическим характеристикам для каждой группы исследуемых образцов. По данным полученным в ходе исследования, было выявлено, что физическое моделирование образцов имплантатов №1 и №2 протекает технически проще, чем №3, что связано с отсутствием пластических свойств гранул ГАП 99г без связующего компонента. Введение большего процента ММА в состав композита позволяло добиться лучшей фиксации ГАП 99г в структуре композита, а также существенно повысить его заданные физические. Однако переизбыток ММА в структуре, приводил к гомогенности композита, и снижению его структурных свойств, приближенных к костной ткани. Результаты физического исследования по исследуемым образцам, были сведены в единую таблицу (Таблица 2.). Критерии оценки сравнения выставлялись как удовлетворительные - сохранение структуры (+) и не удовлетворительные – разрушение структуры (-).

Таблица 2. Сводные данные физического исследования образцов

	Композит (ГАП 99г\ММА)			Кость нижней челюсти		
	Группа №1 (30/70)	Группа №2 (50/50)	Группа №3 (70/30)	Группа А	Группа В	Группа С
<b>Прочность</b>	-	-	+	-	-	++
<b>Механическая обработка</b>	-	-	+	-	-	-
<b>Сжатие</b>	КЗ 49.0 кПа	КЗ 11.2 кПа	КЗ 10.0 кПа	КЗ 19.8 кПа	КЗ 22.2 кПа	КЗ 100 кПа
<b>Функция</b>	-	-	+	+	+	+

### Результаты гистологического исследования

Структурные изменения по типу неоостеогенеза особенно ярко были выражены в животных с имплантатом образца №3. Регенеративные изменения образца №1 были слабо выражены, так как количество пор в материале было минимальным. Изменения остановились на формировании соединительно-тканной капсулы, признаки васкуляризации интегрированной соединительной ткани в имплантат определялись незначительно. В образце №2, отмечались признаки васкуляризации соединительнотканного компонента по периферии имплантата, однако в центральной его части, данных признаков обнаружено не было. Замещение центральной части соединительной тканью не произошло. Стоит отметить, что в группе с физиологическим неоостеогенезом, без внедрения имплантата, после проведения остеосинтеза, отмечался физиологический процесс неоостеосинтеза. К 90 дню, отмечалась обильная васкуляризация костной мозоли, с формированием коллагеновых структур различной степени зрелости и с образованием соединительнотканых структур и костных балок. Результаты гистологического исследования были сведены в единую таблицу (Таблица 3).

Таблица 3. Сводные данные гистологического исследования образцов

	Композит (ГАП 99г\ММА)			Кость нижней челюсти
	Группа №1 (30/70)	Группа №2 (50/50)	Группа №3 (70/30)	Без инородного материала
<b>Количество</b>	10 (100%)	10 (100%)	10 (100%)	3 (100%)
<b>Васкуляризация</b>	2 (20%)	6 (60%)	10 (100%)	3 (100%)
<b>Формирование костных балок</b>	1 (10%)	4 (40%)	10 (100%)	3 (100%)
<b>Замещение структуры имплантата</b>	0 (0%)	4 (40%)	8 (80%)	3 (100%)

Для оценки результативности рассматривали васкуляризацию имплантата, формирование костных балок и соединительнотканых элементов и замещение структуры имплантата (его ГАП 99г составляющей). Сравнение было количественным в зависимости от наличия или отсутствия того или иного элемента анализа.

### **Результаты топографо-анатомического исследования**

В условиях топографо-анатомического исследования, проводимого в морге, были разработаны и усовершенствованы методики реконструктивно-пластических операций челюстно-лицевой области с применением кожно-мышечного трансплантата на сосудистой ножке с использованием разработанного композитного материала. Забор трансплантата и его размещение в реципиентной зоне производили по усовершенствованной нами методике, представленной в патенте. Для создания формы лоскута при его фиксации в область челюстно-лицевого дефекта проводилось погружение индивидуального имплантата из предложенного композита в его модификациях, а затем в его оптимальном соотношении в «карман»

трансплантата. Данный забор осуществляли в области большой грудной мышцы.

### **Результаты лучевого исследования**

В послеоперационном периоде лучевые методы исследования проводили на сроки 14 и 30 сутки после операции для контроля позиции индивидуального имплантата из композита, что позволяла контрастность последнего.

У всех экспериментальных животных в послеоперационном периоде отмечалось стабильное положение имплантата, без его смещения.

Сложность данного исследования заключалась в различии величины челюстей опытных животных, что не позволяет говорить о его полной стандартизации. Восприятие цветовой плотности в области замещенного дефекта на снимках исследования, в пределах проведенного эксперимента, по сравнению с фрагментом неизменной костной ткани, ближайшего к дефекту, позволил судить о происходящих процессах неоостеогенеза. Для этого мы условно выделили несколько точек отделов дефекта:

1. Костный край дефекта
2. Периферический край дефекта
3. Центральная зона дефекта

Для стандартизации, оптическая плотность неизменной кости принята за 100 % минерализации — это контрольная точка.

На основании полученных данных, (Таблица 4), можно сделать вывод, что центральная зона практически не изменяет цветовой плотности, за счет рентгеновской плотности самого имплантата. В периферическом и краевом отделах дефекта, остеоинтеграция зависит от состава имплантата. Все изменения соответствуют данным гистологического исследования по срокам.

Таблица 4. Сводные данные лучевого исследования образцов на 30е сутки.

	<b>Композит (ГАП 99г\ММА)</b>			<b>Кость нижней челюсти</b>
	Группа №1 (30/70)	Группа №2 (50/50)	Группа №3 (70/30)	Без инородного материала
<b>Количество</b>	10 (100%)	10 (100%)	10 (100%)	3 (100%)
<b>Костный край дефекта</b>	2 (20%)	5 (50%)	10 (100%)	3 (100%)
<b>Периферический край дефекта</b>	2 (20%)	7 (70%)	10 (100%)	3 (100%)
<b>Центральная зона дефекта</b>	10 (100%)	2 (20%)	8 (80%)	3 (100%)

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, вопрос разработки и внедрения универсального материала для устранения дефектов костных структур челюстно-лицевой области остается актуальным по сегодняшний день.

С целью приблизиться к решению данного вопроса мы и провели свою научную работу. Нами был разработан композиционный материал на основе гидроксиапатита и метилметакрилата. На основе сравнительного анализа, при изучении физических свойств материала, было выявлено, что наиболее приближенными к натуральной кости и оптимальными для применения в клинической практике являются образцы с соотношением ГАП 99г и ММА 70/30.

Далее мы провели исследование поведения разработанных композитов в условиях *in vivo*: было прооперировано 33 лабораторных крыс-самцов породы «Вистар» – в условиях наркоза создавали дефект в области нижней челюсти, который восстанавливали с предложенным ГАП 99г и ММА композитом. По

данным гистологического и рентгенологических исследований, было выявлено, что в условиях живого организма, предложенный нами композит демонстрировал стойкий остеоиндуктивный эффект.

Также, было проведено 42 топографо-анатомических исследования, с разработкой и модификацией метода оперативного лечения с применением различных лоскутов с вовлечением методик математического моделирования и быстрого прототипирования. По результатам наших исследований был получен патент на изобретение №2665147 от 28 августа 2018г. «Способ реконструкции нижней челюсти».

### **ВЫВОДЫ**

1. Разработан и изучены физические и механические свойства биокompозитного материала на основе ГАП 99г и ММА, и установлено, что наиболее оптимальным соотношением, проявляющим свойства, соответствующие характеристикам костной ткани, является соотношение 30\70% при размере частиц ГАП 99г 1 мм.

2. Были получены достоверные данные, что ГАП 99г и ММА в соотношении 30\70, проявляет свойства остеоиндукции и остеоиндукции на 30 сутки после имплантации материала.

3. Разработанный композитный материал на основе аддитивных технологий позволяет воспроизводить структуры лицевого скелета с восполнением его ортотопических характеристик и свойств с точностью 1-5 мкм.

4. Разработана оригинальная методика реконструктивно-пластической операции на основе аддитивных технологий с использованием биосовместимого композиционного материала, который позволяет восстанавливать тотальные и субтотальные дефекты нижней челюсти.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для точного воссоздания утраченных костных структур необходимо изготавливать индивидуальный имплантат из композита с применением аддитивных технологий.
2. При необходимости объемных резекций тканей челюстно-лицевой области необходимо проводить дооперационное планирование реконструктивного этапа с привлечением математического моделирования.
3. При проведении планирования по ортотопической реконструкции нижней челюсти, целесообразно использовать данные о различной плотности отделов нижней челюсти.
4. Для устранения дефектов костных структур нижней челюсти с протяженными дефектами костей, целесообразно применять композитные материалы на основе ГАП 99г и ММА в соотношении материала 30/70 по массе для восстановления мягких тканей как самостоятельно, так и используя трансплантат из большой грудной мышцы в клинике.

## СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Устранение дефектов челюстей с технологиями быстрого прототипирования. Гапонов М.Е., Решетов И.В. / **Анналы пластической, реконструктивной и эстетической хирургии**. 2017. № 1. С. 85.
2. **Патент на изобретение № 2665147**, Российская Федерация, А61В 17/00. Способ реконструкции нижней челюсти / Решетов И.В., Гапонов М.Е., Святославов Д.С., Рубан К.М.; заявитель и патентообладатель ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) – 2017117918, заявл. 24.05.2017, **опубл.28.08.2018**, Бюл. №25.
3. Роль аддитивных технологий в реконструктивно-пластической хирургии с применением композитных биоматериалов. Черобыло С.А., Гапонов М.Е. / Сборник: четвертый междисциплинарный научный форум с международным участием "новые материалы и перспективные технологии" Москва, 2018. С. 207-209.

4. Biocompatibility study of composite for facial skeletal reconstruction during an experiment. Reshetov I.V., **Gaponov M.E.**, Ruban K.M., Bogoslovsky S.A., Zesin Y.P., Izimov R.S., Kharkova N.V., Svyatoslavov D.C.; **EurAsian Journal of BioSciences**. 2018. Т. 12. № 2. С. 239-243. (Scopus, Q3)
5. Biomechanical characteristics of lower jaw reconstructive implants prototypes. Reshetov I.V., **Gaponov M.E.**, Zesin Y.P, Ruban K.M., Bogoslovsky S.A.; **PONTE International Journal of Sciences and Research**. 2018. Vol 74 I No. 1\SI I. С. 2-12. (Scopus, Q3)
6. Создание имплантатов методом адитивных технологий для реконструкции тканей головы и шеи. Решетов И.В., **Гапонов М.Е.**, Святославов Д.С., Богославский С.Г. / **Head and Neck Russian Journal**, 2018. №4. С. 48-57.

### **СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

ВМР- морфогенетический белок

ГАП – гидроксиапатит

ММА – метилметакрилат

сГАГ – сульфатированный глюкозаминогликан

ЧЛД – челюстно-лицевые дефекты

КФК – кальций-фосфатная керамика

нано-Гап – Нанокристаллический ГАП

МСКТ – мультиспиральная компьютерная томограмма

БГМ – большая грудная мышца