Оценка регенерации костной ткани пациентов после имплантации биоинженерного остеозамещающего материала на основе синтетического октакальцийфосфата, активированного плазмидной ДНК с геном сосудистого эндотелиального фактора роста

© Воложин Г.А.¹, Базилян Э.А.¹, Бозо И.Я.^{2,3}, Пресняков Е.В.⁴, Деев Р.В.⁴

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

²ООО «Гистографт», Москва, Россия

³Федеральное государственное бюджетное учреждение государственный научный центр «Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» ФМБА России, Москва, Россия

⁴Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Резюме:

Актуальность. Было изучено влияние ген-активированного остеопластического материала на основе синтетического октакальцийфосфата и плазмидной ДНК с геном сосудистого эндотелиального фактора роста на морфогенез костной ткани в участках атрофии и дефектов челюстей пациентов. В качестве контроля использовался ксеногенный костный матрикс. На основании гистологического анализа, было выявлено, что исследуемый остеопластический материал стимулирует остеогенез уже на ранних этапах, тогда как ксеногенный гидроксиапатит запускает процессы регенерации костной ткани со значительным опозданием и не успевает к 6 месяцам сформировать полноценную костную ткань.

Цель. Оценить динамику репаративного остеогенеза по результатам гистоморфометрической диагностики у пациентов с участками атрофии и дефектами челюстей различной конфигурации и протяженности с имплантированным костным матриксом на основе синтетического октакальцийфосфата, активированного плазмидной ДНК с геном сосудистого эндотелиального фактора роста.

Материалы и методы. Гистоморфологическое исследование биоптатов костной ткани челюстей проведено у 20 пациентов обоих полов, которые для установки дентальных имплантатов нуждались в дополнительном объеме костной ткани. Пациенты были разделены на 2 группы по имплантируемому остеопластическому материалу. Через 6 месяцев после остеозамещающей операции у пациентов был осуществлен забор биоптатов костной ткани из костного ложа на этапе установки дентальных имплантатов. В биоптатах костной ткани пациентов изучалась гистоморфологическая картина и выполнялась гистоморфометрия.

Результаты. В биоптатах костной ткани пациентов, которым имплантировали тканеинженерную конструкцию на основе синтетического октакальцийфосфата, активированного плазмидной ДНК с геном сосудистого эндотелиального фактора роста, выявлено, что через 6 месяцев наблюдается превалирование зрелой костной ткани (< 43 %), причем доля дифференцированной пластинчатой костной ткани составляет ~ 90%.

Выводы. Гистоморфометрический анализ показал, что у пациентов, которым имплантировали изделие на основе синтетического октакальцийфосфата, активированного плазмидной ДНК с геном сосудистого эндотелиального фактора роста, через 6 месяцев выявляется ранняя перестройка костной ткани в механически плотную и высокоминерализованную структуру.

Ключевые слова: биоптат костной ткани, остеозамещающий материал, гистоморфометрический анализ, плазмидная ДНК с геном сосудистого эндотелиального фактора роста.

Статья поступила: 03.10.2021; **исправлена:** 29.11.2021; **принята:** 02.12.2021.

Конфликт интересов: Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Для цитирования: Воложин Г.А., Базилян Э.А., Бозо И.Я., Пресняков Е.В., Деев Р.В. Оценка регенерации костной ткани пациентов после имплантации биоинженерного остеозамещающего материала на основе синтетического октакальцийфосфата, активированного плазмидной днк с геном сосудистого эндотелиального фактора роста. Эндодонтия today. 2021; 19(4):343-349. DOI: 10.36377/1683-2981-2021-19-4-343-349.

Assessment of regeneration of the bone tissue of patients after implantation of the bioengineering osteoreplacing material on the basis of the synthetic octacalcium phosphate activated with plasmid DNA with vascular endothelial growth factor gene

© G.A. Volozhin¹, E.A. Bazikian¹, I.Ya. Bozo^{2,3}, E.V. Presnyakov⁴, R.V. Deev⁴

¹Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov, Moscow, Russia

²Histograft, LLC, Moscow, Russia

³State Research Center – Burnasyan Federal Medical, Moscow, Russia

⁴North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

Abstract:

Relevance. The effect of a tissue engineering construct based on synthetic octacalcium phosphate activated with pDNA-encoding VEGF on bone morphogenesis at the jaw defect sites of patients was studied. It is shown that the studied osteoplastic material stimulates osteogenesis pathways already at early stages, and xenogenic hydroxyapatite, triggers osteogenesis processes with considerable delay and does not have time to form a full-fledged bone structure by 6 months.

Aim. Evaluate the dynamics of reparative osteogenesis based on the results of histomorphometric diagnostics in patients with defects in the jaw bones of various configurations and lengths with an implanted bone matrix based on synthetic octacalcium phosphate activated with pDNA-encoding VEGF.

Materials and methods. Histomorphological examination of bone tissue biopsy of jaws was carried out in 20 patients of both genders, who needed additional volume of bone tissue to install dental implantation. Patients were divided into 2 groups by type of grafted material. 6 months after the surgery, bone biopsies were taken from the bone sites at the stage of implant placement. Histomorphological patterns and histotopograms were studied in bone biopsies.

Results. In bone tissue biopsies of patients implanted with a tissue engineering construct based on synthetic octacalcium phosphate activated with pDNA-encoding VEGF, it was revealed that after 6 months there was prevaluation of mature bone tissue (42,71%), with the proportion of differentiated plate bone tissue being ~ 90%.

Conclusions. Histomorphometric analysis showed that in patients implanted with a tissue engineering construct based on synthetic octacalcium phosphate pDNA-encoding VEGF, after 6 months, early rearrangement of bone tissue into a mechanically dense and highly mineralized structure was detected.

Keywords: bone biopsy, bone graft material, histomorphometric analysis, pDNA-encoding VEGF, Gene-Activated Bone Substitute.

Received: 03.10.2021; **revised:** 29.11.2021; **accepted:** 02.12.2021.

Conflict of interests: The authors declare no conflict of interests.

For citation: G.A. Volozhin, E.A. Bazikian, I.Ya. Bozo, E.V. Presnyakov, R.V. Deev. Assessment of regeneration of the bone tissue of patients after implantation of the bioengineering osteoreplacing material on the basis of the synthetic octacalcium phosphate activated with plasmid DNA with vascular endothelial growth factor gene. *Endodontics today*. 2021; 19(4):343-349. DOI: 10.36377/1683-2981-2021-19-4-343-349.

ВВЕДЕНИЕ

Материалы для костной пластики используются в самых разных клинических условиях для восстановления утраченных объемов костной ткани [1,2]. Постоянное совершенствование хирургических методов с использованием ауто- или аллотрансплантатов обеспечивает наиболее предсказуемые клинические результаты, их успех часто зависит от состояния тканей реципиента [3]. Заболеваемость, связанная с донорскими участками аутоотрансплантатов, делает эти методы менее привлекательными как для пациентов, так и для врачей [4].

Новые разработки в области материаловедения предлагают ряд синтетических заменителей нату-

ральных трансплантатов с относительно высокой скоростью резорбции для устранения костных дефектов. Классическая парадигма создания биоинженерных эквивалентов костной ткани выделяет несколько ключевых моментов: биосовместимый каркас, который максимально близко имитирует нишу естественного внеклеточного матрикса кости; остеогенные клетки, синтезирующие костный внеклеточный матрикс; морфогенетические факторы, которые вовлечены в регуляцию морфофункциональной активности клеток и репаративного остеогенеза; достаточная васкуляризация [5].

Локальная доставка ангиогенных факторов роста, безусловно, ускоряет васкуляризацию импланти-

рованного материала. Ангиогенные факторы роста включаются в биоинженерную конструкцию вместе с минерализованным матриксом. При этом фактор роста может быть включен в матрикс путем простого нанесения на его поверхность для быстрого высвобождения, инкапсулирован в матрикс или ковалентно иммобилизован для контролируемого и пролонгированного высвобождения. Решающее значение имеет выбор факторов роста. Несколько широко изучаемых ангиогенных факторов роста включают фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), фактор роста тромбоцитов (PDGF) и основной фактор роста фибробластов- β (FGF- β). Исследования показали, что включение VEGF и FGF- β приводит к ускоренной васкуляризации вновь образованных тканей за счет мобилизации и привлечения эндотелиальных клеток-предшественников [6]. Добавление факторов роста к минерализованному матриксу самый простой способ, поскольку этот тип доставки фактора роста либо управляется пассивной диффузией, либо связан со скоростью резорбции биоматериала [7]. С другой стороны, факторы роста, ковалентно связанные с каркасами, могут высвобождаться в соответствии с потребностями клеток. Было показано, что за счет контролируемого высвобождения VEGF, формировалась организованная сосудистая сеть [8].

Несмотря на то, что кость представляет собой ткань с высокой степенью васкуляризации, ее способность к регенерации в челюстно-лицевой области нередко представляет собой значительные сложности, что требует выбора оптимальной хирургической методики и наиболее эффективного костнопластического материала. Остается надежда, что активированные различными остеоиндуктивными компонентами конструкции, исключая недостатки стандартных подходов в костной хирургии, позволят вывести костнопластические операции на новый уровень эффективности.

ЦЕЛЬ

Сравнить динамику репаративного остеогенеза у пациентов с атрофией и дефектами челюстей в условиях костной пластики материалами на основе синтетического октакальцийфосфата, активированного плазмидной ДНК с геном сосудистого эндотелиального фактора и ксеногенного гидроксиапатита.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Было проведено рандомизированное контролируемое исследование у 20 пациентов обоего пола (17 мужчин и 33 женщины, средний возраст $41,2 \pm 3,13$ лет) с отсутствием одного или нескольких зубов на верхней или нижней челюсти в сочетании с дефицитом костной ткани альвеолярной кости по высоте и/или ширине. Пациенты были разделены на 2 группы по имплантированному остеопластическому материалу. Пациентам 1 группы (основная группа, $n = 10$) костный дефект заполняли материалом «Гистографт», состоящего из гранул октакальциевого фосфата и плазмидной ДНК с геном, кодирующим фактор роста эндотелия сосудов (ОКФ+ $p/VEGF$) (ООО «Гистографт» Россия, Москва; № РЗН 2019/8310 от 23.04.2019). Пациентам 2 группы (контрольная группа, $n=10$) костный дефект заполняли ксеногенным гидроксиапатитом (ГАП) «Bio-Oss» («Geistlich», Швейцария; № ФСЗ 2009/04748 от 14.07.2009).

Все пациенты подписывали информированное согласие и получали разъяснение о предстоящем исследовании.

Критерии включения субъектов. Все участники испытания отвечали следующим критериям: мужчины/женщины в возрасте от 20 до 70 лет включительно; подписание информированного согласия на участие в клиническом испытании; частичное отсутствие зубов на верхней или нижней челюсти; атрофия костной ткани альвеолярного отростка верхней или альвеолярного отростка нижней челюсти; высота костной ткани в области реконструкции по данным конусно-лучевой компьютерной томографии от 1 до 6 мм (нет возможности установить короткие имплантаты); ширина костной ткани в области реконструкции по данным конусно-лучевой компьютерной томографии от 1 до 4 мм (нет возможности установить узкие имплантаты).

Критерии невключения субъектов. Возраст до 20 или старше 70; невозможность или нежелание дать информированное согласие на участие в исследовании или на выполнение требований клинического исследования; прогрессирующие соматические заболевания; злоупотребление алкоголем; предшествующее лечение препаратами, имеющими влияние на метаболизм костной ткани; перфорация мембраны Шнейдера более 5 мм на этапе проведения операции синус-лифтинга; беременность на любом сроке.

Для проведения операции проводилась подготовка остеозамещающего материала для внесения его в зону дефекта челюстей. У пациентов основной группы применялся ген-активированный остеопластический материал в смеси с полученной из соседних с зоной вмешательства аутокостной стружки, полученной с помощью скребка MicroOSS, в соотношении 1:1. Смесь компонентов разбавляли 0,9% раствором хлорида натрия и перемешивали одноразовым стерильным шпателем. У пациентов группы сравнения использовали ксеногенный матрикс в аналогичной пропорции с аутокостной стружкой (1:1). После антисептической обработки полости рта 0,12% раствором хлоргексидина в течение минуты проводили проводниковую и инфильтрационную анестезию Ultracain DS Forte в объеме 1,7 мл X 3. Затем осуществляли разрез по вершине альвеолярного гребня и вертикальный разрез в области медиально-расположенного зуба и отслаивание слизисто-надкостничного лоскута. Через сформированный доступ в зону дефекта вносили комбинированный остеопластический материал в количестве, необходимом для заполнения дефекта челюсти и последующей отсроченной установки дентальных имплантатов (высотой не менее 10 мм). Зону имплантации закрывали мембраной и ушивали рану нитью Vicryl 5-0. В послеоперационном периоде назначали Аугментин (625 мг 3 раза в день/7 дней), АкваЛор+изофра (2 раза в день/7 дней при синус-лифтинге), полоскания 0,12% Хлоргексидином биглюконата по 1 минуте 3 р/день в течение двух недель. В течение недели запрещалось чихать с закрытым ртом (при синус-лифтинге), осуществлять физические нагрузки, посещать сауну и баню. Контрольный осмотр осуществляли на 1, 3 и 7 дни после операции.

Через 6 месяцев перед этапом формирования ложа для имплантата операционное поле в течение 1 минуты орошали 0,12% раствором хлоргексидина и проводили проводниковую и инфильтрационную анестезию Ultracain DS Forte 1,7мл X 3. На альвеолярном отростке проводили паракрестальный разрез и отслаивание слизисто-надкостничного лоскута. В области проведенной субантральной аугментации формировали ложе под имплантат при помощи трепана с внутрен-

Рис. 1. Общий вид биоптата: 1 – вновь образованная костная ткань; 2 – остеопластический материал; 3 – рыхлая волокнистая соединительная ткань; 4 – фиброзная ткань; 5 – тканевый детрит, представленный костными опилками, фибрином, гранулами костнопластического материала. Окраска: гематоксилин и эозин. Ув. x40.

Fig. 1. General view of the biopsy material:
1 – newly formed bone tissue; 2 – osteoplastic material; 3 – loose connective tissue; 4 – fibrous tissue; 5 – tissular detritus represented by bone sawdust, fibrin, granules of bone plastic material. Stain: nematoxylin and eosin. Magnification x40.

ним диаметром 2 мм (Meisinger, Германия). Для хранения и транспортировки гистологического материала полученный биоптат помещали в 10% нейтральный раствор формалина. Пробирки были пронумерованы в соответствии с кодом пациента, присвоенном при его включении в исследование. Биоптаты подвергали гистологическому и гистоморфометрическому исследованиям. Осуществляли проводку материалов, заключение в парафиновые блоки и изготовление гистологических препаратов, затем срезы окрашивали гематоксилином и эозином, по Маллори. Все изготовленные препараты подвергались сканированию (PANNORAMIC 250 Flash III, 3DHISTECH Ltd., Венгрия), цифровые изображения анализировали на различных увеличениях.

После извлечения трепанобиоптата пациенту завершали подготовку костного ложа и проводили установку дентального имплантата. Сроки наблюдения за пациентами в послеоперационном периоде, назначения и рекомендации соответствовали стандартам для данного метода лечения. В первичную медицинскую документацию пациента, индивидуальные регистрационные карты пациентов, лабораторные журналы, и прочие материалы исследования вносили соответствующие записи по результатам исследования.

РЕЗУЛЬТАТЫ

У пациентов основной группы, которым проводилась реконструкция костной ткани челюстей ген- активированным остеопластическим материалом ОКФ+plVEGF, биопсийный материал был представлен мультитканевым регенератом, состоящим из костной ткани смешанного строения, фиброзной ткани, гранул имплантированного материала, а также тканевого детрита из костных опилок покрытых фибрином и тонких коллагеновых волокон (рис. 1). В

Рис. 2. Структура костного регенерата: 1 – трабекулы костной ткани смешанного строения; 2 – гранулы ОКФ+plVEGF; 3 – фиброзная ткань; 4 – тканевой детрит, представленный костными опилками и фибрином. Окраска: Гематоксилин и эозин. Ув. x200.

Fig. 2. Bone regenerate structure: 1 – mixed bone trabecula; 2 – OCP + plVEGF granules; 3 – fibrous tissue; 4 – tissue detritus represented by bone sawdust and fibrin. Stain: Hematoxylin and eosin. Magnification x200.

Рис. 3. Остеопластический материал ОКФ+plVEGF в структуре регенерата:
* – костная ткань на поверхности гранулы;
1 – трабекулы костной ткани смешанного строения; 2 – фрагменты остеопластического материала; 3 – фиброзная ткань; 4 – фибрин. Окраска: трихром по Маллори. Ув. x200.

Fig. 3. Bone regenerate structure: 1 – mixed bone trabecula; 2 – OCP+plVEGF granules; 3 – fibrous tissue; 4 – tissue detritus represented by bone sawdust and fibrin. Stain: Mallory's trichrome. Magnification x200.

этой группе превалировала костная ткань (42,71%), причем доля дифференцированной пластинчатой костной ткани составляла около 90%, что свидетельствует о ранней перестройке в механически плотную и высокоминерализованную структуру. Однако, мощные трабекулы располагались разрозненно и не формировали каркасную сеть, ориентированную согласно векторам нагрузки (рис. 2). Остеоцитарные лакуны, в большинстве случаев, располагались с противоположной стороны от имплантированного материала, скапливаясь в группы. Фрагменты синтетического матрикса были диффузно распространены по всему объему биоптата, окружены тонкими прослойками ретикулофиброзной костной ткани и остеоидом, соединительной тканью. Некоторые гранулы были окружены тканевым детритом, на месте части из них определялись большие оптически пустые вакуоли, называемые зонами резорбции (рис. 3). Клетки, резорбирующие материал, к данному сроку не выявлялись; пред-

положительно резорбция гранул протекала за счёт факторов внутренней среды в области регенерации.

Рис. 4. Общий вид биоптата: 1 – вновь образованная костная ткань; 2 – фрагменты остеопластического материала; 3 – волокнистая соединительная ткань, с разной упакованностью коллагеновых волокон; 4 – тканевый детрит, представленный костными опилками и фибрином.

Окраска: Гематоксилин и эозин. Ув. x40.

Fig. 4. General view of the biopsy material: 1 – newly formed bone tissue; 2 – fragments of osteoplastic material; 3 – fibrous connective tissue; 4 – tissue detritus represented by bone sawdust and fibrin.

Stain: Hematoxylin and eosin. Magnification x40.

Рис. 5. Структура костного регенерата: 1 – ретикулофиброзная костная ткань, образованная костная ткань; 2 – пластинчатая костная ткань; 3 – рыхлая волокнистая соединительная ткань; 4 – фрагменты остеопластического материала; 5 – фиброзная ткань. Окраска: Гематоксилин и эозин. Ув. x200.

Fig. 5. Bone regenerate structure:

1 – reticulofibrous bone tissue, formed bone tissue; 2 – lamellar bone tissue; 3 – loose fibrous connective fabric; 4 – fragments of osteoplastic material; 5 – fibrous tissue.

Stain: Hematoxylin and eosin. Magnification x200.

У пациентов контрольной группы, которым проводилась реконструкция костной ткани челюстей ксеногенным ГАП, костный регенерат характеризовался смешанным строением, до 40% занимала волокнистая соединительная ткань с различной упорядоченностью коллагеновых волокон (рис. 4). Оставшаяся часть регенерата была построена из костной ткани как пластинчатого, так и ретикулофиброзного типов, остаточных фрагментов костнозамещающего материала, а также костных опилок и фибрина, сформировавшихся, вероятно, в ходе проведения биопсии и располагающихся преимущественно на периферии исследуемого биоптата. Костная ткань формировала балочные системы с интратрабекулярно расположенными фрагментами остеопластического материала и межаббекулярно – соединительной тканью (рис. 5).

Фрагменты костнопластического материала представляли собой слабо эозинофильные структуры с запустевшими остеоцитарными лакунами, интегрированные с новообразованными костными структурами. Часть фрагментов граничили как с костной, так и с соединительной тканями, оставшиеся – были полностью замкнуты в костные трабекулы, плавно переходящие и прорастающие в структуру материала (рис. 6).

Обращали на себя внимание признаки биорезорбции ксеногенного ГАП. Поверхность остаточных фрагментов была узурирована, в ряде полей зрения встречались резорбирующие материал клетки, включая гигантские многоядерные клетки инородных тел (рис. 7).

Сравнение результатов гистологического анализа показало, что в основной группе пациентов доля новообразованной костной ткани достигала 42,71%, что в 1,6 раза превышает данные, полученные у пациентов в группе сравнения (26,2%). Это подтверждается данными активного прироста зрелой костной ткани у пациентов, которым имплантировали остеозамещающий материал ОКФ+plVEGF. При этом через 6 месяцев после

Рис. 6. Ксеногенный ГАП в структуре костного регенерата: 1 – ретикулофиброзная костная ткань; 2 – пластинчатая костная ткань; * – остеоцитарные лакуны с остеоцитами; 3 – фиброзная ткань; 4 – рыхлая волокнистая соединительная ткань; 5 – фрагменты остеопластического материала.

Окраска: Гематоксилин и эозин. Ув. x400.

Fig. 6. Osteoplastic material xenogenic HAP in bone regenerate structure: 1 – reticulofibrous bone tissue; 2 – lamellar bone tissue;

*** – osteocytic lacunae with osteocytes; 3 is fibrous tissue; 4 – loose fibrous connective fabric; 5 – fragments of osteoplastic material.**

Stain: Hematoxylin and eosin.

Magnification x400.

Рис. 7. Участки резорбции остеопластического материала: 1 – вновь образованная костная ткань; 2 – фрагменты ксеногенного ГАП; 3 – рыхлая волокнистая соединительная ткань; 4 – гигантские многоядерные клетки, резорбирующие материал.

Окраска: Гематоксилин и эозин. Ув. x400.

Fig. 7. Areas of resorption of osteoplastic material: 1 – newly formed bone tissue; 2 – fragments of osteoplastic material of xenogenic HAP; 3 – loose fibrous connective fabric; 4 – giant multicore cells resorbing material.

Stain: Hematoxylin and eosin.

Magnification x400.

реконструкции костной ткани ксеногенным ГАП, доля незрелой ретикулофиброзной ткани в образце оставалась достаточно высокой – 35,2% против 5,7% после имплантации материала ОКФ+рI/VEGF. Через 6 месяцев после имплантации остеозамещающих материалов у пациентов, которым имплантировали ксеногенный ГАП выявлялась значительная незрелость костного регенерата, о чем свидетельствует расчет доли рыхлой соединительной ткани (25,3%) против значений, полученных в биоптате пациентов, которым имплантировали остеозамещающий материал ОКФ+рI/VEGF, которая достигала 1%. Доля фиброзной ткани в биоптатах была сопоставима между группами пациентов (11,7% у ксеногенного ГАП и 14,4% у ОКФ+рI/VEGF). Резорбция

остеопластического материала через 6 месяцев была выше в биоптате костной ткани пациентов, которым имплантировали материал ОКФ+рI/VEGF (18,5%), а в группе пациентов с ксеногенным ГАП, эта цифра была менее значимой (27,7%). Доля тканевого детрита в биоптате костной ткани пациентов, которым проводили реконструкцию костной ткани челюстей остеозамещающим материалом ОКФ+рI/VEGF достигала 26,1%, а биоптате кости после имплантации ксеногенного ГАП она была крайне низкая (6,8%).

ОБСУЖДЕНИЕ

В нашем исследовании применение для восстановления дефектов челюстей пациентов остеозамещающего материала, состоящего из гранул ОКФ+рI/VEGF, показало индуктивный эффект при формировании костного матрикса. При этом отмечается факт, что ген-активированный материал стимулирует пути остеогенеза уже на ранних этапах, которые физиологически закреплены за стандартной триадой – резорбцией кости, ангиогенезом и формированием нового костного матрикса. Ксеногенный остеозамещающий материал, состоящий из ГАП, запускает процессы остеогенеза с некоторым опозданием и не успевает к 6 месяцам сформировать полноценную костную структуру. В связи с этим, выявленный остеоиндуктивный эффект ген-активированного остеопластического материала может использоваться для быстрой регенерации значительных дефектов костной ткани челюстей, а применение ксеногенного минерализованного материала оптимально для закрытия лакун костной ткани челюстей небольшой протяженности.

ВЫВОДЫ

Гистоморфометрический анализ показал, что у пациентов, которым имплантировали конструкцию на основе синтетического октакальцийфосфата, активированного плазмидной ДНК с геном сосудистого эндотелиального фактора роста, через 6 месяцев выявляется ранняя перестройка костной ткани в механически плотную и высокоминерализованную структуру.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES:

1. Laurencin CT, Ambrosio AM, Borden MD, Cooper JA. Tissue engineering: orthopedic applications. *Annu Rev Biomed Eng.* 1999;1:19–46.
2. Laurencin CT, Khan Y, El-Amin SF. Bone graft substitutes. *Expert Rev Med Devices.* 2006;3(1):49–57.
3. Nukavarapu SP, Wallace J, Elgendy H, Lieberman J, Laurencin CT. Bone and biomaterials. In: group TF, editor. *An introduction to biomaterials and their applications.* 2 ed. CRC Press; 2011. pp. 571–593.
4. Baroli B. From natural bone grafts to tissue engineering therapeutics: brainstorming on pharmaceutical formulation requirements and challenges. *J Pharm Sci.* 2009;98(4):1317–1375.

5. O'Keefe RJ, Mao J. Bone tissue engineering and regeneration: from discovery to the clinic--an overview. *Tissue Eng Part B Rev.* 2011;17(6):389–392.
6. Jain RK. Normalization of tumor vasculature: an emerging concept in antiangiogenic therapy. *Science.* 2005;307(5706):58–62.
7. Zisch AH, Lutolf MP, Ehrbar M, Raeber GP, Rizzi SC, Davies N, et al. Cell-demand release of VEGF from synthetic, biointeractive cell ingrowth matrices for vascularized tissue growth. *FASEB J.* 2003;17(15):2260–2262.
8. Ehrbar M, Djonov VG, Schnell C, Tschanz SA, Martiny-Baron G, Schenk U, et al. Cell-demand liberation of VEGF121 from fibrin implants induces local and controlled blood vessel growth. *Circ Res.* 2004;94(8):1124–1132.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Воложин Г.А.¹ – к.м.н., доцент кафедры хирургии полости рта МГМСУ им. А.И. Евдокимова, старший научный сотрудник лаборатории медицинской кибернетики и цифровых биомедицинских нанотехнологий, ORCID ID: 0000-0002-0205-2811.

Базилян Э.А.¹ – заслуженный врач РФ, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой хирургии полости рта, заведующий лабораторией кибернетики и цифровых биомедицинских нанотехнологий.

Бозо И.Я.^{2,3} – к.м.н., МВА, челюстно-лицевой хирург отделения челюстно-лицевой и костно-пластической хирургии.

Пресняков Е.В.⁴ – клинический ординатор кафедры патологической анатомии, ORCID ID: 0000-0003-1546-5129.

Деев Р.В.⁴ – к.м.н., доцент, заведующий кафедрой патологической анатомии Северо-западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, ORCID ID: 0000-0001-8389-3841.

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства Здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия.

²ООО «Гистографт», Москва, Россия.

³Федеральное государственное бюджетное учреждение государственный научный центр «Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна», Федеральное медико-биологическое агентство России, Москва, Россия.

⁴Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия.

AUTHOR INFORMATION:

*G.A. Volozhin*¹ – candidate of medical science, Associate Professor of the Department of Oral Surgery, Senior Researcher, Laboratory of Medical Cybernetics and Digital Biomedical Nanotechnologies, ORCID ID: 0000-0002-0205-2811.

*E.A. Bazikyan*¹ – Honored Doctor of the Russian Federation, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Department of Oral Surgery, Head of the Laboratory of Cybernetics and Digital Biomedical Nanotechnologies.

I. Ya. Bozo^{2,3} – Candidate of Medical Sciences, MBA, Maxillofacial Surgeon, Department of Maxillofacial and Osteoplastic Surgery, Federal Medical Biophysical Center named after A.I. Burnazyan FMBA of Russia; General Director of LLC "Histograft".

*E.V. Presnyakov*⁴ – Clinical resident of the Department of Pathological Anatomy, ORCID ID: 0000-0003-1546-5129.

*R.V. Deev*⁴ – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Pathological Anatomy, ORCID ID: 0000-0001-8389-3841.

¹Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov, Moscow, Russia.

²Histograft, LLC, Moscow, Russia.

³State Research Center – Burnazyan Federal Medical, Moscow, Russia.

⁴North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Moscow, Russia.

Координаты для связи с авторами / Coordinates for communication with authors:

Воложин Г.А. / G.A. Volozhin, E-mail: greguar@bk.ru