

федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего
образования «Оренбургский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

НОСОВ

Евгений Васильевич

**ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНО-МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ
ПРИМЕНЕНИЯ ИЗДЕЛИЙ ИЗ НАНОСТРУКТУРИРОВАННОГО ТИТАНА
ДЛЯ ОПТИМИЗАЦИИ РЕПАРАТИВНОГО ОСТЕОГЕНЕЗА НИЖНЕЙ
ЧЕЛЮСТИ**

1.5.22. Клеточная биология,

3.1.7. Стоматология

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научные руководители:

Заслуженный деятель науки РФ,
доктор биологических наук, профессор
Стадников Александр Абрамович

Заслуженный врач РФ,
доктор медицинских наук, профессор
Матчин Александр Артемьевич

Оренбург – 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	3
ГЛАВА 1. КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РЕПАРАТИВНОГО ОСТЕОГЕНЕЗА ЧЕЛЮСТНЫХ КОСТЕЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	13
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	32
2.1 ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ.....	32
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ О СВОЙСТВАХ И ПРИМЕНЕНИИ НАНОСТРУКТУРИРОВАННЫХ ИЗДЕЛИЙ	41
3.1 ФИЗИЧЕСКИЕ И ПОВЕРХНОСТНЫЕ СВОЙСТВА НАНОСТРУКТУРИРОВАННОГО ТИТАНА	41
3.2 РАЗРАБОТКА НОВОГО СПОСОБА ПРИМЕНЕНИЯ МИНИ-ПЛАСТИНЫ И МИНИ-ВИНТОВ ИЗ НАНОСТРУКТУРИРОВАННОГО ТИТАНА МАРКИ GRADE-4 ДЛЯ ЗАКРЕПЛЕНИЯ ОТЛОМКОВ НИЖНЕЙ ЧЕЛЮСТИ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ПЕРЕЛОМАХ	57
3.3. MORFOFUNKЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ В НИЖНЕЙ ЧЕЛЮСТИ И ОКРУЖАЮЩИХ МЯГКИХ ТКАНЯХ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ПЕРЕЛОМАХ С ФИКСАЦИЕЙ ОТЛОМКОВ КОНСТРУКЦИЯМИ, ИЗГОТОВЛЕННЫМИ ИЗ НАНОСТРУКТУРИРОВАННОГО ТИТАНА	68
ГЛАВА 4. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНО-МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ ИЗДЕЛИЙ ИЗ НАНОСТРУКТУРИРОВАННОГО ТИТАНА (ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ)	83
ВЫВОДЫ	88
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	89
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И ОБОЗНАЧЕНИЙ	90
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	91

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы диагностики, клиники, лечения и реабилитации больных с повреждениями костей лицевого скелета определяется целым рядом обстоятельств.

Во-первых, анализ данных ВОЗ, публикаций отечественных и зарубежных исследователей свидетельствует о росте за последнее десятилетие частоты и тяжести повреждений челюстно-лицевой области у взрослого и детского населения. Увеличение психоэмоционального напряжения между людьми, интенсификация трудовых отношений, дорожно-транспортные происшествия, увеличение числа средств индивидуальной мобильности, доступных широкому кругу населения, высокая частота бытовой и криминальной травмы, относительная доступность холодного и огнестрельного оружия обусловили высокий процент травм челюстно-лицевой области в структуре общего травматизма как в нашей стране, так и в других странах [Безруков В.М. и др., 2000; Сысолятин П.Г., 2015; Байриков И.М. и др., 2017, 2018, 2024; Голавский П.И. и др., 2021; Матчин А.А. и др., 2019, 2022, 2024; Лепилин А.В., 2018; Маркаров А.Э. и др., 2023; Ягмуров М.О. и др., 2025; Perry M. et al., 2014; Park Kyung-pil et al., 2015; Brucoli M. et al., 2020; Feras Alqahtani et al., 2020; Nishimoto R.N. et al., 2021; Bertin E. et al., 2022; Kannari L. et al., 2022; Doving Mats et al., 2022; Singleton Chris et al., 2022; Roccia Fabio et al., 2022, 2023; Mohammadi Hady et al., 2023].

Во-вторых, переломы костей лица чаще диагностируются у лиц трудоспособного возраста, которые нуждаются в оказании неотложной, а иногда и в экстренной медицинской помощи [Чжан Ш. и др., 2017; Шашков В.А. и др., 2021; Пономарева М.А. и др., 2022; Ramisetty S., et al. 2017; Oliver Jake et al., 2017; Feras Alqahtani et al., 2020; Romeo Irene et al., 2022].

В-третьих, повреждения костей лица приводят к временной или стойкой утрате трудоспособности, требуют существенных финансовых затрат на лечение в

специализированных отделениях челюстно-лицевой хирургии и на дальнейшую реабилитацию [Матчин А.А., 1988; Радкевич А.А. и др., 2020].

В-четвертых, несмотря на постоянное совершенствование методов комплексного лечения переломов до настоящего времени сохраняется высокий риск развития достаточно разнообразных инфекционно-воспалительных осложнений: от воспалительных инфильтратов, лимфаденитов, абсцессов, до распространенных гнойно-некротических процессов в околочелюстных и шейных клетчаточных пространствах, включая переднее и заднее средостение [Матчин А.А., 1983; Попов В.Л. и др., 2023]. Нередко диагностируются: посттравматический остеомиелит, замедленная консолидация или неправильное сращение костных отломков, ложный сустав и другие осложнения функционального или эстетического характера [Швырков М.Б. и др., 1999; Ефимов Ю.В., 2004; Долгова И.В., 2013; Мироненко А.Н. и др., 2017; Храмова Н.В. и др., 2020; Абдуллаев Ш.Ю. и др., 2022; Валиева Л.У. и др., 2024; Sukegawa S. et al., 2018; Savo Bou Zein Eddine et al., 2020; Adil Muhammad Asim et al., 2021; Yong Sakong et al., 2021; Ryo Sasaki et al., 2022; Schwartz Adam et al., 2023]. При этом присоединившиеся осложнения определяют непосредственные и отдаленные последствия неогнестрельных переломов нижнечелюстной кости в каждом конкретном клиническом наблюдении: выздоровление, инвалидизация и даже летальный исход.

Всё вышеперечисленное свидетельствует о высокой социальной, медицинской и экономической значимости травматических повреждений челюстно-лицевой области [Левенец А.А. и др., 2013; Крохмаль С.В. и др., 2020; Behnam Bohluli et al., 2019; Visalakshi Devarakonda et al., 2021; Adik Kevin et al., 2023].

В клинической практике при оперативном закреплении отломков нижней челюсти достаточно широко применяются различные системы наkostных пластин из монокристаллического титана или биодegradируемых полимерных материалов [Медведев, Ю.А. и др., 2018; Яременко А.И. и др., 2021; Hong Bae Jeon et al., 2016; Kadircan Kahveci et al., 2022; Paris Liokatis et al., 2022]. Мини-пластины, мини-винты и

другие фиксаторы из титана сочетают хорошие прочностные характеристики и биоинертность. Коррозионная стойкость титана в физиологических средах, небольшой удельный вес, простота в механической обработке позволяют широко использовать данный материал в клинической медицине для изготовления различных металлических конструкций для закрепления сломанных костей лицевого скелета.

Современные методы обработки материалов, в частности, один из наиболее перспективных методов интенсивной пластической деформации (ИПД) – равноканальное угловое прессование по схеме «Конформ» (РКУП-Конформ) позволили за счет наноструктурирования в 1,5 раза увеличить прочностные свойства технически чистого титана [Valiev R.Z., Semenova I.P., Latysh V.V. et al., 2008]. Это демонстрирует его преимущества перед используемыми в настоящий момент сплавами титана, в том числе, позволяет уменьшать размеры медицинских изделий [Serra G. et al., 2013], что чрезвычайно актуально для челюстно-лицевой хирургии с целью уменьшения инвазивности операции.

Однако биомедицинские свойства наноструктурированного титана еще не до конца изучены, так как ранее исследования проводились *ин витро*, а *ин vivo* были направлены на сравнение наноструктурированного материала с исходным крупнозернистым титаном [Nie F.L., Zheng Y.F., Wei S.C. et al., 2012.], а не с титановыми сплавами, реально используемыми в современной медицинской практике. Кроме того, недостаточное внимание уделяется исследованию поверхности готовых изделий и взаимосвязи между качеством их поверхности и процессом остеоинтеграции с реабилитацией пациента после остеосинтеза челюстных костей. В этой связи актуальным является необходимость с точки зрения доказательной медицины обосновать целесообразность использования данного материала в клинической практике. Одним из способов оценки взаимодействия наноструктурированного титана с костными структурами является метод экспериментальной гистологии с применением методик цитологического, иммуногистохимического и ультраструктурного анализа.

Цель исследования

Установить структурно-функциональные закономерности и особенности репаративной регенерации поврежденной нижней челюсти при закреплении отломков на костными титановыми конструкциями из ультрамелкозернистого титана.

Задачи исследования

1. Разработать модель экспериментального перелома нижней челюсти у кролика с последующей фиксацией отломков мини-пластинами и мини-винтами, изготовленными из ультрамелкозернистого титана марки Grade-4, или стандартными конструкциями фирмы ООО «Конмет».
2. Предложить новый вариант мини-пластин из наноструктурированного титана для остеосинтеза нижней челюсти.
3. Провести в динамике сравнительный анализ гистоморфологических изменений и особенностей репаративного остеогенеза в разные фазы раневого процесса в костной и окружающих челюсть мягких тканях после скрепления отломков.
4. Представить морфофункциональное обоснование эффективности закрепления отломков нижней челюсти мини-пластинами и мини-винтами из ультрамелкозернистого титана на основании лучевых, светооптических, ультраструктурных и иммуногистохимических (по показателям экспрессии про- и антиапоптотических генов) методов исследования.
5. Обосновать целесообразность применения в клинике мини-пластин и мини-винтов из наноструктурированного титана при проведении операции остеосинтеза пациентам с переломами костей лицевого скелета.

Научная новизна работы

На основании экспериментально-морфологических исследований впервые разработаны:

- мини-пластина из наноструктурированного титана для остеосинтеза нижней челюсти (патент на полезную модель №175 248 от 06.06.2017);

-новый способ стимуляции репаративного остеогенеза при использовании изделий из наноструктурированного титана у животных (патент на изобретение №2706 033 от 19.11.2018);

-мини-пластина для остеосинтеза нижней челюсти (патент на полезную модель № 214 691 от 10.11.2022).

Впервые на адекватной экспериментальной модели перелома нижней челюсти у кролика проведено комплексное морфофункциональное исследование закономерностей репаративной регенерации костных и мягких тканей при скреплении отломков мини-пластинами и мини-винтами, изготовленными из ультрамелкозернистого титана марки Grade-4 в сравнении с закреплением отломков мини-пластинами и мини-винтами ООО «Конмет».

Впервые представлена иммуноморфологическая характеристика нижнечелюстной кости и окружающих челюсть мягких тканей при использовании оперативного метода закрепления отломков. Выявлены изменения структурно-функциональной организации в пределах клеточных дифференциров на уровне остеобластов, диапазона гисто- и органотипических потенциалов соединительной и костной тканей в процессе консолидации перелома нижнечелюстной кости.

На основе иммуногистохимических методов (оценка экспрессии генов p53, bcl2, caspase3, ki67) и сканирующей электронной микроскопии представлены и применены новые критерии оценки эффективности репаративного остеогенеза после остеосинтеза мини-пластиной и мини-винтами из ультрамелкозернистого титана.

Экспериментально обоснована целесообразность использования молекулярно-генетических и ультраструктурных (сканирующая электронная микроскопия) критериев, позволяющих оценить закономерности репаративного остеогенеза при заживлении костных ран.

На основе изучения гистохимических показателей, оценки соотношения клеточно-волокнутого компонента и тканевых изменений в челюсти и окружающих ее мягких тканях установлено оптимизирующее воздействие на

процесс заживления перелома применение мини-пластин и мини-винтов из ультрамелкозернистого титана.

Результаты работы обосновывают возможность и показывают целесообразность дальнейшего изучения и применения медицинских изделий, изготовленных из ультрамелкозернистого титана, при оперативном лечении пациентов с переломами костей лицевого скелета.

Теоретическая и практическая значимость работы

Данная работа содержит фундаментальные данные по проблеме репаративной регенерации, имеющие прикладное значение. В результате проведенного комплексного экспериментально-морфологического исследования расширены и углублены существующие представления о характере и динамике процесса заживления перелома нижней челюсти при использовании мини-пластин и мини-винтов, изготовленных из ультрамелкозернистого титана марки Grade-4.

Данные о морфофункциональной организации клеточного и волокнистого компонента при травматическом процессе способствуют пониманию механизмов репаративной регенерации, позволяют прогностически оценить изменения в зоне повреждения в зависимости от срока и течения восстановительного периода.

Исследование зоны контакта костной ткани с титановыми конструкциями показало высокий интеграционный потенциал мини-пластин и мини-винтов из ультрамелкозернистого титана. Превалирование процессов остеоиндукции и остеорегенерации при их применении подтверждают целесообразность и преимущества использования данных изделий в челюстно-лицевой хирургии. Применение данных медицинских изделий в клинических условиях может существенно повысить эффективность лечения пациентов с повреждениями костей лицевого скелета.

Методология исследования

Методология *in vivo* была выбрана в качестве оптимальной для исследования остеоинтеграционных свойств медицинских изделий из ультрамелкозернистого титана. При этом использовался комплекс методик, отвечающих поставленным целям и задачам. Полученные результаты анализировались современными

методами статистической обработки в соответствии с принципами доказательной медицины. Одобрено ЛЭК (протокол №77 от 19.02.2025).

Основные положения, выносимые на защиту

1. Установлены морфологические закономерности репаративных процессов в челюсти и окружающих мягких тканях при оперативном лечении переломов с учетом фазности течения раневого процесса и этапов репарации. Выявлены характерные реакции разных клеточных дифференсов на повреждение.
2. Обоснован оригинальный метод скрепления отломков нижней челюсти мини-пластинами и мини-винтами из ультрамелкозернистого титана.
3. Светооптическими и иммуногистохимическими методами доказано оптимизирующее влияние ультрамелкозернистого титана на репаративный остеогенез в зоне перелома.
4. Оценка методом сканирующей электронной микроскопии основных характеристик поверхности мини-пластин и мини-винтов из ультрамелкозернистого титана Grade-4 позволяет оценить влияние шероховатости поверхности на их остеointеграционный потенциал, проследить процессы остеорепаляции и остеинтеграции в динамике.
5. Применение медицинских изделий из УМЗ титана стимулирует репаративный остеогенез при лечении травматических повреждений.

Внедрение результатов исследования

Материалы диссертации используются в учебном процессе кафедр гистологии, цитологии и эмбриологии; стоматологии и челюстно-лицевой хирургии ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава РФ; кафедры гистологии, биологии и патологической анатомии БУ ВО «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия» Минздрава РФ; кафедры гистологии и эмбриологии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава РФ; кафедры гистологии, эмбриологии и цитологии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава РФ.

По результатам проведенного исследования оформлены два патента на полезную модель «Мини-пластина из наноструктурированного титана для остеосинтеза нижней челюсти» (№175248 от 28 ноября 2017 г.) и «Мини-пластина для остеосинтеза нижней челюсти» (№ 214691 от 10 ноября 2022 г.) и патент на изобретение «Способ стимуляции репаративного остеогенеза при использовании изделий из наноструктурированного титана у животных» (№ 2706033 от 13.11.2019 г.) После сертификации данных медицинских изделий мини-пластины могут использоваться в клиниках челюстно-лицевой хирургии страны при лечении пациентов с переломами костей лицевого скелета.

Степень достоверности темы и апробация работы

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на II, III Всероссийских конференциях с международным участием студентов и молодых ученых в рамках «Дней молодежной медицинской науки ОрГМА» (Оренбург, 2014, 2015); на республиканской научно-практической конференции с международным участием «Медицинские материалы и имплантаты с памятью формы в челюстно-лицевой хирургии и стоматологии» (Душанбе, 2015); на II Всероссийской научной конференции студентов и молодых специалистов «Актуальные вопросы современной медицины: взгляд молодого специалиста» (Рязань, 2016); на XXI, XXII Международной конференции челюстно-лицевых хирургов и стоматологов «Новые технологии в стоматологии» (Санкт-Петербург, 2016, 2017); на LXIV Международной конференции «Актуальные проблемы прочности» (Екатеринбург, 2022); на LXI Международной научной конференции молодых учёных «Наука: Вчера, сегодня, завтра» (Актобе, 2022); на Международной научно-практической конференции в рамках международного стоматологического фестиваля «Площадка безопасности стоматологического пациента» (Белгород, 2022); на Всероссийской научно-практической конференции, посвященной 100-летию со дня рождения профессора В.А. Малышева, (Санкт-Петербург, 2022); на XVIII научно-практической конференции молодых ученых и студентов ГОУ ТГМУ им. Абуали ибн Сино с международным участием (Душанбе, 2023); на VI Международном конгрессе стоматологов «Актуальные проблемы стоматологии и челюстно-

лицевой хирургии» (Ташкент, 2023); на региональной научно-практической конференции «Современные технологии в челюстно-лицевой хирургии и стоматологии» (Санкт-Петербург, 2023); на Международном медицинском форуме «Вузовская наука. Инновации» (Москва, 2024); на Всероссийской научной конференции «Гистогенез, реактивность и регенерация тканей» (Санкт-Петербург, 2024); на Всероссийской юбилейной научно-практической конференции «Актуальные вопросы челюстно-лицевой хирургии и стоматологии», посвященной 95-летию со дня основания кафедры челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова (Санкт-Петербург, 2024); на IX Всероссийском съезде анатомов, гистологов и эмбриологов России с международным участием «Фундаментальная и прикладная морфология в XXI веке», посвященном 95-летию з.д.н. РФ И.И. Кагана и 100-летию со дня рождения академика РАМН и РАН, з.д.н. РФ М.Р. Сапина (Оренбург, 2025).

Диссертационная работа апробирована на заседании проблемной комиссии по морфологии человека Оренбургского государственного медицинского университета (протокол № 1 от 04.03.2025).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 35 научных работ, из них 10 работ в рецензируемых журналах, входящих в перечень ВАК, 2 работы входят в международные базы цитирования Web of Science и Scopus, 25 - в прочие издания. Получен патент на изобретение № 2706033 С1 от 13.11.2019 «Способ стимуляции репаративного остеогенеза при использовании изделий из наноструктурированного титана у животных» и два патента на полезную модель №175248 U1 от 28.11.2017 «Мини-пластина из наноструктурированного титана для остеосинтеза нижней челюсти»; №214691 U1 от 10.11.2022 «Мини-пластина для остеосинтеза нижней челюсти».

Личное участие автора

Личное участие автора в проведенном научном исследовании выразилось в определении основной идеи, планировании и проведении всех серий эксперимента, статистической обработке, обобщении и анализе полученных результатов,

публикаций основных результатов в рецензируемых научных журналах, их обсуждения на ведущих российских и международных конференциях. Все экспериментальные результаты, представленные в диссертации, получены при его активном участии. Соавторы публикаций по теме диссертации принимали участие в анализе полученных результатов и подготовке публикаций.

Автор выражает глубокую благодарность д.т.н., профессору Клевцову Г.В. (ТГУ), заслуженному деятелю науки РФ и РБ, д.ф.м.н., профессору Валиеву Р.З. (УУНиТ) за обсуждение, консультации и совместные публикации.

Работа проводилась в рамках выполнения государственного задания № 121032400027-4 «Разработка и исследование медицинских изделий нового поколения из высокопрочных наноструктурированных материалов».

Объём и структура диссертации

Диссертация изложена на 123 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, главы с описанием собственных исследований с тремя подглавами, главы обсуждения их результатов, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Работа содержит 10 таблиц, 35 рисунка (в том числе микрофотографии). Указатель содержит 268 источников, из которых 106 отечественных и 162 иностранных.

ГЛАВА 1. КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РЕПАРАТИВНОГО ОСТЕОГЕНЕЗА ЧЕЛЮСТНЫХ КОСТЕЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Актуальность проблемы совершенствования методов лечения и реабилитация больных с переломами костей лицевого скелета обусловлена не только высокой частотой этой патологии среди трудоспособного населения, но и достаточно высоким удельным весом нередко возникающих серьезных осложнений в виде нагноения гематом или костной раны, околочелюстных абсцессов и флегмон, неправильной консолидации отломков, посттравматического остеомиелита с последующей деформацией лица и челюстей, развитием контрактур и анкилоза височно-нижнечелюстного сустава [Абдуллаев Ш. и др., 2021; Пулатова Ш. К., 2021, Gualtieri M. et al., 2024] .

Среди травматических повреждений костей лицевого скелета несомненно первое место занимают переломы нижней челюсти. Успешное лечение данных повреждений возможно с применением современных хирургических технологий и материалов, которые позволяют восстановить анатомическую целостность челюстных костей, функцию височно-нижнечелюстного сустава и нижней челюсти в целом, сократить сроки временной утраты трудоспособности [Лебедев М. В. и др., 2020].

Аналитическая информация ряда исследователей демонстрирует тот факт, что из общего числа пациентов, получивших травмы челюстно-лицевой области, изолированные повреждения мягких тканей выявлены у 9,9-13,5% пострадавших, переломы костей лицевого скелета – от 86,5 до 88,2% [Кабаков Д.Б., Малышев В.А., 1981, Al Qahtani F.A.M., Bishawi K., Jaber M., 2020]. Среди всех повреждений костей лицевого скелета наиболее часто встречаются переломы нижней челюсти [Матвеев Р.С., 2002; Мадай Д.Ю., 2011; Куценко Р.В., 2012; Мирсаева Ф. З., Ханов Т. В., 2021; Singh R.K., 2011]. По данным литературы удельный вес таких пациентов составляет от 67 до 92% от общего числа лиц с повреждением костей

лицевого черепа, находящихся на лечении в специализированных лечебных учреждениях [Малышев В.А., Кабаков Б.Д., 2005; Фан Г.С., 2007; Лепилин А.В., Ерокина Н.Л., Бахтеева Г.Р., 2014; Воробьёв А.А. и др., 2017; Абдрашитова А.Б., Салеев Р.А., 2019, Ургуналиев Б.К. и др., 2019; Ширко, О. И., 2023, Маркаров А.Э. и др., 2023, Adik Kevin et al., 2023]. В последние годы отмечается не только рост числа пострадавших с переломами нижней челюсти, но и увеличение тяжести травм [Панкратов А.С., 2005; Миронов С.П. и др., 2019; Moreno J.C. et al., 2000; Aramanadka C. et al., 2021; Dicker R.A. et al., 2021; Farzan R. et al., 2021; de Jager E. et al., 2022], при этом основную массу травмированных составляют лица трудоспособного возраста, что приносит большой экономический ущерб [Матчин А.А., 1988, Левенец А.А., 2013; Rivera J. C. et al., 2022]. В связи с этим проблема оказания полноценной и всеобъемлющей специализированной помощи и реабилитация пациентов при переломах нижней челюсти имеет большое социальное значение [Гук В.А. и др., 2011; Мадай Д.Ю., 2011; Соловьев М.М., 2013; Панкратов А.С., 2018; Багненко А.С., 2018; Байриков И.М. и др., 2017, 2018, 2024; Крохмаль С.В. и др., 2020; Шашков В.А. и др., 2021; Константинович М.А., 2024; Мурзаibraимов А.К., 2024; Azevedo A.B. et al., 1998; Wusiman P. et al., 2020; Farzan R. et al., 2021; Sadhu Reddipogu J. et al., 2021; Cha S. et al., 2022; Petronis Z. et al., 2022; Agbara R. et al., 2023; Sharifi F. et al., 2023).

Основными причинами возникновения осложнений при лечении переломов нижней челюсти являются: нарушение целостности слизистой оболочки полости рта с инфицированием щели перелома патогенной микрофлорой, позднее обращение за медицинской помощью, неточная репозиция отломков и/или их неадекватная первичная фиксация, ошибки в тактике лечения зубов, расположенных в щели перелома [Одинаев И.И., 2020].

Несмотря на постоянное совершенствование консервативных (ортопедических) и оперативных методов или использование комбинаций этих двух основных способов специализированного лечения переломов нижней челюсти до настоящего времени сохраняется весьма высокий риск развития разнообразных инфекционно-воспалительных осложнений. Среди них наиболее

часто диагностируются воспалительные инфильтраты, лимфадениты, травматический остеомиелит, локальное или распространенное нагноение мягких тканей, прилежающих к нижней челюсти, в околожелюстных и шейных клетчаточных пространствах, включая переднее и заднее средостение [Матчин А.А., 1983; Ефимов Ю.В., 2004; Долгова И.В., 2013; Храмова Н.В. и др., 2020; Попов В.Л. и др., 2023; Moreno J.C. et al., 2000; Odom E.V. et al., 2016; Tae Hyun Kong et al., 2022]. Возникшие осложнения значительно утяжеляют лечение пострадавших [Радкевич А.А., 2018]. Только успешно выполненное оперативное вмешательство позволяет надежно обеспечить полноценную консолидацию переломов. В настоящее время существует несколько методов остеосинтеза, применяемых в практической челюстно-лицевой хирургии, среди них остеосинтез швом кости проволокой, спицами Киршнера, различные варианты интрамедуллярного синтеза, применение наkostных рамок с винтами, мини-пластинами и мини-шурупами, использование внеочаговых аппаратов и др. [Левенец А.А. и др., 2013; Лепилин А.В. и др., 2013; Самуткина М.Г., 2013; Ефимов Ю.В. и др., 2019; Хасанов, А. И., 2020; Яременко А.И. и др., 2021].

По данным литературы время поступления больных для оказания специализированной помощи нередко растягивается на несколько дней от момента получения травмы [Лепилин А. В., Бахтеева Г. Р., Ноздрачев В. Г., 2013; Лебедев М. В. и др., 2020]. Поэтому выполнение оперативного вмешательства осуществляется при наличии явлений воспаления в зоне повреждения не в лучшие сроки, а время реабилитации больных не всегда удовлетворяет как врача, так и пациента.

Важнейшим принципом успешного лечения травматологических больных является применение современной системы фиксации костных отломков, основанной на единой теории остеосинтеза, разработанной группой из 15 швейцарских хирургов под руководством Maurice Miller и образовавших Ассоциацию остеосинтеза и Ассоциацию по изучению внутренней фиксации (AO/ASIF International). Выполненные ими экспериментальные исследования по использованию жесткой внутренней фиксации конечностей позволили

сформулировать четыре основных принципа быстрого восстановления формы и функции поврежденного органа: анатомическая репозиция костных отломков; функционально стабильная фиксация; сохранение кровоснабжения путем использования атравматических методик; ранняя, активная и безболезненная иммобилизация [Spiessl B., 1973; Prein J., 1987; Iizuka T. et al., 1992; Yaremchuk M.J. et al., 1995; Peter D. Costantino et Mattheew Wolpoe, 2007]. Опубликованные в последующем исследования способствовали тому, что жесткая внутренняя фиксация стала широко применяемым методом лечения травм конечностей. Однако адаптация этих принципов к черепно-челюстно-лицевым травмам проходила достаточно сложно. Только спустя годы, в 1968 году Hans Luhr успешно применил данные принципы при лечении переломов нижней челюсти. Он же первым предложил применять пластины для фиксации черепно-лицевого скелета, используя для закрепления отломков нижней челюсти адаптированные из ортопедической хирургии компрессирующие пластины [Luhr H.G., 1968].

В многочисленных экспериментальных и клинических исследованиях различные системы остеосинтеза костных сегментов с использованием нержавеющей стали, монокристаллического титана или биополимерных материалов получили достаточно широкое распространение [Байриков И.М., Лепилин А.В., 2018; Носов Е.В., 2025; Eppley B.L. et al., 1994, 1997; Bell R.B. et al., 2006; Agarwal S. et al., 2016; Barzi Gareb et al., 2020, 2021, 2022; Kadircan Kahveci et al., 2022; Paris Liokatis et al., 2022; Shao X. et al., 2022; Rout P.K. et al., 2025].

При этом металлоостеосинтез титановыми конструкциями стал золотым стандартом лечения повреждений черепно-челюстно-лицевой области. Метод обеспечивает адекватную стабильность кости при использовании клинически приемлемых размеров мини-пластин и винтов для закрепления отломков [Горбачев Ф.А. и др., 2021; Яременко А.И. и др., 2021; Champy M. et al., 1975-1977; Buijs G.J. et al., 2006; Haerle F. et al., 2009]. Непосредственные и отдаленные результаты лечения подтверждают эффективность его применения в различных клинических ситуациях в течение последних двух десятилетий.

По данным литературы можно выделить несколько основных способов оптимизации репаративного остеогенеза при переломах челюстных костей в травматологии и ортопедии:

- применение покрытий титановых изделий с заданными физическими свойствами, в том числе наноструктурирование поверхности (шероховатость, форма резьбы фиксаторов и имплантатов), индивидуализация формы с применением аддитивных технологий [Решетов И. В., Гапонов М. Е., Святославов Д. С., Богословский С. Г., 2018; Farré-Guasch E., Wolff J., Helder M.N. et al., 2015; Silva R.C.S., Agrelli A., Andrade A.N. et al., 2022]. Также распространено применение биоактивных покрытий [Mihalchenko D. V. et al., 2016; Iqbal A., Arshad K., Abbasi M.S. et al., 2021; Lee U.L., Yun S., Lee H. et al., 2022];

- улучшение условий для остеоинтеграции при наличии костных дефектов (использование остеотропных биоактивных материалов) [Садыков, Р. И., 2020; Сирак С. В., Андреев А. А., Рубникович С. П., 2020; Bozo I.Y., Yasinovsky M. I., Presnyakov E. V. et al., 2021];

- применение локальных факторов для стимуляции репаративного остеогенеза [Садыков, Р. И., 2020; Yarygin N.V., Parshikov M.V., Prosvirin A.A., et al., 2020), а также физиотерапевтических методов [Al Hadi H., Smerdon G.R., Fox S.W., 2015; Iryanov Y.M., Kiryanov N.A., 2015].

Для изготовления изделий для челюстно-лицевой хирургии в большинстве случаев применяют титан и титановые сплавы из-за сочетания их механической прочности, коррозионной стойкости и биосовместимости [Lim H.K., Choi Y.J., Choi W.C. et al., 2022]. Технически чистый титан является предпочтительным материалом из-за его хорошей совместимости с тканями человека, хотя его низкая механическая прочность, особенно при циклических нагрузках, недостаточная твердость и низкая износостойкость могут привести к дезинтеграции медицинских изделий [Klevtsov G.V., Valiev R.Z., Rezyarova L.R. et al., 2022].

Большинство различных на костных и внутрикостных фиксаторов для лечения переломов нижней челюсти изготавливается из титановых сплавов. Преимущественно используется титановый сплав ВТ6 (Ti6Al4V), который

содержит 6% алюминия и 4% ванадия. Примеси данных металлов не должны влиять на биологическую и механическую совместимости их с окружающими тканями, но улучшают стойкость к действующим нагрузкам, что позволяет повысить прочностные характеристики используемых изделий [Kroese-Deutman H.C. et al., 2005].

Сплав титана Ti6Al4V считается относительно инертным, но в процессе эксплуатации легирующие компоненты из металлоконструкций, изготовленных из данного сплава, способны проникать в окружающую ткань [Коллеров М.Ю. и др., 2015; Багаев С. и др., 2016; William J. Cundy et al., 2015].

Так, Idil Bozkus и др. (2011) опубликовали данные об обнаружении алюминия (Al), титана (Ti) и ванадия (V) в волосах и ногтях пациентов, обследованных в среднем через 3,5 месяца после перенесенной ортогнатической операции. Авторы сообщают, что концентрации Al, Ti и V в волосах пациентов исследуемой группы были значительно выше, чем в контрольной группе ($P < 0,001$). Концентрации Ti и V в ногтях исследуемой группы также были значительно выше, чем в контроле ($P < 0,001$ и $P < 0,01$ соответственно). Концентрация Al в ногтях была одинаковой в обеих группах ($P > 0,05$).

Rodriguez A. и др. (2010) считают, что выход ионов металлов из имплантата происходит из-за диффузного разрушения тонкой оксидной пленки, которая имеется на поверхности имплантата.

Негативные последствия, вызванные контактом и взаимодействием тканей с металлическим имплантатом, известны в литературе под названием металлоз.

Металлоз – это заболевание, связанное с отложением и накоплением металлических микрочастиц в мягких тканях организма. Обычно металлоз возникает, когда металлические компоненты медицинских имплантатов, в частности эндопротезов суставов, истираются друг о друга [Сампиев М.Т. и др., 2015]. Металлоз может наблюдаться у некоторых пациентов чувствительных к материалу имплантатов или по неизвестным причинам даже при отсутствии установленного протеза. Металлоз наблюдался примерно у 5% пациентов с металлическими имплантатами суставов за последние 40 лет. Женщины могут

подвергаться несколько более высокому риску, чем мужчины. Заболевание может поражать тазобедренный и коленный суставы, плечо, запястье, локтевые суставы или позвоночник. Описано аналогичное состояние, когда происходит деградация титановых дентальных имплантатов, приводящая к периимплантиту, опосредованному частицами титана. Частицы титана в околоимплантных тканях образуются не в результате функционального истирания, а, как полагают, в результате неправильного режима или подбора средств индивидуальной гигиены [Georgios A. Kotsakis et al., 2021] или из-за сложных электрохимических взаимодействий, вызываемых микрофлорой биоплёнки на конструкциях.

В.А. Самарцев и др. (2018) при обследовании 1325 больных с развившимся посттравматическим остеомиелитом верхних и нижних конечностей после металлоостеосинтеза у 227 (17,2%) человек отметили явления металлоза. У 34 пациентов при исследованиях с помощью компьютерной и магнитно-резонансной томографии отмечены вкрапления металла в кость. Всем этим пациентам были удалены металлоконструкции.

В настоящее время в практике челюстно-лицевой хирургии для фиксации отломков при переломах нижней челюсти наиболее часто используются консервативные ортопедические методы, а также различные варианты металлоостеосинтеза, в том числе с использованием титановых мини-пластин [Левенец А.А. и др., 2013; Лепилин А.В. и др., 2013; Самуткина М.Г., 2013; Ефимов Ю.В. и др., 2019; Яременко А.И. и др., 2021]. Нередко применяют комбинацию этих двух основных видов специализированного лечения. Различные модификации назубных фиксирующих конструкций не всегда приносят желаемый результат, так как они имеют один общий недостаток, а именно: шина с ее элементами, а также лигатуры и межчелюстное резиновое вытяжение являются ретенционными пунктами, где постоянно задерживается пища. Сложность в соблюдении гигиены данных конструкций и зубов приводит к разложению пищевых остатков, что вызывает воспалительные явления со стороны тканей пародонта и слизистой оболочки полости рта. В последующем создаются условия для развития посттравматических воспалительных осложнений, в том числе травматического

остеомиелита, что удлиняет сроки временной нетрудоспособности. Кроме того, шины не всегда обеспечивают анатомическую репозицию и стабильность на весь период консолидации. Данный метод не применим для пациентов пожилого и старческого возраста с неполной вторичной адентией и заболеваниями пародонта, у которых закрепить отломки челюсти назубными гнутыми проволочными шинами достаточно сложно [Эшматов, А. А., 2020; Токбергенова А. Т. и др., 2023].

Во всем мире ежегодно увеличивается количество челюстно-лицевых операций по поводу заболеваний и травм костей лицевого скелета, требующих закрепления отломков медицинскими изделиями, созданными из искусственных материалов, в том числе из титана [de Oliveria J.C.S., Moura Lb., de Menezes J.D.S., et al., 2017; Froes F.G., Quan M., 2018; Roccia F., Sobrero F., Raveggi E., et al., 2023]. Использование различных металлических конструкций считается стандартной практикой, а поиск новых материалов и усовершенствование медицинских технологий для обеспечения комфорта и надежности хирургических процедур является одной из наиболее важных задач, с которой ежедневно сталкивается современная практическая медицина [Menikheim S.D., Lavik E. B., 2020].

В настоящее время для изготовления изделий для челюстно-лицевой хирургии в большинстве случаев применяют титан и титановые сплавы из-за сочетания их механической прочности, коррозионной стойкости и биосовместимости [Elias C.N., Lima Jh.C., Valiev R.Z., Meyers M.A., 2008]. Технически чистый титан является предпочтительным материалом из-за его хорошей способности к интеграции с костной тканью, хотя обладает низкой механической прочностью, особенно при циклических нагрузках. Недостаточная твердость и низкая износостойкость могут привести к перелому имплантата с последующим отторжением [Brunette D.M., Tengvall P., Textor M., Thomsen P., 2001].

Однако на данный момент биомедицинские свойства наноструктурированного титана были еще не до конца изучены, т.к. ранее преимущественно исследования проводились на образцах материала с помощью клеточных культур, а эксперименты на животных были направлены на сравнение

наноструктурированного материала с исходным крупнозернистым титаном [Valiev R.Z., Prokofiev E.A., Kazarinov N.A. et al., 2020], а не с титановыми сплавами. Кроме того, недостаточное внимание ранее уделялось исследованию поверхности готовых изделий и взаимосвязи между качеством поверхности готовых изделий и процессом остеointеграции и реабилитации пациента.

Понятие «остеointеграции» применялось чаще всего к дентальной имплантации, где применяются титан и его сплавы с различными характеристиками поверхностей [Гайфуллин Н. М., Карягина А. С., Громов А. В., 2016; Иванов П. В., Макарова Н. И., Булкина Н. В., Зюлькина Л. А., 2018], остеointеграция титановых конструкций в аспекте дополнительного оптимизирующего фактора консолидации отломков при лечении переломов нижней челюсти ранее не рассматривалась, или рассматривалась при накостном остеосинтезе костей конечностей животных [Попков, А. В., 2016].

Восстановление поврежденной ткани, как правило, приводит к образованию ткани, которая отличается по морфологии или функциям от исходной. Этот тип заживления называют репарацией. Регенерация тканей — термин, используемый для описания заживления, которое приводит к полному восстановлению морфологии и функций органа или его части. Заживление костной ткани может включать как регенерацию, так и репарацию, в зависимости от характера травмирующего фактора.

Сразу же после повреждения кости, инициируется сложный и многоэтапный процесс, который способствует репарации. Тканевая и клеточная пролиферация предопределяются на разных стадиях разрушения факторами роста, воспалительными цитокинами и сигнальными молекулами. Несмотря на непрерывность процесса, репарацию кости можно условно разделить на три фазы: воспаление, репарацию и ремоделирование [Hadjidakis D.J., Androulakis I.I., 2006].

Фаза воспаления начинается сразу после повреждения ткани и длится около 2 недель [Fazzalari N.L., 2011], начальным этапом в процессе репарации является формирование кровяного сгустка. Затем выделение цитокинов из поврежденных клеток привлекает воспалительные клетки в эту область, макрофаги осуществляют

фагоцитоз поврежденных тканей и клеток. Остеокласты начинают процесс резорбции поврежденной кости для переработки минеральных компонентов. Кроме того, в эту же область привлекаются клетки из миелоидных и мезенхимальных клеточных популяций, которые начинают дифференцироваться в остеобласты и хондробласты. В это время соотношение RANKL (Receptor Activator of NF- κ B-лиганд рецептора-активатора ядерного транскрипционного фактора) и остеопротегерина (OPG — от англ. OsteoProteGerin) уменьшается.

Репаративная фаза характеризуется образованием мягкой мозоли, в которой начинают формироваться матрикс новообразованной кости и хрящевой каркас. Остеобласты и хондробласты синтезируют нити белка для создания этой мозоли, которая со временем минерализуется с образованием твердой мозоли. Последняя состоит из незрелой костной ткани. Инициирование формирования хрящевой и периостальной костной ткани, прежде всего, опосредовано предварительной регуляцией интерлейкином-6 (IL-6), OPG, сосудистым эндотелиальным фактором роста и BMP (Bone Morphogenetic Proteins – костные морфогенетические белки [Fazzalari N.L., 2011]). Процесс перестройки мягкой мозоли в твердую костную происходит в течение 6-12 недель с момента травмы кости.

Далее на заключительной стадии репарации – фаза ремоделирования, костный матрикс и незрелая хрящевая ткань перестраиваются в зрелую кость. Костная ткань в конечном счете перестраивается в зрелую пластинчатую кость через процессы нормального обновления костной ткани, опосредованного взаимодействием остеобластов и остеокластов. Достаточное поступление витамина D и кальция имеют решающее значение для правильного и быстрого восстановления костей, и их концентрация может определять скорость репарации. Время стадии ремоделирования варьирует в зависимости от индивидуального метаболизма костной ткани, но обычно необходим месяц с момента получения травмы [Араудхо М., Башурский Д.Д., Баур Г.Р. и др., 2021].

Со временем кости повреждаются от механического напряжения, перегрузки и других травмирующих факторов, что приводит к образованию микротрещин и других дефектов в архитектуре кости. Для того чтобы предотвратить значительную

травму в виде переломов, в кости происходят постоянные процессы ремоделирования и регенерации или самовосстановления. Скорость обновления индивидуальна у разных костей, хотя средний показатель обновления составляет 10% [Cauley Mc. L.K., Nohutcu R.M., 2002].

Регенерация костной ткани включает образование мозоли костной ткани и резорбции костных балок [Sims N.A., Gooi J.H., 2008]. Во время этого процесса сначала происходит остеокластическая резорбция кости в течение 3-4 недель, параллельно поступают клеточные сигналы для миграции остеобластов в эту область. Затем остеобласты образуют кость в течение 3-4 месяцев, с периодом покоя между резорбцией и образованием кости, называемым фазой реверсии. Для губчатой кости характерна более высокая интенсивность метаболизма костной ткани, чем для кортикальной [Cauley Mc.L.K., Nohutcu R.M., 2002]. При заживлении альвеолярной кости у грызунов этот процесс проходит более быстрыми темпами, что позволяет оценить клеточные и молекулярные процессы, происходящие во время созревания регенерируемой кости [Lin Z. et al., 2011].

В следствие изменения процессов обновления кости в ходе физиологических или патологических процессов, скелетный гомеостаз нарушается, что приводит к увеличению или уменьшению минеральной плотности костной ткани (МПКТ), либо костному некрозу и часто сопровождается уменьшением механической прочности кости. Костный гомеостаз могут изменить различные факторы, включающие онкологические заболевания, наступление менопаузы, приём лекарственных средств, генетические особенности, дефицит питательных веществ и перенесённые инфекции. Некоторые из этиологических факторов, например, дефицит витамина D, поддаются коррекции, в то время как при других, таких как генетические мутации, как правило, лечение только симптоматическое. Изменения гомеостаза кости вызывают широкий спектр симптомов, в том числе увеличение частоты переломов, боли в костях, а также деформации скелета, которые приводят к высоким показателям заболеваемости, а в некоторых случаях и к смертности [Араудхо М., Башурский Д. Д., Баур Г. Р. и др., 2021].

Далее мы подробно разберём механизмы интеграции титановых конструкций в костную ткань, а также проблемы исследования этого вопроса, которые определяются несовершенством методов исследования в вопросах интеграции и остеоинтеграции. Они связаны с двумя основными моментами.

1. Механизмы остеоинтеграции имплантационных материалов исторически исследовали главным образом материаловеды [Лысенко Л.Н., 2001]. Всем известен огромный вклад шведской школы материаловедов, к которой относятся Per-Ingvar Branemark и Tomas Albrektsson, открывших понятие остеоинтеграции [Albrektsson T. et al., 1983; Albrektsson T., Hansson C., Sennerby L., 1994; Zou L., Zhang D. et al., 1997; Branemark P.-I., Tolman D.E., 1998]. Профессор John E. Davies выдвинул гипотезу объясняющую механизмы интеграции [De Lange G., De Putter C., 1993; Davies J., 1998; Davies J., 2003]. Профессор Clark M. Stanford исследовал механизмы ремоделирования костной ткани вокруг имплантатов [Steflik D., Corpe R., Lake F. et al., 1998; Stanford, C. M., Brand, R. I., 1999]. Именно эти исследования определили современное состояние понятия остеоинтеграции.
2. Техническая сложность исследования зоны имплантат – костная ткань [Osborn J. F., Newesley H., 1980; Lion J. et al., 1993]. Даже при использовании современных методик и технологий не удаётся избежать артефактов в исследованных образцах, что связано с разностью материалов в зоне контакта, сложностью их препарирования.

Приходится констатировать, что исключительное право разработки концепции механизмов развития интеграционных процессов зоны имплантат - костная ткань исторически принадлежала материаловедом при весьма скромном участии представителей медико-биологических и медицинских дисциплин. В связи с этим некоторые аспекты проблемы интерпретировались без должного учета и знания ряда основополагающих закономерностей, разработанных в пограничных областях биологии и теоретической медицины, а также богатого опыта клинических наблюдений имплантологов и костно-пластических хирургов [Linder L., Albrektsson T. et al., 1983; Weiss Ch., 1986; Urist M. R., Nilsson A. et al., 1987; Weiss Ch., 1990; Stanford C. M., Keller J. C., 1991; Zarb G., Albrektsson T., 1991;

Unkow L., Giauque F., 1993; Steflík D., Sisk A., Parr G. et al., 1994; Watzek G., 1996; Steflík D., Lake F. et al., 1997; Takeshita F., Ayukawa Y. et al., 1997; Szmukter-Moncter S., Salama H. et al., 1998; Weiler A. et al., 2000].

С точки зрения интересов челюстно-лицевой хирургии наше внимание следует уделить прежде всего остеоинтеграции, и в частности процессам образования костной ткани вокруг фиксирующих винтов и в зоне контакта поверхности кости с титановой конструкцией, на них, естественно, и остановимся ниже.

Образование костной ткани на поверхности фиксирующего винта складывается из двух типов костеобразования: остеогенеза контактного и дистантного [Piattelli A., Trisi R. et al., 1993]. Первый происходит непосредственно на поверхности имплантата/ имплантационного материала, второй осуществляется со стороны материнской кости (костной стенки имплантационного ложа). При этом оба этих типа остеогенеза в той или иной степени участвуют в остеоинтеграции конструкции [Davies J., 2003].

Процессы остеоинтеграции внутрикостных титановых элементов, как правило, осуществляются в ограниченном пространстве зоны, которое хирург стремится свести к технически возможному минимуму с целью надёжной первичной фиксации. Однако следует помнить, что в результате обязательно развивающейся резорбции костного края расстояние между винтом и костью со временем увеличивается, но достаточно медленно, чтобы уже в первые сутки и далее было возможным участие в процессах интеграции коротко дистантных факторов (в том числе факторов роста) [Cutright D.E., Perez B., Beasley J. et al., 1974; Cook S., Kay J., Thomas K., 1987; Edward S. Cohen., 1994]. А также была возможной организация достаточно плотной и гомогенно насыщенной субстанциональной среды ложа (фибрин, другие белковые субстраты, клеточные элементы) [Steflík D., Sisk A., Parr G. et al., 1993; Eppley B.I. et al., 1997].

Репаративный остеогенез после механического повреждения, который смог вызвать перелом кости, протекает на основе реализации закономерных процессов, характерных для физиологической регенерации костной ткани [Русаков А.В., 1959;

Виноградова Т.П., Лаврищева Г.И., 1974; Данилов Р.К. с др., 2008; Гололобов В.Г., 2010]. Далее мы разберём репаративный процесс, происходящий в линии перелома.

Поскольку для костной ткани характерен медленный рост (expanding cell population), вопрос об источниках восстановления костной ткани является весьма актуальным. Так как дифференцированные остеобласты утрачивают способность к делению, то источником для формирования регенерата в случае повреждения костной ткани являются малодифференцированные клетки-предшественники, у которых функция деления еще не блокирована. К ним относятся мезенхимальные стромальные стволовые клетки (МССК), локализованные в строме костного мозга и жировой ткани, остеогенные клетки, находящиеся в составе внутреннего слоя надкостницы, каналах остеонов, индуцибельные к остеогенной дифференцировке перициты. Перечисленные клетки в совокупности рассматриваются как рассредоточенный камбий [Данилов Р.К. с др., 2008; Гололобов В.Г., 2010].

Динамика остеорепарации претерпевает те же последовательные фазы, которые характерны и для регенерационного гистогенеза в других тканях. Она включает в себя повреждение, гибель клеток и тканей в результате непосредственного воздействия механического фактора, отсроченную гибель из-за локального нарушения кровоснабжения (фаза ранних посттравматических изменений). После гибели части ткани и/или органа на местном и системном уровнях включаются процессы воспаления, которые посредством деятельности клеток эффекторов — нейтрофильных гранулоцитов и макрофагов, тканеспецифичной формы макрофагов — остеокластов приводят к элиминации некротических тканей и цитокиновой индукции собственно репаративного процесса — пролиферации и дифференцировки клеток камбиального резерва поврежденной ткани (фаза регенерации). Образование регенерата, как правило, несет признаки нетканеспецифичного восстановления структуры тканей или органа, в случае костной ткани в большинстве случаев процесс протекает по механизму полного воссоздания структур кости. Однако образующийся регенерат еще требует структурных перестроек для максимального соответствия биомеханическим и другим условиям функционирования органа (фаза

функциональной адаптации, или ремоделирования). Внутри этих фаз ряд авторов выделяют подфазы, которые характеризуют лишь частные процессы, изученные в тех или иных тканях и органах.

Консолидация перелома нижней челюсти может происходить двумя путями — первичным и вторичным. Первичное костное сращение возможно при плотном сопоставлении отломков при расстоянии между ними 0,1-1,0 мм. При этом остеогенные клетки пролиферируют и дифференцируются в остеобласты, а последние образуют в конечном итоге пластинчатую костную ткань. Именно к этому стремятся челюстно-лицевые хирурги, выполняя репозицию и надежную первичную фиксацию отломков. При любом переломе участки кости, прилегающие к линии перелома, неизбежно гибнут вследствие гипоксии из-за нарушенного кровоснабжения. Чем меньше выражена зона такого посттравматического некроза, тем лучше прогноз для первичного сращения перелома. В случае наличия диастаза (расстояние более 1 мм) между отломками или многооскольчатых переломов консолидация происходит путем вторичного сращения с образованием массивного костного регенерата (костной мозоли). В этом случае последовательная смена закономерных фаз раневого процесса проявляется наиболее отчетливо.

Фаза ранних посттравматических изменений. В момент перелома наблюдаются прямые и не прямые повреждения тканей. Повреждаются кровеносные сосуды, пересекающие линию перелома. Чем больше выражено смещение отломков, тем больше кровеносных сосудов повреждается, следовательно, больше крови изливается в линию перелома, формируя гематому. На некотором расстоянии по обе стороны от линии перелома нарушенное кровообращение приводит к гибели остеоцитов в составе остеонов, среди окружающих и вставочных пластинок, о чем свидетельствуют пустые остеоцитарные лакуны, которые на границе с живой костью можно обнаружить уже через 2 сут.

Фаза регенерации. В пролиферирующих клетках периоста через 12 ч после перелома регистрируются признаки экспрессии гена костного морфогенетического белка. С третьих суток эти признаки определяются в них на

протяжении и в стромальных элементах костного мозга, прилежащих к области перелома. Уже к концу вторых суток клетки рассредоточенного камбия костной ткани начинают пролиферировать. В результате активного размножения камбиальных клеток периоста значительно утолщается её внутренний слой, постепенно формируется периостальная часть костного регенерата. К седьмым суткам вокруг перелома образуется отчетливая манжетка вокруг области перелома. Биологический смысл ее формирования заключается в том, чтобы стабилизировать перелом. Клиницистам хорошо известно, что при неудовлетворительной иммобилизации формируются гипертрофические регенераты (костная мозоль).

В костном регенерате выделяют: периостальную часть, являющуюся результатом деятельности клеток надкостницы; эндостальную часть, стабилизирующую перелом со стороны костномозговой полости; интермедиарную часть, формирующуюся непосредственно в зоне между отломками. Камбиальные клетки пролиферируют, дифференцируются в остеобласты, последние продуцируют волокнистый и аморфный компоненты межклеточного вещества, которое подвергается минерализации, формируя основу ретикулофиброзной костной ткани в периостальной, эндостальной и интермедиарной зонах регенерации перелома.

Посттравматический остеогенез всегда сопровождается ростом кровеносных сосудов, которые обеспечивают не только метаболические процессы в зонах регенерации костной ткани, но и являются путём миграции малодифференцированных периваскулярных клеток. Анализ клеточно-дифференционной организации регенерационного гистогенеза позволяет считать, что периваскулоциты, обладающие высокими пролиферативными возможностями, реализуют свои цитогенетические потенции путем дивергентной дифференцировки, являются источником развития остеобластического, фибробластического и хондробластического клеточных дифферонов. Взаимодействующие в процессе регенерации клеточные диффероны формируют в составе регенерата костную, волокнистую соединительную и гиалиновую хрящевую ткани. Разнообразие тканей и органов структур в составе трубчатой

кости обуславливают сложность и динамику гистологического состава посттравматического регенерата в процессе заживления перелома. После альтеративных и деструктивных изменений клеток и тканей в области перелома, в результате макрофагальной реакции, межклеточных внутридифферонных и междифферонных взаимодействий ведущими процессами регенерационного гистогенеза являются пролиферация и цитодифференциация.

Процесс ангиогенеза может отставать от темпов роста сложного тканевого регенерата. В условиях недостаточной оксигенации посттравматический гистогенез сопровождается формированием участков относительно брэдитрофной ткани — гиалиновой хрящевой, представленной элементами хондробластического дифферона.

Процессы минерализации органической основы костного регенерата инициируются матриксными везикулами, которые, отшнуровавшись от плазмолеммы остеобластов, выявляются в остеоиде. Они богаты фосфатом кальция и щелочной фосфатазой, содержат липопротеины и фосфолипиды. Эти вещества, а также некоторые неколлагеновые белки (например, остеонектин и остеопонтин) оказывают контролирующее влияние на отложение кристаллов гидроксиапатита и связывание их с коллагеновыми волокнами регенерата.

Остеобласты, продуцируя межклеточное вещество, могут быть соединены простыми неспециализированными межклеточными контактами. Ультрацитохимически показано, что плазматическая мембрана остеобласта подразделяется на три домена: остеοидный, прилежащий к остеοиду; латеральный, контактирующий с соседним остеοбластом; сосудистый, обращенный к клеткам-предшественникам и капиллярам. Активность различных ферментов, секреция коллагена, концентрация ионов кальция обеспечиваются различными доменами клеточной мембраны остеобласта, что свидетельствует о морфофункциональной полярности этих клеток. По мере накопления остеοида и последующей его минерализации остеобласты постепенно окружаются межклеточным веществом, при этом сохраняя с помощью отростков связи между собой и с другими элементами остеοбластического дифферона. Остеοциты в процессе

дифференцировки и установления межклеточных контактов типа простых неспециализированных и щелевых обеспечивают интегрирующие взаимодействия в составе вновь образованной ретикулофиброзной костной ткани, способствуют транспорту ионов, питательных веществ, метаболитов и др.

По мере роста сосудов внутри регенерата улучшается кровоснабжение его глубоких частей. Перекладины костной ткани приближаются к участкам хряща, способствуя его обызвествлению и апоптозу. Гиалиновая хрящевая ткань замещается вновь образованной костной тканью. Происходит так называемый регенерационный эндохондральный остеогистогенез. Постепенно объем хрящевой ткани уменьшается. Вся периостальная часть костного регенерата перестраивается в ретикулофиброзную костную ткань.

Камбиальные клетки эндоста также пролиферируют и дифференцируются, но выраженность этого процесса в костномозговом канале несколько меньше. Постепенно два отломка оказываются прочно связанными балками новой костной ткани. Существенно прирастает костный регенерат и со стороны отломков. Из остеогенных и периваскулярных клеток разрушенных остеонов дифференцируются остеобласты, которые активно формируют трабекулы ретикулофиброзной костной ткани.

В любой ране, а перелом в этом смысле не является исключением, происходит гистогенез реактивно измененной соединительной ткани, которая становится основой для образования надтканевой временной структуры — «грануляционной ткани». В костной ране репаративный процесс с ее участием протекает по механизму реституции. Вместе с тем ультраструктурный анализ дифференциации элементов фибробластического дифферона позволяет раскрыть процесс формирования реактивно измененной рыхлой соединительной ткани, ее дальнейшее созревание в составе регенерата и апоптоза части ее элементов.

Потомки стволовой кроветворной клетки являются источниками образования макрофагальных элементов в том числе остеокластического клеточного дифферона. В процессе регенерации костной ткани существует тесная связь между ее образованием остеобластами и резорбцией остеокластами, баланс

деятельности этих элементов при ремоделировании ретикулофиброзной костной ткани в пластинчатую. Сочетанное функционирование клеток различного происхождения в составе костного регенерата, образовавшегося после механического перелома, допустимо рассматривать с позиции функционирования базисной многоклеточной единицы, которые являются регенерационными гистионами.

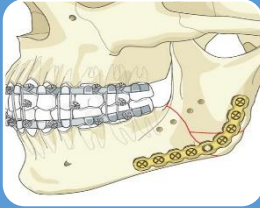
Необходимо уточнить, что взаимные трансформации клеток остеобластического, хондробластического и фибробластического дифферендов и метаплазия костной, хрящевой и соединительной тканей при посттравматическом остеогистогенезе не наблюдались.

Фаза функциональной адаптации. Для окончания костного сращения необходимо, чтобы в поврежденном участке кости была восстановлена органоспецифическая структура. Процесс ремоделирования костного регенерата может продолжаться до года и более. В ходе этого процесса уменьшается выраженность периостального роста регенерата, губчатая кость замещается на компактную, восстанавливаются сообщения остеонов проксимального и дистального отломков, эндостальная часть регенерата резорбируется и восстанавливается первоначальный объем костномозгового канала.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ



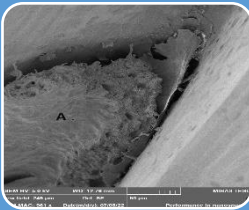
- Цель исследования: экспериментально-гистологическое обоснование целесообразности использования изделий из наноструктурированного титана для остеосинтеза нижней челюсти на основе закономерностей репаративного остеогенеза.

Экспериментально-морфологическое исследование на 65 кроликах

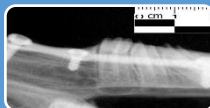


- 25 кроликов: перелом нижней челюсти закреплён мини-пластиной и мини-винтами ООО "Конмет"
- 25 кроликов: перелом нижней челюсти закреплён мини-пластиной и мини-винтами из наноструктурированного титана
- Контрольная группа (15 кроликов) с созданием перелома без закрепления отломков

Методы исследования



- светооптические методы
- иммуногистохимические методы
- рентгенологические методы: Rvg, КЛКТ
- СЭМ, ЛЭМ, РЭМ



Оценка данных экспериментально-морфологического исследования



Выводы



Практические рекомендации

Для достижения цели и решения поставленных задач работа выполнена на 65 половозрелых кроликах самцах породы Шиншилла массой 2-3 кг в соответствии с таблицей 1. Содержание, кормление, уход за животными и выведение их из эксперимента проводились с соблюдением правил обращения с лабораторными животными, установленными Директивой Европейского парламента и Совета Европейского Союза 2010/63/ЕС от 22 сентября 2010 г о защите животных, используемых в научных целях, а также Федеральным законом от 27 декабря 2018 г №498-ФЗ «Об ответственном обращении с животными и о внесении изменений в отдельные законодательные акты РФ» (ред. от 27.12.2019).

Таблица 1 - Объём и структура исследования

Характер экспериментальных воздействий	Сроки наблюдений				
	7 сут	14 сут	21 сут	28 сут	40 сут
	Количество животных				
Контрольная группа	3	3	3	3	3
Серия 1. Создание экспериментального перелома с фиксацией отломков мини-пластиной и мини-винтами из наноструктурированного ультрамелкозернистого титана (РКУП-Конформ)	5	5	5	5	5
Серия 2. Создание экспериментального перелома с фиксацией отломков мини-пластиной и мини-винтами ООО «Конмет»	5	5	5	5	5
Итого:	13	13	13	13	13

В данном разделе диссертации приведены краткие сведения о морфологии челюстно-лицевой области использованного экспериментального животного.

Кролик – представитель семейства зайцевых. Одомашнен на территории современной Франции и Испании более 2000 лет назад. В настоящее время его разводят в сельскохозяйственных целях во многих странах из-за вкусного

диетического мяса и качественного меха. Используются как лабораторные животные, а также зарекомендовали себя как дружелюбные домашние питомцы. Существует много пород кроликов различных направлений от декоративных до мясных и пушных.

Кролик – травоядное животное, питающееся довольно грубой пищей. В связи с этим наблюдаются особенности в строении зубочелюстного аппарата.

У кролика на нижней челюсти 10 коренных зубов и 2 резца, отделённых диастемой (беззубым пространством). На окклюзионной поверхности зубов лунчатый рельеф, способствующий лучшему пережевыванию пищи. Резцы крупные, прямоугольной формы, вестибулярная поверхность покрыта более толстым слоем эмали, чем оральная, что обеспечивает самозатачиваемость зубов. Коренные зубы очень глубоко расположены в альвеолах, соотношение поверхностной части зуба к внутрикостной 1:2.

Нижнюю челюсть можно разделить на 3 части: более узкая – резцовая часть, несколько более широкая – коренная и крупная ветвь. Плоскость окклюзионной поверхности коренных зубов находятся незначительно выше уровня резцового края. При этом наблюдается резкий переход от диастемы к коренным зубам. Кости нижней челюсти на уровне резцовой части сближены друг к другу, а при переходе к коренной части расходятся под углом в 42-43 градуса. Сосудистая вырезка слабо выражена. Имеется множество мелких резцовых и сосудистых отверстий, а также 2-3 более крупных подбородочных. Сосудистая сеть обеспечивает улучшение кровоснабжения постоянно растущих резцов, что связано с большой механической нагрузкой на них. Строение нижней челюсти кролика представлено на рисунке 1.



Рисунок 1 - Внешний вид экстирпированной нижней челюсти кролика. А – резцовая часть; Б – коренная часть; В - ветвь челюсти; Г – мышечный отросток; Д – суставной отросток

Мышечный отросток расположен на ветви нижней челюсти существенно ниже суставного и представляет собой тонкий овальный выступ, загнутый внутрь. Ветвь в этом месте расширяется, и образуется желобовидный отросток для сухожилия крыловидно-челюстной мышцы. На ветви имеется слабовыраженная ямка округлой формы для жевательной мышцы. Ямка для крыловидной мышцы более выражена, имеется также крыловидная ямочка, лежащая дорсальнее ямки для крыловидной мышцы. В нее открывается нижнечелюстной канал. Суставной отросток имеет суставной бугорок каплевидной формы, который лежит выше мышечного. На ветви имеется сильно выраженная полулунная вырезка, отделяющая угловой отросток от суставного. На угловом отростке расположена прямоугольная фасетка. Имеется овальное отверстие, расположенное за коренными зубами [Вансяцкая В. К., 2013; Сергеев А. А., 2022].

Использование кролика для модели создания перелома нижней челюсти описано в литературе [Артюшкевич А.С., 2013]. Также известны сравнительные анализы выбора подопытных животных для изучения остеоинтеграции дентальных имплантатов, где предпочтение было отдано домашней овце из-за особенностей строения челюсти и обеспечения необходимых условий для проведения исследования [Хвостов С. Н., Поройский С. В., Михальченко Д. В., 2018; Ананьева А. Ш., Бараева Л. М., Быков И. М., 2021].

В 1-ой серии исследования (25 животных) разработана экспериментальная модель открытого перелома нижней челюсти, зафиксированного с помощью наноструктурированных мини-пластин и мини-винтов из ультрамелкозернистого титана марки Grade-4, изготовленного методом РКУП-Конформ.

Во 2-ой серии (25 животных) фиксация отломков осуществлялась стандартными мини-пластинами и мини-винтами ООО «Конмет»

Кроликам под внутримышечным наркозом раствором Телазола 14-16 мг/кг (Zoetis, Spain) и инфильтрационной анестезией раствором Артикаина 1,7 мл (Бинергия, Россия) выполнялся разрез мягких тканей параллельно телу нижней челюсти, перевязывались и пересекались лицевые сосуды, скелетировалось тело нижней челюсти до передней границы жевательной мышцы. С помощью стоматологической фрезы на прямом наконечнике с применением водяного охлаждения выполнялась остеотомия кортикальной пластинки перпендикулярно к нижнему краю нижней челюсти. Далее с помощью прямого долота создавалась модель полного перелома нижней челюсти. Отломки закреплялись с помощью мини-пластин и мини-винтов. Ткани ушивались послойно с использованием шовного материала Викрил 4-0 в соответствии с рисунками 2-4.



Рисунок 2 – Использование стоматологической фрезы на прямом наконечнике для остеотомии.

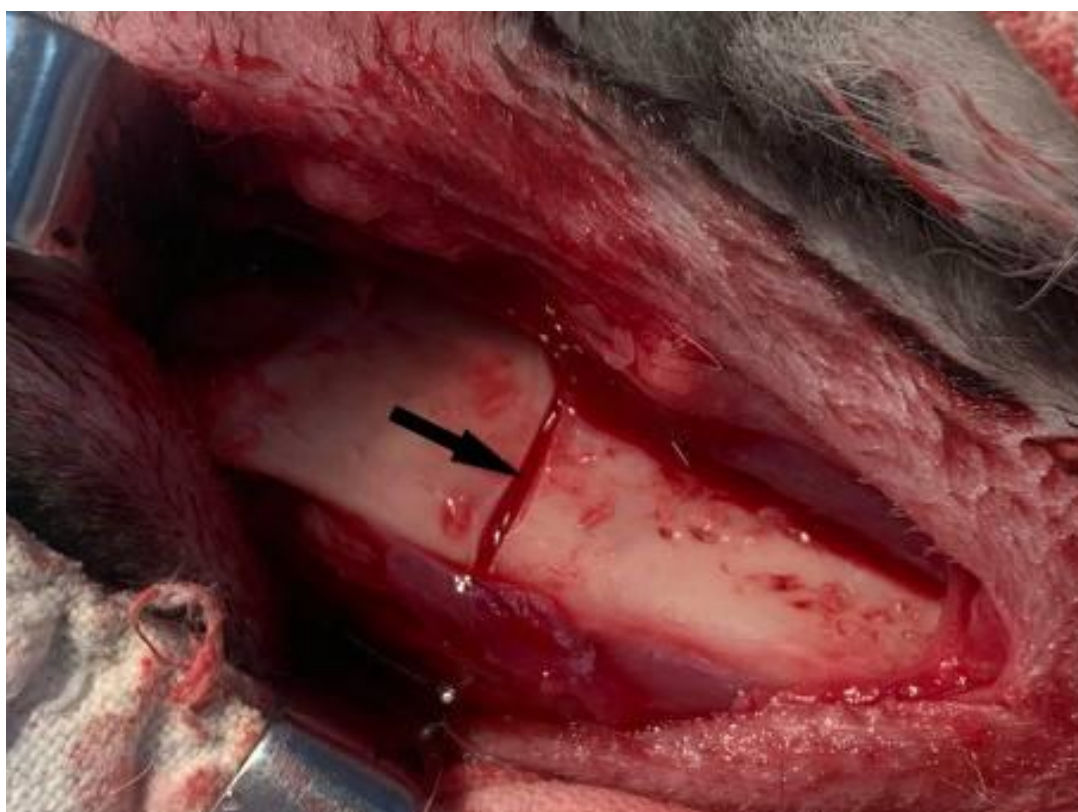


Рисунок 3 – Модель полного перелома нижней челюсти, стрелкой показана линия перелома



Рисунок 4 – Постоянная иммобилизация отломков нижней челюсти с помощью мини-пластины и мини-винтов.

Контролем служила группа из 15 животных, у которых под внутримышечным наркозом р-ром Телазола (Zoetis, Spain) и инфильтрационной анестезией раствором Артикаина 1,7 мл (Бинергия, Россия) были взяты мягкие ткани и фрагмент нижней челюсти после создания экспериментального перелома без фиксации отломков.

Животные путём ингаляции летальной дозы эфира выводились из опыта на 7, 14, 21, 28, 40 сут после операции по 5 животных из каждой группы. Фрагменты экстирпированной нижней челюсти в зоне перелома и окружающая мягкая ткань подвергнуты однотипной гистологической обработке на светооптическом и ультраструктурном (сканирующая электронная микроскопия (СЭМ) уровнях.

Для светооптических исследований материал фиксировали в 10% водном растворе нейтрального формалина, спирт-формоле, затем проводили декальцинацию костных объектов в 4% растворе ЭДТА (трилона В) в течение 10 суток и дофиксировали вновь в 10% растворе нейтрального формалина. После фиксации материал обезвоживался в спиртах возрастающей концентрации и заливался в целлоидин - парафин. Приготовление серийных срезов толщиной 5-6

мкм осуществлялось на ротационном микротоме МПС-2. Депарафинированные срезы окрашивались гематоксилином Майера и эозином.

Для идентификации клеток с признаками пролиферации (оценка экспрессии протеина Ki67), для оценки экспрессии синтеза протеинов p53, caspasa 3 и антиапоптотического белка bcl-2 использовался метод иммуногистохимии. Для этого срезы инкубировали с соответствующими моноклональными антителами (наборы «Kit» фирмы ДАКО, Дания) в рабочем разведении 1:50. Докрашивание ядер клеток проводили 0,5% раствором метиленового зеленого на 0,1 М ацетатном буфере. Для визуализации структур использовался стрептавидин-биотиновый пероксидазный метод (Петров С.В., Райхлин Н.Т., 2012). Подсчет окрашенных иммунопозитивных клеток (в %) осуществлялся при просмотре не менее 1000 клеток в различных полях зрения микроскопа МБИ -15, окуляр-вставка 25 мм², об. 90, ок. 10.

Проводили оценку консолидации отломков после изучения макропрепаратов прооперированной нижней челюсти. Для этого выполняли радиовизиограммы нижней челюсти на высокочастотном рентгеновском аппарате - радиовизиографе Xgenus (De Gotzen S.r.l., Италия).

Также исследованы биоптаты из линии перелома с помощью сканирующего электронного микроскопа TESCAN MIRA LMU (Чехия) на базе «Центра микроскопии и микробиологии» центра для выявления и поддержки одарённых детей «Гагарин» (г. Оренбург). Данный микроскоп оснащен автоэмиссионным катодом Шоттки высокой яркости для получения изображений высокого разрешения, высокой контрастности с низким уровнем шумов с пространственным разрешением 1,2 нм при 30 кВ. SE-детектор — использовался для получения изображений топографического контраста и обеспечивает заявленное разрешение. До проведения микроскопии на исследованные образцы выполнялось напыление проводящего слоя золота длительностью 30 сек в установке для магнетронного распыления благородных металлов Q150R S Plus (Quorum Technologies Ltd., Чехия).

Для оценки биосовместимости и остеоинтеграции титановых изделий область контакта костной ткани с поверхностью титановой мини-пластины и мини-винта исследована с помощью лазерного электронного конфокального микроскопа Lext OLS 4000 (Olympus, Япония). Работа проведена на базе Тольяттинского государственного университета.

Морфометрические исследования выполнены на препаратах с использованием исследовательского цифрового микроскопа Levenhuk D870T и цифровой камеры (Levenhuk Digital Camera, 8.0 Мпикс., USA) с программой «Измерение размеров» TourView (Levenhuk, USA).

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

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ О СВОЙСТВАХ И ПРИМЕНЕНИИ НАНОСТРУКТУРИРОВАННЫХ ИЗДЕЛИЙ

3.1 ФИЗИЧЕСКИЕ И ПОВЕРХНОСТНЫЕ СВОЙСТВА НАНОСТРУКТУРИРОВАННОГО ТИТАНА

Широкое использование в челюстно-лицевой хирургии и стоматологии имплантатов и фиксаторов из титана и его сплавов обусловлено высокой биотолерантностью, превосходными механическими и манипуляционными свойствами, способностью к остеоинтеграции, устойчивостью к коррозии [Матчин А.А. и др., 2015; Semenova I. P. et al., 2016; Borys J. et al., 2017; Riviş M., et al., 2020; Matchin A. A. et al., 2023]. Хорошая биосовместимость титановых сплавов обусловлена наличием неактивного слоя диоксида титана (TiO_2) на поверхности имплантата, что по мнению Roman Tsaryk et al. (2006), ведет к снижению коррозионного потенциала металла. Однако чистый титан обладает относительно низкими прочностными свойствами. Легирование титана такими элементами как ванадий и алюминий способствует повышению его механических характеристик, но приводит к токсическому воздействию на организм человека, может способствовать негативным последствиям, приводящим к нарушению качества жизни.

Ультраструктурное поведение титановых сплавов в тканях после фиксации костных отломков еще недостаточно хорошо исследовано и документировано [Acero J. et al., 1999], но появились сообщения, что в редких случаях наличие имплантатов, изготовленных из титановых сплавов для фиксации костных отломков, может вызывать различные побочные эффекты [Kyeong Tae Kim et al., 2019]. Клетки, участвующие в процессах заживления ран вокруг имплантируемого материала, могут подвергаться воздействию активных форм кислорода,

образующихся в результате электрохимических процессов во время коррозии титана [Roman Tsaryk et al., 2006].

При коррозии происходит миграция и появление металлических частиц в окружающих имплантат мягких тканях [Jorgenson D.S. et al., 1997; Acero J. et al., 1999; Armencea Gabriel et al., 2019; Riviş M. et al., 2020; Opris H. et al., 2021]. Установлено, что даже спустя много лет после операции с использованием титановых мини-пластин и винтов у пациентов выявляются симптомы хронического воспаления в зоне фиксации отломков [Olmedo et al., 2008]. К хроническому воспалению тканей, прилегающих к мини-пластинам и винтам, могут привести повышенная продукция свободных радикалов и активных форм азота, нарушения оксидантного/антиоксидантного баланса под воздействием титановых имплантатов [Peters et al., 2007; Tsaryk et al., 2007; Olmedo et al., 2008], влияющих на образование свободных радикалов, воспаление и апоптоз нижней челюсти [Lechner J. et al., 2018; Armencea G. et al., 2019; Kim K.T. et al., 2019]. Титановые имплантаты затрудняют визуализацию и проведение радиотерапии [Postlethwaite K.R. et al., 1989; Alpert B. et al., 1996; Viljanen J. et al., 1995]. Высокий модуль упругости вызывает экранирование напряжения подлежащей кости [Viljanen J. et al., 1995]. Их применение может привести к возможному ограничению роста кости [Yaremchuk M.J. et al., 1995], потенциальной мутагенности [Buijs G.J. et al., 2006], температурной чувствительности [Buijs G.J. et al., 2006]. Иногда пластины и винты тактильно ощущаются в тех отделах черепно-челюстно-лицевой области, где мягкотканное покрытие ограничено, и металлические изделия, особенно в детском возрасте, могут пальпироваться под кожей [Gareb B. et al., 2017].

Кроме того, одним из проявлений токсического действия титана является окислительный стресс. Jan Borys et al. (2017-2019) изучали окислительный стресс и антиоксидантный барьер в эритроцитах, плазме и надкостнице, прилегающей к титановой пластине. Авторами установлена повышенная активность/концентрация антиоксидантов в надкостнице нижней челюсти, в плазме и эритроцитах у пациентов, имевших фиксаторы нижней челюсти, изготовленные из титанового

сплава Ti6Al4V. Выявленные нарушения окислительно-восстановительного баланса в надкостнице, окружающей титановые имплантаты у пациентов, проходящих лечение по поводу зубочелюстных деформаций с использованием титановых имплантатов, позволили автором прийти к выводу о необходимости приема пациентами антиоксидантов, улучшать качество титановых челюстных фиксаторов за счет увеличения толщины пассивирующего слоя TiO₂ или разработки новых наиболее благоприятных материалов для их изготовления.

Титановые биоматериалы могут индуцировать врожденный/адаптивный иммунный ответ, усиливать окислительно/нитрозативный стресс, а также появление митохондриальных аномалий в надкостнице, покрывающей титановые фиксаторы.

Многочисленные исследования последних двух десятилетий показали, что эффективным методом повышения механических свойств, прочностных характеристик, упрочнения титана является применение методов интенсивных пластических деформаций (ИПД) и, в частности, метода равноканального углового прессования (РКУП-Конформ), позволяющего получить наноструктурированные объемные титановые заготовки с ультрамелкозернистой (УМЗ) структурой и формировать в объеме заготовок однородную УМЗ структуру с размерами зерен на наноуровне. Метод делает возможным получать объемные заготовки из титана Grade-4 с УМЗ структурой и пределом прочности до 1100...1200 МПа [Валиев Р.З. и др., 2022; Клевцов Г.В. и др., 2023].

Использование ультрамелкозернистого титана в клинической медицине может стать вариантом способа ускорения регенерации костей, поскольку медицинские изделия, изготовленные из наноматериала, способствуют локальной биоактивности, улучшая рост костей, могут служить матрицами для стволовых клеток при получении остеопороза, что может позволить улучшить их дифференциацию.

Прочностные и антикоррозионные характеристики ультрамелкозернистого титана марки Grade-4 позволяют изготавливать из него более миниатюрные имплантаты с повышенной биофункциональностью, при этом биомедицинские

характеристики ультрамелкозернистого титана представлены лишь в немногочисленных *in vitro* и *in vivo* исследованиях [Клевцов Г.В. и др., 2016; Резяпова Л.Р. и др., 2021, 2023; Усманов Э.И. и др., 2021, 2023; Рааб Г.И. и др., 2021; Матчин А.А. и др., 2024; Nie F.L. et al., 2013; Valiev R. Z. et.al., 2014; Matchin A. et.al., 2023].

В связи с этим актуальной проблемой челюстно-лицевой травматологии является исследование биомедицинских свойств мини-пластин и мини-винтов, изготовленных из ультрамелкозернистого титана марки Grade-4, применяемых для закрепления отломков при экспериментальных переломах нижней челюсти у кроликов. Для понимания остеointеграционного потенциала наноструктурированного титана проведены исследования поверхности пластин и винтов, изготовленных из наноструктурного титана в сравнении со стандартными пластинами и винтами заводского производства ООО «Конмет» из титанового сплава, применяемые в настоящее время в челюстно-лицевой хирургии.

Для изготовления наноструктурированных титановых конструкций использовались прутки-полуфабрикаты, предоставленные инновационной компанией ООО «НаноMeT» (Уфа, Россия). Прутки были получены из титана марки Grade 4 с помощью интенсивной пластической деформации – равноканальным угловым прессованием по схеме «Конформ» и последующего волочения [Wang Y., Li X., Alexandrov I.V., Ma L. et al., 2020].

Из прутков-полуфабрикатов были изготовлены мини-пластины и мини-винты. Внешний вид готовых изделий представлен на рисунке 5А. В качестве объекта сравнения использовали стандартные пластины и винты производства ООО «Конмет» (Россия). Внешний вид изделий представлен на рисунке 5Б.

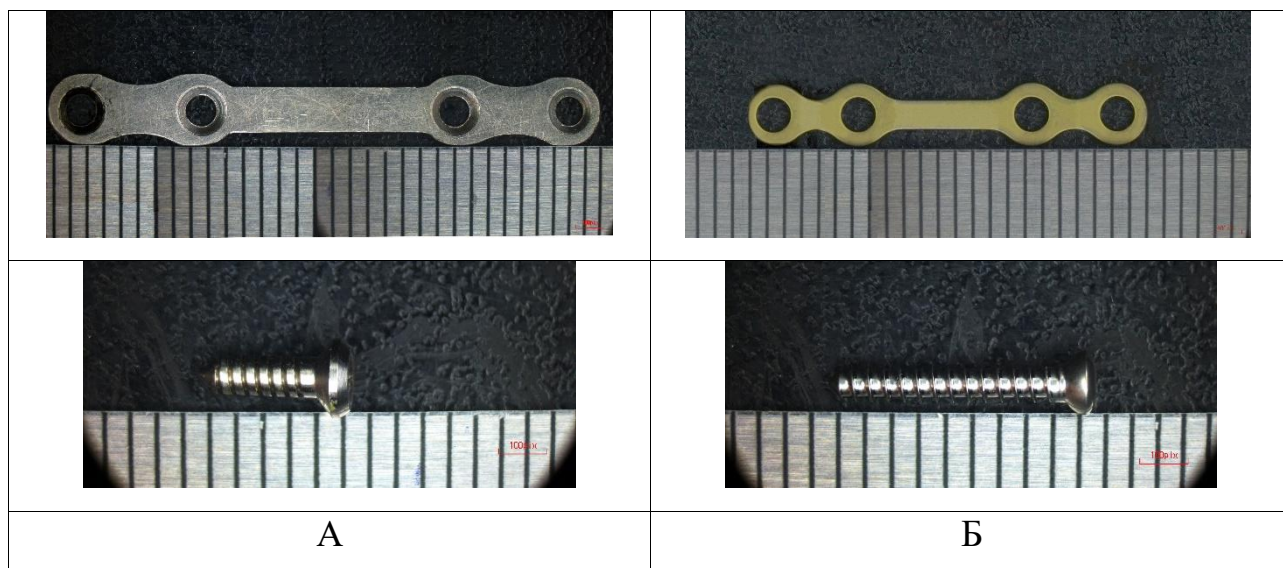


Рисунок 5 – Внешний вид мини-пластин и мини-винтов:

А – наноструктурированные изделия;

Б – стандартные изделия заводского изготовления ООО «Конмет»

Для оценки поверхности обоих видов готовых изделий были проведены исследования микроструктуры, химический анализ материалов, из которых были изготовлены изделия для остеосинтеза, а также был проведен анализ топографии поверхности представленных медицинских изделий и экспериментальных образцов.

Исследование микроструктуры мини-винтов и мини-пластин осуществлялось с помощью растрового электронного микроскопа JEOL JSM-6490LV ("JEOL Ltd.", Япония). Съемка покрытия изделий осуществлялась в режиме вторичных электронов с ускоряющим напряжением 20 кВ.

Химический состав материала мини-пластин и мини-винтов определен с помощью рентгеновского микроанализатора INCA-Energy, которым оснащен растровый электронный микроскоп (РЭМ).

Топографию поверхности изучали с помощью сканирующего зондового микроскопа NT-MDT Integra Prima (ООО «НТ-МДТ», Россия), действие которого основанно на взаимодействии иглы зонда с поверхностью образца. Зонд перемещается вдоль поверхности закреплённого образца в непосредственной близости на расстоянии нескольких ангстрем. Для получения изображения регистрировалось отклонение зонда при помощи измерителя наноперемещений.

На рисунке 6 представлена структура поверхности наноструктурированной и стандартной пластин, полученная на РЭМ.

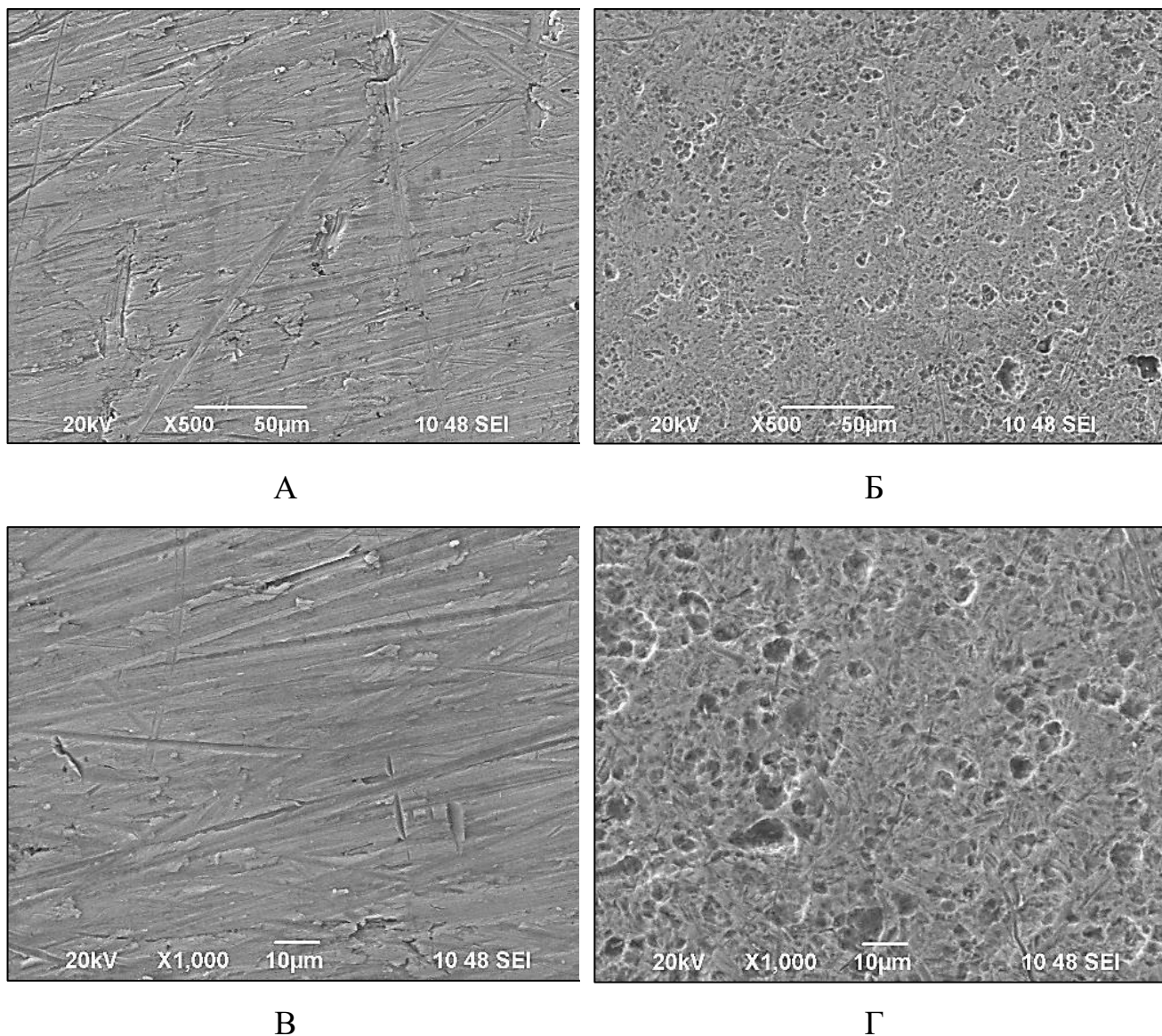


Рисунок 6 – Структура поверхности мини-пластин, полученная в РЭМ с разным увеличением: А, В – наноструктурированное изделие; Б, Г – стандартные изделия ООО «Конмет»

На поверхности пластин, изготовленных из наноструктурированного титана, наблюдаются продольные узкие углубления, не имеющие преимущественной ориентации (рисунок 6 А и В). Ширина углублений варьируется в диапазоне от 1,0 до 5,0 мкм, а протяженность некоторых из них достигает 1,0 мм. В отличие от наноструктурированных мини-пластин, стандартные мини-пластины заводского изготовления ООО «Конмет» имеют более разнообразную поверхность с

равномерным распределением ямок со средним размером $3,4 \pm 0,8$ мкм в соответствии с рисунками 6, Б и Г), наличие которых косвенно свидетельствует о применении на финишных операциях их изготовления травления, либо нанесения специального покрытия.

Микрорентгеноспектральный анализ поверхности, который представлен в таблице 2 определён с помощью рентгеновского микроанализатора INCA-Energy, которым оснащён РЭМ, выявил повышенное содержание кислорода в стандартных мини-пластинах ООО «Конмет». При этом основным материалом мини-пластин обоих видов является технически чистый титан. По-видимому, повышенное содержание кислорода в стандартных пластинах ООО «Конмет» обусловлено формированием на заключительных этапах изготовления покрытия оксидированием.

Таблица 2 – Химический состав материала пластин, %.вес.

Вид изделия	Содержание Ti	Содержание O
Наноструктурированная пластина	100,0	-
Стандартная пластина заводского изготовления, основной металл	100,0	-
Стандартная пластина заводского изготовления, покрытие	78,57	21,43

Проведенные исследования микротопографии поверхности в соответствии с рисунками 7, 8 с определением параметров шероховатости показали, что у стандартных мини-пластин ООО «Конмет» параметр R_a составляет $120,0 \pm 25$ нм, что примерно в 5 раз больше, чем у наноструктурированных мини-пластин ($R_a = 25,0 \pm 5$ нм). Аналогичная тенденция прослеживается и для остальных параметров шероховатости в соответствии с таблицей 3.

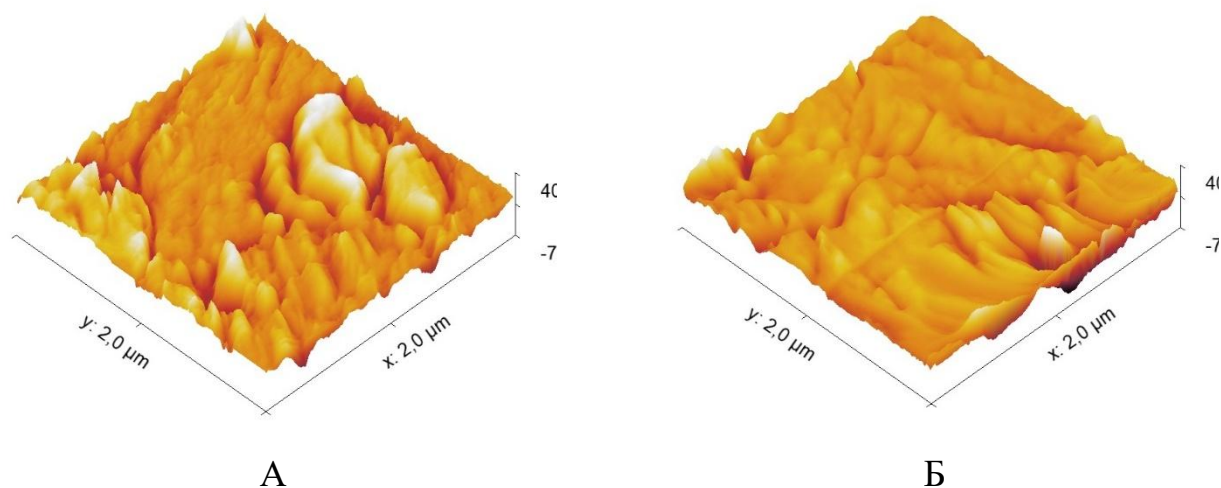


Рисунок 7 – Трехмерный вид поверхности пластин, снятый с площади 2*2 мкм: А – наноструктурированные изделия; Б – стандартные изделия ООО «Конмет»

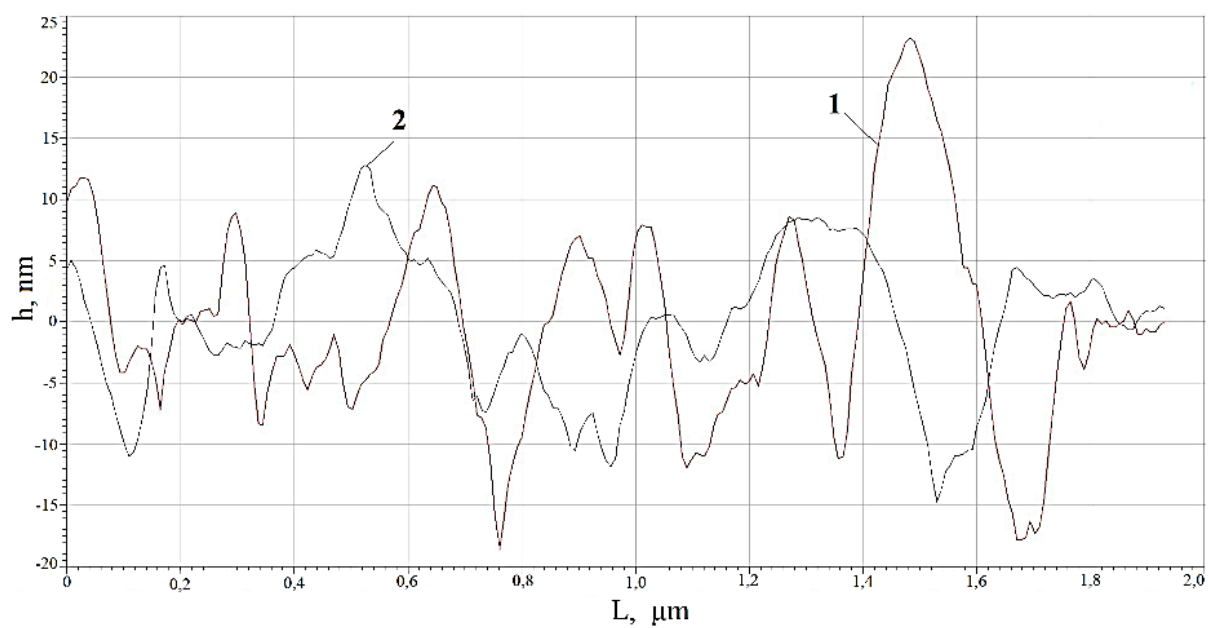


Рисунок 8 – Профиль поверхности пластин: 1 – наноструктурированные изделия; 2 – стандартные изделия заводского изготовления.

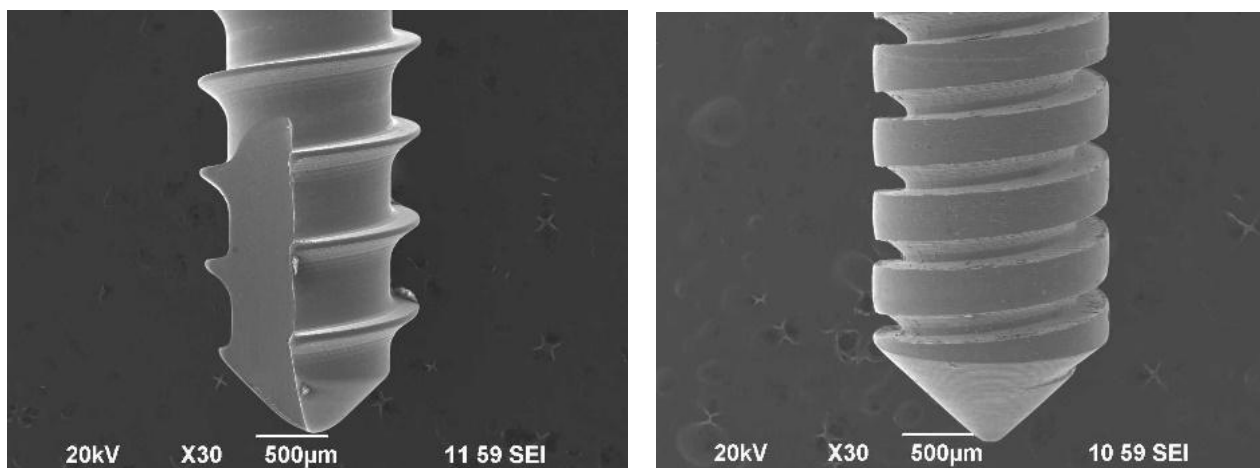
Таблица 3 – Статистические параметры шероховатости поверхности пластин

Состояние	R _a , нм	R _q , нм	R _t , нм	R _v , нм	R _p , нм	R _{tm} , нм	R _{vm} , нм	R _{pm} , нм
Наноструктурированная мини-пластина	25,0± 5	30,0± 5	185,0 ±45	105,0 ±25	80,0± 20	115,0 ±25	60,0± 15	55,0± 15
Стандартная мини- пластина ООО «Конмет»	120,0 ±25	155,0 ±25	925,0 ±10	485,0 ±100	440,0 ±75	610,0 ±50	320,0 ±50	289,0 ±41

Примечание:

R _a	Среднее арифметическое отклонение профиля. Среднее отклонение всех точек профиля шероховатости от средней линии на длине оценки
R _q	Среднеквадратичная шероховатость. Среднее значение измеренных отклонений от средней линии взятых на длине оценки
R _t	Максимальная высота профиля. Максимальная высота от пика до пика впадины. Абсолютное значение разности между самым высоким и самым низким пиком
R _v	Самая глубокая впадина. Глубина наиболее глубокой впадины на профиле шероховатости на длине оценки
R _p	Наиболее высокий пик
R _{tm}	Средняя шероховатость между пиком и впадиной. Определяется по разнице между самым высоким пиком и самой глубокой впадиной для нескольких выборок заданной длины оценки
R _{vm}	Средняя максимальная глубина впадины профиля
R _{pm}	Средняя максимальная высота пика профиля

Мини-винты для фиксации мини-пластин также исследовали с помощью РЭМ в соответствии с рисунком 8. Исследуемые мини-винты отличаются между собой видом резьбы. Так у стандартных винтов заводского изготовления ширина витков составляет 330,0 мкм, а шаг резьбы – 200,0 мкм, в то время как у наноструктурированных мини-винтов ширина витков составляет всего 40,0 мкм, а шаг резьбы – 550,0 мкм.

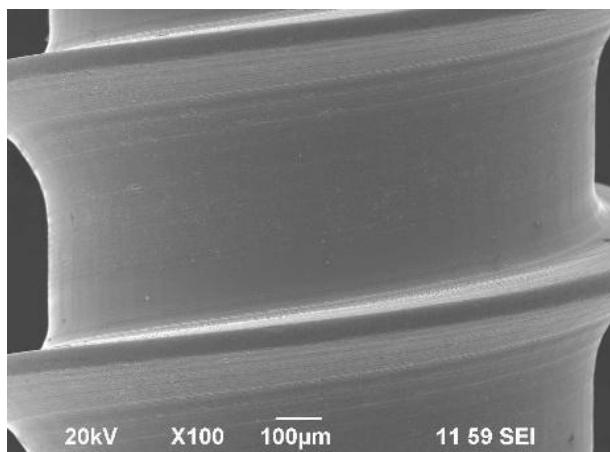


А

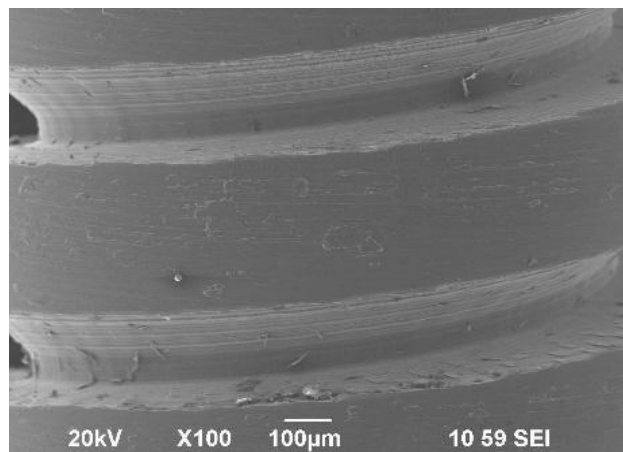
Б

Рисунок 8 – Внешний вид мини-винтов, полученный в РЭМ: А – наноструктурированные мини-винты; Б – стандартные мини-винты ООО «Конмет»

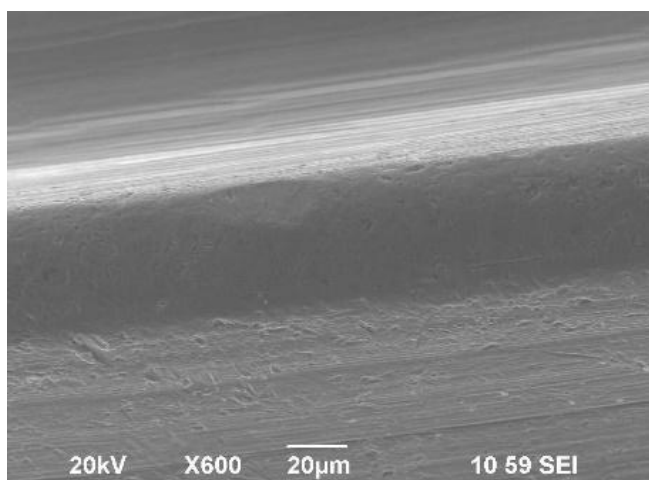
Исследование морфологии поверхности винтов при большем увеличении выявили характерные бороздки от режущего инструмента, что позволяет утверждать об их изготовлении механической обработкой. При этом качество обработки поверхности на стандартных мини-винтах ООО «Конмет» значительно выше, чем на наноструктурированных мини-винтах, на которых отчетливо наблюдаются следы наволакивания материала (перенос материала с одной поверхности на другую при трении) в соответствии с рисунком 9В.



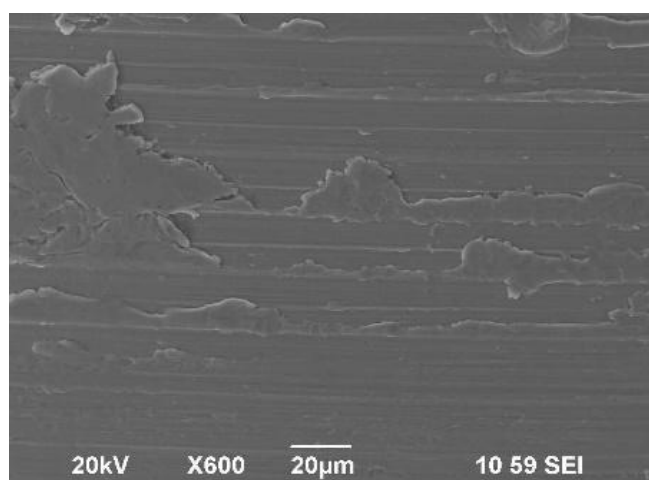
А



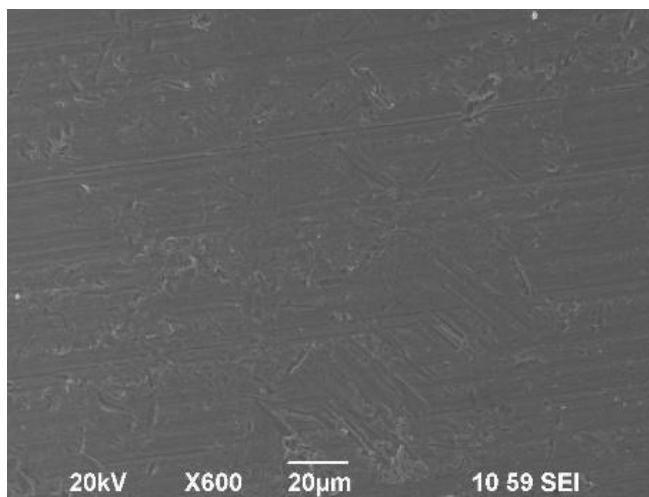
Б



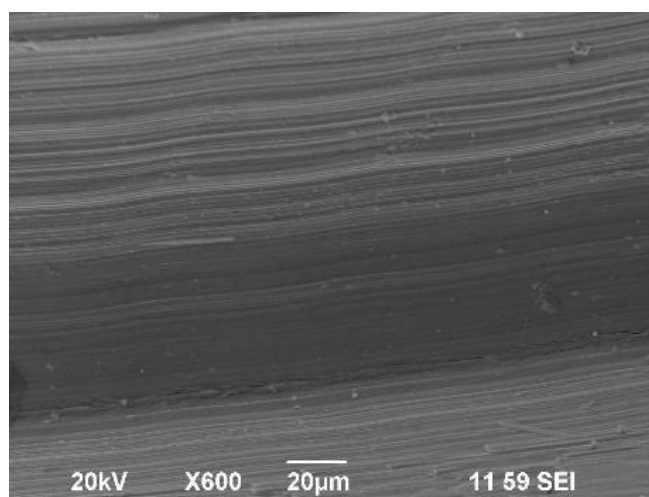
В



Г



Д



Е

Рисунок 9 – Морфология поверхности мини-винтов, полученная в РЭМ: А – наноструктурированные винты; Б – стандартные винты заводского изготовления где также А и Б – общий вид; В и Г – вершина витков; Д и Е – поверхность между витками.

Проведенный микрорентгеноспектральный анализ поверхности мини-винтов и мини-пластин на анализаторе РЭМ в соответствии с таблицей 4 показал, что наноструктурированные изделия изготовлены из технически чистого титана, а стандартные винты заводского изготовления ООО «Конмет» – из сплава Ti-Al-Nb.

Таблица 4 - Химический состав материала мини-винтов, %, вес.

Материал	Ti	Al	Nb
Наноструктурированные винты	100,0	-	-
Стандартные винты заводского изготовления	88,5	5,4	6,1

Параметры шероховатости поверхности мини-винтов определяли между витками. Результаты определения представлены в таблице 5 и на рисунке 10. Среднее арифметическое отклонение профиля Ra стандартных винтов заводского изготовления и наноструктурированных мини-винтов относительно схожи и составляют $70,0 \pm 20$ нм и $60,0 \pm 10$ нм соответственно. Среднеквадратичная шероховатость Rq также находится на одном уровне: $95,0 \pm 20$ нм для стандартных винтов заводского изготовления и $80,0 \pm 15$ нм для наноструктурированных мини-винтов. Остальные параметры шероховатости стандартных винтов значительно выше, чем у наноструктурированных в соответствии с рисунком 10, таблицей 5.

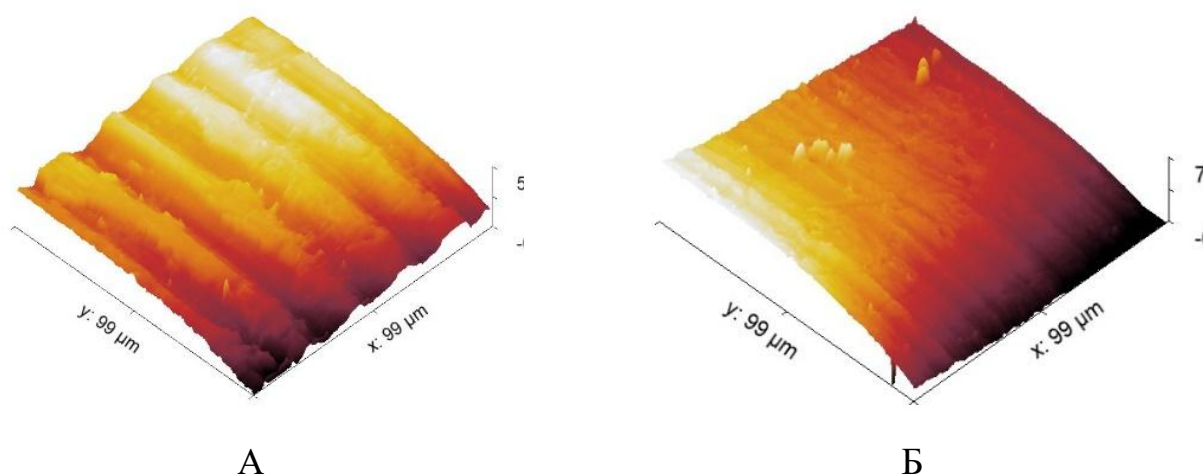


Рисунок 10 - Трехмерный вид поверхности винтов: А – наноструктурные винты; Б – стандартные винты заводского изготовления

Таблица 5 – Статистические параметры шероховатости поверхности мини-винтов

Состояние	R _a	R _q	R _t	R _v	R _p	R _{tm}	R _{vm}	R _{pm}
Наноструктурированные мини-винты	60,0±1 0 нм	80,0±1 5 нм	435,0± 120 нм	175,0± 45 нм	260,0± 100 нм	240,0± 60 нм	105,0± 25 нм	135,0± 40 нм
Стандартные мини-винты ООО «Конмет»	70,0±2 0 нм	95,0±2 0 нм	565,0± 120 нм	240,0± 45 нм	325,0± 90 нм	395,0± 80 нм	180,0± 40 нм	215,0± 40 нм

Примечание:

R _a	Среднее арифметическое отклонение профиля. Среднее отклонение всех точек профиля шероховатости от средней линии на длине оценки
R _q	Среднеквадратичная шероховатость. Среднее значение измеренных отклонений от средней линии взятых на длине оценки
R _t	Максимальная высота профиля. Максимальная высота от пика до пика впадины. Абсолютное значение разности между самым высоким и самым низким пиком
R _v	Самая глубокая впадина. Глубина наиболее глубокой впадины на профиле шероховатости на длине оценки
R _p	Наиболее высокий пик
R _{tm}	Средняя шероховатость между пиком и впадиной. Определяется по разнице между самым высоким пиком и самой глубокой впадиной для нескольких выборок заданной длины оценки
R _{vm}	Средняя максимальная глубина впадины профиля
R _{pm}	Средняя максимальная высота пика профиля

Механические испытания мини-пластин и мини-винтов из наноструктурированного титана были проведены в сравнении с соответствующими изделиями ООО «Конмет».

Испытание мини-пластин на растяжение проводили на разрывной машине УТС-110МК; испытание мини-винтов на кручение – на машине КТС-405-20-0.5.

Проведено моделирование и расчет напряженного состояния исследуемых мини-пластин при растяжении и мини-винтов при кручении с применением пакета конечно-элементного анализа ANSYS (США).

Результаты моделирования показали наличие локализации эквивалентных напряжений на кромках отверстий в мини-пластинах из наноструктурированного титана при растяжении в соответствии с рисунком 11.

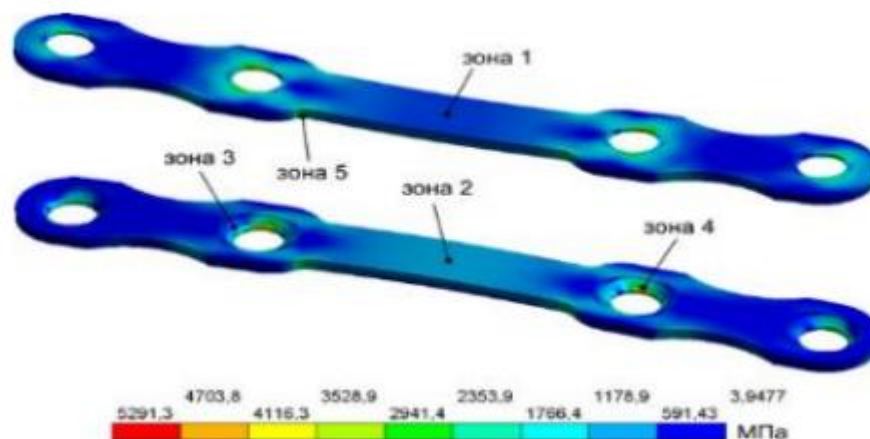
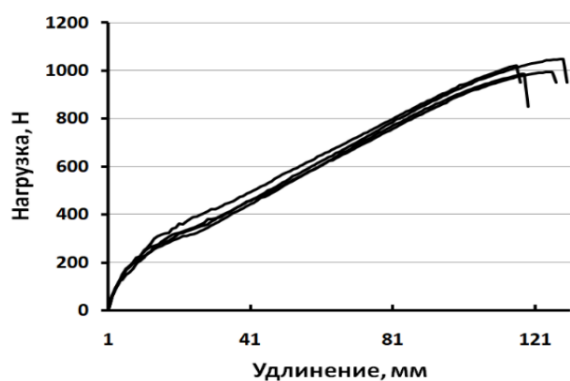


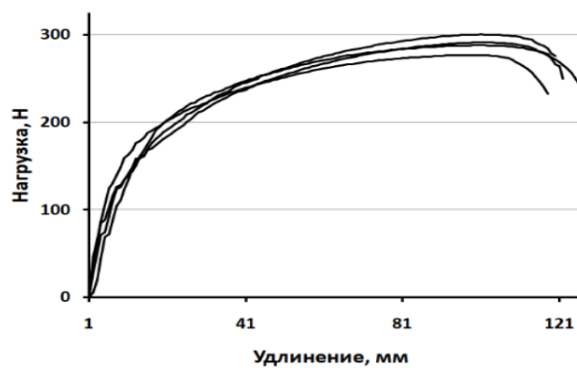
Рисунок 11 – Эквивалентные напряжения в пластинах из наноструктурированного титана при расчетной нагрузке 1200 Н

Результаты испытания пластин на растяжение представлены на рисунке 12.

А, Б.



А



Б

Рисунок 12 – Диаграммы «Нагрузка – удлинение» при растяжении мини-пластин из наноструктурированного титана (А) и мини-пластин ООО «Конмет» (Б).

Из рисунка 12 А, Б видно, что разрушение мини-пластин из наноструктурированного титана произошло при нагрузке в 3,5 раза превышающей

разрушающую нагрузку мини-пластин ООО «Конмет». Как было отмечено выше, результаты моделирования показали локализацию эквивалентных напряжений на кромках отверстий и в ребрах мини-пластин при растяжении. Проведенные испытания подтвердили наличие слабых мест мини-пластин в данных областях, где и произошло их разрушение в соответствии с рисунком 13.



Рисунок 13 – Мини-пластины из наноструктурированного титана (А) и ООО «Конмет» (Б) после испытаний.

Результаты испытания мини-винтов на кручение показали, что среднее значение крутящего момента, приводящего к разрушению мини-винтов из наноструктурированного титана и мини-винтов ООО «Конмет» одинаково в соответствии с таблицей 6. Однако угол поворота винтов ООО «Конмет» в 4,5 раза выше, чем винтов из наноструктурированного титана, что не является благоприятным фактором, например, при откручивании мини-винтов в процессе фиксации отломков.

Таблица 6 - Значение крутящего момента и угла поворота при разрушении мини-винтов.

Мини-винты	Крутящий момент, Н*m	Угол поворота, град.
Наноструктурированный титан	0,29±0,01	80,0±15
ООО «Конмет»	0,29±0,02	360,0±20

По итогу исследований свойств изделий из наноструктурированного УМЗ титана и стандартных мини-пластин и мини-винтов ООО «Конмет» сделаны следующие выводы

1. Проведенный микрорентгеноспектральный анализ поверхности мини-винтов и мини-пластин на анализаторе РЭМ показал, что наноструктурированные изделия изготовлены из технически чистого титана, а стандартные винты заводского изготовления ООО «Конмет» – из сплава Ti-Al-Nb, что увеличивает химическую стабильность оригинального металла, и снижает явления металлоза.

2. Прочность мини-пластин для остеосинтеза из наноструктурированного УМЗ титана марки Grade 4 в 3,5 раза выше прочности мини-пластин ООО «Конмет», что позволит уменьшать размеры конструкций, сохраняя их механические свойства.

3. Моделирование и расчет напряженного состояния исследуемых мини-пластин показало наличие слабых мест на кромках отверстий и у рёбер изделия при растяжении, где и произошло разрушение всех мини-пластин при испытании.

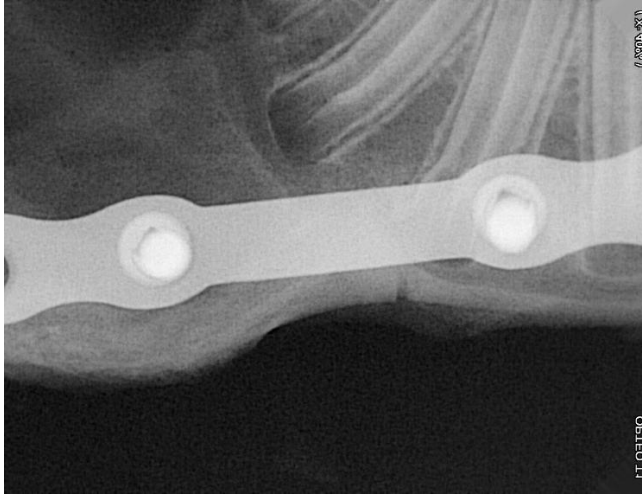
3.2 РАЗРАБОТКА НОВОГО СПОСОБА ПРИМЕНЕНИЯ МИНИ-ПЛАСТИНЫ И МИНИ-ВИНТОВ ИЗ НАНОСТРУКТУРИРОВАННОГО ТИТАНА МАРКИ GRADE-4 ДЛЯ ЗАКРЕПЛЕНИЯ ОТЛОМКОВ НИЖНЕЙ ЧЕЛЮСТИ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ПЕРЕЛОМАХ

Общеизвестно, что успешное проведение хирургического закрепления костных отломков базируется на знаниях биологических процессов, лежащих в основе взаимодействия на поверхностных интерфейсах имплантат/кость и в окружающих мягких тканях. Они напрямую связаны с материалом, из которого изготовлено медицинское изделие, свойствами его поверхности, особенно с точки зрения интеграции, а также с опасностью развития инфекционных осложнений в послеоперационном периоде.

Изготовление многомасштабных сложных поверхностей, имеющих различную нанотопографию, смачивающие свойства и стабильную чистоту, по-прежнему является технически сложной задачей и далеко не всегда может быть воспроизведена и смоделирована в нужном русле при производстве медицинского изделия [Rupp F., Liang L., Geis-Gerstorfer J., 2018].

Для изучения процессов консолидации перелома и остеоинтеграции титановых конструкций экстирпированные нижние челюсти кроликов в области перелома исследовались с помощью радиовизиографа Xgenus (Италия) на базе клиники ООО «Доктор» и ООО «Авиценна Дент» (г. Оренбург).

Данные радиовизиографии по визуализации линии перелома на разных сроках эксперимента отображают динамику сокращения времени консолидации перелома, зафиксированного с помощью мини-пластин из наноструктурированного титана по сравнению с изделиями ООО «Конмет» (к 21 сут линия перелома не прослеживается в серии с УМЗ мини-пластинами, в отличие серии с мини-пластинами ООО «Конмет»). На рисунках 14-18 представлены радиовизиограммы на разных сроках эксперимента, где А – мини-пластины и мини-винты из наноструктурированного УМЗ титана, Б – изделия ООО «Конмет».

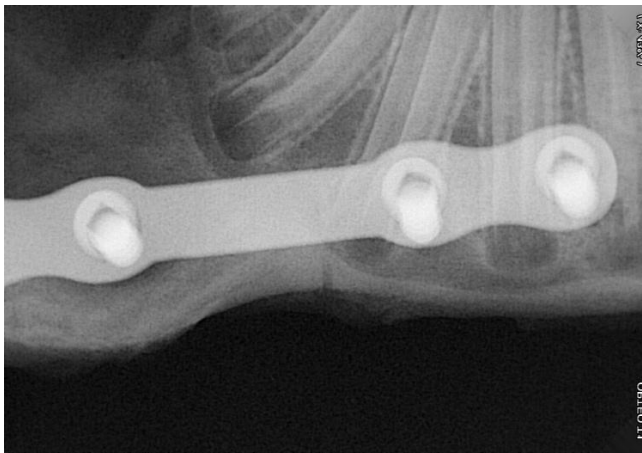


А



Б

Рисунок 14 – Радиовизиограммы в боковой проекции области перелома нижней челюсти после остеосинтеза мини-пластиной и мини-винтами из наноструктурированного титана (А) и изделиями ООО «Конмет» (Б) на 7 сут.



А



Б

Рисунок 15 – Радиовизиограммы в боковой проекции области перелома нижней челюсти после остеосинтеза мини-пластиной и мини-винтами из наноструктурированного титана (А) и изделиями ООО «Конмет» (Б) на 14 сут.



А

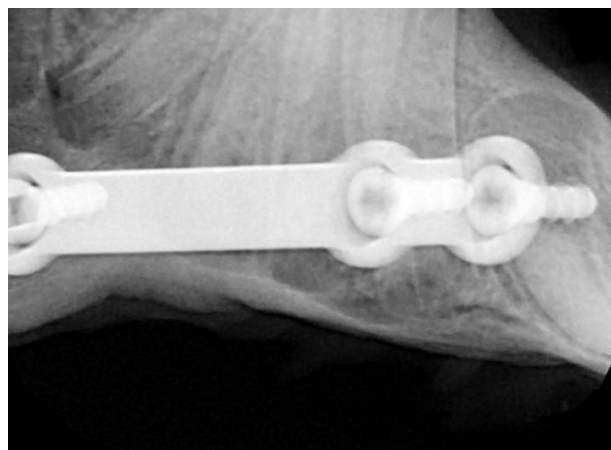


Б

Рисунок 16 – Радиовизиограммы в боковой проекции области перелома нижней челюсти после остеосинтеза мини-пластиной и мини-винтами из наноструктурированного титана (А) и изделиями ООО «Конмет» (Б) на 21 сут.



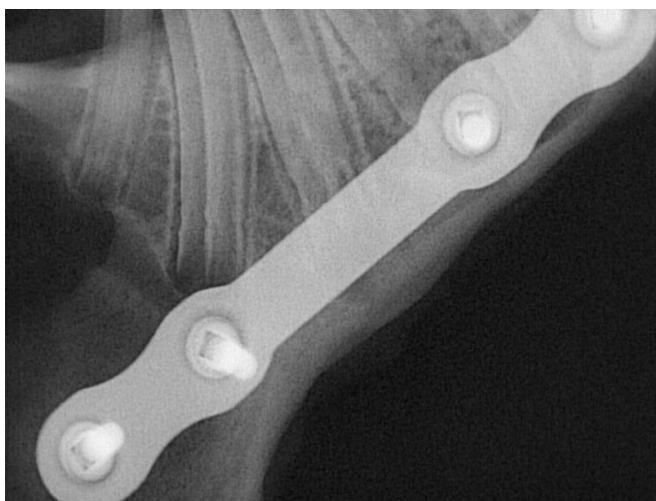
А



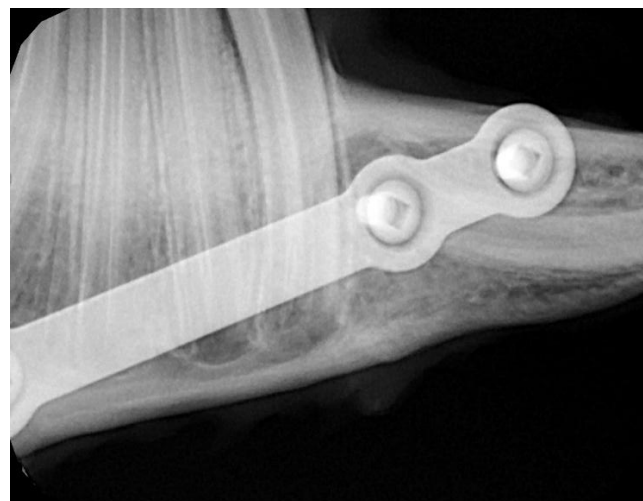
Б

Рисунок 17 – Радиовизиограммы в боковой проекции области перелома нижней челюсти после остеосинтеза мини-пластиной и мини-винтами из наноструктурированного титана (А) и изделиями ООО «Конмет» (Б) на 28 сут.

На радиовизиограммах в боковой проекции на 40 сутки отсутствовали признаки деструкции костной ткани и патологических процессов в области зубных зачатков в обеих сериях эксперимента в соответствии с рисунком 18.



А



Б

Рисунок 18 – Радиовизиограммы в боковой проекции области перелома нижней челюсти после остеосинтеза мини-пластиной и мини-винтами из наноструктурированного титана (А) и изделиями ООО «Конмет» (Б) на 40 сут.

Дополнительно на 40 сут проведена конусно-лучевая компьютерная томография (КЛКТ) экстирпированной нижней челюсти на томографе Planmеса

(Финляндия) на базе медицинского центра «Парацельс» (г. Оренбург). На рисунке 19 представлен интерфейс просмотрной программы в режиме «дентальная имплантация».

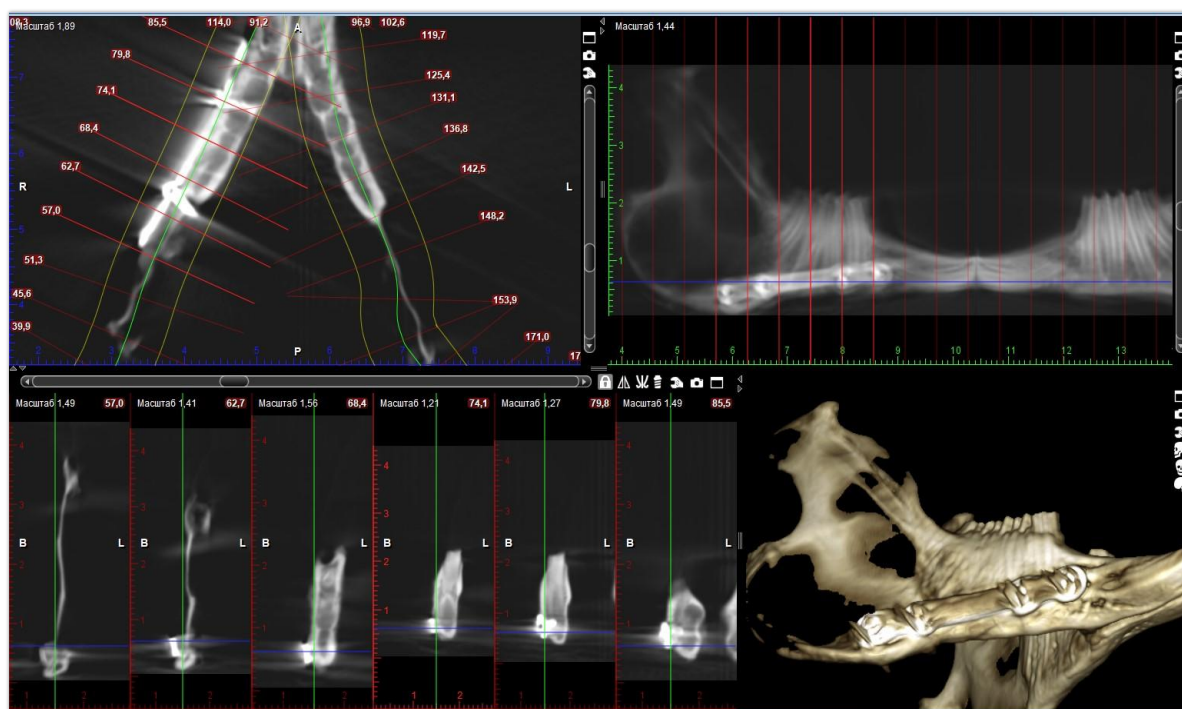


Рисунок 19 – КЛКТ нижней челюсти кролика на 40 сутки.

Результаты КЛКТ челюстей в коронарной, аксиальной и сагиттальной проекциях, а также в режиме панорамного изображения показали консолидацию перелома нижней челюсти, отсутствие деструктивных изменений костной ткани и зубов в контакте с титановыми изделиями в обеих сериях эксперимента на 40 сутки. Режим «дентальной имплантации» при использовании просмотрной программы позволяет визуализировать произвольные срезы нижней челюсти на различных уровнях фиксированной титановой мини-пластины и мини-винтов для оценки консолидации перелома и остеоинтеграции титановой конструкции.

На базе ФГБОУ ВО Тольяттинского государственного университета выполнено исследование области контакта титановых изделий с костной тканью, а также состояния поверхности извлечённых из костных блоков титановых конструкций на наличие интегрированных костных структур с помощью лазерного электронного сканирующего конфокального микроскопа (ЛЭМ) Lext OLS 4000 (Япония).

Для исследования макропрепараты нижней челюсти кролика распиливались с помощью стоматологической фрезы на сегменты вместе с титановыми конструкциями, мини-пластина разделена на 4 части, дополнительно костный блок пропиливался вдоль винта и одна из его частей механически отделялась с сохранением в блоке интегрированного мини-винта и части мини-пластины с оголением его резьбы для визуализации контакта в соответствии с рисунком 20.



Рисунок 20 – Костный блок с наноструктурированным титановым мини-винтом и фрагментом титановой мини-пластины. ЛЭМ.

Были изучены костные блоки в контакте с мини-винтами из наноструктурированного титана и мини-винтами производства ООО «Конмет» (Россия), а также извлечённые из костных блоков мини-винты на наличие интегрированных костных структур на их резьбовой части. Также изучена поверхность фрагмента мини-пластины, контактировавшей с поверхностью нижней челюсти в области перелома, на наличие интегрированных костных структур.

При большем увеличении резьбовой части блока с наноструктурированным титановым мини-винтом визуализируется плотный контакт поверхности резьбы с

костной тканью, которая интегрирована в область между витками резьбы в соответствии с рисунком 21.



Рисунок 21 – Область контакта резьбы наноструктурированного титанового мини-винта с костной тканью. ЛЭМ.

Рельеф области контакта титанового изделия с костным блоком подробнее можно оценить в 3D формате в соответствии с рисунком 22.

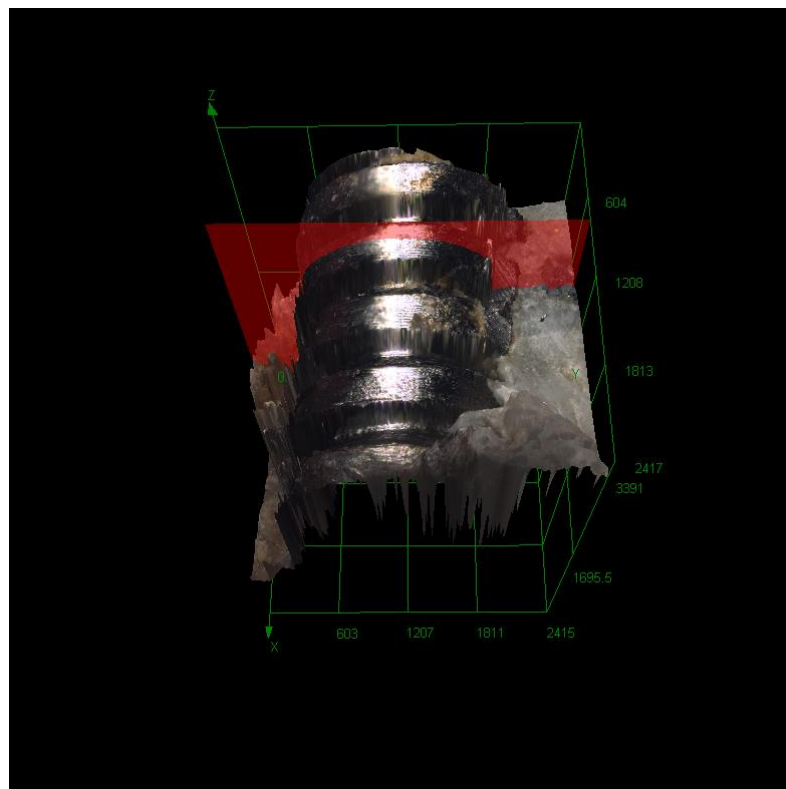


Рисунок 22 – Область контакта резьбы наноструктурированного титанового мини-винта с костной тканью в 3D формате. ЛЭМ.

При исследовании поверхности пластины из наноструктурного титана, которая контактировала с поверхностью кости в зоне перелома, обнаружены множественные фрагменты интегрированной костной ткани, в 3D формате визуализируется сложный рельеф поверхности в соответствии с рисунком 23, при большем увеличении рельеф приобретает вид «снежных шапок» в соответствии с рисунком 24. На аналогичной поверхности мини-пластины «Конмет» фрагментов интегрированной кости не обнаружено в соответствии с рисунком 25.

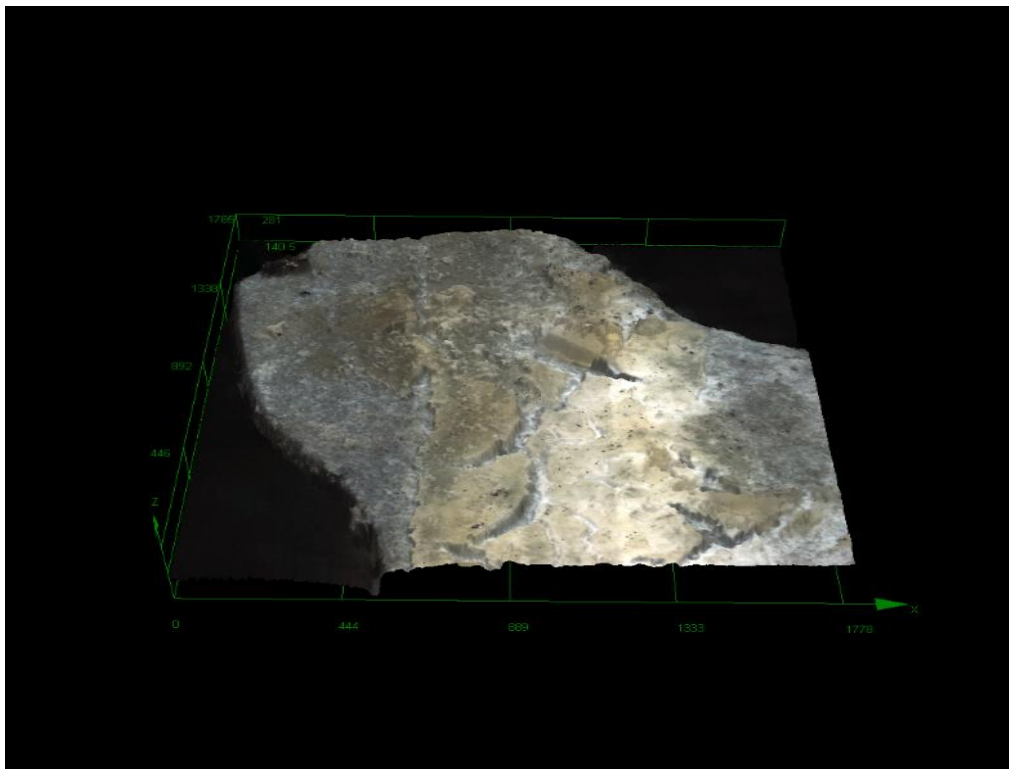


Рисунок 23 – Поверхность титановой наноструктурированной мини-пластины в 3D формате. ЛЭМ

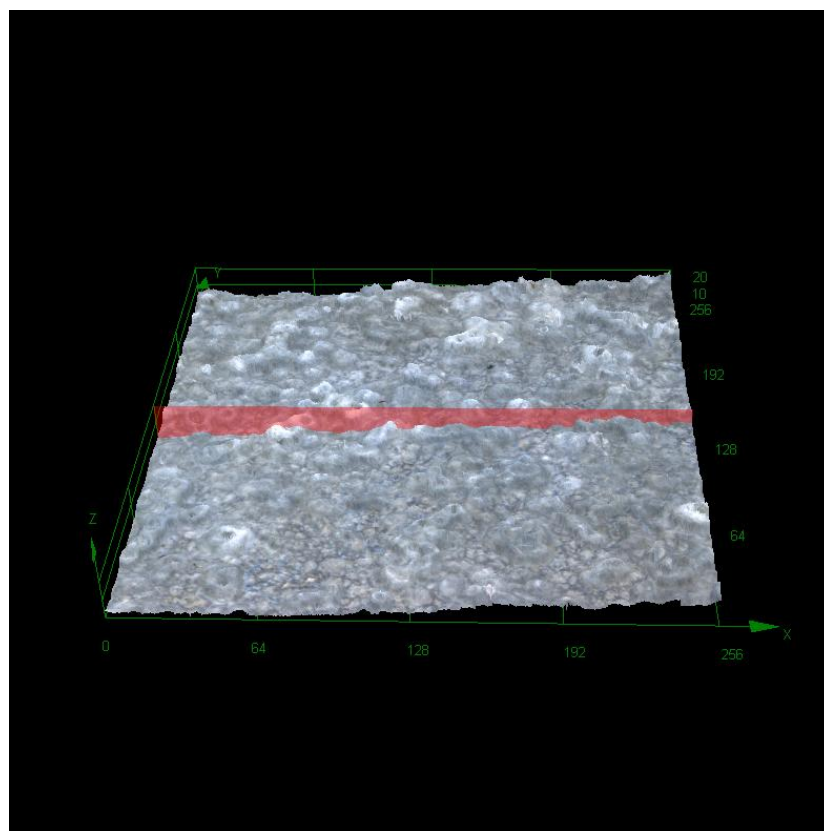


Рисунок 24 – Поверхность наноструктурированной титановой мини-пластины при большем увеличении в 3D формате. ЛЭМ.

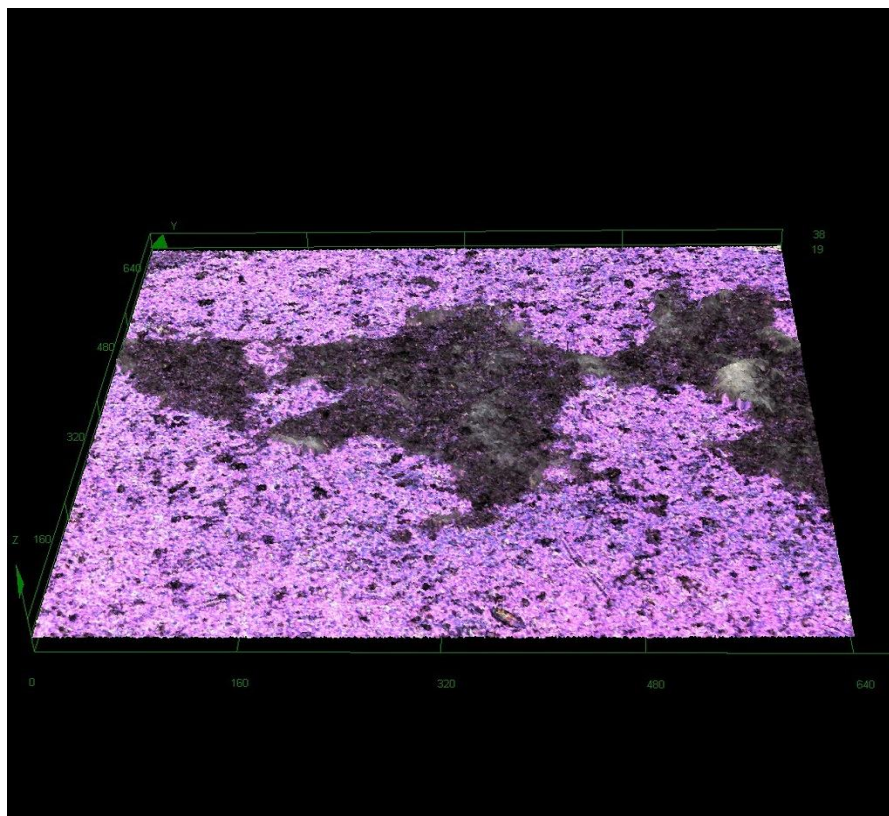


Рисунок 25 – Поверхность пластины «Конмет» в 3D формате. ЛЭМ

Возможности ЛЭМ позволяют измерить шероховатость поверхности пластин, прилегающей к кости. Так параметр шероховатости (R_z) поверхности пластин ООО «Конмет» составляет в среднем $3,4 \mu\text{m}$, а наноструктурированных пластин – $9,0 \mu\text{m}$. Интерпретация значений шероховатости поверхности изделий после их эксплуатации позволяет судить о шероховатости исходных изделий и наличии на их поверхности интегрированных биологических структур, о чём свидетельствуют повышение значений у наноструктурированных изделий.

Были изучены костные блоки в контакте с мини-винтами производства ООО «Конмет», а также извлечённые из костных блоков мини-винты на наличие интегрированных костных структур на их резьбовой части.

Совокупность проведённых исследований позволяет сделать следующие заключения, что на поверхности резьбовой части мини-винта «Конмет» визуализируется плотное соединение тканей с поверхностью резьбы, но с преобладанием волокнистых структур в виде более тёмной ткани по сравнению со светлой – костной в соответствии с рисунком 26. При исследовании извлечённого из костного блока мини-винта «Конмет» на резьбовой поверхности сохранились

фрагменты интегрированной костной ткани, также с преобладанием более тёмных структур в соответствии с рисунком 27.



Рисунок 26 – Область контакта резьбы титанового мини-винта «Конмет» с костной тканью. ЛЭМ.



Рисунок 27 – Поверхность резьбы титанового мини-винта «Конмет». ЛЭМ.

3.3. МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ В НИЖНЕЙ ЧЕЛЮСТИ И ОКРУЖАЮЩИХ МЯГКИХ ТКАНЯХ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ПЕРЕЛОМАХ С ФИКСАЦИЕЙ ОТЛОМКОВ КОНСТРУКЦИЯМИ, ИЗГОТОВЛЕННЫМИ ИЗ НАНОСТРУКТУРИРОВАННОГО ТИТАНА

При анализе и интерпретации полученных морфологических результатов мы исходили из теоретических закономерностей репаративной регенерации костной ткани [Данилов Р.К. с др., 2008; Гололобов В.Г., 2010]. Согласно концепции гистиогенной организации процесса регенерации восстановление целостности кости при её травме происходит путём пролиферации клеток камбиального слоя надкостницы, малодифференцированных элементов околокостных тканей. Поэтому в качестве гистологических критериев оценки эффективности репаративного остеогенеза нижней челюсти (в разных сериях эксперимента) мы провели, прежде всего, структурно-функциональную характеристику остеогенных клеток в области контакта с титановыми конструкциями.

Проведенные исследования позволили проследить динамику костно-раневого процесса при заживлении переломов нижней челюсти, зафиксированных на костными мини-пластиной и мини-винтами. Основой заживления костной ткани служит нормальное функционирование клеток. Восстановление целостности поврежденной челюсти происходит вследствие пролиферации клеток камбиального слоя надкостницы и малодифференцированных мезенхимальных стромальных костномозговых клеток. В начале происходит внутренняя и поверхностная перестройка, затем наблюдается интенсивное размножение клеток, находящихся под периостом. Незрелая костная ткань замещается на зрелую, разрушающиеся клетки выделяют остеоид (внеклеточный матрикс), который минерализуется с образованием костных трабекул. В экспериментах наблюдали высокий пролиферативный и апоптотический потенциал остеобластов в зоне контакта с поверхностью пластин обеих групп в соответствии с рисунком 28.

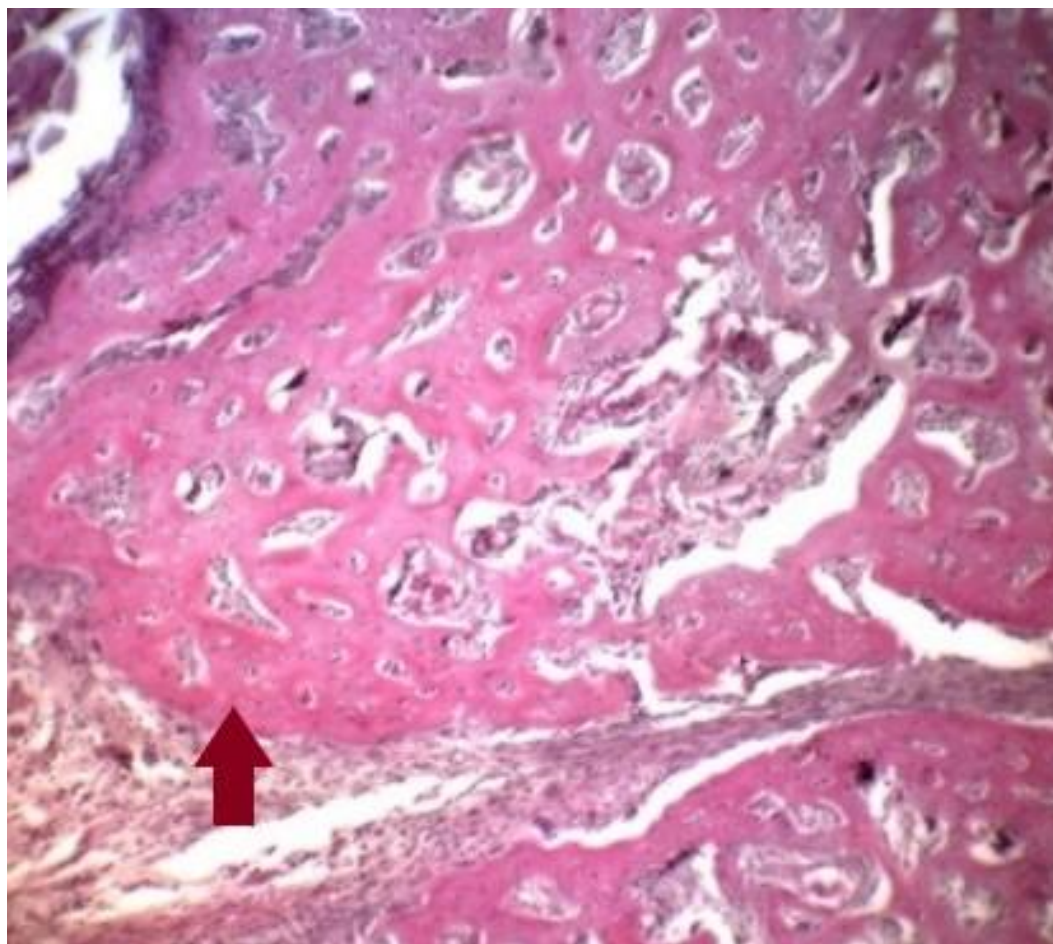


Рисунок 28 – Фрагмент нижней челюсти кролика (2-я серия опыта) на 14-е сутки. Регенерат в области конструкции из наноструктурированного титана. Фиксация: 10% р-р нейтрального формалина, окраска гематоксилином Майера и эозином.

Об.40, ок.10. Стрелкой показано формирование костных балок

Непосредственно после травмы (1-3 сут) наблюдается развитие первичных деструктивных изменений в костной ткани с последующим формированием кровяного сгустка. В это время развивается острое воспаление в тканях и выраженная резорбция на краях костных фрагментов нижней челюсти за счет активизации остеокластов. Нарастают морфологические изменения в виде дистрофий, а затем некроза костных балок, надкостницы, костномозговых элементов. Продукты, накапливающиеся в зоне местного нарушения гомеостаза, приводят к существенным изменениям проницаемости стенок сосудов микроциркуляторного русла и экстравазации плазмы и форменных элементов крови (плазматическая экссудация и клеточная инфильтрация).

К нейтрофильной инфильтрации вскоре присоединяется макрофагальная (моноцитарного генеза), что характеризует собой начало отграничения некротических участков от жизнеспособных тканей. В этот период дегенеративно-воспалительные процессы сменяются продуктивной (пролиферативной) фазой воспаления (стадия 7 сут). Между участками зафиксированных отломков, в том числе и в области возникшей гематомы, происходит врастание малодифференцированной соединительной ткани (грануляционной) в соответствии с рисунком 29.

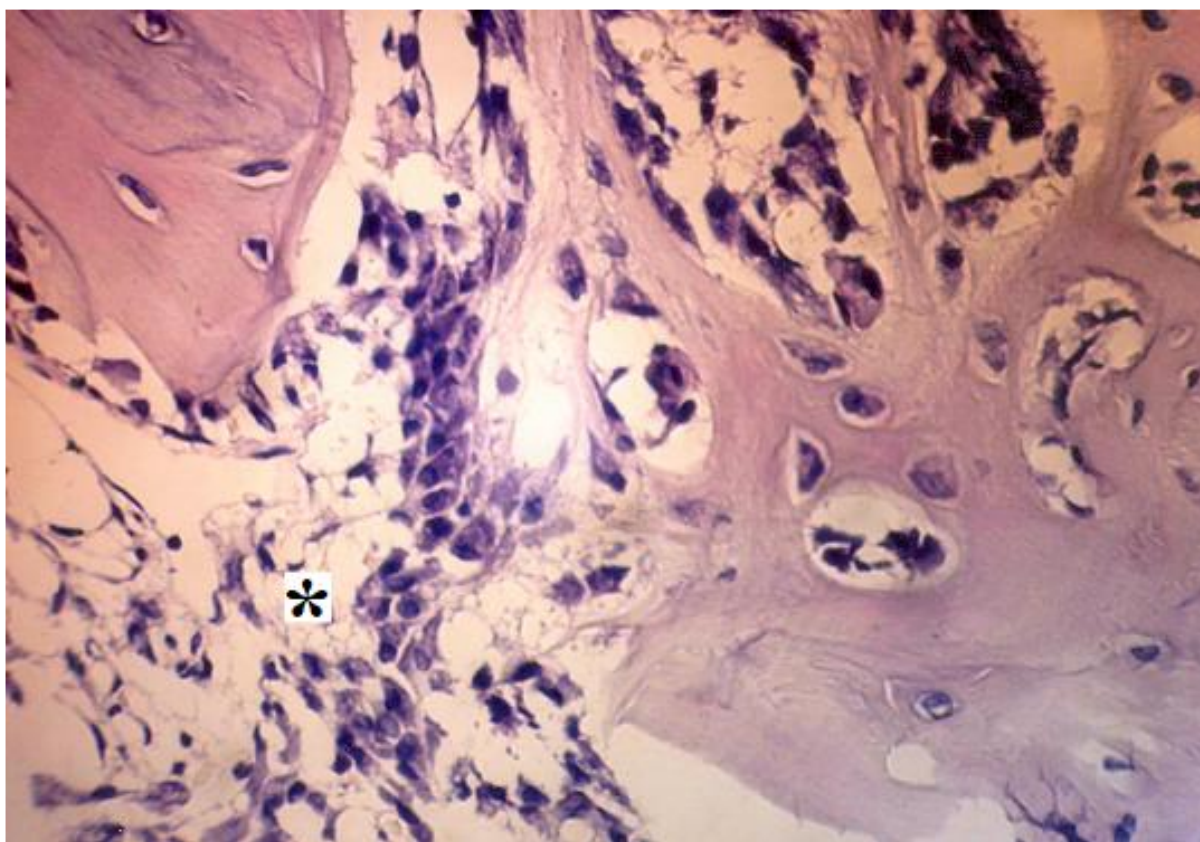


Рисунок 29 – Фрагмент перелома нижней челюсти на 7-е сут. Фиксация: 10% р-р нейтрального формалина, окраска гематоксилином Майера и эозином. Об. 40, ок. 10. Обозначения: * – врастание малодифференцированной соединительной ткани между костными отломками.

На 7–14-е сут после закрепления отломков нижней челюсти формируется пул остеобластов вокруг микроциркуляторной сети сосудов челюсти. Вдоль них образуются первичные костные балки, характерные для ретикулофиброзной костной ткани в соответствии с рисунком 30. Формирующаяся сеть трабекул была связана с краями костной раны и включает в свой состав $8,3 \pm 0,6\%$ остеобластов,

$5,7 \pm 0,7\%$ остецитов, $3,9 \pm 0,5\%$ остеокластов. Таким образом, между зафиксированными фрагментами нижней челюсти, образуется мягкая костная мозоль без признаков ее трансформации в пластинчатую костную ткань. При этом значительная часть остеобластов подвергается атрофии и постепенно исчезает из зоны повреждения нижней челюсти. Происходит созревание клеточно-волокнутой ткани с постепенной ее остеогенной перестройкой и построением на ее основе остеидных балок.

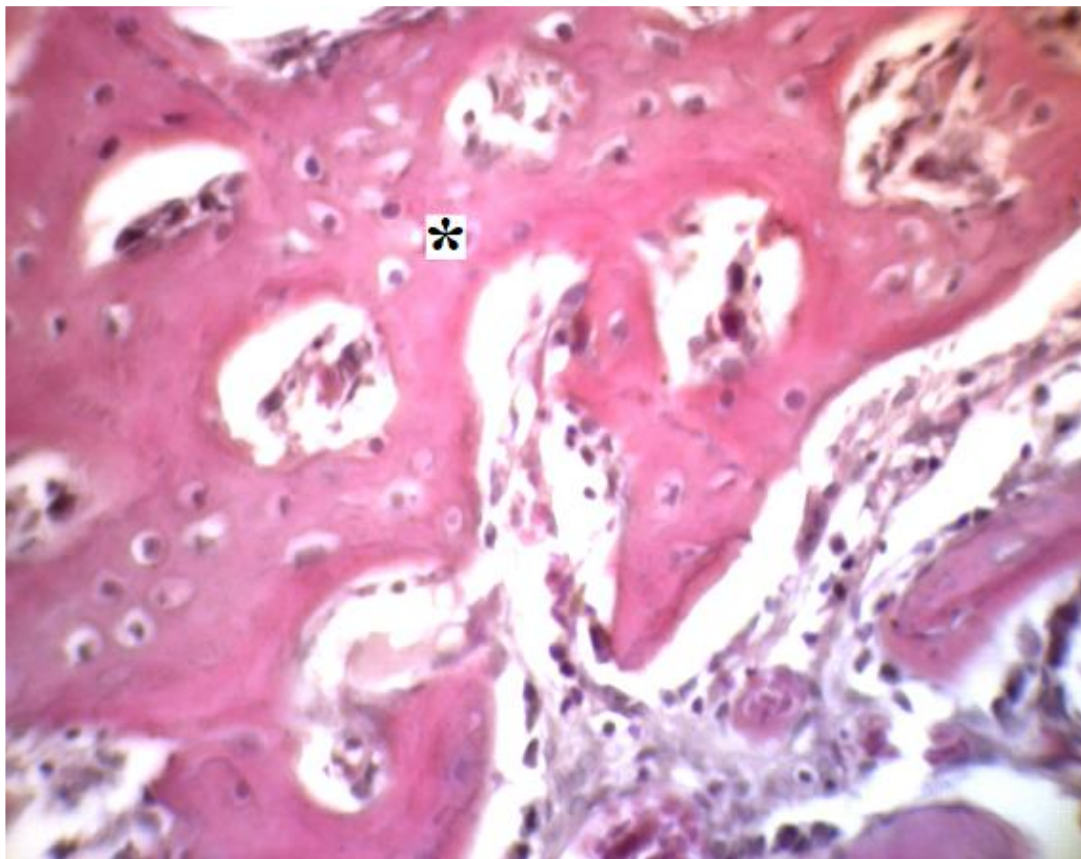


Рисунок 30 – Регенерат в области перелома нижней челюсти на 7-е сут. Фиксация: 10% р-р нейтрального формалина, окраска гематоксилином Майера и эозином. Об. 40, ок. 10. Обозначения: * – формирование костных балок.

К 7 суткам в краевых участках поврежденной нижней челюсти сохранялись признаки выраженного остеопороза, особенно в кортикальной пластинке, которая резко истончалась. Надкостница была утолщена в основном за счет фиброзного слоя, тогда как сосудистый ее слой был слабо выражен.

Следует особо подчеркнуть то обстоятельство, что при использовании титановых конструкций, изготовленных ООО «Конмет» в зоне контакта костной

ткани как с мини-винтами так и мини-пластиной этапу остеогенеза предшествовала стадия хондрогенеза. При этом формируются изогенные группы хондроцитов столбчатого характера в соответствии с рисунком 31А. На границе с новообразованной гиалиновой хрящевой тканью активно разрастается малодифференцированная соединительная ткань, которая в дальнейшем подвергается фиброзированию в соответствии с рисунком 31Б.

При использовании наноструктурированного титана создавались условия для прямого остеогенеза, т.е. формирование костных структур происходило без предварительного хондрогенеза. Этот факт требует дальнейшего изучения, исходя из особенностей металловедческих свойств наноструктурированного титана.

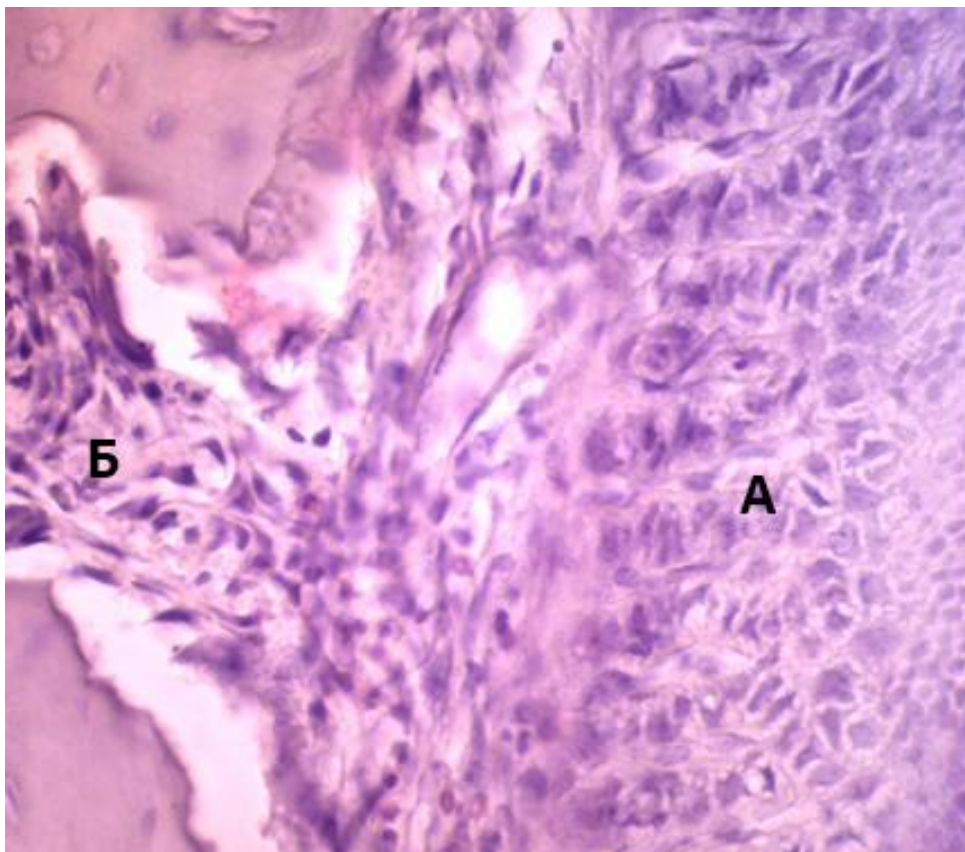


Рисунок 31 – Регенерат в области контакта с мини-винтом ООО «Конмет» на 7 сут. Фиксация: 10% р-р нейтрального формалина, окраска гематоксилином Майера и эозином. Об. 40, ок. 10. Обозначения: А - изогенные группы хондроцитов столбчатого характера; Б - малодифференцированная соединительная ткань.

Как известно [Нузова О.Б., 2017; Носов Е.В., 2025; Xiaoming Sun, Kaufman P. D., 2018; Borys J., Maciejczyk M., Antonowicz B. et al., 2019; Portes J., Gunha K.S.G., da Silva L.E. et al., 2020], тяжелое воспаление и апоптоз являются одними из основных факторов, ответственных за нарушение остеоинтеграции и/или возникновение периимплантита, а белок Ki-67 широко используется в качестве маркера пролиферации. В этой связи нами проведено исследование активности генов Ki-67 и Bcl-2. Установлено, что использование мини-пластин, изготовленных из наноструктурированного титана по сравнению с мини-пластинами производства ООО «Конмет», выявило активность генов Ki-67 и Bcl-2 у остеобластов и эндотелиоцитов в зоне остеоинтеграции. При этом данные процессы протекали на фоне угнетения антиапоптотических генов в соответствии с таблицами 7, 8.

Таблица 7 - Распределение иммунопозитивных остеобластов в зоне остеосинтеза титановыми пластинами в различные сроки эксперимента (Me [Q25; Q75] или $M \pm SD$ в зависимости от характера распределения)

Группы	Сроки эксперимента					p
	7 сут	14 сут	21 сут	28 сут	40 сут	
Caspasa3						
Группа А	2,7 [2,6; 2,8]*	4,1 [4,0; 4,2]*	3,0 [3,0; 3,1]*	2,5 [2,0; 2,6]	2,1 [2,0; 2,2]	0,002
Группа Б	1,1 [1,0; 1,1]*	2,1 [2,1; 2,2]*	2,3 [2,0; 2,4]*	2,0 [1,9; 2,0]	0,0	0,001
p53						
Группа А	2,98±0,08*	3,58±0,36*	3,58±0,11*	3,10±0,07*	2,44±0,18*	<0,001
Группа Б	1,86±0,11*	1,88±0,11*	4,02±0,16*	1,70±0,07*	1,46±0,11*	<0,001
bcl2						
Группа А	0,0	2,06±0,15*	0,0	1,12±0,15*	2,06±0,11	<0,001
Группа Б	3,20±0,10	3,06±0,11*	4,18±0,08	3,26±0,11*	0	<0,001
ki67						
Группа А	0,0	1,72±0,08*	1,90±0,16*	0,0	0,0	<0,001
Группа Б	2,80±0,19	3,38±0,15*	3,54±0,18*	0,0	0,0	<0,001

Примечание: А – применение пластин ООО «Конмет»; Б – применение пластин из наноструктурированного титана.

Поле зрения: окуляр-вставка 0,25 мм², об. 40, ок. 10.

p по вертикали – уровень статистической значимости изменений параметров в динамике; * - уровень статистической значимости различий между группами А и Б
p < 0,01.

Таблица 8 – Распределение иммунопозитивных эндотелиоцитов в зоне остеосинтеза титановыми пластинами в различные сроки эксперимента (Ме [Q25; Q75] или $M \pm SD$ в зависимости от характера распределения)

Группы	Сроки эксперимента					p
	7 сут	14 сут	21 сут	28 сут	40 сут	
Caspasa3						
Группа А	1,6 [1,6; 1,7]*	2,0 [1,9; 2,1]*	2,2 [2,2; 2,3]*	1,8 [1,7; 1,8]*	1,7 [1,7; 1,8]	0,002
Группа Б	0,5 [0,5; 0,5]*	1,1 [1,1; 1,2]*	1,1 [0,9; 1,2]*	2,4 [2,4; 2,5]*	0,0	0,001
p53						
Группа А	2,20±0,12*	3,06±0,11*	3,14±0,27*	1,56±0,11*	2,06±0,11*	<0,001
Группа Б	1,22±0,13*	1,16±0,18*	1,56±0,11*	2,06±0,11*	0,40±0,10*	<0,001
bcl2						
Группа А	0,0	0,0	2,48±0,19*	0,0	0,0	<0,001
Группа Б	3,20±0,23	4,14±0,11	3,10±0,07*	2,78±0,08	0	<0,001
ki67						
Группа А	0,0	2,18±0,08*	1,74±0,11*	0,0	0,0	<0,001
Группа Б	3,22±0,19	5,20±0,23*	2,02±0,11*	2,02±0,18	0,90±0,16	<0,001

Примечание: А – применение пластин ООО «Конмет»; Б – применение пластин из наноструктурированного титана.

Поле зрения: окуляр-вставка 0,25 мм², об. 40, ок. 10.

p по вертикали – уровень статистической значимости изменений параметров в динамике; * - уровень статистической значимости различий между группами А и Б
p < 0,01.

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

Повышенные показатели апоптоза (по показателям экспрессии синтеза caspasa3 и p53) остеобластов и эндотелиальных клеток свидетельствуют о нарушении цитодифференцировки указанных клеточных элементов, что не наблюдается в группе животных, у которых использованы мини-винты и мини-пластины из наноструктурированного УМЗ титана. Уменьшение апоптоза у остеобластов и эндотелиальных клеток (по показателям экспрессии bcl2 и ki67) свидетельствует об оптимизации цитодифференцировки указанных клеточных элементов, и хорошем прикреплении наноструктурированного титанового материала к кости. Отсутствие клеток с маркерами генов bcl2 и ki67 в группе с пластинами «Конмет» подтверждает недостаточную прогностическую эффективность фиксации данных пластин в костной ткани за счёт остеоинтеграции. Большое количество клеток с маркерами генов caspasa3 и p53 и наличие клеток bcl2 и ki67 в контрольной группе по сравнению с группами А и Б свидетельствует о наличии воспалительных явлений у животных без фиксации отломков нижней челюсти в соответствии с таблицей 9.

Таблица 9 – Распределение иммунопозитивных остеобластов и эндотелиоцитов в контрольной группе. 7 сут.

		Количество клеток в поле зрения
остеобласты	Caspasa3	2,6±0,01
	p53	4,2±0,03
	bcl2	1,1±0,01
	ki67	1,2±0,02
эндотелиоциты	Caspasa3	2,2±0,02
	p53	1,8±0,01
	bcl2	1,4±0,01
	ki67	1,9±0,01

Поле зрения: окуляр-вставка 0,25 мм², об. 40, ок. 10.

Различия данных в сравнительных группах являются значимыми ($p \leq 0,01$)

Пролиферативный потенциал эндотелиоцитов и остеобластов при использовании конструкций из титана представлен в таблице 10.

Таблица 10 – Уровень экспрессии синтеза Ki67 (подсчёт иммунопозитивных клеток в усл. поля зрения микроскопа 0,25 мм², об. 40, ок. 10). Сроки наблюдения 14 сут

	Наноструктурированный УМЗ титан	ООО «Конмет»
Эндотелиоциты	4,2±0,5	1,8±0,1
Остеобласты	5,5±1,1	2,2±0,2

Поверхности титановых конструкций в контакте с костной тканью изучались с помощью сканирующего электронного микроскопа TESCAN MIRA LMU (Чехия) на базе «Центра микроскопии и микробиологии» центра для выявления и поддержки одарённых детей «Гагарин» (г. Оренбург).

При изучении поверхности мини-пластины из наноструктурированного титана на сканирующем электронном микроскопе выявлено наличие тканевых структур на поверхности изделия толщиной около 25-50 мкм с наличием волокнистых и клеточных структур, покрывающих её сплошным слоем без оголения металлической поверхности в соответствии с рисунком 32.

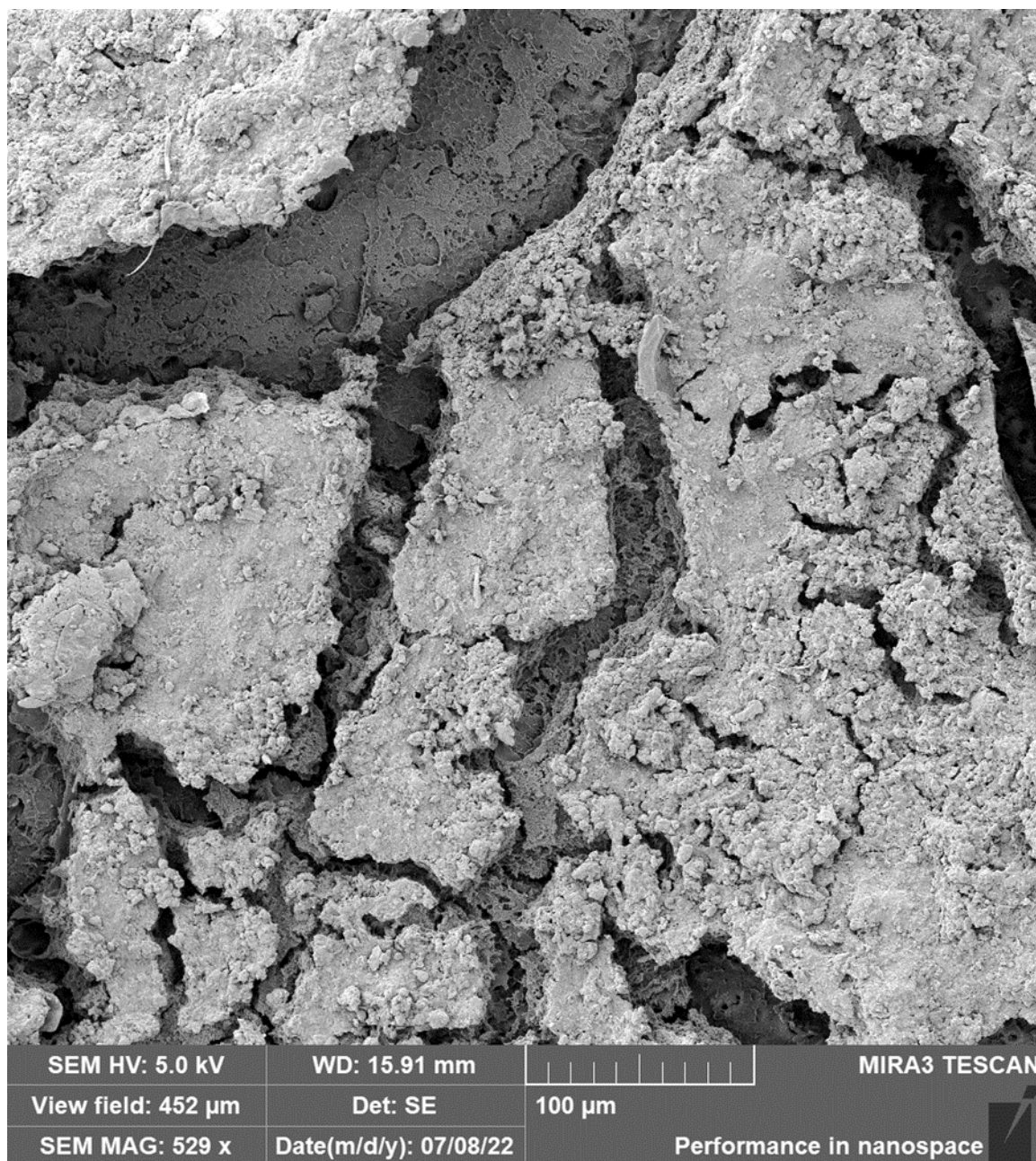


Рисунок 32 – Поверхность мини-пластины из наноструктурированного титана. СЭМ.

При изучении металлической поверхности наноструктурированной мини-пластины свободной от значительной части костной ткани наблюдаются фрагменты костных балок, интегрированных в микрорельеф с толщиной выростов до 12,0 μm в соответствии с рисунком 33.

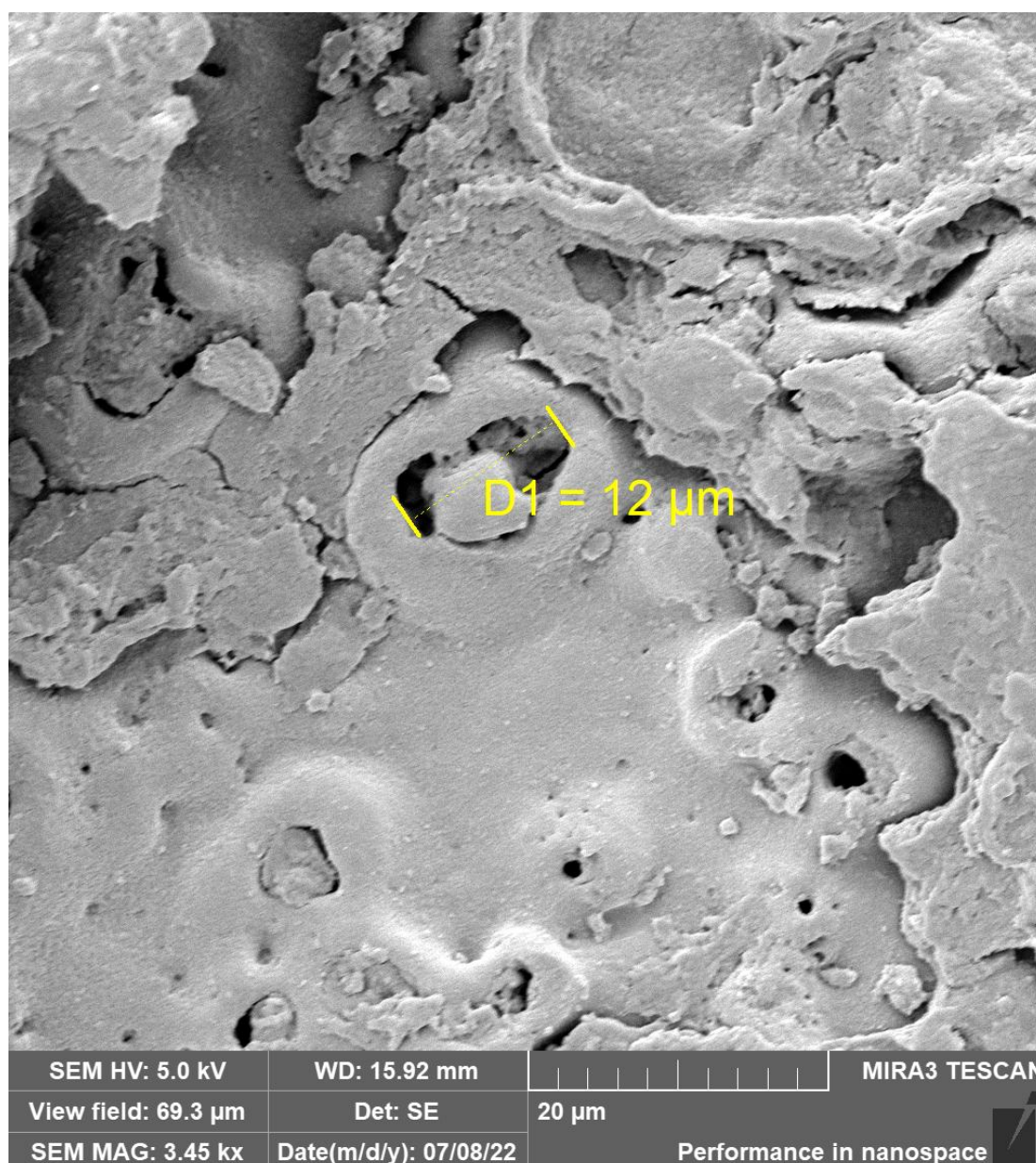


Рисунок 33 – Поверхность мини-пластины из наноструктурированного титана. СЭМ

В области между витками резьбы мини-винтов из наноструктурированного титана в контакте с костной тканью обнаружены плотные тканевые структуры, подобные остеонам, заполняющие объём между витками слоем толщиной более 50 μm в соответствии с рисунком 34.

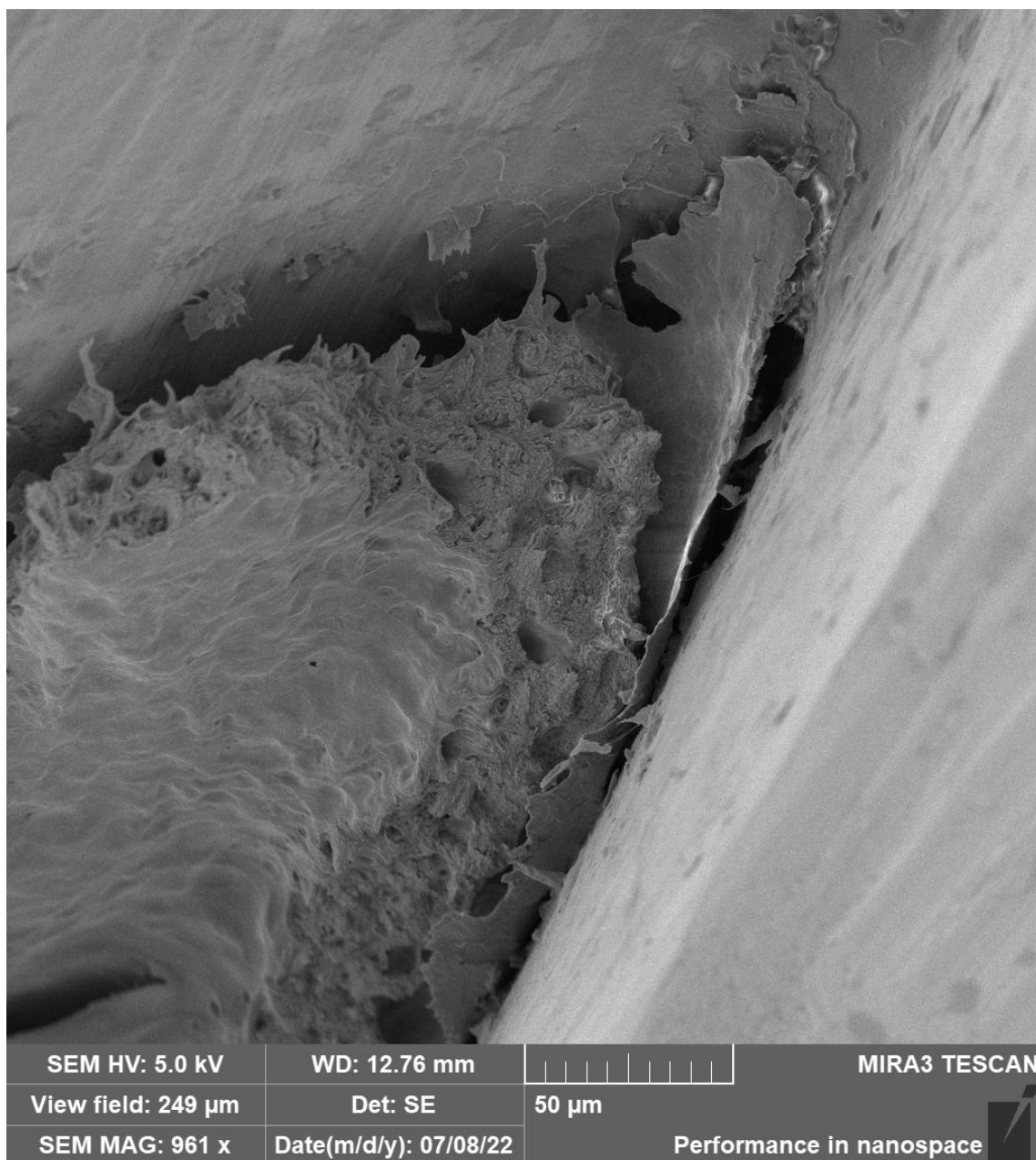


Рисунок 34 – Поверхность мини-винта из наноструктурированного титана.

СЭМ

Изучение области контакта мини-винта «Конмет» с окружающими тканями показала наличие соединительной ткани с преобладанием волокнистых структур и единичными элементами костных балок, с расширенными лакунами между ними в соответствии с рисунком 35. Это наблюдение согласуется и с гистологическими данными, свидетельствующими о формировании в этих условиях хрящевой ткани.

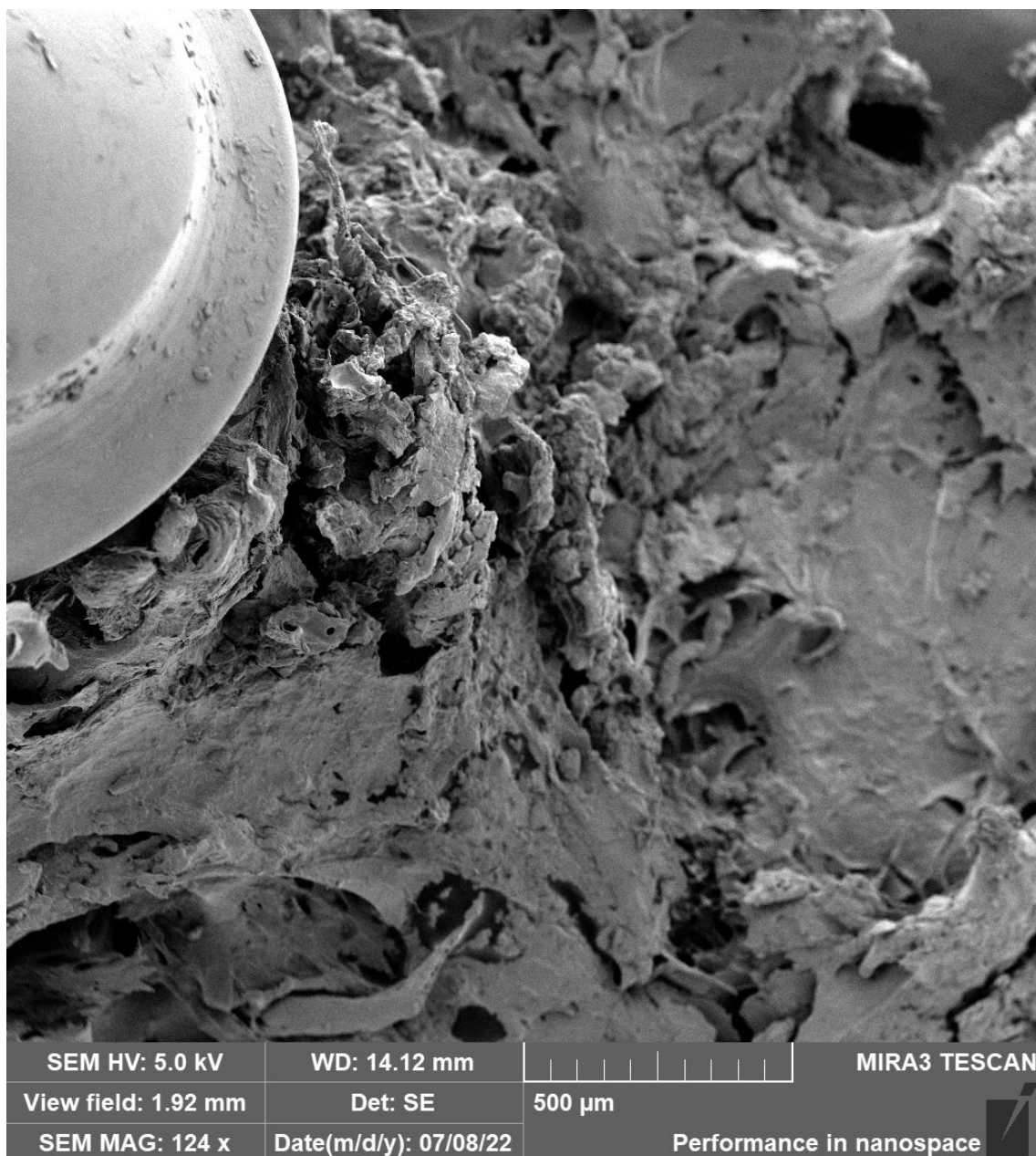


Рисунок 35 – Область контакта поверхности мини-винта «Конмет» с костным блоком. СЭМ.

Исследование области контакта титановых изделий с костной тканью, а также состояния поверхности извлечённых из костных блоков титановых конструкций на наличие интегрированных костных структур с помощью лазерного электронного сканирующего конфокального микроскопа Lext OLS 4000 показывает наличие костных структур на поверхности изделий на различных увеличениях. Наилучшее качество изображения показали образцы и минимальным перепадом высот, например, поверхность мини-пластины. Изучение сложных и неровных структур, таких как костные блоки и извлечённые из них титановые

изделия занимало больше времени при настройке микроскопа и давало больше «шумов» в изображении, особенно в 3D формате. В целом визуализация поверхности и оценка структур позволяет использовать данный метод в оценке остеоинтеграционных свойств титановых изделий.

При сравнении образцов из наноструктурированного титана и титана «Конмет» определяется большая минерализация и меньшее количество волокнистых структур у наноструктурированного УМЗ титана, что выражалось в визуальной разнице площади с интегрированной костной тканью. Ткани с преобладанием соединительнотканых структур и меньшей минерализацией выглядели как ткани коричневого цвета.

У большинства образцов из наноструктурированного титана определялось хорошее качество интегрированной и окружающей костной ткани по сравнению с мини-винтами «Конмет».

Наличие и характер тканевых структур на поверхности изделий, визуализированные сканирующей электронной микроскопией, позволяют судить о высоких адгезивных свойствах наноструктурированного титана и его потенциале к формированию плотных костных структур по типу остеоинтеграции. Сравнение состояния костной ткани в контакте с мини-винтами из наноструктурированного титана и мини-винтов «Конмет» показало увеличение минеральной плотности костной ткани у изделий из наноструктурированного титана.

ГЛАВА 4. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНО-МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ ИЗДЕЛИЙ ИЗ НАНОСТРУКТУРИРОВАННОГО ТИТАНА (ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ)

Проведённые нами исследования показали динамику костно-раневого процесса при переломах нижней челюсти с закреплением отломков мини-пластиной и мини-винтами, и отражают возникшую при травме деструкцию кости и комплекс реакций на повреждение и развитие восстановительных процессов. Непосредственно после травмы развивается острое воспаление в тканях и выраженная резорбция в поврежденных зонах костных фрагментов челюсти за счет активизации остеокластов. К нейтрофильной инфильтрации присоединяется макрофагальная, что характеризует начало отграничения некротических участков от жизнеспособных тканей. В последующем дегенеративно-воспалительные процессы сменяются пролиферативной фазой воспаления. Между фрагментами кости происходит врастание малодифференцированной соединительной ткани. Все эти наши наблюдения в полной мере соответствуют известным положениям о процессах, характерных для физиологической регенерации костной ткани [Русаков А.В., 1959; Виноградова Т.П., Лаврищева Г.И., 1974; Данилов Р.К. с др., 2008; Гололобов В.Г., 2010]. При этом мы отмечаем, что формирующаяся грануляционная ткань не уменьшает резорбцию костной ткани, что очевидно связано с активной деятельностью макрофагальных элементов, которые показывают выраженную экспрессию протеина Ki67 (по сравнению с серией со стандартными мини-пластинами «Конмет»).

Нами выявлены низкие показатели апоптоза у остеобластов и эндотелиальных клеток при использовании медицинских изделий из наноструктурированного УМЗ титана что безусловно свидетельствуют о хорошей цитодифференцировке указанных клеточных элементов, и не всегда наблюдается в группе животных, у которых использовались стандартные изделия «Конмет».

Наличие клеток с маркерами генов *bcl2* и *ki67* в группе животных при использовании мини-пластин из наноструктурированного УМЗ титана подтверждает наилучшие оптимизирующие остеointеграционные характеристики при их применении для фиксации отломков кости.

Заключение подтверждают и данные иммуногистохимических исследований, которыми мы показали, что использование наноструктурированного УМЗ титана оптимизирует репаративные гистогенезы в области перелома и обеспечивает более надежную фиксацию отломков нижней челюсти. Установленные нами закономерности хорошо согласуются с положением, что исследование про- и антиапоптотических показателей остеобластов и эндотелиоцитов может служить важным прогностическим индикатором оптимального течения остеointеграции при использовании титановых конструкций. Результаты наших исследований позволяют оценить процесс консолидации отломков, а также являются критерием наличия или отсутствия воспалительных послеоперационных осложнений в ране, что неоднократно отмечено в научной литературе, касающейся клинических аспектов репарации костных и других структур [Нузова О.Б., 2017; Xiaoming Sun, Paul D. Kaufman., 2018; Jan Borys, Mateusz Maciejczyk, Bożena Antonowicz et al., 2019; Juliana Portes, Karin Soares Gonçalves Cunha, Licínio Esmeraldo da Silva et al., 2020].

Таким образом, с использованием методов иммуногистохимии и сканирующей электронной микроскопии, мы полагаем о схожести и синхронности процессов репаративного остеогенеза перелома кости и процессов остеointеграции. Следовательно, процессы происходящие в, казалось бы, разных локациях осуществляются синхронно, что даёт перспективную возможность одновременной стимуляции процессов консолидации перелома и остеointеграции титановой конструкции, использованной для остеосинтеза.

Одним из ведущих методов диагностики патологических изменений при костно-травматической патологии и дентальной имплантации является использование рентгенологических методов. Представленные нами данные радиовизиографии по визуализации линии перелома на разных сроках

эксперимента отображают динамику сокращения времени консолидации перелома, зафиксированного с помощью мини-пластин из наноструктурированного УМЗ титана по сравнению с изделиями ООО «Конмет» (к 21 сут линия перелома не прослеживается в серии с УМЗ мини-пластинами, в отличие серии с мини-пластинами «Конмет»). При этом в обеих сериях эксперимента через 4 недели после остеосинтеза при визуальном осмотре и на радиовизиограммах, выявлена полноценная консолидация отломков челюсти при отсутствии дезинтеграции мини-пластин и мини-винтов.

Исследование образцов на лазерном сканирующем электронном микроскопе Lext OLS 4000 визуализировало наличие фрагментов костной ткани на поверхности пластин их наноструктурированного УМЗ титана с проникновением остеоидных балок в структуры покрытия, что можно расценивать как пространственную интеграцию тыльной поверхности мини-пластины с областью перелома. Исследование интерфейса контакта титановых мини-винтов с костной тканью выявило признаки остеоинтеграции у образцов наноструктурированного УМЗ титана и преобладание фиброзно-костной интеграции мини-винтов «Конмет».

Для проведения исследований на ЛЭМ фрагмент экстирпированной нижней челюсти с интегрированным мини-винтом разрезался медицинской фрезой с водяным охлаждением. Разрез проходили вдоль центральной части мини-винта с сохранением на челюсти фрагмента титановой мини-пластины. Мини-пластина была разделена на 4 части. Дополнительно костный блок пропиливался вдоль мини-винта и одна из его частей механически отделялась с сохранением в блоке интегрированного мини-винта с оголением его резьбы для визуализации контакта. Водяное охлаждение позволило исключить локальный перегрев костной ткани и металлической конструкции.

Изучены костные блоки в зоне контакта с мини-винтами и мини-пластинами, прилежащими к поверхности нижней челюсти. Нами впервые выявлено наличие интегрированных костных структур на резьбовой части мини-винтов. На ЛЭМ хорошо визуализируется интеграция мини-винта из наноструктурированного УМЗ титана. Костная ткань находится между витками резьбы. При исследовании блока

при большем увеличении в 3D формате визуализируется шероховатость поверхности мини-пластины с многочисленными фрагментами костной ткани на рельефе в виде «снежных шапок».

При изучении костных блоков после применения мини-винтов и мини-пластин ООО «Конмет» установлено, что на поверхности их резьбовой части и прилежащей к зоне перелома поверхности мини-пластины также визуализируется плотное соединение костной ткани с поверхностью резьбы и мини-пластины, но преобладают волокнистые структуры в виде менее минерализованной ткани.

При изучении поверхности мини-винтов из наноструктурированного УМЗ титана на сканирующем электронном микроскопе выявлено наличие тканевых структур на поверхности изделия толщиной до 50 μm с наличием волокнистых и клеточных структур, покрывающих её сплошным слоем без оголения металлической поверхности. При большем увеличении, наблюдаются фрагменты костных балок на поверхности резьбы.

Изучение поверхности мини-винта «Конмет» показало наличие фрагментарного покрытия резьбы тканевыми структурами с преобладанием волокнистых структур и элементов биоплёнки толщиной, не превышающей 1-2 μm , что видно при большем увеличении.

Приведенные данные по СЭМ свидетельствуют о том, что на поверхности наноструктурированного УМЗ титана формируется регенерат из пластинчатой костной ткани на 21 сутки эксперимента. Тогда как поверхности титановых пластин ООО «Конмет» остеорегенерат носит ретикулофиброзный характер даже на 40 сутки опыта.

Хорошая остеоинтеграция изделий из наноструктурированного титана очевидно связана с рядом факторов. Во-первых, это повышенная химическая чистота титана Grade 4, где отсутствуют нежелательные химические элементы и явления металлоза [Valiev R.Z., Sabirov I., Zemtsova E.G. et al., 2018]. Кроме того, наноструктурирование методом РКУП-Конформ в титане приводит к высокой плотности границ зерен, которые значительно увеличивают внутреннюю энергию материала и как результат влияют на морфологию оксидной пленки на поверхности

УМЗ изделий из них [Valiev R.Z., Zhilyaev A.P. et al., 2014; Estrin Y., Lapovok R., Medvedev A.E. et al., 2018], что также благоприятно для адгезии клеток костной ткани.

ВЫВОДЫ

1. Методами растровой электронной микроскопии, сканирующей зондовой микроскопии сравнительно установлены особенности наноструктурированного титана и титановых конструкций, используемых в челюстно-лицевой хирургии (по показателям микроструктуры и топографии поверхности, прочностным параметрам, химическому составу).
2. Результаты светооптического, электронномикроскопического, рентгенологического анализа вместе с показателями экспрессии про- и антиапоптотических генов клеток является одним из доказательств оценки эффективности репаративного остеогенеза.
3. Применение наноструктурированных титановых мини-пластин и мини-винтов при закреплении отломков нижней челюсти оптимизирует фазы воспалительного процесса в зоне перелома, что проявилось в понижении апоптозной доминанты остеобластов и эндотелиальных клеток (по показателям экспрессии гена Ki-67) и способствует формированию в зоне перелома органотипического регенерата.
4. Методами иммуногистохимии (оценка экспрессии синтеза про- и антиапоптотических протеинов p53, bcl2, caspase3), а также сканирующей электронной микроскопии обосновано оптимизирующее влияние применения мини-пластины и мини-винтов из наноструктурированного титана на репаративный остеогенез, приводящее к их остеоинтеграции.
5. В условиях перелома нижней челюсти у экспериментальных животных с закреплением отломков с помощью мини-пластин и мини-винтов из наноструктурированного титана оптимизируются процессы репаративного остеогенеза, что вероятно связано с технологическими особенностями предложенного наноструктурированного титана.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Морфологические данные об изменениях, выявленных в области перелома нижней челюсти с постоянной иммобилизацией отломков с помощью мини-пластины и мини-винтов, углубляют знания о репаративных остеогенезах, клеточных и тканевых критериях процессов остеоинтеграции, роли материала конструкции в процессе репарации, что следует учитывать при разработке методов лечения пациентов с травматическими повреждениями челюстно-лицевой области.

Полученные результаты обосновывают новый эффективный метод оптимизации репаративных гистогенезов за счёт остеоинтеграционных свойств поверхности конструкций из наноструктурированного УМЗ титана, использованных при лечении перелома челюстных костей, что даёт возможность дальнейших доклинических испытаний.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И ОБОЗНАЧЕНИЙ

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ИПД – интенсивная пластическая деформация

КЛКТ – конуснолучевая компьютерная томография

ЛЭМ – лазерная электронная микроскопия

МПКТ – минеральная плотность костной ткани

МССК – мезенхимальные стромальные стволовые клетки

РКУП – равноканальное угловое прессование

СЭМ – сканирующая электронная микроскопия

УМЗ – ультрамелкозернистый

ЭДТА – этилендиаминтетрауксусная кислота

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдрашитова, А.Б. Временная нетрудоспособность пациентов при травмах челюстно-лицевой области [Текст] / А.Б. Абдрашитова, Р.А. Салеев // Российский стоматологический журнал. – 2019. – Т. 23, № 3-4. – С. 133-139.
2. Абдуллаев, Ш.Ю. Лечение осложнений, возникающих при переломах нижней челюсти [Текст] / Ш.Ю. Абдуллаев, А.А. Халилов, З.К. Адылов, К.Х. Алимжанов // Медицина и инновации. – 2022. – Т. 1, № 4. – С. 140-148.
3. Ананьева, А.Ш. Моделирование повреждений костных структур в экспериментах на животных [Текст] / А.Ш. Ананьева, Л.М. Бараева, И.М. Быков // Инновационная медицина Кубани. - 2021. - № 1(21). -С. 47-55.
4. Артюшкевич, А.С. Морфологические особенности заживления переломов нижней челюсти у животных после различных способов остеосинтеза [Текст] / А.С. Артюшкевич, И.А. Швед, М.А. Аль-факих // Экстренная медицина. – 2013. – № 2(6). – С. 44-59.
5. Афанасьев, В.В. Травматология челюстно-лицевой области [Текст] / В.В. Афанасьев – М.: ГЭОТАР-Медиа, – 2010. – 256 с.
6. Багаев, С. Многофункциональный фиксатор позвоночника с биологически инертным покрытием [Текст] / С. Багаев, А. Мазуренко, И. Смягликов, С. Макаревич, С. Залепугин // Наука и инновации. — 2016. — № 11. — С. 62-67.
7. Байриков, И. М. Совершенствование оказания медицинской помощи больным с переломами нижней челюсти на всех этапах реабилитации [Текст]/ И.М. Байриков, И.И. Фишер, Ю.А. Шухорова// Управление качеством медицинской помощи. – 2017. – № 1-2. – С. 59-65.
8. Байриков, И.М., Лепилин А.В. Травма челюстно-лицевой области [Текст]/ И.М. Байриков, А.В. Лепилин // Челюстно-лицевая хирургия: учебник / под ред. А. Ю. Дробышева, О.О. Янушевича. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. – С. 399-502.

9. Байриков, И.М., Савельев А.Л. Лечение пациентов с травматическими повреждениями нижней челюсти [Текст]: монография/ И.М. Байриков, А.Л. Савельев, М.Г. Самуткина, С.А. Сафаров / ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России – Самара: ИД «Би Групп», 2024. – 188 с.
10. Бахтеева, Г.Р. Статистическое исследование травм челюстно-лицевой области [Текст] / Г.Р. Бахтеева, А.С. Кузьмин // Bulletin of Medical Internet Conferences. – 2012. – №2 (11). – С. 93
11. Безруков, В.М. Изучение травматизма челюстно-лицевой области по материалам диссертационных исследований [Текст]/ В.М. Безруков, Лурье Т.М. // Тр. VI съезд стоматологической ассоциации России. – 2000. – С. 294-295.
12. Валиев Р. З. Использование ИПД для получения наноструктурных материалов с многофункциональными свойствами //Актуальные проблемы физического металловедения сталей и сплавов. – 2022. – С. 236-237.
13. Валиева, Л. У. и др. Проблема ранней реабилитации пациентов с переломом нижней челюсти и их осложнениями (обзор) [Текст] // Клиническая стоматология. – 2024. – Т. 27. – №. 3. – С. 134-141.
14. Вансяцкая В. К. Особенности строения нижней челюсти некоторых представителей отрядов хищные, зайцеобразные и грызуны [Текст]/ В.К. Вансяцкая, Е.А. Кирпанева// Ученые записки учреждения образования Витебская ордена Знак почета государственная академия ветеринарной медицины. – 2013. – Т. 49, № 2/2. – С. 6-9.
15. Виноградова, Т.П., Лаврищева Г.И. Регенерация и пересадка костей [Текст]/ Т.П. Виноградова, Г.И. Лаврищева// М.: Медицина. – 1974. – 247с.
16. Воробьев, А.А. Современные методы остеосинтеза нижней челюсти (аналитический обзор) [Текст]/ А.А. Воробьев, Е.В. Фомичев, Д.В. Михальченко и др.// Вестник ВолгГМУ. – 2017. – №2 (62). – С.8-14.
17. Гайфуллин Н. М. Морфологические особенности остеointеграции при использовании титановых имплантатов с биоактивным покрытием и рекомбинантного костного морфогенетического белка [Текст]/ Н.М.

- Гайфуллин, А. С. Карягина, А. В. Громов // Морфология. – 2016. – Т. 149, № 1. – С. 77-84.
18. Голавский П. И. Клинико-статистический анализ травматических повреждений челюстно-лицевой области в Кузбассе / П. И. Голавский, А. И. Пылков, Ж. Е. Городков [и др.] // Клиническая стоматология. – 2021. – Т. 24, № 4. – С. 114-121.
 19. Гололобов, В. Г. Костная ткань — повреждение — регенерация. Закономерные — процессы посттравматического — остеогенеза [Текст] / В.Г. Гололобов // Сборник научных трудов, посвященный 80-летию профессора А.А. Клишова. — СПб., Издательство ДЕАН, 2010. – С. 90 - 95.
 20. Горбачев Ф. А. Хирургическое лечение множественных травматических переломов нижней челюсти / Ф. А. Горбачев, Т. М. Ярощик, О. Е. Волков, А. А. Вечерская // Современная стоматология. – 2021. – № 3(84). – С. 2-7.
 21. Гук, В.А. Применение назубных шин в комплексном лечении больных пожилого возраста с переломами нижней челюсти, страдающих заболеваниями пародонта [Текст]/ В.А. Гук, А.К. Иорданишвили, Г.А. Рыжак, А.С. Гук // Пародонтология. – 2011. – Т. 16, № 1(58). – С. 23-26.
 22. Данилов, Р. К. Экспериментально-гистологический анализ раневого процесса [Текст]/ Р.К. Данилов, Б.А. Григорян, В. Г. Гололобов, Г. Я. Графов, И.А. Одинцова // Сборник научных трудов, посвященный 100-летию кафедры медицинской биологии СПбГМА им. И. И. Мечникова. — СПб., Издательство ДЕАН, 2008. – С. 100 - 105.
 23. Давыдова, Т.Р. Применение наkostных титановых конструкций с наноструктурированным покрытием в комплексном лечении пациентов с переломами нижней челюсти (экспериментально-клиническое исследование) [Текст]: автореф. дис... канд. мед. наук. / Давыдова Татьяна Рифовна. – Москва, 2021. – 24 с.
 24. Долгова, И.В. Профилактика травматического остеомиелита нижней челюсти [Текст]/: автореф. дис. ... канд.мед. наук (14.01.14) / Долгова Инна Васильевна. – Волгоград, 2013. – 23 с.

25. Дробышев, Д.Ю. Челюстно-лицевая хирургия [Текст]/: учебник под ред. А.Ю. Дробышева, О.О. Янушевича. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. – 880 с.
26. Ефимов, Ю.В. Переломы нижней челюсти [Текст]/: автореф. дис.... док. мед. наук. / Ефимов Юрий Владимирович. – М., 2004. – 39 с.
27. Ефимов, Ю.В. Лечение больных с односторонним косым переломом нижней челюсти [Текст]/ Ю.В. Ефимов, Д.В. Стоматов, Е.Ю. Ефимова // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2019. – Т. 14, № 1-1. – С. 94-96.
28. Иванов, П.В. Современные представления об остеointegrации дентальных имплантатов (обзор литературы) [Текст]/ П.В. Иванов, Н.И. Макарова, Н.В. Булкина, Л.А. Зюлькина // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2018. – № 4(48). – С. 191-202.
29. Кабаков, Б.Д. Переломы челюстей [Текст]/ Б.Д. Кабаков, В.А. Малышев// – М.: Медицина, 1981. – 176 с.
30. Клевцов Г. В. Прочность и механизмы разрушения объемных наноструктурированных металлических материалов / Г. В. Клевцов, Е. В. Бобрук, И. П. Семенова [и др.]. – Уфа : ГОУ ВПО "Уфимский государственный авиационный технический университет", 2016. – 240 с.
31. Клевцов, Г. В. Единый критерий оценки локального напряженного состояния и механизмы разрушения металлических материалов при различных видах нагружения / Г. В. Клевцов, Р. З. Валиев, Н. А. Клевцова // XIII Всероссийский съезд по теоретической и прикладной механике : сборник тезисов докладов : в 4 т., Санкт-Петербург, 21–25 августа 2023 года / Министерство науки и высшего образования РФ; Российская академия наук; Российский национальный комитет по теоретической и прикладной механике; Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого. Том 3. – Санкт-Петербург: Политех-Пресс, 2023. – С. 581-584.
32. Клиническая пародонтология и дентальная имплантация [Текст]/: Руководство в 2-х томах / М.А. Араудхо, Д. Д. Башурский, Г.Р. Баур [и др.]. Том 1. – Москва: ООО Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа», 2021. – 720 с.

33. Коллеров, М.Ю. Проблемы и перспективы применения титановых сплавов в медицине [Текст]/ М.Ю. Коллеров, В.С. Спектор, А.М. Мамонов и др. // Титан. — 2015. — № 2. — С. 42-53.
34. Константинович, М. А. Динамика травматизма челюстно-лицевой области в Витебском регионе за 2018-2023 гг / М. А. Константинович // Паринские чтения 2024. Диагностика, лечение, восстановительный период и диспансеризация пациентов с хирургической патологией черепно-челюстно-лицевой области : Сборник трудов Национального конгресса с международным участием, Минск, 03 мая 2024 года. – Минск: Изд. центр БГУ, 2024. – С. 298-303.
35. Крохмаль, С.В. Челюстно-лицевая травма как мировая проблема [Текст]/ С.В. Крохмаль, С.М. Карпов, И.А. Вышлова, А.С. Карпов, Е.О. Назарова, И.Д. Гербекова //Врач. – 2020. – №10. – С.22-25
36. Куценко, Р.В. Состояние краевого пародонта пациентов при лечении переломов нижней челюсти с применением ортопедических и хирургических методов [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук // Куценко Роман Валерьевич. – Москва, 2012. – 17 с.
37. Левенец, А.А. Челюстно-лицевой травматизм как социальная, экономическая и медицинская проблема [Текст]/ А. А. Левенец, Н.А. Горбач, Н.Н. Фокас // Сибирское медицинское обозрение. – 2013. – № 2(80). – С. 13-18.
38. Лепилин, А.В. Клинико-статистический анализ травматических повреждений челюстно-лицевой области и их осложнений по материалам работы отделения челюстно-лицевой хирургии за 2008-2012 годы [Текст]/ А.В. Лепилин, Г. Р. Бахтеева, В. Г. Ноздрачев// Саратовский научно-медицинский журнал. – 2013. – Т. 9, № 3. – С. 425-428.
39. Лепилин, А.В. Клинико-статистические аспекты диагностики и лечения больных с переломами нижней челюсти и их осложнениями [Текст]/ А.В. Лепилин, Н.Л. Ерокина, Г.Р. Бахтеева // Dental Forum. – 2014. – № 4. – С. 67-69.

- 40.Лепилин, А.В. Анализ причин развития осложнений переломов нижней челюсти [Текст]/ А.В. Лепилин, Н.Л. Ерокина, С.Б. Фищев // Пародонтология. – 2018. – Т. 23, № 2(87). – С. 62-65.
- 41.Лебедев, М.В. Система оказания медицинской помощи населению по профилю «челюстно-лицевая хирургия» на территории Российской Федерации [Текст]/ М.В. Лебедев// Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. – 2020. – №. 1. – С. 383-402.
- 42.Лысенко, Л.Н. Прогулки с материаловедом [Текст]/ Л.Н. Лысенко // Стоматология сегодня. – 2001. – №4-6. – С. 20.
- 43.Мадай Д.Ю. Сочетанная черепно-лицевая травма материаловедом [Текст]/ Д.Ю. Мадай; М-во образования и науки Российской Федерации, Новгородский гос. ун-т им. Ярослава Мудрого. – Великий Новгород: Новгородский гос. ун-т, 2011. – 175 с.
44. Мадай, Д.Ю. Проблемы оказания специализированной помощи пострадавшим с черепно-лицевой травмой материаловедом [Текст]/ Д.Ю. Мадай, Ю. А. Щербук, К. А. Абсава // Институт стоматологии. – 2013. – № 4(61). – С. 68-69.
- 45.Малышев, В.А. Переломы нижней челюсти [Текст]/ В. А. Малышев, Б.Д. Кабаков //СПб.: Специальная литература. – 2005. – С. 8-39.
- 46.Матвеев, Р.С. Клинико-статистические и эколого-биогеохимические аспекты переломов костей лицевого скелета в Чувашской Республике [Текст]: автореф. дис. ... канд.мед.наук (14.01.14) / Матвеев Роман Сталинарьевич. – Казань, 2002. – 18 с.
- 47.Маркаров, А.Э. Статистический анализ данных по неотложной челюстно-лицевой хирургии [Текст]/ А. Э. Маркаров, Д. А. Еремин, А.В. Мартиросов, А.С. Хандзрацян, А. И. Оразвалиев, С. А. Бугаян, О.И. Халифаев// Вестник РГМУ. – 2023. –№5. – С.58-64.
- 48.Матчин, А.А. Гнойный медиастинит у больного с переломом нижней челюсти [Текст]/ А.А. Матчин //Стоматология. – 1983. – Т.62. – №3. – С.84-85.

- 49.Матчин, А.А. Экономические аспекты переломов нижней челюсти [Текст] / А.А. Матчин // Первый съезд стоматологов Молдавской ССР: Тезисы докладов, Кишинев, Молдавия, 18–19 апреля 1988 года. Том Часть I. – Кишинев, Молдавия: Реклама, 1988. – С. 24-26.
- 50.Матчин, А. А. Технологии и организация помощи при травмах челюстно-лицевой области / А. А. Матчин // Актуальные вопросы челюстно-лицевой хирургии и стоматологии : Всероссийская юбилейная научно-практическая конференция «Актуальные вопросы челюстно-лицевой хирургии и стоматологии», посвященная 90-летию со дня основания кафедры челюстно-лицевой хирургической стоматологии (20-21 ноября 2019 г. Санкт-Петербург, Россия), Санкт-Петербург, 20–21 ноября 2019 года. – Санкт-Петербург: ООО «БАЛТИКА-XXI», 2019. – С. 123.
- 51.Матчин, А.А. Экономические последствия переломов нижней челюсти [Текст]/ А.А. Матчин, И.В. Лебедева, О.И. Матчина // Стоматология. – 1988 май-июнь;67(3). – С.40-41.
- 52.Матчин, А. А. Структура травматизма и оказание специализированной помощи больным с повреждениями мягких тканей и костей лица / А. А. Матчин, Е. В. Носов, С. Х. Кириакиди // Актуальные вопросы челюстно-лицевой хирургии и стоматологии : Материалы Всероссийской юбилейной научно-практической конференции, посвященной 95-летию со дня основания кафедры челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург, 20–21 ноября 2024 года. – Санкт-Петербург: Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, 2024. – С. 88-93.
- 53.Матчин А. А. Структура травматизма, организация помощи и реабилитации больных с переломами костей лица / А. А. Матчин, Е. В. Носов, Е. Г. Мац, С. Х. Кариакиди // Актуальные вопросы челюстно-лицевой хирургии и стоматологии : материалы Всероссийской научно-практической конференции, посвященной 100-летию со дня рождения профессора В.А. Малышева, Санкт-Петербург, 23–24 ноября 2022 года / Военно-медицинская

академия имени С.М. Кирова. – Санкт-Петербург: Военно-медицинская академия имени С.М.Кирова, 2022. – С. 164-169.

- 54.Матчин А. А. Экспериментально-морфологическое обоснование применения титановых медицинских имплантатов в стоматологии / А. А. Матчин, А. А. Стадников, Г. В. Клевцов, Е. В. Носов // Медицинские материалы и имплантаты с памятью формы в челюстно-лицевой хирургии и стоматологии : Материалы республиканской научно-практической конференции с международным участием, Душанбе, 18 сентября 2015 года / Министерство здравоохранения и социальной защиты населения Республики Таджикистан; ГОУ Институт последипломного образования в сфере здравоохранения Республики Таджикистан. – Душанбе, 2015. – С. 89-91.
55. Матчин, А. А. Экспериментально-гистологическое обоснование использования наноструктурированных изделий в челюстно-лицевой хирургии / А. А. Матчин, А. А. Стадников, Е. В. Носов [и др.] // Журнал анатомии и гистопатологии. – 2024. – Т. 13, № 3. – С. 41-48.
- 56.Медведев, Ю. А. Применение фиксирующих конструкций с эффектом памяти формы при переломах нижней челюсти / Ю. А. Медведев, Ш. Чжан, П. С. Петрук // Российский стоматологический журнал. – 2018. – Т. 22, № 3. – С. 139-143.
- 57.Мироненко, А.Н. Клинические и судебно-медицинские аспекты повреждений челюстно-лицевой области и шеи, сопровождающихся инфекционными процессами [Текст]/ Мироненко А.Н., Попов В.Л., Егорова О.А.// Вестник Северо-Западного медицинского университета им. И.И. Мечникова. – 2017. – № 9(1). – С.73-78.
- 58.Мирсаева, Ф.З. Факторы, влияющие на клиническое течение переломов нижней челюсти и длительность временной нетрудоспособности [Текст] / Ф.З. Мирсаева, Т.В. Ханов // Проблемы стоматологии. – 2021. – Т. 17, № 2. – С. 103-109.
- 59.Миронов, С.П. Динамика травматизма среди взрослого населения Российской Федерации [Текст]/ С.П. Миронов, Н.А. Еськин, Т.М. Андреева,

- Е.В. Огрызко, Е.А. Шелепова// Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. – 2019. – №3. – С.5-13.
60. Мурзаibraимов А. К. Состояние проблемы травм скуло-орбитального комплекса на современном этапе (обзор литературы) //Вестник Ошского государственного университета. – 2024. – №. 1. – С. 11-20.
61. Носов, Е.В. Экспериментально-гистологическое обоснование возможности применения наноструктурированного титана для оптимизации репаративного остеогенеза нижней челюсти [Текст]/ Е.В. Носов, А.А. Матчин, А.А. Стадников, Г.В. Клевцов, Р.З. Валиев//Оренбургский медицинский вестник. – 2025. – Т.ХІІІ. – №2(50).Приложение. – С.242.
62. Нузова, О.Б. Иммуноцитохимическая идентификация экспрессии проапоптотического белка p53 и экспрессии антиапоптотического белка bcl-2 в обосновании нового способа лечения трофических язв нижних конечностей [Текст] / О. Б. Нузова, А. А. Стадников // Гены и Клетки. – 2017. – Т. 12, № 3. – С. 179-180.
63. Одинаев, И.И. К вопросу о развитии послеоперационных осложнений при использовании современных технологий на костного остеосинтеза нижней челюсти [Текст]/ И.И. Одинаев, М. К. Шокиров, Ф.М. Ераков // Вестник последипломного образования в сфере здравоохранения. – 2020. – № 3. – С. 98-102.
64. Панкратов, А.С. Совершенствование методов оперативного лечения больных с переломами нижней челюсти и их осложнениями [Текст]: автореф. дис. доктора мед. наук (14.00.21) / Панкратов Александр Сергеевич. – Москва, 2005. – 40 с.
65. Панкратов, А.С. Вопросы клинической эффективности современных технологий остеосинтеза нижней челюсти [Текст]/ А.С. Панкратов // Клиническая стоматология. – 2018. – № 1(85). – С. 44-49.
66. Попков, А.В. Остеоинтеграция биоактивного имплантата при на костном остеосинтезе [Текст]/ А.В. Попков, Н.А. Кононович// Евразийский союз ученых. – 2016. – № 31-1. – С. 37-41.

67. Пономарева, М.А. Анализ структуры повреждения лицевого скелета за 2012-2021 годы в «ГКБ № 34» г. Новосибирска [Текст]/ М.А., Пономарева, К.И. Пантелеева, А.М. Ишметова, М.С. Абзиева // Матералы научно-практической конференции с международным участием выпускников специальности «Стоматология» 14 июня 2022 года, Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул. Scientist, 22 (4). – С. 106-109.
68. Попов, В.Л. К вопросу судебно-медицинской оценки исходов переломов нижней челюсти, осложненных инфекционным процессом [Текст]/ В.Л. Попов, О.А. Егорова, И.Л. Белешников // Судебно-медицинская экспертиза. – 2023. – №2. – С. 45-48.
69. Пулатова, Ш.К. Особенности клинического течения и комплексной терапии переломов нижней челюсти с целью профилактики воспалительных осложнений (литературный анализ) [Текст]/ Ш.К. Пулатова // Oriental renaissance: Innovative, educational, natural and social sciences. – 2021. – Т. 1. – №. 10. – С. 872-882.
70. Рааб А. Г. и др. Влияние типа кристаллической решетки металлов на структурообразование и механические свойства при пластической деформации сдвигом // Металловедение и термическая обработка металлов. – 2021. – №. 9. – С. 27-31.
71. Радкевич, А.А. Остеосинтез нижнечелюстных переломов с использованием конструкций из никелида титана [Текст]/ А.А. Радкевич // Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture. – 2018. – Vol 10. №5. – С.12-27.
72. Радкевич, А.А. Хирургия травматических повреждений скуло-глазнично-верхнечелюстного комплекса с использованием фиксирующих конструкций с термомеханической памятью [Текст]/ А.А Радкевич, А.А. Левенец, Ю.В. Чижов // Институт стоматологии. – 2020. – № 2(87). – С. 76-78.
73. Резяпова Л. Р. и др. Исследование старения и механических свойств наноструктурного титана // Вектор науки Тольяттинского государственного университета. – 2021. – №. 3. – С. 67-73.

74. Резяпова, Л. Р. Влияние структуры поверхности на остеоинтеграционные свойства наноструктурного титана Grade 4 / Л. Р. Резяпова, Т. Б. Минасов // Актуальные проблемы биомедицины-2023 : Материалы XXIX Всероссийской конференции молодых учёных с международным участием, Санкт-Петербург, 30–31 марта 2023 года. – Санкт-Петербург: Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова, 2023. – С. 364-365.
75. Решетов, И.В, Создание имплантатов методом аддитивных технологий для реконструкции тканей головы и шеи [Текст]/ И.В. Решетов, М.Е. Гапонов, Д.С. Святославов // Head and Neck/Голова и шея. Российское издание. Журнал Общероссийской общественной организации Федерация специалистов по лечению заболеваний головы и шеи. – 2018. – № 4. – С. 48-57.
76. Руководство по гистологии: Учебное пособие для студентов медицинских вузов и факультетов, аспирантов и слушателей системы дополнительного медицинского образования [Текст]. В двух томах / И.Г. Акмаев, М.А. Александрова, Ю.А. Афанасьев [и др.]. Том 1. – 2-е издание исправленное и дополненное. – Санкт-Петербург: Общество с ограниченной ответственностью «Издательство «СпецЛит», 2011. – 831 с.
77. Руководство по иммуногистохимической диагностике опухолей человека [Текст]/ С. В. Петров, Н. Т. Райхлин, Т. Р. Ахметов [и др.] // – 4-е издание, переработанное и дополненное. – Казань: DESIGNstudio "RED", 2012. – 624 с.
78. Русаков, А.В. Введение в физиологию и патологию костной ткани [Текст]/ А.В. Русаков// Многотомное руководство по патологической анатомии. Т.5. – М.: Медицина, 1959.
79. Садыков, Р.И. Локальные факторы стимуляции репаративного остеогенеза (обзор литературы) [Текст]/ Р.И. Садыков, И.Ф. Ахтямов // Кафедра травматологии и ортопедии. – 2020. – № 3(41). – С. 23-30.

80. Самуткина, М. Г. Новый метод на костного остеосинтеза переломов нижней челюсти и его патоморфологическое обоснование [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук (14.01.14) / Самуткина Марина Геннадьевна. – Самара, 2013. – 23 с.
81. Сампиев, М.Т., Металлоз, вызванный скользящими титановыми конструкциями, у больных сколиозом [Текст]/ М.Т. Сампиев, А.А. Лака, Д.С. Агзамов, С.П. Балашов, Л.Г. Макинян, А.А. Шевченко, Р.Ф. Каримов, К.Рамлугон// Вестник Российского научного центра рентгенодиагностики. - 2015. – Т.15.№3. – С.1-10.
82. Сирак, С.В. Гистологические и иммуногистохимические особенности репаративного остеогенеза в стандартных костных дефектах нижней челюсти, замещаемых синтетическим биоматериалом по безмембранной технологии [Текст]/ С.В. Сирак, А.А. Андреев, С.П. Рубникович // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2020. – Т. 15, № 1. – С. 107-111.
83. Сергеев, А.А. Особенности строения нижней челюсти некоторых представителей отрядов хищные и зайцеобразные [Текст]/ А.А. Сергеев // Использование современных технологий в сельском хозяйстве и пищевой промышленности: Материалы международной научно-практической конференции студентов, аспирантов и молодых ученых, пос. Персиановский, 26 апреля 2022 года. Том Часть 2. – пос. Персиановский: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Донской государственный аграрный университет», 2022. – С. 81-85.
84. Соловьев, М.М. Использование синдрома психо-сенсорно-функциональной дезадаптации для контроля состояния больных после оперативных вмешательств по поводу заболеваний, повреждений челюстей и ЛОР-органов [Текст]/ М.М. Соловьев // Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae. – 2013. – Т. 19, № 1. – С. 25-28.
85. Сысолятин, П.Г. Переломы костей лицевого черепа [Текст]/ Хирургическая стоматология и челюстно-лицевая хирургия: Национальное руководство/

- Под ред. А. А. Кулакова, Т.Г. Робустовой, А. И. Неробеева. - Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2015. - С. 695-722 (Серия «Национальные руководства»)
- 86.Токбергенова, А.Т. Применение жесткой фиксации назубных шин при лечении больных с переломами нижней челюсти [Текст]/ А.Т. Токбергенова// Медицина и экология. – 2023. – №. 4. – С. 40-44.
 - 87.Усманов Э. И. Влияние термообработки на микроструктуру и микротвердость титана Grade 4, подвергнутого ИПДК/ Усманов Э. И., Резяпова Л. Р., Валиев Р. Р. //Вестник Уфимского государственного авиационного технического университета. – 2021. – Т. 25. – №. 3 (93). – С. 3-9.
 - 88.Усманов Э. И. Высокопрочное состояние и механизмы упрочнения титана с ультрамелкозернистой структурой/ Усманов Э. И., Резяпова Л. Р., Валиев Р. Р. //Физическая мезомеханика. – 2023. – Т. 26. – №. 3. – С. 5-17.
 - 89.Ургуналиев, Б.К. Медико-социальные аспекты травматизма челюстно-лицевой области (обзор литературы) [Текст]/ Б.К. Ургуналиев, А.Р. Цой, У.К. Курамаева// Российская стоматология. - 2019. - №1. - С.23-27.
 - 90.Фан, Г.С., Кононенко В.И. Встречаемость стоматоневрологических синдромов у больных с открытыми переломами нижней челюсти //Медико-фармацевтический журнал «Пульс». – 2007. – Т. 9. – №. 3. – С. 311.
 - 91.Хасанов, А.И. Современные методы остеосинтеза нижней челюсти [Текст]/ А.И. Хасанов, А.А. Хакимов, Д.М. Абобакиров // Stomatologiya. – 2020. – № 1. – С. 82-87.
 - 92.Хвостов, С.Н. Сравнительный анализ и обоснование выбора экспериментальных моделей, применяемых при изучении процесса остеointеграции дентальных имплантатов [Текст]/ С.Н. Хвостов, С.В. Поройский, Д.В. Михальченко// Клиническая стоматология. – 2018. – № 3(87). – С. 58-62.
 - 93.Храмова, Н.В. Анализ осложнений при переломах нижней челюсти [Текст]/ Н.В. Храмова , С.В. Тураханов, А.А. Махмудов //European science. – 2020. – №5. – С.52-55.

94. Чжан Ш. Переломы нижней челюсти в области тела и угла: структура, эпидемиология, принципы диагностики. Часть I. [Текст]/ Ш. Чжан, П.С. Петрук, Ю.А. Медведев // Российский стоматологический журнал. – 2017. – №21(2). – С.100-103.
95. Чуйко А.Н. Биомеханический анализ взаимодействия винтов самонарезающих с костной тканью при остеосинтезе на костными пластинами [Текст]/ А.Н. Чуйко, В.Е. Вовк, Д.К. Калиновский// Пародонтология. – 2008. – № 2(47). – С. 39-47.
96. Шашков, В.А. Распространенность различных видов переломов нижней челюсти у взрослых [Текст]/ Гайворонский И.В., Гайворонская М.Г., Иорданишвили А.К., Родионов А.А., Ничипорук Г.И. // Вятский медицинский вестник. – 2021; №1 (69). – С.41–47.
97. Швырков, М.Б. Неогнестрельные переломы челюстей [Текст]/ М.Б. Швырков, В.В. Афанасьев, В.С. Стародубцев // - Москва: Медицина, 1999. – 336 с.
98. Широ, О.И. Характеристика особенностей оказания медицинской помощи больным с травмами челюстно-лицевой области на догоспитальном этапе в условиях Якутии [Текст]/ О.И. Широ, И.Д. Ушницкий// Актуальные проблемы и перспективы развития стоматологии в условиях Севера: Сборник статей межрегиональной научно-практической конференции, посвященной 40-летию отделения челюстно-лицевой и пластической хирургии ГБУ РС (Я) «Республиканская больница № 2 - Центр экстренной медицинской помощи», Якутск, 15 ноября 2023 года/ Под редакцией И.Д. Ушницкого. – Якутск: Северо-Восточный федеральный университет имени М.К. Аммосова, 2023. – С. 103-107.
99. Шевелева, В.С. Обзор экспериментальных моделей исследования эффективности и безопасности титановых имплантатов [Текст]/, В.С. Шевелева С.А. Пелешок, М.В. Титова, А.А. Кондратенко//Лабораторные животные для научных исследований. – 2024. – Том 7, №3. – С.78-89.

- 100.Эшматов, А.А. Оценка различных методов лечения больных с переломами нижней челюсти по архивным материалам ОМОКБ [Текст]/ А.А. Эшматов, А.М. Ешиев // Евразийское Научное Объединение. – 2020. – № 7-3(65). – С. 202-207.
- 101.Ягмуров М. О. К вопросу о проблемах и недостатках экспертной оценки травмы челюстно-лицевой области с сотрясением головного мозга только по медицинским документам / М. О. Ягмуров, И. А. Толмачев, А. П. Божченко, Ю. А. Хрусталева // Судебно-медицинская экспертиза. – 2025. – Т. 68, № 1. – С. 54-58.
- 102.Яременко, А.И. Титановые фиксаторы с модифицированной поверхностью и их применение для остеосинтеза нижней челюсти [Текст]/ А.И. Яременко, К. И. Старковский, А. Л. Рубежов // Вестник Авиценны. – 2021. – Т. 23, № 1. – С. 53-59.
- 103.Патент № 2671518 С2 Российская Федерация, МПК А61F 2/14. Способ магнитной репозиции и иммобилизации отломков костей лицевого отдела черепа [Текст]/ Багненко А.С., Багненко Н.М., Девдариани Д.Ш.; заявитель Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова Министерства обороны Российской Федерации (ВМедА). -№ 2017108311: заявл. 13.03.2017: опубл. 01.11.2018
- 104.Патент № 175248 U1 Российская Федерация, МПК А61В 17/80. «Мини-пластина из наноструктурированного титана для остеосинтеза нижней челюсти» / Е. В. Носов, А. А. Матчин, А. А. Стадников, Г. В. Клевцов;: № 2017119948: заявл. 06.06.2017 : опубл. 28.11.2017
- 105.Патент № 2706033 С1 Российская Федерация, МПК G09В 23/28. «Способ стимуляции репаративного остеогенеза при использовании изделий из наноструктурированного титана у животных» / Е. В. Носов, А. А. Матчин, А. А. Стадников, В. И. Ким.: № 2018140849 : заявл. 19.11.2018 : опубл. 13.11.2019

- 106.Патент № 214691 U1 Российская Федерация, МПК А61В 17/80 «Мини-пластина для остеосинтеза нижней челюсти» / А. А. Матчин, Е. В. Носов, Г. В. Клевцов.: № 2021128351 : заявл. 27.09.2021: опубл. 10.11.2022
- 107.Acero J., Calderon J., Salmeron J. I., Verdaguer J. J., Concejo C., Somacarrera M. L. The behaviour of titanium as a biomaterial: microscopy study of plates and surrounding tissues in facial osteosynthesis//J. Craniomaxillofac Surg. –1999. – Apr;27(2). – P. 117-23.
- 108.Alpert, B., Seligson D. Removal of asymptomatic bone plates used for orthognathic surgery and facial fractures// J. Oral Maxillofac. Surg. – 1996. – 54. – P.618-621.
- 109.Schwartz Adam, Julie Park, Devon Durham, William West 3 Characteristics and Complication Rates of Mandibular Fractures Caused by Violent Mechanisms Versus Nonviolent Mechanisms// Eplasty. – 2023, Sep. – P. 59.
- 110.Agarwal S., Curtin J., Duffy B., Jaiswal S. Biodegradable magnesium alloys for orthopaedic applications: A review on corrosion, biocompatibility and surface modifications// Mater. Sci. Eng. C. – 2016. – №68. – P.948-963.
- 111.Agbara R., Fomete B., Omeje K. U. A Retrospective Observational Study of Paediatric Mandibular Fractures: Demographics, Pattern and Challenges of Management in a Nigerian Population //African Journal of Paediatric Surgery. – 2023. – T. 20. – №. 4. – C. 282-287.
- 112.Albrektsson T., Hansson C, Sennerby L. Biological aspects of implant dentistry: Osseointegration// Periodontology. – 1994 – N 2. – P. 58—73.
- 113.Albrektsson T. et al. The interface zone of inorganic implant in vivo: titanium implants in bone // Ann. Biomed. Eng – 1983. – Vol. 11. – P. 1-27.
- 114.Al Hadi H., Smerdon G.R., Fox S.W. Hyperbaric oxygen therapy accelerates osteoblast differentiation and promotes bone formation// J. Dent. – 2015. - 43(3). – P. 382-388.
- 115.Al Qahtani F. A. M., Bishawi K., Jaber M. Analysis of the pattern of maxillofacial injuries in Saudi Arabia: A systematic review //The Saudi dental journal. – 2020. – T. 32. – №. 2. – P. 61-67.

- 116.Aramanadka, C., Kamath A.T., Srikanth G. et al. Hardware removal in maxillofacial trauma: A retrospective study// Scientific World Journal. – 2021. – P 9947350.
- 117.Armencea, G., Gheban D., Onisor F., Mitre I., Manea A., Trombitas V., Lazar M., Baciut G., Baciut M., Bran S. Histological Change in Soft Tissue Surrounding Titanium Plates after Jaw Surgery// Materials. – 2019. – 12. – P.3205.
- 118.Asad Ahmed, Eiling Wu, Rupinder Sarai, Rhodri Williams, John Breeze Potentially modifiable patient factors in mandible fracture complications: a systematic review and meta-analysis// Br. J. Oral. Maxillofac. Surg. – 2022 Apr. –60(3). – P. 266-270.
- 119.Azevedo A.B., Trent R.B., Ellis A. Population-based analysis of 10,766 hospitalizations for mandibular fractures in California, 1991 to 1993// J. Trauma. – Dec 1998. – 45(6). – P1084–1087.
- 120.Barzi Gareb, Nico B. Van Bakelen, Arjan Vissink, Ruud R. M. Bos, Baucke Van Minnen Titanium or Biodegradable Osteosynthesis in Maxillofacial Surgery? In Vitro and In Vivo Performances// Polymers (Basel). – 2022 Jul 7. – 14(14). – P.2782.
- 121.Bell R.B., Kindsfater C.S. The use of biodegradable plates and screws to stabilize facial fractures// J Oral Maxillofac Surg. – 2006. – № 64. – P.31–39.
- 122.Bertin E., Louvrier A., Meyer C., Weber E., Barrabé A., Pons M. An epidemiologic retrospective study of maxillofacial traumatology in the elderly// J. Stomatol. Oral Maxillofac. Surg. – 2022 Nov;123(6). – P.878-882.
- 123.Bohluli B., Mohammadi E., Zoljanah I.Oskui, Nima Moharamnejad Treatment of mandibular angle fracture: Revision of the basic principles// Chin. J. Traumatol. – 2019. Apr. – 22(2). – P.117-119.
- 124.Borys J., , Mateusz Maciejczyk, Bożena Antonowicz , Adam Krętowski , Danuta Waszkiel, Piotr Bortnik, Katarzyna Czarniecka-Bargłowska, Magdalena Kocisz , Julita Szulimowska, Marek Czajkowski, Napoleon Waszkiewicz , Anna Zalewska Exposure to Ti4Al4V Titanium Alloy Leads to Redox Abnormalities,

- Oxidative Stress, and Oxidative Damage in Patients Treated for Mandible Fractures// *Oxid Med Cell Longev.* – 2018. – P. 3714725.
- 125.Borys J., Mateusz Maciejczyk, Bożena Antonowicz, Jarosław Sidun, Magdalena Świdorska, Anna Zalewska. Free Radical Production, Inflammation and apoptosis in patients treated with titanium mandibular fixations - An Observational Study// *Observational Study Front Immunol.* – 2019. – Nov 8. – P. 10:2662.
 - 126.Borys J., Maciejczyk M., Krętowski A.J., Antonowicz B., Ratajczak-Wrona W, Jablonska E, et al. The redox balance in erythrocytes, plasma, and periosteum of patients with titanium fixation of the jaw// *Front Physiol.* – 2017. – №8. – P.386.
 - 127.Bozo I.Y., Yasinovsky M. I., Presnyakov E. V. [et al.] Gene-Activated Hydrogels Based on Sodium Alginate for Reparative Myogenesis of Skeletal Muscle// *Inorganic Materials: Applied Research.* – 2021. – Vol. 12, No. 4. – P. 1026-1032.
 - 128.Branemark P.-I., Tolman D.E. (ed). *Osseointegration in Craniofacial Reconstruction.* Chicago, Quintessence Publ. – 1998. – Co. – P. 3-11.
 - 129.Brucoli M., Boffano P., Romeo I., Corio C., Benech A., Ruslin M., Forouzanfar T., Starch-Jensen T. Epidemiology of maxillofacial trauma in the elderly: A European multicenter study// *J. Stomatol. Oral Maxillofac Surg.* – 2020 Sep. – 121(4). – P.330-338.
 - 130.Brunette D.M., Tengvall P, Textor M, Thomsen P. *Titanium in Medicine.* New York: Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2001
 - 131.Buijs G.J., Stegenga B., Bos R.R. Efficacy and safety of biodegradable osteofixation devices in oral and maxillofacial surgery: A systematic review// *J. Dent. Res.* – 2006. – 85. – P.980–989.
 - 132.Cha S., Park G., Lee B.S. et al. Retrospective clinical study of mandible fractures// *Maxillofac. Plast. Reconstr Surg.* – Nov 2, 2022. – 44(1). – P.36.
 - 133.Champy M., Lodde J.P., Jaeger J.H., Wilk A. Osteosynthes manbidulaires selon la teachnigue de Michelet, I Basea biomechanigues// *Rev. Stomatol. Chir. Maxillofac.* – 1976 Apr-May. – 77(3). – P.569-576.
 - 134.Champy M., A. Wilk, J. M. Schnebelen Tretment of mandibular fractures by means of osteosynthesis without intermaxillary immobilization according to F.X.

- Michelet's technic//Zahn Mund Kieferheilkd Zentralbl. – 1975. – 63(4). – P.339-341.
- 135.Champy M., Lodde J.P., Wilk A. A propos des ostéosynthèses fronto-malaires par plaques vissées// Rev. Stomat. – 1975. – 76. – P.483-488.
- 136.Champy M., Lodde J.P., Jaeger J.H., Wilk A. Ostéosynthèses mandibulaires selon la technique de Michelet. I Bases biomécaniques// Rev. Stomatol. Chir. Maxillofac. – 1976. – №77. – P.569-576.
- 137.Champy M., Lodde J.P., Jaeger J.H., Wilk A., Gerber J.C. Ostéosynthèses mandibulaires selon la technique de Michelet. II Présentation d'un nouveau matériel. Résultats// Rev. Stomatol. Chir. Maxillofac. – 1976. – 77. – P.252-255.
- 138.Champy M., Lodde J.P., Muster D., Wilk A., Gastelo L. Osteosynthesis using miniaturized screws on plates in facial and cranial surgery. Indications and results in 400 cases// Ann. Chir. Plast. - 1977. – 22. – P.261-264.
- 139.Champy M., Lodde J.P. Étude des contraintes dans la mandibule fracturée chez l'homme: Mesures théoriques et vérification par jauges extensométriques in situ// Rev. Stomatol. – 1977. – №78. – P.545.
- 140.Chris Singleton, Sankar Manchella, Alf Nastri , Patrishia Bordbar Mandibular fractures - what a difference 30 years has made// Br. J. Oral. Maxillofac. Surg. – 2022 Nov. – 60(9). – P.1202-1208.
- 141.Cook S., Kay J., Thomas K., Jarcho M. Interface mechanics and histology of titanium and hydroxyapatite coated titanium for dental implant application // Int. J. Oral Maxillofac. Implant. – 1987. – Vol.2. – P.15-22.
- 142.Cutright D.E., Perez B., Beasley J., Larson W.J., Posey W.R. Denudation rates of polymers and copolymers of polylactic and polyglycolic acid // Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology. – 1974. – Vol. 37. – P.142-152.
- 143.Davies J. Mechanisms of Endosseous Integrations// Int. J. Prosthodont. – 1998. – Vol. 11, №5. – P.391-401.
- 144.Davies J. Understanding peri-implant endosseous healing// J. of Dental Education. – 2003. – Vol.67. – P.932-949.

145. De Lange G., De Putter C. Structure of the bone interface to dental implants in vivo// J. Oral Implantol. – 1993. – Vol.19. – P. 123-135.
146. Dicker R.A., Thomas A., Bulger E.M., et al. Strategies for trauma centers to address the root causes of violence: recommendations from the Improving Social Determinants to Attenuate Violence (ISAVE) Workgroup of the American College of Surgeons Committee on Trauma// J. Am Coll Surg. – 2021. – 233(3). – P.471–478
147. Gareb B. et al. Comparison of the mechanical properties of biodegradable and titanium osteosynthesis systems used in oral and maxillofacial surgery //Scientific reports. – 2020. – T. 10. – №. 1. – P. 18143.
148. Gareb B. et al. Efficacy and morbidity of biodegradable versus titanium osteosyntheses in orthognathic surgery: A systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis //European Journal of Oral Sciences. – 2021. – T. 129. – №. 5. –P. e12800.
149. Edward S. Cohen. Atlas of cosmetic & reconstructive periodontal surgery (Second Edition)//Lea & Febiger. – 1994. – P.425
150. Elias C.N., Lima J.H.C., Valiev R.Z. and Meyers M.A. Biomedical applications of titanium and its alloys// JOM. – 2008. – 60(3). – P.46-49.
151. Eppley B.L., Sadove A.M. Effects of resorbable fixation on craniofacial skeletal growth: modifications in plate size// J. Craniofac Surg. – 1994 May. –5(2). – P.110-114; discussion 115.
152. Eppley B.L., Reilly M. Degradation characteristics of PLLA-PGA bone fixation devices// J. Craniofac. Surg. – 1997 Mar. – №8(2). – P.116-120.
153. Estrin Y., lapovok R., Medvedev A.E., Kasper C., Ivanova E., Lowe T.C., Titanium in Medical and Dental Applications (Ed. by F.H. Froes. M. Qian, Woodhead Publishing, Duxford, UK. – 2018. – P.419-454.
154. Fabio Roccia, Federica Sobrero, Elisa Raveggi, Alessandro Rabufetti, Paolo Scolozzi, Kathia Dubron, Constantinus Politis, Dimitra Ganasouli. European multicenter prospective analysis of the use of maxillomandibular fixation for

- mandibular fractures treated with open reduction and internal fixation// J. Stomatol Oral Maxillofac. Surg. – 2023 Feb. – P.124(1S):101376.
- 155.Fabio Roccia, Oreste Iocca, Federica Sobrero, Euan Rae, World Oral and Maxillofacial Trauma (WORMAT) project: A multicenter prospective analysis of epidemiology and patterns of maxillofacial trauma around the world// J. Stomatol Oral Maxillofac. Surg. – 2022 Nov. – №123(6). – P.849-857.
 - 156.Farzan R., Farzan A., Farzan A., Karimpour M., Tolouie M. A 6-year epidemiological study of mandibular fractures in traumatic patients in North of Iran. Review of 463 patients// World J. Plast. Surg. – Jan 2021. – №10(1). – P.71-77.
 - 157.Farré-Guasch E., Wolff J., Helder M.N., Schulten E.A., Forouzanfar T., Klein-Nulend J. Application of Additive Manufacturing in Oral and Maxillofacial Surgery// J. Oral Maxillofac. Surg. – 2015 Dec. – 73(12). – P.2408-2418.
 - 158.Fazzalari N.L. Bone fracture and bone fracture repair // Osteoporos International. – 2011. – Vol. 22. – P. 2003-2006.
 - 159.Froes F.G., Qian M., Titanium in Medical and Dental Applications // Woodhead Publishing, Duxford, UK. – 2018. – P.610
 - 160.Feras Alqahtani, Khaled Bishawi, Mohamed Jaber Analysis of the pattern of maxillofacial injuries in Saudi Arabia: A systematic review// Saudi Dent. J. – 2020 Feb. – № 32(2). – P.61-67.
 - 161.Gareb B., Van Bakelen N.B., Buijs G.J., Jansma J., De Visscher J.G.A.M., Hoppenreijts T.J.M., Bergsma J.E., Van Minnen B., Stegenga B., Bos R.R.M. Comparison of the long-term clinical performance of a biodegradable and a titanium fixation system in maxillofacial surgery: A multicenter randomized controlled trial// PLoS ONE. – 2017. – 12. – P.e0177152.
 - 162.Gareb B., Van Bakelen N.B., Dijkstra P.U., Vissink A., Bos R.R.M., Van Minnen B. Biodegradable versus titanium osteosyntheses in maxillofacial traumatology: A systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis// Int. J. Oral Maxillofac. Surg. – 2020. – №49. – P.914-931.

- 163.Georgios A. Kotsakis, Rachel Black, Jason Kum, Larissa Berbel, Ali Sadr, Ioannis Karoussis, Mara Simopoulou, Diane Daubert Effect of implant cleaning on titanium particle dissolution and cytocompatibility// J. Periodontol. – 2021 Apr. – №92(4). – P.80-591.
- 164.Ghada O. Alrabeah, Peter Brett, Jonathan C Knowles, Haralampos Petridis The effect of metal ions released from different dental implant-abutment couples on osteoblast function and secretion of bone resorbing mediators// J. Dent. – 2017 Nov. – №66. – P.91-101.
- 165.Gualtieri M. et al. Analysis of surgical complications in mandibular fractures in the center of Italy: a retrospective study //Journal of Craniofacial Surgery. – 2024. – T. 35. – №. 1. – P. P.71-74.
- 166.Hadjidakis D.J., Androulakis I.I. Bone remodeling // Annals of the New York Academy of Science. – 2006. – Vol. 1092. – P.385-396.
- 167.Hady Mohammadi, Mehrnoush Momeni Roochi, Hosein Heidar, Ata Garajei, Mohsen Dallband, Masoud Sadeghi, Reza Fatahian, Santosh Kumar Tadakamadla A meta-analysis to evaluate the prevalence of maxillofacial trauma caused by various etiologies among children and adolescents // Dent. Traumatol. – 2023 Oct. – №39(5) – P.403-417.
- 168.Haerle F., Champy M., Terry B.C. Atlas of Craniomaxillofacial Osteosynthesis. Thieme; Stuttgart, Germany. – 2009.
- 169.Hong Bae Jeon, Dong Hee Kang, Ja Hea Gu, Sang Ah Oh Delayed Foreign Body Reaction Caused by Bioabsorbable Plates Used for Maxillofacial Fractures// Arch. Plast. Surg. – 2016 Jan. – 43(1). – P.40-45.
- 170.Idil Bozkus, Derya Germec-Cakan, Tulin Arun Evaluation of metal concentrations in hair and nail after orthognathic surgery// J. Craniofac. Surg. – 2011 Jan. – №22(1). – P.68-72.
- 171.Iizuka T., Lindqvist C. Rigid internal fixation of mandibular fractures: an analysis of 270 fractures treated using the AO/ASIF method //International journal of oral and maxillofacial surgery. – 1992. – T. 21. – №. 2. – C. 65-69.

172. Iqbal A., Arshad K., Abbasi M.S., Maqsood M., Shah R., Rahim M. Recent advancements in surface modifications of dental implants\\ J. Pak. Med. Assoc. – 2021 Jun. – 71(6). – P.1655-1661.
173. Irene Romeo, Federica Sobrero, Fabio Roccia, Sean Dolan, Sean Laverick, Kirsten Carlaw, Peter Aquilina, Alessandro Bojino, Guglielmo Ramieri, Francesc Duran-Valles, Coro Bescos, Ignasi Segura-Pallerès, Dimitra Ganasouli, Stelios N Zanakakis, Luis Fernando de Oliveira Gorla, Valfrido Antonio Pereira-Filho, Daniel Gallafassi, Leonardo Perez Faverani, Haider Alalawy, Mohammed Kamel, Sahand Samieirad, Mehul Raiesh Jaisani, Sajjad Abdur Rahman, Tabishur Rahman, Timothy Aladelusi, Ahmed Gaber Hassanein, Maximilian Goetzinger, Gian Battista Bottini A multicentric, prospective study on oral and maxillofacial trauma in the female population around the world// Dent Traumatol. – 2022 Jun. – 38(3). – P.196-205.
174. Iryanov Y.M., Kiryanov N.A. Reparative Osteogenesis and Angiogenesis in Low Intensity Electromagnetic Radiation of Ultra-High Frequency// Vestn. Ross. Akad. Med. Nauk. – 2015. – №3. – P334-340.
175. de Jager E., Gunnarsson R., Ho Y.H. Disparities in surgical outcomes for low socioeconomic status patients in Australia// ANZ J. Surg. – May 2022. – №92(5). – P.1026-1032.
176. Jake Olivier, Prudence Creighton Bicycle injuries and helmet use: a systematic review and meta-analysis// Int. J. Epidemiol. – 2017 Feb 1. – №46(1). – P.278-292.
177. Jorgenson D.S., Mayer M.H., Ellenbogen R.G., Centeno J.A., Johnson F.B., Mullick F.G., Manson P.N. Detection of titanium in human tissues after craniofacial surgery// Plast. Reconstr. Surg. – 1997. – N99. – P.976-981.
178. Juliana Portes, Karin Soares Gonçalves Cunha, Licínio Esmeraldo da Silva, Anna Karoline Fausto da Silva, Danielle Castex Conde, Arley Silva Junior. Computerized evaluation of the immunoexpression of ki-67 protein in odontogenic keratocyst and dentigerous cyst// Head Neck Pathol. – 2020 Sep. – №14(3). – P.598-605.

- 179.Kadircan Kahveci, Ferhat Ayranci Finite element analysis of different internal fixation methods for the treatment of atrophic mandible fractures//J. Stomatol. Oral Maxillofac. Surg. – 2023 Feb. – №124(1S). – P. 101276.
- 180.Kevin Adik, Patrick Lamb, Mary Moran , Dylan Childs, Ashish Francis, Christopher J Vinyard Trends in mandibular fractures in the USA: A 20-year retrospective analysis// Dent Traumatol. – 2023 Oct. – №39(5). – P.425-436.
- 181.Kim K.T., Eo M.Y., Nguyen T.T.H., Kim S.M. General review of titanium toxicity// Int. J. Implant Dent. – 2019 Mar. – T11. – N5(1). – P.10.
- 182.Klevtsov G.V., Valiev R.Z., Rezyapova L.R., Klevtsova N.A., Tyurkov M.N., Linderov M.L., Fesenyuk M.V., Frolova O.A. Strength of products made of ultrafine-grained titanium for bone osteosynthesis// Materials (Basel). – 2022. – Nov 25, 15(23). – P.8403.
- 183.Kroese-Deutman H.C. Influence of RGD-loaded titaniumimplants on 129 bone formation in vivo / HC. Kroese-Deutman, J. Van Den Dolder, P.H.M. Spauwen, J.A. Jansen // Tissue Eng. – 2005. – Vol.11. – No11-12. – P. 1867-1875.
- 184.Kyung-Pil Park, Seong-Un Lim, Jeong-Hwan Kim Fracture patterns in the maxillofacial region: a four-year retrospective study// J. Korean Assoc. Oral Maxillofac. Surg. – 2015 Dec. – №41(6). – P.306-316.
- 185.Lee U.L., Yun S., Lee H., Cao H.L., Woo S.H., Jeong Y.H., Jung T.G., Kim C.M., Choung P.H. Osseointegration of 3D-printed titanium implants with surface and structure modifications// Dent. Mater. – 2022 Oct. – №38(10). – P.1648-1660.
- 186.Lechner J., Noubissi S., von Baehr V. Titanium implants and silent inflammation in jawbone-a critical interplay of dissolved titanium particles and cytokines TNF- α and RANTES/CCL5 on overall health// EPMA J. – 2018. – №9. – P.331-343.
- 187.Leena Kannari, Emilia Marttila, Hanna Thorén, Miika Toivari, Johanna Snäll Mandibular fractures in aged patients - Challenges in diagnosis// Dent. Traumatol. – 2022 Dec. – №38(6). – P.487-494.

- 188.Lim H.K., Choi Y.J., Choi W.C., Song I.S., Lee U.L. Reconstruction of maxillofacial bone defects using patient-specific long-lasting titanium implants. // Sci. Rep. – 2022 May 9. – №12(1). – P.7538.
- 189.Lin Z., Rios H.F, Volk S.L., Sugai J.V., Jin Q., Giannobile W.V. Gene expression dynamics during bone healing and osseointegration // Journal of Periodontology. – 2011. – Vol. 82. – P. 1007-1017.
- 190.Linder L., Albrektsson T. et al. (1983). Electron microscopic analysis of the bone-titanium interface//Acta Orthop. Scand.– 1983. – Vol.54. – P. 45-85.
- 191.Lion J. et al. The development stage of osteoblast growth and differentiation exhibit selective responses of genes to growth factors (TGF beta 1) and hormones (vitamin D and glucocorticoids)// J. Oral Maxillofac. Implantol. – 1993. – Vol. 19. – P.95—105.
- 192.Luhr H.G. Zur stabilen Osteosynthese bei Unterkiefer-rakturen// Dtsh. Zahnartztl. Z. – 1968. – N23. – P.754
- 193.Maciejczyk M., Krętowski A.J., Antonowicz B., Ratajczak-Wrona W., Jablonska E., et al. . The redox balance in erythrocytes, plasma, and periosteum of patients with titanium fixation of the jaw// Front Physiol. – 2017. – 8:386. 10.3389
- 194.Matchin A. A. In Vivo Studies of Medical Implants for Maxillofacial Surgery Produced from Nanostructured Titanium / A. A. Matchin, E. V. Nosov, A. A. Stadnikov [et al.] // ACS Biomaterial Science and Engineering. – 2023. – Vol. 9, No. 11. – P. 6138-6145.
- 195.Mats Døving, Ingar Naess, Pål Galteland, Jon Ramm-Pettersen, Marius Dalby, Tor Paaske Utheim, Nils Oddvar Skaga, Eirik Helseth, Amer Sehic Anatomical distribution of mandibular fractures from severe bicycling accidents: A 12-year experience from a Norwegian level 1 trauma center// Dent. Traumatol. – 2022 Oct. – №38(5). – P.424-430.
- 196.Mc. Cauley L.K., Nohutcu R.M. Mediators of periodontal osseous destruction and remodeling: Principles and implications for diagnosis and therapy//Journal of Periodontology. – 2002. – Vol. 73. – P. 1377-1391.

197. Mihalchenko D. V. et al. The issue of a method of stimulating osteointegration of dental implants // International Journal of Applied And Fundamental Research. – 2016. – №5. – P. 8
198. Muhammad Adil Asim, Waseem Ahmed, Muhammad Wasim Ibrahim, Syed Gulzar Ali Bukhari, Muhammad Nazir Khan Assessment of complications of the open treatment of mandibular condylar fractures // J. Pak. Med. Assoc. – 2021 Jun. – №71(6). – P.1689-1692.
199. Moreno J.C., Fernandez A., Ortiz J.A., Montalvo J.J. Complication rates associated with different treatments for mandibular fractures // J. Oral Maxillofac. Surg. – Mar 2000. – 58(3). – P.273-280; discussion 280-1.
200. Nie F.L., Zheng Y.F., Wei S.C., Wang D.S., Yu Z.T., Salimgareeva G.K., Polyakov A.V., Valiev R.Z. In vitro and in vivo studies on nanocrystalline Ti fabricated by equal channel angular pressing with microcrystalline CP Ti as control // J. Biomed. Mater. Res. Part. – A 2012:00A:000–000
201. Nishimoto R.N., Dodson T.B.; Dillon J.K. Is distance between home and treatment site a risk factor for complications after treating mandibular fractures? // J. Oral. Maxillofac. Surg. – 2021 Feb 26.
202. Odom E.B., Snyder-Warwick A.K. Mandible fracture complications and infection: the influence of demographics and modifiable factors // Plast Reconstr Surg [Internet]. – 2016. – №138(2). – P.282e-9e.
203. de Oliveria J. C. S, Moura Lb., de Menezes J.D.S., Gabrielli M.A. C., Pereira V. A., Filho, Hochuli-Vieira E. Three-dimensional strut plate for the treatment of mandibular fractures: a systematic review // Review Int. J. Oral Maxillofac. Surg. – 2018 Mar. – №47(3). – P.330-338.
204. Olmedo, D. G., Tasat, D. R., Evelson, P., Guglielmotti, M. B., and Cabrini, R. L. Biological response of tissues with macrophagic activity to titanium dioxide // J. Biomed. Mater. Res. – 2008. – N84. – P.1087-1093.
205. Opris H., Armencea G., Manea A., Mitre I., Baciut M., Onişor F., Imre-Lucaci F., Vulpoi A., Vacaras S., Simion B., et al. Titanium Periimplant Tissue Alterations: A Prospective Cohort Plate Retrieval Study // Appl. Sci. – 2021. – N11. – P.6315.

- 206.Osborn J. F., Newesley H. Dynamic's aspects of the implant-bone interface. In: Heimke G. (ed)// Dental Implants — Materials and Systems. Munich, Carl Hanser. — 1980. — P.111-123.
- 207.Owens L.S. Craniofacial trauma in the prehispanic canary islands// Int. J. Osteoarchaeol. — 2017. — N17. — P.465-478.
- 208.Paris Liokatis, Georgios Tzortzinis, Simos Gerasimidis, Wenko Smolka Application of the lambda plate on condylar fractures: Finite element evaluation of the fixation rigidity for different fracture patterns and plate placements// Injury. 2022 Apr. — №53(4). — P.1345-1352.
- 209.Peter D. Costantino, Mattheew Wolпое Системы для остеисинтеза пластинами на лице// Пластическая и реконструктивная хирургия лица / Под ред. А.Д. Пейпла; Пер. с англ.-М.: бином. Лаборатория знаний — 2007. — С.748-756.
- 210.Peters, K., Unger, R. E., Gatti, A. M., Sabbioni, E., Tsaryk, R., and Kirkpatrick, C. J. Metallic nanoparticles exhibit paradoxical effects on oxidative stress and proinflammatory response in endothelial cells in vitro// Int. J. Immunopathol. Pharmacol. — 2007. — N20. — P. 685-695.
- 211.Petronis Z. et al. Functional rehabilitation after mandibular fracture-a systematic review //Annals of Maxillofacial Surgery. — 2022. — T. 12. — №. 2. — P.197.
- 212.Perry M., Holmes S. Mandibular Fractures. In: Perry M., Holmes S., editors. Atlas of Operative Maxillofacial Trauma Surgery: Primary Repair of Facial Injuries. Springer; London, UK: 2014. — P.161-244.
- 213.Piattelli A., Trisi R. et al. Bone reactions to hydroxiapatite-coated dental implants in humans: Histologic study using SEM, light microscopy, and laser scanning microscopy// Int. J. Oral Maxillofac. Impl. — 1993. — Vol.8. — P.69-73.
- 214.Postlethwaite K.R., Philips J.G., Booth S., Shaw J., Slater A. The effects of small plate osteosynthesis on postoperative radiotherapy// Br. J. Oral Maxillofac. Surg. — 1989. — N27. — P.375-378.
- 215.Prein J., Kellman R. M. Rigid internal fixation of mandibular fractures —basics of AO technique// Otolaryngol. Clin. North. Am. — 1987 Aug. — N20(3). — P.441-456.

- 216.Ramisetty S., Gaddipati R., Vura N., Pokala S., Kapse S. Maxillofacial injuries in women: a retrospective study of 10 years// J. Maxillofac. Oral Surg. – 2017. – №16. – P.438–444.
- 217.Revanth Kumar Salavadi, Ramen Sinha, Ashwant Kumar Vadepally, Uday Kiran Uppada Comparative Evaluation of Conventional Miniplates, Three-Dimensional Miniplates and Lag Screws for Internal Fixation of Parasymphysis Fracture of Mandible-A Double-Blind Randomized Clinical Study// J. Maxillofac. Oral Surg. – 2022 Mar. – N21(1). – P.283-289.
- 218.Rivera J. C. et al. Facial Trauma Call Reimbursement Patterns Among American Society of Maxillofacial Surgery Members //Journal of Craniofacial Surgery. – 2022. – T. 33. – №. 8. – C. 2447-2449.
- 219.Riviş M., Roi C., Roi A., Nica D., Văleanu A., Rusu L.-C. The Implications of Titanium Alloys Applied in Maxillofacial Osteosynthesis. Appl. Sci. 2020. – 10:P.3203.
- 220.Rodriguez A. Evaluation of clinical biomaterial surface effects on T lymphocyte activation/ A. Rodriguez, JM. Anderson// J. Biomed. Mater. Res. A. – 2010 Jan. – №92(1). – P.214-220.
- 221.Rout P. K. et al. Impact of Zn/Sn variations on the microstructure, mechanical properties, and biocorrosion of T4-Treated Mg-0.5 Ca-Zn-(Sn) alloys for orthopaedic implants //Materials Chemistry and Physics. – 2025. – T. 340. – C. 130834.
- 222.Rupp F., Liang L., Geis-Gerstorfer J., Scheideler L., Hüttig F.. Surface characteristics of dental implants: A review// Dent. Mater. – 2018 Jan. – N34(1). – P.40-57.
- 223.Ryo Sasaki, Chika Togashi, Noriko Sangu Miyamoto, Toshihiro Okamoto Airway Compromise in Mandibular Fracture// J. Craniofac. Surg. – 2022 Jun 1. – №33(4). – P.385-386.
- 224.Samieirad S., Aboutorabzade M-R., Tohidi E. et al. Maxillofacial fracture epidemiology and treatment plans in the Northeast of Iran: A retrospective study // Med. Oral. Patol. Oral. Cir. Bucal. – 2017. – V. 22, № 1. – P.616-624

- 225.Savo Bou Zein Eddine, Kaitlin Cooper-Johnson, Forrest Ericksen, Carolyn C Brookes, William J Peppard, Sara L Revolinski, Thomas W Carver Antibiotic Duration and Outcome Complications for Surgical Site Infection Prevention in Traumatic Mandible Fracture//J. Surg. Res. – 2020 Mar. – №247. – P.524-529.
- 226.Sadhu Reddipogu J., Lightfoot E., Scott C., Thomas M. Recurrent mandibular fractures: a retrospective study over 17 years on aetiology, demographics, fracture patterns, and management// Int. J. Oral Maxillofac. Surg. – Dec 2021. – N50(12). – P.1596-1602.
- 227.Semenova, I. P., Nanostructured Titanium for Maxillofacial Mini-Implants/ Semenova, I. P. Klevtsov, G. V., Klevtsova, N. Y., Dyakonov, G. S., Matchin, A. A., Valiev, R. Z. //Advanced engineering materials. – 2016. – T. 18. – №. 7. – C. 1216-1224..
- 228.Serra G. et al. Nanostructured severe plastic deformation processed titanium for orthodontic mini-implants //Materials Science and Engineering: C. – 2013. – T. 33. – №. 7. – C. 4197-4202.
- 229.Silva R.C.S., Agrelli A., Andrade A.N., Mendes-Marques C.L., Arruda I.R.S., Santos L.R.L., Vasconcelos N.F., Machado G. Titanium dental implants: an overview of applied nanobiotechnology to improve biocompatibility and prevent infections// Materials (Basel). – 2022 Apr 27. – №15(9). – P.3150.
- 230.Sims N.A., Gooi J.H. Bone remodeling: Multiple Cellular interactions required for coupling of bone formation an resorption // Seminars in Cell Developmental Biolog. – 2008. – Vol. 19. – P. 444-451.
- 231.Singh R.K., Pal U.S., Agrawal A., Singh G. Single miniplate osteosynthesis in angle fracture// Natl J Maxillofac Surg. — 2011. – №2 (1). – P.47-50.
- 232.Shao X., Wang X., Xu F., Dai T., Zhou J.G., Liu J., Song K., Tian L., Liu B., Liu Y. In vivo biocompatibility and degradability of a Zn–Mg–Fe alloy osteosynthesis system// Bioact. Mater. – 2022. – N7. – P.154-166.
- 233.Spiessl B. Internal fixation of the mandible: a manual of AO//ASIF principles. Berlin: Springer-Verlag. – 1976

- 234.Sukegawa S., Kanno T., Manabe Y., Matsumoto K., Sukegawa-Takahashi Y., Masui M., Furuki Y. Is the removal of osteosynthesis plates after orthognathic surgery necessary? Retrospective long-term follow-up study// Int. J. Oral Maxillofac. Surg. – 2018 Dec. – №47(12). – P.1581-1586.
- 235.Stanford, C. M., Brand, R. I. Toward an understanding of implant occlusion and strain adaptive bone modeling and remodeling// The Journal of Prosthetic Dentistry. – 1999. – N. 8. – P.553-561.
- 236.Stanford C. M., Keller J. C. The Concept of Osseointegration and Bone Matrix Expression// Critical Reviews in Oral Biology and Medicine. – 1991. – V.2, P.83-101.
- 237.Steflik D., Corpe R., Lake F. et al. Ultrastructural analyses of the attachments (bonding) zone between bone and implanted biomaterials// J. Biomed. Mater. Res. – 1998. – Vol.15. – P. 611-620.
- 238.Steflik D., Sisk A., Parr G. et al. Transmission electron and highvoltage electron microscopy of osteocyte processes extending to the dental implant surface//J. Biomed. Mater. Res. – 1994. – Vol. 28 – P. 1095-1107.
- 239.Steflik D., Lake F. et al. Composite morphology of the bone and associated support-tissue interfaces to osseointegrated dental implants: TEM and HVEM analyses// Int. J. Oral Maxillofac. Implant. – 1997. – Vol. 12. – P.443-450.
- 240.Steflik D., Sisk A., Parr G. et al. Osteogenesis at the dental implant interface: High-voltage electron microscopic observation// J. Biomed. Mater. Res. – 1993. – Vol.27. – P.791-800.
- 241.Sydney D. Menikheim, Erin B. Lavik. Self-healing biomaterials: The next generation is nano// Wiley Interdiscip. Rev. Nanomed Nanobiotechnol. – 2020 Nov. – №12(6). – P.1641.
- 242.Szmukter-Moncter S., Salama H. et al. Timing of loading and effect of micromotion on bone-dental implant interface: Review of experimental literature// J. Biomed. Mater. Res. – 1998. – Vol. 43. – P.192-203.
- 243.Tae Hyun Kong, Kyu Jin Chung, Yong Ha Kim Analysis of the risk factors influencing complications in surgical treatment of mandibular fractures: A

- retrospective study// J. Craniomaxillofac. Surg. – 2022 Dec. – N50(12). – P.929-933.
- 244.Takeshita F., Ayukawa Y. et al. Long-term evaluation of bone-titanium interface in rat tibiae using light microscopy, transmission electron microscopy, and image processing// J. Biomed. Mater. Res. – 1997. – Vol.37. – P.235-242.
- 245.Tsaryk R. Xrcc2 deficiency sensitizes cells to apoptosis by MNNG and the alkylating anticancer drugs temozolomide, fotemustine and mafosfamide / Tsaryk, R., Fabian, K., Thacker, J., & Kaina, B //Cancer letters. – 2006. – T. 239. – №. 2. – C. 305-313.
- 246.Tsaryk, R., Kalbacova, M., Hempel, U., Scharnweber, D., Unger, R. E., Dieter, P., et al. Response of human endothelial cells to oxidative stress on Ti6AL4V alloy// Biomaterials . – 2007. – N28. – P.806-813.
- 247.Unkow L., Giaque F. Levels of Osseointegration of blade-plate implants. – 1993. – P. 21-31.
- 248.Urist M. R., Nilsson A. et al. Bone regeneration under the influence of bone morphogenetic protein (BMP) beta tricalcium phosphate (TCP) composite in skull. Trephine defects in dogs. // Clin. Orthop. – 1987. – Vol. 214. – P.295-304.
- 249.Valiev R.Z., Prokofiev E.A., Kazarinov N.A., Raab G.I., Minasov T.B., Stráský J. Developing nanostructured ti alloys for innovative implantable medical devices\\ Materials (Basel). – 2020 Feb 21. – N13(4). – P.967.
- 250.Valiev R.Z., Sabirov I., Zemtsova E.G. et al. Titanium in Medical and Dental Applications // Ed. by F.H. Froes. M. Qian, Woodhead Publishing, Duxford, UK. – 2018. – P.393-418.
- 251.Valiev R.Z., Semenova I.P., Latysh V.V., Rack H., Lowe T.C., Petruzelka J., Dluhos L., Hrusak D. and Sochova J. // Adv. Eng. Mater. – 2008. – N10. – P.15-17
- 252.Valiev R.Z., Zhilyaev A.P., Langdon T.G., Bulk Nanostructured Materials: Fundamentals and Applications. John Wiley and Sons, Inc. – 2014. – P.456
- 253.Viljanen J., Kinnunen J., Bondestam S., Majola A., Rokkanen P., Törmälä P. Bone changes after experimental osteotomies fixed with absorbable self-

- reinforced poly-l-lactide screws or metallic screws studied by plain radiographs, quantitative computed tomography and magnetic resonance imaging\\ Biomaterials. – 1995. – N16. – P.1353-1358.
254. Visalakshi Devarakonda, Prasad Navakoti, Raghavendra Prasad Sungal, Chaitan Sakleshpur Mruthyunjaya, Anil Kumar Karanam, Arshiya Sanobar Trends in mandibular fracture patterns in central Telangana - A retrospective overview and analysis// Dent. Traumatol. – 2021 Jun. – №37(3). – P.436-439.
255. Wang Y. et al. Impact of equal channel angular pressing on mechanical behavior and corrosion resistance of hot-rolled Ti-2Fe-0.1 B alloy //Materials. – 2020. – T. 13. – №. 22. – P.5117.
256. Watzek G. (ed). Endosseous Implants: Scientific and Clinical Aspects, Chicago\\ Quintessence Publ. Co. –1996. – P.407
257. Weiler A. et al. Biodegradable implants in sports medicine: the biological base// Arthroscopy. – 2000. – Vol. 16. – P.305-321.
258. Weiss Ch. Tissue integration of dental endosseous implants: Description and comparative analysts of the fibro-osseous integration and osseous integration systems// J. Oral. Implantol. – 1986. – Vol. 12. – P.169-214.
259. Weiss Ch. Short- and long-term maintenance surrounding fibro-osteal and osteal dental implants// J. Oral Implantol. – 1990. – Vol. 16. – P.12-19.
260. William J. Cundy, Annika R. Mascarenhas, Georgia Antoniou, Brian J. C. Freeman, Peter J. Cundy Local and systemic metal ion release occurs intraoperatively during correction and instrumented spinal fusion for scoliosis// J. Child. Orthop. – 2015 Feb. – N9(1). – P.39-43.
261. Wusiman P. et al. Epidemiology and pattern of oral and maxillofacial trauma //Journal of Craniofacial Surgery. – 2020. – T. 31. – №. 5. P.517-520.
262. Xiaoming Sun, Paul D. Kaufman. Ki-67: more than a proliferation marker// Chromosoma. – 2018 Jun. – N127(2). – P.175-186.
263. Yaremchuk M.J., Posnick J.C. Resolving controversies related to plate and screw fixation in the growing craniofacial skeleton// J. Craniofac. Surg. – 1995. –N6. – P.525-538.

- 264.Yarygin N.V., Parshikov M.V., Prosvirin A.A., Gur'ev V.V., Govorov M.V., Bosykh V.G., Akatov V.S., Chekanov A.V. Effect of morphogenetic protein bmp-2 on x-ray density of bone defect in the experiment // Bull Exp. Biol. Med. – 2020 Feb. – N168(4). – P.574-577.
- 265.Yong Sakong, Yong-Ha Kim, Kyu Jin Chung Analysis of Complication in Mandibular Angle Fracture: Champy Technique Versus Rigid Fixation//J. Craniofac. Surg. – 2021 Nov-Dec. – N32(8). – P.2732-2735.
- 266.Zarb G., Albnektsson T. Osseointegration: A requiem for periodontal ligament// Int. J. Periodont. – 1991. – N11. – P.88-89.
- 267.Zhong Li, Ke Yang, Dake Xu, Chunguang Yang, Dan Liu, Yassir Lekbach, Enze Zhou, Phuri Kalnaowakul eMicrobiologically influenced corrosion of titanium caused by aerobic marine bacterium// Journal of Materials Science & Technology. – 2019. – Vol. 35. – P.216-222.
- 268.https://translated.turbopages.org/proxy_u/en-ru.ru.bd3ed251-67ff3dd3-9b2ff799-74722d776562/https/en.wikipedia.org/wiki/European_Convention_for_the_Protection_of_Vertebrate_Animals_used_for_Experimental_and_other_Scientific_Purposes [Дата обращения: 16.04.2025] Конвенция по защите позвоночных животных