

DOI: <https://doi.org/10.17816/dent217214>

Влияние мягких тканей, выстилающих дефект кости челюсти, на репаративный остеогенез при дентоальвеолярных поражениях

О.В. Слесарев, Д.В. Мальчикова, Ю.Р. Юнусова, О.В. Кулакова, И.Ф. Нефёдова, В.Г. Беланов

Самарский государственный медицинский университет, Самара, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Лечение пациентов с костными дефектами челюстей требует устранения дефекта, восстановления зубного ряда и долгосрочной поддержки функционального состояния зубочелюстной системы. Однако дентоальвеолярные поражения снижают репаративные возможности костной ткани челюстей. Поэтому при разработке способов оптимизации репаративного остеогенеза важной задачей является определение характера влияния мягких тканей на репаративный остеогенез дефекта кости челюстей.

Цель — изучить влияние мягких тканей, выстилающих дефект кости челюсти, на репаративный остеогенез.

Материал и методы. В исследование были включены 98 человек с приобретёнными сочетанными костными дефектами челюстей. Протокол лечения включал 2 этапа. На этапе диагностики и планирования устранения костных дефектов челюстей проводили прогностический расчёт необходимого объёма гранулированного костнопластического материала. На хирургическом этапе одновременно проводили операции дентальной имплантации и направленной костной регенерации. Для изучения тканей, заполняющих дефект кости челюстей, осуществляли забор материала во время операции дентальной имплантации и после хирургического этапа по истечении срока остеоинтеграции дентальных имплантатов на этапе установки формирователя десны. Полученные образцы отправляли на гистологическое исследование, где их подготавливали по стандартной схеме, препараты окрашивали гематоксилином и эозином, а также пикрофуксином по Ван Гизону.

Результаты. При микроскопическом исследовании гистологических срезов, полученных из области костных дефектов челюстей, отмечали пролиферацию многослойного плоского неороговевающего эпителия с наплывом и массивным врастанием эпителия в область дефекта кости. Продвижение эпителия в подлежащую кость приводило к атрофии и деструкции кости по всей площади дефекта, увеличению объёма дефекта и формированию полостей, заполненных неоформленной соединительной тканью с мощными пучками коллагеновых волокон и выраженной инфильтрацией между ними. В результате морфологического исследования фрагмента костной ткани обнаружено, что поверхность материала окружена балками новообразованной костной ткани. Основные участки пролиферативной активности остеобластов обнаруживались на гранулах материала, на которых напластовалась новообразованная костная ткань.

Заключение. Морфология тканей, заполняющих область костного дефекта, позволяет судить о снижении источников камбиальных элементов кости. Лечение костных дефектов челюстей требует удаления мягких тканей, выстилающих костный дефект, с последующим проведением операции направленной костной регенерации с использованием гранулированного остеокондуктивного материала и резорбируемой коллагеновой мембраны.

Ключевые слова: костный дефект челюсти; гранулированный остеокондуктивный костнопластический материал; факторы роста кости; направленная костная регенерация; оптимизация репаративного остеогенеза; дентоальвеолярные поражения.

Как цитировать:

Слесарев О.В., Мальчикова Д.В., Юнусова Ю.Р., Кулакова О.В., Нефёдова И.Ф., Беланов В.Г. Влияние мягких тканей, выстилающих дефект кости челюсти, на репаративный остеогенез при дентоальвеолярных поражениях // Российский стоматологический журнал. 2023. Т.27, № 2. С. 111–119.

DOI: <https://doi.org/10.17816/dent217214>

Рукопись получена: 10.02.2023

Рукопись одобрена: 09.03.2023

Опубликована: 11.05.2023

DOI: <https://doi.org/10.17816/dent217214>

Influence of soft tissue on the reparative abilities of the jaw bone tissue in patients with dentoalveolar lesions

Oleg V. Slesarev, Darya V. Malchikova, Yuliya R. Yunusova, Olesia V. Kulakova, Irina F. Nefedova, Vyacheslav G. Belanov

Samara State Medical University, Samara, Russian Federation

ABSTRACT

BACKGROUND: Treating patients with a jaw bone defect requires eliminating the defect, restoring dentition, and providing long-term support for the functional state of the dental system. However, dental damage reduces the reparative capabilities of the jaw bone tissue. Therefore, when developing ways to repair such defects, the proportion of soft tissue in the bone defect must be determined.

AIM: To study the effect of soft-tissue elements on the reparative abilities of jaw bone tissue.

MATERIALS AND METHODS: This study included 98 people with acquired combined jaw bone defects. The material was taken during a surgical intervention to study the tissue environment and the characteristics of the transformation of the tissues surrounding the defect. The samples were sent for histological examination.

RESULTS: Microscopic examination of the histological sections obtained from the area of the jaw bone defects revealed the proliferation of a multilayer flat non-corneating epithelium with “creeping” and massive ingrowth of the epithelium into the area of the bone defect. The epithelium had advanced into the underlying bone, which led to atrophy and destruction of the bone over the entire area of the defect, increasing the volume of the defect. An epithelial-connective tissue complex lined the bone surface of the defect, replacing the periosteum.

CONCLUSIONS: The morphology of the tissues surrounding the area of a bone defect suggests a decrease in cambial bone elements. Treating jaws with bone defects requires eliminating the soft tissue that fills the bone defect, followed by guided bone regeneration using a granular osteoconductive graft and a resorbable collagen membrane.

Keywords: bone defect of the jaw; granular osteoconductive bone-plastic material; bone growth factors; directed bone regeneration; optimization of reparative osteogenesis; dentoalveolar lesions.

To cite this article:

Slesarev OV, Malchikova DV, Yunusova YuR, Kulakova OV, Nefedova IF, Belanov VG. Influence of soft tissue on the reparative abilities of the jaw bone tissue in patients with dentoalveolar lesions. *Russian Journal of Dentistry*. 2023;27(2):111–119. DOI: <https://doi.org/10.17816/dent217214>

ОБОСНОВАНИЕ

Важные задачи лечения пациентов с костными дефектами челюстей (КДЧ) — устранение дефекта, восстановление зубного ряда и долгосрочная поддержка функционального состояния зубочелюстной системы. Альвеолярные отростки/части челюстей являются опорной структурой зубов. Костная ткань альвеолярных отростков/частей челюстей находится в состоянии постоянного ремоделирования ввиду позиционной адаптации зубов в ответ на биомеханические воздействия, возникающие в результате формирования пищевого комка [1]. Морфологическая структура кости челюстей отличается от таковой у скелетных костей и костей мозгового отдела черепа. Эти различия формируются в эмбриогенезе и реализуются в онтогенезе [2]. Уникальная способность костной ткани — перманентное физиологическое ремоделирование на всех этапах онтогенеза, в том числе в условиях репаративного остеогенеза [3]. Ответная реакция костной ткани на патологические воздействия характеризуется фазностью происходящих процессов. Первая фаза определяется как морфолаксис — перестройка путём реорганизации. Вторая фаза ближе по механизму развития к эпиморфозу — за счёт камбиальных свойств специализированной ткани, дифференцировки и адаптивных изменений. Известно, что репаративный остеогенез может двигаться по двум путям: интрамембранозной или эндохондральной оксификации [4].

Дентоальвеолярные поражения изменяют репаративные возможности костной ткани челюстей [5]. В области поражений снижается объём костной массы, сопровождающийся формированием костных дефектов различных форм. Наиболее распространённой формой являются сочетанные костные дефекты, которые в 9% случаев осложняются фенестрациями и дегисценциями кортикальной кости [6]. Сочетанные костные дефекты формируются во фронтальном отделе челюстей в результате длительного течения одонтогенного процесса, а также несвоевременного обращения пациентов за помощью с целью сохранения фронтальной группы зубов в лунках. Одонтогенные поражения костной ткани челюстей инициируют частичную или полную потерю кортикальной кости с одномоментной деструкцией надкостницы и потерей остеогенитивных свойств [7, 8].

Для устранения КДЧ были внедрены различные методы, такие как расщепление гребня, трансплантация аутологичной кости, альвеолярный distractionный остеогенез, направленная костная регенерация (НКР) с применением аутогенной кости или её аллогенных, ксеногенных или аллопластических аналогов, которые оказывают многостороннее влияние на репаративный остеогенез [9, 10].

Биологическое окружение костного дефекта существенно влияет на динамику развития патологического процесса в кости и перспективы репаративного остеогенеза [11]. Таким образом, для обоснования выбора способа устранения

КДЧ необходимы знания о характере влияния мягких тканей (эпителиально-соединительнотканые тяжи, грануляционная ткань, кистоподобные образования), выстилающих КДЧ, на репаративный остеогенез. Полученные данные позволят повысить эффективность лечения и снизить вероятность возникновения послеоперационных осложнений.

Цель — изучить влияние мягких тканей, выстилающих дефект кости челюсти, на репаративный остеогенез.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование проведено в соответствии с Хельсинской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта». План исследования одобрен комитетом по биоэтике (разрешение Комитета по биоэтике при СамГМУ из протокола от 29 сентября 2021 г. № 235). Все участники исследования подписали информированное согласие на реализацию протокола лечения.

Костные дефекты челюстей были классифицированы нами по этиологии на врождённые (4%) и приобретённые (96%); топографо-анатомически — на вертикальные (33%), горизонтальные (27%), сочетанные (31%), фенестрацию и дегисценцию кортикальной кости (9%).

В исследование были включены 98 человек (62 женщины и 36 мужчин). Критерий включения — пациенты с приобретёнными сочетанными КДЧ. Критерии исключения — КДЧ, образовавшиеся в результате злокачественного новообразования, и несогласие пациентов с протоколом лечения.

Протокол лечения включал два этапа:

- диагностики и планирования устранения КДЧ;
- хирургический.

На этапе диагностики и планирования в разработанной нами программе для прогностического расчёта необходимого объёма гранулированного костнопластического материала при устранении дефектов кости определяли топографию, структуру, требуемый объём гранулированного остеокондуктивного костнопластического материала для устранения КДЧ. Изображения получали на аппарате конусно-лучевой компьютерной томографии Vatech PaX-i 3D (Корея), рентгеновская трубка Toshiba D-052SB, со следующими параметрами: 90 пиковых киловольт, 10 пиковых миллиамперов, размер пикселя 100 мкм, 5,9×230,4 мм активной области датчика, частота 200 кадров в секунду [12].

На хирургическом этапе проводилась непосредственная дентальная имплантация и устранение КДЧ методом НКР с использованием гранулированного остеокондуктивного костнопластического материала и резорбируемой коллагеновой мембраны.

Для изучения тканевого окружения и характеристики трансформации тканей, выстилающих дефект, проводили забор материала в два этапа:

- во время операции дентальной имплантации удаляли из очага деструкции кости нежизнеспособные

ткани, полученный операционный материал отправляли на гистологическое исследование;

- по истечении срока остеоинтеграции дентальных имплантатов раскрывали заглушки имплантатов. В момент раскрытия заглушек удаляли излишки костной ткани, расположенные над заглушками. Полученный фрагмент костной ткани отправляли на гистологическое исследование.

Полученные образцы помещали в 10% раствор параформальдегида на фосфатном буфере с pH 7,2–7,4, после чего промывали в проточной воде 30 мин. Далее биоптаты помещали в гистопроцессор замкнутого цикла Tissue-Tek VIP 5 Jr «Биовитрум», где проводили обезживание в изопропиловом спирте при температуре 40 °C (8 циклов по 1 ч), в ксилоле при температуре 50 °C (1 цикл, 50 мин) и насыщали парафином «Гистомикс» при температуре 58 °C (4 цикла по 45 мин). После проводки и заливки в парафин материала изготавливали серийные срезы толщиной 2–3 мкм с помощью санного микротомы «MICROM-НМ-450», которые окрашивали гематоксилином и эозином («Биовитрум», Россия), а также пикрофуксином по Ван Гизону. После окраски препараты заключали в монтирующую среду и высушивали в течение 7–14 дней при комнатной температуре. Фотодокументирование проводили на микроскопе Nikon ECLIPSE E200, фоторедактирование — в программе Picasa 3.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При микроскопическом исследовании гистологических срезов, полученных из области костного дефекта, было выявлено, что в мягкотканной строме мягкотканного окружения, заполняющего костный дефект, имеется выраженная инфильтрация из лимфоцитов, моноцитов, плазмочитов с примесью единичных фибробластов и эозинофилов. Определяются многочисленные тонкостенные кровеносные сосуды. Визуализируются многослойный плоский неороговевающий эпителий и расположенные под ним участки соединительной ткани. Эпителий сильно утолщён, наблюдаются явления гиперплазии эпителиальных клеток базального и шиповатого слоёв. Эпителий распространяется в подлежащую соединительную ткань без нарушения целостности базальной мембраны, увеличивается выраженность сосочков соединительной ткани. Соединительнотканые сосочки становятся более выраженными. Прослеживаются явления акантоза — утолщение эпителия слизистых оболочек с удлинением межсосочковых отростков. Признаки метаплазии эпителия отсутствуют. В трети полей зрения в эпителии отмечается межцеллюлярный отёк — расхождение клеток, в основном шиповатого слоя. В промежутках между клетками становятся хорошо заметны «шипики» клеток в местах их соединения при помощи десмосом (рис. 1). На некоторых участках отмечается незначительная лейкоцитарная инфильтрация эпителия.

Отмечается пролиферация эпителия с наплывом и вращением эпителия в область дефекта кости (рис. 2). Массивное вращение эпителия подавляет продукцию факторов роста кости, нарушаются молекулярно-клеточные механизмы и межтканевые взаимодействия. Эпителиально-соединительнотканый комплекс выстилает костную поверхность дефекта замещая надкостницу. Это приводит к блокированию репаративного остеогенеза в области костного дефекта.

Под эпителием и в местах, не покрытых эпителием, визуализируются обширные участки грануляционной ткани с выраженными признаками продуктивного воспаления со склерозом и гиалинозом соединительнотканых волокон. Преобладают участки рыхлой соединительной ткани с выраженной полиморфноклеточной инфильтрацией. В отдельных участках отмечается замещение жировой ткани. Среди клеток преобладают лимфоциты и макрофаги (лимфоцитарно-гистиоцитарная инфильтрация), фибробласты. В некоторых полях зрения — нейтрофилы, эозинофилы, плазмочиты, моноциты.

Под участками с сильной инфильтрацией и между ними визуализируется неоформленная соединительная ткань с мощными пучками коллагеновых волокон. В рыхлой соединительной ткани присутствуют явления ангиогенеза — многочисленные новообразованные мелкие тонкостенные сосуды микроциркуляторного русла (рис. 3).

Костная ткань в области костного дефекта представлена костными балками, на периферии которых отмечаются дезорганизация и неоднородность костного матрикса с признаками резорбции, многие лакуны запустевшие, остеообласты не наблюдаются (рис. 4).

В результате исследования мы не обнаружили в тканях, заполняющих дефект кости, достаточного объёма камбиальных элементов, наблюдали отсутствие надкостницы в области дефекта кости челюсти. Низкая активность нативных остеоиндуктивных факторов вызывает в области костного дефекта остеогенную недостаточность, которая ограничивает естественный процесс репаративного остеогенеза, что не обеспечивает полное гисто- и органотипическое восстановление кости [13]. Таким образом, такие КДЧ требуют индукции репаративного остеогенеза [14].

В результате морфологического исследования фрагмента костной ткани, полученного при раскрытии заглушки имплантата, на микропрепарате на границе гранулированного ксеногенного костнопластического материала и в соединительной ткани визуализировали явления остеогенеза (рис. 5).

В соединительнотканной строме наблюдается новообразованная ретикулофиброзная костная ткань с одновременной резорбцией костнопластического материала. Остеобласты с поверхности костных балок распространялись на остеопластический материал. Образование первичных остеогенных островков в соединительной ткани регенераторного типа, очаги естественной биодеградации трансплантата (рис. 6).

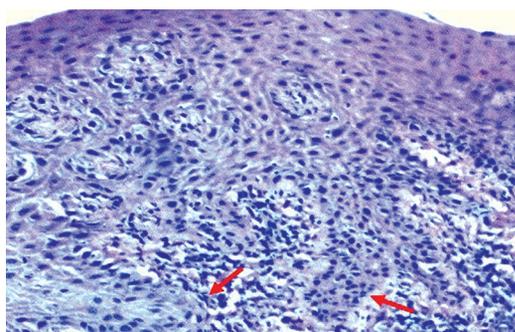


Рис. 1. Мягкотканый фрагмент из области костного дефекта. Пласты многослойного плоского эпителия. Вростание эпителия в подлежащую ткань. Стрелками указана базальная мембрана эпителия без нарушения её целостности. Окраска гематоксилин-эозин, $\times 150$.

Fig. 1. A soft-tissue fragment from the area of a bone defect. Layers of multilayer flat epithelium. Ingrowth of the epithelium into the underlying tissue. Arrows indicate the basement membrane of the epithelium. Hematoxylin-eosin stain, $\times 150$.

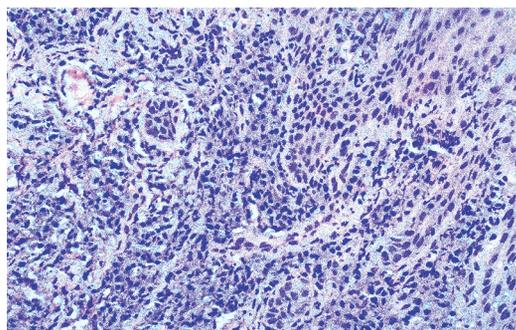


Рис. 2. Мягкотканый фрагмент из области костного дефекта. Вростание эпителия в подлежащую ткань. Окраска гематоксилин-эозин, $\times 200$.

Fig. 2. A soft-tissue fragment from the area of the bone defect. Ingrowth of the epithelium into the underlying tissue. Hematoxylin-eosin stain, $\times 200$.

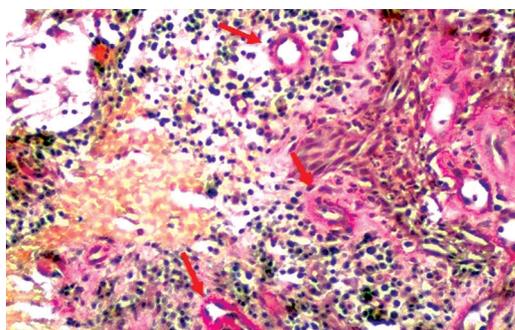


Рис. 3. Мягкотканый фрагмент из области костного дефекта. Фрагмент грануляционной ткани. Явления ангиогенеза. Стрелками указаны наличие многочисленных мелких тонкостенных сосудов микроциркуляторного русла. Окраска по Ван-Гизон. $\times 200$.

Fig. 3. Soft-tissue fragment from the bone defect area. A fragment of granulation tissue. Angiogenesis. Arrows indicate the presence of numerous small thin-walled vessels in the microcirculatory bed. Van Gieson stain, $\times 200$.

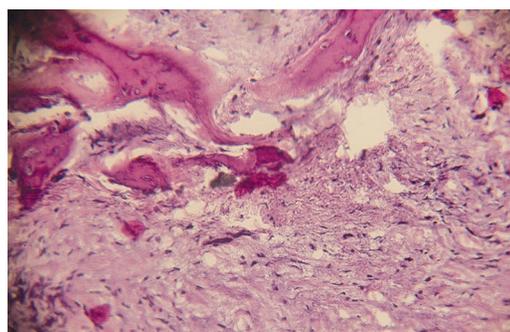


Рис. 4. Фрагмент костной ткани из области костного дефекта. Окраска гематоксилин-эозин. $\times 200$.

Fig. 4. A fragment of bone tissue from the area of the bone defect. Hematoxylin-eosin, stain $\times 200$.

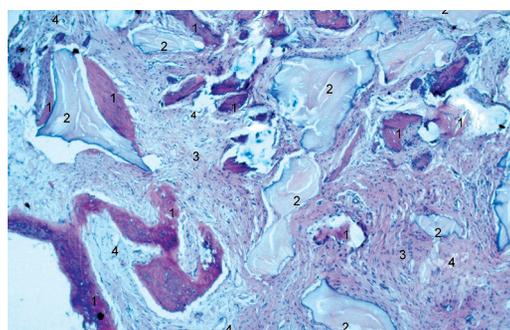


Рис. 5. Фрагмент костного регенерата через 120 дней после трансплантации. 1 — новообразованная костная ткань, 2 — костнопластический материал, 3 — грубоволокнистая соединительная ткань, 4 — сосуды. Окраска гематоксилин-эозин. $\times 60$.

Fig. 5. Fragment of bone regenerated 120 days after transplantation. 1-newly formed bone tissue, 2-bone graft, 3-coarse-fibrous connective tissue, 4-vessels. Hematoxylin-eosin stain, $\times 60$.

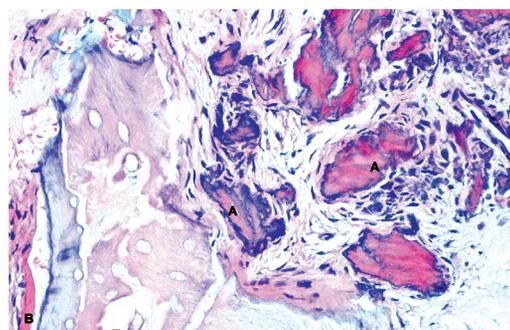


Рис. 6. Фрагмент новообразованной костной ткани через 120 дней после трансплантации. Образование первичных остеогенных островков в соединительной ткани (А), очаги биодegradации костнопластического материала (Б), фокусы остеогенеза (В). Окраска гематоксилин-эозин. $\times 150$.

Fig. 6. Fragment of newly formed bone tissue 120 days after transplantation. Primary osteogenic islets form in connective tissue (A), graft biodegradation foci (B), osteogenesis foci (C). Hematoxylin-eosin stain, $\times 150$.

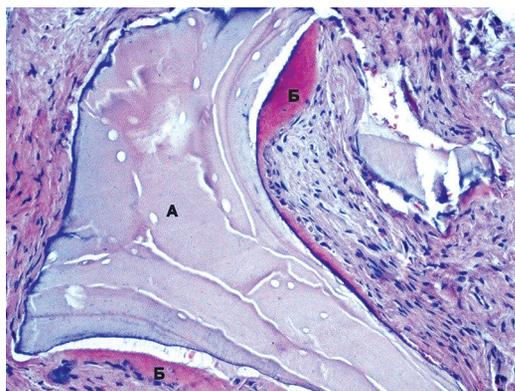


Рис. 7. Фрагмент новообразованной костной ткани через 120 дней после трансплантации. Образование остеоида (Б) в соединительнотканной строме на границе с костно-пластическим материалом (А). Окраска гематоксилин-эозин. $\times 150$.

Fig. 7. Fragment of newly formed bone tissue 120 days after transplantation. Osteoid formation (B) in the connective tissue stroma at the border with the bone graft (A). Hematoxylin-eosin stain, $\times 150$.

На поверхности трансплантированного гранулированного костнопластического материала определяли остеобласты. В соединительнотканной строме на границе с костнопластическим материалом отмечается образование остеоида (рис. 7).

Большая часть поверхности материала окружена балками новообразованной костной ткани с активными остеобластами на поверхности, отложениями остеоида. Костные балки были представлены как ретикулофиброзной, так и пластинчатой костной тканью. Новообразованная костная ткань, располагающаяся на остеопластическом материале, плотно контактировала с костной тканью и остеоидом. Основные участки пролиферативной активности остеобластов обнаруживались на гранулах костнопластического материала. Гранулы костнопластического материала на своей поверхности имели многоядерные клетки, напоминающие остеокласты.

На конусно-лицевой компьютерной томограмме, сделанной через 4 мес. после имплантации, были видны биотрансформация материала и появление костных балок. Объем костного регенерата находился в границах планируемой реставрации, параболическая форма костной поверхности была сохранена.

ОБСУЖДЕНИЕ

Как известно, морфология костной ткани альвеолярных отростков/частей челюстей, а также покрывающие её надкостница и слизистая оболочка взаимосвязаны [15]. Трёхмерная стабильная основа кости с надкостницей участвует в процессах физиологического ремоделирования [16]. Внутренний остеогенный (камбиальный) слой надкостницы содержит скелетогенные клетки (пре-osteoblastы, остеобласты, мезенхимальные стволовые

клетки, в том числе покоящиеся клетки дифференцируются в остеопрогениторные клетки), участвующие в репаративной регенерации [17]. В результате исследования нам не удалось выявить в тканях, выстилающих дефект кости, достаточного объёма камбиальных элементов, способных инициировать и направлять репаративный остеогенез до полного восстановления анатомической формы кости [18]. Снижение репаративного потенциала кости в области дефекта обусловлено длительно текущим одонтогенным процессом, приводящим к деструкции надкостницы и кости. Подавление роста надкостницы по всей площади дефекта является основным патологическим фактором, нарушающим репаративный остеогенез по механизму реституции, т.е. полного восстановления анатомо-морфологических элементов кости [19].

Продвижение эпителиально-соединительнотканного комплекса в подлежащую кость приводит к деструкции кости по всей площади дефекта, увеличению объёма дефекта и формированию полостей, заполненных неоформленной соединительной тканью с мощными пучками коллагеновых волокон и выраженной инфильтрацией между ними. Следовательно, для устранения КДЧ требуется использование костнопластических материалов в сочетании с изолирующими мембранами, препятствующими продвижению эпителия и соединительной ткани вглубь биоинженерной конструкции [20]. Оптимизация репаративного остеогенеза КДЧ включает два этапа:

- этап механической и химической подготовки костного дефекта с целью нейтрализации влияния тканей, заполняющих костный дефект, на биоинженерную конструкцию в послеоперационном периоде;
- операция НКР с использованием гранулированного остеокондуктивного костнопластического материала и резорбируемой коллагеновой мембраны.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Снижение репаративного потенциала кости в области дефекта обусловлено патологическим воздействием эпителиально-соединительнотканного комплекса, возникшим вследствие дентоальвеолярных поражений и приводящим к деструкции надкостницы и подлежащей кости. Эпителиально-соединительнотканый комплекс вытесняет и замещает надкостницу на всей площади дефекта кости. Это является основным патологическим фактором, нарушающим репаративный остеогенез по механизму реституции, т.е. полного восстановления анатомо-морфологических элементов кости. Морфология тканей, заполняющих область костного дефекта, позволяет судить о снижении источников камбиальных элементов кости, факторов роста кости. Количество камбиальных периферических элементов недостаточно для репаративного остеогенеза. Следовательно, лечение КДЧ требует удаления мягких тканей, заполняющих костный дефект, с последующим проведением операции НКР

с использованием гранулированного остеокондуктивного материала и резорбируемой коллагеновой мембраны, максимально исключают возможность миграции эпителия и соединительной ткани вглубь биоинженерной конструкции.

ДОПОЛНИТЕЛЬНО

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования и подготовке публикации.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных

с проведенным исследованием и публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи.

ADDITIONAL INFO

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Authors' contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Tan W.L., Wong T.L., Wong M.C., Lang N.P. A systematic review of post-extraction alveolar hard and soft tissue dimensional changes in humans // *Clin Oral Implants Res.* 2012. Vol. 23, Suppl. 5. P. S1–S21. doi: 10.1111/j.1600-0501.2011.02375.x
2. Murphy M.P., Irizarry D., Lopez M., et al. The Role of Skeletal Stem Cells in the Reconstruction of Bone Defects // *J Craniofac Surg.* 2017. Vol. 28, N 5. P.1136–1141. doi: 10.1097/SCS.0000000000003893
3. Salhotra A., Shah H.N., Levi B., Longaker M.T. Mechanisms of bone development and repair // *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2020. Vol. 21, N 11. P. 696–711. doi: 10.1038/s41580-020-00279-w
4. Jiang S.Y., Shu R., Xie Y.F., Zhang S.Y. Age-related changes in biological characteristics of human alveolar osteoblasts // *Cell Prolif.* 2010. Vol. 43, N 5. P. 464–470. doi: 10.1111/j.1365-2184.2010.00696.x
5. Elsalanty M.E., Genecov D.G. Bone Grafts in Craniofacial Surgery // *Craniofacial Trauma Reconstr.* 2009. Vol. 2, N 3. P. 125–134. doi: 10.1055/s-0029-1215875
6. Slesarev O.V., Malchikova D.V., Bayricov I.M. Guided bone regeneration biologically transformed multicomponent graft [интернет]. *Journal of Dental Research.* [дата обращения: 17.05.2023]. Доступ по ссылке: <https://iadr.abstractarchives.com/abstract/21iags-3575687/guided-bone-regeneration-biologically-transformed-multicomponent-graft>.
7. Hathaway-Schrader J.D., Novince C.M. Maintaining homeostatic control of periodontal bone tissue // *Periodontol* 2000. 2021. Vol. 86, N 1. P. 157–187. doi: 10.1111/prd.12368
8. Jafri Z., Sultan N., Ahmad N., Daing A. An infrequent clinical case of mucosal fenestration: Treated with an interdisciplinary approach and regenerative therapy // *J Indian Soc Periodontol.* 2019. Vol. 23, N 2. P. 168–171. doi: 10.4103/jisp.jisp_325_18
9. Anikumar R., Koduganti R.R., Harika T.S.L., Rajaram H. Ridge Augmentation Is a Prerequisite for Successful Implant Placement: A Literature Review // *Cureus.* 2022/ Vol. 14, N 1. P. e20872. doi: 10.7759/cureus.20872
10. Zhao R., Yang R., Cooper P.R., et al. Bone Grafts and Substitutes in Dentistry: A Review of Current Trends and Developments // *Molecules.* 2021. Vol. 26, N 10. P. 3007. doi: 10.3390/molecules26103007
11. Maia F.R., Bastos A.R., Oliveira J.M., Corrello V.M., Reis R.L. Recent approaches towards bone tissue engineering // *Bone.* 2022. Vol. 154. P. 116256. doi: 10.1016/j.bone.2021.116256
12. Свидетельство о регистрации программы для ЭВМ № 2021666327/ 12.10.2021. Рузанов Н.В., Слесарев О.В., Болотов М.А., Мальчикова Д.В. Программа для прогностического расчёта необходимого объёма гранулированного костно-пластического материала при устранении дефектов кости.
13. Alias M.A., Buenzli P.R. Osteoblasts infill irregular pores under curvature and porosity controls: a hypothesis-testing analysis of cell behaviours // *Biomech Model Mechanobiol.* 2018. Vol. 17. N 5. P. 1357–1371. doi: 10.1007/s10237-018-1031-x
14. Патент РФ на изобретение № 2766978 C1/ 16.03.2022. Слесарев О.В., Колсанов А.В., Байриков И.М., Мальчикова Д.В., Тюмина О.В., Волчков С.Е., Овчинников П.А., Постников М.А., Хайкин М.Б. Многокомпонентный остеогенный трансплантат для хирургического устранения врождённых и приобретённых дефектов кости челюстей. Режим доступа: https://yandex.ru/patents/doc/RU2766978C1_20220316
15. Khoury F., Hanser T., Mandibular bone block harvesting from the retromolar region: A 10-year prospective clinical study // *Int J Oral Maxillofac Implant.* 2015. Vol. 30. P. 688–697. doi: 10.11607/jomi.4117
16. Khoury F., Dolieux R. The Bone Core Technique for the Augmentation of Limited Bony Defects: Five-Year Prospective Study with a New Minimally Invasive Technique // *Int J Periodontics Restor Dent.* 2018. Vol 38. P.199–207. doi: 10.11607/prd.3467
17. Scarano A., Lorusso F., Ravera L., Mortellaro C., Piattelli A. Bone Regeneration in Iliac Crestal Defects: An Experimental Study on Sheep // *Biomed Res Int.* 2016. Vol. 2016. P. 4086870. doi: 10.1155/2016/4086870
18. Патент РФ на изобретение № 2758570 C1/29.10.2021. Слесарев О.В., Байриков И.М., Мальчикова Д.В., Платонов В.И., Иорданишвили А.К., Музыкин М.И., Грибкова О.В., Комарова М.В. Способ дегазации гранулированного остеокондуктивного костнопластического материала. Режим доступа: <https://patent.ru/patent/RU2758570C1>
19. Brouwers J.E., van der Vorm L.N., Buis S., et al. Implant stability in patients treated with platelet-rich fibrin and bovine bone substitute for alveolar ridge preservation is associated with peripheral blood cells and coagulation factors // *Clin Exp Dent Res.* 2020. Vol. 6, N 2. P. 236–243. doi: 10.1002/cre2.263
20. Tsang K.Y., Tang H.C., Chan D., Cheah K.S. Hypertrophic chondrocytes can become osteoblasts and osteocytes in endochondral bone formation // *Proc Natl Acad Sci USA.* 2014. Vol. 111. P. 12097–12102.

REFERENCES

1. Tan WL, Wong TL, Wong MC, Lang NP. A systematic review of post-extraction alveolar hard and soft tissue dimensional changes in humans. *Clin Oral Implants Res*. 2012;23 Suppl. 5:S1–21. doi: 10.1111/j.1600-0501.2011.02375.x
2. Murphy MP, Irizarry D, Lopez M, et al. The Role of Skeletal Stem Cells in the Reconstruction of Bone Defects. *J Craniofac Surg*. 2017;28(5):1136–1141. doi: 10.1097/SCS.0000000000003893
3. Salhotra A, Shah HN, Levi B, Longaker MT. Mechanisms of bone development and repair. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2020;21(11):696–711. doi: 10.1038/s41580-020-00279-w
4. Jiang SY, Shu R, Xie YF, Zhang SY. Age-related changes in biological characteristics of human alveolar osteoblasts. *Cell Prolif*. 2010;43(5):464–470. doi: 10.1111/j.1365-2184.2010.00696.x
5. Elsalanty ME, Genecov DG. Bone Grafts in Craniofacial Surgery. *Craniofacial Trauma Reconstr*. 2009;2(3):125–134. doi: 10.1055/s-0029-1215875
6. Slesarev OV, Malchikova DV, Bayricov IM. Guided bone regeneration biologically transformed multicomponent graft [Internet]. *Journal of Dental Research*. [cited 2023 May 17]. Available from: <https://iadr.abstractarchives.com/abstract/21iags-3575687/guided-bone-regeneration-biologically-transformed-multicomponent-graft>
7. Hathaway-Schrader JD, Novince CM. Maintaining homeostatic control of periodontal bone tissue. *Periodontol 2000*. 2021;86(1):157–187. doi: 10.1111/prd.12368
8. Jafri Z, Sultan N, Ahmad N, Daing A. An infrequent clinical case of mucosal fenestration: Treated with an interdisciplinary approach and regenerative therapy. *J Indian Soc Periodontol*. 2019;23(2):168–171. doi: 10.4103/jisp.jisp_325_18
9. Anikumar R, Koduganti RR, Harika TSL, Rajaram H. Ridge Augmentation Is a Prerequisite for Successful Implant Placement: A Literature Review. *Cureus*. 2022;14(1):e20872. doi: 10.7759/cureus.20872
10. Zhao R, Yang R, Cooper PR, et al. Bone Grafts and Substitutes in Dentistry: A Review of Current Trends and Developments. *Molecules*. 2021;26(10):3007. doi: 10.3390/molecules26103007
11. Maia FR, Bastos AR, Oliveira JM, Correlo VM, Reis RL. Recent approaches towards bone tissue engineering. *Bone*. 2022;154:116256. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bone.2021.116256>
12. The certificate of state registration of software № 2021666327 / 12.10.2021. Rusanov NV, Slesarev OV, Bolotov MA, Malchikova DV. *Programma dlya prognosticheskogo raschyota neobhodimogo ob'yoma granulirovannogo kostno-plasticheskogo materiala pri ustraneni defektov kosti*. (In Russ).
13. Alias MA, Buenzli PR. Osteoblasts infill irregular pores under curvature and porosity controls: a hypothesis-testing analysis of cell behaviours. *Biomech Model Mechanobiol*. 2018;17(5):1357–1371. doi: 10.1007/s10237-018-1031-x
14. Patent RUS № 2766978 C1/ 16.03.2022. Slesarev OV, Kolsanov AV, Bairicov IM, Malchikova DV, Tumina OV, Volchikov SE, Ovchinnikov PA, Postnikov MA, Chaikin MB. *Mnogokomponentnyi osteogennyi transplantat dlya khirurgicheskogo ustraneniya vrozhdennykh i priobretennykh defektov kosti chelyustei*. (In Russ). Available from: https://yandex.ru/patents/doc/RU2766978C1_20220316
15. Khoury F, Hanser T. Mandibular bone block harvesting from the retromolar region: A 10-year prospective clinical study. *Int J Oral Maxillofac Implant*. 2015;30:688–697. doi: 10.11607/jomi.4117
16. Khoury F, Dolieux R. The Bone Core Technique for the Augmentation of Limited Bony Defects: Five-Year Prospective Study with a New Minimally Invasive Technique. *Int J Periodontics Restor Dent*. 2018;38:199–207. doi: 10.11607/prd.3467
17. Scarano A, Lorusso F, Ravera L, Mortellaro C, Piattelli A. Bone Regeneration in Iliac Crestal Defects: An Experimental Study on Sheep. *Biomed Res Int*. 2016;2016:4086870. doi: 10.1155/2016/4086870
18. Patent RUS № 2758570 C1/29.10.2021. Slesarev OV, Bajrikov IM, Malchikova DV, Platonov VI, Iordanishvili AK, Muzykin MI, Gribkova OV, Komarova MV. *Sposob degazacii granulirovannogo osteokonduktivnogo kostnoplachesteskogo materiala*. (In Russ). Available from: <https://patenton.ru/patent/RU2758570C1>
19. Brouwers JEIG, van der Vorm LN, Buis S, et al. Implant stability in patients treated with platelet-rich fibrin and bovine bone substitute for alveolar ridge preservation is associated with peripheral blood cells and coagulation factors. *Clin Exp Dent Res*. 2020;6(2):236–243. doi: 10.1002/cre2.263.
20. Tsang KY, Tang HC, Chan D, Cheah KS. Hypertrophic chondrocytes can become osteoblasts and osteocytes in endochondral bone formation. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2014;111:12097–12102.

ОБ АВТОРАХ

* **Слесарев Олег Валентинович**, д.м.н., доцент;
адрес: Российская Федерация, 443082, Самара, ул. Карла Маркса, д. 29а;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2759-135X>;
eLibrary SPIN: 4507-6276;
e-mail: o.slesarev@gmail.com

Мальчикова Дарья Вячеславовна, аспирант;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9077-2888>;
eLibrary SPIN: 2588-2812;
e-mail: dvmalchikova@gmail.com

Юнусова Юлия Рафаильевна, к.м.н., доцент;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0026-309X>;
eLibrary SPIN: 8808-4658;
e-mail: kaf_patanat@samsmu.ru

AUTHORS' INFO

* **Oleg V. Slesarev**, MD, Dr. Sci. (Med.), Assistant Professor;
address: 29a Karl Marx street, 443082 Samara, Russian Federation;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2759-135X>;
eLibrary SPIN: 4507-6276;
e-mail: o.slesarev@gmail.com

Darya V. Malchikova, Postgraduate;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9077-2888>;
eLibrary SPIN: 2588-2812;
e-mail: dvmalchikova@gmail.com

Yuliya R. Yunusova, MD, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0026-309X>;
eLibrary SPIN: 8808-4658;
e-mail: kaf_patanat@samsmu.ru

Кулакова Олеся Викторовна, к.м.н., доцент;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8318-0355>;
eLibrary SPIN: 1805-0892;
e-mail: olesvk@mail.ru

Нефёдова Ирина Феликсовна, главный специалист центра биомедицинских клеточных продуктов НТИ «Бионическая инженерия в медицине»;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7453-3120>;
eLibrary SPIN: 2100-4649;
e-mail: i.f.nefedova@samsmu.ru

Беланов Вячеслав Геннадьевич, ординатор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5167-6479>;
e-mail: slava.belanov@inbox.ru

Olesia V. Kulakova, MD, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8318-0355>;
eLibrary SPIN: 1805-0892;
e-mail: olesvk@mail.ru

Irina F. Nefedova, Chief Specialist of Center for Biomedical Cell Products of NTI "Bionic engineering in Medicine";
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7453-3120>;
eLibrary SPIN: 2100-4649;
e-mail: i.f.nefedova@samsmu.ru

Vyacheslav G. Belanov, Resident;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5167-6479>;
e-mail: slava.belanov@inbox.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author