

## Экспериментальное моделирование костного дефекта для исследования регенераторного потенциала остеопластических материалов в условиях, приближенных к альвеолярной кости челюстей человека

Д.В. Стоматов<sup>1</sup>✉, А.А. Долгалев<sup>2,4</sup>, А.В. Стоматов<sup>3</sup>, Н.И. Макарова<sup>3</sup>, Н.В. Еремина<sup>1</sup>, Е.М. Бойко<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования  
(Пензенский институт усовершенствования врачей), Пенза, Россия

<sup>2</sup> Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь, Россия

<sup>3</sup> Пензенский государственный университет, Пенза, Россия

<sup>4</sup> Волгоградский государственный медицинский университет  
(Пятигорский медико-фармацевтический институт), Пятигорск, Россия

**Аннотация.** Рост спроса на остеопластические материалы обуславливает интерес исследователей к разработке и изучению новых продуктов, одним из самых востребованных среди которых являются ксенотрансплантаты. Учитывая недостатки известных животных моделей для тестирования материалов *in vivo* и намерение исследовать свойства материалов с точки зрения их дальнейшего применения в стоматологической практике, целью данного исследования стало: предложить новую экспериментальную животную модель изучения регенераторного потенциала современных остеопластических материалов в условиях, приближенных к альвеолярной части челюстей человека путем разработки хирургического доступа к ранее не исследуемой области локтевых отростков овцы. У трех половозрелых овец было создано по четыре костных дефекта в области локтевых отростков локтевых костей правой и левой передних конечностей. Дефекты заполняли образцами ксеногенных материалов, один оставляли под кровяным сгустком, в качестве контроля. Сверху дефекты перекрывали коллагеновой мембраной, фиксированной титановыми пинами. Животных выводили из эксперимента через 3 недели, 3 месяца и 6 месяцев после оперативного вмешательства. Для оценки результатов эксперимента использовали компьютерную микротомографию и гистологические методы. Предлагаемая модель удовлетворяет критерию костного дефекта критического размера по определению дефекта наименьшего размера, не заживающего без лечения в течение определенного периода. Разработанный нами экспериментальный подход позволяет использовать достаточно простой хирургический доступ для имплантации исследуемого материала в участок, имеющий сходную архитектуру с альвеолярной костью челюстей человека, при этом с малой морбидностью для животного. В рамках предложенной модели выбранные методы исследования предоставляют возможность оценить течение регенераторного процесса в данной локализации на разных стадиях.

**Ключевые слова:** ксеногенный материал, животная модель, костный дефект

ORIGINAL RESEARCHES

Original article

doi: <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2024-21-4-75-82>

## Experimental modeling of a bone defect to study the regenerative potential of osteoplastic materials in conditions close to the alveolar bone of human jaws

D.V. Stomatov<sup>1</sup>✉, A.A. Dolgalev<sup>2,4</sup>, A.V. Stomatov<sup>3</sup>, N.I. Makarova<sup>3</sup>, N.V. Eremina<sup>1</sup>, E.M. Boyko<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Russian Medical Academy of Continuing Professional Education (Penza Institute of Advanced Medical Training), Penza, Russia

<sup>2</sup> Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia

<sup>3</sup> Penza State University, Penza, Russia

<sup>4</sup> Volgograd State Medical University (Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute), Pyatigorsk, Russia

**Abstract.** The growing demand for osteoplastic materials leads to the interest of researchers in the development and study of new products, one of the most popular among which are xenografts. Taking into account the disadvantages of known animal models for testing materials *in vivo* and the intention to investigate the properties of materials in terms of their further application in dental practice, the purpose of this study was to propose a new experimental animal model for studying the regenerative potential of modern osteoplastic materials in conditions close to the alveolar part of human jaws by developing surgical access to a previously unexplored area of the elbow the appendages of a sheep. In three mature sheep, four bone defects were created in the area of the ulnar processes of the ulna bones of the right and left forelimbs. The defects were filled with samples of xenogenic materials, one was left under a blood clot as a control. From above, the defects were covered with a collagen membrane fixed with titanium pins. The animals were removed from the experiment 3 weeks, 3 months and 6 months after surgery. To evaluate the results of the experiment, computer microtomography and histological methods were used. The proposed model satisfies the criterion of a bone defect of critical size

by determining a defect of the smallest size that does not heal without treatment for a certain period. The experimental approach developed by us makes it possible to use a fairly simple surgical approach for implanting the material under study into a site with similar architectonics to the alveolar bone of the human jaw, while with low morbidity for the animal. Within the framework of the proposed model, the selected research methods provide an opportunity to assess the course of the regenerative process in a given localization at different stages.

**Keywords:** xenogenic material, animal model, bone defect

Развитие направления дентальной имплантации как метода замещения дефектов зубных рядов в последние десятилетия обуславливает повышенный интерес клиницистов к способам восстановления утраченного объема костной ткани альвеолярного гребня. Традиционно для восстановления атрофичных гребней используются различные варианты костных трансплантатов: аутогенные, ксеногенные, аллогенные, синтетические. Аутологичная кость, являясь «золотым стандартом», тем не менее, не лишена некоторых недостатков, к которым следует отнести ограниченный объем, дополнительное травмирование пациента в донорской зоне, удлинение времени операции и ее технической сложности при заборе трансплантата, а также возможные затруднения с получением согласия пациента на дополнительное вмешательство [1, 2].

Разработка новых остеопластических материалов требует экспериментального исследования их безопасности и эффективности на доклиническом этапе. С этой целью используются различные виды животных, такие как мышь, крыса, морская свинка, кролик, собака, коза и овца. Кроме того, для изучения вопросов биосовместимости используются различные места имплантации и методы. Среди них внутрибрюшинное, подкожное, внутрикостное и внутримышечное применение [3].

Использование грызунов (крысы, кролики) в качестве животной модели широко применяется в силу своей доступности, однако не может служить полноценной моделью для оценки регенерации костной ткани человека по ряду причин, среди которых различия в микроархитектонике, скорости изменений и метаболизме костной ткани [1, 4]. Механизмы регенерации кости зависят от размера дефекта, поскольку на транспорт кислорода и питательных веществ, миграцию клеток и прорастание сосудов в зону дефекта сильно влияют расстояния, которые приходится преодолевать [1]. Из-за малых размеров костей скелета у грызунов невозможно воссоздание больших дефектов, также ограничено количество рекомендуемых имплантатов на одну особь. В частности, для кроликов, не более 6 имплантатов, согласно стандарту биологической оценки медицинских изделий ISO [4].

При выборе вида животного для экспериментального исследования также важны такие факторы, как легкость содержания, доступность, этическая сторона вопроса. В частности, использование некоторых животных, например, собак, может быть не одобрено общественностью. В то же время с целью минимизации количества особей, используемых в эксперименте,

применение более крупных животных позволяет нам создание нескольких дефектов в одной особи.

Наиболее частым используемым видом животных при сегментарных дефектах костей является овца [4]. Овцы – крупные животные, имеющую сопоставимую с людьми скорость ремоделирования и метаболизма костной ткани. Размеры костей скелета представителей данного вида позволяют создать у одной особи несколько дефектов, что удовлетворяет современному требованию на рациональное использование животных в эксперименте и сокращение их количества [5].

В литературе описано множество вариантов локализации дефектов в скелете овец: подвздошная кость, лопатка, бедренная и большеберцовая кости [1, 2, 5, 6]. Однако использование предлагаемых локализаций в длинных костях скелета не отвечает требованию сходной архитектоники костной ткани с альвеолярным гребнем челюсти человека, требует сложной хирургической техники, иммобилизации или установки наружных элементов фиксации у животного. Кроме того, при формировании костного дефекта цилиндрической формы в трубчатой кости может возникать сообщение с костномозговой полостью и, как следствие, контакт с нею исследуемого остеопластического материала, что повлияет на чистоту эксперимента. Формирование дефектов в подвздошной кости и лопатке хотя и предоставляет зону с более предпочтительным соотношением компактного и губчатого вещества, тем не менее, также подразумевает достаточно сложный оперативный доступ. Моделирование дефекта в челюстных костях у баранов и овец затруднено в связи с анатомическими особенностями расположения корней зубов и сосудисто-нервного пучка [7, 8]. У молодой особи в проекции формирования костного дефекта на челюстях препятствием являются зачатки постоянных зубов.

Учитывая выше перечисленные недостатки, поиск новых областей и способов хирургического доступа для создания экспериментальной модели исследования остеопластических материалов является актуальным. Нас заинтересовало использование в качестве экспериментальной живой модели область локтевого отростка передних конечностей овцы. В доступной литературе нами не встречено упоминаний об использовании локтевых отростков овец с целью формирования костных дефектов для оценки регенераторного потенциала остеопластических материалов. Вероятно, это обусловлено боязнью риска травматизма локтевого отростка в ходе формирования дефекта при использовании классического хирургического инструментария – сверл и фрез

большого диаметра. Между тем очевиден ряд преимуществ данной области – схожее анатомическое строение и архитектура с альвеолярной частью челюстей человека. Локтевой отросток имеет наружный кортикальный слой и внутренний, представленный губчатым веществом с костномозговыми пространствами небольшого размера (рис. 1, 2). Отросток покрыт тонкой кожей, и в его проекции не проходят магистральные сосуды и нервы, что обеспечивает легкость хирургического доступа и минимизирует травматичность. Кроме того, данная локализация расположена вне жевательного аппарата, тем самым не нарушается аппетит животного в послеоперационном периоде, что способствует лучшей реабилитации.

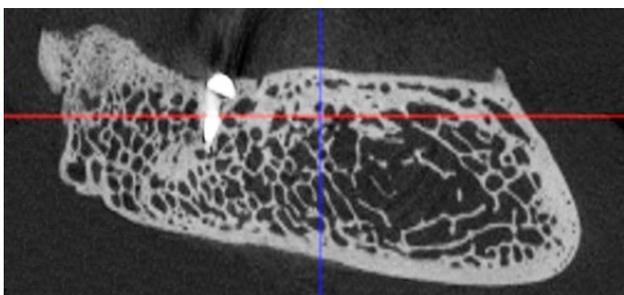


Рис. 1. Поперечный срез микрофотографии локтевого отростка овцы

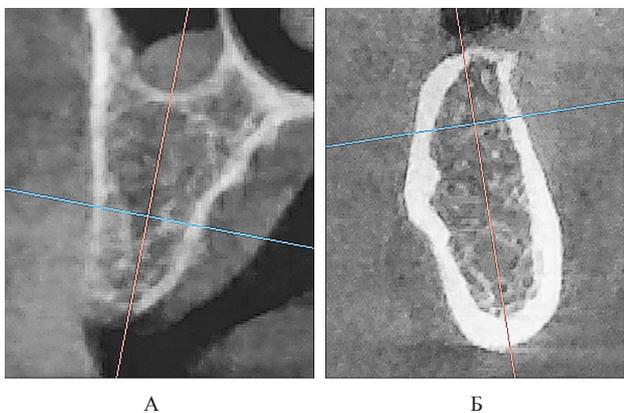


Рис. 2. Поперечный срез альвеолярной кости верхней челюсти человека в проекции отсутствующего премоляра (А) и альвеолярная кость нижней челюсти человека в проекции отсутствующего моляра (Б).  
3D-КЛКТ

**ЦЕЛЬ РАБОТЫ**

Предложить новую экспериментальную животную модель изучения регенераторного потенциала современных остеопластических материалов в условиях, приближенных к альвеолярной части челюстей человека путем разработки хирургического доступа к ранее не исследуемой области локтевых отростков овцы.

**МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ**

Исследование проводилось в ООО «Центр доклинических исследований» (г. Пенза) на трех половозрелых овцах. Все манипуляции с животными выполнялись согласно с основными этическими принципами в сфере биоэтики, которые изложены в «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей».

В работе использовалась модель местного действия материала после имплантации в область дефекта костной ткани животных. Дефект представлял собой трепанацию в области локтевых отростков передних правой и левой конечностях (по 4 дефекта в каждом отростке, всего 8 дефектов). Все созданные дефекты имели глубину 5 мм, диаметр 7 мм (рис. 3 и 5А).

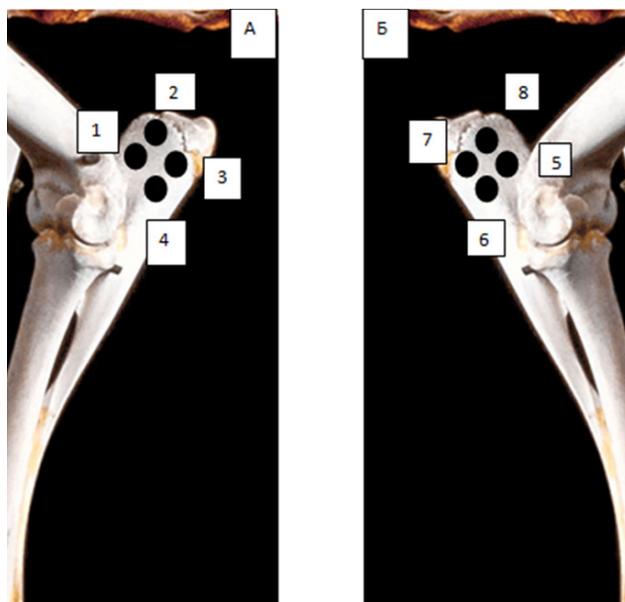


Рис. 3. Схема имплантации биоматериала в локтевой отросток в левой (А) и в правой (Б) локтевых костях овцы

В эксперименте использовали 7 групп экспериментальных образцов (табл.) остеопластического материала и 1 контроль. В качестве последнего использовали кровяной аутогусток. В каждой группе образцов размер крошки составлял 0,25–1 мм.

Ход операции на локтевом отростке: по контуру наружной поверхности локтевого отростка, отступая 1 см от его края, проводили угловой разрез кожи. Распатором скелетировали кортикальную пластинку локтевого отростка. Используя стоматологическую трепанационную фрезу D = 7 мм и L = 10 (рис. 4), применяемую в хирургии полости рта для забора костных блоков, угловой наконечник и физиодиспенсер марки W&H. Под внешним охлаждением выполняли 4 трепанационных дефекта в костной ткани глубиной 5 мм, диаметром 7 мм.

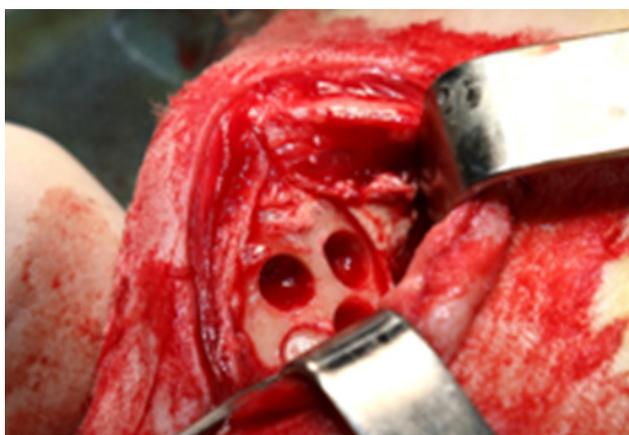
**Группы экспериментальных образцов**

Группа	Материал	Дополнительные параметры обработки
1. Mineral 1.1 + коллагеновый гель	Смесь минеральных гранул из телячьего сырья и лиофилизированного коллагенового геля	Минеральные гранулы приготовлены по технологии 1.1 (коммерческая обработка), удаление органического компонента проводилось с помощью высокотемпературной обработки. Смесь приготовлена в соотношении 1/9 по массе (1 – крошка, 9 – лиофилизат коллагенового геля)
2. Mineral 1.1	Минеральные гранулы из телячьего сырья без органического компонента	Минеральные гранулы изготовлены по технологии 1.1 (коммерческая обработка), удаление органического компонента проводилось с помощью высокотемпературной обработки
3. Свиной mineral 2.0	Минеральные гранулы из свиного сырья без органического компонента	Минеральные гранулы изготовлены по технологии 2.0, удаление органического компонента проводилось в щелочной среде, в течение 2 суток
4. Телячий mineral 2.0	Минеральные гранулы из телячьего сырья без органического компонента	Минеральные гранулы изготовлены по технологии 2.0, удаление органического компонента проводилось в щелочной среде в течение 2 суток
5. Collagen Sf	Коллагеновые гранулы, с органической и минеральной составляющими, из телячьего сырья	Деминерализация проводилась в форме гранул, с помощью неорганических кислот. Уровень деминерализации – субтотальный. Сохранено 35–60 % минерального компонента
6. Collagen Tt	Коллагеновые гранулы без минеральной составляющей, из телячьего сырья	Деминерализация проводилась в форме гранул, с помощью неорганических кислот. Уровень деминерализации – тотальный. Сохранено 0 % минерального компонента
7. Collagen Nd	Недеминерализованные гранулы из телячьего сырья	Гранулы изготовлены без проведения деминерализации. Сохранен органический и минеральный компоненты
8. Контроль	Кровяной сгусток	–

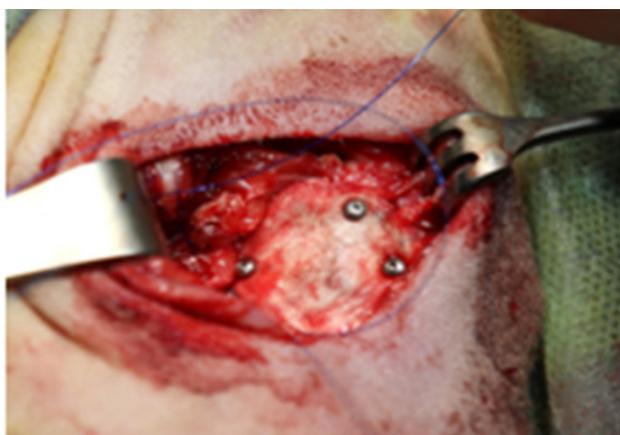


Рис. 4. Вид трепанационной фрезы, использованной для формирования костных дефектов в локтевых отростках

Образованные костные столбики удаляли прямым периотомом, открывая костные дефекты цилиндрической формы. В полученные дефекты вносили исследуемые костные материалы. В каждой зоне имплантации у 1-го и 5-го образцов делали метку нерезорбируемой шовной нитью. Дефекты с внесенным костным материалом изолировали от окружающих мягких тканей барьерной мембраной BioPlate Barrier (производство Кардиоплант), которую фиксировали титановыми пинами. Кожный лоскут возвращали на место и фиксировали швами Vicryl 4.0. Имплантацию проводили согласно рис. 5, 6.



А



Б

Рис. 5. Операция на локтевом отростке локтевой кости: А – вид сформированных дефектов в локтевом отростке; Б – операционное поле после фиксации коллагеновой мембраны; момент нанесения метки нерезорбируемой шовной нитью (синего цвета)



Рис. 6. Вид операционной области после наложения швов

После хирургического этапа проводили рентгенологический прицельный контроль в каждой области имплантации (рис. 7).

Выведение животных из эксперимента осуществлялось на сроках 3 недели, 3 и 6 месяцев после оперативного вмешательства.

Для изучения структуры костей и определения их минеральной плотности использовали рентгеновский компьютерный микротомограф Skyscan 1176 (Bruker microCT, Бельгия). Сканированные объекты рекон-

струировались в программе Nrecon (1.7.4.2, Bruker-microCT, Бельгия). 3D-визуализация полученных результатов в зависимости от рентгенологической плотности проводилась в программе CTvox (3.3.0г1403, Bruker-microCT, Бельгия) (рис. 8).



Рис. 7. Контрольная рентгенограмма локтевого отростка сразу после операции. Визуализируются 4 трепанационных отверстия, титановые пины, фиксирующие коллагеновую мембрану

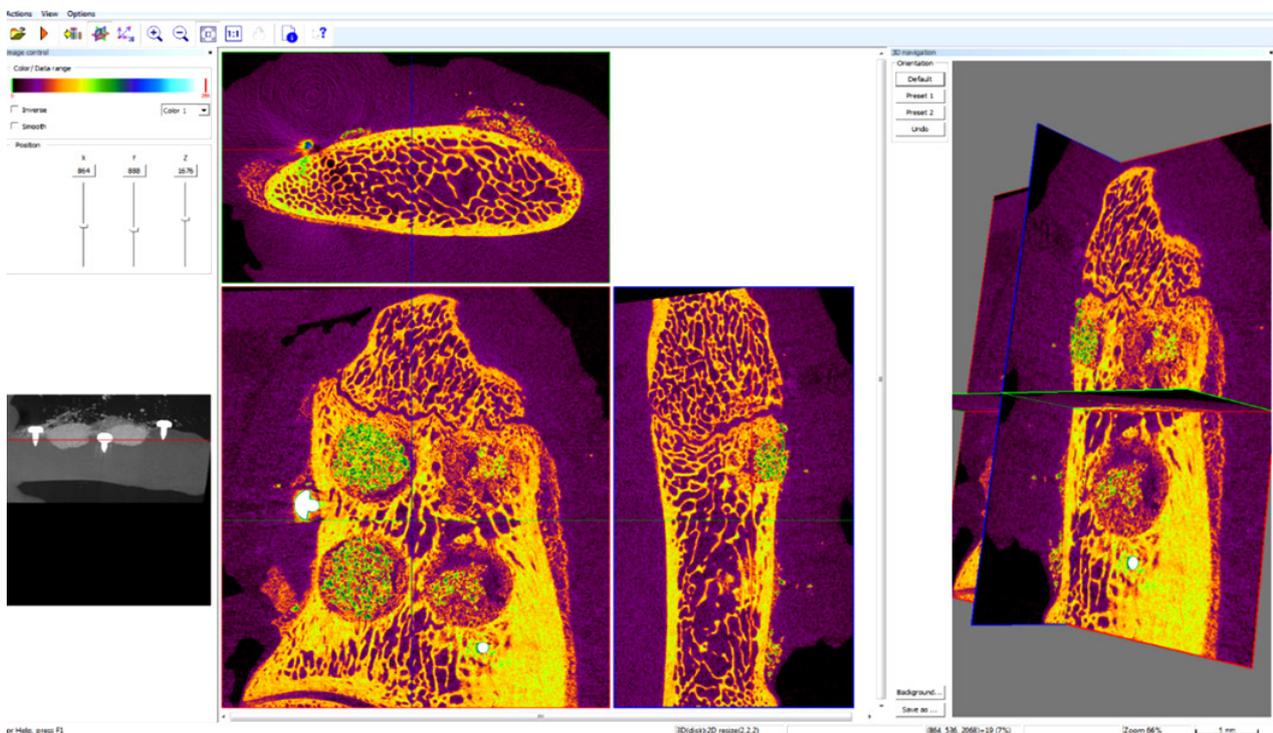


Рис. 8. Оценка результатов эксперимента с помощью компьютерной микротомографии. Визуализация в программе DataViewer и CTvox

Оценка результатов эксперимента осуществлялась также гистологическими методами. Для морфофункциональной оценки образцов проводили комплексный гистохимический анализ, при этом использовались методы окрашивания микропрепа-

ратов гематоксилином Майера и эозином Y (H&E), трихромная дифференциальная окраска на коллаген по методу Лилли, дифференциальная окраска на хрящевую и костную ткань с помощью альтианового синего (рис. 9).

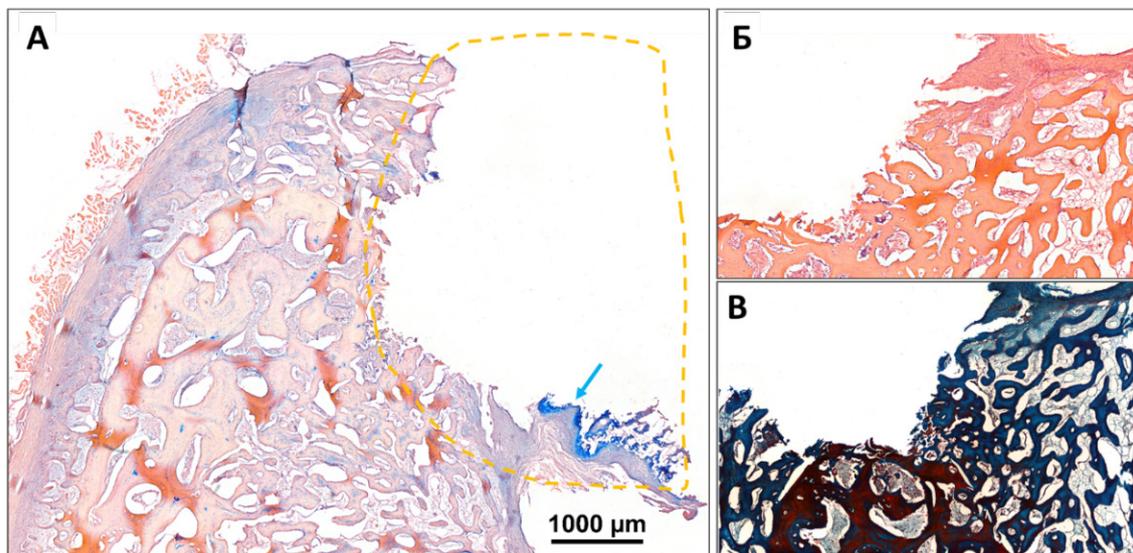


Рис. 9. Гистотопограммы криосрезов образцов экспериментальных материалов контрольной группы через 3 недели ортопедической имплантации в локтевой отросток:

*А – окраска на костно-хрящевое дифференцирование, ядра клеток окрашены синим, компоненты матрикса – бежево-розовым, зрелая хрящевая ткань – ярко-голубая, незрелая хрящевая ткань – сиренево-розовая; Б – H&E, ядра клеток окрашены синим, компоненты матрикса – розовое и светло-красное окрашивание, кальцификаты – интенсивно пурпурные; В – окраска трихром по Лилли, ядра клеток – красно-коричнево-черные, новообразованные зрелые коллагеновые компоненты внеклеточного матрикса или недеминерализованная костная ткань – синие, неколлагеновые компоненты матрикса или деминерализованная костная ткань – темно-красные; желтым штрих-пунктиром отмечена область костного дефекта; световая микроскопия*

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Все животные благополучно перенесли операцию, в послеоперационном периоде не наблюдалось ограничения двигательной активности, нарушений аппетита.

По данным компьютерной микротомографии, при выведении животного через 3 недели от момента операции более выраженный уровень регенерации и формирование зрелой костной ткани на дне дефекта обнаружен у образцов 5, 2 и 3. В контрольном образце рост трабекул внизу дефекта плохо визуализировался, как в пробе 6, присутствовали незначительные островки ретикулофиброзной костной ткани внизу дефекта.

На сроке 3 месяца в препаратах локтевых отростков наиболее выраженной регенерацией и сформированной костной тканью отличалась 5 проба, в остальных пробах было примерно на одном уровне, разница в цифровых данных связана с характеристиками аугментатов и их содержанием в дефектах.

При изучении материалов, полученных спустя 6 месяцев после операции, наиболее выраженной регенерацией костной ткани отличались проба 5 и, чуть хуже, контроль. Наиболее низкий уровень регенерации

отмечен в образцах 7 и 4. Развитие костной ткани во всех остальных пробах было сопоставимо, разница в цифровых данных также связана, по всей видимости, с характеристиками остеопластических материалов и их содержанием в дефектах.

В ходе дифференциального гистохимического анализа образцов было установлено, что все экспериментальные материалы не обладают длительным токсическим действием, при этом контактной токсичностью (инактивирующей со временем) обладают материалы 2 и 3, и очень слабой 1 и 4.

Образцы 1–4 обладают не прямым, но опосредованным остеогенным действием, возможно за счет медленного, но длительного поступления ионов кальция и фосфатов в окружающие ткани вследствие резорбтивных процессов.

Материалы 5 и 7 в наибольшей степени и напрямую стимулируют процессы неооссификации. Материал 6 обладает наименьшим регенеративным потенциалом, однако и он опосредованно может способствовать регенерации за счет пролонгации репаративно-воспалительной фазы и поступления соответствующих сигнальных факторов от клеток реципиента при резорбции костной крошки.

По степени выраженности регенераторного потенциала у исследуемых образцов ксеноматериалов наилучшие результаты были получены при использовании коллагеновой крошки с субтотальной минерализацией, что согласуется с опубликованными ранее данными [9].

Исследование способности материала улучшать условия для регенерации требует воспроизведения дефекта критического размера (ДКР). К настоящему моменту известно несколько подходов к пониманию данной концепции. Изначально под дефектом критического размера понимали наименьший дефект ткани, который не заживет в течение жизни животного [10]. Однако из-за того, что жизнь экспериментального животного, как правило, определяется продолжительностью эксперимента, ДКР был определен как наименьший размер дефекта, который не заживет в течение периода исследования [11]. Позднее данное понятие было уточнено как дефект наименьшего размера, не заживающий без лечения в течение определенного периода [4, 5].

По данным гистологического исследования в образцах контрольной группы на всех сроках имплантации не наблюдалось зарастания костного дефекта, дефект заполнялся фиброзной тканью, которая со временем подвергалась инволюции и перестройке с остаточными компонентами таковой к 6 месяцам наблюдения.

Локтевой отросток по толщине и структуре в ходе хирургической операции продемонстрировал сходство с челюстной костью человека. Модель дефекта костной ткани в локтевом отростке показала также легкую доступность данной области для оперативного вмешательства и низкую морбидность для животного.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в проведенном исследовании впервые предложенная экспериментальная животная модель костных дефектов на локтевых отростках у овец, а также предложенный хирургический доступ продемонстрировали эффективность, обеспечив возможность получения полноценной информации об изменениях в области имплантируемых дефектов на различных стадиях регенераторного процесса с использованием компьютерной микротомографии и гистохимического метода. Преимуществами данной модели являются схожая архитектура костной ткани локтевого отростка с альвеолярной частью челюстей человека, что делает данную модель максимально приближенной к условиям, в которых будет использоваться исследуемый остеопластический материал. Также необходимо отметить удобный хирургический доступ, малую травматичность и, как следствие, отсутствие послеоперационных осложнений. Быстрое восстановление животного в послеоперационном периоде обусловлено тем, что данная локализация экс-

периментальной модели не препятствует подвижности животного, расположена вне жевательного аппарата и не нарушает аппетит. Произведенные дефекты соответствуют критериям критической размерности по определению дефекта наименьшего размера, не заживающего без лечения в течение определенного периода [4, 5]. Кроме того, размеры локтевых отростков позволяют создавать дефекты большего размера, чем в представленном исследовании за счет уменьшения их количества.

С учетом ограничения данного пилотного исследования, малое количество опытных животных и повторность на сроке исследования для каждого остеопластического материала, требуются дальнейшие исследования с включением большего количества животных, при этом наибольший интерес вызывает коллагеновый материал с субтотальным уровнем деминерализации.

## СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

1. Ferguson J.C., Tangl S., Barnewitz D. et al. A large animal model for standardized testing of bone regeneration strategies. *BMC veterinary research*. 2018;14(1), 330. doi: 10.1186/s12917-018-1648-0.
2. Hettwer W., Horstmann P.F., Bischoff S. et al. Establishment and effects of allograft and synthetic bone graft substitute treatment of a critical size metaphyseal bone defect model in the sheep femur. *APMIS: acta pathologica, microbiologica, et immunologica Scandinavica*. 2019;127(2):53–63. doi: 10.1111/apm.12918.
3. Nuss K.M., Auer J.A., Boos A., von Rechenberg B. An animal model in sheep for biocompatibility testing of biomaterials in cancellous bones. *BMC musculoskeletal disorders*. 2006;7: 67. doi: 10.1186/1471-2474-7-67.
4. Курзалов А.П., Быков И.М., Ананьева А.Ш., Веревкина Ю.В. *Экспериментальное моделирование поврежденных костных структур: монография*. М.: Издательский дом Академии Естествознания, 2021. 176 с.
5. Lansdowne J.L., Devine D., Eberli U. et al. Characterization of an ovine bilateral critical sized bone defect iliac wing model to examine treatment modalities based on bone tissue engineering. *BioMed research international*. 2014;250958. doi: 10.1155/2014/250958.
6. Bajuri M.Y., Selvanathan N., Dzeidee Schaff F.N. et al. Tissue-Engineered Hydroxyapatite Bone Scaffold Impregnated with Osteoprogenitor Cells Promotes Bone Regeneration in Sheep Model. *Tissue engineering and regenerative medicine*. 2021;18(3):377–385. doi.org/10.1007/s13770-021-00343-2.
7. Noff M.C., Kokemueller H., Hauschild G. et al. Comparison of computed tomography and microradiography for graft evaluation after reconstruction of critical size bone defects using beta-tricalcium phosphate. *Journal of cranio-maxillo-facial surgery: official publication of the European Association for Cranio-Maxillo-Facial Surgery*. 2010;38(1):38–46. doi: 10.1016/j.jcms.2009.07.010.

8. Paré A., Charbonnier B., Veziers J. et al. Standardized and axially vascularized calcium phosphate-based implants for segmental mandibular defects: A promising proof of concept. *Acta biomaterialia*. 2022;154:626–640. doi: 10.1016/j.actbio.2022.09.071.

9. Долгалев А.А., Елдашев Д.С., Ивашкевич С.Г. и др. Сравнительная характеристика применения костнозамещающих материалов на минеральной основе и на основе коллагена. *Медицинский алфавит*. 2020;23:45–47. doi: 10.33667/2078-5631-2020-23-45-47.

10. Schmitz J.P., Hollinger J.O. The critical size defect as an experimental model for craniomandibulofacial nonunions. *Clinical orthopaedics and related research*. 1986;205:299–308.

11. Gosain A.K., Song L., Yu P., Mehrara B.J., Maeda C.Y., Gold L.I. et al. Osteogenesis in cranial defects: reassessment of the concept of critical size and the expression of TGF-beta isoforms. *Plastic and reconstructive surgery*. 2000;106(2):360–372. doi: 10.1097/00006534-200008000-00018.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

#### Информация об авторах

Дмитрий Владимирович Стоматов – кандидат медицинских наук, доцент кафедры стоматологии общей практики, стоматологии терапевтической и стоматологии детской, Пензенский институт усовершенствования врачей, Пенза – Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия; [grekstom@mail.ru](mailto:grekstom@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0002-3271-971X>

Александр Александрович Долгалев – доктор медицинских наук, профессор, начальник центра инноваций и трансфера технологий, профессор кафедры стоматологии общей практики и детской стоматологии, Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь; профессор кафедры клинической стоматологии с хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии, Пятигорский медико-фармацевтический институт, Пятигорск – Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; [dolgalev@dolgalev.pro](mailto:dolgalev@dolgalev.pro), <https://orcid.org/0000-0002-6352-6750>

Александр Владимирович Стоматов – кандидат медицинских наук, доцент кафедры стоматологии, Пензенский государственный университет, Пенза, Россия; [a\\_stomatov@mail.ru](mailto:a_stomatov@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0001-6388-9028>

Надежда Игоревна Макарова – кандидат медицинских наук, доцент кафедры челюстно-лицевой хирургии, Пензенский государственный университет, Пенза, Россия; [n1stom@yandex.ru](mailto:n1stom@yandex.ru), <https://orcid.org/0000-0002-9431-2165>

Наталья Вячеславовна Еремина – кандидат медицинских наук, профессор кафедры стоматологии общей практики, стоматологии терапевтической и стоматологии детской, Пензенский институт усовершенствования врачей, Пенза – Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия; [ereminanat@gmail.com](mailto:ereminanat@gmail.com), <https://orcid.org/0009-0009-8223-4401>

Евгений Михайлович Бойко – кандидат медицинских наук, доцент кафедры клинической стоматологии с курсом хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии, Пятигорский медико-фармацевтический институт, Пятигорск – Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; [evgedentzub@yandex.ru](mailto:evgedentzub@yandex.ru), <https://orcid.org/0000-0002-1827-8487>

Статья поступила в редакцию 27.08.2024; одобрена после рецензирования 13.10.2024; принята к публикации 18.11.2024.

**Competing interests.** The authors declare that they have no competing interests.

#### Information about the authors

Dmitry V. Stomatov – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of General Practice Dentistry, Therapeutic Dentistry and Pediatric Dentistry, Penza Institute of Advanced Medical Training, Penza – Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russia; [grekstom@mail.ru](mailto:grekstom@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0002-3271-971X>

Alexander A. Dolgalev – MD, Professor, Head of the Center for Innovation and Technology Transfer, Professor of the Department of General Practice Dentistry and Pediatric Dentistry, Stavropol State Medical University, Stavropol; Professor of the Department of Clinical Dentistry with Surgical Dentistry and Maxillofacial Surgery, Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute, Pyatigorsk – Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; [dolgalev@dolgalev.pro](mailto:dolgalev@dolgalev.pro), <https://orcid.org/0000-0002-6352-6750>

Alexander V. Stomatov – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Dentistry, Penza State University, Penza, Russia; [a\\_stomatov@mail.ru](mailto:a_stomatov@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0001-6388-9028>

Nadezhda I. Makarova – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Maxillofacial Surgery, Penza State University, Penza, Russia; [n1stom@yandex.ru](mailto:n1stom@yandex.ru), <https://orcid.org/0000-0002-9431-2165>

Natalia V. Eremina – Candidate of Medical Sciences, Professor of the Department of General Practice Dentistry, Therapeutic Dentistry and Pediatric Dentistry, Penza Institute of Advanced Medical Training, Penza – Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russia; [ereminanat@gmail.com](mailto:ereminanat@gmail.com), <https://orcid.org/0009-0009-8223-4401>

Evgenii M. Boyko – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Clinical Dentistry with a course in Surgical Dentistry and Maxillofacial Surgery, Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute, Pyatigorsk – Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; [evgedentzub@yandex.ru](mailto:evgedentzub@yandex.ru), <https://orcid.org/0000-0002-1827-8487>

The article was submitted 27.08.2024; approved after reviewing 13.10.2024; accepted for publication 18.11.2024.