

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Научная статья

УДК [572.776:616.71–001.5]–089
doi:10.18499/2225-7357-2024-13-3-41-48
1.5.22 – клеточная биология



Экспериментально-гистологическое обоснование использования наноструктурированных изделий в челюстно-лицевой хирургии

А. А. Матчин¹✉, А. А. Стадников¹, Е. В. Носов¹, Е. В. Блинова¹,
М. Ф. Рыскулов², Г. В. Клевцов²

¹Оренбургский государственный медицинский университет, Оренбург, Россия

²Тольяттинский государственный университет, Тольятти, Россия

Аннотация. Цель исследования – экспериментально-гистологическими методами обосновать возможность эффективного использования оригинальных медицинских изделий из наноструктурного титана, по сравнению с изделиями заводского изготовления, применяемыми в настоящее время в челюстно-лицевой хирургии. **Материал и методы.** Исследование проведено на 50 половозрелых кроликах-самцах породы Шиншилла. У животных моделировали открытый перелом нижней челюсти. В 1-й серии эксперимента отломки фиксировали с помощью наноструктурированных минипластин и минивинтов из титана Grade 4. Во 2-й серии – фиксировали стандартными минипластинами и минивинтами ООО «Конмет». Материал для исследования забирали на 7-, 14-, 21-, 28- и 40-е сутки после операции. Объектом исследования во всех сериях служила экстерпированная нижняя челюсть в области перелома. Изготовленные гистологические препараты окрашивали гематоксилином Майера и эозином. Для идентификации клеток с признаками пролиферации (синтезирующих протеин Ki67), для оценки экспрессии синтеза протеинов p53, caspase 3 и антиапоптотического белка bcl-2 использовали метод иммуногистохимии. Поверхности титановых конструкций изучали методом сканирующей электронной микроскопии. Результаты обрабатывались статистически. **Результаты.** Проведено изучение применения минипластин и минивинтов из наноструктурного и стандартного титана на кроликах. Полученные данные выявили характер пролиферативного и апоптотического потенциалов остеобластов в регенерате, а также свидетельствуют об увеличении соотношения числа камбиальных клеток и клеток с апоптотной доминантой в зоне контакта с наноструктурированной поверхностью титанового винта по сравнению титановым винтом производства ООО «Конмет». В своей совокупности полученные данные свидетельствуют о том, что использование для изготовления минипластин и минивинтов из наноструктурированного титана марки Grade 4 оказывает оптимизирующее влияние на репаративный остеогенез. Механизм этого влияния определяется наличием остеointеграционных свойств титана. **Заключение.** Наноструктурированный титан целесообразно использовать для изготовления имплантатов, реконструктивных титановых пластин и других изделий для костной пластики.

Ключевые слова: наноструктурированный титан; экспериментальный перелом; остеointеграция

Финансирование: работа выполнена при поддержке гранта РНФ №20-69-47059 от 28.05.2020.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Матчин А.А., Стадников А.А., Носов Е.В., Блинова Е.В., Рыскулов М.Ф., Клевцов Г.В. Экспериментально-гистологическое обоснование использования наноструктурированных изделий в челюстно-лицевой хирургии // Журнал анатомии и гистопатологии. 2024. Т. 13, №3. С. 41–48. <https://doi.org/10.18499/2225-7357-2024-13-3-41-48>

ORIGINAL ARTICLES

Original article

Experimental and Histological Validation of Nanostructured Products Use in Maxillofacial Surgery

A. A. Matchin¹✉, A. A. Stadnikov¹, E. V. Nosov¹, E. V. Blinova¹,
M. F. Ryskulov², G. V. Klevtsov²

¹Orenburg State Medical University, Orenburg, Russia

²Togliatti State University, Togliatti, Russia

Abstract. The aim of the study is using experimental histological techniques to validate the beneficial potential of specific medical devices made of nanostructured titanium, and compare their effect with factory-made products currently applied in maxillofacial surgery. **Material and methods.** The study involved 50 sexually mature male Chinchilla rabbits. An open fracture of the lower jaw was simulated in the animals. In the

1st series of the experiment, the fragments were fixed using nanostructured miniplates and miniscrews made of Grade 4 titanium. In the 2nd series, they were fixed with standard miniplates and miniscrews from Konmet LLC. The material for the study was taken on the 7th, 14th, 21st, 28th and 40th days after the operation. In all series the object of the study was the extirpated lower jaw in the fracture area. The prepared histological sections were stained with Mayer's hematoxylin and eosin. The immunohistochemistry technique was used to identify cells with signs of proliferation (synthesizing the Ki67 protein), to assess the expression of the synthesis of proteins p53, caspase 3 and the anti-apoptotic protein bcl-2. The surfaces of titanium structures were studied by scanning electron microscopy. The results were processed statistically. **Results.** The study investigated the effect of miniplates and miniscrews made of nanostructured and standard titanium on rabbits. The data obtained revealed the nature of the proliferative and apoptotic potentials of osteoblasts in the regenerate, and also indicated an increase in the ratio of the number of cambial cells and cells with an apoptotic dominant in the zone contacting with the nanostructured surface of the titanium screw compared to the titanium screw manufactured by Konmet LLC. Taken together, the obtained data indicate that the use of nanostructured titanium Grade 4 for the production of miniplates and miniscrews has an optimizing effect on reparative osteogenesis. The mechanism of this effect is determined by the presence of osseointegration properties of titanium. **Conclusion.** Nanostructured titanium is advisable to use for the production of implants, reconstructive titanium plates and other products for bone grafting.

Keywords: nanostructured titanium; experimental fracture; osseointegration

Funding: the study was carried out with the financial support of the Russian Scientific Foundation №20-69-47059 от 28.05.2020.

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

For citation: Matchin A.A., Stadnikov A.A., Nosov E.V., Klevtsov G.V. Experimental and histological validation of nanostructured products use in maxillofacial surgery. *Journal of Anatomy and Histopathology*. 2024. V. 13, №3. P. 41–48. <https://doi.org/10.18499/2225-7357-2024-13-3-41-48>

Введение

По данным литературы, можно выделить несколько основных способов оптимизации репаративного остеогенеза при переломах челюстных костей в травматологии и ортопедии. Широко известно применение покрытий титановых изделий с заданными физическими свойствами, в том числе наноструктурирование поверхности (шероховатость, форма резьбы фиксаторов и имплантатов), индивидуализация формы с применением аддитивных технологий [2, 8, 16]. Также распространено применение биоактивных покрытий [10, 12, 15]. В целях улучшения условий для остеointegrации при наличии костных дефектов используются остеотропные биоактивные материалы [3, 4, 7]. Имеются сведения о применении локальных факторов для стимуляции репаративного остеогенеза [3, 19], а также физиотерапевтических методов [6, 9].

Для изготовления изделий в челюстно-лицевой хирургии широко применяют титан и титановые сплавы из-за сочетания их механической прочности, коррозионной стойкости и биосовместимости [14]. Технически чистый титан является предпочтительным материалом из-за его хорошей совместимости с тканями человека, хотя его низкая механическая прочность, особенно при циклических нагрузках, недостаточная твердость и низкая износостойкость могут привести к дезинтеграции медицинских изделий [11].

Однако на данный момент биомедицинские свойства наноструктурированного титана еще не до конца изучены, т.к. ранее исследования проводились преимущественно на образцах материала с помощью клеточных

культур, а эксперименты на животных были направлены на сравнение наноструктурированного материала с исходным крупнозернистым титаном [17], а не с титановыми сплавами. Кроме того, ранее недостаточное внимание уделялось исследованию поверхности готовых изделий и взаимосвязи между качеством их поверхности, процессом остеointegrации и реабилитацией пациента.

Цель исследования – экспериментально-гистологическими методами обосновать возможность эффективного использования оригинальных медицинских изделий из наноструктурного титана, по сравнению с изделиями заводского изготовления, применяемыми в настоящее время в челюстно-лицевой хирургии.

Материал и методы исследования

Исследования проводили на 50 половозрелых кроликах-самцах породы Шиншилла массой 2,5–3 кг. Содержание, кормление, уход за животными и выведение их из эксперимента осуществляли в соответствии со строгим соблюдением принципов, изложенных в Конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других целей (г. Страсбург, Франция, 1986) и согласно Правилам надлежащей лабораторной практики Российской Федерации (приказ МЗ РФ №199н от 1.04.2016 г.). На проведение эксперимента получено разрешение по локального этического комитета ФГБОУ ВО «ОрГМУ» от 27.10.2021 г. № 283.

В 1-й серии (n=25) была разработана экспериментальная модель открытого перелома нижней челюсти, зафиксированного с помощью наноструктурированных минипла-

стин и минивинтов из титана Grade 4, полученного равноканальным угловым прессованием (РКУП-Конформ)[18].

Во 2-й серии (n=25) фиксация отломков осуществлялась стандартными минипластинами и минивинтами ООО «Конмет».

Кроликам под внутримышечным наркозом раствором Телазола (Zoetis, Spain) и инфильтрационной анестезией раствором артикаина (Бинергия, Россия) выполняли разрез мягких тканей параллельно телу нижней челюсти, перевязывали и пересекали лицевые сосуды, скелетировали тело нижней челюсти до передней границы жевательной мышцы, с помощью стоматологической фрезы на прямом наконечнике с применением водяного охлаждения выполняли остеотомию кортикальной пластинки перпендикулярно нижнему краю нижней челюсти. Далее с помощью прямого долота создавали модель полного перелома нижней челюсти. Отломки закрепляли с помощью минипластин и минивинтов. Ткани ушивали послойно швами Викрил 4-0 (Ethicon, USA).

Все животные операцию перенесли удовлетворительно, осложнений в послеоперационном периоде во время остеосинтеза не зафиксировано.

По 5 животных из каждой серии путём ингаляции летальной дозы эфира выводили из опыта на 7-, 14-, 21-, 28- и 40-е сутки после операции. Объектом исследования во всех сериях служила экстерпированная нижняя челюсть в области перелома.

Для светооптических исследований материал фиксировали в 10% водном растворе нейтрального формалина, спирт-формоле, затем проводили декальцинацию костных объектов в 4% растворе ЭДТА (трилона В) в течение 10 сут и дофиксировали вновь в 10% растворе нейтрального формалина. После фиксации материал обезживали в спиртах возрастающей концентрации и заливали в целлоидин-парафин. Приготовление серийных срезов толщиной 5–6 мкм осуществлялось на ротационном микротоме МПС-2. Депарафинированные срезы были окрашены гематоксилином Майера и эозином.

Для идентификации клеток с признаками пролиферации (синтезирующих протеин Ki67), для оценки эксперсии синтеза протеинов p53, caspase 3 и антиапоптотического белка bcl-2 использовали метод иммуногистохимии. Для этого срезы инкубировали с соответствующими моноклональными антителами (наборы «Kit» фирмы ДАКО, Дания) в рабочем разведении 1:50. Докрашивание ядер клеток проводили 0,5% раствором метиленового зеленого на 0,1 М ацетатном буфере. Для визуализации структур использовали стрептавидин-биотиновый пероксидазный метод. Подсчет окрашенных иммунопозитивных клеток (в %) осуществляли при просмотре не менее 1000 клеток в различных полях зрения

микроскопа МБИ – 15,25 мм², об. 90, ок. 10 [5].

Поверхности титановых конструкций изучали с помощью сканирующего электронного микроскопа TESCAN MIRA LMU (Чехия) в отделе микроскопии и микробиологии центра для выявления и поддержки одаренных детей «Гагарин» (г. Оренбург). Данный микроскоп оснащен автоэмиссионным катодом Шоттки высокой яркости для получения изображений высокого разрешения, высокой контрастности, с низким уровнем шумов, с пространственным разрешением 1,2 нм при 30 кВ. SE-детектор использовался для получения изображений топографического контраста и обеспечивал разрешение 1,2 нм при 30 кВ. До проведения микроскопии на исследованные образцы проводилось напыление проводящего слоя золота длительностью 30 сек.

Статистическая обработка материала осуществлялась с применением программы Statistica 10.0 (StatSoft, США). Для описания данных изначально проводился анализ характера распределения при помощи критерия Шапиро–Уилка. Распределение считалось приближенным к нормальному. В случаях, когда распределение было близко к нормальному описание центральной тенденции проводилось при помощи средней арифметической величины (M), а разнообразия – при помощи стандартного отклонения (SD). Если распределение отличалось от нормального центральная тенденция определялась по медиане (Me), а разнообразие – по межквартильному интервалу [Q25; Q75]. Для оценки уровня статистической значимости различий между связанными группами применялся расчет критерия Фридмана; между не связанными группами – критерий Манна–Уитни. Различия считались значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Проведенные исследования показали, что динамика костно-раневого процесса при переломах нижней челюсти и оперативном закреплении отломков минипластинами и минивинтами характеризуется фазностью. Светооптические исследования показали восстановление целостности поврежденной нижней челюсти после закрепления отломков вследствие пролиферации клеток камбиального слоя надкостницы и малодифференцированных мезенхимальных стромальных костномозговых клеток (табл. 1, 2).

Исследования позволили выявить высокий пролиферативный и апоптотический потенциал остеобластов в зоне контакта как с наноструктурированной поверхностью титанового имплантата, так и имплантатов ООО «Конмент». Применение пластин, изготовленных из наноструктурного титана по сравнению со стандартными конструкциями

Таблица 1 / Table 1

Распределение иммунопозитивных остеобластов в зоне остеосинтеза титановыми пластинами в различные сроки эксперимента
Distribution of immunopositive osteoblasts with titanium plates in the zone of osteosynthesis at various experimental stages

Группы	Сроки эксперимента					p
	7-е сут	14-е сут	21-е сут	28-е сут	40-е сут	
Caspasa 3						
Группа А	2,7 [2,6; 2,8]*	4,1 [4,0; 4,2]*	3,0 [3,0; 3,1]*	2,5 [2,0; 2,6]	2,1 [2,0; 2,2]	0,002
Группа Б	1,1 [1,0; 1,1]*	2,1 [2,1; 2,2]*	2,3 [2,0; 2,4]*	2,0 [1,9; 2,0]	0,0	0,001
p53						
Группа А	2,98±0,08*	3,58±0,36*	3,58±0,11*	3,10±0,07*	2,44±0,18*	<0,001
Группа Б	1,86±0,11*	1,88±0,11*	4,02±0,16*	1,70±0,07*	1,46±0,11*	<0,001
bcl2						
Группа А	0,0	2,06±0,15*	0,0	1,12±0,15*	2,06±0,11	<0,001
Группа Б	3,20±0,10	3,06±0,11*	4,18±0,08	3,26±0,11*	0	<0,001
ki67						
Группа А	0,0	1,72±0,08*	1,90±0,16*	0,0	0,0	<0,001
Группа Б	2,80±0,19	3,38±0,15*	3,54±0,18*	0,0	0,0	<0,001

Примечание: данные приведены в виде Ме [Q25; Q75] или M±SD в зависимости от характера распределения. А – применение пластин ООО «Конмет»; Б – применение пластин из наноструктурированного титана. Поле зрения: окуляр-вставка 0,25 мм², об. 40, ок. 10; p – уровень статистической значимости изменений параметров в динамике; * – уровень статистической значимости различий между группами А и Б при p<0,01.

Таблица 2 / Table 2

Распределение иммунопозитивных эндотелиоцитов в зоне остеосинтеза титановыми пластинами в различные сроки эксперимента
Table 2. Distribution of immunopositive endotheliocytes with titanium plates in the zone of osteosynthesis at various experimental stages

Группы	Сроки эксперимента					p
	7-е сут	14-е сут	21-е сут	28-е сут	40-е сут	
Caspasa 3						
Группа А	1,6 [1,6; 1,7]*	2,0 [1,9; 2,1]*	2,2 [2,2; 2,3]*	1,8 [1,7; 1,8]*	1,7 [1,7; 1,8]	0,002
Группа Б	0,5 [0,5; 0,5]*	1,1 [1,1; 1,2]*	1,1 [0,9; 1,2]*	2,4 [2,4; 2,5]*	0,0	0,001
p53						
Группа А	2,20±0,12*	3,06±0,11*	3,14±0,27*	1,56±0,11*	2,06±0,11*	<0,001
Группа Б	1,22±0,13*	1,16±0,18*	1,56±0,11*	2,06±0,11*	0,40±0,10*	<0,001
bcl2						
Группа А	0,0	0,0	2,48±0,19*	0,0	0,0	<0,001
Группа Б	3,20±0,23	4,14±0,11	3,10±0,07*	2,78±0,08	0	<0,001
ki67						
Группа А	0,0	2,18±0,08*	1,74±0,11*	0,0	0,0	<0,001
Группа Б	3,22±0,19	5,20±0,23*	2,02±0,11*	2,02±0,18	0,90±0,16	<0,001

Примечание: данные приведены в виде Ме [Q25; Q75] или M±SD в зависимости от характера распределения. А – применение пластин ООО «Конмет»; Б – применение пластин из наноструктурированного титана. Поле зрения: окуляр-вставка 0,25 мм², об. 40, ок. 10; p – уровень статистической значимости изменений параметров в динамике; * – уровень статистической значимости различий между группами А и Б при p<0,01.

ООО «Конмет» выявило активность экспрессии синтеза белков ki67 и bcl2 у остеобластов и эндотелиоцитов в зоне остеоинтеграции. При этом данные процессы протекали на фоне угнетения синтеза антиапоптотического протеина bcl2.

Во всех парных сравнениях по количеству клеток в поле зрения для группы А и группы Б имелись статистически значимые различия (p<0,05), за исключением сравнения по количеству эндотелиоцитов с маркером p53 на 40-е сутки (p=1,0).

Повышенные показатели апоптоза (по показателям экспрессии синтеза caspasa3 и p53) остеобластов и эндотелиальных клеток свидетельствуют о нарушении цитодифференцировки указанных клеточных элементов

и недостаточной интеграции титановых пластин ООО «Конмет». Уменьшение апоптоза у остеобластов и эндотелиальных клеток (по показателям экспрессии bcl2 и ki67) свидетельствует об оптимизации цитодифференцировки указанных клеточных элементов и хорошем прикреплении наноструктурированного титанового материала к кости. Отсутствие клеток с маркерами белков bcl2 и ki67 в группе с пластинами «Конмет» (7-е сут опыта) подтверждает прогностическую несостоятельность в фиксации данных пластин в костной ткани за счет остеоинтеграции.

В ходе эксперимента количество клеток с экспрессией антиапоптотических белков caspasa 3 и p53 увеличивалось на 14- и 21-е сут и оставалось на средних значениях, число

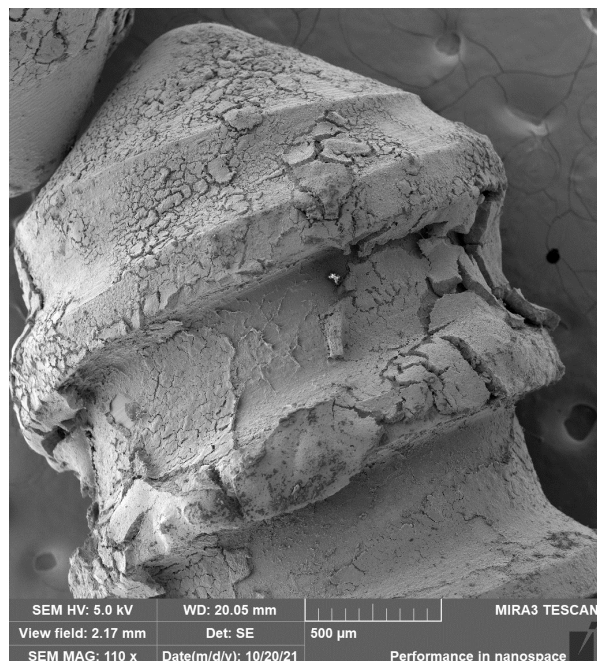


Рис. 1. Поверхность минивинта из наноструктурированного титана на 21-е сутки эксперимента, покрытая пластинчатой костной тканью. Сканирующая электронная микроскопия.
Fig. 1 The surface of a mini screw made of nanostructured titanium (lamellar bone tissue). SEM. Day 21.

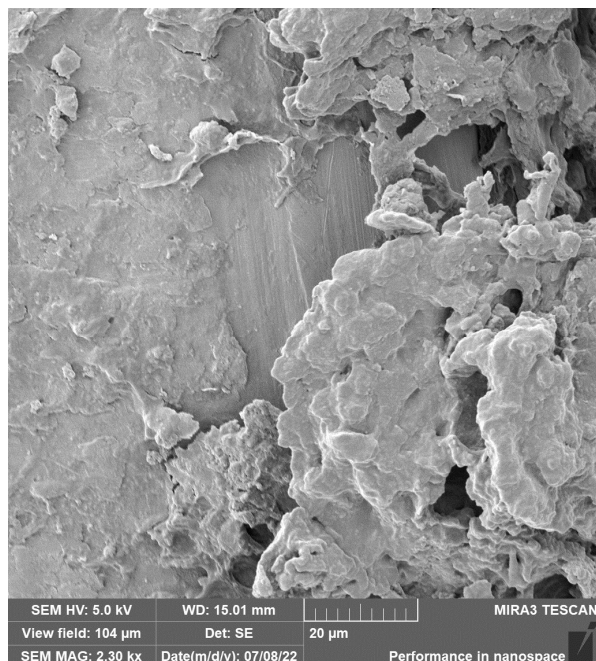


Рис. 2. Фрагмент резьбы минивинта из наноструктурированного титана на 21-е сутки эксперимента (при большем увеличении), покрытый пластинчатой костной тканью.
Fig. 2 A fragment of a mini screw thread made of nanostructured titanium at higher magnification. SEM (lamellar bone tissue). Day 21

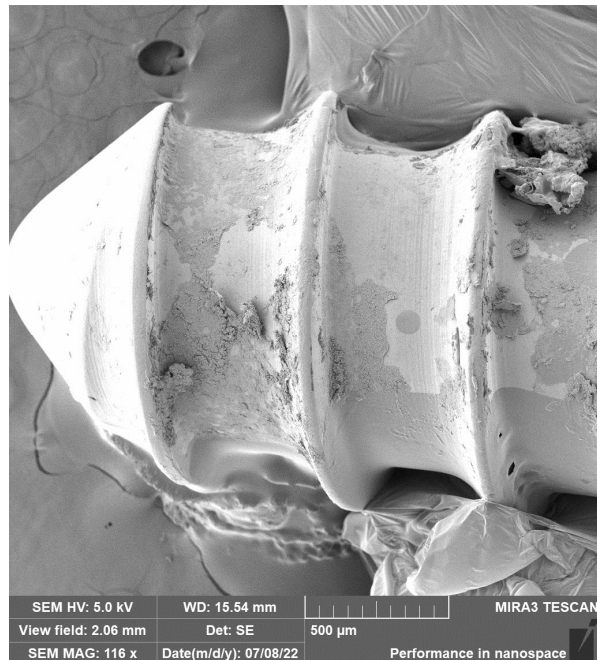


Рис. 3. Поверхность минивинта «Конмет» на 40-е сутки эксперимента, покрытая ретикуло-фиброзной костной тканью. Сканирующая электронная микроскопия.
Fig. 3 The surface of the Conmet mini screw (reticular fibrous bone tissue). SEM. 40 days.

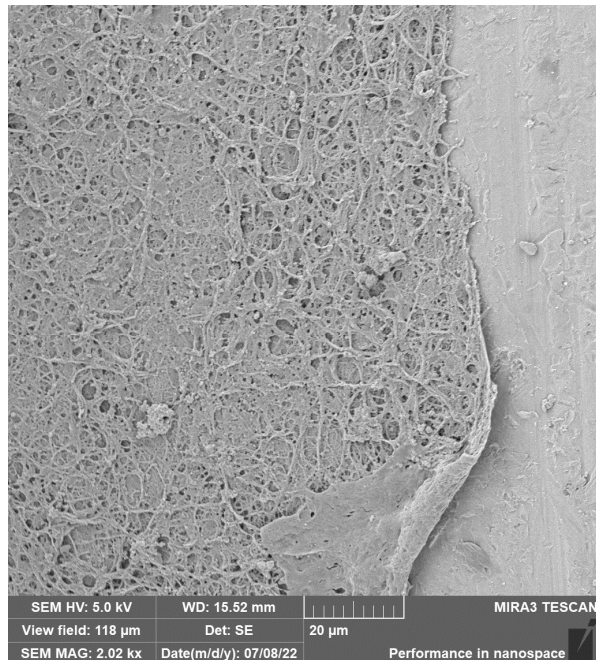


Рис. 4. Фрагмент резьбы минивинта «Конмет» на 40-е сутки эксперимента (при большем увеличении), покрытая ретикуло-фиброзной костной тканью. Сканирующая электронная микроскопия.
Fig. 4 A fragment of a thread of the Konmet mini screw at higher magnification (reticular fibrous bone tissue). SEM. 40 days.

клеток с экспрессией проапоптотических белков увеличивалось на 14- и 40-е сут среди остеобластов, и на 14- и 21-е сутки среди эндотелиоцитов.

Динамические изменения числа остеобластов и эндотелиоцитов при применении наноструктурированных пластин указывали на увеличение количества клеток с экспрессией антиапоптотических белков caspasa 3 и p53 на 21-е сут эксперимента, а у эндотелиоцитов – на 21- и 28-е сут, при этом число клеток с экспрессией проапоптотических белков bcl2 и ki67 увеличивалось на 14- и 21-е сут.

При изучении поверхности минивинтов из наноструктурного титана с помощью сканирующего электронного микроскопа выявлены тканевые структуры на поверхности изделия толщиной до 50 мкм с наличием волокнистых и клеточных структур, покрывающих ее сплошным слоем без оголения металлической поверхности (рис. 1). При большем увеличении, наблюдались фрагменты костных балок на поверхности резьбы (рис. 2).

Изучение поверхности винта «Конмет» показало наличие фрагментарного покрытия резьбы тканевыми структурами (рис. 3) с преобладанием волокнистого компонента и элементов биопленки толщиной, не превышающей 1–2 мкм, что видно при большем увеличении (рис. 4).

Приведенные данные сканирующей электронной микроскопии свидетельствует о том, что к 21-м суткам эксперимента на поверхности наноструктурированного титана формируется регенерат из пластинчатой костной ткани, тогда как на поверхности титановых пластин, произведенных ООО «Конмет», остеорегенерат остается ретикулофиброзным даже на 40-е сутки опыта.

Повышенные показатели апоптоза у остеобластов и эндотелиальных клеток свидетельствовали о нарушении цитодифференцировки указанных клеточных элементов, чего не наблюдалось в группе животных, которым имплантировали наноструктурированный титановый материал. Отсутствие клеток с маркерами белков bcl2 и ki67 в группе с пластинами «Конмет» подтверждает прогностическую несостоятельность фиксации данных пластин в костной ткани за счет остеоинтеграции. Напротив, по данным иммуногистохимии, использование наноструктурированного титанового материала оптимизировало репаративные гистогенезы в области перелома и обеспечивало лучшую фиксацию объекта к кости. [13]

Полученные данные позволили прийти к выводу, что про- и антиапоптотические показатели остеобластов и эндотелиоцитов могут служить важным прогностическим показателем оптимального течения остеоинтеграции титановой конструкции в зоне консолидации отломков, критерием наличия или отсутствия воспалительных осложнений [1].

Заключение

Полученные данные выявили характер пролиферативного и апоптотического потенциалов остеобластов в регенерате, окружающем минипластину и минивинт, свидетельствующий об увеличении соотношения числа камбиальных клеток с апоптозной доминантой в зоне контакта с наноструктурированной поверхностью титанового винта по сравнению титановым винтом производства ООО «Конмет».

В своей совокупности данные, полученные на светооптическом уровне с применением иммуногистохимии и сканирующей электронной микроскопии подтверждают положение, что использование минипластин и минивинтов из наноструктурированного титана марки Grade 4 оказывает оптимизирующее влияние на репаративный остеогенез. Механизм этого влияния определяется наличием остеоинтеграционных свойств титана. Методология комплексного исследования позволяет спрогнозировать клинические результаты лечения переломов нижней челюсти в виде сокращения сроков реабилитации больных, уменьшения количества осложнений, связанных с дезинтеграцией титановых конструкций.

В этой связи наноструктурированный титан целесообразно использовать для изготовления медицинских изделий для стоматологии и челюстно-лицевой хирургии.

Список источников / References

1. Нузова О.Б., Стадников А.А. Иммуноцитохимическая идентификация экспрессии проапоптотического белка p53 и экспрессии антиапоптотического белка bcl-2 в обосновании нового способа лечения трофических язв нижних конечностей. *Гены и Клетки*. 2017;12(3):179–80. Nuzova OB, Stadnikov AA. Immunotsitokhimicheskaya identifikatsiya ekspressii proapoptoticheskogo belka p53 i ekspressii antiapoptoticheskogo belka bcl-2 v obosnovanii novogo sposoba lecheniya troficheskikh yazv nizhnikh konechnostei. *Geny i Kletki*. 2017;12(3):179–80 (In Russ).
2. Решетов И.В., Гапонов М.Е., Святославов Д.С., Богословский С.Г. Создание имплантатов методом аддитивных технологий для реконструкции тканей головы и шеи. *Head and Neck/Голова и шея*. Российское издание. Журнал Общероссийской общественной организации Федерация специалистов по лечению заболеваний головы и шеи. 2018;4:48–57. doi: 10.25792/HN.2018.6.4.48-57 Reshetov IV, Gaponov ME, Svyatoslavov DS, Bogoslovsky SG. Creating implants using additive technology for the reconstruction of head and neck tissues. *Head and Neck. Russian Journal*. 2018;4:48–57 (In Russ). doi: 10.25792/HN.2018.6.4.48-57
3. Садыков Р.И., Ахтямов И.Ф. Локальные факторы стимуляции репаративного остеогенеза (обзор литературы). Кафедра травматологии и

- ортопедии. 2020;3(41):23–30. doi: 10.17238/issn2226-2016.2020.3.23-30
- Sadykov RI, Akhtyamov IF. Local Factors of Stimulation of Reparative Osteogenesis (Literature Review). The Department of Traumatology and Orthopedics. 2020;3(41):23–30 (In Russ.). doi: 10.17238/issn2226-2016.2020.3.23-30
4. Сирак С.В., Андреев А.А., Рубникович С.П., Слетов А.А., Кочкарова З.М., Вафиади Н.Д., и др. Гистологические и иммуногистохимические особенности репаративного остеогенеза в стандартных костных дефектах нижней челюсти, замещаемых синтетическим биоматериалом по безмембранной технологии. Медицинский вестник Северного Кавказа. 2020;15(1):107–11. doi: 10.14300/mnnc.2020.15025
- Sirak SV, Andreev AA, Rubnikovich SP, Sletov AA, Kochkarova ZM, Wafiadi ND, et al. Histological and immunohistochemical features of reparative osteogenesis in standard bone defects of the mandible, replaced by synthetic biomaterial using a membrane-free technology. Medical news of the North Caucasus. 2020 Jan 1;15(1):107–11 (In Russ.). doi: 10.14300/mnnc.2020.15025
5. Чудаков О.П., Се С., Юдина О.А., Бутько Л.В. Морфологические особенности остеointеграции при возмещении травматических дефектов костей лицевого и мозгового черепа с помощью чистого титана в условиях эксперимента. Новости хирургии. 2018;26(6):645–54. doi: 10.18484/2305-0047.2018.6.645
- Chudakov OP, Xie X, Yudzina OA, Butsko LV. Morphological Aspects of Osseointegration in Case of Experimental Correction Of Traumatic Defects of Facial Skull and Cerebral Cranium Bones with the Help of Pure Titanium. Novosti hirurgii. 2018 Dec 17;26(6):645–54 (In Russ.). doi: 10.18484/2305-0047.2018.6.645
6. Al Hadi H, Smerdon GR, Fox SW. Hyperbaric oxygen therapy accelerates osteoblast differentiation and promotes bone formation. Journal of Dentistry. 2015 Mar;43(3):382–8. doi: 10.1016/j.jdent.2014.10.006
7. Bozo IYa, Mavlikeev MO, Presnyakov EV, Yasinovsky MI, Trofimov VO, Indeykin FA, et al. Gene-Activated Hydrogels Based on Sodium Alginate for Reparative Myogenesis of Skeletal Muscle. Inorganic Materials: Applied Research. 2021 Jul;12(4):1026–32. doi: 10.1134/S2075113321040092
8. Farré-Guasch E, Wolff J, Helder MN, Schulten EAJM, Forouzanfar T, Klein-Nulend J. Application of Additive Manufacturing in Oral and Maxillofacial Surgery. Journal of Oral and Maxillofacial Surgery. 2015 Dec;73(12):2408–18. doi: 10.1016/j.joms.2015.04.019
9. Iryanov YM, Kiryanov NA. Reparative Osteogenesis and Angiogenesis in Low Intensity Electromagnetic Radiation of Ultra-High Frequency. Annals of the Russian academy of medical sciences. 2015 Jan 1;70(3):334–40. doi: 10.15690/vramn.v70i3.1330
10. Iqbal A, Arshad K, Abbasi MS, Maqsood M, Shah R, Rahim M. Recent advancements in surface modifications of dental implants: systematic review. Journal of the Pakistan Medical Association. 2021 Feb 11;71(6):1–20. doi: 10.47391/JPMMA.01-156
11. Klevtsov GV, Valiev RZ, Rezyapova LR, Klevtsova NA, Tyurkov MN, Linderov ML, et al. Strength of Products Made of Ultrafine-Grained Titanium for Bone Osteosynthesis. Materials. 2022 Nov 25;15(23):8403. doi: 10.3390/ma15238403
12. Lee UL, Yun S, Lee H, Cao HL, Woo SH, Jeong YH, et al. Osseointegration of 3D-printed titanium implants with surface and structure modifications. Dental Materials. 2022 Oct;38(10):1648–60. doi: 10.1016/j.dental.2022.08.003
13. Lim HK, Choi YJ, Choi WC, Song IS, Lee UL. Reconstruction of maxillofacial bone defects using patient-specific long-lasting titanium implants. Scientific Reports. 2022 May 9;12(1):7538. doi: 10.1038/s41598-022-11200-0
14. Matchin AA, Nosov EV, Stadnikov AA, Klevtsov GV, Rezyapova LR, Sayapina NA, et al. In Vivo Studies of Medical Implants for Maxillofacial Surgery Produced from Nanostructured Titanium. ACS Biomaterials Science & Engineering. 2023 Oct 7;9(11):6138–45. doi: 10.1021/acsbmaterials.3c00813
15. Mihalchenko DV, et al. The issue of a method of stimulating osteointegration dental implants. International Journal of Applied And Fundamental Research. 2016; 5:8.
16. Silva RCS, Agrelli A, Andrade AN, Mendes-Marques CL, Arruda IRS, Santos LRL, et al. Titanium Dental Implants: An Overview of Applied Nanobiotechnology to Improve Biocompatibility and Prevent Infections. Materials. 2022 Apr 27;15(9):3150. doi: 10.3390/ma15093150
17. Valiev RZ, Prokofiev EA, Kazarinov NA, Raab GI, Minasov TB, Stráský J. Developing Nanostructured Ti Alloys for Innovative Implantable Medical Devices. Materials. 2020 Jan 1;13(4):967. doi: 10.3390/ma13040967
18. Wang Y, Li X, Alexandrov IV, Ma L, Dong Y, Valiev RZ, et al. Impact of Equal Channel Angular Pressing on Mechanical Behavior and Corrosion Resistance of Hot-Rolled Ti-2Fe-0.1B Alloy. Materials. 2020 Nov 13;13(22):5117–7. doi: 10.3390/ma13225117
19. Yarygin NV, Parshikov MV, Prosvirin AA, Gur'ev VV, Govorov MV, Bosykh VG, et al. Effect of Morphogenetic Protein BMP-2 on X-Ray Density of Bone Defect in the Experiment. Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2020 Feb 1;168(4):574–7. doi: 10.1007/s10517-020-04755-3

Информация об авторах

✉ Матчин Александр Артемьевич – д-р. мед. наук, профессор, зав. кафедрой стоматологии и челюстно-лицевой хирургии Оренбургского государственного медицинского университета; ул. Советская, 6, Оренбург, 460000, Россия; almatchin@bk.ru

<https://orcid.org/0000-0001-5301-4455>

SPIN 9904-7597

Стадников Александр Абрамович – д-р. биол. наук, профессор, зав. кафедрой гистологии, цитологии и эмбриологии Оренбургского государственного медицинского уни-

Information about the authors

✉ Aleksandr A. Matchin – Doct. Sci. (Med.), Head of Dentistry and Maxillofacial Surgery Department of Orenburg State Medical University; ul. Sovetskaya, 6, Orenburg, 460000, Russia; almatchin@bk.ru

<https://orcid.org/0000-0001-5301-4455>

SPIN 9904-7597

Aleksandr A. Stadnikov – Doct. Sci. (Med.), Professor, Head of Histology, Cytology and Embryology Department of Orenburg State Medical University;

верситета; alexander.stadnikov@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0001-6786-5074>

SPIN 7678-7721

Носов Евгений Васильевич – старший преподаватель кафедры стоматологии и челюстно-лицевой хирургии Оренбургского государственного медицинского университета; nosov_new@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0003-4849-7274>

SPIN 9531-8150

Блинова Елена Владиславовна – канд. биол. наук, доцент кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии Оренбургского государственного медицинского университета; blinova.elenavlad@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0001-8725-7084>

SPIN 3884-1142

Рыскулов Марат Фирдатович – канд. биол. наук, ассистент кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии Оренбургского государственного медицинского университета; mar-star89@yandex.ru

<https://orcid.org/0009-0002-9569-3585>

SPIN 4813-0330

Клевцов Геннадий Всеволодович – д-р. техн. наук, профессор, зав. кафедрой «Нанотехнологии, материаловедение и механика» института машиностроения Тольяттинского государственного университета; klevtsov11948@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-4928-7415>

SPIN 5612-3021

alexander.stadnikov@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0001-6786-5074>

SPIN 7678-7721

Evgenii V. Nosov – Senior Lecturer of Dentistry and Maxillofacial Surgery Department of Orenburg State Medical University;

nosov_new@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0003-4849-7274>

SPIN 9531-8150

Elena V. Blinova – Cand. Sci. (Biol.), Associate Professor of Histology, Cytology and Embryology Department of Orenburg State Medical University;

blinova.elenavlad@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0001-8725-7084>

SPIN 3884-1142

Marat F. Ryskulov – Cand. Sci. (Biol.), Assistant of Histology, Cytology and Embryology Department of Orenburg State Medical University;

mar-star89@yandex.ru

<https://orcid.org/0009-0002-9569-3585>

SPIN 4813-0330

Gennadii V. Klevtsov – Doct. Sci. (Techn.), Professor, Head "Nanotechnology, Materials Science and Mechanics" Department of the Institute of Mechanical Engineering of Togliatti State University

klevtsov11948@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-4928-7415>

SPIN 5612-3021

Статья поступила в редакцию 10.01.2024; одобрена после рецензирования 10.07.2024; принята к публикации 16.09.2024.
Submitted 10.01.2024; Revised 10.07.2024; Accepted 16.09.2024.