

УДК 616.344-009.11

DOI <https://doi.org/10.35220/2078-8916-2022-45-3.13>**С.М. Хефзоллесан,**

докторант кафедры терапевтической стоматологии
Азербайджанский Медицинский Университет,
ул. Бакиханова, 23, г. Баку, Азербайджан, индекс
AZ1022, lyuba.nauchnaya@yandex.ru

Ф.Ю. Мамедов,

кандидат медицинских наук, доцент кафедры
терапевтической стоматологии Азербайджанский
Медицинский Университет, ORCID:
<https://orcid.org/0000-0002-7875-0616> ул. Бакиханова,
23, г. Баку, Азербайджан, индекс AZ1022,
lyuba.nauchnaya@yandex.ru

Г.Г. Мусаева,

кандидат медицинских наук, ассистент кафедры
ортопедической стоматологии Азербайджанский
Медицинский Университет, ул. Бакиханова,
23, г. Баку, Азербайджан, индекс AZ1022,
lyuba.nauchnaya@yandex.ru

А.М. Мамедов,

кандидат медицинских наук, ассистент кафедры
ортопедической стоматологии, Азербайджанский
Медицинский Университет, ул. Бакиханова,
23, г. Баку, Азербайджан, индекс AZ1022,
lyuba.nauchnaya@yandex.ru

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ КОМБИНИРОВАННЫХ БИОМАТЕРИАЛОВ ДЛЯ РЕГЕНЕРАЦИИ КОСТНОЙ ТКАНИ

В результате нерационального протезирования и ошибок, допущенных в ходе эндодонтического и пародонтологического лечения, а также при наличии хронического воспалительного процесса, сопровождающегося локальными и системными потерями костной ткани, очень часты случаи деструктивных изменений в челюстях, широко распространенных среди населения и зачастую лежащих за пределами репаративных возможностей организма. Целью исследования является экспериментальная оценка эффективности применения различных комбинаций костнопластического материала и актовегина в процессах регенерации и восстановления костной ткани. Экспериментальные исследования были проведены *in vivo* на 36 самцах кроликах весом от 1,5 до 2,5 кг на базе Научно-исследовательского Центра Азербайджанского Медицинского Университета. В I-ой группе, разделенной на две подгруппы, костный дефект заполняли смесью аллотрансплантата и богатого тромбоцитами фибрина PRF (подгруппа А), а в подгруппе В с этой целью в эту комбинацию добавляли актовегин; II группа – группа сравнения, на сформированный в нижней челюсти дефект накладывали смесь аутокости, богатого

тромбоцитами фибрина, и актовегина; в контрольной III группе вводили богатый тромбоцитами фибрин и одновременно животным вводили внутривенно актовегин в дозе 1 мг ежедневно в течение 2 недель. На основании полученных данных можно заключить, что аутогенная кость эффективнее аллотрансплантата и вместе с PRF способствует более быстрому замещению искусственного дефекта новой костной тканью и также быстрому его заживлению. Хотя местное применение актовегина не оказывает влияния непосредственно на сам процесс формирования костной ткани, но препарат улучшает кровоснабжение в резидуальной зоне, устраняет гипоксию и тем самым создает благоприятные условия для усиления остеогенеза.

Ключевые слова: аугментация, мембрана, экспериментальная модель, морфология, костный материал, актовегин.

С.М. Хефзоллесан,

докторант кафедры терапевтической стоматологии,
Азербайджанский Медицинский Университет, вул.
Бакиханова, 23, м. Баку, Азербайджан, индекс AZ1022,
lyuba.nauchnaya@yandex.ru

Ф.Ю. Мамедов,

кандидат медицинских наук, доцент кафедры
терапевтической стоматологии. Азербайджанский
Медицинский Университет, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7875-0616>, вул. Бакиханова,
23, м. Баку, Азербайджан, индекс AZ1022,
lyuba.nauchnaya@yandex.ru

Г.Г. Мусаева,

кандидат медицинских наук, ассистент кафедры
ортопедической стоматологии Азербайджанский
Медицинский Университет, вул. Бакиханова,
23, м. Баку, Азербайджан, индекс AZ1022,
lyuba.nauchnaya@yandex.ru

А.М. Мамедов,

кандидат медицинских наук, ассистент кафедры
ортопедической стоматологии Азербайджанский
Медицинский Университет, вул. Бакиханова,
23, м. Баку, Азербайджан, индекс AZ1022,
lyuba.nauchnaya@yandex.ru

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ЗАСТОСУВАННЯ КОМБІНОВАНИХ БІОМАТЕРІАЛІВ ДЛЯ РЕГЕНЕРАЦІЇ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ

В результаті нерационального протезування і помилок, допущених в ході ендодонтичного і пародонтологічного лікування, а також при наявності хронічного запального процесу, що супроводжується локальними і системними втратами кісткової тканини,

дуже часті випадки деструктивних змін в щелепах, широко поширених серед населення і часто лежать за межами репаративних можливостей організму. Метою дослідження є експериментальна оцінка ефективності застосування різних комбінацій кістковопластичного матеріалу та актовегіну в процесах регенерації та відновлення кісткової тканини. Експериментальні дослідження були проведені *in vivo* на 36 самцях кроликів вагою від 1,5 до 2,5 кг на базі Науково-дослідного центру азербайджанського медичного університету. У I-ій групі, розділеної на дві підгрупи, кістковий дефект заповнювали сумішшю аллотрансплантата і багаті тромбоцитами фібрину PRF (підгрупа А), а в підгрупі з цією метою в цю комбінацію додавали актовегін; II група – група порівняння, на сформований в нижній щелепі дефект накладали суміш аутокістці, багаті тромбоцитами фібрину, і актовегіну; у контрольній III групі вводили багаті тромбоцитами фібрин і одночасно тваринам вводили внутрішньовенно актовегін в дозі 1 мг щодня протягом 2 тижнів. На підставі отриманих даних можна зробити висновок, що аутогенна кістка ефективніше аллотрансплантата і разом з PRF сприяє більш швидкому заміщенню штучного дефекту новою кістковою тканиною і також швидкому його загоєнню.

Хоча місцеве застосування актовегіну не впливає безпосередньо на сам процес формування кісткової тканини, але препарат покращує кровопостачання в резидуальній зоні, усуває гіпоксію і тим самим створює сприятливі умови для посилення остеогенезу.

Ключові слова: аугментація, мембрана, експериментальна модель, морфологія, кістковий матеріал, актовегін.

S.M. Hefzollasan,

doctoral student of the Department of Therapeutic Dentistry, Azerbaijan Medical University, Bakikhanov str., 23, Baku, Azerbaijan, postal code AZ1022, lyuba.nauchnaya@yandex.ru

F.Y. Mammadov,

PhD, Associate Professor of the Department of Therapeutic Dentistry, Azerbaijan Medical University, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7875-0616>, Bakikhanov str., 23, Baku, Azerbaijan, postal code AZ1022, lyuba.nauchnaya@yandex.ru

H.H. Musaeva,

PhD, Assistant of the Department of Orthopedic Dentistry Azerbaijan Medical University, Bakikhanov str., 23, Baku, Azerbaijan, postal code AZ1022, lyuba.nauchnaya@yandex.ru

A.M. Mammadov,

PhD, Assistant of the Department of Orthopedic Dentistry, Azerbaijan Medical University, Bakikhanov str., 23, Baku, Azerbaijan, postal code AZ1022, lyuba.nauchnaya@yandex.ru

EXPERIMENTAL JUSTIFICATION OF THE APPLICATION OF COMBINED BIOMATERIALS FOR BONE REGENERATION

As a result of irrational prosthetics and mistakes made during endodontic and periodontal treatment, as well as in the presence of a chronic inflammatory process accompanied by local and systemic bone loss, cases of destructive changes in the jaws are very common among the population and often lie beyond the reparative capabilities of the body. The aim of the study is to experimentally evaluate the effectiveness of the use of various combinations of osteoplastic material and actovegin in the processes of regeneration and neoplasm of bone tissue. Experimental studies were conducted *in vivo* on 36 male rabbits weighing from 1.5 to 2.5 kg on the basis of the Scientific Research Center of the Azerbaijan Medical University. In group I, divided into two subgroups, the bone defect was filled with a mixture of allograft and platelet-rich fibrin PRF (subgroup A), and in subgroup B, actovegin was added to this combination for this purpose; Group II – comparison group, a mixture of autologous bone, platelet-rich fibrin, and actovegin was applied to the defect formed in the lower jaw; in the control group III, platelet-rich fibrin was injected and at the same time the animals were injected intravenously with actovegin at a dose of 1 mg daily for 2 weeks. Based on the data obtained, it can be concluded that autogenous bone is more effective than allograft and, together with PRF, contributes to faster replacement of the artificial defect with new bone tissue and also its rapid healing. Although the local application of actovegin does not directly affect the process of bone tissue formation, the drug improves blood circulation in the residual zone, eliminates hypoxia and thus creates favorable conditions for enhancing osteogenesis.

Key words: augmentation, membrane, experimental model, morphology, bone material, actovegin.

Актуальность. В результате нерационального протезирования и ошибок, допущенных в ходе эндодонтического и пародонтологического лечения, а также при наличии хронического воспалительного процесса, сопровождающегося локальными и системными потерями костной ткани, очень часты случаи деструктивных изменений в челюстях, широко распространенных среди населения и зачастую лежащих за пределами репаративных возможностей организма [1, 2]. При этом, резорбцию кости могут вызывать и сами хирургические мероприятия по устранению одонтогенных очагов инфекции [3, 4, 5]. В этом плане актуальна проблема современной стоматологии, в том числе хирургической стоматологии и имплантологии, требующей дальнейшего изучения, остается поиск и внедрение эффективных методов и средств, стимулирующих и активизирующих течение репаративного остеогенеза, для

восстановления объёма утраченной костной ткани в очагах деструкции и необходимого объёма кости альвеолярных отростков и высоты альвеолярного гребня, утраченных вследствие значительной атрофии, для дальнейшего протезирования [6, 7].

Основу комплексных лечебно-профилактических мероприятий и наиболее перспективных направлений в решении этой проблемы, наряду с хирургическими методами ликвидации очагов воспаления и увеличения объёма кости, составляет применение различных комбинаций костнопластических материалов и трансплантатов, ингибирующих прогрессирование деструкции костной ткани и существенно влияющих на динамику регенеративных процессов [8, 9].

Вышеизложенное свидетельствует о важности и своевременности проведения научных исследований для детальной сравнительной оценки степени влияния различных по составу и свойствам средств, которые обладали бы одновременно и остеоиндуктивными, и противовоспалительными характеристиками, на замещение костного дефекта и стимуляцию костной регенерации [10, 11, 12].

Цель работы. Изучение в эксперименте сравнительной эффективности комбинированного применения остеопластических материалов в сочетании с актовегином в активизации процессов регенерации костной ткани.

Материал и методы исследования. С целью изучения костнопластических свойств и определения особенности течения репаративных процессов, а также обоснования предложенного нами метода лечения, были проведены экспериментальные исследования *in vivo* на 36 самцах кроликах весом от 1,5 до 2,5 кг на базе Научно-исследовательского Центра Азербайджанского Медицинского Университета.

Исследуемые животные содержались в виварии с обычным пищевым режимом и после создания экспериментальной модели наблюдались в течение 60 суток. После создания экспериментальной модели костного дефекта животные были рандомизированы на 3 группы по 12 кроликов в каждой: *I группа основная* – у каждого из 12 кроликов на обеих сторонах нижней челюсти формировали отдельные костные дефекты; при заполнении искусственно созданных дефектов на одной стороне челюсти использовали аллотрансплантат, замещанный на экссудате богатого тромбоцитами фибрина (PRF) – подгруппа А, а на другой использовали эту же комбинацию, содержащую дополнительно Актовегин – подгруппа В; *II группа* – группа сравнения (12) в дефекты челюсти вводили смесь аутогенной кости, PRF

и актовегина; *Группа III* была контрольной (12), здесь при заполнении искусственно созданных дефектов нижней челюсти использовали PRF и одновременно внутривенно животным вводили Актовегин в дозе 1 мг ежедневно в течение 2 недель. Под общей анестезией проводили разрез кожи длиной 2 см и после отслоения подлежащих мягких тканей обнажали боковую поверхность нижней челюсти, шаровидной фрезой формировались костные округлые дефекты диаметром 0,5 см и глубиной 3-4 мм. Исследования выполнялись в соответствии с международными этическими требованиями и с правилами, принятыми Европейской Конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных научных целей (European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and other Scientific Purposes (ETS 123), Strasbourg, 1986). Животных выводили из опыта через 60 сут., а костные фрагменты альвеолярных дуг с дефектами отсекали и фиксировали в формалине.

После завершения процесса наблюдения образцы тканей заливали в парафин с помощью устройства для заливки (Leica EG 1150, Германия) и получали блоки. Из блоков на микротоме (Leica RM 2125 RTS, Германия) делали срезы размером 5 мкм. Срезы окрашивали гематоксилином и эозином (Merck, Германия) в красителе (Leica Autostainer XL, Германия) и закрывали раствором Entellan в покровном стекле (Leica CV 5030, Германия). Приготовленные микропрепараты исследовали с помощью светового микроскопа (Leica DM 1000 LED, Германия). Все изменения, наблюдаемые при микроскопическом исследовании, регистрировали с помощью камеры микроскопа (Leica ICC 50W, Германия).

Полученные результаты были проанализированы с помощью статистического программного обеспечения версии 15.0 (SPSS 15.0) «Статистического пакета для социальных наук». Вычислены средние арифметические величины (M) и ошибки средней величины (m). На основании критерия Стьюдента (t) и количества наблюдений в каждой из групп (n) рассчитывали вероятность различий. Статистически достоверные пороги различий сравнительных данных были разделены на три уровня значимости: слабый ($<0,05$), высокий ($<0,01$) и очень высокий ($<0,001$).

Результаты исследований. Сравнительный гистоморфологический анализ биопсов искусственных костных дефектов в эксперименте позволяет изучить процесс формирования новой костной ткани и репаративной регенерации при

применении различных видов костнопластических материалов. Гистологическое изучение репаративного остеогенеза в искусственно сформированных в эксперименте костных дефектах нижней челюсти позволяет провести сравнительный анализ эффективности комбинированного применения остеоматериалов в сочетании с фибрином обогащенный тромбоцитами из аутокрови животного и актовегином для проведения также курса дополнительной поддерживающей сосудистой терапии, особенно при наличии выраженного обычного отека оперированной области.

При исследовании процесса образования костной ткани в различных экспериментальных группах во всех из них в той или иной степени был выявлен выраженный положительный эффект после использования всех комбинаций остеопластических материалов, что доказывалось характерными особенностями гистологического строения, сформировавшегося и заполняющего созданные искусственно дефекты костного регенерата после завершения экспериментальных исследований. При изучении остеоиндуктивных свойств заполняющих искусственно созданные дефектов нижней челюсти кроликов материалов, наилучшие результаты отмечаются во II-й группе, то есть в группе сравнения, где применяется смесь на основе аутогенной кости, богатого тромбоцитами фибрина (PRF) и актовегина (табл. 1).

Таким образом, именно в этой группе наблюдалось сравнительное более интенсивное замещение зоны дефекта трабекулярной (губчатая или спонгиозная) костной тканью – $36,25 \pm 15,24$ %, при гистологическом исследовании у животных этой группы наблюдалась зрелая костная ткань, заполняющая 1/3 дефекта, преимущественно в зоне, расположенной вокруг костного дефекта.

Наименьшая интенсивность ($3,41 \pm 3,23$ %) по этому показателю регистрировали в III контрольной группе, где де костные дефекты были заполнены богатым тромбоцитами фибрином и одновременно использовали внутривенное введение актовегина.

В подгруппе А, где применялся аллотрансплантат, интенсивность формирования трабекулярной костной ткани, особенно по краям костного дефекта, была меньше, чем во подгруппе В, где использовался дополнительно актовегин и где трабекулярная кость и ее обновление были менее выраженные и составили $12,5 \pm 5,83$ %, против $16,25 \pm 5,27$ %, в подгруппе А.

Значение р определяли с помощью Т-критерия для независимых переменных между полученными результатами. В ходе сравнения было установлено, что все показатели во II группе, где применяли аутогенную кость и актовегин, статистически значимо отличались от других групп. Полученные по всем экспериментальным группам данные приведены в таблице 2.

Таблица 1

Общая характеристика тканевых изменений в экспериментальных группах

Изменения в области дефекта	I группа		II группа	III группа
	Подгруппа А	Подгруппа В		
Трабекулярная кость	$12,5 \pm 5,83\%$	$16,25 \pm 5,27\%$	$36,25 \pm 15,24\%$	$3,41 \pm 3,23\%$
Новая костная ткань	$8,75 \pm 3,76\%$	$11,66 \pm 3,25\%$	$19,58 \pm 11,95\%$	$5,92 \pm 3,82\%$
Резидуальная ткань	$78,75 \pm 7,72\%$	$72,08 \pm 6,89\%$	$44,17 \pm 13,11\%$	$90,67 \pm 23,36\%$

Таблица 2

Сравнение показателей тканевых изменений в области костных дефектов и значений р в разных группах

Группы	Трабекулярная кость	Новая костная ткань	Резидуальная ткань
Подгруппа А и Подгруппа В	0,112	0,054	0,036
Подгруппа А и II-я группа	0,0001	0,0067	0,0001
Подгруппа А и III-я группа	0,0001	0,081	0,107
Подгруппа В и II-я группа	0,0003	0,037	0,0001
Подгруппа В и III-я группа	0,0001	0,0007	0,014
II группа и III группа	0,0001	0,0011	0,0001

Новая костная ткань формировалась более интенсивно по направлению к центру дефекта и в среднем занимала 1/5 его площади во II экспериментальной группе, где в состав комплекса используемых средств входила аутогенная кость ($19,58 \pm 11,95$ %).

По образованию трабекулярной костной ткани во всех остальных группах по сравнению со II группой показатели были также ниже (рис. 1).

Так, этот средний показатель в III группе составляет 5,92 %; Актовегин I группы составил 11,66 % в ложе наложенного дефекта и 8,75 % в ложе неналоженного дефекта (рис. 2).

При гистологической характеристике новообразованной ретикулофиброзной костной ткани выявляется тот факт, что в отличие от трабекулярной костной ткани она не имеет костного мозга или же представлена незрелым костным мозгом с зонами дифференцировки в кроветворный костный мозг по периферии костного дефекта с преобладанием слабо или не минерализованными участками соединительной ткани. По этой причине в образцах наблюдались гомогенные агрегаты, содержащие многочисленные базофильные и эозинофильные гранулы и, как правило, по мере увеличения объема трабекулярной костной ткани в образцах площадь, занимаемая новой костной тканью, уменьшалась. Так, во II группе объем новообразованной костной ткани оказывается примерно в 2 раза меньше объема трабекулярной костной ткани. В обеих подгруппах I группы, где используется аллотрансплантат, новая костная ткань регистрируется в объеме, равном примерно $\frac{3}{4}$ объема трабекулярной костной ткани.

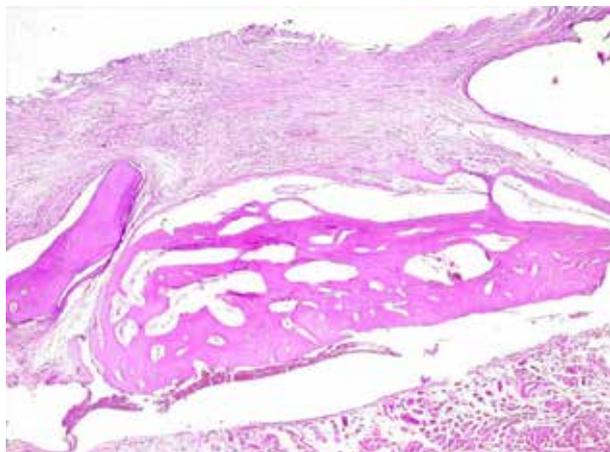


Рис. 1. Трабекулярная костная ткань, заполняющая костный дефект во II группе экспериментальных животных (окраска: гематоксилин-эозин, увеличение: $\times 100$).

В отличие от этих групп, в группе III, где использовали инъекции актовегина, наблюдалась иная картина, которая характеризовалась меньшим объемом сформированной губчатой костной ткани. Таким образом, результаты количественных исследований показали выраженную активизацию репаративного процесса и увеличение степени формирования новообразованной костной ткани, прорастающей вглубь и замещающей в образцах удаленную ранее кость в области дефекта и забранной у животных второй экспериментальной группы. Параллельно с вышеперечисленными изменениями объем резидуальной костной ткани с минимальным количеством остаточного белка, а также органического костного матрикса регистрировался на самом низком уровне именно во II группе, где использовалась аутокость (44,17 %).

Частота обнаружения повышенного уровня резидуальной костной ткани в соответствии с заполнением дефекта в других 2 группах наблюдений была практически одинаковой и составила в среднем 78,75 % и 72,08 % в 2-х отдельных дефектах, а в III группе показатель составил 90,67 %, при этом, в этой группе резидуальные участки в основном были покрыты частицами аллотрансплантата, тогда как в остальных двух группах эта область была замещена регенератом с преобладанием слабо минерализованной соединительной ткани (рис. 3).

Объем резидуальной ткани, как правило, обратно пропорционален эффективности процесса регенерации в кости. К концу экспериментальных исследований в образцах лучше сохранилась резидуальная костная ткань, что позволило

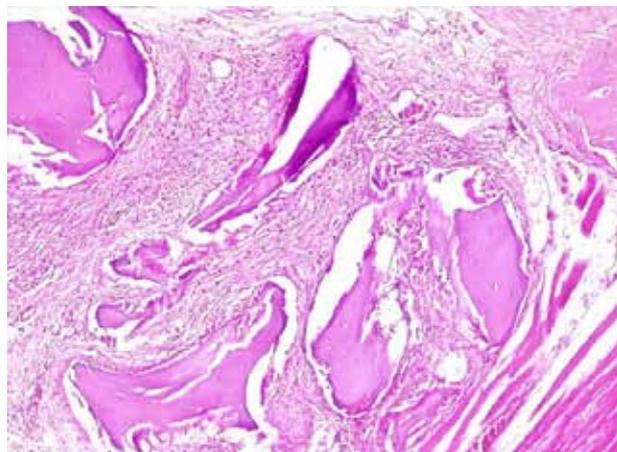


Рис. 2. Фиброз и новообразованная костная ткань, заполняющая костный дефект нижней челюсти в группе III (окраска: гематоксилин-эозин, увеличение: $\times 100$).

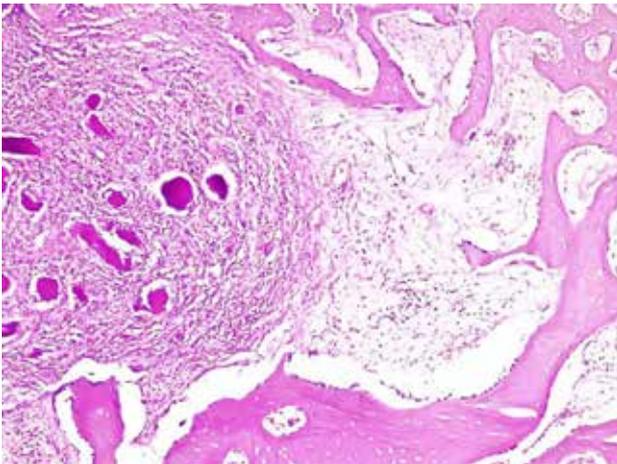


Рис. 3. Фиброзная и трабекулярная ткань, заполняющие костный дефект, при использовании аллотрансплантата, PRF и актовегина (окраска: гематоксилин-эозин, увеличение: x100)

нам изучить изменения в ней, особенно степень влияния актовегина на площадь костного дефекта.

Интенсивность формирования как трабекулярной кости, так и новообразованной минерализованной костной ткани, обусловленная скоростью миграции фибробластов и остеогенных клеток, в этой группе была выше, чем в других группах ($p < 0,05$), тогда как остаточный объем резидуальной костной ткани нижней челюсти в зоне дефекта и установки костного регенерата был значительно меньше, чем в других группах ($p < 0,001$).

В то же время в костном дефекте, обработанном актовегином в подгруппе В I-ой группы, наблюдался меньший остаточный объем резидуальной кости по сравнению с другим дефектом, где данный препарат не применялся ($p = 0,036$). В выборках, представляющих группу III, показатели были зафиксированы на самом низком уровне. Так, во I и II группах по сравнению с показателями, выявленными на фоне применения актовегина, выявлено статистически значимое различие ($p < 0,05$). В области искусственно созданного дефекта в I-й группе животных только интенсивность образования трабекулярной костной ткани была выше аналогичного показателя III-й группы со статистически значимой разницей ($p < 0,001$).

Таким образом, изменения, наблюдаемые в резидуальной зоне, также важны с точки зрения характеристики метаболических процессов, происходящих в области костного дефекта в раннем периоде, еще до начала формирования костной ткани. Так как анализ параметров резидуальной костной структуры и степени ее редукции предоставляют все необходимые данные для создания соответствующих и благоприятных сопутствующих

условий проведения эффективных лечебных мероприятий.

Выводы. По показателям формирования трабекулярной и новообразованной костной ткани и восстановления костного дефекта результаты в группе, где использовалась смесь аутокости, PRF и актовегина, были лучше, чем в других группах.

Воспалительные изменения (нейтрофильная, лимфоцитарная и плазмоклеточная инфильтрация) в резидуальной зоне, входящей в состав костного дефекта, были менее выражены в группе местного применения аутокости и актовегина. В то же время отмечено, что эозинофильная инфильтрация и гранулематозные реакции были более интенсивными при использовании аллотрансплантата.

Хотя местное применение актовегина не оказывает влияния непосредственно на сам процесс формирования костной ткани, но препарат улучшает кровоснабжение в резидуальной зоне, устраняет гипоксию и тем самым создает благоприятные условия для усиления остеогенеза.

Литература:

1. Faraedon M. Zardawia, Alaa N. Aboudb, Dler A. Khursheeda A retrospective panoramic study for alveolar bone loss among young adults in Sulaimani City. *Iraq ulaimani Dent. J.* 2014; 1:94-98 DOI:10.17656/sdj.10028.
2. Li Y, Ling J and Jiang Q Inflammasomes in Alveolar Bone Loss. *Front. Immunol.* 2021. 12:691013. doi: 10.3389/fimmu.2021.691013
3. Greene A.C., Shehabeldin M., Gao, J. et al. Local induction of regulatory T cells prevents inflammatory bone loss in ligature-induced experimental periodontitis in mice. *Sci Rep.* 2022;12: 5032. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-09150-8>
4. Huang, X., Xie, M., Xie, Y. et al. The roles of osteocytes in alveolar bone destruction in periodontitis. *J Transl Med.* 2020;18: 479. <https://doi.org/10.1186/s12967-020-02664-7>.
5. Sun K., Shen H., Liu Y., Deng H., Chen H., Song Z. Assessment of Alveolar Bone and Periodontal Status in Peritoneal Dialysis Patients. *Front. Physiol.* 2021;12:759056. doi: 10.3389/fphys.2021.759056.
6. Lykoshin D.D., Zaytsev V.V., Kostromina M.A., Yesipov R.S. Osteoplasticheskiye materialy novogo pokoleniya na osnove biologicheskikh i sinteticheskikh matriksov. *Tonkiye khimicheskiye tekhnologii.* 2021;16(1):36-54. <https://doi.org/10.32362/2410-6593-2021-16-1-36-54> (In Russian).
7. Arab H., Shiezadeh F., Moeintaghavi A., Anbiaei N., Mohamadi S. Comparison of Two Regenerative Surgical Treatments for Peri-Implantitis Defect using Natix Alone or in Combination with Bio-Oss and Collagen Membrane.

J Long Term Eff Med Implants. 2016;26(3):199-204. doi: 10.1615/JLongTermEffMedImplants.201601639 6.

8. Carvalho M., Kassis E. Bone regeneration processes with the use of biomaterials and molecular and cellular constituents for dental implants *Journal of Medical and Health* 2022; (3) 1: 23-25.

9. Li P., Zhu H., Huang D. Autogenous DDM versus Bio-Oss granules in GBR for immediate implantation in periodontal postextraction sites: A prospective clinical study. *Clin Implant Dent Relat Res*. 2018 Dec;20(6):923-928. doi: 10.1111/cid.12667

10. Egido-Moreno S., Valls-Roca-Umbert J., Céspedes-Sánchez J.M., López-López J., VelascoOrtega

E. Clinical Efficacy of Mesenchymal Stem Cells in Bone Regeneration in Oral Implantology. Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 Jan 21;18(3):894. doi: 10.3390/ijerph18030894.

11. Galli M., Yao Y., Giannobile W.V., Wang H.L. Current and future trends in periodontal tissue engineering and bone regeneration. *Plast Aesthet Res* 2021;8:3. <http://dx.doi.org/10.20517/2347-9264.2020.176>

12. Hatt L.P., Thompson K., Helms J.A., Stoddart M.J., Armiento A.R. Clinically relevant preclinical animal models for testing novel cranio-maxillofacial bone 3D-printed biomaterials. *Clin Transl Med*. 2022 Feb;12(2):e690. doi: 10.1002/ctm2.690.