

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ УСТРАНЕНИЯ КОСТНЫХ ДЕФЕКТОВ ЧЕЛЮСТЕЙ

Г. В. Порядин, Д. А. Еремин, Н. М. Хелминская <sup>✉</sup>, В. И. Кравец, И. В. Житарева, А. В. Посадская, Н. М. Краснов, П. А. Шень, М. А. Гурешидзе  
Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Москва, Россия

Методы регенеративной медицины в России и за рубежом активно развиваются в связи с актуальностью этого направления, особенно в вопросах костной пластики челюстей. Для нормализации и стимуляции остеогенеза традиционно применяют ауто-, алло- и ксенопластические материалы, а также синтетические препараты на основе кальций-фосфатной керамики, но результаты лечения не всегда однозначны. Целью исследования было обосновать применение биокомплекса плазмы крови, богатой факторами роста PRGF, и ксенопластического материала для повышения эффективности остеогенеза костных дефектов челюстей. В исследовании участвовало 136 пациентов (105 женщин и 31 мужчина, в возрасте 21–67 лет), в зависимости от метода замещения костного дефекта разделенных на четыре группы. В 1-й группе остеопластические материалы не применяли, во 2-й пластику проводили фибриновым гелем PRGF, в 3-й — материалом Osteobiol Gen-Os, в 4-й — материалом Osteobiol Gen-Os совместно с препаратом плазмы, богатой факторами роста PRGF. Для динамической оценки процесса остеогенеза проводили компьютерную томографию с цифровой денситометрией до операции и через 3, 6, 12 месяцев после нее. Через год восстановление утраченного объема костной ткани в 4-й группе зафиксировано у 100% пациентов, в 3-й — у 70,27%, во 2-й — у 43,47%, а в 1-й у — 37,5%, точный критерий Фишера выявил статистически значимые различия результатов костной пластики в 3-й и 4-й группах ( $p = 0,00002$ ). Статистически значимо различаются показатели плотности костной ткани у пациентов 1-й и 2-й групп через 12 месяцев после операции ( $p = 0,044$ ), у 3-й и 4-й групп — через 3 ( $p = 0,004$ ), 6 ( $p = 0,0001$ ) и 12 ( $p = 0,0001$ ) месяцев. Полученные результаты говорят об эффективности применения предложенной нами методики.

**Ключевые слова:** дефект челюсти, костная пластика, плазма, богатая факторами роста, ксенографт, остестимуляция, остеокондукция

**Вклад авторов:** В. И. Кравец, А. В. Посадская, Н. М. Краснов — концепция и дизайн исследования; П. А. Шень, М. А. Гурешидзе, Н. М. Краснов — курация пациентов и обработка данных; И. В. Житарева — статистическая обработка; Н. М. Краснов — подготовка черновика рукописи; Г. В. Порядин, Д. А. Еремин, Н. М. Хелминская — редактирование.

**Соблюдение этических стандартов:** исследование одобрено этическим кабинетом РНИМУ имени Н. И. Пирогова (протокол №131 от 27 января 2014 г.), от пациентов было получено добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

✉ **Для корреспонденции:** Наталья Михайловна Хелминская  
ул. Островитянова, д. 1, г. Москва, 117997, Россия; Khelminskaya@mail.ru

**Статья получена:** 02.10.2023 **Статья принята к печати:** 17.10.2023 **Опубликована онлайн:** 21.11.2023

**DOI:** 10.24075/vrgmu.2023.044

## EFFICACY OF THE JAWBONE DEFECT ELIMINATION

Poryadin GV, Eremin DA, Khelminskaya NM <sup>✉</sup>, Kravets VI, Zhitareva IV, Posadskaya AV, Krasnov NM, Shen PA, Gureshidze MA  
Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

The regenerative medicine methods are being actively developed both in Russia and abroad due to relevance of this direction, especially in the field of the jaw osteoplasty. Autologous, allogeneic and xenoplastic materials, as well as the calcium phosphate ceramics synthetic preparations are conventionally used to normalize and stimulate osteogenesis, however, the treatment outcomes are not always unequivocal. The study was aimed to substantiate the use of the biocomplex consisting of plasma rich in growth factors (PRGF) and xenoplastic material to improve the jawbone osteogenesis efficacy. The study involved 136 patients (105 females and 31 males aged 21–67) divided into four groups based on the method of bone defect restoration. In group 1, no osteoplastic material was used; in group 2, osteoplasty involved the use of the PRGF fibrin gel; in group 3, the Osteobiol Gen-Os material was used; in group 4, osteoplasty involved using the combination of the Osteobiol Gen-Os material and plasma rich in growth factors (PRGF). Computed tomography and digital densitometry were performed before surgery and 3, 6, 12 months after it to assess the dynamics of osteogenesis. A year later restoration of the lost bone tissue volume was reported in 100% of patients in group 4, 70.27% of patients in group 3, 43.47% of patients in group 2, 37.5% of patients in group 1; Fisher's exact test revealed significant differences in the osteoplasty outcomes in groups 3 and 4 ( $p = 0.00002$ ). There were significant differences in bone density between patients of groups 1 and 2 twelve months after surgery ( $p = 0.044$ ), between patients of groups 3 and 4 three ( $p = 0.004$ ), six ( $p = 0.0001$ ) and 12 ( $p = 0.0001$ ) months after surgery. The findings show that the method proposed is effective.

**Keywords:** jaw defect, osteoplasty, plasma rich in growth factors, xenograft, osteostimulation, osteoconduction

**Author contribution:** Kravets VI, Posadskaya AV, Krasnov NM — study concept and design; Shen PA, Gureshidze MA, Krasnov NM — patient follow-up and data processing; Zhitareva IV — statistical processing; Krasnov NM — manuscript draft writing; Poryadin GV, Eremin DA, Khelminskaya NM — editing.

**Compliance with ethical standards:** the study was approved by the Ethics Committee of the Pirogov Russian National Research Medical University (protocol № 131 of 27 January 2014), the patients submitted the informed consent to study participation.

✉ **Correspondence should be addressed:** Natalia M. Khelminskaya  
Ostovitianov, 1, Moscow, 117997, Russia; Khelminskaya@mail.ru

**Received:** 02.10.2023 **Accepted:** 17.10.2023 **Published online:** 21.11.2023

**DOI:** 10.24075/brsmu.2023.044

Особенности репаративной регенерации костных дефектов челюстей обусловлены прежде всего высокой контаминацией полости рта микроорганизмами. В 1 мл ротовой жидкости содержатся миллиарды микроорганизмов, образующих ассоциации, состоящие из различных видов бактерий — стрептококков, нейссерий, вибрионов, спирохет и спирохет, большая часть которых являются облигатными или факультативными анаэробами,

длительное время сохраняющими свою жизнеспособность и активно размножающимися [1].

Существенное влияние на процесс спонтанной регенерации костной ткани челюстей оказывает химический состав слюны, поскольку увеличение активности протеолитических ферментов и активаторов фибринолиза способствует растворению и вымыванию кровяного сгустка из полости дефекта, осложняя течение

послеоперационного периода и нарушая образование органотипичного регенерата костной ткани [2].

Некоторые клинические и экспериментальные исследования продемонстрировали, что после экстракции зубов на верхней и нижней челюсти происходит резорбция костной ткани лунки удаленного зуба, причем с щечной стороны убыль костной ткани выражена больше, чем с язычной и небной [3, 4]. Спустя 3 месяца после удаления зуба происходит потеря 2/3 объема костной ткани альвеолы [5]. Через полгода после операции средняя клиническая потеря ширины и высоты костной ткани лунки зуба составляет 63% и 22% от первоначального объема соответственно [4], поэтому многие клиницисты указывают на необходимость консервации альвеолярного отростка (части) после экстракции зубов различными остеопластическими материалами [6, 7].

Бактериальная обсемененность костного дефекта негативно влияет на регенерацию, извращая процесс остеорепарации, и как следствие, восполнения полноценного объема костной полости не происходит. Аналогичная картина наблюдается в проекции костных дефектов, их причина — доброкачественные новообразования челюстей, прорастание которых приводит к резорбции костной ткани и вызывает компрессию ветвей тройничного нерва, с характерной неврологической симптоматикой [8].

На сегодняшний день опубликовано множество исследований, в которых сообщается о хороших результатах спонтанного восстановления костных дефектов челюстей после энуклеации кистозных образований, в том числе в случаях больших дефектов [9–11]. Была проведена сравнительная оценка использования ксенографтов, аллотрансплантатов и синтетических материалов для сохранения объема альвеолярного отростка (части) челюстей за период в 25 лет. Компьютерный анализ полученных данных не выявил клинически значимой разницы применения различных по происхождению костнопластических материалов и барьерных мембран, используемых для сохранения альвеолярного отростка (части) челюстей. Кроме того, наличие послеоперационных осложнений значительно замедляло процесс репарации костной ткани и препятствовало образованию полноценного органотипичного регенерата [12]. Данные обстоятельства свидетельствуют о необходимости дальнейшего изучения способов стимуляции регенерации костной ткани различными материалами и их сочетанием и определения стандартизированных показаний для методов остеопластики.

Цель исследования — обосновать применение биокомплекса плазмы, богатой факторами роста, и остеопластического материала для повышения эффективности остеогенеза ограниченных костных дефектов челюстей.

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Клинико-рентгенологическое исследование проведено на клинической базе Городской клинической больницы №1 имени Н. И. Пирогова Департамента здравоохранения города Москвы, кафедры челюстно-лицевой хирургии и стоматологии Института стоматологии Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н. И. Пирогова Министерства здравоохранения РФ в период с 2014 по 2022 г.

Для изучения динамики восстановления костной ткани челюстей осуществляли клинико-рентгенологическое

исследование и хирургическое лечение у 136 больных в возрасте от 21 до 67 лет, из них — 105 (77,2%) женщин и 31 (22,8%) мужчина. Критерии включения пациентов в исследование: наличие установленного диагноза — хронический периодонтит, периапикальный абсцесс со свищем, корневая киста, фолликулярная киста, киста резцового канала. Критерии исключения: сопутствующая патология в стадии декомпенсации, злокачественные новообразования любой стадии, а также в период ремиссии менее 5 лет, заболевания кровеносной системы, гепатит В и С, сахарный диабет, тромбоцитопения, генерализованный пародонтит средней и тяжелой степени тяжести. Критериями исключения также были беременность и перенесенное отсутствующее заболевание с осложнениями во время исследования. В 15 (11,03%) случаях зафиксирована резорбция стенок нижнечелюстного и резцового канала с развитием явлений невралгии ветвей тройничного нерва. Исходя из своего размера, костные полости были разделены на три подгруппы: малые, объемом до 1 см<sup>3</sup>, диагностировали в 52 (39%) случаях, средние, объемом до 2 см<sup>3</sup> включительно, наблюдали у 53 (38,2%) пациентов и большие, объемом более 2 см<sup>3</sup> — в 31 (22,8%) случае.

В зависимости от метода остеопластики челюстей сформированы клинические группы. В 1-й группе, 24 (17,65%) человек, происходило спонтанное восстановление костной ткани за счет заполнения полости сгустком крови, во 2-й группе 23 (16,91%) пациентам костный дефект заполняли препаратом плазмы крови, богатой факторами роста PRGF в виде геля. В 3-ю группу входило 37 (27,20%) больных, у 7 из которых зафиксирована резорбция стенок внутривисочных каналов и компрессия ветвей тройничного нерва. Костную пластику в данной группе проводили ксеногенным материалом Osteobiol Gen-Os (Tecnooss; Италия). Четвертая группа состояла из 53 пациентов, у 8 из которых наблюдали неврологическую симптоматику, связанную со сдавлением нижнего альвеолярного и носонейного нерва в нижнечелюстном и резцовом канале соответственно. Замещение дефектов челюстей в данной группе производили комплексом, состоящим из материала Osteobiol Gen-Os, и плазмой крови, богатой факторами роста PRGF. Комплекс был приготовлен путем полимеризации в жидкой фазе гранул ксеноматериала. Для декомпрессии сосудисто-нервного пучка и разобщения зоны аугментации от полости канала применяли в 4-й группе фибриновую мембрану PRGF. Для получения препарата плазмы крови, богатой факторами роста PRGF, использовали центрифугу PRGF Sistema IV (BTI Biotechnology Institute; Испания). Предоперационное стоматологическое обследование и лечение проводили согласно общим клиническим рекомендациям «Болезни периапикальных тканей» [13].

В послеоперационном периоде клинический осмотр пациентов проводили на 1, 3, 5, 7 сутки. Всем пациентам было рекомендовано проведение туалета полости рта растворами антисептиков, нанесение на область послеоперационной раны геля с антисептиком, применение методов локальной гипотермии оперированных участков в течение трех суток после хирургического вмешательства по 10–15 мин каждый час. Назначали антибактериальные препараты широкого спектра действия и нестероидные противовоспалительные препараты в средней терапевтической дозе. Швы снимали на 10–14 сутки после оперативного лечения.

Для изучения структуры челюстей и определения способности исследуемых материалов создавать

полноценный объем костной ткани использовали данные конусно-лучевой компьютерной томографии, которую проводили при помощи денсального компьютерного томографа Galileos (Sirona; Германия) или KaVo 3D eXam (KaVo; Корея) до начала лечения и через 3, 6, 12 месяцев после оперативного вмешательства. При помощи инструментов программ Galileos Viewer и Vidar Dicom Viewer 3.1 определяли форму, размер и локализацию дефектов, их связь со смежными анатомическими структурами, оценивали объем и плотность костной ткани челюстей в единицах Хаунсфилда.

Математическую и статистическую обработку полученных данных изучали при помощи программного пакета IBM SPSS Statistics 21.0, использовали модули: описательные статистики,  $t$ -критерий для независимых выборок (критерий Стьюдента), непараметрический критерий  $U$  Манна–Уитни для двух независимых выборок. Был также задействован интернет-ресурс «medstatistic.ru» (калькулятор). Использовали программы: анализ таблиц сопряженности с использованием критерия  $\chi^2$ , двусторонний точный критерий Фишера.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ динамики восстановления костной ткани челюстей через год после оперативного вмешательства позволил свидетельствовать, что лучшие результаты остеопластики были получены в 4-й группе, где восстановление утраченного объема костной ткани отмечено во всех 52 (100%) наблюдениях, в 3-й группе только в 26 (70,27%) случаях зафиксировано полноценное заполнение костной полости регенератом ( $p = 0,00002$ ;  $< 0,05$ ). В 1-й и 2-й группах полное восстановление отмечено только в области малых дефектов, в 9 (37,5%) случаях у пациентов 1-й группы, и в 10 (43,47%) — у больных 2-й группы, восполнения объема средних и больших по объему полостей не зафиксировано, также не найдено статистически достоверного преимущества одной из групп ( $p = 0,905$ ;  $> 0,05$  и  $p = 0,77$ ;  $> 0,05$ ). Однако во 2-й клинической группе исследования показатели радиоинтенсивности на 3, 6 и 12 месяц после оперативного пособия были немного выше.

Статистически значимые различия между показателями цифровой денситометрии у пациентов 1-й и 2-й групп отмечены через 12 месяцев после оперативного вмешательства ( $p = 0,044$ ;  $< 0,05$ ), и это свидетельствует о том, что применение препарата крови PRGF в виде геля достоверно улучшает качественные показатели восстановления костной ткани. У больных 4-й клинической группы через три месяца после оперативного вмешательства средние показатели плотности костной ткани челюстей составили  $721,73 \pm 24,41$  HU, в 3-й группе — оказались значительно ниже:  $445,11 \pm 7,92$  HU ( $p = 0,004$ ;  $< 0,005$ ). Спустя 6 месяцев разница между средними показателями радиоинтенсивности костной ткани уменьшилась, значения для 3-й группы находились в диапазоне  $600,54 \pm 11,68$  HU, для 4-й —  $843,58 \pm 19,7$  HU,

однако статистически значимые различия сохранялись ( $p = 0,0001$ ;  $< 0,05$ ). Через год после хирургического вмешательства среднее значение плотности костной ткани у пациентов 3-й контрольной клинической группы существенно не изменилось и составило  $608,95 \pm 18,71$  HU, в 4-й группе данный показатель немного увеличился —  $898,64 \pm 20,18$  HU, и продолжал статистически отличаться ( $p = 0,0001$ ;  $< 0,05$ ).

## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В хирургической практике «золотым стандартом» костной пластики считается аутоостеопластика, однако для замещения средних и больших костных дефектов, когда требуется большой объем костного материала, активно используют аллогенную кость, ксенографты и синтетические материалы [14–18]. Хорошие результаты остеопластики костных дефектов челюстей получены после применения препаратов плазмы крови, обогащенных тромбоцитами и факторами роста аутогенного и аллогенного происхождения [19–22]. Результаты рандомизированного контролируемого исследования, в котором проводили сравнительный анализ репарации костной ткани после применения остеопластических материалов ксеногенного и аллогенного происхождения, а также плазмы крови, богатой тромбоцитами, показали статистически достоверное преимущество применения препарата плазмы крови над другими исследуемыми материалами [23]. Многие авторы указывают на необходимость комбинирования различных по происхождению материалов для усиления регенераторного потенциала аугментата [24–28].

## ВЫВОДЫ

Сравнительный анализ динамики изменения объема и плотности костной ткани в проекции ограниченных дефектов во всех клинических группах продемонстрировал преимущество использования биокомплекса из костного материала Osteobiol Gen-Os и плазмы, богатой факторами роста PRGF, над традиционным методом, который использовали в 1-й контрольной группе, и над методиками раздельного применения Osteobiol Gen-Os и плазмы, богатой факторами роста PRGF, в виде геля. Простота и доступность метода приготовления препарата плазмы крови PRGF при относительно низкой себестоимости, полная биологическая безопасность и отсутствие токсического воздействия на организм делают данный способ одним из методов для решения вопросов регенеративной медицины. Полученные результаты исследования на основании информативных клинорентгенологических данных показали, что предложенная нами методика применения костнопластического материала Osteobiol Gen-Os в сочетании с плазмой, богатой факторами роста PRGF, перспективна для повседневного использования в практическом здравоохранении.

## Литература

1. Зеленова Е. Г., Заславская М. И., Салина Е. В., Рассанов С. П. Микрофлора полости рта: норма и патология: Учебное пособие. Нижний Новгород: Издательство НГМА, 2004; 158 с.
2. Самойлова М. В., Косырева Т. Ф., Анурова А. Е., Абрамович

- Р. А., Миронов А. Ю., Жиленкова О. Г. и др. Оценка микробиоценоза полости рта на основе гх-мс-определения плазмалогена и бактериального эндотоксина в ротовой жидкости. Клиническая лабораторная диагностика. 2019; 64

- (3): 186–92. DOI: 10.18821/0869-2084-2019-64-3-186-192.
3. Cardaropoli G, Araújo M, Hayacibara R, Sukekava F, Lindhe J. Healing of extraction sockets and surgically produced —augmented and non-augmented — defects in the alveolar ridge. An experimental study in the dog. *J Clin Periodontol.* 2005 May; 32 (5): 435–40. DOI: 10.1111/j.1600-051X.2005.00692.x. PMID: 15842256.
  4. Van der Weijden F, Dell'Acqua F, Slot DE. Alveolar bone dimensional changes of post-extraction sockets in humans: a systematic review. *J Clin Periodontol.* 2009 Dec; 36 (12): 1048–58. DOI: 10.1111/j.1600-051X.2009.01482.x. PMID: 19929956.
  5. Araújo MG, Lindhe J. Dimensional ridge alterations following tooth extraction. An experimental study in the dog. *J Clin Periodontol.* 2005 Feb; 32 (2): 212–8. DOI: 10.1111/j.1600-051X.2005.00642.x. PMID: 15691354.
  6. Canullo, L, Del Fabbro M, Khijmatgar S, et al. Dimensional and histomorphometric evaluation of biomaterials used for alveolar ridge preservation: a systematic review and network meta-analysis. *Clin Oral Invest.* 2022; 26: 141–58. DOI: 10.1007/s00784-021-04248-1.
  7. Stumbras A, Januzis G, Kubilius R, Gervickas A, Juodzbaly G. Randomized clinical trial of bone healing after alveolar ridge preservation using xenografts and allografts vs. plasma rich in growth factors. *Journal of Oral Implantology.* 2020; 46 (5). DOI: 10.1563/aaid-joi-D-19-00179.
  8. Ku JK, Han M, Yongvikul A, Huh JK, Kim JY. Volumetric analysis of spontaneous bone healing after jaw cyst enucleation. *Sci Rep.* 2022 Sep 2; 12 (1): 14953. DOI: 10.1038/s41598-022-16921-w. PMID: 36056044. PMCID: PMC9440199.
  9. Chiapasco M, Rossi A, Motta JJ, Crescentini M. Spontaneous bone regeneration after enucleation of large mandibular cysts: A radiographic computed analysis of 27 consecutive cases. *J Oral Maxillofac Surg.* 2000; 58: 942–8. DOI: 10.1053/joms.2000.8732.
  10. Iatrou I, Theologie-Lygidakis N, Leventis M. Intraosseous cystic lesions of the jaws in children: a retrospective analysis of 47 consecutive cases. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology.* 2009; 107 (4): 485–92.
  11. Ihan Hren N, Miljavec M. Spontaneous bone healing of the large bone defects in the mandible. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* 2008; 37 (12): 1111–6. DOI: 10.1016/j.jom.2008.07.008.
  12. Atieh MA, Alsabeeha NH, Payne AG, Ali S, Faggion CMJ, Esposito M. Interventions for replacing missing teeth: alveolar ridge preservation techniques for dental implant site development. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021; 4: CD010176. DOI: 10.1002/14651858.
  13. Болезни периапикальных тканей. Общие клинические рекомендации. Постановление №18 Совета Ассоциации общественных объединений «Стоматологическая Ассоциация России» от 02.08.2018; 128 с.
  14. Дробышев А. Ю., Редько Н. А., Свиридов Е. Г., Деев Р. В. Особенности регенерации костной ткани альвеолярного гребня челюстей при применении материала на основе гидроксиапатита. *Травматология и ортопедия России.* 2021; 27 (1): 9–18. DOI: 10.21823/2311-2905-2021-27-1-9-18.
  15. Моисеева Н. С., Харитонов Д. Ю., Харитонов И. Д., Степанов И. В., Подопригора А. В. Клинико-лабораторная оценка морфологических параметров остеопластических материалов, применяемых при костной аугментации альвеолярного отростка. *Вестник новых медицинских технологий.* 2021; 15(4): 18–23. DOI: 10.24412/2075-4094-2021-4-1-3.
  16. Стогов М. В., Дюрягина О. В., Силантьева Т. А., Киреева Е. А., Шипицына И. В., Степанов М. А. Доклиническая оценка эффективности и безопасности нового костнопластического материала ксеногенного происхождения, содержащего в своем объеме ванкомицин и меропенем. *Гений ортопедии.* 2022; 28 (4): 565–73. DOI: 10.18019/1028-4427-2022-28-4-565-573.
  17. Han JJ, Moon JE, Lee E-H, Yang HJ, Hwang SJ. Clinical and Radiographic Outcomes of Dental Implant after Maxillary Sinus Floor Augmentation with RhBMP-2/Hydroxyapatite Compared to Deproteinized Bovine Bone. *PLOS ONE.* 2022; 17: e0273399. DOI: 10.1371/journal.pone.0273399.
  18. Ho SKC, Peel SAF, Hu ZM, Sándor GKB, Clokie CML. Augmentation of the Maxillary Sinus: Comparison of Bioimplants Containing Bone Morphogenetic Protein and Autogenous Bone in a Rabbit Model. *J Can Dent Assoc.* 2010; 76: 108.
  19. Блаженко А. Н., Родин И. А., Понкина О. Н., Муханов М. Л., Самойлова А. С., Веревкин А. А. и др. Влияние А-PRP-терапии на репаративную регенерацию костной ткани при свежих переломах костей конечностей. *Инновационная медицина Кубани.* 2019; 3 (15): 32–8.
  20. Бурыкин К. И., Паршиков М. В., Ярыгин Н. В., Светлов Д. В., Говоров М. В., Чемянов И. Г. и др. Возможности и перспективы использования обогащенной тромбоцитами плазмы в лечении переломов и дефектов костей. *Политравма.* 2020; 3: 108–19.
  21. Самодай В. Г. Стариков А. О. Калашников П. И. Лиофилизированные аллогенные факторы роста в травматологии и ортопедии как перспективное направление регенеративной медицины. *Политравма.* 2019; 4: 15–28.
  22. Файн А. М., Ваза А. Ю., Гнетцкий С. Ф., Скуратовская К. И., Бондарев В. Б., Боголюбский Ю. А. и др. Доступные способы повышения регенераторного потенциала пластического материала в неотложной травматологии. Часть 1. Использование аутологичной богатой тромбоцитами плазмы крови. *Трансплантология.* 2022; 14 (1): 79–97. DOI: 10.23873/2074-0506-2022-14-1-79-97.
  23. Skwarcz S, Bryzek I, Gregosiewicz A, Warda E, Gaweda K, Tarczynska M, et al. Autologous activated platelet-rich plasma (PRP) in bone tissue healing - does it work? Assessment of PRP effect on bone defect healing in animal models. *Polish Journal of Veterinary Sciences.* 2019; 22 (1): 109–15. DOI: 10.24425/pjvs.2019.127077.
  24. Васильев А. В., Кузнецова В. С., Галицына Е. В., Бухарова Т. Б., Осидак Е. О., Фатхудинова Н. Л., и др. Биосовместимость и остеогенные свойства коллаген-фибронектинового гидрогеля, импрегнированного BMP-2. *Стоматология.* 2019; 98 (6–2): 5–11. DOI: 10.17116/stomat2019980625.
  25. Конев В. А., Лабутин Д. В., Божкова С. А. Экспериментальное обоснование клинического применения стимуляторов остеогенеза в травматологии и ортопедии (обзор литературы). *Сибирское медицинское обозрение.* 2021; 4: 5–17. DOI: 10.20333/25000136-2021-4-5-17.
  26. Кузнецова В. С., Васильев А. В., Бухарова Т. Б., Недорубова И. А., Гольдштейн Д. В., Кулаков А. А. Преимущества и недостатки костно-пластических материалов, активированных BMP-2 и несущими его ген конструкциями. *Стоматология.* 2023; 102 (4): 76–80. DOI: 10.17116/stomat202310204176.
  27. Петров И. Ю., Ларионов Е. В., Ипполитов Ю. А., Бут Л. В., Петров А. И. Морфогистохимические исследования остеопластического материала на основе гиалуроновой кислоты, хондроитинсульфата и недеминерализованного костного коллагена для восстановления костных дефектов в эксперименте. *Вестник новых медицинских технологий.* 2018; 3: 41–6. DOI: 10.24411/2075-4094-2018-16038.
  28. Skwarcz S, Bryzek I, Gregosiewicz A, Warda E, Gaweda K, Tarczynska M, et al. The effect of activated platelet-rich plasma (PRP) on tricalcium hydroxyapatite phosphate healing in experimental, partial defects of long bone shafts in animal models. *Polish Journal of Veterinary Sciences.* 2019; 22 (2): 243–50. DOI: 10.24425/pjvs.2019.127092.

## References

1. Zelenova EG, Zaslavskaya MI, Salina EV, Rassanov SP. Mikroflora polosti rta: norma i patologiya: Uchebnoe posobie. Nizhny Novgorod: Izdatel'stvo NGMA, 2004; 158 s. Russian.
2. Samoylova MV, Kosyreva TF, Anurova AE, Abramovich RA, Mironov AYU, Zhilenkova OG, et al. Oral cavity microbiocenosis assessment on the basis of bacterial endotoxin and plasmalogens

- in a saliva by method gas-liquid chromatography-mass spectrometry. *Clinical Laboratory Diagnostics*. 2019; 64 (3): 186–92. DOI: 10.18821/0869-2084-2019-64-3-186-192. Russian.
3. Cardaropoli G, Araújo M, Hayacibara R, Sukekava F, Lindhe J. Healing of extraction sockets and surgically produced — augmented and non-augmented — defects in the alveolar ridge. An experimental study in the dog. *J Clin Periodontol*. 2005 May; 32 (5): 435–40. DOI: 10.1111/j.1600-051X.2005.00692.x. PMID: 15842256.
  4. Van der Weijden F, Dell'Acqua F, Slot DE. Alveolar bone dimensional changes of post-extraction sockets in humans: a systematic review. *J Clin Periodontol*. 2009 Dec; 36 (12): 1048–58. DOI: 10.1111/j.1600-051X.2009.01482.x. PMID: 19929956.
  5. Araújo MG, Lindhe J. Dimensional ridge alterations following tooth extraction. An experimental study in the dog. *J Clin Periodontol*. 2005 Feb; 32 (2): 212–8. DOI: 10.1111/j.1600-051X.2005.00642.x. PMID: 15691354.
  6. Canullo L, Del Fabbro M, Khijmatgar S, et al. Dimensional and histomorphometric evaluation of biomaterials used for alveolar ridge preservation: a systematic review and network meta-analysis. *Clin Oral Invest*. 2022; 26: 141–58. DOI: 10.1007/s00784-021-04248-1.
  7. Stumbras A, Januzis G, Kubilius R, Gervickas A, Juodzbalsys G. Randomized clinical trial of bone healing after alveolar ridge preservation using xenografts and allografts vs. plasma rich in growth factors. *Journal of Oral Implantology*. 2020; 46 (5). DOI: 10.1563/aaid-joi-D-19-00179.
  8. Ku JK, Han M, Yongvikul A, Huh JK, Kim JY. Volumetric analysis of spontaneous bone healing after jaw cyst enucleation. *Sci Rep*. 2022 Sep 2; 12 (1): 14953. DOI: 10.1038/s41598-022-16921-w. PMID: 36056044. PMCID: PMC9440199.
  9. Chiapasco M, Rossi A, Motta JJ, Crescentini M. Spontaneous bone regeneration after enucleation of large mandibular cysts: A radiographic computed analysis of 27 consecutive cases. *J Oral Maxillofac Surg*. 2000; 58: 942–8. DOI: 10.1053/joms.2000.8732.
  10. Iatrou I, Theologie-Lygidakis N, Leventis M. Intraosseous cystic lesions of the jaws in children: a retrospective analysis of 47 consecutive cases. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*. 2009; 107 (4): 485–92.
  11. Ihan Hren N, Miljavec M. Spontaneous bone healing of the large bone defects in the mandible. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg*. 2008; 37 (12): 1111–6. DOI: 10.1016/j.ijom.2008.07.008.
  12. Attieh MA, Alsabeeha NH, Payne AG, Ali S, Faggion CMJ, Esposito M. Interventions for replacing missing teeth: alveolar ridge preservation techniques for dental implant site development. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021; 4: CD010176. DOI: 10.1002/14651858.
  13. Bolezni periapikal'nykh tkaney. Obshchie klinicheskie rekomendatsii. Postanovlenie №18 Soveta Assotsiatsii obshchestvennykh ob"edineniy «Stomatologicheskaya Assotsiatsiya Rossii» ot 02.08.2018; 128 s. Russian.
  14. Drobyshev AYu, Redko NA, Sviridov EG, Deev RV. Features of bone regeneration of the jaws alveolar ridge using hydroxyapatite-based material. *Traumatology and Orthopedics of Russia*. 2021; 27 (1): 9–18. DOI: 10.21823/2311-2905-2021-27-1-9-18. Russian.
  15. Moiseeva NS, Kharitonov DYU, Kharitonov ID, Stepanov IV, Podoprigora AV. Clinical and laboratory evaluation of morphological parameters in osteoplastic materials used in alveolar bone augmentation. *Journal of new medical technologies*. 2021; 15(4): 18–23. DOI: 10.24412/2075-4094-2021-4-1-3. Russian.
  16. Stogov MV, Dyuryagina OV, Silanteva TA, Kireeva EA, Shipitsyna IV, Stepanov MA. Preclinical evaluation of the efficacy and safety of a new osteoplastic material of xenogenic origin containing vancomycin or meropenem. *Orthopaedic Genius*. 2022; 28 (4): 565–73. DOI: 10.18019/1028-4427-2022-28-4-565-573. Russian.
  17. Han JJ, Moon JE, Lee E-H, Yang HJ, Hwang SJ. Clinical and Radiographic Outcomes of Dental Implant after Maxillary Sinus Floor Augmentation with RhBMP-2/Hydroxyapatite Compared to Deproteinized Bovine Bone. *PLOS ONE*. 2022; 17: e0273399. DOI: 10.1371/journal.pone.0273399.
  18. Ho SKC, Peel SAF, Hu ZM, Sándor GKB, Clokie CML. Augmentation of the Maxillary Sinus: Comparison of Biomaterials Containing Bone Morphogenetic Protein and Autogenous Bone in a Rabbit Model. *J Can Dent Assoc*. 2010; 76: 108.
  19. Blazhenko AN, Rodin IA, Ponkina ON, Mukhanov ML, SamoiloVA AS, Verevkin AA, et al. Aim To evaluate the effect of A-PRP-therapy on reparative bone regeneration in acute limb bone fractures. *Innovative Medicine of Kuban*. 2019; 3 (15): 32–8. Russian.
  20. Burykin KI, Parshikov MV, Yarygin NV, Svetlov DV, Govorov MV, Chemyanov IG, et al. Opportunities and prospects for the use of plasma enriched in platelets in the treatment of fractures and bone defects. *Polytrauma*. 2020; 3: 108–19. Russian.
  21. Samoday VG, Starikov AO, Kalashnikov PI. Lyophilized allogenic growth factors in traumatology and orthopedics as a promising direction of regenerative medicine. *Polytrauma*. 2019; 4: 15–28. Russian.
  22. Fayn AM, Vaza AYU, Gnetetskiy SF, Skuratovskaya KI, Bondarev VB, Bogolyubskiy YuA, et al. Available methods to enhance regenerative potential of plastic materials for bone defects replacement in orthopedics. Part 1. Autologous platelet rich plasma. *The Russian Journal of Transplantation*. 2022; 14 (1): 79–97. DOI: 10.23873/2074-0506-2022-14-1-79-97. Russian.
  23. Skwarcz S, Bryzek I, Gregosiewicz A, Warda E, Gaweda K, Tarczynska M, et al. Autologous activated platelet-rich plasma (PRP) in bone tissue healing - does it work? Assessment of PRP effect on bone defect healing in animal models. *Polish Journal of Veterinary Sciences*. 2019; 22 (1): 109–15. DOI: 10.24425/pjvs.2019.127077.
  24. Vasilyev AV, Kuznetsova VS, Galitsyna EV, Bukharova TB, Osidak EO, Fatkhudinova NL, et al. Biocompatibility and osteoinductive properties of collagen and fibronectin hydrogel impregnated with rhBMP-2. *Stomatology*. 2019; 98 (6–2): 5–11. DOI: 10.17116/stomat2019980625. Russian.
  25. Konev VA, Labutin DV, Bozhkova SA. Experimental justification for clinical application of bone growth stimulators in traumatology and orthopaedics (a review). *Siberian Medical Review*. 2021; 4: 5–17. DOI: 10.20333/25000136-2021-4-5-17. Russian.
  26. Kuznetsova VS, Vasilyev AV, Bukharova TB, Nedorubova IA, Goldshtein DV, Kulakov AA. Advantages and disadvantages of bone graft materials activated by BMP-2 and constructs carrying its gene. *Stomatology*. 2023; 102 (4): 76–80. DOI: 10.17116/stomat202310204176. Russian.
  27. Petrov IYu, Larionov EV, Ippolitov YuA, But LV, Petrov AI. Morphohistochemical studies of osteoplastic material based on hyaluronic acid, hondroitinsulfate and under-mineralized bone collagen for bone defects recovery in experiment. *Journal of new medical technologies*. 2018; 3: 41–6. DOI: 10.24411/2075-4094-2018-16038. Russian.
  28. Skwarcz S, Bryzek I, Gregosiewicz A, Warda E, Gaweda K, Tarczynska M, et al. The effect of activated platelet-rich plasma (PRP) on tricalcium hydroxyapatite phosphate healing in experimental, partial defects of long bone shafts in animal models. *Polish Journal of Veterinary Sciences*. 2019; 22 (2): 243–50. DOI: 10.24425/pjvs.2019.127092.