

# ПРИМЕНЕНИЕ КЛЕТОЧНЫХ БИОТЕХНОЛОГИЙ В ЛЕЧЕНИИ РЕЦЕССИИ ДЕСНЫ

УДК 611.311.2–007.41–08:602.9

С.П. Рубникович<sup>1</sup>, И.Д. Волоотовский<sup>2</sup>, Ю.Л. Денисова<sup>3</sup>,  
В.А. Андреева<sup>1</sup>, Г.Ю. Панасенкова<sup>1</sup>, Т.П. Новик<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Белорусская медицинская академия  
последипломного образования, Минск, Беларусь,

<sup>2</sup> Институт биофизики и клеточной  
инженерии НАН Беларуси Минск, Беларусь,

<sup>3</sup> Белорусский государственный медицинский  
университет, Минск, Беларусь

## РЕЗЮМЕ

**Целью исследования** Разработать и научно обосновать новый метод лечения пациентов с рецессией десны с использованием аутологичных мезенхимальных стволовых клеток жировой ткани. **Материалы и методы исследования.** Проведено комплексное лечение у 93 пациентов с анатомической рецессией десны в сочетании с зубочелюстными аномалиями в возрасте 20 – 34 лет. Пациентов распределили на 3 группы (1-я, 2-я и 3-я группы) в зависимости от примененного лечения. Всем пациентам проводили периодонтологическое лечение. В 2-й группе пациентам наряду с периодонтологическим лечением включили ортодонтическую аппаратуру, в 3-й группе использовали ортодонтическое лечение и применение клеточного трансплантата на основе смеси аутологичных мезенхимальных стволовых клеток и стерильного биопластического коллагенового материала «Коллост». **Результаты исследования.** Комплексная оценка состояния тканей периодонта трех групп показала, что среди получивших стандартный лечебный комплекс хорошее состояние тканей периодонта через 1–2 года после лечения отмечалось лишь у 16,7 % пациентов 1-й группы. Включение ортодонтического лечения позволило получить хорошие результаты у 25 % пациентов 2-й группы, что на 8% больше, чем в 1-й группе. В то же время хорошие результаты лечения выявлены у 94% пациентов 3-й группы, которым в комплекс лечебно-профилактических мероприятий включали периодонтологическое и ортодонтическое лечение с использованием аутологичных мезенхимальных стволовых клеток, что подтверждает необходимость применения мероприятий, направленных

# APPLICATION OF CELL BIOTECHNOLOGIES IN THE TREATMENT OF GUM RECESSION

UDC 611.311.2–007.41–08:602.9

S.P. Rubnikovich<sup>1</sup>, I.D. Volotovskiy<sup>2</sup>, Yu.L. Denisova<sup>3</sup>,  
V.A. Andreeva<sup>1</sup>, G.Yu. Panasenкова<sup>1</sup>, and T.P. Novik<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Belarusian Medical Academy of Postgraduate  
Education, Minsk, Belarus.

<sup>2</sup> Institute of Biophysics and Cell Engineering, National  
Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus.

<sup>3</sup> Belarusian State Medical University, Minsk,  
Belarus.

## SUMMARY

**The aim of the study** is to develop and scientifically justify a new method for treating patients with gingival recession using autologous mesenchymal stem cells of adipose tissue.

**Materials and methods.** A complex treatment was conducted in 93 patients with an anatomical recession of the gums in combination with dentoalveolar anomalies at the age of 20 to 34 years. Patients were divided into 3 groups (1st, 2nd and 3rd groups) depending on the treatment used. All patients underwent periodontological treatment. In the second group, patients included periodontological treatment including orthodontic equipment, in the third group, orthodontic treatment and the use of a cell transplant on the basis of a mixture of autologous mesenchymal stem cells and sterile bioplastic collagen material “Collost”.

**Results and discussion.** A comprehensive assessment of the periodontal tissue of the three groups showed that among the patients who received the standard treatment complex, a good condition of the periodontal tissues 1 to 2 years after treatment was noted only in 16.7% of the patients of the 1st group. Inclusion of orthodontic treatment made it possible to obtain good results in 25% of patients in the 2nd group, which is 8% more than in the 1st group. At the same time, good results of treatment were revealed in 94% of patients in group 3, who included periodontological and orthodontic treatment using autologous mesenchymal stem cells, which confirms the need for measures aimed at normalization position of teeth, dentition and bite with the use of small orthodontic long-acting forces, improving microcirculation of periodontal tissues and restoring the contour of the marginal gum.

на нормализацию положения зубов, зубных рядов и прикуса с использованием малых ортодонтических сил длительного воздействия, улучшение микроциркуляции тканей периодонта и восстановление контура маргинальной десны. **Заключение.** Включение в комплексное лечение пациентов с рецессией десны аутологичных мезенхимальных стволовых клеток сопровождается уменьшением распространенности (1,6 раза) и интенсивности рецессии десны (1,15 мм), а объем тканей увеличился в 2,6 раза, стимуляцией процессов микроциркуляции периодонта (по показателям капиллярного давления периодонта в 1,1 раза и интенсивности микроциркуляции периодонта в 3,1 раза), а также нормализацией положения зубов, зубных рядов и прикуса, что позволило получить хорошие отдаленные результаты у 94 % пациентов.

Ключевые слова: мезенхимальные стволовые клетки, рецессия десны, клеточные технологии.

Болезни периодонта (гингивит, периодонтит, рецессия десны и др.) представляют одну из наиболее актуальных проблем стоматологии, имеющих важное социальное значение, что обусловлено высокой распространённостью данного вида патологии среди населения, частотой возникновения у лиц молодого возраста, развитием тяжелых изменений в ротовой полости и организме в целом.

Среди стоматологических заболеваний, трудно поддающихся лечению является рецессия десны, которая представляет собой прогрессирующее смещение десны вдоль корня зуба. В настоящее время существуют различные методы лечения ее с использованием комплекса лечебных мероприятий, в том числе, современные клеточные технологии [4].

Рецессия десны является фактором риска для возникновения кариеса корня зуба, чувствительности дентина, приводит к нарушению эстетики улыбки. Знание причин и характера патологических процессов, факторов, способствующих развитию рецессии десны необходимо для проведения дифференциальной диагностики, рационального планирования лечебно-профилактических мероприятий [4, 5, 7].

Перспективным направлением современных научных исследований является применение аутологичных и аллогенных мезенхимальных стволовых клеток (МСК) для регенерации тканей периодонта, разработка новых методов восстановительной терапии и внедрение их в клиническую стоматологию, что позволит повысить эффективность лечения болезней периодонта и улучшить качество жизни пациентов [2, 7, 8, 10].

**Conclusions.** Inclusion of autologous mesenchymal stem cells in the complex treatment of patients with gingival recession is accompanied by a 1.6-fold decrease in the prevalence and gum recession (1.15 mm), and tissue volume increased 2.6-fold, stimulation of periodontal microcirculation processes (in terms of capillary the periodontal pressure was 1.1 times and the intensity of periodontal microcirculation was 3.1 times), as well as the normalization of the position of teeth, dentition and occlusion, which allowed to obtain good long-term results in 94% of patients.

**Key words:** mesenchymal stem cells, gum recession, cellular technology.

Periodontal diseases (gingivitis, *periodontitis*, gum recession, etc.) is an urgent dental problem that has social significance, since this pathology is widely prevalent in the population, occurs very often among young people, and results in serious changes in the mouth cavity and the body in general.

Gum recession is a serious dental condition that is difficult to treat, representing a progressive shift of the gum along then tooth root. Currently, it can be treated by different treatment methods and cure, including modern cell technologies [4].

Gum recession may lead to tooth root caries, dentin hypersensitivity, and disfiguring smile aesthetics. Knowing the causes and nature of pathological processes and factors leading to gum recession helps in differential diagnosis and rational planning of prevention and treatment [4, 5, 7].

The use of autologous and allogeneic mesenchymal stem cells (MSCs) for regeneration of periodontal tissues represents an advanced line of modern research. Development of new method of restorative therapy and their application in clinical dentistry will help improve the efficacy of *periodontium treatment and the quality of life of the patients* [2, 7, 8, 10].

Thus, evidence-based clinical tests and research in the use of mesenchymal stem cells in dentistry in order to activate the processes of restoration of periodontal tissues will make it possible to improve the efficacy of treatment of patients who have gum recession [1, 6, 3, 9].

### The aim of the study

The aim was to develop and scientifically justify a new method for treating patients with gingival recession using autologous mesenchymal stem cells of adipose tissue.

### Materials and methods

A complex treatment was conducted in 93 patients with an anatomical recession of the gums in combination with dentoalveolar anomalies at the age of 20 to 34 years. The patients were divided into

Таким образом, проведения аргументированных клиническо-экспериментальных исследований по применению в стоматологии мезенхимальных стволовых клеток, направленных на активацию процессов восстановления в тканях периодонта позволят повысить эффективность лечения пациентов с рецессией десны [1, 6, 3, 9].

### Цель исследования

Разработать и научно обосновать новый метод лечения пациентов с рецессией десны с использованием аутологичных мезенхимальных стволовых клеток жировой ткани.

### Материал и методы исследования

Проведено комплексное лечение у 93 пациентов с анатомической рецессией десны в сочетании с зубочелюстными аномалиями в возрасте 20 – 34 лет. Пациентов распределили на 3 группы (1-я, 2-я и 3-я группы) в зависимости от примененного лечения. Всем пациентам проводили периодонтологическое лечение. В 2-й группе пациентам наряду с периодонтологическим лечением включили ортодонтические мероприятия, в 3-й группе использовали ортодонтическое лечение и применение клеточного трансплантата на основе смеси аутологичных мезенхимальных стволовых клеток и стерильного биопластического коллагенового материала «Коллост». Состав групп был однотипен по степени тяжести поражения периодонта, возрасту и полу пациентов.

Всем пациентам до проведения комплексного лечения, на этапах и после его окончания осуществляли оценку клинических данных на основании опроса пациента, клинического осмотра и изучения комплекса объективных показателей, включающих определение: капиллярного давления (КДП, Ю.Л.Денисова, 2012); интенсивности микроциркуляции периодонта на основе лазерно-оптической диагностики при применении цифровой спекл-фотографии (ЛОДцсф, С.П.Рубникович, 2011) (ИМП); потерю зубодесневого прикрепления (Loss Of Attachment, Glaving, Loe, 1967), гигиенический индекс (ОHI-S, Green J. C., Vermillion J.R., 1964), рецессии десны (IR, S.Stahl, A.Morris, 1955), чувствительности периодонта (ИЧП, Л.Н. Дедова, 2003); электроодонтометрия зубов (ЭОД, Б.Т. Мороз с соавт., 1989).

Подготовительный этап плана лечения пациентов с рецессией десны включает гигиенические мероприятия (мотивацию к соблюдению гигиены рта, обучение правилам гигиенического ухода за ротовой полостью, профессиональную гигиену, контроль прироста зубного налета), а также устранение пунктов ретенции зубного налета, местное лекарственное лечение, направленное на устранение воспалительного процесса.

Рекомендации по гигиеническому уходу за ротовой полостью для пациентов с рецессией десны включали стандартный метод чистки с

3 groups (1<sup>st</sup>, 2<sup>nd</sup> and 3<sup>rd</sup> groups) depending on the treatment used. All patients underwent periodontological treatment. In the second group, patients received periodontological treatment including orthodontic equipment; in the third group, orthodontic treatment and cell transplant based of a mixture of autologous mesenchymal stem cells and sterile bioplastic collagen material “Collost” were used. The groups were uniform as regards the *periodontium injury and the patient age and sex*.

Before the beginning of comprehensive treatment as well as throughout and on completion of treatment, clinical data of all patients were evaluated by asking questions to the patients, making clinical examinations and analyzing objective indicators, including: capillary pressure (capillary pressure of periodontium, Yu. L. Denisova, 2012); intensity of periodontal microcirculation by laser optical diagnosis applying digital speckle photography (LODdsp, S. P. Rubnikovich, 2011) (periodontium microcirculation index, PMI); loss of gingival attachment (Loss of Attachment, Glavind & Løe, 1967), oral hygiene index (OHI-S, J. C. Green, J. R. Vermillion, 1964), index of gum recession (IR, S. Stahl and A. Morris, 1955), *periodontium sensitivity index* (PSI, L. N. Dedova, 2003); and electroodontometry (EOD, B. T. Moroz et al., 1989).

The preparation for treatment of patients with gum recession includes hygienic measures (motivating for mouth cavity hygiene, teaching mouth cavity hygiene and how to monitor dental plaque), as well as eliminating dental plaque retention points, and topical medication to eliminate inflammation.

Recommendations on the mouth cavity hygiene for patients with gum recession included standard cleaning method and modified Stillman’s technique that allows cleaning the neck of the teeth, minimizing gingival edge injury and stimulating blood circulation. Recommendations on auxiliary hygienic techniques to patients with gum recession for cleaning concave tooth root areas, including the use of interdental brushes and mono toothbrushes.

Before clinical testing of the proposed method of treatment applying cell technologies, the ethics commission approved this method of treatment using cell transplant for clinical treatment of patients with periodontal diseases in conformity with the Declaration of Helsinki of the World Medical Association, and the patients gave their voluntary informed consent for adipose tissue sampling as specified.

Following orthodontic treatment, patients of the 3<sup>rd</sup> group were injected a mixture of autologous mesenchymal stem cells. Before adipose tissue sampling, the following laboratory tests were made: clinical blood test (for haemoglobin, red blood cells, white cell count, platelets, ESR; biochemical blood test (AST, ALT, urea, creatinine, total protein, total bilirubin); blood glucose (by rapid test); coagulogram; HIV ELISA test; HBsAg; and RW (rapid test).

модифицированным методом Stillman, позволяющим очищать шеечные участки зубов, минимально травмируя десневой край и стимулируя кровообращение в нем. В качестве вспомогательных гигиенических средств для очищения вогнутых поверхностей корня зуба пациентам с рецессией десны следует рекомендовать межзубные ершики и однопучковые зубные щетки.

Перед проведением клинической апробации предложенного метода лечения с использованием клеточных технологий было получено одобрение комиссии по этике о внедрении метода лечения рецессии десны с использованием клеточного трансплантата в клиническую практику лечения пациентов с болезнями пародонта в соответствии с Хельсинской декларацией Всемирной Медицинской Ассоциации, а также получено добровольное информированное согласие пациента на операцию по забору жировой ткани по установленной форме.

Пациентам 3-й группы после окончания ортодонтического лечения проводили инъекции смеси аутологичных мезенхимальных стволовых клеток. Перед операцией по забору жировой ткани выполнены следующие лабораторные исследования: общий анализ крови (гемоглобин, эритроциты, лейкоцитарная формула, тромбоциты, СОЭ); биохимический анализ крови (АсАТ, АлАТ, мочевины, креатинин, общий белок, билирубин общий); глюкоза крови (экспресс-метод); коагулограмма; ВИЧ (ИФА); HBsAg; RW (экспресс).

За 14 дней до лечения пациентам 3-й группы проводился аллергический тест — проба путем внутрикожной инъекции 0,1 мл коллагенового геля 7% в область предплечья и считалась отрицательной при отсутствии в месте введения отека, гиперемии и зуда. Под местной анестезией проводился забор жировой ткани у пациента путем липосакции в объеме до 10 мл.

Перед выполнением процедуры инъекций трансплантата на основе смеси аутологичных мезенхимальных стволовых клеток из жировой ткани в составе биомедицинского клеточного продукта (БМКП) и коллагенового геля 7% в ткани десны с пациентами проводился инструктаж по гигиене полости рта, орошение (полоскание) полости рта 0,05% раствором хлоргексидина биглюконата.

Необходимое количество аутологичных мезенхимальных стволовых клеток из жировой ткани в составе БМКП рассчитывали исходя из того, что в область рецессии десны у одного зуба используется 1,0 млн. клеток и для каждого пациента рассчитывали

Пациенты 3-й группы были сделаны тест на аллергию за 14 дней до лечения путем инъекции 0,1 мл 7% коллагенового геля интракутанеально в предплечье; тест считался отрицательным, если не было отека, покраснения или зуда в области инъекции. Жировая ткань была взята путем липосакции, до 10 мл, применяя местную анестезию.

Перед инъекцией трансплантата на основе смеси аутологичных мезенхимальных стволовых клеток из жировой ткани в качестве биомедицинского клеточного продукта (БМКП) и 7% коллагенового геля в десневую ткань, пациентам было дано указание о гигиене полости рта, как прополоскать полость рта 0,05% раствором хлоргексидина диглюконата.

Требуемое количество аутологичных мезенхимальных стволовых клеток из жировой ткани в качестве БМКП рассчитывали на основании предположения, что для рецессии десны одного зуба необходимо 1,0 млн. клеток, и количество рассчитывали для каждого пациента, умножив количество зубов с рецессией десны на 1.000.000. Каждый 0,1 мл БМКП содержал 1,0 млн. клеток (рис. 1).

Смесь БМКП на основе культивированных аутологичных мезенхимальных стволовых клеток из жировой ткани с 7% коллагеновым гелем была подготовлена перед инъекцией. Культура мезенхимальных стволовых клеток из жировой ткани в фосфатно-буферном физиологическом растворе была смешана со стерильным коллагеновым гелем в соотношении 1:1. Этот гель был предварительно нагрет в водяной бане или термостате до 36-37 °С, но не выше 42 °С (чтобы избежать коагуляции белка). Смесь 0,2 мл для инъекции содержала 1,0 млн. мезенхимальных стволовых клеток из жировой ткани.

Смесь была взята из стерильной пробирки в стерильный инсулиновый шприц с одноразовой иглой. Четыре точки инъекции были определены в области рецессии десны каждого зуба, на равном расстоянии 2-3 мм (рис. 2).

Точки инъекции были десневые сосочки и десневая слизистая оболочка на 2 мм ниже линии прикрепления. Игла была помещена перпендикулярно оси зуба и еще глубже в десневую ткань на 2 мм. Смесь, 0,2 мл, была равномерно распределена в 4 инъекции вокруг одного зуба (0,05 мл на точку).

Та же БМКП смесь с 7% коллагеновым гелем была повторно введена через 2 недели после первой инъекции (рис. 3).

После инъекции полость рта была прополоскана 0,05% раствором хлоргексидина диглюконата. Рекомендация по гигиене полости рта — не использовать высокоабразивные средства для гигиены полости рта в течение 10 дней.



Рис. 1. Выделенные аутологичные мезенхимальные стволовые клетки жировой ткани

Fig. 1. Isolated autologous mesenchymal stem cells of adipose tissue

путем умножения количества зубов с рецессией десны на 1.000.000. В 0,1 мл БМКП содержался 1,0 млн. клеток (рис. 1).

Далее **приготовленные смеси БМКП на основе культивированных аутологических мезенхимальных стволовых клеток жировой ткани с коллагеновым гелем 7% проводилось непосредственно перед инъекциями.** Культуру мезенхимальных стволовых клеток жировой ткани в фосфатно-солевом буфере **смешивали в стерильной пробирке с 7% коллагеновым гелем в соотношении 1:1.** Предварительно гель разогревали до температуры 36–37°C на водяной бане или термостате, но не выше 42°C (во избежание коагуляция белка). В 0,2 мл смеси для инъекций содержались 1,0 млн. мезенхимальных стволовых клеток жировой ткани.

Смесь из стерильной пробирки набирали в стерильный инсулиновый шприц со съемной иглой. В области рецессии десны у одного зуба на равных расстояниях — 2–3 мм определяли 4 точки инъекций (рис. 2).

Точками инъекция являлись междесневые соочки и слизистая оболочка десны на 2 мм ниже линии прикрепления. Иглу располагали перпендикулярно оси зуба и продвигали в ткани десны на 2 мм. Смесь **общим объемом 0,2 мл распределяли равными долями на 4 инъекции в области одного зуба (объем в 1 точке инъекции — 0,05 мл).**

Повторное введение смеси **БМКП на основе культивированных аутологических мезенхимальных стволовых клеток жировой ткани с коллагеновым гелем 7% проводилось через 2 недели после первой инъекции (рис. 3).**

После выполнения инъекций пациенту проводили орошение (полоскание) полости рта 0,05% раствором хлоргексидина биглюконата. Рекомендации по уходу за ротовой полостью заключались в исключении использования средств гигиены с высокой абразивностью в течение 10 дней.



**Рис. 2.** Схема введения смеси биомедицинского клеточного продукта на основе культивированных мезенхимальных стволовых клеток жировой ткани с коллагеновым гелем 7% в области рецессии десны

**Fig. 2.** Points of injection of the mixture of biomedical cellular product based on the cultivated mesenchymal stem cells of adipose tissue with a 7% collagen gel in the area of gum recession.



**Рис. 3.** Техника проведения инъекций в ткани десны

**Fig. 3.** Making injections in gingival tissue

## Results and discussion

The clinical condition of patients from the three groups (1<sup>st</sup>, 2<sup>nd</sup> and 3<sup>rd</sup> groups) was identical before treatment. All patients were asked whether they had the feeling of pain caused by temperature or chemical factors. Examination of the mouth cavity of patients who had gum recession revealed the exposure of tooth neck from the vestibular surface. Parameters of objective tests, characterizing gum inflammation, testified to their good condition. However, the gum recession index was low ( $12.4 \pm 1.39\%$  in the first group;  $212.1 \pm 0.93\%$  in the second group; and  $12.92 \pm 1.32\%$  in the third group), and the gum recession intensity varied from  $1.5 \pm 0.19$  mm to  $1.73 \pm 0.22$  mm. The indicators of microcirculation in the periodontal tissues showed reduced capillary pressure and periodontal microcirculation intensity

( $p < 0.001$ ). Analysis of electrical odontometry proved that they were 1.8-fold higher ( $p < 0.001$ ).

The use of periodontological treatment alone for the patients of the 1<sup>st</sup> group results in temporary improvement of the microcirculation processes (in terms of capillary pressure and microcirculation intensity,  $p < 0.001$ ) only in 16.7 % of the patients. The condition of periodontal tissues of patients in terms of gum recession prevalence and intensity deteriorated during two years, as a rule: the recession index was  $15.79 \pm 1.78$  % and the recession intensity was  $1.88 \pm 0.22$  mm. also, the IR increased by a factor of 1.3 ( $p < 0.05$ ), and the intensity by 23% ( $p > 0.05$ ) in 1-2 years. The periodontium sensitivity index decreased 1.3-fold ( $p < 0.001$ ). Intensified pathological process in the periodontal tissues (in terms of gum recession prevalence) and enhanced feeling of pain (in terms of PSI,  $p < 0.001$ ) were identified in all patients. The microcirculation indicators were correspondent to unsatisfactory condition of periodontium.

Clinical observations of patients from the 2<sup>nd</sup> group who had gum recession combined with dentoalveolar anomalies, periodontological and orthodontic treatment demonstrated a beneficial im-

## Результаты исследования и их обсуждение

Клиническое состояние до лечения пациентов трех групп (1-й, 2-й, 3-й) было сходным. У всех пациентов определяли наличие жалоб на болевые ощущения в зубах при контакте с температурными и химическими раздражителями. При осмотре ротовой полости при рецессии десны отмечали обнажение шеек зубов с вестибулярной поверхности. Параметры объективных тестов, характеризующие воспаление десны, свидетельствовали о хорошем состоянии. **Однако индекс рецессии соответствовал легкой степени тяжести** (1-я группа —  $12,4 \pm 1,39$  %; 2-я группа —  $12,1 \pm 0,93$  %; 3-я группа —  $12,92 \pm 1,32$  %), а **интенсивность рецессии** варьировали в пределах  $1,5 \pm 0,19$  мм —  $1,73 \pm 0,22$  мм. Показатели микроциркуляции в тканях периодонта указывали на снижение капиллярного давления и интенсивности микроциркуляции периодонта ( $p < 0,001$ ). При анализе показателей электроодонтометрии выявлено достоверное их увеличение в 1,8 раза ( $p < 0,001$ ).

Применение только периодонтологического лечения у пациентов 1-й группы ведет к временному улучшению процессов микроциркуляции (по показателям капиллярного давления и интенсивности микроциркуляции,  $p < 0,001$ ) только у 16,7 % пациентов. В течение двух лет наблюдали тенденцию к ухудшению состояния тканей периодонта пациентов по показателям распространенности и интенсивности рецессии десны: индекс рецессии составил  $15,79 \pm 1,78$  % и интенсивность рецессии —  $1,88 \pm 0,22$  мм. При этом в срок 1 — 2 года IR увеличился в 1,3 раза ( $p < 0,05$ ), а интенсивность на 23 % ( $p > 0,05$ ). Индекс чувствительности периодонта ухудшился в 1,3 раза ( $p < 0,001$ ). У всех пациентов наблюдали прогрессирование патологического процесса в тканях периодонта (**по показателям распространенности рецессии десны**), усиление болевых ощущений (по ИЧП,  $p < 0,001$ ). Показатели микроциркуляции соответствовали **неудовлетворительному** состоянию периодонта.

Согласно результатам клинических наблюдений, за пациентами 2-й группы с рецессией десны **в сочетании с зубочелюстными аномалиями**, применение периодонтологического и ортодонтического лечения благоприятно влияет на состояние тканей периодонта и микроциркуляцию десны по сравнению с 1-й группой. Динамическое наблюдение пациентов этой группы через 1–2 года показало, что при хорошем состоянии тканей периодонта (ОHI-S —  $0,52 \pm 0,02$ ,  $p > 0,05$ ; GI —  $0,43 \pm 0,03$ ,  $p < 0,001$ ; IPMA —  $6,02 \pm 0,6$  %,  $p > 0,05$ ; ГЗДБ —  $0,65 \pm 0,04$ ,  $p > 0,05$ ), распространенность и интенсивность рецессии несколько увеличилась. Так, индекс рецессии составил  $14,21 \pm 1,4$  %, а интенсивность рецессии —  $1,78 \pm 0,22$  мм. **При этом в срок 1 — 2 года IR**

пact on the condition of periodontal tissues and gum microcirculation compared to the 1<sup>st</sup> group. Dynamic observation of patients from this group in 1-2 years demonstrated that despite a good condition of the periodontal tissues (OHI-S was  $0.52 \pm 0.02$ ,  $p > 0.05$ ; GI  $0.43 \pm 0.03$ ,  $p < 0.001$ ; IPMA  $6.02 \pm 0.6$  %,  $p > 0.05$ ; PROBING DEPTH OF SULCUS  $0.65 \pm 0.04$ ,  $p > 0.05$ ) the prevalence and intensity of gum recession increased to some extent. Thus, the recession index was  $14.21 \pm 1.4$ %, and the recession intensity  $1.78 \pm 0.22$  mm. After 1-2 years, the IR increased only 1.1-fold ( $p > 0.05$ ), and the intensity 1.2-fold ( $p > 0.05$ ). The periodontium sensitivity index improved in comparison to the same index before treatment (PSI was  $2.87 \pm 0.18$ ,  $p < 0.01$ ). The use of the above treatment measures improves the microcirculation processes only after 1-2 years (in terms of microcirculation intensity,  $p < 0.001$ ) and reduces the periodontium sensitivity in the short- and long-term periods of observation (in terms of PSI,  $p < 0.001$ ; EOD,  $p < 0.01$ ), preventing further migration of the gum edge (in terms of IR and the recession intensity,  $p > 0.05$ ).

However, disturbed microcirculation of periodontal tissues persisted during the whole period of follow-up and its condition was unsatisfactory. The gingival edge condition did not improve in the majority of patients of the 2<sup>nd</sup> group. Clinical and microcirculation disturbance in the periodontal tissues was identified after application of periodontological and orthodontic treatment.

The orthodontic treatment in the third group included the application of small long-acting orthodontic forces and injection of autologous mesenchymal stem cells in the 3<sup>rd</sup> group, and comparison with the 2<sup>nd</sup> group after 1-2 years of dynamic follow-up demonstrated that the periodontal tissues were in good condition compared to their condition before treatment (OHI-S was  $0.44 \pm 0.02$ ; GI  $0.45 \pm 0.02$ ,  $p < 0.001$ ; IPMA  $4.09 \pm 0.42$  %; PROBING DEPTH OF SULCUS  $0.58 \pm 0.03$ ; PI  $0.06 \pm 0.01$ ; IR  $8.90 \pm 0.73$ ,  $p < 0.05$ ), the prevalence and intensity of gum recession decreased. The gingival edge contour improved by the recession index, making  $8.9 \pm 0.73$  %, or 1.5-fold less than before treatment ( $p < 0.05$ ). The recession intensity decreased to  $0.73 \pm 0.2$  mm, or 1 mm less than before treatment, on the average ( $p < 0.002$ ). The periodontium sensitivity index increased 2.7-fold ( $p < 0.001$ ), compared to the same index before treatment of gum recession (by 0.7 mm,  $p < 0.001$ ), and periodontium microcirculation processes improved (capillary pressure of periodontium by a factor of 1.1,  $p < 0.001$ , PMI by a factor of 3.1,  $p < 0.001$ ) (Figs. 4 and 5).

Analysis of the applied treatment demonstrated that that this set of cure resulted in stable outcomes in the patients of the 3<sup>rd</sup> group, i.e., a reliable reduction of capillary pressure in periodontium by 5.2% (Wilcoxon Matched Pairs Test,  $p$ -level = 0.0342) in comparison to the same indicator before treatment (fig. 6).

незначительно увеличился в 1,1 раза ( $p>0,05$ ), а интенсивность в 1,2 раза ( $p>0,05$ ). Улучшился индекс чувствительности периодонта по сравнению с показателем до лечения (ИЧП —  $2,87 \pm 0,18$ ,  $p<0,01$ ). Использование вышеназванных лечебных мероприятий достоверно улучшает процессы микроциркуляции только в срок 1 — 2 года (по показателям интенсивности микроциркуляции,  $p<0,001$ ) и снижает чувствительность периодонта в ближайшие и отдаленные сроки наблюдения (по показателям ИЧП,  $p<0,001$ ; ЭОМ,  $p<0,01$ ), препятствуя усилению миграции десневого края (по показателям IR и интенсивности рецессии,  $p>0,05$ ).

Однако нарушения микроциркуляции в тканях периодонта сохранялись у них в течение всего периода наблюдения и соответствовали неудовлетворительному состоянию. У большинства пациентов 2-й группы отсутствовало улучшение состояния десневого края. На фоне применения периодонтологического и ортодонтического лечения выявляли клинические и микроциркуляторные нарушения в тканях периодонта.

В 3-й группе включение в комплекс лечебно-профилактических мероприятий ортодонтического лечения с применением малых ортодонтических сил длительного воздействия и инъекции аутологичных мезенхимальных стволовых клеток по сравнению с 2-й группой через 1 — 2 года динамического наблюдения установлено, что по сравнению со значением показателей до лечения наблюдали хорошее состояние тканей периодонта (ОНИ-S —  $0,44 \pm 0,02$ ; GI —  $0,45 \pm 0,02$ ,  $p<0,001$ ; IPMA —  $4,09 \pm 0,42$  %; ГЗДБ —  $0,58 \pm 0,03$ ; PI —  $0,06 \pm 0,01$ ; IR —  $8,90 \pm 0,73$ ,  $p<0,05$ ), распространенность и интенсивность рецессии уменьшились. Контур десневого края по индексу рецессии улучшился и составил  $8,9 \pm 0,73$  %, что в 1,5 раза

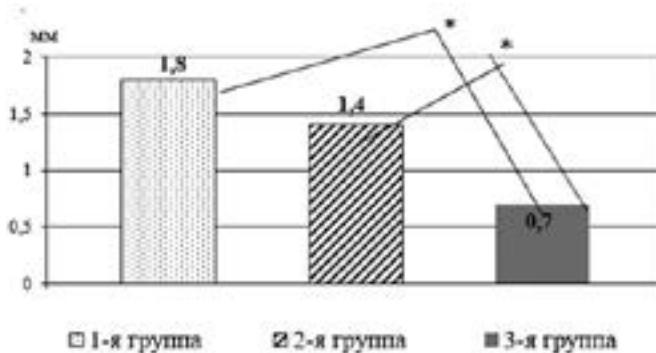
Comprehensive assessment of periodontal tissues in three groups showed that the condition of periodontal tissues 1-2 years after treatment was good only in 16.7% of the patients from the 1<sup>st</sup> group. The inclusion of orthodontic treatment gave good outcomes for 25% of the patients of the 2<sup>nd</sup> group, which was 8% higher than in the 1<sup>st</sup> group. However, good treatment outcomes were found in 94% of the patients of the 3<sup>rd</sup> group, who treatment and preventive measures included periodontological and orthodontic treatment using autologous mesenchymal stem cells (Fig. 7), confirming the need to apply measures in order to normalize the position of teeth, dentition and occlusion, applying small long-acting orthodontic forces, improve of periodontal tissue microcirculation and restore the marginal gum contour.

Thus, the inclusion of autologous mesenchymal stem cells into comprehensive treatment of patients with gum recession and dentoalveolar anomalies gives a positive effect on the periodontal tissues condition. It facilitated stable recovery of good periodontal tissues, improved the condition of the gingival edge, and the position of teeth, dentition and occlusion, thus giving good long-term treatment outcomes for 904% of the patients, justifying the use of the developed method of dental care in this category of patients.

### Conclusions

A new method of treatment was developed for patients with gum recession combined with dentoalveolar anomalies. This method was tested in clinical conditions and proved to have better treatment efficacy compared to the known methods of treatment applying autologous mesenchymal stem cells.

Inclusion of autologous mesenchymal stem cells into comprehensive treatment of patients with gingival recession resulted in decreased prevalence (by a factor of 1.6) and intensity of gum recession (1.15 mm), increased tissue volume by a factor of 2.6, better stimulation

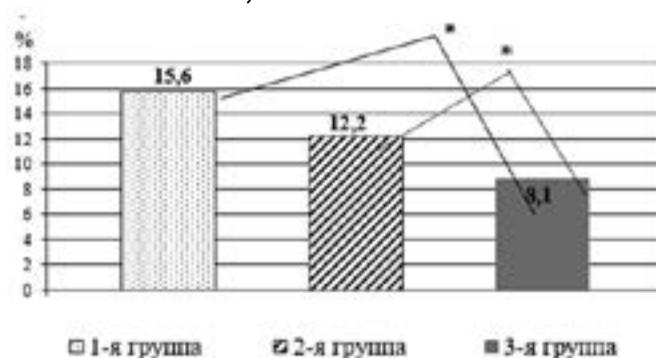


Примечание — \* Различия статистически значимы ( $p<0,001$ ).

Рис. 4. Показатели интенсивности рецессии десны у пациентов трех групп через 1 — 2 года после лечения

Note. \*Statistically significant differences ( $p<0,001$ ).

Fig. 4. Indices of gum recession intensity for the patients of three groups, 1-2 years after treatment.



Примечание — \* Различия статистически значимы ( $p<0,001$ ).

Рис. 5. Показатели распространенности рецессии десны (IR) у пациентов трех групп через 1 — 2 года после лечения

Note. \*Statistically significant differences ( $p<0,001$ ).

Fig. 5. Indices of gum recession intensity for the patients of three groups, 1-2 years after treatment.

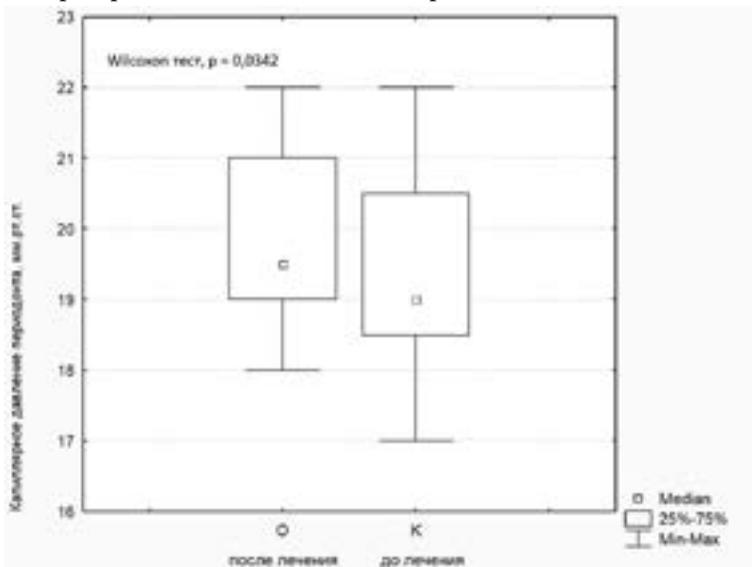
меньше, чем до лечения ( $p < 0,05$ ). **Интенсивность рецессии снизилась до  $0,73 \pm 0,2$  мм, что** в среднем на 1 мм меньше, чем до лечения ( $p < 0,002$ ). Индекс чувствительности периодонта улучшился в 2,7 раза ( $p < 0,001$ ) **по сравнению с показателем до лечения**. Кроме уменьшения распространенности (1,5 раза,  $p < 0,001$ ) и интенсивности рецессии десны (на 0,7 мм,  $p < 0,001$ ), также улучшаются процессы микроциркуляции периодонта (КДП в 1,1 раза,  $p < 0,001$ , ИМП в 3,1 раза,  $p < 0,001$ ) (рис. 4, 5).

При анализе применяемого лечения установлено, что данный комплекс лечебных мер у пациентов 3-й группы позволил добиться стабильных результатов по достоверному снижению капиллярного давления периодонта на 5,2% (Wilcoxon Matched Pairs Test,  $p$ -level = 0,0342) по сравнению со значением до лечения (рис. 6).

Комплексная оценка состояния тканей периодонта трех групп показала, что среди получивших стандартный лечебный комплекс хорошее состояние тканей периодонта через 1–2 года после лечения отмечалось лишь у 16,7 % пациентов 1-й группы. Включение ортодонтического лечения позволило получить хорошие результаты у 25 % пациентов 2-й группы, что на 8% больше, чем в 1-й группе. В то же время хорошие результаты лечения выявлены у 94% пациентов 3-й группы, которым в комплекс лечебно-профилактических мероприятий включали пародонтологическое и ортодонтическое лечение с использованием аутологичных мезенхимальных стволовых клеток (рис. 7), что подтверждает необходимость применения мероприятий, направленных на нормализацию положения зубов, зубных рядов и прикуса с использованием малых ортодонтических сил длительного воздействия, улучшение микроциркуляции тканей периодонта и восстановление контура маргинальной десны.

Таким образом, включение аутологичных мезенхимальных стволовых клеток в комплексное лечение пациентов с рецессией десны **в сочетании с зубочелюстными аномалиями положительно** влияет на состояние тканей периодонта. Оно способствовало стойкому восстановлению нормального состояния тканей периодонта, улучшало состояния десневого края, положение

of periodontal microcirculation processes (the capillary pressure of periodontium by a factor of 1.1 and periodontal microcirculation intensity by a factor of 3,1), as well as normalized the position of teeth, dentition and occlusion, which gave good long-term outcomes for 94% of the patients.



**Рис. 6.** Среднее значение снижения капиллярного давления периодонта при рецессии десны после лечения с применением мезенхимальных стволовых клеток

**Fig. 6.** The mean value of capillary pressure decrease in periodontium in patients with gum recession after treatment using mesenchymal stem cells.

(Vertical line shows capillary pressure in periodontium, in Hg mm; horizontal line shows: O after treatment; K before treatment)



**Рис. 7.** Отдаленные результаты лечения (1–2 года) пациентов с рецессией десны

**Fig. 7.** Long-term results of treatment (after 1–2 years) for patients with gum recession.

зубов, зубных рядов и прикуса, что и позволило получить у 94% пациентов хорошие результаты лечения в отдаленные сроки наблюдения, что является основанием для использования разработанного метода в стоматологии у данной категории пациентов.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Для пациентов с рецессией десны в сочетании с зубочелюстными аномалиями разработан и клинически обоснован новый метод лечения, превосходящий по своей терапевтической эффективности общеизвестные методы лечения с использованием аутологичных мезенхимальных стволовых клеток.

Включение в комплексное лечение пациентов с рецессией десны аутологичных мезенхимальных стволовых клеток сопровождается уменьшением распространенности (1,6 раза) и интенсивности рецессии десны (1,15 мм), а объем тканей увеличился в 2,6 раза, стимуляцией процессов микроциркуляции пародонта (по показателям капиллярного давления пародонта в 1,1 раза и интенсивности микроциркуляции пародонта в 3,1 раза), а также нормализацией положения зубов, зубных рядов и прикуса, что позволило получить хорошие отдаленные результаты у 94 % пациентов.

## Bibliografie / Bibliography:

1. Алексеева, И.С. Клинико-экспериментальное обоснование использования комбинированного клеточного трансплантата на основе мультипотентных мезенхимных стромальных клеток жировой ткани у пациентов с выраженным дефицитом костной ткани челюстей / И.С. Алексеева, А.В. Волков, А.А. Кулаков, Д.В. Гольдштейн // Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. — 2012. — №1. — С. 97–105.
2. Алямовский, В.В. Использование стволовых клеток крови плода крысы при воспалительно-деструктивных процессах в тканях пародонта / В.В. Алямовский, Л.А. Шестакова, Е.И. Ярыгин, П.А. Шмидт, Л.И. Лазаренко // Институт стоматологии. — 2014. — № 1 (62). — С. 103–105.
3. Бухарова, Т.Б. Тканеинженерная конструкция на основе мультипотентных стромальных клеток жировой ткани и материала «Остеоматрикс» для регенерации костной ткани / Т.Б. Бухарова, И.В. Арутюнян, С.А. Шустров, И.С. Алексеева, И.А.Федюнина, Л.В.Логовская, А.В. Волков, А.А. Ржанинова, А.С. Григорьян, А.А. Кулаков, Д.В. Гольдштейн // Клеточные технологии в биологии и медицине. — 2011. — №3. — С. 167–170.
4. Дедова, Л.Н. Распространенность болезней пародонта, кариеса корня зуба, чувствительности дентина и зубочелюстных деформаций в Республике Беларусь по результатам обследования населения в возрастных группах 35–44, 45–54 и 55–64 года / Л.Н. Дедова, Ю.Л. Денисова, О.В. Кандрукевич, А.С. Соломевич, Н.И. Росеник // Стоматолог. Минск. — 2016. — № 1 (20). — С. 6–53.
5. Денисова, Ю. Л. Экспериментальное обоснование применения вакуум-лазеротерапии в комплексном лечении пациентов с болезнями пародонта в сочетании с зубочелюстными аномалиями и деформациями / Ю.Л. Денисова, Т.Э. Владимирская // Военная медицина. — 2013. — № 1 (26). — С. 103–107.
6. Манашев, Г.Г. Перспективы использования стволовых клеток в терапии заболеваний тканей пародонта / Г.Г. Манашев, Л.И. Лазаренко, Е.И. Ярыгин, Э.В. Мутаев, В.С. Бондарь // Сибирское медицинское обозрение. — 2012. — № 4 (76). — С. 3–6.
7. Мусиенко, А.И. Комплексный подход к планированию лечения заболеваний пародонта фактором роста / А.И. Мусиенко, С.И. Мусиенко, Д.В. Кушнир, А.А. Мусиенко // Стоматология Казахстана. — 2014. — №3(4). — С. 67–68.
8. Перова, М.Д. Характеристика степени замещения пародонтальных дефектов разной топографии после аутотрансплантации васкуляризованной клеточной фракции липоспирата / М.Д. Перова, Т.В. Гайворонская, В.Б. Карпюк, А.В. Тропина // Кубанский научный медицинский вестник. — 2013. — С.142–148.
9. Рубникович, С.П. Костные трансплантаты и заместители для устранения дефектов и аугментации челюстных костей в имплантологии и периодонтологии / С.П. Рубникович, И.С. Хомич // Стоматолог. Минск — 2014. — № 1 (12). — С. 77–86.
10. Рубникович, С.П. Метод моделирования экспериментального пародонтита у животных / С.П. Рубникович, Т.Э. Владимирская, И.А. Швед, Н.Н. Вязкина // Медицинский журнал. — 2011. — № 1 (35). — С. 97 — 101.