

РОЛЬ КОЛЛАГЕНА И ГИДРОКСИАПАТИТА В СОСТАВЕ КОМПОЗИЦИОННЫХ КОСТНОПЛАСТИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ, ИСПОЛЬЗУЕМЫХ В ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ХИРУРГИИ (обзор литературы)

ЛЮДЧИК ТАТЬЯНА БОРИСОВНА, ORCID ID: 0000-0002-6868-5099, канд. мед. наук, доцент кафедры челюстно-лицевой хирургии, Государственное учреждение образования, «Белорусская медицинская академия последипломного образования», Республика Беларусь, 220013, Минск, улица П. Бровки 3, e-mail: tatyana.lud@mail.ru
АБДУЛЛАЕВ ШАРИФ ЮЛДАШЕВИЧ, ORCID ID: 0000-0002-5507-6163, докт. мед. наук, профессор, заведующий кафедрой заболеваний челюстно-лицевой области и травматологии, «Ташкентский государственный стоматологический институт», Узбекистан, 100047, Ташкент, Яшнабадский район, улица Таракиёт, 103, e-mail: sharif1952uzb@gmail.com

МУРАТОВА НАДЕЖДА ЮРЬЕВНА, ORCID ID: 0000-0003-3126-9013, канд. мед. наук, доцент кафедры заболеваний челюстно-лицевой области и травматологии, «Ташкентский государственный стоматологический институт», Узбекистан, 100047, Ташкент, Яшнабадский район, улица Таракиёт, 103, e-mail: nyum95@gmail.com, lolita_yunusova@mail.ru

ХАКИМОВ АКМАЛ АБДУХАКИМОВИЧ, ORCID ID: 0000-0003-1723-2345, ассистент кафедры заболеваний челюстно-лицевой области и травматологии, «Ташкентский государственный стоматологический институт», Узбекистан, 100047, Ташкент, Яшнабадский район, улица Таракиёт, 103, e-mail: akmal.hakimov.2019@mail.ru

АБДУРАХМОНОВ САЛОХИДДИН ЗОКИРЖОН УГЛИ, ORCID ID: 0009-0000-4258-0531, ассистент кафедры заболеваний челюстно-лицевой области и травматологии, «Ташкентский государственный стоматологический институт», Узбекистан, 100047, Ташкент, Яшнабадский район, улица Таракиёт, 103, e-mail: salokhiddinabdurakhmonov@gmail.com

ХАЛИЛОВ АБДУФАРРУХ АБДУПАТТОХ УГЛИ, ORCID ID: 0000-0002-3153-4975, ассистент кафедры заболеваний челюстно-лицевой области и травматологии «Ташкентский государственный стоматологический институт», Узбекистан, 100047, Ташкент, Яшнабадский район, улица Таракиёт, 103, e-mail: abdufarruxhalilov@gmail.com

Реферат. Актуальность: реконструкция костной ткани является одной из важнейших проблем челюстно-лицевой хирургии. В данной статье приведен обзор исследований, посвященных применению остеопластических материалов на основе гидроксиапатита и коллагена при восстановлении дефектов челюстных костей. **Целью нашего исследования** является обзор актуальной информации о роли коллагена и гидроксиапатита в составе композиционных костнопластических материалов, используемых в челюстно-лицевой хирургии. **Материал и методы.** Выполнен обзор опубликованных актуальных исследований, посвященных изучению коллагена и гидроксиапатита в составе композиционных костнопластических материалов. **Результаты и их обсуждение.** Коллагеновые имплантаты способствуют пролиферации фибробластов, васкуляризации близлежащих тканей и индуцируют формирование новой костной ткани с последующей ее перестройкой. В качестве быстро биодеградирующего материала коллаген был применен и в виде геля при восстановлении костных дефектов. **Выводы.** На настоящий момент, учитывая положительные качества коллагена и гидроксиапатита, нам видится перспективным их широкое использование в составе композиционных костнопластических материалов.

Ключевые слова: гидроксиапатит, коллаген, остеопластические материалы, дефекты костной ткани.

Для ссылки: Людчик Т.Б., Абдуллаев Ш.Ю., Муратова Н.Ю., и др. Роль коллагена и гидроксиапатита в составе композиционных костнопластических материалов, используемых в челюстно-лицевой хирургии (обзор литературы) // Вестник современной клинической медицины. – 2023. – Т.16, Прил.2. – С.83-90. DOI: 10.20969/VSKM.2023.16(suppl.2).83-90.

ROLE OF COLLAGEN AND HYDROXYAPATITE IN OSTEOPLASTIC COMPOSITES USED IN MAXILLOFACIAL SURGERY (literature review)

LIUDCHYK TATIANA B., ORCID ID: 0000-0002-6868-5099, PhD, Associate Professor at the Department of Maxillofacial Surgery, Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, 3 P. Brovki str., 220013, Minsk, Republic of Belarus; e-mail: tatyana.lud@mail.ru

ABDULLAEV SHARIF YU., ORCID ID: 0000-0002-5507-6163, D. Med. Sci., Professor, Head of the Department of Maxillofacial Diseases and Traumatology, Tashkent State Dental Institute, 103 Tarakkiet Street, Yashnabad District, 100047 Tashkent, Uzbekistan; e-mail: sharif1952uzb@gmail.com

MURATOVA NADEJDA YU., ORCID ID: 0000-0003-3126-9013, PhD, Associate Professor at the Department of Maxillofacial Diseases and Traumatology, Tashkent State Dental Institute, 103 Tarakkiet Street, Yashnabad District, 100047 Tashkent, Uzbekistan; e-mail: nyum95@gmail.com, lolita_yunusova@mail.ru

КНАКИМОВ АКМАЛ А., ORCID ID: 0000-0003-1723-2345, Assistant Professor at the Department of Maxillofacial Diseases and Traumatology, Tashkent State Dental Institute, 103 Tarakkiet Street, Yashnabad District, 100047 Tashkent, Uzbekistan; e-mail: akmal.hakimov.2019@mail.ru

ABDURAKHMONOV SALOKHIDDIN Z., ORCID ID: 0009-0000-4258-0531, Assistant Professor at the Department of Maxillofacial Diseases and Traumatology, Tashkent State Dental Institute, 103 Tarakkiet Street, Yashnabad District, 100047 Tashkent, Uzbekistan; e-mail: salokhiddinabdurakhmonov@gmail.com

Abstract. Introduction. Bone tissue reconstruction is one of the most challenging problems of maxillofacial surgery. This paper provides a review of studies related to the use of hydroxyapatite- and collagen-based osteoplastic materials for jawbone defects. **Aim of our study** is the review of the latest information on how essential collagen and hydroxyapatite as part of osteoplastic composites used in maxillofacial surgery. **Materials and Methods.** The published topical studies are reviewed, dealing with the study of collagen and hydroxyapatite as part of osteoplastic composites. **Results and Discussion.** Collagen implants promote fibroblast proliferation, vascularization of nearby tissues and induce the formation of new bone tissue with its subsequent restructuring. Collagen was also used as a rapidly biodegrading material in form of a gel for the restoration of bone defects. **Conclusions.** Currently, considering the positive qualities of collagen and hydroxyapatite, we see their widespread use as part of composite bone plastic materials as promising.

Keywords: hydroxyapatite, collagen, osteoplastic materials, bone defects.

For reference: Liudchyk TB, Abdullaev ShYu, Muratova NYu at all. Role of collagen and hydroxyapatite in osteoplastic composites used in maxillofacial surgery (literature review). The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2023; 16(Suppl.2):_-. DOI:10.20969/VSKM.2023.16(suppl.2)._-

Введение. Восстановление костной ткани является одной из важнейших проблем челюстно-лицевой хирургии [1, 2, 3]. Современные исследования показали, что в основе процессов восстановления костных дефектов значительное место занимают механизмы моделирования и ремоделирования экстрацеллюлярного матрикса костной ткани, в частности – коллагена и сульфатированных гликозаминогликанов [4, 5, 6, 7].

Костная ткань человека состоит в основном из кристаллов гидроксиапатита (65%) и коллагена (25%). Максимальное приближение имплантатов по составу к костной ткани повышает их биосовместимость [8, 9].

Цель исследования состояла в обзор актуальной информации о роли коллагена и гидроксиапатита в составе композиционных костнопластических материалов, используемых в челюстно-лицевой хирургии.

Материал и методы исследования. Мы использовали литературу, найденную в базе данных PubMed, Web of Science по ключевым словам: гидроксиапатит, коллаген, остеопластические материалы, дефекты костной ткани, hydroxyapatite, collagen, osteoplastic materials, bone defects. В анализ включались обзоры литературы, метаанализы, систематические обзоры, клинические исследования. Был проведен отбор наиболее информативных и актуальных статей. Глубина поиска не ограничивалась, абсолютное число найденных работ были опубликованы за последние 10 лет.

Результаты. Коллаген составляет около 90% органического матрикса кости. В костной ткани представлен только коллаген типа I, который имеет меньше поперечных связей, чем в других видах соединительной ткани [10, 11, 12]. Являясь основным белком соединительной ткани, коллаген играет ведущую роль в осуществлении ее функций, а в особенности важнейшей из них – репаративной. Заживление любой раны, закрытие любого дефекта – это, прежде всего, восстановление соединительной ткани. Основным пластическим материалом, участвующим в этом процессе, является коллаген. Коллаген и продукты его распада (пептиды) усиливают синтез собственного коллагена, стимулируют остеогенез, останавливают кровотечение [13, 14].

Коллаген стимулирует спонтанную агрегацию тромбоцитов и является эффективным гемостатиком, в также коллаген легко образует комплексы со многими лекарственными средствами и биологически активными веществами, пролонгируя их действие по месту применения. Кроме того, экзогенный коллаген полностью рассасывается в организме, сроки его биodeградации можно регулировать, а продукты лизиса активно включаются в процессы раневой репарации, стимулируя регенерацию собственных тканей организма [15]. Эти свойства коллагена и позволяют получать пластические материалы направленного действия, антисептические и антибактериальные, гемостатические, некролитические, остеопластические, противовоспалительные, стимулирующие регенерацию [16] (рис. 1-3).

Основными достоинствами коллагена как нового пластического материала являются отсутствие токсических и канцерогенных свойств, слабая антигенность, высокая механическая прочность и устойчивость к тканевым ферментам, регулируемая скорость лизиса в организме [17, 18].

В челюстно-лицевой хирургии коллагеновые препараты применяются не только не только для остановки кровотечений, заполнения ран мягких тканей, но и для восполнения дефектов костной ткани [19,20,21]. Коллагеновые имплантаты способствуют пролиферации фибробластов, васкуляризации близлежащих тканей и индуцируют формирование новой костной ткани с последующей ее перестройкой [22]. В качестве быстро биodeградирующего материала коллаген был применен и в виде геля при восстановлении костных дефектов [23]. Полученные данным автором результаты также позволили предположить, что препараты на основе коллагена способны стимулировать регенерацию костной ткани.

Выделение коллагенов из нативных тканей осуществляется, как правило, путем растворения этих тканей кислотнo-щелочным способом [4, 24].

Таким образом, получают коллагены кожи или перикарда, которые растворяются в кислотах и щелочах с образованием гелей с различной вязкостью. Все связи в волокнах и фибриллах (как внутри, так и межмолекулярные) разрушаются, сами волокна коллагена при этом раскручиваются и утрачивают свою поперечную исчерченность [25].

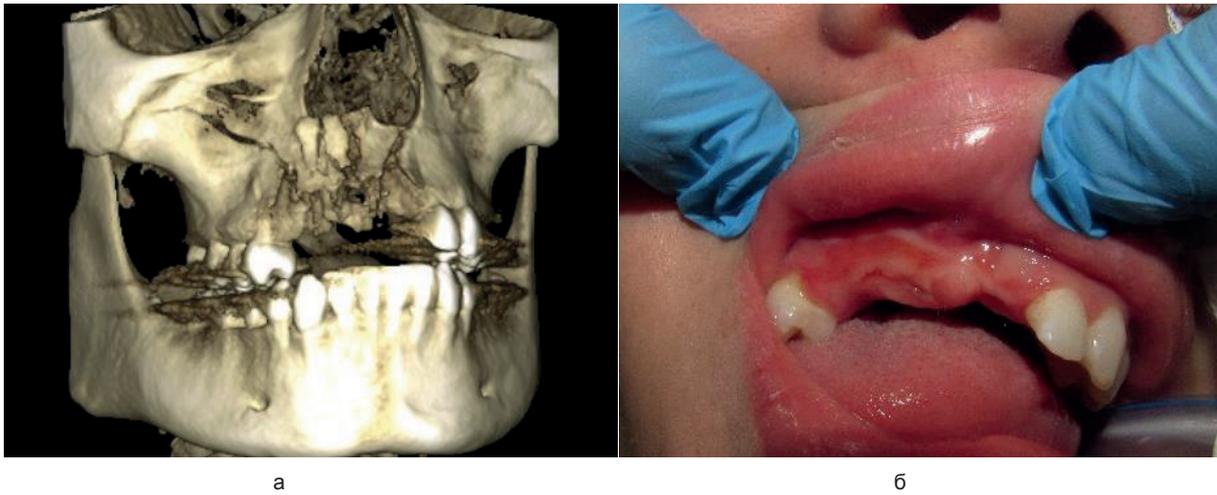


Рис. 1. Пациентка С, 19 лет. Травматический аркообразный перелом альвеолярного отростка верхней челюсти с полным вывихом 13,12,11, 21. а – МСКТ; б – вид дефекта в полости рта (собственные исследования Людчик Т.Б.)
 Fig. 1. Patient С, 19 years old. Traumatic arch-shaped fracture of the alveolar process of the upper jaw with complete dislocation 13,12,11, 21. а – MSCT; б - type of defect in the oral cavity (own research Liudchik T.B.)

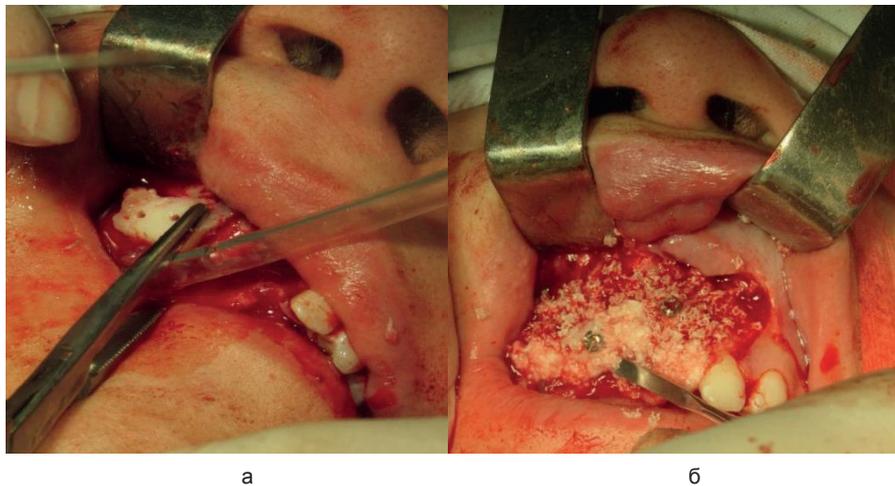


Рис. 2. а – аугментация альвеолярного отростка с помощью аутокостной пластики из ретромоларной части нижней челюсти и восходящей ветви; б – применение ксеногенного костного трансплантата на основе коллагена в виде гранул «Биотек» (BIO-GEN cancellous granules 2g 1-2 mm (Италия)) (собственные исследования Людчик Т.Б.)
 Fig. 2. а – augmentation of the alveolar process using autosteal plasty from the retromolar part of the mandible and ascending branch; б – application of xenogenic bone graft based on collagen in the form of granules "Biotech" (BIO-GEN cancellous granules 2g 1-2 mm (Italy)) (Liudchik T.B.'s own research)

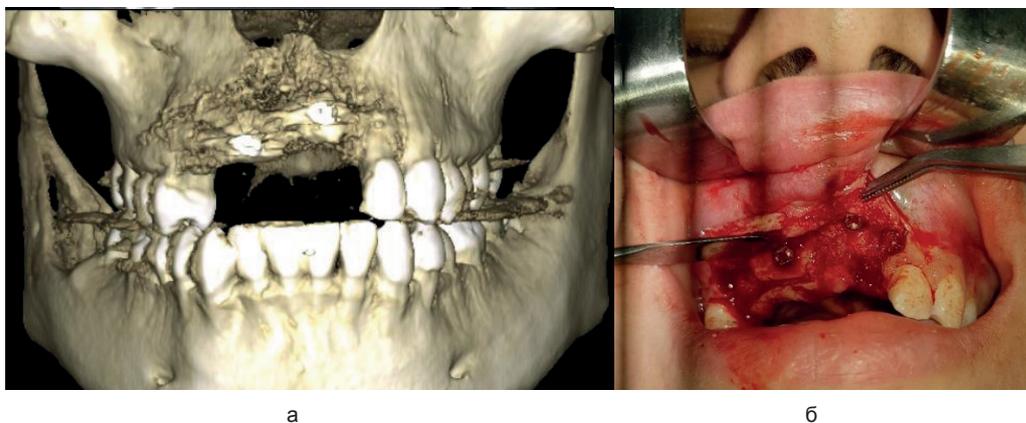


Рис. 3. Та же пациентка через 6 месяцев после операции. а – МСКТ; б – вид дефекта в полости рта (собственные исследования Людчик Т.Б.)
 Fig. 3. The same patient 6 months after surgery. а – MSCT; б – type of defect in the oral cavity (Liudchik T.B.'s own research)

Такие коллагены называют растворимыми или солюбилизированными. Коллагеновые пористые губки получают путем лиофилизации растворов коллагена [4].

При изготовлении изделий из растворимых коллагенов приходится восстанавливать (сшивать) как межмолекулярные связи в волокнах, так и концевые связи, которые разрушаются в процессе получения коллагенов [26].

К недостаткам таких коллагенов следует отнести их набухаемость после высушивания и помещения в растворы или при имплантации в ткань реципиента. Поэтому, чтобы устранить все «недостатки» растворения коллагенов, прибегают к методу их сшивки. В качестве «сшивателя» часто используют глутаровый альдегид. Такой метод позволяет повысить его биосовместимость и снизить биodeградацию [14, 27].

Являясь, как и другие белки, амфотерным полиэлектролитом и имея в своей структуре свободные активные сайты и радикалы, коллаген способен образовывать ионные связи при большом диапазоне pH [28].

Функциональные возможности коллагена определяются также его способностью связывать сульфатированные гликозаминогликаны (сГАГ), что значительно повышает его устойчивость к биodeградации, вероятно, за счет создания дополнительных межмолекулярных сшивок [29].

Как показали наши более ранние экспериментальные и клинические исследования, наиболее оптимальным материалом для замещения костных дефектов является нерастворимый коллаген костной ткани в комплексе с сГАГ [30].

Биокomпозитные материалы на основе коллагена практически не имеют противопоказаний, кроме индивидуальной непереносимости введенных в их состав лекарственных средств [31,32].

Таким образом, использование коллагена для направленной костной регенерации является важным моментом для восстановления утраченной костной ткани пациента [33].

Особое место среди костнопластических материалов занимает гидроксиапатит, обладающий не только высоким сродством с костной тканью, но и способностью к биodeградации [34].

Гидроксиапатит – полный химический и кристаллохимический аналог минерального вещества кости млекопитающих, что обуславливает его уникальные биологические свойства: абсолютную иммунную совместимость и биоактивность – способность стимулировать остеогенез, срачиваться с костью, служить строительным материалом для синтеза кости и входить в состав костной ткани, замещающей имплантат из гидроксиапатита [35].

Материалы на основе гидроксиапатита широко используются в клинической практике для замещения костных дефектов [36].

К современным материалам последнего поколения следует отнести биоактивные стеклокристаллические материалы, состоящие из стекловидной матрицы и микрокристаллов размером около 4 мкм [37, 38].

Биостекла и стеклокерамика (биоситаллы) при имплантации в костный дефект не капсулируются, а находятся в прямом контакте с костной тканью. Основным условием для связывания стеклокерамики с костной тканью является образование апатитового слоя на их поверхности в биологической среде. Апатитовый слой формируется в результате химической реакции стекол и стеклокерамики с окружающей биологической жидкостью, в которой выделяются ионы кальция и образуется гидратированный слой диоксида кремния [39,40]. Использование синтетических материалов может привести к осложнениям, при которых возникает необходимость удаления не только материала, но и части кости, а также окружающих тканей. Это связано с технологией получения материала (высокие температуры, спекание, высокое давление). Все эти факторы, увеличивая прочностные характеристики материала, нарушают одно из основных условий – способность к биodeградации в организме человека с последующим замещением органотипической костной тканью [41,42].

Композиционные костно-пластические материалы или композиты – это смесь (композиция) нескольких синтетических и/или биологических материалов для придания им синергичных свойств [43].

Основное достоинство таких материалов в удобстве работы с ними – возможности подгонки размеров непосредственно в операционной, пластичности при заполнении дефектов кости и т. д. При этом коллаген частично используется организмом как строительный материал органического компонента кости. Недостатки композиционных препаратов связаны с тем, что количество органического компонента, выбираемое исходя из условий получения удобных физико-химических свойств, обычно намного больше, чем нужно для синтеза кости, а качество коллагена не соответствует оптимальному, с точки зрения иммунных реакций организма [44,45].

К сожалению, даже сегодня все попытки приготовить искусственный костный материал, пригодный для клинического использования и обладающий хорошей физиологической приживаемостью, биосовместимостью и стабильностью на протяжении длительного времени, имеют лишь относительный эффект [46,47,48].

На основе проведенного сравнения остеопластических материалов, широко применяющихся современной челюстно-лицевой хирургии для замещения костных дефектов челюстей, можно сделать вывод, что основные препараты, стимулирующие остеогенез, имеют свои преимущества недостатки [49,50].

Выводы. В настоящее время активно ведутся исследования с целью получения препарата, в котором бы максимально сочетались положительные качества и простота использования, а недостатки были бы сведены к минимуму. На настоящий момент, учитывая положительные качества коллагена и гидроксиапатита, нам видится перспективным их широкое использование в составе композиционных костнопластических материалов.

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную

ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях. Все авторы принимали участие в разработке концепции, дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Абдуллаев Ш. Ю., Храмова Н.В. Остеопластические материалы для замещения дефектов и деформаций челюстно-лицевой области // *Стоматология*. – 2015. – Т. 59–60, № 1–2. – С. 98–101. [Abdullaev ShYu, Hramova NV. Osteplasticheskie materialy dlya zameshcheniya defektov i deformacij chelyustno–licevoj oblasti [Osteoplastic materials for the replacement of defects and deformations of the maxillofacial region]. *Stomatologiya* [Dentistry] 2015; 59-60(1-2): 98–101. (In Russ.)].
2. Арутюнов А. С. Клинико-организационные основы повышения эффективности ортопедической стоматологической реабилитации онкологических больных с приобретенными дефектами верхней челюсти // *Стоматология*. – 2011. – С. 47. [Arutyunov AS. Kliniko–organizacionnye osnovy povysheniya effektivnosti ortopedicheskoj stomatologicheskoj rehabilitacii onkologicheskix bol'nyh s priobretennymi defektami verhnjej chelyusti [Clinical and organizational bases for improving the effectiveness of orthopedic dental rehabilitation of oncological patients with acquired defects of the upper jaw]. *Stomatologiya* [Dentistry]. 2011: 47. (In Russ.)].
3. Асташина Н. Б. Обоснование возможности применения новых имплантационных систем на этапах комплексного лечения больных с дефектами челюстных костей // *Институт стоматологии*. – 2010. – Т. 46, № 1. – С. 90–91. [Astashina NB. Obosnovanie vozmozhnosti primeneniya novyx implantacionnyh sistem na etapah kompleksnogo lecheniya bol'nyh s defektami chelyustnyh kostej [Substantiation of the possibility of using new implantation systems at the stages of complex treatment of patients with jaw bone defects]. *Institut stomatologii* [Institute of Dentistry]. 2010;46(1): 90–91. (In Russ.)].
4. Берченко Г. Н. Сравнительное экспериментально-морфологическое исследование влияния некоторых используемых в травматолого-ортопедической практике кальций-фосфатных материалов на активизацию репаративного остеогенеза // *Acta biomedica scientifica*. – 2006. – №. 4. – С. 317-329. [Berchenko GN. Sravnitel'noe eksperimental'no-morfologicheskoe issledovanie vliyaniya nekotoryh ispol'zuemyh v traumatologo-ortopedicheskoj praktike kal'cij-fosfatnyh materialov na aktivizaciyu reparativnogo osteogeneza [Comparative experimental morphological study of the effect of some calcium-phosphate materials used in traumatological and orthopedic practice on the activation of reparative osteogenesis]. *Acta biomedica scientifica* [Acta biomedica scientifica]. 2006;4:317-329. (In Russ.)].
5. Дюрягин Н.М., Сысолятин П.Г., Тазин И.Д. Биометрические и технологические аспекты экспериментальных технологий эндопротезирования нижней челюсти композитными эндопротезами из никелида титана // *Бюллетень сибирской медицины*. – Томск. – 2011. – № 1. – С. 18–24. [Dyuryagin NM, Sysolyatin PG, Tazin ID. Biometricheskie i tekhnologicheskie aspekty eksperimental'nyh tekhnologij endoprotezirovaniya nizhnjej chelyusti kompozitnymi endoprotezami iz nikelida titana [Biometric and technological aspects of experimental technologies of endoprosthetics of the lower jaw with composite endoprostheses made of titanium nickelide]. *Byulleten' sibirskoj mediciny* [Bulletin of Siberian Medicine]. 2011;1:18–24. (In Russ.)].
6. Гюнтер В. Э. Медицинские материалы и имплантаты с памятью формы. Медицинские материалы с памятью формы // *МИЦ*. – 2011. – С.534. [Gyunter VE. Medicinskie materialy i implantaty s pamyat'yu formy. Medicinskie materialy s pamyat'yu formy [Medical materials and implants with shape memory. *Medical materials with form memory*]. *MIC* [MIZ]. 2011: 534. (In Russ.)].
7. Джумаев Ш. М. Замещение дефектов и деформации после удаления новообразований нижней челюсти с применением эндопротезов системы «Конмет» // *Известия ВУЗов Кыргызстана*. – Бишкек, 2016. – № 9. – С. 48–51. [Dzhumaev ShM. Zameshchenie defektov i deformacii posle udaleniya novoobrazovanzij nizhnjej chelyusti s primeneniem endoprotezov sistemy «Konmet» [Replacement of defects and deformities after removal of mandibular neoplasms using endoprostheses of the Konmet system]. *Izvestiya VUZov Kyrgyzstana* [News of Universities of Kyrgyzstan]. 2016; 9: 48–51. (In Kyrg.)].
8. Джумаев Ш. М. Эндопротезирование костных дефектов и деформации при остеомиелитах нижней челюсти // *Известия ВУЗов Кыргызстана*. – Бишкек, 2016. – № 9 – С. 57–60. [Dzhumaev ShM. Endoprotezirovaniye kostnyh defektov i deformacii pri osteomyelitah nizhnjej chelyusti [Endoprosthetics of bone defects and deformities in osteomyelitis of the lower jaw]. *Izvestiya VUZov Kyrgyzstana* [News of Universities of Kyrgyzstan]. 2016; 9: 57–60. (In Kyrg.)].
9. Джумаев Ш. М. Материалы для замещения дефектов и деформаций нижней челюсти // *Актуальные проблемы стоматологии*. – 2016. – С. 106–109. [Dzhumaev ShM. Materialy dlya zameshcheniya defektov i deformacij nizhnjej chelyusti [Materials for the replacement of defects and deformations of the lower jaw]. *Aktual'nye problemy stomatologii* [Actual problems of dentistry]. 2016: 106–109. (In Tadg.)].
10. Диков Ю. Ю. Реконструкция нижней челюсти с использованием микрохирургических методов у больных с опухолями челюстно-лицевой области // *Стоматология*. – 2014. – С.169. [Dikov YuYu. Rekonstrukciya nizhnjej chelyusti s ispol'zovaniem mikrohirurgicheskix metodov u bol'nyh s opuholyami chelyustno–licevoj oblasti [Reconstruction of the lower jaw using microsurgical methods in patients with tumors of the maxillofacial region]. *Stomatologiya* [Dentistry]. 2014: 169. (In Russ.)].
11. Дюрягин Н. М. Стимуляция репаративного остеогенеза в зоне объемного травматического дефекта нижней челюсти у кроликов при использовании композитных эндопротезов из никелида титана // *Морфология*. – 2012. – Т. 141, №. 3. – С. 45–47. [Dyuryagin NM. Stimulyaciya reparativnogo osteogeneza v zone ob'emnogo travmaticheskogo defekta nizhnjej chelyusti u krolikov pri ispol'zovanii kompozitnyh endoprotezov iz nikelida titana [Stimulation of reparative osteogenesis in the area of a volumetric traumatic defect of the lower jaw in rabbits using composite endoprostheses made of titanium nickelide]. *Morfologiya* [Morphology]. 2012; 141(3):45–47. (In Russ.)].
12. Журавлев И. В. Совершенствование методов диагностики, планирования и лечения пациентов с поражением нижней челюсти амелобластомой // *Современная стоматология* – 2012. – С.18. [Zhuravlev IV. Sovershenstvovanie metodov diagnostiki, planirovaniya i lecheniya pacientov s porazheniem nizhnjej chelyusti ameloblastomoy [Improvement of methods of diagnosis, planning and treatment of patients with mandibular ameloblastoma]. *Sovremennaya stomatologiya* [Modern dentistry]. 2012: 18. (In Russ.)].

13. Зайтенова Г. Б. Замещение послеоперационных дефектов нижней челюсти комбинированной пластикой // Проблемы стоматологии. – 2015. – Т. 43–44, № 1–2. – С. 137–138. [Zajtenova GB. Zameshchenie posleoperacionnyh defektov nizhnej chelyusti kombinirovannoj plastikoj [Replacement of postoperative defects of the mandible with combined plastic surgery]. Problemy stomatologii [Problems of dentistry]. 2015; 43–44(1–2):137–138. (In Russ.)].
14. Калакуцкий Н. В. Патоморфологические аспекты амелобластомы, ее диагностика и подход к лечению // Институт стоматологии. – 2012. – Т. 54, № 1. – С. 56–57. [Kalakuckij NB. Patomorfologicheskie aspekty ameloblastomy, ee diagnostika i podhod k lecheniyu [Pathomorphological aspects of ameloblastoma, its diagnosis and approach to treatment]. Institut stomatologii [Institute of Dentistry]. 2012;54(1):56–57. (In Russ.)].
15. Кирилова И.А., Подорожная В.Т., Легостаева Е.В. и др. Костно-пластические биоматериалы и их физико-механические свойства // Хирургия позвоночника. – 2010. – № 1. – С. 81–87. [Kirilova IA, Podorozhnaya VT, Legostaeva EV i dr. Kostno-plasticheskie biomaterialy i ih fiziko-mekhanicheskie svoystva [Bone-plastic biomaterials and their physical and mechanical properties]. Hirurgiya pozvonochnika [Spine Surgery]. 2010; 1: 81–87. (In Russ.)].
16. Кропотов М. А. Первичные опухоли нижней челюсти. Лечение, реконструкция и прогноз // Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. – 2010. – № 2. – С. 23–29. [Kropotov MA. Pervichnye opuholi nizhnej chelyusti. Lechenie, rekonstrukciya i prognoz [Primary tumors of the mandible. Treatment, reconstruction and prognosis]. Sarkomy kostej, myagkih tkanej i opuholi kozhi [Sarcomas of bones, soft tissues and skin tumors]. 2010; 2:23–29. (In Russ.)].
17. Жидовинов А.В., Михальченко Д.В., Слетов А.А., Локтионова М.В. Лечение и реабилитация пациентов с объемными дефектами нижней челюсти // Клиническая стоматология. – 2016. – Т. 78, № 2. – С. 63–66. [Zhidovinov AV, Mihal'chenko DV, Sletov AA, Loktionova MV. Lechenie i reabilitaciya pacientov s ob'emnymi defektami nizhnej chelyusti [Treatment and rehabilitation of patients with volumetric defects of the mandible]. Klinicheskaya stomatologiya [Clinical dentistry]. 2016; 78(2): 63–66. (In Russ.)].
18. Махмудов А. А. Сравнительная оценка методов хирургического лечения дефектов и деформаций лицевого скелета // Клиническая стоматология. – 2010. – С. 34–37. [Mahmudov AA. Sravnitel'naya ocenka metodov hirurgicheskogo lecheniya defektov i deformacij licevogo skeleta [Comparative evaluation of methods of surgical treatment of defects and deformations of the facial skeleton]. Klinicheskaya stomatologiya [Clinical dentistry]. 2010; 34–37. (In Russ.)].
19. Михалев П. Н. Экспериментально–клиническое обоснование выбора остеопластических материалов при различных методах аугментации альвеолярных отростков челюстей // Клиническая стоматология. – 2012. – С. 19 [Mihalev PN. Eksperimental'no–klinicheskoe obosnovanie vybora osteoplasticheskikh materialov pri razlichnyh metodah augmentacii al'veolyarnyh otrostkov chelyustej [Experimental and clinical substantiation of the choice of osteoplastic materials in various methods of augmentation of the alveolar processes of the jaws]. Klinicheskaya stomatologiya [Clinical dentistry]. 2012: 19. (In Russ.)].
20. Нагиева С.Э., Быков И.М., Чудинов А.Н., Гаджиев А.Р. Морфологические изменения аллотрансплантатов компактной и губчатой костной ткани при замещении дефектов нижней челюсти в эксперименте // Актуальные вопросы стоматологии. – 2010. – С. 143–146. [Nagieva SE, Bykov IM, Chudinov AN, Gadzhiev AR. Morfologicheskie izmeneniya allotransplantatov kompaktnoj i gubchatoj kostnoj tkani pri zameshchenii defektov nizhnej chelyusti v eksperimente [Morphological changes of allografts of compact and spongy bone tissue during replacement of mandibular defects in the experiment]. Aktual'nye voprosy stomatologii [Topical issues of dentistry]. 2010: 143–146. (In Russ.)].
21. Володина Д.Н., Панин А.М., Ларионов Е.В., Автандилов Г.Г. Морфологические исследования биосовместимости материалов на основе костного коллагена насыщенных сульфатированными гликозаминогликанами // Стоматология. – 2008. – № 3. – С. 9–12. [Volodina DN, Panin AM, Larionov EV, Avtandilov GG. Morfologicheskie issledovaniya biosovместимости materialov na osnove kostnogo kollagena nasyshchennyh sul'fatirovannymi glikozaminoglikanami [Morphological studies of biocompatibility of bone collagen-based materials saturated with sulfated glycosaminoglycans]. Stomatologiya [Dentistry]. 2008; 3: 9–12. (In Russ.)].
22. Назарян Д. Н. Хирургическое лечение дефектов верхней и нижней челюсти. Современные технологии в экспериментальной и клинической стоматологии.– 2011. – С. 117–119. [Nazaryan DN. Hirurgicheskoe lechenie defektov verhnej i nizhnej chelyusti [Surgical treatment of defects of the upper and lower jaw]. Sovremennye tekhnologii v eksperimental'noj i klinicheskoy stomatologii [Modern technologies in experimental and clinical dentistry]. 2011: 117–119. (In Russ.)].
23. Никитин Д. А. Хирургическое лечение и реабилитация больных с дефектами, деформациями и атрофией нижней челюсти с применением инновационных технологий // Современная стоматология. – М. – 2012. – С. 28. [Nikitin DA. Hirurgicheskoe lechenie i reabilitaciya bol'nyh s defektami, deformacijami i atrofiej nizhnej chelyusti s primeneniem innovacionnyh tekhnologij [Surgical treatment and rehabilitation of patients with defects, deformities and atrophy of the mandible using innovative technologies]. Sovremennaya stomatologiya [Modern dentistry]. 2012: 28. (In Russ.)].
24. Байриков И.М., Волова Л.Т., Российская В.В., Зарюта Д.А. Новый композиционный материал для костной пластики // Стоматолог–практик. – 2009. – № 2–4. – С. 52–55. [Bajrikov IM, Volova LT, Rossijskaya VV, Zaryuta DA. Novyj kompozicionnyj material dlya kostnoj plastiki [New composite material for bone grafting]. Stomatolog–praktik [Dentist–practitioner]. 2009; 2–4: 52–55. (In Russ.)].
25. Асташина Н. Б., Рапекта С. И., Каченюк М. Н. Опыт и перспективы применения биологически инертных материалов и высоких технологий на этапах комплексного лечения пациентов с дефектами нижней челюсти // Проблемы стоматологии. – 2013. – № 5. – С. 28–31. [Astashina NB, Rapekta SI, Kachenjuk MN. Opyt i perspektivy primeneniya biologicheski inertnyh materialov i vysokih tekhnologij na etapah kompleksnogo lecheniya pacientov s defektami nizhnej chelyusti [Experience and prospects of using biologically inert materials and high technologies at the stages of complex treatment of patients with mandibular defects]. Problemy stomatologii [Problems of dentistry]. 2013; 5: 28–31. (In Russ.)].
26. Мураев А. А., Иванов С. Ю., Ивашкевич С. Г. Органотипичные костные имплантаты–перспектива развития современных остеопластических материалов // Стоматология. – 2017. – № 3. – С. 36–39. [Muraev AA, Ivanov SYu, Ivashkevich SG. Organotipichnye kostnye implantaty–perspektiva razvitiya sovremennyh osteoplasticheskikh materialov [Organotypic bone implants – a perspective for the development of modern osteoplastic materials]. Stomatologiya [Dentistry]. 2017; 3: 36–39. (In Russ.)].

27. Пудов А.Н., Спиридонова Е.А., Дробышев А.Ю., Бобринская И.Г. Анализ причин и характера повреждений при острой травме нижней челюсти // Вестник интенсивной терапии. – 2011. – №3. – С.41-43. [Pudov AN, Spiridonova EA, Drobyshev AYu, Bobrinskaya IG. Analiz prichin i haraktera povrezhdenij pri ostroj travme nizhnej chelyusti [Analysis of the causes and nature of injuries in acute lower jaw injury]. Vestnik intensivnoj terapii [Bulletin of Intensive Care]. 2011;3:41-43. (In Russ.)].
28. Самохвалов Д. П. Устранение дефекта нижней челюсти индивидуальной моделированной реконструктивной титановой пластиной (Patient Specific Plate) в сочетании с полнослойным ревааскуляризируемым мал берцовым лоскутом. Уральский медицинский журнал. – 2014. – № 7. – С. 88–91. [Samohvalov DP. Ustranenie defekta nizhnej chelyusti individual'noj modelirovannoj rekonstruktivnoj titanovoj plastinoy (Patient Specific Plate) v sochetanii s polnoslojnym revaskulyariziruemym malobercovym loskutom [Elimination of the defect of the lower jaw with an individual simulated reconstructive titanium plate (Patient Specific Plate) in combination with a full-layer revascularized fibular flap]. Ural'skij medicinskij zhurnal [Ural Medical Journal]. 2014; 7: 88–91. (In Russ.)].
29. Таиров У. Т. Восстановительное хирургическое лечение различных видов дефектов и деформаций нижней челюсти остеозамещающими материалами // Вестник последипломного образования в сфере здравоохранения. – 2017. – № 2. – С. 83–90. [Tairov UT. Vosstanovitel'noe hirurgicheskoe lechenie razlichnyh vidov defektov i deformacij nizhnej chelyusti osteozameshchayushchimi materialami [Reconstructive surgical treatment of various types of defects and deformations of the mandible with osteosuppressive materials]. Vestnik poslediplomnogo obrazovaniya v sfere zdravooxraneniya [Bulletin of postgraduate education in the field of healthcare]. 2017; 2: 83–90. (In Russ.)].
30. Таиров У.Т., Юсупов З.Я., Джумаев Ш.М. Использование реконструктивных титановых пластин и имплантатов мыщелкового отростка при хирургическом лечении новообразований нижней челюсти // Вестник Авиченны. – 2015. – № 2. – С. 64–68. [Tairov UT, Yusupov ZYa, Dzhumaev ShM. Ispol'zovanie rekonstruktivnyh titanovyh plastin i implantatov myshchelkovogo otrostka pri hirurgicheskom lechenii novoobrazovaniy nizhnej chelyusti [The use of reconstructive titanium plates and condyle process implants in the surgical treatment of lower jaw neoplasms]. Vestnik Avicenny [Avicenna 's Bulletin]. 2015; 2: 64–68. (In Russ.)].
31. Таиров У. Т. Остеопластические материалы для замещения дефектов и деформаций нижней челюсти // Вестник академии медицинских наук Таджикистана. – 2016. – № 3. – С. 90–100. [Tairov UT. Osteoplasticheskie materialy dlya zameshcheniya defektov i deformacij nizhnej chelyusti [Osteoplastic materials for the replacement of defects and deformities of the mandible] Vestnik akademii medicinskih nauk Tadjikistana [Bulletin of the Academy of Medical Sciences of Tajikistan]. 2016; 3:90–100. (In Russ.)].
32. Тер-Асатуров Г.П., Лекишвили М.В., Бигваева А.Т. Сравнительное экспериментально-морфологическое исследование эффективности биологических остеопластических материалов в замещении костных дефектов // Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. – 2012. – № 1. – С. 81–85. [Ter-Asaturov GP, Lekishvili MV, Bigvaeva AT. Sravnitel'noe eksperimental'no-morfologicheskoe issledovanie effektivnosti biologicheskikh osteoplasticheskikh materialov v zameshchenii kostnyh defektov [Comparative experimental morphological study of the effectiveness of biological osteoplastic materials in the replacement of bone defects]. Kletochnaya transplantologiya i tkanevaya inzheneriya [Cell transplantation and tissue engineering]. 2012;1:81–85. (In Russ.)].
33. Мирзоев М.Ш., Косимов М.М., Хакназаров С.Ш., Акбаров М.М., Джумаев Ш.М. Устранение костных дефектов нижней челюсти эндопротезами из никелида–титана // Челюстно–лицевой хирургия и стоматология. – 2015. – С. 94–98. [Mirzoev MSh, Kosimov MM, Haknazarov SSh, Akbarov MM, Dzhumaev ShM. Ustranenie kostnyh defektov nizhnej chelyusti endoprotezami iz nikelida–titana [Elimination of bone defects of the lower jaw with endoprotheses made of nickel–titanium]. Chelyustno–licevoj hirurgiya i stomatologiya [Maxillofacial surgery and dentistry]. 2015; 94–98. (In Russ.)].
34. Таиров У.Т., Юсупов З.Я., Ибрагимов И.У., Джумаев Ш.М. Хирургическое лечение опухолей нижней челюсти и анкилозов височно–нижнечелюстного сустава с применением эндопротезов системы «Конмет» // Актуальные проблемы стоматологии и челюстно–лицевой хирургии. – 2014. – С. 146–148. [Tairov UT, Yusupov ZYa, Ibragimov IU, Dzhumaev Sh M. Hirurgicheskoe lechenie opuholej nizhnej chelyusti i ankilozov visochno–nizhnechelyustnogo sustava s primeneniem endoprotezov sistemy «Konmet» [Surgical treatment of tumors of the mandible and ankylosis of the temporomandibular joint with the use of endoprotheses of the Konmet system]. Aktual'nye problemy stomatologii i chelyustno–licevoj hirurgii [Actual problems of dentistry and maxillofacial surgery]. 2014; 146–148. (In Russ.)].
35. П. Г. Сысолятин, В. Э. Гюнтер, Н. М. Дюринг и др. Эндопротезирование нижней челюсти композитными материалами из никелида титана // Анналы пластической, реконструктивной и эстетической хирургии. – 2010. – № 3. – С. 56–61. [Sysolyatin PG, Gunter VE, During NM. Endoprotezirovanie nizhnej chelyusti kompozitnymi materialami iz nikelida titana [Endoprosthetics of the lower jaw with composite materials made of titanium nickelide]. Annaly plasticheskoy, rekonstruktivnoj i esteticheskoy hirurgii [Annals of plastic, reconstructive and aesthetic surgery]. 2010;3: 56–61. (In Russ.)].
36. Reconstruction of mandibular defects—clinical retrospective research over a 10-year period Majeed R, Warrach R, Kokemüller H, et al. Head Neck Oncology. 2011; 3:23. DOI: 10.1016/j.bjoms.2009.07.005
37. Scope and limitations of methods of mandibular reconstruction : a long-term follow-up. Maurer P, Eckert AW, Kriwalsky MS, Schubert J. Br. J Oral Maxillofac. Surg. 2010; 48(2): 100–104. DOI: 10.1186/1758-3284-3-23
38. Pedchenko V, Zent R, Hudson BG. v3 and v5 integrins bind both the proximal RGD site and non-RGD motifs within noncollagenous (NC1) domain of the $\alpha 3$ chain of type IV collagen: implication for the mechanism of endothelial cell adhesion. The Journal of Biological Chemistry. 2004;279(4):2772-2780. DOI: 10.1074/jbc.m311901200
39. Taubenberger AV, Woodruff MA, Bai H, Muller DJ, Huttmacher DW. The effect of unlocking RGD-motifs in collagen I on pre-osteoblast adhesion and differentiation. Biomaterials. 2010;31(10):2827-2835. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2009.12.051
40. Heino J. The collagen family members as cell adhesion proteins. BioEssays. 2007;29(10):1001-1010. DOI: 10.1002/bies.20636
41. Shoulders MD, Raines TR. Collagen structure and stability. Annual Review of Biochemistry. 2009;78:929-958. DOI: 10.1146/annurev.biochem.77.032207.120833
42. Schmocker A, Khoushabi A, Schizas C, Bourban PE, Pioletti DP, Moser C. Photopolymerizable hydrogels for implants: Monte-Carlo modeling and experimental in vitro validation. Journal of Biomedical Optics. 2014;19(3):35004. DOI: 10.1117/1.jbo.19.3.035004

43. Porter JR, Ruckh TT, Popat KC. Bone tissue engineering: a review in bone biomimetics and drug delivery strategies. *Biotechnology Progress*. 2009;25(6):1539-1560. DOI. 10.1002/btpr.246
44. Drury JL, Mooney DJ. Hydrogels for tissue engineering: scaffold design variables and applications. *Biomaterials*. 2003;24(24):4337-4351. DOI. 10.1016/s0142-9612(03)00340-5
45. Nicodemus GD, Bryant SJ. Cell encapsulation in biodegradable hydrogels for tissue engineering applications. *Tissue Engineering Part B: Reviews*. 2008; 14(2):149-165. DOI. 10.1089/ten.teb.2007.0332
46. Mann BK. Biologic gels in tissue engineering. *Clinics in Plastic Surgery*. 2003;30(4):601-609. DOI. 10.1016/s0094-1298(03)00078-6
47. Ferreira AM, Gentile P, Chiono V, Ciardelli G. Collagen for bone tissue regeneration. *Acta Biomaterialia*. 2012;8(9):3191-3200. DOI. 10.1016/j.actbio.2012.06.014
48. Sanchez-Duffhues G, Hiepen C, Knaus P, Ten Dijke P. Bone morphogenetic protein signaling in bone homeostasis. *Bone*. 2015;80:43-59. DOI. 10.1016/j.bone.2015.05.025
49. Wang Y, Yang C, Chen X, Zhao N. Biomimetic formation of hydroxyapatite collagen matrix composite. *Advanced Engineering Materials*. 2006;8(1-2):97-100. DOI: 10.1002/adem.200500220
50. Zou C, Weng W, Deng X, Cheng K, Liu X, Du P, Shen G, Han G. Preparation and characterization of porous beta-tricalcium phosphate/collagen composites with an integrated structure. *Biomaterials*. 2005;26(26):5276-5284. DOI. 10.1016/j.biomaterials.2005.01.064