

DOI: 10.37988/1811-153X\_2023\_4\_152

[А.М. Сипкин](#)<sup>1</sup>,

д.м.н., зав. кафедрой челюстно-лицевой хирургии и госпитальной хирургической стоматологии

[Т.Н. Модина](#)<sup>2</sup>,

д.м.н., профессор кафедры стоматологии

[Н.Д. Гнатюк](#)<sup>1</sup>,

аспирант кафедры челюстно-лицевой хирургии и госпитальной хирургической стоматологии

[Д.Ю. Окшин](#)<sup>1</sup>,

м.н.с. отделения челюстно-лицевой хирургии

<sup>1</sup> МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, 129110, Москва, Россия<sup>2</sup> Московский медицинский университет «РЕАВИЗ», 107564, Москва, Россия**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:**

Сипкин А.М., Модина Т.Н., Гнатюк Н.Д., Окшин Д.Ю. Коллагенсодержащие остеопластические материалы: обзор литературы. — *Клиническая стоматология*. — 2023; 26 (4): 152—159. DOI: 10.37988/1811-153X\_2023\_4\_152

[A.M. Sipkin](#)<sup>1</sup>,

PhD in Medical Sciences, head of the Maxillofacial surgery and hospital surgical dentistry Department

[T.N. Modina](#)<sup>2</sup>,

PhD in Medical Sciences, professor of the Dentistry Department

[N.D. Gnatyuk](#)<sup>1</sup>,

postgraduate at the Maxillofacial surgery and hospital surgical dentistry Department

[D.U. Okshin](#)<sup>1</sup>,

junior researcher at the Maxillofacial surgery Division

<sup>1</sup> Moscow Regional Research Clinical Institute (MONIKI), 129110, Moscow, Russia<sup>2</sup> Moscow Medical University "REAVIZ", 107564, Moscow, Russia

## Коллагенсодержащие остеопластические материалы: обзор литературы

**Аннотация.** В статье представлен обзор научной литературы по теме применения коллагена в составе костнопластических материалов. С каждым годом растет спрос на остеопластические материалы для восстановления объема утраченной костной ткани. Ряд острых или хронических процессов, таких как удаление зуба, травмы челюстей, новообразования, воспалительные заболевания, атрофии альвеолярных гребней вследствие утраты зубов приводят к выраженной нехватке объема костной ткани. Недостаточный объем костной ткани делает невозможным проведение дентальной имплантации. Такие клинические ситуации диктуют выполнение оперативных вмешательств с целью увеличения высоты или ширины костной ткани альвеолярных гребней — костных пластик. Наиболее эффективные и популярные методики основываются на применении различных видов костнозамещающих агентов. Костнопластические материалы различаются по своей природе происхождения, форме, физико-химическим свойствам, имея при этом индивидуальные преимущества и недостатки. Коллаген является основным структурным компонентом костного матрикса. Соединения коллагена в различных агрегатных состояниях часто входят в состав остеопластических материалов. Являясь основным белком соединительной ткани, коллаген играет ведущую роль в осуществлении ее функций, в том числе репаративной. Многие производители с целью усиления остеорегенеративных и эргономичных свойств добавляют сухие формы коллагена в состав различных видов костных материалов. Вопрос применения коллагеновых гидрогелей в качестве костнопластических материалов находится в активной разработке. На рынке представлено лишь несколько вариантов материалов для костных пластик, содержащих коллагеновый гель в качестве основы. Таким образом, изучение остеопластических свойств коллагенового гидрогеля необходимо и перспективно для хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии.

**Ключевые слова:** костная пластика, костнопластический материал, коллаген, коллагеновый гидрогель

## Collagen-containing osteoplastic materials: A review

**Annotation.** The article presents a review of the scientific literature on the use of collagen in the composition of bone plastic materials. The demand for osteoplastic materials to restore the volume of lost bone tissue increases every year. A number of acute or chronic processes, such as tooth extraction, jaw injuries, neoplasms, inflammatory diseases, atrophy of the alveolar ridges due to tooth loss lead to a pronounced lack of bone volume. Insufficient volume of bone tissue makes it impossible to perform dental implantation. Such clinical situations dictate the performance of surgical interventions in order to increase the height or width of the bone tissue of the alveolar ridges — bone plastic. The most effective and popular methods are based on the use of various types of bone-substituting agents. Bone-plastic materials vary in their nature of origin, shape, physical and chemical properties, while having individual advantages and disadvantages. Collagen is the main structural component of the bone matrix. Collagen compounds in various aggregate states are often part of osteoplastic materials. Being the main protein of connective tissue, collagen plays a leading role in the implementation of its functions, including reparative. Many manufacturers add dry forms of collagen to various types of bone materials in order to enhance osteoregenerative and ergonomic properties. The issue of the use of collagen hydrogels as bone-plastic materials is in a state of active development. There are only a few options on the market for materials for bone plastics containing collagen gel as a base. Thus, the study of the osteoplastic properties of collagen hydrogel is necessary and promising for surgical dentistry and maxillofacial surgery.

**Key words:** bone grafting, bone plastic material, collagen, collagen hydrogel

**FOR CITATION:**

Sipkin A.M., Modina T.N., Gnatyuk N.D., Okshin D.U. Collagen-containing osteoplastic materials: A review. *Clinical Dentistry (Russia)*. 2023; 26 (4): 152—159 (In Russian). DOI: 10.37988/1811-153X\_2023\_4\_152

## ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на стремительное развитие науки и медицинских технологий вопрос восстановления костной ткани остается актуальным для челюстно-лицевой хирургии и стоматологии. Регенерация костной ткани — сложный физиологический процесс, влияние на который оказывают множество различных факторов. Естественной остеорегенераторной активности организма зачастую недостаточно для полного восстановления дефектов — наблюдается дефицит костной ткани, требующий стимулирования остеогенеза.

Новообразования костной ткани челюстно-лицевой области (истинные кисты, кистозные образования, амелобластома, остеобластокластома и др.) в процессе своего роста приводят к деструктивному лизису костной ткани. Таким образом, после полного хирургического удаления таких новообразований формируется обширный дефект челюсти, требующий восстановления.

Регенерация костной ткани альвеолярного отростка после экстракции зуба происходит по типу вторичного натяжения. Полное заживление лунки с формированием губчатой кости происходит в среднем через 4 месяца и часто сопровождается дефицитом костной ткани альвеолярного гребня по ширине и высоте.

Дефекты костной ткани также возникают вследствие острых травм: травматический полный вывих зуба, травматический перелом альвеолярной части нижней челюсти и альвеолярного отростка верхней челюсти, огнестрельные ранения челюстей и др.

При длительной частичной или полной адентии происходит естественная атрофия костной ткани альвеолярного гребня челюстей. Костная ткань данных областей не испытывает нагрузки, ранее исходящей от зубов, принимающих участие в жевании, что служит причиной нарушения трофики кости.

Во всех перечисленных выше случаях возникающий дефицит костной ткани челюстей делает невозможным проведение дентальной имплантации с целью восстановления жевательной и эстетической функции. Таким образом, возникает необходимость искусственного стимулирования костной регенерации для достижения необходимых объемов и должного строения кости.

Были изучены отечественные и зарубежные литературные источники за последние 5 лет. Проанализированы литературные обзоры, описания экспериментальных и клинических исследований костнопластических материалов. Особое внимание уделялось изучению особенностей коллагенсодержащих костнозамещающих агентов.

## МЕХАНИЗМ РЕГЕНЕРАЦИИ КОСТНОЙ ТКАНИ

Процесс регенерации костной ткани происходит в несколько этапов. На первом этапе (4–6 нед) происходит заполнение костного дефекта кровяным сгустком с последующим врастанием в него сосудов из окружающих тканей. Пространство между сосудами заполняется молодой ретикулофиброзной костной тканью. На втором этапе (2–3 мес) происходят созревание губчатой

кости, ее минерализация и начало формирования кортикального слоя. Третий этап ( $\geq 4$  мес) характеризуется созреванием кортикального слоя костной ткани и формированием естественной архитектоники кости. При этом применение костнопластических материалов не изменяет указанный механизм, а оказывает влияние на различные его этапы [1].

## МЕТОДЫ ВОССТАНОВЛЕНИЯ КОСТНОЙ ТКАНИ

С целью восстановления объема костной ткани альвеолярного отростка верхней челюсти и альвеолярной части нижней челюсти проводятся различные оперативные вмешательства, объединенные общим названием «костные пластики» [2]. Хирургические методики восстановления костной ткани в рамках данного обзора условно можно поделить на две группы.

Первая группа включает костные пластики без применения костнозамещающих материалов. К таким методам относится компрессионно-дистракционный остеогенез, основанный на чередовании дистракции и компрессии костных фрагментов после остеотомии. Расщепление альвеолярного гребня также можно выполнить без применения костнозамещающих материалов, однако многие авторы при задействовании данной методики чаще прибегают к использованию костных трансплантационных материалов.

Вторая группа костных пластик основана на применении различных по своей природе и форме трансплантационных агентов: субантральная аугментация (синус-лифтинг), направленная костная регенерация (НКР), методика сэндвич-osteотомии, трансплантация костных блоков [3].

Метод **субантральной аугментации** применяется при атрофии альвеолярного отростка верхней челюсти. Техника оперативного вмешательства подразумевает доступ к внешней поверхности мембраны Шнейдера закрытым (через лунку зуба) или открытым (путем формирования костного окна на передней стенке гайморовой пазухи) методом, отслаивание и поднятие мембраны в области альвеолярного отростка на необходимую высоту и заполнение сформированного под мембраной пространства костнопластическим материалом [4].

**Направленная костная регенерация.** Принцип данного метода заключен в создании изолированной анатомической области для ускорения заживления кости. Методика НКР подразумевает применение изолирующей мембраны, преграждающей прорастание мягких тканей в область вмешательства. Мембрана располагается таким образом, чтобы формировать ограниченное пространство, заполняемое костнопластическим материалом, обеспечивая благоприятную среду для остеогенных клеток [5].

**Трансплантация костных блоков** — широко применяемый метод для восстановления ширины и высоты альвеолярного гребня челюстей. Техника подразумевает фиксацию в область костной пластики трансплантационного костного блока, который является источником остеогенных клеток и факторов роста, а также

выполняет каркасную функцию, исключая воздействие внешних факторов, в частности избыточного давления на область вмешательства [6].

Методика **сандвич-остеотомии** используется при вертикальной атрофии альвеолярной части нижней челюсти. Техника заключается в проведении горизонтальной остеотомии участка альвеолярной части нижней челюсти и поднятии последнего на необходимую высоту без нарушения целостности лингвального участка надкостницы. Сформировавшееся пространство между костными фрагментами заполняется костнопластическим материалом, выполняющим опорную и замещающую функции [7]. В случаях образования объемного костного дефекта после экстракции зубов или цистэктомий также необходимо заполнять сформированные пустоты костнопластическими материалами с целью ускорения и повышения качества костной регенерации.

Для достижения искомых результатов костных пластик трансплантационные материалы должны обладать рядом свойств. В источниках литературы имеются различные представления об их описании, однако большинство авторов склонны выделять три основных свойства костнопластических агентов: остеоиндукция, остеокондукция и остеогенез [8].

Остеоиндукция — способность материала индуцировать миграцию остеогенных клеток и ускорять их активное костеобразование. Данное свойство реализуется за счет наличия в составе материала факторов роста, аминокислот, гликозаминогликанов, морфогенов и других биологически активных веществ.

Остеокондукция — способность трансплантационного материала выполнять функцию пассивного механического каркаса, а также служить субстратом в процессах остеогенеза. Остеокондукторы за счет своих свойств обеспечивают направленный неоангиогенез в области трансплантата и формируют вектор роста костной ткани.

Остеогенез — характерное свойство трансплантата при наличии в его составе живых клеточных источников остеогенеза, в частности остеобластов [9].

Описанные выше свойства могут проявляться в трансплантационных материалах одновременно в разной степени или изолированно в зависимости от их природы происхождения, агрегатного состояния и состава.

## ВИДЫ КОСТНОПЛАСТИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

По природе происхождения трансплантируемые материалы классифицируются на следующие виды: аутогенные, аллогенные, синтетические, ксеногенные.

Аутогенные материалы — материалы, источником которых является сам пациент. Такие материалы являются общепринятым «золотым стандартом» среди костных трансплантатов. В зависимости от способа получения они могут иметь различную форму, начиная от костной стружки различной степени дисперсности и заканчивая костными блоками и фрагментами костей. В силу отсутствия антигенных свойств материалы данной группы имеют наименьшую вероятность отторжения, а благодаря наличию в их составе большого

количества факторов роста и жизнеспособных остеогенных клеток они обладают выраженными свойствами остеоиндукции и остеогенеза. Основными недостатками данного вида материалов являются необходимость дополнительной травматизации донорской области с целью получения аутотрансплантата, а также высокая скорость и большой объем резорбции материала после трансплантации.

Аллогенные материалы — материалы, получаемые от представителя одного биологического вида. Несмотря на выраженные остеоиндуктивные свойства, сложность получения, заготовки и консервирования таких материалов зачастую делает их производство нерациональным. В России существует ряд тканевых банков, занимающихся изготовлением всех видов биологических трансплантатов, среди которых РНИИТО им. Р.Р. Вредена и НИИТО Я.Л. Цивьяна [10]. Основными минусами аллогенных материалов являются возможность развития выраженного иммунного ответа реципиента, а также опасность передачи ряда инфекционных агентов.

Синтетические материалы — искусственно созданные материалы. Одним из наиболее часто применяемых материалов данной группы является гидроксиапатит — естественный компонент твердых тканей организма. Материалы на основе синтетического гидроксиапатита биоинертны и биосовместимы, обладают высокой степенью остеointegrации [10]. Другая группа синтетических материалов представляет собой продукт обработки солей трикальцийфосфата. В качестве костнопластических материалов также применяется стеклокерамика, изготавливаемая на основе диоксида кремния. Однако такой вид материалов обладает низкой степенью резорбируемости, вследствие чего применяется в редких случаях.

Синтетические костнозамещающие материалы являются собой пассивный каркас, т.е. проявляют себя как остеокондукторы.

Ксеногенные материалы — трансплантаты, получаемые от представителей другого биологического вида. Данный вид костнопластических материалов является одним из самых востребованных в челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии. Костные гранулы и блоки, коллагеновые мембраны и губки создаются путем особой обработки и консервирования исходного материала, получаемого из организма животных (крупный рогатый скот, свиньи, лошади) [11]. Гетерологичные материалы могут содержать в своем составе коллаген, который, в свою очередь, способствует минерализации и вращанию сосудов в область костного регенерата. Ксеногенные материалы, как правило, обладают высокой биосовместимостью, а также проявляют выраженные свойства остеокондукции.

Таким образом, каждый вид костнопластических материалов имеет свои преимущества и недостатки, в большей или меньшей мере проявляет различные свойства. Чтобы получить материал, одновременно обладающий несколькими искомыми свойствами (остеоиндукция, остеокондукция, остеогенез), хирурги зачастую используют комбинации нескольких видов агентов, к примеру смесь аутостружки и ксеногенных



костных гранул в различных соотношениях [12, 13]. Полученный материал обладает выраженными свойствами остеоиндукции и остеогенеза за счет наличия большого количества факторов роста и живых клеток остеобластов в аутологической части. В то же время такой материал обладает меньшей скоростью резорбции, что усиливает его каркасные свойства (остеоиндукция).

Возможность смешивания различных агентов с целью их синергии была использована исследователями и производителями в поисках идеального костнопластического материала. Помимо комбинаций описанных твердых костных материалов различной природы происхождения, для улучшения необходимых для костной регенерации качеств применялись разнообразные биологически активные вещества: гиалуроновая кислота, тромбоцитарные аутогустки, коллаген в различных формах и др.

Гиалуроновая кислота — один из основных компонентов внеклеточного матрикса, содержащаяся во многих биологических жидкостях (слюне, синовиальной жидкости и др.) и активно участвующая в пролиферации и миграции клеток [14]. Использование комбинаций ксено- и аутогенного костных материалов с препаратами нестабилизированной гиалуроновой кислоты при операциях субантральной аугментации верхней челюсти сокращает период регенерации костной ткани, а также снижает выраженность воспалительного компонента в послеоперационной области [15].

Аутологичные тромбоцитарные густки также обрели популярность среди хирургов при проведении костных пластик. В зависимости от протокола центрифугирования аутогустки могут иметь различный клеточный и тканевый состав (A-PRF, L-PRF, I-PRF). Густок PRF (Platelet-rich fibrin — богатый тромбоцитами фибрин) представляет собой субстанцию, содержащую фибрин, тромбоциты и лейкоциты. Фибрин выполняет функцию матрицы для образования новых сосудов, а клеточные элементы в течение длительного срока выделяют большое количество необходимых для заживления факторов роста. Данный вид трансплантатов применяется изолированно, в виде неизмененного густка или созданной путем физического сжатия изолирующей мембраны, а также его можно смешивать с твердыми формами костнопластических материалов [16]. Применения аутогустков возможно в различных клинических ситуациях: заполнение лунок удаленных зубов, использование в качестве мембраны при направленных костных регенерациях, устранении ороантрального сообщения и др. [17, 18].

Одно из перспективных направлений исследований костной регенерации — применение в составе костнопластических материалов рекомбинантного фактора роста rhBMP-2. Костный морфогенетический белок 2 (Bone Morphogenetic Protein 2, BMP-2) относится к семейству белков TGF- $\beta$  (Transforming Growth Factor  $\beta$ ) и является основным фактором роста, индуцирующим неоостеогенез [19]. На сегодняшний день представлен лишь один костный материал, содержащий BMP-2, — INFUSE Bone Graft Kit (Medtronic, США). Клинические испытания препарата доказали его эффективность,

однако вместе с тем обратили внимание на высокий риск развития осложнений при его применении. С учетом высокой стоимости препарата его использование зачастую нерационально [20].

В литературе в большинстве своем описаны лишь экспериментальные исследования на животных, ставящие перед собой задачу поиска оптимального носителя рекомбинантного морфогенетического белка BMP-2. Так, на модели критического дефекта свода черепа крысы была доказана эффективность материала на основе недеминерализованного костного матрикса, насыщенного рекомбинантным человеческим морфогенетическим белком кости rhBMP-2, по отношению к группе сравнения при применении чистого недеминерализованного костного матрикса [21].

Коллагеновый гидрогель также эффективен в качестве носителя BMP-2. Подкожное введение коллагенового гидрогеля, импрегнированного морфогенетическим белком, а также помещение указанной комбинации в дефект свода черепа крысы показало его высокую биосовместимость и остеоиндуктивный потенциал [22].

---

#### КОЛЛАГЕНСОДЕРЖАЩИЕ КОСТНОПЛАСТИЧЕСКИЕ МАТЕРИАЛЫ

---

Наиболее широкое применение в составе костнопластических материалов обрели различные формы коллагена.

Коллаген — гликопротеин, фибриллярный белок, составляющий основу соединительной ткани организма и обеспечивающий ее прочность и эластичность. Органическая составляющая костного матрикса представлена именно коллагеновыми волокнами I типа [23].

Являясь основным белком соединительной ткани, коллаген принимает участие во многих процессах, в частности связанных с регенерацией тканей. Пептиды, являющиеся продуктами распада коллагена, способствуют синтезу новых собственных коллагеновых волокон, стимулируют остеогенез и неоангиогенез [24]. Ксеногенный коллаген, поступающий в организм извне, подвергается полноценному лизису в различные сроки в зависимости от формы и агрегатного состояния исходного материала. Коллаген обладает низкой токсичностью и высокой биосовместимостью. Указанные особенности послужили причиной активного использования исследователями и производителями коллагена в качестве составного вещества многих видов материалов для костных пластик.

Ксеногенные материалы в виде костных гранул могут содержать в своем составе сухие формы коллагена. Применение таких материалов эффективно в различных клинических ситуациях: заполнение лунок зубов после их удаления, заполнение костных дефектов после цистэктомии и др. [25]. Применение коллагенсодержащих костных материалов способствует увеличению количества костеобразующих клеток (остеобластов) в регенерате и увеличению прочностных характеристик вновь образованной кости у пациентов с исходным твердым типом костной ткани (тип D1) [26]. Коллаген способствует формированию густка в области вмешательства и скорейшей миграции клеток. Недостатком

таких материалов является отсутствие упорядоченности строения коллагеновых волокон, которые хаотично располагаются в материале. Отсутствие связей между волокнами является причиной раннего лизиса коллагеновых структур, что негативно отражается на osteoconductive свойствах материала.

Другими востребованными коллагенсодержащими материалами для костных пластик являются изолирующие мембраны. Одно из основных условий успеха операций направленной костной регенерации — изоляция костного регенерата от окружающих тканей с целью недопущения врастания в область костной пластики эпителиальных структур. Для этого используются изолирующие мембраны, которые могут быть резорбируемыми и нерезорбируемыми. Нерезорбируемые мембраны, изготавливаемые преимущественно из титановой сетки с течением времени не подвергаются лизису в организме и требуют дополнительного оперативного вмешательства по их удалению, что и является их основным недостатком. Указанную проблему удалось решить с появлением резорбируемых изолирующих мембран, которые с течением времени рассасываются [27]. Резорбируемые мембраны чаще всего производятся на основе ксеногенного коллагена, получаемого от крупного рогатого скота или свиней. Коллагеновые мембраны различаются по своей микроархитектуре (пространство между молекулами коллагена, пучками и отдельными волокнами, а также пучками и слоями внутри самой мембраны) и типу шивки. Микроархитектура и шивание определяют характеристики мембраны: силу натяжения, простоту применения, гибкость, тканевую интеграцию, биодеградацию [28].

Процесс шивания коллагеновых волокон подразумевает создание различных химических связей с использованием химически активных вещества (D-рибоза и др.). Как показали клинические исследования, сшитые коллагеновые мембраны сохраняют целостность в течение более длительного времени, чем несшитые. Шивание также снижает скорость резорбции коллагенового материала *in vivo* и повышает механические характеристики. Было показано, что сшитые коллагеновые мембраны сохраняются от 6 до 8 нед, тогда как несшитые мембраны теряют свою структурную целостность в течение 7 дней [29]. Безусловным преимуществом коллагеновых мембран является их резорбируемость, или оссификация с течением времени. Однако наряду с этими их каркасными свойствами не всегда достаточно для сохранения заданной формы костного регенерата.

Еще одной коллагенсодержащей формой костнопластических материалов являются коллагеновые губки. Они представляют собой коллагеновый каркас, промежутки которого заполнены микроскопическими кристаллами гидроксиапатита. Как правило, для производства использует бычий или свиной коллаген I и III типа. При этом волокна, как и в случае с изолирующими мембранами, могут иметь или не иметь поперечные шивки. Шивание бычьего и свиного коллагена I и III типов, с одной стороны, увеличивает время биодеградации материала, а с другой — способствует возникновению неблагоприятных реакций на инородное тело

и снижает тканевую интеграцию и васкуляризацию [30]. Такой вид материала используется для заполнения лунок удаленных зубов с целью сохранения объема костной ткани и при различных вариантах костной аугментации. Благодаря губчатому строению область костного регенерата подвергается ускоренной васкуляризации, что благоприятно влияет на процесс восстановления костной ткани. Губки имеют заданную производителем форму и размеры, что не всегда является удобно при их использовании. При этом избыточное физическое воздействие с целью адаптации материала в области операции может привести к нарушению структуры коллагенового каркаса.

Популярность среди исследователей и производителей обретает относительно новая форма материала, которая может быть применима в том числе для костных пластик — гидрогели. Полимерами для их производства могут служить различные вещества: гиалуроновая кислота, целлюлоза, альгинат, в том числе коллаген [31]. Материалы указанной формы выпуска имеют ряд манипуляционных преимуществ: они обладают высоким уровнем пластичности, что позволяет придать им необходимую искомую форму, а при контакте с биологическими жидкостями и раневой поверхностью некоторые гидрогели способны отверждаться и сохранять длительное время заданную им форму [32]. Также гидрогели могут играть роль носителей различных биологических агентов, факторов роста и др. Указанные особенности дали толчок для исследований такой формы материала в качестве костнопластического материала.

Была подтверждена эффективность использования коллагенового гидрогеля в эксперименте в качестве носителя остеоиндуктора rhBMP-2. Путем подкожного введения лабораторным животным коллагенового гидрогеля, импрегнированного rhBMP-2, после 28 дней наблюдения была подтверждена биосовместимость материала и его остеоиндуктивные свойства. Также при помещении указанного материала в область критического дефекта свода черепа лабораторных животных были отмечены его выраженные прорегенераторные свойства, обеспечивающие более раннюю инициацию неоостеогенеза [22]. Указанный срок наблюдения, к сожалению, не позволяет оценить в динамике процесс костеобразования до формирования зрелой костной ткани. На данный момент отсутствуют данные о клинических испытаниях указанного материала на людях.

На сегодняшний день на рынке представлены несколько материалов, имеющих форму геля. К примеру, костный материал mp3 (Osteobiol, Италия) представляет собой смесь коллагенового геля (10%) и гранул кортикально-губчатой кости размерами 600–1000 микрон. Данный материал в силу своей пластичности удобно применять при операциях субантральной аугментации, а также при заполнении двустеночных дефектов. Однако способности удерживать заданную форму материал не имеет, что делает его применение при операциях НКР нерациональным [33].

На сегодняшний день в числе зарегистрированных костнопластических материалов на основе отверждаемого коллагенового гидрогеля необходимо отметить

TSV Gel (OsteoBiol, Италия). TSV Gel представлен гидрогелем из коллагена I и III типов свиного или конского происхождения с добавлением термогелеобразующего синтетического биосополимера (Poloxamer 407). При температуре менее 8°C TSV Gel имеет жидкую консистенцию и становится вязким при температуре выше 13°C. При температуре тела вязкость гидрогеля резко возрастает, он приобретает плотноэластическую консистенцию, хорошо адаптируясь к краям костного дефекта и обретая способность сохранять заданную форму длительное время [32]. Указанные преимущества позволяют использовать материал в различных клинических ситуациях, самостоятельно создавать необходимые комбинации гидрогеля с иными формами костных материалов. К сожалению, описание клинических результатов применения TSV Gel представлено в зарубежной литературе в малом объеме, что не позволяет судить о его эффективности. Основным недостатком является высокая стоимость материала, что зачастую делает его применение необоснованным.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рост спроса на костнопластические материалы среди стоматологов-хирургов и челюстно-лицевых хирургов подталкивает производителей и исследователей к совершенствованию уже имеющихся костнозамещающих агентов, а также к поиску новых перспективных форм. Коллаген является основным компонентом костного

матрикса и участвует в различных процессах жизнедеятельности костной ткани, в том числе в регенерации. Различные формы коллагена входят в состав ряда материалов для костных пластик. Экспериментальные и клинические исследования многократно подтверждают преимущество коллагеносодержащих материалов над безколлагеновыми. Отверждаемые коллагеновые гидрогели являются относительно новой и перспективной формой. Вариабельность состава и положительные манипуляционные свойства позволяют их применять в различных клинических ситуациях. В нашей стране зарегистрированы и применяются несколько таких материалов зарубежного производства. При этом их эффективность и опыт применения не описаны в литературных источниках. Аналогов среди отечественных материалов, зарегистрированных для использования в хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии, на сегодняшний день нет. Таким образом, поиск и исследование эффективности отверждаемых коллагеновых гидрогелей в качестве костнопластических материалов актуальны и востребованы.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

**Поступила:** 09.07.2023      **Принята в печать:** 09.11.2023

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interests.  
**Received:** 09.07.2023      **Accepted:** 09.11.2023

## ЛИТЕРАТУРА:

1. Иорданишвили А.К., Музыкин М.И., Солдатов В.С. Закономерности регенерации костной ткани. — *Стоматологический научно-образовательный журнал*. — 2019; 1/2: 21—29
2. Москвин Г.В., Гребнев Г.А., Чернегов В.В., Бородулина И.И., Сливкин А.А., Щербина Н.Ю. Применение методик костнопластических операций при атрофии челюстей. — *Институт стоматологии*. — 2018; 3 (80): 59—61. [eLibrary ID: 35618903](#)
3. Полупан П.В., Сипкин А.М., Бондаренко Е.В. Биологические аспекты костной пластики в полости рта. — *Медицинский алфавит*. — 2021; 24: 27—33. [eLibrary ID: 46579077](#)
4. Купряхин С.В., Лепилин А.В., Постников М.А., Купряхин В.А. Оптимизация перфорации дна верхнечелюстного синуса при операции закрытого синус-лифтинга. — *Вестник медицинского института «РЕАВИЗ»: реабилитация, врач и здоровье*. — 2018; 6 (36): 103—109. [eLibrary ID: 36978708](#)
5. Urban I.A., Monje A. Guided bone regeneration in alveolar bone reconstruction. — *Oral Maxillofac Surg Clin North Am*. — 2019; 31 (2): 331—338. [PMID: 30947850](#)
6. Zhao X., Zou L., Chen Y., Tang Z. Staged horizontal bone augmentation for dental implants in aesthetic zones: A prospective randomized controlled clinical trial comparing a half-columnar bone block harvested from the ramus versus a rectangular bone block from the symphysis. — *Int J Oral Maxillofac Surg*. — 2020; 49 (10): 1326—1334. [PMID: 32273165](#)
7. Starch-Jensen T., Nielsen H.B. Sandwich osteotomy of the atrophic posterior mandible with interpositional autogenous bone block graft compared with bone substitute material: a systematic review

## REFERENCES:

1. Iordanishvili A.K., Muzikin M.I., Soldatov V.S. Regularities of bone tissue regeneration. *Dental Scientific and Educational Journal (Russia)*. 2019; 1/2: 21—29 (In Russian).
2. Moskvin G.V., Grebnev G.A., Chernegov V.V., Borodulina I.I., Slivkin A.A., Shcherbinina N.Yu. Application of bone-plastic operation methods upon maxillary atrophies. *The Dental Institute*. 2018; 3 (80): 59—61 (In Russian). [eLibrary ID: 35618903](#)
3. Polupan P.V., Sipkin A.M., Bondarenko E.V. Biological notes of bone grafting in oral surgery. *Medical alphabet*. 2021; 24: 27—33 (In Russian). [eLibrary ID: 46579077](#)
4. Kupryakhin S.V., Lepilin A.V., Postnikov M.A., Kupryakhin V.A. Optimizing the procedure of maxillary sinus floor perforation during closed sinus lift surgery. *Bulletin of Medical Institute "REAVIZ": Rehabilitation, Doctor and Health*. 2018; 6 (36): 103—109 (In Russian). [eLibrary ID: 36978708](#)
5. Urban I.A., Monje A. Guided bone regeneration in alveolar bone reconstruction. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am*. 2019; 31 (2): 331—338. [PMID: 30947850](#)
6. Zhao X., Zou L., Chen Y., Tang Z. Staged horizontal bone augmentation for dental implants in aesthetic zones: A prospective randomized controlled clinical trial comparing a half-columnar bone block harvested from the ramus versus a rectangular bone block from the symphysis. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2020; 49 (10): 1326—1334. [PMID: 32273165](#)
7. Starch-Jensen T., Nielsen H.B. Sandwich osteotomy of the atrophic posterior mandible with interpositional autogenous bone block graft compared with bone substitute material: a systematic



- and meta-analysis. — *Br J Oral Maxillofac Surg.* — 2020; 58 (10): e237–e247. [PMID: 32811722](#)
8. Долгалев А.А., Елдашев Д.С., Ивашкевич С.Г., Куценко А.П., Чагаров А.А., Де Д.А. Сравнительная характеристика применения костнозамещающих материалов на минеральной основе и на основе коллагена. — *Медицинский алфавит.* — 2020; 23: 45—47. [eLibrary ID: 44084993](#)
9. Амантаев Б.А., Кобеков С.С. Анализ и характеристика костнозамещающих материалов, используемых при хирургическом лечении костных дефектов челюстей. — *Вестник Казахского национального медицинского университета.* — 2019; 1: 126—129. [eLibrary ID: 39394414](#)
10. Азарова О.А., Азарова Е.А. и др. Современные аспекты применения остеопластических материалов в хирургической стоматологии. — *Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация.* — 2019; 2: 215—223. [eLibrary ID: 38535554](#)
11. Базикян Э.А. Современные остеопластические материалы. — М: ГЭОТАР-Медиа, 2018. — 96 с.
12. Kim Y.J., Saiki C.E.T., et al. Bone formation in grafts with Bio-Oss and autogenous bone at different proportions in rabbit calvaria. — *Int J Dent.* — 2020; 2020: 2494128. [PMID: 32148500](#)
13. Манагаров Н.Г. Костная пластика в челюстно-лицевой хирургии. — *Здравоохранение Югры: опыт и инновации.* — 2018; 3 (16): 24—28. [eLibrary ID: 36321940](#)
14. Петров И.Ю., Ларионов Е.В., Ипполитов Ю.А., Бут Л.В., Петров А.И. Морфогистохимические исследования остеопластического материала на основе гиалуроновой кислоты, хондроитинсульфата и недеминерализованного костного коллагена для восстановления костных дефектов в эксперименте. — *Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание.* — 2018; 3: 41—46. [eLibrary ID: 35121769](#)
15. Сипкин А.М., Модина Т.Н., Ченосова А.Д., Тонких-Подольская О.А. Морфологическая оценка костной структуры альвеолярного отростка при использовании аутокости и ксеноматериала с добавлением нестабилизированной гиалуроновой кислоты. — *Клиническая стоматология.* — 2020; 2 (94): 67—72. [eLibrary ID: 43125607](#)
16. Пахлеванян С.Г., Шевченко Л.В., Шевченко А.Ю., Пахлеванян В.Г., Пахлеванян Г.Г. К вопросу о применении обогащенных тромбоцитами фибриновых сгустков. — *Актуальные проблемы медицины.* — 2022; 4: 388—399. [eLibrary ID: 50200521](#)
17. Serafini G., Lollobrigida M., et al. Postextractive alveolar ridge preservation using L-PRF: Clinical and histological evaluation. — *Case Rep Dent.* — 2020; 2020: 5073519. [PMID: 32577315](#)
18. Сипкин А.М., Модина Т.Н., Шапиро И.Э. Одномоментная костная пластика в лечении пациента с ороантральным соустьем: клинический случай. — *Клиническая стоматология.* — 2022; 4: 124—129. [eLibrary ID: 49940626](#)
19. Громов А.В., Попонова М.С., Карягина А.С. Рекombинантный фактор роста костной ткани BMP-2 человека, получаемый синтезом в клетках Escherichia coli. — *Молекулярная генетика, микробиология и вирусология.* — 2020; 2: 59—66. [eLibrary ID: 43021318](#)
20. Мухаметов У.Ф., Люлин С.В. и др. Гетеротопическая оссификация как побочный эффект применения рекомбинантных человеческих костных морфогенетических белков. — *Гений ортопедии.* — 2022; 1: 123—132. [eLibrary ID: 48041217](#)
21. Долинер М.Э. Изучение остеоиндуктивной активности остеопластических материалов, содержащих рекомбинантный review and meta-analysis. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2020; 58 (10): e237–e247. [PMID: 32811722](#)
8. Dolgalev A.A., Yeldashev D.S., Ivashkevich S.G., Kutsenko A.P., Chagarov A.A., De D.A. Comparative characteristics of the use of bone-substituting materials based on mineral and collagen. *Medical alphabet.* 2020; 23: 45—47 (In Russian). [eLibrary ID: 44084993](#)
9. Amantayev B.A., Kobekov S.S. Analysis and characteristic of bone-substitute materials used in surgical treatment of bone jaws defects. *Bulletin of the Kazakh National Medical University.* 2019; 1: 126—129 (In Russian). [eLibrary ID: 39394414](#)
10. Azarova O.A., Azarova E.A., Kharitonov D.Yu., Podoprigora A.V., Shevchenko L.V. Modern aspects of application of osteoplastic materials in dental surgery. *Belgorod State University Scientific bulletin: Medicine, Pharmacy.* 2019; 2: 215—223 (In Russian). [eLibrary ID: 38535554](#)
11. Bazikyan E.A. Modern osteoplastic materials. Moscow: GEOTAR-Media, 2018. 96 p. (In Russian).
12. Kim Y.J., Saiki C.E.T., Silva K., Massuda C.K.M., de Souza Faloni A.P., Braz-Silva P.H., Pallos D., Sendyk W.R. Bone formation in grafts with Bio-Oss and autogenous bone at different proportions in rabbit calvaria. *Int J Dent.* 2020; 2020: 2494128. [PMID: 32148500](#)
13. Managarov N.G. Bone grafting in maxillofacial surgery. *Ugra healthcare: experience and innovations.* 2018; 3 (16): 24—28 (In Russian). [eLibrary ID: 36321940](#)
14. Petrov I.Yu., Larionov E.V., Ippolitov Yu.A., But L.V., Petrov A.I. Morphohistochemical studies of osteoplastic material based on hyaluronic acid, hondroitinsulfate and under-mineralalized bone collagen for bone defects recovery in experiment. *Journal of New Medical Technologies, EEdition.* 2018; 3: 41—46 (In Russian). [eLibrary ID: 35121769](#)
15. Sipkin A.M., Modina T.N., Chenosova A.D., Tonkikh-Podolskaya O.A. Morphological assessment of the bone structure of the alveolar growth in the use of atocitocosity and xenomaterial, with the addition of unstable hyaluronic acid. *Clinical Dentistry (Russia).* 2020; 2 (94): 67—72 (In Russian). [eLibrary ID: 43125607](#)
16. Pakhlevanyan S.G., Shevchenko L.V., Shevchenko A.Yu., Pakhlevanyan V.G., Pahlevanyan G.G. Revisiting the Use of Platelet-Rich Fibrin Clots. *Challenges in Modern Medicine.* 2022; 4: 388—399 (In Russian). [eLibrary ID: 50200521](#)
17. Serafini G., Lollobrigida M., Fortunato L., Mazzucchi G., Lamazza L., Di Nardo D., Voza I., Riminucci M., De Biase A. Postextractive alveolar ridge preservation using L-PRF: Clinical and histological evaluation. *Case Rep Dent.* 2020; 2020: 5073519. [PMID: 32577315](#)
18. Sipkin A.M., Modina T.N., Shapiro I.E. One-stage bone grafting in the treatment of a patient with oroantral communication: A clinical case. *Clinical Dentistry (Russia).* 2022; 4: 124—129 (In Russian). [eLibrary ID: 49940626](#)
19. Gromov A.V., Poponova M.S., Karyagina A.S. Recombinant human bone growth factor BMP-2 obtained by synthesis in Escherichia coli. *Molecular Genetics, Microbiology and Virology.* 2020; 2: 59—66 (In Russian). [eLibrary ID: 43021318](#)
20. Mukhametov U.F., Lyulin S.V., Borzunov D.Yu., Gareev I.F., Beylerli O.A., Sufianov A.A. Heterotopic ossification as a side effect of the use of recombinant human bone morphogenetic proteins. *Orthopaedic Genius.* 2022; 1: 123—132 (In Russian). [eLibrary ID: 48041217](#)
21. Doliner M.E. Study of osteoinductive activity of osteoplastic materials containing recombinant bone morphogenetic protein rh-BMP-2 in experimental models: dissertation abstract. Moscow:

- морфогенетический белок кости rhBMP-2, в экспериментальных моделях: автореф. дис. ... к.м.н. — М.: МГМСУ, 2015. — 22 с. [eLIBRARY ID: 30426127](#)
22. Васильев А.В., Кузнецова В.С., Галицына Е.В., Бухарова Т.Б., Осидак Е.О., Фатхудинова Н.Л., Леонов Г.Е., Бабиченко И.И., Домогатский С.П., Гольдштейн Д.В., Кулаков А.А. Биосовместимость и остеогенные свойства коллаген-фибронектинового гидрогеля, импрегнированного BMP-2. — *Стоматология*. — 2019; 6—2: 5—11. [eLibrary ID: 42379415](#)
  23. Власова Т.И., Арсентьева Е.В., Худайберенова Г.Д., Полякова Д.И. Современный взгляд на использование костных заменителей и возможность усиления их остеогенности клеточными технологиями. — *Медицинский вестник Башкортостана*. — 2020; 2 (86): 53—58. [eLibrary ID: 44202385](#)
  24. Li Y., Liu Y., et al. Collagen-based biomaterials for bone tissue engineering. — *Materials & Design*. — 2021; 210, 110049. [DOI: 10.1016/j.matdes.2021.110049](#)
  25. Музыкин М.И., Мищук Д.Ю., Левин С.А., Иорданишвили А.К. Опыт использования коллагеновых материалов в хирургической стоматологии. — *Российский стоматологический журнал*. — 2020; 4: 233—239. [eLibrary ID: 44475515](#)
  26. Юрьев Е.М. Обоснование выбора костнопластических материалов в зависимости от типа костной ткани челюстей при дентальной имплантации: автореф. дис. ... к.м.н. — М.: МГМСУ, 2017. — 25 с. [eLIBRARY ID: 30443883](#)
  27. Амхадова М.А., Атабиев Р.М., Амхадов И.С., Цукаев К.А. Клинико-экспериментальное обоснование применения отечественных резорбируемых мембран при направленной регенерации костной ткани. — *Медицинский алфавит*. — 2018; 34 (371): 41—45. [eLibrary ID: 37010235](#)
  28. Долгалев А.А., Зеленский В.А., Базиков И.А., Куценко А.П., Брусницын Д.А., Юдичева Ю.А., Фадеев Р.А. Сравнительный анализ физико-механических параметров коллагеновых мембран для направленной костной регенерации. — *Медицинский алфавит*. — 2016; 29 (292): 21—23. [eLibrary ID: 28300733](#)
  29. Мележечкина И.А., Атрушкевич В.Г., Берченко Г.Н. Сравнительная морфологическая оценка качества биоинтеграции сшитых и несшитых ксеногенных материалов. — *Пародонтология*. — 2022; 4: 288—297. [eLibrary ID: 50006336](#)
  30. Рязанов Н.С., Сливкин А.А. Остеопластические материалы: сравнительная характеристика и применение. — В: сб. тр. конф. «Джанелидзевские чтения — 2023». — СПб: НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе, 2023. — С. 162—164. [eLibrary ID: 50296621](#)
  31. Дубров В.Э., Климашина Е.С., Щербakov И.М., Шипунов Г.А., Путляев В.И., Евдокимов П.В., Тихонов А.А., Гулько С.В., Зюзин Д.А. Возможности получения и применения биоматериалов на основе гидрогелей для регенерации костной ткани человека. — *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. — 2019; 3: 141—150. [eLibrary ID: 40081718](#)
  32. Фатхудинова Н.Л., Васильев А.В., Бухарова Т.Б., Осидак Е.О., Старикова Н.В., Домогатский С.П., Гольдштейн Д.В., Кулаков А.А. Перспективы использования коллагенового гидрогеля в качестве основы для отверждаемых и активированных костно-пластических материалов. — *Стоматология*. — 2018; 6: 78—83. [eLibrary ID: 36647250](#)
  33. Correia F., Pozza D.H., et al. Advantages of porcine xenograft over autograft in sinus lift: A randomised clinical trial. — *Materials (Basel)*. — 2021; 14 (12): 3439. [PMID: 34205826](#)
  - Moscow State University of Medicine and Dentistry, 2015. 22 p. (In Russian). [eLIBRARY ID: 30426127](#)
  22. Vasilyev A.V., Kuznetsova V.S., Galitsyna E.V., Bukharova T.B., Osidak E.O., Fatkhudinova N.L., Leonov G.E., Babichenko I.I., Domogatsky S.P., Goldstein D.V., Kulakov A.A. Biocompatibility and osteoinductive properties of collagen and fibronectin hydrogel impregnated with rhBMP-2. *Stomatology*. 2019; 6—2: 5—11 (In Russian). [eLibrary ID: 42379415](#)
  23. Vlasova T.I., Arsentieva E.V., Khudayberanova G.D., Polyakova D.I. A modern view on bone substitutes use and the possibility of their osteogenicity amplification by cell technologies. *Bashkortostan Medical Journal*. 2020; 2 (86): 53—58 (In Russian). [eLibrary ID: 44202385](#)
  24. Li Y., Liu Y., et al. Collagen-based biomaterials for bone tissue engineering. *Materials & Design*. 2021; 210, 110049. [DOI: 10.1016/j.matdes.2021.110049](#)
  25. Muzikin M.I., Mishchuk D.Y., Levin S.A., Iordanishvili A.K. Experience with the use of collagen materials in surgical dentistry. *Russian Journal of Dentistry*. 2020; 4: 233—239 (In Russian). [eLibrary ID: 44475515](#)
  26. Yuryev E.M. Substantiation of the choice of bone-plastic materials depending on the type of bone tissue of the jaws during dental implantation: dissertation abstract. Moscow: Moscow State University of Medicine and Dentistry, 2017. 25 p. (In Russian). [eLIBRARY ID: 30443883](#)
  27. Amkhadova M.A., Atabiev P.M., Amkhadov I.S., Tsukaev K.A. Clinical and experimental substantiation of the application of domestic resorbable membranes in guided bone tissue regeneration. *Medical alphabet*. 2018; 34 (371): 41—45 (In Russian). [eLibrary ID: 37010235](#)
  28. Dolgalev A.A., Zelensky V.A., Bazikov I.A., Kutsenko A.P., Brunsitsyn D.A., Yudicheva Yu.A., Fadeev R.A. Comparative analysis of physical and mechanical parameters of collagen membranes for guided bone regeneration. *Medical alphabet*. 2016; 29 (292): 21—23 (In Russian). [eLibrary ID: 28300733](#)
  29. Melezhechkina I.A., Atrushkevich V.G., Berchenko G.N. Comparative morphological assessment of crosslinked and non-crosslinked xenograft biointegration quality. *Parodontologiya*. 2022; 4: 288—297 (In Russian). [eLibrary ID: 50006336](#)
  30. Ryazanov N.S., Slivkin A.A. Osteoplastic materials: comparative characteristics and application. In: proceedings of the “Janelidze readings-2023” conference. St. Petersburg: Janelidze Research Institute of Emergency Medicine, 2023. Pp. 162—164 (In Russian). [eLibrary ID: 50296621](#)
  31. Dubrov V.E., Klimashina E.S., Scherbakov I.M., Shipunov G.A., Putlayev Vi., Evdokimov P.V., Tikhonov A.A., Gulko S.V., Zyuzin D.A. The possibilities of obtaining and using biomaterials based on hydrogels for the regeneration of human bone tissue. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2019; 3: 141—150 (In English). [eLibrary ID: 40081718](#)
  32. Fatkhudinova N.L., Vasilyev A.V., Bukharova T.B., Osidak E.O., Starikova N.V., Domogatsky S.P., Goldshtein D.V., Kulakov A.A. The prospects of collagen as a basis for curable and activated osteoplastic materials. *Stomatology*. 2018; 6: 78—83 (In Russian). [eLibrary ID: 36647250](#)
  33. Correia F., Pozza D.H., Gouveia S., Felino A.C., Faria-Almeida R. Advantages of porcine xenograft over autograft in sinus lift: A randomised clinical trial. *Materials (Basel)*. 2021; 14 (12): 3439. [PMID: 34205826](#)