

Визначення структурного складу біоптатів із зони аугментації верхньощелепних синусів за допомогою матеріалу Нанографт (NanoGraft)

О. С. Косінов^{1B,A,B,D}, О. М. Міщенко^{1B,A,C,E,F}

Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Мета роботи – визначити структурний склад біоптатів із зони аугментації верхньощелепних синусів після застосування біоматеріалу Нанографт (NanoGraft).

Матеріали і методи. Здійснили гістологічне дослідження біоптатів, отриманих під час синус-ліфтингу з використанням матеріалу Нанографт. Зразки фіксували у 10 % нейтральному формаліні протягом 48–72 годин, після цього їх декальцинували (Kalktek, Італія), дегідратували й заливали у парафін за стандартним протоколом у гістопроесорі LOGOS (Milestone, Італія). Парафінові блоки виготовляли на станції HistoStar (Thermo Fisher Scientific, США), серійні зрізи завтовшки 4 мкм отримували за допомогою мікротома HM 340E. Забарвлення – гематоксиліном та еозином (Dako CoverStainer, Agilent, США), додатково здійснили гістохімічне забарвлення толудиноним синім. Аналіз виконали з використанням світлового мікроскопа Leica.

Результати. У всіх біоптатах виявлено формування кісткових трабекул, ознаки активного остеогенезу, ремоделювання з заміщенням грубоволокнистої кістки пластинчастою, з формуванням остеонів. Ознак запальної реакції, що свідчила би про імуногенність матеріалу, не зафіксовано.

Висновки. Біоматеріал Нанографт характеризується остеоіндуктивною та біостимулювальною діями, має хорошу біосумісність і може бути ефективним засобом для аугментації верхньощелепних синусів.

Ключові слова:

синус-ліфтинг, NanoGraft, біоптат, остеогенез, гістологія, кісткова регенерація, біосумісність.

Патологія. 2025.
Т. 22, № 2(64).
С. 141-147

Determination of the structural composition of biopsies from the maxillary sinus augmentation zone using the NanoGraft material

O. S. Kosinov, O. M. Mishchenko

Aim. This study aimed to evaluate the structural composition of biopsy samples from the augmented maxillary sinus region using the NanoGraft biomaterial.

Materials and methods. Biopsy specimens from sinus lift procedures involving NanoGraft were histologically examined. Samples were fixed in 10 % neutral buffered formalin for 48–72 hours, decalcified using a rapid decalcifier (Kalktek, Italy), and processed in paraffin using an automated tissue processor (Milestone LOGOS, Milestone, Italy). Paraffin blocks were prepared with the HistoStar embedding workstation (Thermo Fisher Scientific, USA), and 4 µm serial sections were obtained using the Thermo Scientific HM 340E rotary microtome. Sections were stained with hematoxylin and eosin (Dako CoverStainer, Agilent, USA), and toluidine blue staining was performed manually. Morphological analysis was carried out using a Leica light microscope to assess bone structure, surrounding connective tissue, resorption dynamics, and new bone formation.

Results. All samples revealed newly formed trabecular bone, active osteogenesis, and progressive remodeling, with replacement of coarse fibrous bone by lamellar bone containing osteons. No significant inflammatory response to the biomaterial was observed.

Conclusions. NanoGraft exhibited high biocompatibility, along with osteoinductive and biostimulatory properties, making it a promising material for maxillary sinus augmentation procedures.

Keywords:

sinus lift, NanoGraft, biopsy, osteogenesis, histology, bone regeneration, biocompatibility.

Pathologia.
2025;22(2):141-147

Атрофія альвеол внаслідок вікових змін і впливу патологічних процесів призводить до втрати зубів, пародонтиту тощо. Порушення розмірів альвеолярного відростка також негативно впливає на встановлення імплантатів. Кісткова пластика спрямована на формування достатнього об'єму кістки та є одним із найпоширеніших методів лікування в щелепно-лицевій хірургії [1]. Хоча золотим стандартом вважають використання аутологічної кістки, ця методика має

низку недоліків, включаючи ураження донорської ділянки, біль і відповідне порушення функції, а також обмежений об'єм і якість доступної кістки [2]. Тому нині в усьому світі стали надавати перевагу використанню алогенної людської кістки та іншим інноваційним матеріалам [3] для синус-ліфтингу.

Формування нової кістки під впливом трансплантатів є ключовою метою синус-ліфтингу, що може бути реалізоване шляхом остеогенезу, остеоіндукції та

остеокондукції. Остеогенез відбувається в аутоотрансплантатах внаслідок формування каркасу, факторів росту для остеогенезу та клітин, що продукують матрикс кістки. Механізм остеоіндукції характерний для аутогенної кістки, алогенної кістки та ксенотрансплантатів, передбачає диференціювання остеогенних клітин у відповідь на остеоіндуктори – морфогенетичні білки кістки або інші фактори росту. В основі механізму остеокондукції (остеопровідності), що передбачає використання тривимірних біологічних скафолдів, – утворення нової кістки поверх трансплантату; при цьому графт може зазнавати реваскуляризації та інкорпорації в нову кісткову тканину [4,5].

Клінічне застосування будь-яких біологічних матеріалів потребує дотримання ключових вимог щодо них, а також доказів їхньої безпеки й ефективності. Обов'язковими вимогами щодо використання біологічних матеріалів із кісткової тканини є [6]:

- скафолди мають бути тривимірними і мати достатню площу поверхні для взаємодії з клітинами та тканинами в зоні використання;

- матеріал має бути пористим і мати з'єднання між порами – це передумова для забезпечення клітинної адгезії, міграції та проліферації кісткових клітин у відповідному напрямі. Ефективна адгезія клітин до біоматеріалу та структурна анізотропія впливають на наступну орієнтацію клітин і взаємодію клітини – матрикс;

- біоматеріал має бути нетоксичним і зазнавати біодеградації, але при цьому зразки біологічних матеріалів мають бути міцними, і ці характеристики мають бути зіставними з міцністю кортикальної кістки.

Особливі переваги мають біологічні матеріали, що можуть утримувати фактори росту, антибактеріальні компоненти, біоактивні молекули. За цих умов реалізується біостимулювальний ефект. У разі застосування скафолдів із кісткової тканини ключову роль відіграє підтримання балансу між диференціюванням остеогенних клітин в остеобласти та формуванням / активністю остеокластів.

Окремого дослідження потребує питання щодо імуногенності біоматеріалів. Незалежно від специфіки використаних для аугментації кісткових трансплантатів, їх імплантативна супроводжується імунологічною відповіддю на чужорідні субстанції. Показано, що, незважаючи на ретельну обробку, алогенна кістка зберігає потенційну антигенність, яка індукує опосередковану Т-клітинами імунну відповідь проти алотрансплантату [7]. Це пов'язано з наявністю молекул основного комплексу гістосумісності в алогенних кісткових блоках.

Зауважимо, що реакція імунної системи на кісткові трансплантати є комплексною, передбачає участь клітин і вродженого, і специфічного (адаптивного) імунітету. Запуск імунної реакції зумовлений детекцією імунологічно чужорідного матеріалу дендритними клітинами. Вони відіграють важливу роль у розпізнаванні чужорідного матеріалу й активації адаптивної імунної відповіді, толерантності до біологічних матеріалів [8].

Ці спеціалізовані антигенпрезентувальні клітини модулюють взаємодію між біоматеріалом та орга-

нізмом людини. Активовані протягом підготовчих маніпуляцій, дендритні клітини залучаються до розпізнавання та процесингу антигенів чужорідного біоматеріалу з наступною активацією CD4⁺ і CD8⁺ Т-клітин, стимуляцією їхньої проліферації та диференціювання в реактивні ефекторні клітини [9]. Проте аналіз участі дендритних клітин у реалізації імунної відповіді на біологічні матеріали обмежений варіабельністю субтипів зрілих і незрілих дендритних клітин. Ба більше, оцінювання ефекторної ланки імунної відповіді, наприклад Т-цитотоксичних лімфоцитів, дає змогу отримати інформацію щодо вираженості імунної реакції.

Механізми впливу різних біоматеріалів на інтеграцію, ремоделювання та імунологічну реакцію після процедури аугментації залишаються предметом наукових досліджень. У доступній фаховій літературі в доволі обмеженій кількості праць наведено фактичні дані щодо реакції тканин пародонта й специфіки структурного складу в зоні аугментації синусів за допомогою алогенних біоматеріалів.

Гістологічне оцінювання відповіді на загоєння кістки після трансплантації різних видів кісткового біоматеріалу в організм людини полегшить використання хірургом матеріалу кісткового трансплантату й дасть змогу визначити період загоєння імплантату відповідно до клінічних умов у конкретного пацієнта. Оцінювання реакції імунних, ангіогенних та остеогенних клітин на застосований біоматеріал Нанографт (NanoGraft) дасть змогу детальніше розкрити механізми морфогенетичних ефектів кісткового біоматеріалу.

Мета роботи

Визначити структурний склад біопатів із зони аугментації верхньощелепних синусів після застосування біоматеріалу Нанографт.

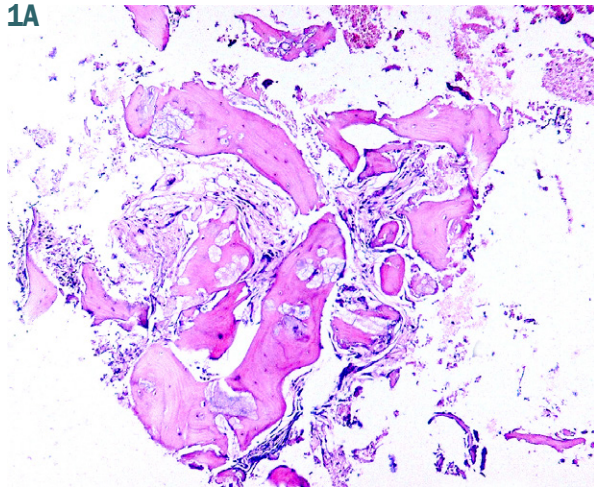
Матеріали і методи дослідження

Для дослідження морфогенетичних ефектів та імуногенності біоматеріалу Нанографт, використаного для синус-ліфтингу, здійснили гістологічне оцінювання біопатів із відповідних зон інтересу.

Дослідження здійснили на клінічних базах кафедри стоматології післядипломної освіти Запорізького державного медико-фармацевтичного університету: КНП «Міська лікарня екстреної та швидкої медичної допомоги № 5» ЗМП та Стоматологічна клініка «Ексіма». У дослідженні взяли участь 22 пацієнти, які перебували на реабілітації з приводу вторинної часткової адентії шляхом дентальної імплантації. Пацієнтам здійснили субантральну аугментацію в ділянці верхньощелепної пазухи. Усі пацієнти, залучені до дослідження, відповідали таким критеріям: відсутність загальносоматичних захворювань, вік понад 18 років, а саме від 39 до 75 років, крім того, вони не приймали системні антибіотики протягом щонайменше 3 місяців до початку дослідження.

Усі пацієнти надали письмову інформовану згоду на участь дослідженні. Комісія з питань біоетики Запорізького державного медико-фармацевтичного

1А



1Б

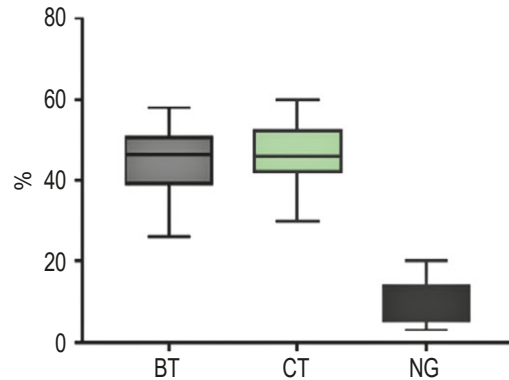


Рис. 1. Структурний склад біопатів із зони аугментації синусів. **А:** гістологічний препарат. Забарвлення гематоксилином та еозином, зб. $\times 40$; **Б:** питомі площі кісткових трабекул (BT), сполучної тканини (CT) та залишків Наногraftу (NG).

університету здійснила етичну експертизу, порушень не виявлено (протокол засідання від 22 травня 2025 року № 7).

Доступ до аугментації здійснили під час встановлення імплантатів. Отриманий біопсійний матеріал фіксували у 10 % розчині забуференого нейтрального формаліну протягом 48–72 годин. Після цього здійснили декальцинацію матеріалу з використанням швидкого декальцифікатора Kaltek (Italy). Після декальцифікації проводку біоматеріалу (дегідратацію та просочування парафіном) виконали автоматизованим методом відповідно до стандартного протоколу в гістопроекторах (Milestone LOGOS Microwave Hybrid Tissue Processor, Milestone, Italy). Після проводки матеріал залили у парафін (Paraplast), підготували парафінові блоки на станціях заливки та виготовлення парафінових блоків Thermo Scientific HistoStar (Thermo Fisher Scientific, USA).

Гістологічні зрізи завтовшки 4 мкм виготовлено на напівавтоматизованому ротаційному мікротомі Thermo Scientific HM 340E.

Препарати забарвлювали гематоксилином та еозином з використанням автоматизованого коверстейнера Dako CoverStainer (Agilent, USA). Гістохімічне забарвлення толуїдиновим синім виконано мануально за стандартним протоколом.

Гістологічно препарати дослідили, застосувавши світловий мікроскоп Leica (Leica Microsystems GmbH, Wetzlar, Germany), на трьох гістологічних препаратах серійних зрізів, принаймні в трьох репрезентативних ділянках кожного з трьох гістологічних препаратів аугментації синусів із великим збільшенням. Під час морфологічного дослідження оцінювали структуру фрагментів аугментату, будову кісткової тканини та навколишньої сполучної тканини, динаміку процесу резорбції та формування нової кістки в ділянках синус-ліфтингу за допомогою NanoGraft. Крім того, визначали наявність, виразність і характер запальної реакції на біоматеріал.

Гістологічні препарати дослідили, використовуючи критерії репарації та ремоделювання кістки. Для цього

в межах кожного слайду визначено частку простору (питомий об'єм), заповненого кістковими трабекулами, графтом і сполучною тканиною. Оцінювали також товщину кісткових трабекул.

Загалом проаналізовано 52 ділянки аугментації та 67 ділянок власної кістки. Для порівняння використано ділянки аугментації та нативної кістки в одного і того самого пацієнта з одного і того самого місця імплантації. Таким чином вдалося уникнути анатомічно зумовлених структурних відмінностей між кісткою та аугментацією в різних ділянках верхньощелепної пазухи й у різних пацієнтів.

Результати дослідження проаналізували, застосувавши статистичний пакет ліцензійної програми Statistica, версія 13 (Copyright 1984–2018 TIBCO Software Inc. All rights reserved. Ліцензія № JPZ8041382130ARCN10-J). Нормальність розподілу кількісних ознак аналізували за допомогою тесту Шапіро–Вілка. Для параметрів, що мали нормальний розподіл, описову статистику наведено як середнє та середньоквадратичне відхилення ($M \pm SD$).

Результати

Морфологічне оцінювання дало змогу виявити ознаки активного остеогенезу в зонах інтересу. Великі ділянки біопатів сформовано розгалуженими кістковими трабекулами, товщина яких становила від 20 мкм до 190 мкм. У межах кісткових трабекул визначено ділянки NanoGraft, що були подібні до глибок (гранул), які з усіх боків оточені новоутвореною кістковою тканиною (рис. 1А). Крім того, в незначній кількості випадків виявлено вільно розташовані залишки Наногraftу або почасти оточені кістковою тканиною осередки біоматеріалу. Ділянки між кістковими трабекулами заповнені сполучною тканиною з численними судинами мікроциркуляторного русла.

Під час гістоморфометричного аналізу структурного складу тканин біопатів із зон аугментації синусів визначено: кісткові трабекули становили $44,60 \pm 1,73$ %

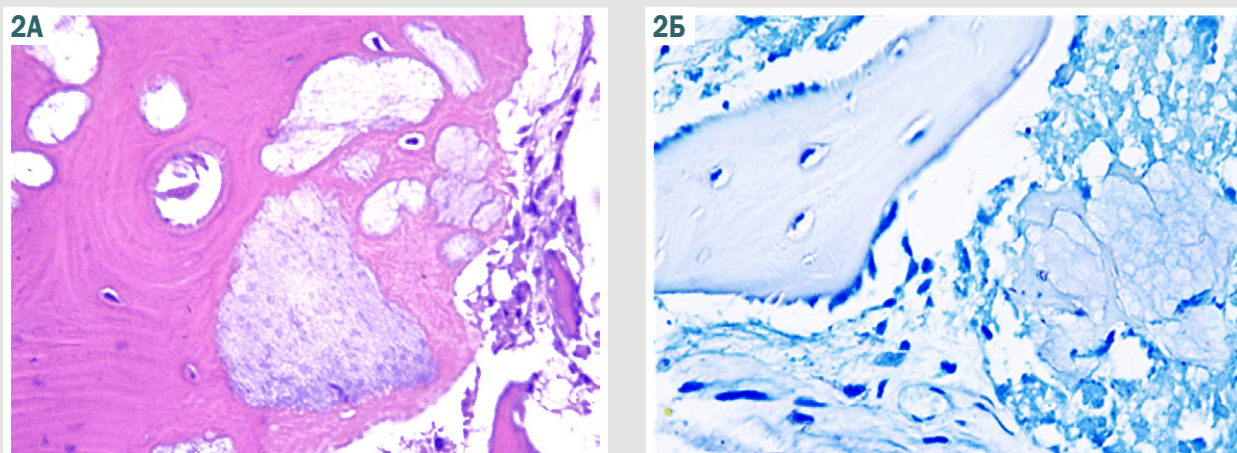


Рис. 2. Інтра- та екстратрабекулярне розташування залишків Нанографту.

А: залишки біоматеріалу визначено всередині кісткової трабекули, вони оточені мінералізованим матриксом кісткової тканини. Забарвлення гематоксиліном та еозином, зб. $\times 400$; **Б:** екстратрабекулярний осередок залишків Нанографту (справа). Забарвлення толуїдиновим синім, зб. $\times 400$.

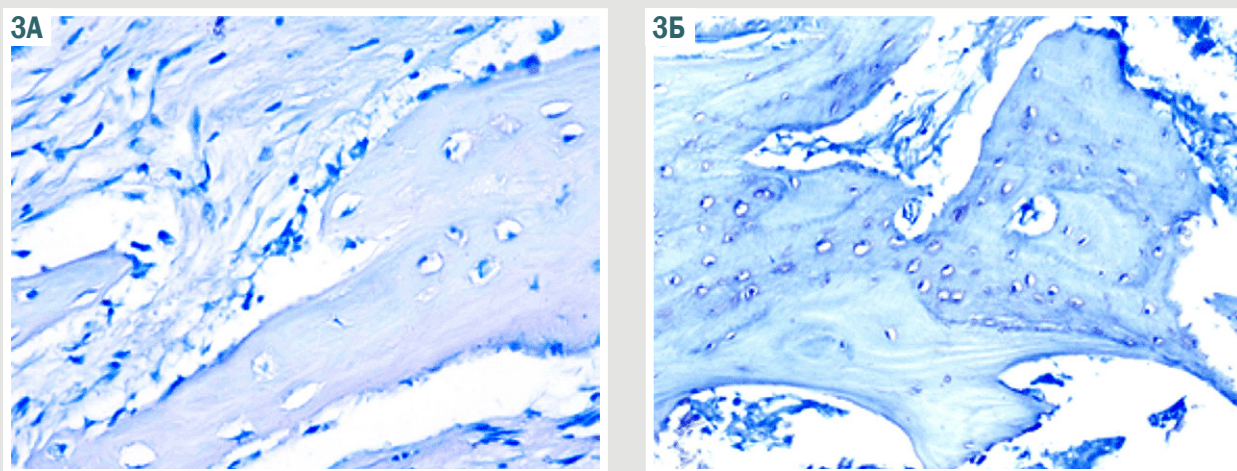


Рис. 3. Варіабельність будови кісткових трабекул у біоптаті з зони аугментації синусу.

А: кісткова трабекула, утворена грубоволокнистою кістковою тканиною. Забарвлення толуїдиновим синім, зб. $\times 400$; **Б:** кісткова трабекула з ознаками ремоделювання та заміщення грубоволокнистої кісткової тканини пластинчастою кісткою. Забарвлення толуїдиновим синім, зб. $\times 200$.

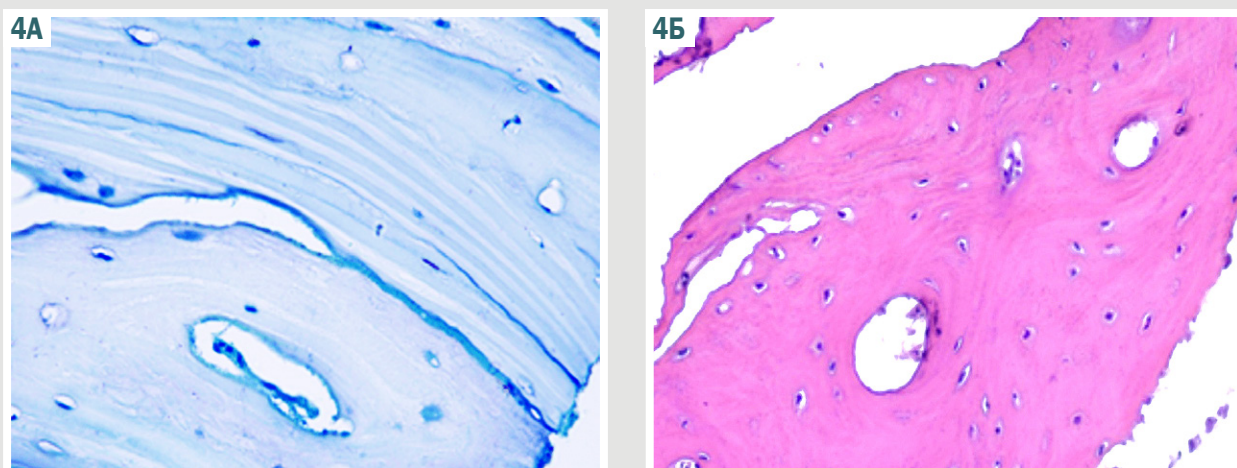


Рис. 4А. Фрагменти кісткових трабекул, сформованих пластинчастою кістковою тканиною. Забарвлення толуїдиновим синім, зб. $\times 400$.

Рис. 4Б. Фрагмент кісткової трабекули, утвореної пластинчастою кістковою тканиною з формуванням остеонів. Забарвлення гематоксиліном та еозином, зб. $\times 200$.

(95 % ДІ 41,1–48,2 %). Питомий об'єм сполучної тканини зіставний – $46,60 \pm 1,70$ % (95 % ДІ 43,1–50,1 %). Залишки Нанографту незначні, їхня частка становила $9,70 \pm 0,99$ % (95 % ДІ 7,6–11,8 %) (рис. 1Б).

Залишки Нанографту визначали переважно інтратрабекулярно – всередині кісткових трабекул, мали глобулярну форму та пористу структуру, під час забарвлення гістологічних препаратів гематоксиліном та еозином отримано слабо базофільну реакцію (рис. 2А).

У незначній кількості випадків виявлено екстратрабекулярні залишки біоматеріалу, що мали аналогічну структуру, але ззовні оточені сполучною тканиною та невеликою кількістю клітин (рис. 2Б).

Аналіз будови кісткових трабекул дав змогу встановити гетерогенність їхньої гістологічної структури: частина трабекул представлена переважно грубоволокнистою (ретикuloфіброзною) кістковою тканиною. Кісткові трабекули, що анастомозували між собою, характеризувалися варіабельністю товщини. На їхній поверхні визначено переважно остеобласти, що формували суцільний шар. В інших ділянках виявлено зони резорбції з розташованими на поверхні трабекул остеокластами. Всередині кісткових трабекул визначено численні лакуни з остеокцитами, розташовані передусім нерівномірно, на різній відстані одна від одної. Простори між лакунами заповнені гомогеним яскраво-окисильним кістковим матриксом (рис. 3А) при забарвленні гематоксиліном та еозином. Перилакунарний простір характеризувався помірною метакромазією матриксу при забарвленні толуїдиновим синім.

У значній частині трабекул виявлено ознаки активного ремоделювання з заміщенням грубоволокнистої кісткової тканини пластинчастою кісткою (рис. 3А, Б). У її складі чітко візуалізувалося чергування паралельно розташованих світлих і темних кісткових пластин, регулярно орієнтованих лакун з остеокцитами.

Певна кількість кісткових трабекул утворена вторинною (пластинчастою) кістковою тканиною (рис. 4А, Б).

Частина трабекул мали значну товщину, утворені пластинчастою кістковою тканиною, містили остеони, що мали типову структуру: навколо центрального каналу розташовувалися концентрично орієнтовані кісткові пластини, утворені окисильним матриксом, та радіально орієнтована лакунарно-каналцева система (рис. 4Б). У складі деяких трабекул, крім остеонів, виявлено залишки Нанографту.

Отже, за результатами оцінювання складу біопатів, отриманих із зон синус-ліфтингу, більша частина Нанографту заміщена кістковою та сполучною тканинами.

Обговорення

За даними гістоморфометричного аналізу, більша площа залишків трансплантату в зонах аугментації контактувала саме з новоутвореною кістковою тканиною. Це є чітким свідченням остеокондуктивних властивостей NanoGraft – здатності бути провідником для росту кісткових структур. Такий механізм дії є фундамен-

тальним для всіх біоматеріалів, що позиціонуються як остеointегративні, і відповідає концепції спрямованої кісткової регенерації (guided bone regeneration, GBR).

Згідно з результатами попередніх досліджень, морфологічний склад біопатів після синус-ліфтингу суттєво залежить від природи використаного матеріалу. Так, за результатами дослідження S. Corbella et al., аутогенна кістка значно ефективніше стимулює остеогенез, ніж біфазний фосфат кальцію, маючи більший відсоток новоутвореної кістки і нижчий рівень залишків матеріалу [10]. Danesh-Sani S. A. et al. встановили, що через 6–8 місяців після операції частка новоутвореної кістки в зонах аугментації становила 28,2 % для біфазного фосфату кальцію, 36,8 % – у разі застосування аутогенної кістки [11]. Разом із тим залишки біфазного фосфату кальцію становили до 32,9 %, що дало підстави зробити висновок про повільну швидкість біодеградації, а залишки аутогенного матеріалу – 4,8 %, і тому його визначено як оптимальний для синус-ліфтингу [2].

Отже, результати, встановлені в нашому дослідженні, показали істотну остеокондуктивну й остеіндуктивну активність матеріалу Нанографт. Показники новоутвореної кістки зіставні з тими, що встановлені для аутологічного трансплантату, а об'єм залишків матеріалу значно менший, ніж у разі застосування біфазного фосфату кальцію. На підставі цих даних зробили висновок про добре збалансовану біодеградацію NanoGraft, що забезпечує одночасно структурну підтримку та створення умов для формування ендогенної кісткової тканини. Крім того, зауважимо: матеріал Нанографт не індукував вираженої запальної реакції, що є додатковим свідченням його високої біосумісності.

За результатами порівняння з алогенними матеріалами, що здійснили J. Lorenz et al., також виявлено переваги NanoGraft: у разі застосування алогенної кістки новоутворена кістка становила лише $18,65 \pm 12,20$ %, а частка сполучної тканини становила понад 50 %. На підставі цих даних зробили висновок про значно меншу ефективність інкорпорації [12]. Отже, матеріал Нанографт не лише перевершує традиційні матеріали за морфологічними критеріями, але й має високу прогнозованість результатів. Це вкрай важливо для планування реконструктивних втручань у ділянці верхньощелепних синусів.

Зазначимо, що результати цього дослідження зіставні з показниками, що встановлені під час використання сучасних гібридних скафолдів на основі гідроксиапатиту, поліетиленаміну та полімолочної кислоти (M. Stevanovic et al.), які поєднують біокерамічні та полімерні властивості, демонструючи синергію між механічною стабільністю та керованою біодеградацією [13]. Втім, перевагою матеріалу Нанографт є його готовність до клінічного застосування без необхідності індивідуального моделювання структури або нанесення додаткових біоактивних покриттів.

Гістоморфометрія дала змогу не лише визначити пропорційний склад новоутвореної кістки, сполучної тканини та залишків трансплантату, але й оцінити ступінь дозрівання кісткової тканини. У більшості біопатів виявлено структури, характерні для III ста-

дії остеогенезу – ремоделювання з переходом від ретикулофіброзної до пластинчастої кістки. У понад 25 % трабекул виявлено ознаки високої зрілості – формування остеонів, що свідчить про завершення мінералізації та стабільну інтеграцію.

Ці морфологічні спостереження збігаються з результатами, що одержали Ö. Solakoglu et al. Так, за їхніми даними, така структура кістки корелювала з високою активністю остеобластів [5]. Остеобласти як ключові клітини остеогенезу продукують органічну матрицю (колаген I типу, протеоглікани, глікопротеїни), ініціюють мінералізацію, а також експресують сигнальні молекули, що регулюють ремоделювання. Після завершення активної фази диференціації частина остеобластів інкапсулюється у лакуни та трансформуються в остеоцити – сенсорні клітини, що можуть реагувати на механічне навантаження й підтримувати гомеостаз матриксу [14, 15].

Ключову роль у запуску остеогенезу відіграє транскрипційний фактор RUNX2, що ініціює диференціацію мезенхімальних стовбурових клітин у напрямі остеобластів [16]. Саме RUNX2 визначено як маркер ранньої остеогенної лінії, і його експресія вкрай необхідна для початкового формування остеїда.

Отже, згідно з результатами дослідження, NanoGraft не лише сприяє структурній остеокондукції, але й ефективно включається у регуляторну мережу остеогенезу, зумовлюючи формування зрілої, функціонально активної кісткової тканини. Враховуючи біосумісність, контрольовану деградацію та підтримку мікрооточення, сприятливого для диференціації остеобластів, матеріал Нанографт може бути повноцінною альтернативою аутологічним трансплантатам у процедурах кісткової регенерації.

Висновки

1. Використаний для синус-ліфтингу матеріал Нанографт характеризується біостимулювальним та остеоіндуктивним ефектами.

2. У біоптатах усіх досліджених випадків виявлено сплетіння кісткових трабекул.

3. Аугментація синусів Нанографтом сприяла стимуляції остеогенного диференціювання клітин та активного остеогенезу з ознаками ремоделювання та заміщенням грубоволокнистої фіброзної кістки пластинчастою кістковою тканиною з утворенням остеонів.

Перспективи подальших досліджень полягають у визначенні та підтвердженні біостимулювального й остеоіндуктивного ефекту матеріалу Нанографт при операції з синус-ліфтингу в наступних клінічних дослідженнях.

Фінансування

Дослідження здійснено в рамках НДР Запорізького державного медико-фармацевтичного університету «Вдосконалення діагностики, терапевтичного, ортопедичного і хірургічного лікування найбільш поширених стоматологічних захворювань та їх ускладнень у населення, постраждалого від воєнних дій», державний реєстраційний № 0124U004521 (2024–2029 pp.).

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 14.04.2025

Після доопрацювання / Revised: 19.06.2025

Схвалено до друку / Accepted: 25.06.2025

Відомості про авторів:

Косінов О. С., PhD аспірант каф. стоматології післядипломної освіти, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0003-0283-5047

Міщенко О. М., д-р мед. наук, професор, зав. каф. стоматології післядипломної освіти, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-6378-7061

Information about the authors:

Kosinov O. S., MD, PhD-student of the Department of Dentistry of Postgraduate Education, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Mishchenko O. M., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Dentistry of Postgraduate Education, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.



Олег Міщенко (Oleh Mishchenko)

dr.mishchenko@icloud.com

References

1. Sanz M, Vignoletti F. Key aspects on the use of bone substitutes for bone regeneration of edentulous ridges. *Dent Mater*. 2015;31(6):640-7. doi: 10.1016/j.dental.2015.03.005
2. Sakkas A, Wilde F, Heufelder M, Winter K, Schramm A. Autogenous bone grafts in oral implantology-is it still a "gold standard"? A consecutive review of 279 patients with 456 clinical procedures. *Int J Implant Dent*. 2017;3(1):23. doi: 10.1186/s40729-017-0084-4
3. 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: 10.1016/j.jcms.2012.01.002
4. Baj A, Trapella G, Lauritano D, Candotto V, Mancini GE, Gianni AB. An overview on bone reconstruction of atrophic maxilla: success parameters and critical issues. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2016;30(2 Suppl 1):209-215.
5. Solakoglu Ö, Götz W, Heydecke G, Schwarzenbach H. Histological and immunohistochemical comparison of two different allogeneic bone grafting materials for alveolar ridge reconstruction: A prospective randomized trial in humans. *Clin Implant Dent Relat Res*. 2019;21(5):1002-16. doi: 10.1111/cid.12824
6. Venkatesan J, Bhatnagar I, Manivasagan P, Kang KH, Kim SK. Alginate composites for bone tissue engineering: a review. *Int J Biol Macromol*. 2015;72:269-81. doi: 10.1016/j.jbiomac.2014.07.008
7. Fretwurst T, Gad LM, Steinberg T, Schmal H, Zeiser R, Amler AK, et al. Detection of major histocompatibility complex molecules in processed allogeneic bone blocks for use in alveolar ridge reconstruction. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2018;S2212-4403(18)30054-3. doi: 10.1016/j.oooo.2018.01.018
8. Yu H, Tian Y, Wang Y, Mineishi S, Zhang Y. Dendritic Cell Regulation of Graft-Vs.-Host Disease: Immunostimulation and Tolerance. *Front Immunol*. 2019;10:93. doi: 10.3389/fimmu.2019.00093
9. Zhang Y, Louboutin JP, Zhu J, Rivera AJ, Emerson SG. Preterminal host dendritic cells in irradiated mice prime CD8+ T cell-mediated acute graft-versus-host disease. *J Clin Invest*. 2002;109(10):1335-44. doi: 10.1172/JCI14989
10. Corbella S, Taschieri S, Weinstein R, Del Fabbro M. Histomorphometric outcomes after lateral sinus floor elevation procedure: a systematic review of the literature and meta-analysis. *Clin Oral Implants Res*. 2016;27(9):1106-22. doi: 10.1111/clr.12702
11. Danesh-Sani SA, Engebretson SP, Janal MN. Histomorphometric results of different grafting materials and effect of healing time on bone maturation after sinus floor augmentation: a systematic review and meta-analysis. *J Periodontol Res*. 2017;52(3):301-12. doi: 10.1111/jre.12402
12. Lorenz J, Kubesch A, Al-Maawi S, Schwarz F, Sader RA, Schlee M, et al. Allogeneic bone block for challenging augmentation-a clinical,

- histological, and histomorphometrical investigation of tissue reaction and new bone formation. *Clin Oral Investig*. 2018;22(9):3159-69. doi: [10.1007/s00784-018-2407-0](https://doi.org/10.1007/s00784-018-2407-0)
13. Stevanovic M, Selakovic D, Vasovic M, Ljubic B, Zivanovic S, Papic M, et al. Comparison of Hydroxyapatite/Poly(lactide-co-glycolide) and Hydroxyapatite/Polyethyleneimine Composite Scaffolds in Bone Regeneration of Swine Mandibular Critical Size Defects: In Vivo Study. *Molecules*. 2022;27(5):1694. doi: [10.3390/molecules27051694](https://doi.org/10.3390/molecules27051694)
 14. Toosi S, Behravan J. Osteogenesis and bone remodeling: A focus on growth factors and bioactive peptides. *Biofactors*. 2020;46(3):326-40. doi: [10.1002/biof.1598](https://doi.org/10.1002/biof.1598)
 15. Bakkalci D, Micalet A, Al Hosni R, Moeendarbary E, Cheema U. Associated changes in stiffness of collagen scaffolds during osteoblast mineralisation and bone formation. *BMC Res Notes*. 2022;15(1):310. doi: [10.1186/s13104-022-06203-z](https://doi.org/10.1186/s13104-022-06203-z)
 16. Blair HC, Larrouture QC, Li Y, Lin H, Beer-Stoltz D, Liu L, et al. Osteoblast Differentiation and Bone Matrix Formation in Vivo and in Vitro. *Tissue Eng Part B Rev*. 2017;23(3):268-80. doi: [10.1089/ten.TEB.2016.0454](https://doi.org/10.1089/ten.TEB.2016.0454)