

CHARACTERISTICS OF BONE DEFECT REPLACEMENT METHODS AND CONTROLLED BONE REGENERATION: A COMPARATIVE STUDY

Poltava State Medical University (Poltava, Ukraine)

khattouvictoria@gmail.com

The search for methods of influence on reparative osteogenesis is an urgent issue today in modern dentistry. Over the past decade, significant progress has been made in solving this problem in scientific research and clinical practice. The goal of our study was to find effective osteoregenerative drugs for the elimination of jaw defects. A search and analysis of professional publications on the specified issue were carried out in library sources and search engines, particularly PubMed and Google Scholar. The aesthetic appearance of a modern person's smile has now become a necessary aspect of social adaptation in society, which determines the importance of such a problem today as secondary adentia, which is formed as a result of tooth extraction. Timely replacement of defects in such patients has a lot of advantages for a person, and dental implantation has become a modern alternative to other types of removable and non-removable prosthetics, which determines the normalization of the chewing and digestive process and optimization of aesthetics. But the vertical and horizontal atrophy of the alveolar process, which occurs after tooth extraction, can create negative prerequisites for the surgical stage of dental implantation and requires additional surgical interventions. Summarizing the scientific literature data, it can be stated that the use of innovative technologies for filling bone defects with osteoplastic materials capable of managing the restoration of the structure and function of bone tissue ensures stable dental rehabilitation of patients.

Key words: osteoregeneration, bone defect of jaws, adentia, replacement of bone defects.

Connection of the publication with planned research works.

The work was performed within the framework of the Department of Surgical Stomatology and Maxillofacial Surgery of the Poltava State Medical University on the topic: «Diagnostics, surgical and medical treatment of patients with injuries, defects and deformations of tissues, inflammatory processes of the maxillofacial area» (state registration number 0119U102862).

Introduction.

Even though tooth extraction is the most common intervention in the outpatient practice of surgical dentistry until now, the issue of preventing post-extraction complications and finding ways to preserve an adequate amount of bone tissue in the alveolar process does not lose relevance. In addition, the problem of atrophy of the jaws, which occurs after a tooth's loss, is becoming increasingly urgent due to the widespread introduction of dental implants into clinical practice. To date, dental implantation has become the «golden» standard for rehabilitating patients with adentia, the success of which depends on the optimal amount of bone tissue in the alveolar process. Therefore, the search for effective osteoregenerative drugs to eliminate jaw defects is significant at the current stage of the development of surgical dentistry [1, 2, 3, 4].

The aim of the study.

To conduct an in-depth analysis of modern professional literature devoted to modern methods of replacing bone defects and directed bone regeneration formed after tooth extraction against inflammatory diseases.

Object and research methods.

In the funds of the scientific library of the Poltava State Medical University and scientometric information databases (PubMed, Google Scholar,) a search, review, analysis and systematization of professional publications devoted to the problem of applying modern methods of

replacing bone defects and directed bone regeneration in a comparative aspect was carried out.

Research results and their discussion.

The analysis and generalization of a relatively large array of scientific publications, both foreign and domestic publications, devoted to the study of reparative osteogenesis allows us to conclude that targeted stimulation and regulation of reparative processes in bone tissue, as well as a direct influence on cells of bone regeneration, is carried out with the help of such methods: (1) autogenous and allogeneic bone tissue transplantation; (2) xenotransplantation; use of (3) phylogenetic, (4) synthetic, and (5) composite bone substitutes; (6) directed bone regeneration; (7) tissue engineering.

The method of autotransplantation of bone tissue is one of the most common in maxillofacial surgery. It is considered the «gold standard» [5, 6] for the treatment of several diseases due to the possibility of obtaining a predictable reparative and clinical result [7].

Autografts are usually obtained from intraoral and extraoral donor sites [8], for example, mandibular symphysis, mandibular ramus, external oblique crest, iliac crest, proximal ulna, or distal radius, which are the source of cortical and cancellous bone tissue [9, 10].

Cancellous bone is most often used for autotransplantation because it contains osteoblasts and progenitor cells with significant osteogenic potential. In addition, they have relatively large trabecular surfaces that facilitate the creation of an osteoinductive environment by stimulating revascularization processes. Cortical bone, in contrast, does not contain osteoblasts and osteogenic cells, providing structural and mechanical integrity and promoting bone healing through osteoconduction. Furthermore, cortical grafts integrate more slowly than cancellous grafts because of their limited revascularization potential. Thus, to maximize the productivity of bone remodelling, a combination of cancellous

and cortical bone tissue [3] or vascularized bone autografts [11] is used.

However, despite the favourable properties of autologous bone tissue (complete histocompatibility, lack of immunogenicity, ability to quickly revascularize, etc.), its use in clinical practice has several disadvantages, including the need to create an additional operating area and a limited amount of donor material [12, 13].

Therefore, as an alternative to the autogenous bone, allogeneic transplant materials were proposed, which avoid the need for additional surgical trauma, shorten the duration of the reconstructive procedure, and obtain relatively accessible and inexpensive material for transplantation [14, 15]. As a rule, the allograft is obtained either from a compatible living donor or from cadaveric bone sources and is prepared in three primary forms – fresh, frozen or freeze-dried [3]. Fresh and frozen allograft materials have good osteoinductive properties but are currently rarely used due to the high probability of an immunogenic response of the recipient, limited shelf life and increased risk of transmission of such infectious diseases as HIV, hepatitis B and C [16]. These problems can be avoided to some extent by sterilization, mechanical cleaning, and ultrasonic or gamma irradiation of tissues, but the such treatment of the allograft material reduces its osteoinductive potential, structural strength and osseointegration [17, 3].

One of the forms of alloplastic materials, which is quite successfully used to restore the height and thickness of alveolar bone after tooth extraction, as well as to fill periodontal bone defects [18, 19, 20], is *demineralized bone matrix* [21, 17, 3, 7]. It is usually synthesized from cortical bone [22] by acid removal of the mineral mesh, exposing the trabecular bone framework rich in bone morphogenic protein and growth factors (TGF- β and FGF). The latter can stimulate the differentiation of mesenchymal stem cells into osteoblasts, providing osteoinductive properties higher than those of cancellous or cortical autografts [19, 17, 12, 23]. At the same time, despite relatively high osteoinductive characteristics, the demineralized bone matrix has poor mechanical properties, to improve which it is often combined with other autografts or composite bone substitute materials [12, 9, 24].

Even though the use of auto- and autografts allows in some cases to achieve a noticeable clinical improvement to overcome their inherent limitations (related primarily to the risk of infectious complications and immunological reactions), researchers-practitioners turn to the development of natural substitutes for bone tissue – **xenografts** [17]. The most common source of materials for xenografts is *deproteinized bovine bone*, which, due to the similarity of structural, mechanical and biochemical properties to human bone tissue, turns out to be an effective osteoconductive material for transplantation. Currently, the products *OsteoGraf™*, *Cerabone™* [25], and *BioOss™* [26] made based on bovine bone have proven themselves well in the practice of reparative maxillofacial surgery, in particular, when augmentation of the maxillary sinus [27, 28, 29, 30].

Another common material for xenotransplantation is *chitosan*, a natural polymer obtained from crustacean exoskeletons consisting of glucosamine and N-acetylglucosamine [4]. It can stimulate bone regeneration, providing a structural framework and promoting the dif-

ferentiation of mesenchymal stem cells into osteoblasts [31]; however, due to the low mechanical properties of chitosan, to obtain a stronger fibrous structure with an adhesive hydrophilic surface, it is often combined with other materials – gelatin, calcium phosphates, and bio-glass [32, 33]. Recent studies have indicated the successful use of chitosan-based materials as membranes for directed bone regeneration, periodontal regeneration, and alveolar bone height restoration [34, 35].

For the production of xenografts, *silk* – a natural biopolymer mainly consisting of proteins, fibroin and sericin – has recently been used. After the removal of sericin, silk fibroin is commonly used in sponge, fibre, film, and hydrogel [36, 37, 38] and as a membrane for directed bone regeneration [37, 39, 40].

Despite the promising prospect of clinical application of many xenograft materials described above, there are still some limitations regarding their use [13], which prompts researchers to search for new osteogenic materials of plant and synthetic origin [24, 41].

Another alternative is phyto-genic bone substitute materials usually obtained from plants, corals, and seaweed [12, 24, 17, 42, 7]. For example, the dried rhizome of the perennial pteridophyte *Drynaria fortune* – *Gu-Sui-Bu* – is a phytopreparation that increases the catalytic functions of alkaline phosphatase, contributing to the processes of bone calcification and its remodelling through the regulation of the activity of osteoclasts and osteoblasts [43, 44]. Calcium carbonate and crystalline hydroxyapatite, which contain *coral-based* bone substitutes [12, 24, 45], promote the healing of periodontal, alveolar, and maxillary sinus bone defects by improving vascularization and mineralization processes [46, 47, 48]. Several studies have proven the clinical effect of *AlgiPore™* material obtained from *seaweed*, which was used for maxillary sinus plastic [49, 50], as well as as a filler (in combination with other materials) of the post-extraction cavity to prevent deformation of the alveolar crest [51]. At the same time, despite relatively good osteoconductive properties and low immunogenicity, it is indicated that phyto-genic materials are fragile and have relatively low tensile strength and poor resorptivity [52, 24, 13, 41].

To stimulate reparative osteogenesis in the replacement of jaw defects, **synthetic bone analogues** that accurately imitate the biological properties of natural bone tissue are also used with variable success: calcium phosphates, polymers and metals [53, 25].

Conclusions.

Summarizing the scientific literature data, it can be stated that there is no doubt that there is a need to bring tooth extraction operation to a qualitatively new level, which would create conditions for maximum preservation of bone tissue and full rehabilitation of patients. It should be noted that the use of innovative technologies for filling bone defects with osteoplastic materials, which can manage the restoration of the structure and function of bone tissue, ensure high-quality and stable dental rehabilitation of patients.

Prospects for further research.

They consist in the experimental and clinical substantiation of the use of modern osteoplastic drugs to create a stable architecture of the alveolar process after tooth extraction against the background of the inflammatory process.

ХАРАКТЕРИСТИКА МЕТОДИК ЗАМІЩЕННЯ КІСТКОВИХ ДЕФЕКТІВ ТА СПРЯМОВАНОЇ КІСТКОВОЇ РЕГЕНЕРАЦІЇ В ПОРІВНЯЛЬНОМУ АСПЕКТІ

Полтавський державний медичний університет (м. Полтава, Україна)

khattouvictoria@gmail.com

Пошук методів впливу на репаративний остеогенез є актуальним питанням сьогодення у сучасній стоматології. За останнє десятиріччя в наукових дослідженнях та в клінічній практиці досягнуто значного успіху у вирішенні цієї проблеми. Метою нашого дослідження був пошук ефективних остеорегенеруючих препаратів для усунення дефектів щелеп. Проведено пошук та аналіз фахових публікацій із зазначеної проблематики у бібліотечних джерелах та пошукових системах, зокрема PubMed, Google Scholar. Естетичний вигляд посмішки сучасної людини на тепер став необхідним аспектом соціальної адаптації в суспільстві, що обумовлює важливість такої проблеми сьогодення як вторинна адентія, що утворюється в наслідок видалення зубів. Своєчасне заміщення дефектів у таких пацієнтів має купу переваг для людини, дентальна імплантація стала сучасною альтернативною іншим видам знімного і незнімного протезування, яка обумовлює нормалізацію жувального та травневого процесу, оптимізацію естетики. Але вертикальна й горизонтальна атрофія альвеолярного відростка, що відбувається після видалення зуба, може створити негативні передумови для проведення хірургічного етапу дентальної імплантації й потребує проведення хірургічних додаткових втручань. Підсумовуючи дані наукової літератури можна стверджувати, що використання інноваційних технологій із заповнення кісткового дефекту остеопластичними матеріалами, що здатні керувати відновленням структури та функції кісткової тканини, забезпечують стабільну стоматологічну реабілітацію пацієнтів.

Ключові слова: остеорегенерація, кістковий дефект щелеп, адентія, заміщення кісткових дефектів.

Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами.

Робота виконана у рамках НДР кафедри хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії Полтавського державного медичного університету за темою: «Діагностика, хірургічне та медикаментозне лікування пацієнтів з травмами, дефектами та деформаціями тканин, запальними процесами щелепно-лицевої ділянки» (державний реєстраційний № 0119U102862).

Вступ.

Незважаючи на те, що екстракція зуба є найпоширенішим втручанням в амбулаторній практиці хірургічної стоматології, до цього часу питання профілактики постекстракційних ускладнень та пошуку шляхів збереження адекватного обсягу кісткової тканини альвеолярного відростка не втрачає своєї актуальності. Крім того, проблема атрофії щелеп, що виникає після втрати зуба, стає дедалі актуальнішою у зв'язку із широким запровадженням в клінічну практику дентальних імплантатів. На сьогоднішній день дентальна імплантація стала «золотим» стандартом реабілітації пацієнтів з адентією, успішність якої залежить від оптимального обсягу кісткової тканини альвеолярного відростка. Тому пошук ефективних остеорегенеруючих препаратів для усунення дефектів щелеп є надзвичайно важливим на сучасному етапі розвитку хірургічної стоматології [1, 2, 3, 4].

Мета дослідження.

Провести поглиблений аналіз сучасної фахової літератури, присвяченої сучасним методам заміщення кісткових дефектів та спрямованої кісткової регенерації, що утворилися після видалення зубів на тлі запальних захворювань.

Об'єкт і методи дослідження.

У фондах наукової бібліотеки Полтавського державного медичного університету та у наукоме-

тричних базах інформації (PubMed, Google Scholar,) проведено пошук, огляд, аналіз та систематизацію фахових публікацій, присвячених проблемі застосування сучасних методів заміщення кісткових дефектів та спрямованої кісткової регенерації в порівняльному аспекті.

Результати дослідження та їх обговорення.

Аналіз та узагальнення достатньо великого масиву наукових публікацій, як у зарубіжних, так і у вітчизняних виданнях, присвячених вивченню репаративного остеогенезу дозволяє дійти висновку, що спрямована стимуляція та регуляція репаративних процесів у кістковій тканині, а також безпосередній вплив на клітини регенерату кістки здійснюється за допомогою таких методів: (1) аутогенна та алогенна трансплантація кісткової тканини; (2) ксенотрансплантація; використання (3) фітогенних, (4) синтетичних та (5) композитних замінників кістки; (6) спрямована кісткова регенерація; (7) тканинна інженерія.

Метод аутоотрансплантації кісткової тканини є одним із найпоширеніших у щелепно-лицевій хірургії та вважається «золотим стандартом» [5, 6] лікування низки захворювань завдяки можливості отримання прогнозованого репаративного та клінічного результату [7].

Аутоотрансплантати зазвичай отримують з інтраоральних та екстраоральних донорських зон [8], наприклад, симфізу нижньої щелепи, гілки нижньої щелепи, зовнішнього косоного гребня, гребня клубової кістки, проксимального відділу ліктьової кістки або дистального відділу променевої кістки, котрі є джерелом кортикальної та губчастої кісткової тканини [9, 10].

Для аутоотрансплантації найчастіше використовується губчаста кістка, оскільки вона містить остеобласти та клітини-попередники зі значним остео-

генним потенціалом. Вони мають відносно великі трабекулярні поверхні, які полегшують створення остеоіндуктивного середовища шляхом стимулювання процесів реваасуляризації. Кортикальна кістка, навіпаки, не містить остеобластів та остеогенних клітин, забезпечуючи, натомість, структурно-механічну цілісність та сприяючи загоєнню кістки через остеокондукцію. Кортикальні трансплантати повільніше інтегруються порівняно з губчастими трансплантатами через їх обмежений потенціал реваасуляризації. Таким чином, задля максимізації продуктивності ремоделювання кістки використовується комбінація губчастої й кортикальної кісткової тканини [3] або васкуляризовані кісткові ауто-трансплантати [11].

Разом із тим, не дивлячись на позитивні властивості аутологічної кісткової тканини (повна гістосумісність, відсутність імуногенності, здатність до швидкої реваасуляризації тощо), її використання в клінічній практиці має низку недоліків, до яких відносять необхідність створення додаткової операційної зони та обмежений обсяг донорського матеріалу [12, 13].

Тому в якості альтернативи аутогенній кістці були запропоновані алогенні трансплантаційні матеріали, котрі дозволяють уникнути необхідності нанесення додаткової операційної травми, скоротити тривалість проведення реконструктивної процедури, отримати відносно доступний та недорогий матеріал для трансплантації [14, 15]. Як правило, алотрансплантат отримують або від сумісного живого донора, або з джерел трупної кістки та готують у трьох основних формах – свіжій, замороженій або ліофільно висушеній [3]. Свіжі та заморожені матеріали алотрансплантата мають гарні остеоіндуктивні властивості, проте наразі рідко використовуються через високу ймовірність імуногенної відповіді реципієнта, обмежений термін зберігання та підвищений ризик передачі таких інфекційних захворювань, як ВІЛ, гепатит В і С [16]. Цих проблем можна деякою мірою уникнути шляхом стерилізації, механічного очищення, ультразвукового або гамма-опромінення тканин, але така обробка матеріалу алотрансплантата знижує його остеоіндуктивний потенціал, структурну міцність та остеointegraцію [17, 3].

Однією з форм алопластичних матеріалів, котра доволі успішно використовується для відновлення висоти та товщини альвеолярної кістки після видалення зуба, а також для заповнення періодонтальних кісткових дефектів [18, 19, 20], є *демінералізований кістковий матрикс* [21, 17, 3, 7]. Він, як правило, синтезується з кортикальної кістки [22] шляхом видалення кислотою мінеральної сітки, внаслідок чого оголюється трабекулярний кістковий каркас, багатий на кістковий морфогенний білок та фактори росту (TGF- β і FGF). Останні можуть стимулювати диференціювання мезенхімальних стовбурових клітин в остеобласти, надаючи остеоіндуктивних властивостей, вищих, ніж у губчастих або кортикальних алотрансплантатів [19, 17, 12, 23]. Разом із цим, не дивлячись на відносно високі остеоіндуктивні характеристики, демінералізований кістковий матрикс має погані механічні властивості, для поліпшення яких його часто комбінують з іншими алотрансплантатами або композитними матеріалами-замінниками кістки [12, 9, 24].

Незважаючи на те, що використання ауто- та алотрансплантатів дозволяє у ряді випадків досягнути відчутного клінічного покращення, задля подолання властивих їм обмежень (пов'язаних насамперед, із ризиком виникнення інфекційних ускладнень та імунологічних реакцій) дослідники-практики звертаються до розробки природних замінників кісткової тканини – *ксенотрансплантатів* [17]. Найпоширенішим джерелом матеріалів для ксенотрансплантатів є *депротеїнізована бичача кістка*, котра через подібність структурних, механічних та біохімічних властивостей людській кістковій тканині виявляється ефективним остеокондуктивним матеріалом для трансплантації. Наразі виготовлені на основі бичачої кістки продукти *OsteoGraf™*, *Cerabone™* [25] та *BioOss™* [26] непогано зарекомендували себе в практиці репаративної щелепно-лицевої хірургії, зокрема, при проведенні аугментації верхньощелепної пазухи [27, 28, 29, 30].

Іншим поширеним матеріалом для ксенотрансплантації є *хітозан* – отриманий з екзоскелетів ракоподібних природний полімер, що складається з глюкозаміну та *N*-ацетилглюкозаміну [4]. Він здатний стимулювати регенерацію кісток, забезпечуючи структурний каркас та сприяючи диференціюванню мезенхімальних стовбурових клітин в остеобласти [31], проте через низькі механічні властивості хітозану з метою отримання міцнішої волокнистої структури з адгезивною гідрофільною поверхнею його часто поєднують з іншими матеріалами – желатином, фосфатами кальцію та біоскломом [32, 33]. Нещодавні дослідження вказали на успішне використання матеріалів на основі хітозану як мембрани для спрямованої кісткової регенерації, регенерації пародонту та відновлення висоти альвеолярної кістки [34, 35].

Для виготовлення ксенотрансплантатів останнім часом почали використовувати *шовк* – природний біополімер, який переважно складається з білків, фіброїну та серицину. Після видалення серицину фіброїн шовку зазвичай застосовується у формі губки, волокон, плівки та гідрогелю [36, 37, 38], а також як мембрана для спрямованої кісткової регенерації [37, 39, 40].

Незважаючи на багатообіцяючу перспективу клінічного застосування багатьох описаних вище ксенотрансплантаційних матеріалів, усе ще залишаються деякі обмеження щодо їхнього використання [13], що спонукає дослідників шукати нові остеогенні матеріали рослинного та синтетичного походження [24, 41].

Ще однією альтернативою є фітогенні матеріали-замінники кісток зазвичай отримуються з рослин, коралів та морських водоростей [12, 24, 17, 42, 7]. Наприклад, висушене кореневище багаторічного птеридофіту *Drynaria fortunei* – *Гусуїбу* (*Gu-Sui-Bu*) – є фітопрепаратом, який підвищує каталітичні функції лужної фосфатази, сприяючи процесам кальцифікації кістки та її ремоделюванню через регуляцію активності остеокластів і остеобластів [43, 44]. Карбонат кальцію та кристалічний гідроксиапатит, які містять замінники кісток на основі *коралів* [12, 24, 45], сприяють загоєнню кісткових дефектів пародонту, альвеол та верхньощелепних синусів завдяки покращенню процесів васкуляризації та мінералізації [46, 47, 48]. У низці досліджень доведений клінічний

ефект отриманого з морських водоростей матеріалу *AlgiPore™*, що використовувався для верхньощелепної синус-пластики [49, 50], а також як наповнювач (в поєднанні з іншими матеріалами) постекстракційної порожнини для запобігання деформації альвеолярного гребеня [51]. Разом із цим, попри відносно непогані остеокондуктивні властивості та низьку імуногенність, указується, що фітогенні матеріали є крихкими, мають відносно низьку міцність на розрив та погану резорбтивність [52, 24, 13, 41].

Для стимулювання репаративного остеогенезу при заміщенні дефектів щелеп зі змінним успіхом використовуються також синтетичні аналоги кістки, які точно імітують біологічні властивості натуральної кісткової тканини: фосфати кальцію, полімери, метали [53, 25].

Висновки.

Підсумовуючи дані наукової літератури можна стверджувати, що необхідність виведення операції видалення зуба на якісно новий рівень, який би створював умови для максимального збереження кісткової тканини та повноцінної реабілітації пацієнтів, не викликає сумнівів. Слід зазначити, що використання інноваційних технологій із заповнення кісткового дефекту остеопластичними матеріалами, які здатні керувати відновленням структури та функції кісткової тканини, забезпечують якісну та стабільну стоматологічну реабілітацію пацієнтів.

Перспективи подальших досліджень.

Полягають у експериментальному та клінічному обґрунтуванні застосування сучасних остеопластичних препаратів з метою створення стабільної архітектури альвеолярного відростка після операції видалення зуба на тлі запального процесу.

References / Література

1. Avetikov DS, Krynychko LR, Stavitskiy SO, Lokes KP. Faktory ryzyku ta uskladnennia pry reheneratyvnykh vtruchanniakh na shchepnykh kistkakh. Materialy nauk.-prakt. konf. z mizhnar. uchastiu Aktualni problemy stomatologii, shchepno-lytsevoi khirurgii, plastychnoi ta rekonstruktyvnoi khirurgii holovy ta shyi; 2019 Lyst 4-15; Poltava. Poltava: UMMA; 2019. s. 16. [in Ukrainian].
2. Avetikov DS, Stavitskiy SO, Lokes KP, Yatsenko IV. Otsinka efektyvnosti auhmentatsii alveoliarnoho hrebniia na etapi pidgotovky do dentalnoi implantatsii. Visnyk problem biologii i medytsyny. 2016;3.1(131):240-2. [in Ukrainian].
3. Roberts TT, Rosenbaum AJ. Bone grafts, bone substitutes and orthobiologics: the bridge between basic science and clinical advancements in fracture healing. Organogenesis. 2012;8(4):114-24. DOI: <https://doi.org/10.4161/org.23306>.
4. Oryan A, Alidadi S, Moshiri A, Maffulli N. Bone regenerative medicine: classic options, novel strategies, and future directions. J Orthop Surg Res. 2014;9(1):18. DOI: <https://doi.org/10.1186/1749-799X-9-18>.
5. Misch CM. Autogenous bone: is it still the gold standard? Implant Dent. 2010;19(5):361. DOI: <https://doi.org/10.1097/ID.0b013e3181f8115b>.
6. Raposo-Amaral CE, Bueno DF, Almeida AB, Jorgetti V, Costa CC, Gouveia CH, et al. Is bone transplantation the gold standard for repair of alveolar bone defects? Journal of Tissue Engineering. 2014;5:2041731413519352. DOI: <https://doi.org/10.1177/2041731413519352>.
7. Wang W, Yeung KW. Bone grafts and biomaterials substitutes for bone defect repair: A review. Bioact Mater. 2017;2(4):224-47. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2017.05.007>.
8. Sittitavornwong S, Gutta R. Bone graft harvesting from regional sites. Oral Maxillofac Surg Clin North Am. 2010;22(3):317-30. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.coms.2010.04.006>.
9. Elsalanty ME, Genecov DG. Bone grafts in craniofacial surgery. Craniomaxillofac Trauma Reconstr. 2009;2(3):125-34. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0029-1215875>.
10. Verdugo F, Simonian K, D'Addona A, Pontón J, Nowzari H. Human bone repair after mandibular symphysis block harvesting: a clinical and tomographic study. J Periodontol. 2010;81(5):702-9. DOI: <https://doi.org/10.1902/jop.2010.090612>.
11. Tamai S. Experimental vascularized bone transplantations. Microsurgery. 1995;16(4):179-85. DOI: <https://doi.org/10.1002/micr.1920160404>.
12. Bhatt RA, Rozental TD. Bone graft substitutes. Hand Clin. 2012;28(4):457-68. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.hcl.2012.08.001>.
13. Haugen HJ, Lyngstadaas SP, Rossi F, Perale G. Bone grafts: which is the ideal biomaterial? J Clin Periodontol. 2019;46(21):92-102. DOI: <https://doi.org/10.1111/jcpe.13058>.
14. Bostrom MP, Seigerman DA. The clinical use of allografts, demineralized bone matrices, synthetic bone graft substitutes and osteoinductive growth factors: a survey study. HSS J. 2005;1(1):9-18. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11420-005-0111-5>.
15. Malinin TI, Temple HT, Garg AK. Bone Allografts in Dentistry: A Review. Dentistry. 2014(4):199. DOI: <https://doi.org/10.4172/2161-1122.1000199>.
16. Palmer SH, Gibbons CL, Athanasou NA. The pathology of bone allograft. J Bone Joint Surg Br. 1999;81(2):333-5. DOI: <https://doi.org/10.1302/0301-620x.81b2.9320>.
17. Kao ST, Scott DD. A review of bone substitutes. Oral Maxillofac Surg Clin North Am. 2007;19(4):513-21. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.coms.2007.06.002>.
18. Fuentes R, Issa JPM, Iyomasa MM, Oporto G, Prieto R, Borie E. The Behavior of Demineralized Bone Matrix (DBM) in Post-Extraction Sockets. Int. J. Morphol. 2012(30):394-398. DOI: <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-95022012000200005>.
19. El-Chaar ES. Demineralized bone matrix in extraction sockets: a clinical and histologic case series. Implant Dent. 2013;22(2):120-6. DOI: <http://doi.org/10.1097/ID.0b013e3182859869>.
20. Hanes PJ. Bone replacement grafts for the treatment of periodontal intrabony defects. Oral Maxillofac Surg Clin North Am. 2007;19(4):499-512. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.coms.2007.06.001>.
21. Giannoudis PV, Dinopoulos H, Tsirodis E. Bone substitutes: an update. Injury. 2005;36(3):S20-7. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.injury.2005.07.029>.
22. Burg KJ, Porter S, Kellam JF. Biomaterial developments for bone tissue engineering. Biomaterials. 2000;21(23):2347-59. DOI: [http://doi.org/10.1016/s0142-9612\(00\)00102-2](http://doi.org/10.1016/s0142-9612(00)00102-2).
23. Zhang M, Powers RM Jr, Wolfenbarger L Jr. Effect(s) of the demineralization process on the osteoinductivity of demineralized bone matrix. J Periodontol. 1997;68(11):1085-92. DOI: <https://doi.org/10.1902/jop.1997.68.11.1085>.
24. Fernandez de Grado G, Keller L, Idoux-Gillet Y, Wagner Q, Musset AM, Benkirane-Jessel N, et al. Bone substitutes: a review of their characteristics, clinical use, and perspectives for large bone defects management. J Tissue Eng. 2018;9:2041731418776819. DOI: <https://doi.org/10.1177/2041731418776819>.
25. Kolk A, Handschel J, Drescher W, Rothamel D, Kloss F, Blessmann M, et al. Current trends and future perspectives of bone substitute materials – from space holders to innovative biomaterials. J Craniomaxillofac Surg. 2012;40(8):706-18. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.icms.2012.01.002>.
26. Zitzmann NU, Schäfer P, Marinello CP, Schüpbach P, Berglund T. Alveolar ridge augmentation with Bio-Oss: a histologic study in humans. Int J Periodontics Restorative Dent. 2001;21(3):288-95.
27. Pignatton TB, Wenzel A, Ferreira CEA, Borges Martinelli C, Oliveira GJPL, Marcantonio E Jr, et al. Influence of residual bone height and sinus width on the outcome of maxillary sinus bone augmentation using anorganic bovine bone. Clin Oral Implants Res. 2019;30(4):315-23. DOI: <https://doi.org/10.1111/clr.13417>.
28. Özkan Y, Akoğlu B, Kulak-Özkan Y. Maxillary sinus floor augmentation using bovine bone grafts with simultaneous implant placement: a 5-year prospective follow-up study. Implant Dent. 2011;20(6):455-9. DOI: <https://doi.org/10.1097/ID.0b013e3182386c8c>.

29. Scarano A, Degidi M, Iezzi G, Pecora G, Piattelli M, Orsini G, et al. Maxillary sinus augmentation with different biomaterials: a comparative histologic and histomorphometric study in man. *Implant Dent*. 2006;15(2):197-207. DOI: <https://doi.org/10.1097/01.id.0000220120.54308.f3>.
30. Uzbek UH, Rahman SA, Alam MK, Gillani SW. Bone Forming Potential of An-Organic Bovine Bone Graft: A Cone Beam CT study. *J Clin Diagn Res*. 2014;8(12):ZC73-6. DOI: <https://doi.org/10.7860/JCDR/2014/8557.5352>.
31. Kozusko SD, Riccio C, Goulart M, Bumgardner J, Jing XL, Konofaos P. Chitosan as a Bone Scaffold Biomaterial. *J Craniofac Surg*. 2018;29(7):1788-93. DOI: <https://doi.org/10.1097/SCS.0000000000004909>.
32. Jebahi S, Oudadesse H, Saleh, GB, Saoudi M, Mesadhi S, Rebai T, et al. Chitosan-based bioglass composite for bone tissue healing: Oxidative stress status and antiosteoporotic performance in a ovariectomized rat model. *Korean J Chem Eng*. 2014;31:1616-1623. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11814-014-0072-9>.
33. Nie L, Deng Y, Li P, Hou R, Shavandi A, Yang S. Hydroxyethyl Chitosan-Reinforced Polyvinyl Alcohol/Biphasic Calcium Phosphate Hydrogels for Bone Regeneration. *ACS Omega*. 2020;5(19):10948-57. DOI: <https://doi.org/10.1021/acsomega.0c00727>.
34. Aguilar A, Zein N, Harmouch E, Hafdi B, Bornert F, Offner D, et al. Application of Chitosan in Bone and Dental Engineering. *Molecules*. 2019 Aug 19;24(16):3009. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules24163009>.
35. Husain S, Al-Samadani KH, Najeeb S, Zafar MS, Khurshid Z, Zohaib S, et al. Chitosan Biomaterials for Current and Potential Dental Applications. *Materials (Basel)*. 2017;10(6):602. DOI: <https://doi.org/10.3390/ma10060602>.
36. Cao Y, Wang B. Biodegradation of silk biomaterials. *Int J Mol Sci*. 2009 Mar 31;10(4):1514-1524. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms10041514>.
37. Kwon K-J, Seok H. Silk Protein-Based Membrane for Guided Bone Regeneration. *Appl. Sci*. 2018;8(8):1214. DOI: <https://doi.org/10.3390/app8081214>.
38. Khan MR, Tsukada M, Gotoh Y, Morikawa H, Freddi G, Shiozaki H. Physical properties and dyeability of silk fibers degummed with citric acid. *Bioresour Technol*. 2010;101(21):8439-45. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biortech.2010.05.100>.
39. Cai Y, Guo J, Chen C, Yao C, Chung SM, Yao J, et al. Silk fibroin membrane used for guided bone tissue regeneration. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*. 2017;70(1):148-154. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.msec.2016.08.070>.
40. Zafar MS, Al-Samadani KH. Potential use of natural silk for bio-dental applications. *J Taibah Univ Med Sci*. 2014;9:171-77. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.itumed.2014.01.003>.
41. Winkler T, Sass FA, Duda GN, Schmidt-Bleek K. A review of biomaterials in bone defect healing, remaining shortcomings, and future opportunities for bone tissue engineering: The unsolved challenge. *Bone Joint Res*. 2018;7(3):232-43. DOI: <https://doi.org/10.1302/2046-3758.73.BJR-2017-0270.R1>.
42. Sheikh Z, Hamdan N, Ikeda Y, Grynypas M, Ganss B, Glogauer M. Natural graft tissues and synthetic biomaterials for periodontal and alveolar bone reconstructive applications: a review. *Biomater Res*. 2017;21:9. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40824-017-0095-5>.
43. Wong RW, Rabie AB. Effect of Gusuibu graft on bone formation. *J Oral Maxillofac Surg*. 2006;64(5):770-7. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.joms.2006.01.008>.
44. Sun JS, Lin CY, Dong GC, Sheu SY, Lin FH, Chen LT, et al. The effect of Gu-Sui-Bu (Drynaria fortunei J. Sm) on bone cell activities. *Biomaterials*. 2002;23(16):3377-85. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0142-9612\(02\)00038-8](https://doi.org/10.1016/s0142-9612(02)00038-8).
45. McPherson RA, Vickers PG, Slater GL. Bone Grafting with Coralline Hydroxyapatite. *EC Dent Sci*. 2019;18(10):2413-23. Available from: <https://integrant.com.au/wp-content/uploads/2020/06/McPherson-2019-Coral-Bone-Graft-Review.pdf>.
46. Giuliani A, Manescu A, Larsson E, Tromba G, Luongo G, Piattelli A, et al. In vivo regenerative properties of coralline-derived (biocoral) scaffold grafts in human maxillary defects: demonstrative and comparative study with Beta-tricalcium phosphate and biphasic calcium phosphate by synchrotron radiation x-ray microtomography. *Clin Implant Dent Relat Res*. 2014;16(5):736-50. DOI: <https://doi.org/10.1111/cid.12039>.
47. Yukna RA, Yukna CN. A 5-year follow-up of 16 patients treated with coralline calcium carbonate (BIOCORAL) bone replacement grafts in infrabony defects. *J Clin Periodontol*. 1998;25(12):1036-40. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1600-051x.1998.tb02410.x>.
48. Titsinides S, Agrogiannis G, Karatzas T. Bone grafting materials in dentoalveolar reconstruction: A comprehensive review. *Jpn Dent Sci Rev*. 2019;55(1):26-32. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.idsr.2018.09.003>.
49. Ewers R. Maxilla sinus grafting with marine algae derived bone forming material: a clinical report of long-term results. *J Oral Maxillofac Surg*. 2005;63(12):1712-23. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.joms.2005.08.020>.
50. Iezzi G, Degidi M, Piattelli A, Mangano C, Scarano A, Shibli JA, et al. Comparative histological results of different biomaterials used in sinus augmentation procedures: a human study at 6 months. *Clin Oral Implants Res*. 2012;23(12):1369-76. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1600-0501.2011.02308.x>.
51. Zhou AJ, Clokie CM, Peel SA. Bone formation in algae-derived and synthetic calcium phosphates with or without poloxamer. *J Craniofac Surg*. 2013;24(2):354-9. DOI: <https://doi.org/10.1097/SCS.0b013e318267ba3f>.
52. Damien E, Revell PA. Coralline hydroxyapatite bone graft substitute: A review of experimental studies and biomedical applications. *J Appl Biomater Biomech*. 2004;2(2):65-73.
53. Kumar P, Vinitha B, Fathima G. Bone grafts in dentistry. *J Pharm Bioallied Sci*. 2013;5(1):125-7. DOI: <https://doi.org/10.4103/0975-7406.113312>.

ХАРАКТЕРИСТИКА МЕТОДИК ЗАМІЩЕННЯ КІСТКОВИХ ДЕФЕКТИВ ТА СПРЯМОВАНОЇ КІСТКОВОЇ РЕГЕНЕРАЦІЇ В ПОРІВНЯЛЬНОМУ АСПЕКТІ

Хатту В. В.

Резюме. Аналіз та узагальнення значного масиву наукових публікацій, як у зарубіжних, так і у вітчизняних виданнях, присвячених вивченню репаративного остеогенезу дозволяє дійти висновку, що найвищим остеοіндуктивним потенціалом володіє аутогенна кістка, однак можливості її широкого використання обмежені у зв'язку зі складністю отримання. Для аутотрансплантації найчастіше використовується губчаста кістка, оскільки вона містить остеобласти та клітини-попередники зі значним остеοгенним потенціалом. Вони мають відносно великі трабекулярні поверхні, які полегшують створення остеοіндуктивного середовища шляхом стимулювання процесів ревазуляризації. Кортикальна кістка, навпаки, не містить остеобластів та остеοгенних клітин, забезпечуючи, натомість, структурно-механічну цілісність та сприяючи загоєнню кістки через остеοкондукцію. Кортикальні трансплантати повільніше інтегруються порівняно з губчастими трансплантатами через їх обмежений потенціал ревазуляризації. Таким чином, задля максимізації продуктивності ремоделювання кістки використовується комбінація губчастої й кортикальної кісткової тканини або васкуляризовані кісткові аутотрансплантати.

Разом із тим, не дивлячись на позитивні властивості аутологічної кісткової тканини її використання в клінічній практиці має низку недоліків, до яких відносять необхідність створення додаткової операційної зони та обмежений обсяг донорського матеріалу. Тому в якості альтернативи аутогенній кістці були запропоновані алогенні трансплантаційні матеріали, котрі дозволяють уникнути необхідності нанесення додаткової операційної травми, скоротити тривалість проведення реконструктивної процедури, отримати відносно доступний

та недорогий матеріал для трансплантації. Незважаючи на те, що використання ауто- та алотрансплантатів дозволяє у ряді випадків досягнути відчутного клінічного покращення, задля подолання властивих їм обмежень (пов'язаних насамперед, із ризиком виникнення інфекційних ускладнень та імунологічних реакцій) дослідники-практики звертаються до розробки природних замінників кісткової тканини – ксенотрансплантатів.

Ключові слова: остеорегенерація, кістковий дефект щелеп, адентія, заміщення кісткових дефектів.

CHARACTERISTICS OF BONE DEFECT REPLACEMENT METHODS AND CONTROLLED BONE REGENERATION: A COMPARATIVE STUDY

Khattou V. V.

Abstract. The analysis and generalization of a profound body of scientific literature, both in foreign and domestic publications on reparative osteogenesis research allows us to conclude that autogenous bone has the highest osteoinductive potential, but it has limited possibilities for application due to the challenging obtainment. Cancellous bone is most often used for autotransplantation because it contains osteoblasts and progenitor cells with significant osteogenic potential. They have relatively large trabecular surfaces that facilitate the creation of an osteoinductive environment by stimulating revascularization processes. On the contrary, the cortical bone does not contain osteoblasts and osteogenic cells and instead provides structural and mechanical integrity and promotes bone healing through osteoconduction. Cortical grafts integrate more slowly compared to cancellous grafts because of their limited revascularization potential. Thus, a combination of cancellous and cortical bone tissue or vascularized bone autografts is used to maximize bone remodeling performance.

However, despite the beneficial properties of autologous bone tissue, its clinical application has a number of disadvantages, including the need to create an additional surgical area and the limited amount of donor material. Therefore, as an alternative to the autogenous bone, there were proposed allogeneic transplant materials which make it possible to avoid the need for additional surgical trauma, shorten the duration of the reconstructive procedure, and provide relatively accessible and inexpensive material for transplantation. Even though in some cases the use of auto- and allografts provides a noticeable clinical improvement, in order to overcome their inherent limitations (related primarily to the risk of infectious complications and immunological reactions), researchers and practitioners turn to the development of xenografts, the natural substitutes for bone tissue.

Key words: osteoregeneration, jaw bone defect, adentia, bone defect replacement.

ORCID and contributionship / ORCID автора та його внесок до статті:

Khattou V. V.: [0000-0002-0619-9474](https://orcid.org/0000-0002-0619-9474) ^{ABCDEF}

Corresponding author / Адреса для кореспонденції

Khattou Viktoriya Vitaliyivna / Хатту Вікторія Віталіївна

Poltava State Medical University / Полтавський державний медичний університет

Ukraine, 36011, Poltava, 23 Shevchenko str. / Адреса: Україна, 36011, м. Полтава, вул. Шевченка 23

Tel.: +380939248893 / Тел.: +380939248893

E-mail: khattouvictoria@gmail.com

A – Work concept and design, B – Data collection and analysis, C – Responsibility for statistical analysis, D – Writing the article, E – Critical review, F – Final approval of the article / A – концепція роботи та дизайн, B – збір та аналіз даних, C – відповідальність за статичний аналіз, D – написання статті, E – критичний огляд, F – остаточне затвердження статті.

Received 14.09.2022 / Стаття надійшла 14.09.2022 року
Accepted 27.01.2023 / Стаття прийнята до друку 27.01.2023 року