

А.С. Панкратов<sup>1,2</sup>, И.С. Фадеева<sup>3</sup>, Ю.Б. Юрасова<sup>4</sup>,  
В.М. Гринин<sup>1</sup>, И.В. Черкесов<sup>1</sup>, В.В. Коршунов<sup>1</sup>



<sup>1</sup> Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова  
(Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Российская Федерация

<sup>3</sup> Институт теоретической и экспериментальной биофизики РАН,  
Пушино-на-Оке, Московская область, Российская Федерация

<sup>4</sup> Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени Н.Н. Приорова,  
Москва, Российская Федерация

# Остеоиндуктивный потенциал частично деминерализованного костного матрикса и возможности его использования в клинической практике

На сегодняшний день аутотрансплантаты считаются оптимальным материалом для костной пластики. Однако их забор и клиническое использование связаны с целым рядом серьезных недостатков, в связи с чем в реконструктивной хирургии ведется поиск альтернативных подходов к получению материалов. Пересадка кости от другого человека (аллоостеопластика) представляется самым естественным и логичным вариантом замены аутокости. С 1965 г. в клинической практике используются аллогенные имплантаты частично деминерализованного костного матрикса, сочетающие остеоиндуктивное и остеокондуктивное действие. Однако клинические результаты применения данного материала оказались неоднозначными, что связано прежде всего со значительной вариабельностью остеопластического потенциала различных его образцов. По этой причине в клинической практике предпочтение отдается порой образцам недеминерализованной аллокости, дольше сохраняющим свою структуру. В настоящей работе рассмотрены факторы, влияющие на остеоиндуктивную активность частично деминерализованного костного матрикса, связанные как с технологическими вопросами его получения, так и с клиническими условиями применения. Обсуждены проблемы возможного совершенствования данного материала в целях его дальнейшего использования в медицинской практике.

**Ключевые слова:** остеоиндукция, аллоостеопластика, костные морфогенетические протеины, эктопический остеогенез, деминерализованный костный матрикс

**Для цитирования:** Панкратов А.С., Фадеева И.С., Юрасова Ю.Б., Гринин В.М., Черкесов И.В., Коршунов В.В. Остеоиндуктивный потенциал частично деминерализованного костного матрикса и возможности его использования в клинической практике. Вестник РАМН. 2022;77(2):143–151. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1722>

143

A.S. Pankratov<sup>1,2</sup>, I.S. Fadeeva<sup>3</sup>, Yu.B. Yurasova<sup>4</sup>, V.M. Grinin<sup>1</sup>, I.V. Cherkosov<sup>1</sup>, V.V. Korshunov<sup>1</sup>

<sup>1</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup> Institute of Theoretical and Experimental Biophysics RAS, Pushchino-on-Oka, Moscow Region, Russian Federation

<sup>4</sup> National Medical Research Center for Traumatology and Orthopedics Named after N.N. Priorov,  
Moscow, Russian Federation

## The Osteoinductive Potential of Partially Demineralized Bone Matrix and the Possibility of Its Use in Clinical Practice

Today autografts are considered to be an optimal material for bone grafting. However, the collection of material and its clinical use is associated with several serious drawbacks, and therefore, in reconstructive surgery, a search for alternative treatment approaches is being conducted. A bone transplant from another person (allo-osteoplasty) is the most natural and logical option for replacing an autobone. Since 1965, allogeneic implants of a partially demineralized bone matrix combining osteoinductive and osteoconductive action have been used in clinical practice. However, the clinical results of the use of this material turned out to be ambiguous, which is due, first of all, to the significant variability of the osteoplastic potential of its various samples. For this reason, in clinical practice, sometimes preference is given to samples of non-demineralized allobone, which retain its structure longer. In this paper, we consider factors affecting the osteoinductive activity of a partially demineralized bone matrix, related both to the technological issues of its preparation and to the clinical conditions of use. Issues of the possible improvement of this material were discussed with a view to its further use in medical practice.

**Keywords:** osteoinduction, allo-osteoplasty, bone morphogenetic proteins, ectopic osteogenesis, demineralized bone matrix

**For citation:** Pankratov AS, Fadeeva IS, Yurasova YuB, Grinin VM, Cherkosov IV, Korshunov VV. The Osteoinductive Potential of Partially Demineralized Bone Matrix and the Possibility of Its Use in Clinical Practice. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2022;77(2):143–151. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1722>



обработки стал исследоваться после открытия M.R. Urist, которое привело к созданию нового пластического материала, названного автором «поверхностно декальцинированный аллогенный костный имплантат». В настоящее время в англоязычной литературе распространен термин «demineralized freeze-dried bone allograft» (DFDBA). На наш взгляд, более правильно говорить о «частично деминерализованном аллогенном костном имплантате», в связи с тем что, во-первых, деминерализации подвергаются все слои аллокости (хотя и в различной степени), а не только поверхностные структуры, а, во-вторых, для клинических целей не используются образцы, полностью лишенные минеральной фазы. Основу остеоиндуктивного действия данного материала, по мнению M.R. Urist, обеспечивает некий неколлагеновый белок, который проявляет свою активность, будучи в значительной степени освобожденным от минеральной фазы. Для обозначения этого белка автором был предложен термин «костный морфогенетический протеин» (bone morphogenetic protein, BMP) [6]. Последующие исследования показали, что в действительности это целое семейство, состоящее из более 20 белков [7], проявляющих свою активность в синергизме друг с другом. Каждый тип этого белка состоит из 4–5 субъединиц. Морфогенетическими свойствами обладает только одна его часть, являющаяся гидрофобным гликопротеидом. Наиболее выраженное остеоиндуктивное действие оказывают молекулы BMP-2, BMP-3, BMP-4, BMP-6, BMP-7 [8]. В то же время BMP-1, напротив, самостоятельным остеоиндуктивным действием не обладает, фактически являясь коллаген-С-протеиназой. Он проявляет свое действие, отщепляя карбоксильный пропептид от проколлагена, что необходимо для сборки зрелых мономеров коллагена в фибриллы, а также активируя другие фракции BMP путем протеолиза их комплексов со связывающими белками, такими как ноггин, хлордин, греmlin. Его генетически обусловленный дефицит приводит к развитию синдрома несовершенного остеогенеза [9]. Общей особенностью всех фракций костных морфогенетических протеинов является наличие «цистеинового узла», состоящего из шести остатков цистеина, а также гепарин-связывающего участка. Эти фрагменты взаимодействуют с эндогенными макромолекулами гепарина/гепаринсульфата, присутствующими на поверхности клеток и во внеклеточном матриксе, что, возможно, и позволяет управлять процессом костеобразования [10]. BMPs непосредственно воздействуют на расположенные на поверхности клеток серин/треониновые киназы типов 1 и 2, что запускает процесс фосфорилирования белков семейства R-Smads, которые, в свою очередь, ассоциируются с Co-Smad-4. Образующиеся комплексы транслоцируются в ядро, где целенаправленно воздействуют на гены, ответственные за морфогенез и регенерацию тканей [11].

Кроме того, частично деминерализованный костный матрикс содержит ряд неспецифических факторов роста, которые, взаимодействуя с костными морфогенетическими протеинами, активно воздействуют на процесс остеогенеза, хотя и не обладают самостоятельным остеоиндуктивным действием. Это суперсемейство трансформирующихся факторов роста  $\beta$  (к которым относятся в том числе и костные морфогенетические протеины), эпидермальный фактор роста, инсулиноподобные факторы роста типов I и II, кислый и основной факторы роста фибробластов [8].

Новый имплантат вызвал большой интерес, поскольку предполагал сочетание остеоиндуктивного и остеокон-

дуктивного воздействия на процесс костной регенерации, т.е. в наибольшей степени соответствовал определению идеального остеопластического материала [12]. Его волокнистая основа является естественным субстратом для организма, а структура губчатой деминерализованной кости имеет пористость 50% и выше со средним диаметром пор, наиболее приемлемым для заселения остеобластами [13]. Остеогенная потенция ДКМ может быть повышена за счет дополнительных перфораций. Материал может обладать определенной противовоспалительной устойчивостью за счет предварительной адсорбции растворов противомикробных средств [14]. По нашим данным, постепенное высвобождение антибактериального компонента в концентрации, достаточной для подавления роста тест-штаммов основных видов возбудителей, происходит на протяжении не менее 6 сут после имплантации [15]. Клинические исследования показали, что костный аутотрансплантат чаще подвергается инфицированию, чем ДКМ [16].

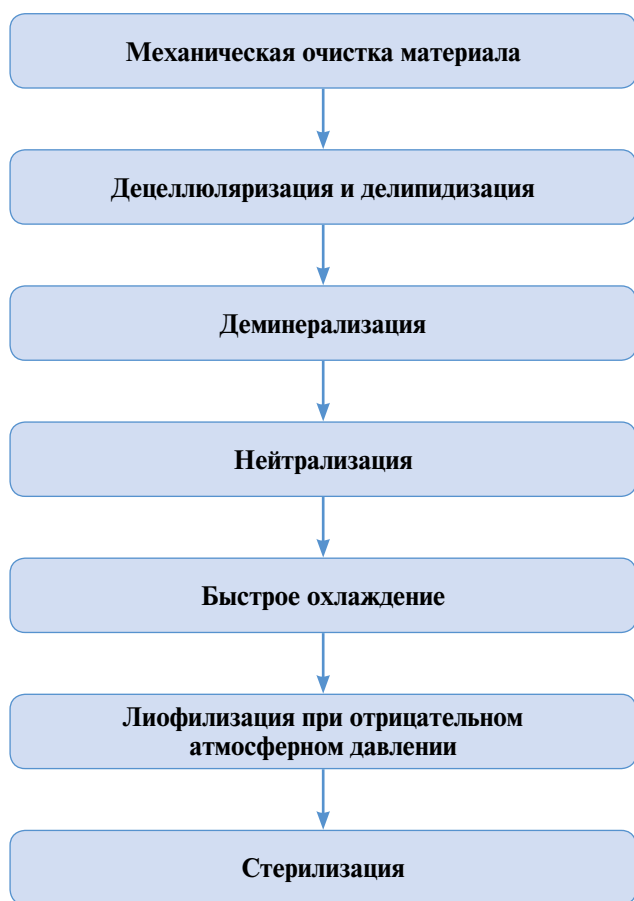
Однако в условиях массового клинического применения оказалось, что, несмотря на многочисленные публикации, свидетельствующие о клинической эффективности материала, остеопластический потенциал деминерализованной кости, заготовленной в условиях различных тканевых банков, существенно различается, создавая значительные сложности для прогнозирования клинических свойств аллогенных имплантатов [17]. Как отмечали O. Pieske et al. [18], остеоиндуктивная активность ДКМ может быть переменной и существенно уступает аутотрансплантации, в связи с чем его клиническое значение невелико. В заявлении комитета Американской академии периодонтологии отмечается, что, хотя ДКМ остается востребованным в клинике материалом, для его использования в будущем необходимо введение банками тканей строгих стандартов контроля индуктивных свойств каждой партии деминерализованных аллогенных имплантатов [19].

### Вопросы стандартизации технологии получения частично деминерализованного костного матрикса

Принципиальная схема, иллюстрирующая последовательность технологических этапов процесса изготовления частично деминерализованного аллогенного костного имплантата, представлена на рис. 1. Остеоиндуктивный эффект любого биологического материала, предназначенного для клинического применения по соответствующим показаниям, должен быть подтвержден в стандартных экспериментальных моделях. Он определяется как *in vitro* по изменению пролиферативной активности клеточных культур (костного мозга, свода черепа, надкостницы, остеосаркомы и др.) [11], так и *in vivo* по модели воспроизведения эктопического остеогенеза, в котором исключается возможность «получевого замещения со стороны костного ложа» [20]. Последний вариант наиболее достоверен.

На остеоиндуктивный эффект частично деминерализованного костного матрикса оказывают влияние многие факторы.

Прежде всего это касается условий деминерализации аллогенной кости. По мнению В.И. Савельева и Н.В. Хлебович [21], в наибольшей степени остеоиндуктивная активность сохраняется при проведении деминерализации в ортофосфорной кислоте, далее идут



**Рис. 1.** Технологические этапы изготовления деминерализованного костного матрикса

хлористоводородная и соляная кислота. При обработке в растворах серной, азотной, азотистой, хромовой кислот остеоиндуктивный потенциал полностью уничтожается. В ходе последующих исследований большинство авторов пришло к выводу, что наиболее щадящее действие на остеоиндуктивную активность оказывает все же 0,6 N соляная кислота при соотношении массы кости и объема кислоты 1:10 [8].

По данным М.В. Лекишвили и соавторов [22], эффект эктопического остеогенеза становится достоверным, только если степень деминерализации достигает уровня 63% и более. При этом, однако, значительно снижаются биомеханические свойства костного матрикса, составляя 40–60% от интактной кости. Это ограничивает возможности его клинического применения, делая непригодным для самостоятельного использования в местах, требующих значительной нагрузки [23]. С другой стороны, при полной (или близкой к ней) степени деминерализации остеоиндуктивная активность подавляется [8], что свидетельствует о том, что для реализации эффекта воздействия на МСК необходимо присутствие определенного количества молекул гидроксиапатита. В связи с этим, как уже отмечено выше, полностью деминерализованный костный матрикс в клинической практике не используется.

Серьезной проблемой остаются вопросы стерилизации частично деминерализованных костных аллоимплантатов. В настоящее время в мировой практике для этого используется ионизирующая радиация (гамма-облучение, поток быстрых электронов), поскольку целесообразность других методов воздействия, таких как стерилизую-

щие растворы и газовая смесь (оксид этилена), ставится под сомнение в связи с высоким риском полного подавления остеоиндуктивной активности ДКМ [24]. Однако в результате облучения биомеханические свойства аллогенного имплантата существенно ухудшаются. Это происходит за счет образования свободных радикалов, разрушающих структуру костного коллагена, что подтверждается результатами фрактографического анализа поверхностей излома биоматериала [25]. Для нейтрализации данного эффекта рекомендуется предварительно обрабатывать имплантат 1,5 М раствором тиомочевины, обладающей способностью инактивировать свободные радикалы. Экспериментально показано, что прочностные показатели аллокости при этом возрастают в 3,3–4,7 раза, хотя все равно остаются ниже, чем у образцов, не подвергавшихся облучению [26]. В связи с этим ведется поиск более эффективных радиопротекторов, в качестве которых называются манит, аскорбат, рибофлавин, рибоза и пр. [24].

Другим важным технологическим фактором, влияющим на остеоиндукцию ДКМ, является степень делипидизации и децеллюляризации. Недостаточное качество очистки матрикса от липидов и, как следствие, клеточного дебриса приводит либо к развитию воспалительного процесса с последующей инкапсуляцией материала, либо к его ускоренной резорбции без признаков физиологической минерализации [27]. В то же время применяемые методики очистки не должны изменять естественные свойства кости и не оставлять в ней следов веществ, используемых для очистки. С этой целью используются различные химические вещества, ультразвуковая кавитация, промывание струей жидкости под давлением, центрифугирование (центробежная сила), интенсивное перемешивание или встряхивание, магнитное поле и комбинации этих методов [24]. По мнению А. Rasch et al. [28], ультразвуковая кавитация обеспечивает лучшую степень децеллюляризации, чем химический протокол, однако при дальнейшем культивировании образцов с мезенхимальными стволовыми клетками в большинстве случаев их биосовместимость ухудшалась.

По мере накопления опыта пришло понимание того, что, помимо сугубо производственных вопросов, принципиальное значение имеет и качество самого донорского материала, так как концентрация костных морфогенетических протеинов у различных индивидуумов может существенно различаться [29]. Это вынуждает разрабатывать критерии отбора донорского материала. По данным М.В. Лекишвили и соавторов [30], для реализации остеоиндуктивного эффекта костного матрикса следует использовать доноров в возрасте 19–44 лет, имеющих среднюю величину объемной массы кости 1,8–1,9 г/см<sup>3</sup>, предел ее прочности на сжатие в условиях продольной нагрузки (вдоль оси остеона) — 165 ± 5 МПа, твердость — 380 ± 10 МПа, содержание минеральной и органической фаз — около 62 и 28% соответственно. При обработке биологических имплантатов с целью придания им необходимых для клинического применения размеров и формы предпочтительно использовать более щадящие по сравнению с механическими методами гидродструйные технологии.

Для реализации остеоиндуктивного действия определенное значение имеет также количество биоматериала. По данным N. Muthukumar et al. [31], для этого необходимо не менее 10 мг деминерализованного костного матрикса, причем по мере увеличения дозы эффект эктопического остеогенеза усиливается.



**Таблица 2.** Сравнительная характеристика биологических эффектов наиболее распространенных костных материалов человеческого происхождения

	Аутотрансплантат	Недеминерализованный лиофилизированный аллогенный имплантат	Частично деминерализованный аллогенный имплантат
Остеоиндукция	+++	–	++
Остеокондукция	+++	++	+
Остеоинтеграция	+++	++	++
Механическая прочность	+++	++	+
Отсутствие риска осложнений в донорской зоне	–	+++	+++

### Эффективность использования остеоиндуктивного потенциала частично деминерализованного костного матрикса в клинических условиях

Несмотря даже на достоверно полученный результат роста колоний клеток — предшественников остеобластов и формирования кости в мягкотканых структурах экспериментальных животных, клинический эффект ДКМ в условиях ортотопической пересадки (т.е. непосредственно в кость) может быть все равно поставлен под сомнение. Для этого выдвигались следующие основания:

1) в результате снижения биомеханических свойств аллокости в процессе деминерализации ухудшается и ее остеокондуктивный эффект (табл. 2). В клинических исследованиях недеминерализованные костные аллогенные имплантаты были в большей степени по сравнению с деминерализованными обсеменены жизнеспособными остеобластами, которые располагались и на большем удалении от участков материнской кости [32]. Недеминерализованные имплантаты дольше сохраняют костный контур, в то время как ДКМ сравнительно быстро подвергаются резорбции [33, 34];

2) биологические эффекты костных морфогенетических протеинов, высвобождаемых из ДКМ, действуют на протяжении сравнительно небольшого промежутка времени после пересадки. Период полураспада остеиндуктивного потенциала деминерализованного аллогенного имплантата составляет в среднем 5–7 дней [35], что недостаточно для заживления костного дефекта;

3) в результате операционной травмы в костной ране резко повышается концентрация протеаз, которые в значительной степени инактивируют костные морфогенетические протеины [35, 36].

Перечисленные аргументы, однако, не представляются бесспорными. В клинической практике наиболее

важно обеспечить оптимальные условия для костной регенерации именно на ранних сроках после оперативного вмешательства, т.е. когда имеется максимальная вероятность развития осложнений, способных вызвать извращение всего последующего процесса костеобразования. Соответственно, возможность управления процессом заживления костной раны на этом этапе, создаваемая благодаря использованию ВМР, высвобождаемых из ДКМ, имеет большое клиническое значение. Последующие исследования показали, что, хотя ДКМ и подвергается сравнительно быстрой резорбции, при оценке соотношения остаточного объема частиц имплантата и новообразованной кости удельный вес последней был достоверно выше при использовании частично деминерализованной аллокости [37, 38]. А. Patel et al. [39], оценивая конечные результаты восстановления альвеолярного гребня, констатировали, что ДКМ ничем не уступал костному аутотрансплантату ни по клиническим, ни по гистологическим данным. В то же время полноценная ревитализация/васкуляризация недеминерализованных костных имплантатов, как блоков, так и гранул, ставится под сомнение [40].

При инкубации частично деминерализованного костного имплантата в культуре мезенхимальных стволовых клеток костного мозга (МСК) на 14-е сут наблюдалась его полная колонизация клетками [41], что свидетельствует об их высокой степени сродства с ДКМ.

М.А. Reynolds и G.M. Bowers указывали [42], что главными клиническими ошибками, обуславливающими отрицательные результаты при использовании деминерализованной аллокости, являются наличие воспалительного процесса в области имплантации и недостаточная фиксация биоматериала. Для того чтобы избежать последнего обстоятельства, рекомендуется, в частности, использовать ДКМ в виде пасты-«замазки» или гидрогелей (рис. 2), пористая структура которых обеспечивает по-

**Рис. 2.** Формы деминерализованного костного матрикса, применяемые в клинической практике

степенное контролируемое высвобождение инкапсулированных биоактивных материалов. В качестве связующего вещества предлагаются: коллаген, хитозан, гиалуроновая кислота, альгинат, карбоксиметилцеллюлоза, полоксамер 470 (сополимер гидрофобного полиоксипропилена и гидрофильного полиоксиэтилена), глицерин, сульфат кальция, биоактивное стекло, поликонденсированный изобутиратэфир, полиэтиленгликоль-диакрилат [43–45]. В ряде случаев при этом удавалось создать эффект защиты костных морфогенетических протеинов от инактивирующего воздействия протеолитических ферментов [46]. Таким образом, пролонгировалось также высвобождение BMP, благодаря чему остеогенная дифференцировка мезенхимальных стволовых клеток в присутствии имплантата сохранялась до 21 дня, что способствовало оптимизации лечебного эффекта ДКМ [45]. В настоящее время данные композиции широко выпускаются под различными коммерческими названиями. Наиболее известные из них Grafton, Allomatrix, Osteofil, DBX, Accel Connexus и др.

Для предупреждения развития воспалительных осложнений, как указано выше, целесообразно использовать ДКМ в композиции с лекарственными антимикробными препаратами [15], в связи с чем необходимо продолжение исследовательских работ в данном направлении [47].

Остеоиндуктивный потенциал частично деминерализованного аллогенного имплантата может быть в значительной степени повышен благодаря адсорбции на его поверхности молекул биологически активных веществ. В настоящее время получены данные об успешном потенцировании лечебного эффекта ДКМ в композиции с альбумином [48], плазмой, обогащенной тромбоцитарными факторами роста [49], амелогенинами (экстракт белков эмалевоидной матрицы) [50], производными пиримидина [51]. По данным Е.В. Вае et al. [52], частично деминерализованный костный матрикс, смоделированный на основе 3D-печати, являлся лучшим скаффолдом для рекомбинантного BMP-2 по сравнению с трикальцийфосфатом и поликапролактоном. В клинических условиях эта композиция по данным компьютерной томографии не уступала костным аутоотрансплантатам [53]. Как отмечают G. Tang et al. [23], в последние годы ДКМ стал одним из наиболее распространенных материалов для изготовления каркасов тканеинженерных конструкций. Предложено добавлять бисфосфонаты к образцам ДКМ, вводимым в ложе эндопротезов или иных металлоконструкций, для повышения их механической стабильности [54].

Тем не менее при замещении слишком больших по протяженности дефектов в центральных отделах аллогенных имплантатов (как и аутоотрансплантатов) органотипичный регенерат может оставаться несформированным на протяжении ряда лет [55]. При радиоизотопном исследовании, выполненном через три года после краниопластики, радиофармпрепарат накапливался во всей области, занятой частично деминерализованным аллогенным имплантатом, свидетельствуя о жизнеспособности сформировавшегося регенерата, но уровень его накопления несколько отличался от окружающей кости, что все еще не позволяет говорить о его органотипичности [56]. Возможным путем решения данной проблемы является искусственная васкуляризация имплантата, что требует соответствующего хирургического обеспечения [57]. В этом случае процесс костеобразования идет значительно более высокими темпами, ДКМ быстро заселяется МСК [58]. Еще одним перспективным предложением для решения данной проблемы представляется создание

композиции частично деминерализованного костного матрикса с внеклеточными везикулами — мембранными образованиями, высвобождающимися из МСК и обладающими мощным проангиогенным действием. Модифицированные таким образом имплантаты демонстрировали в экспериментальной модели эктопического остеогенеза лучшую васкуляризацию, в том числе в центральных участках, наиболее неблагоприятных в плане возможного развития тканевой гипоксии, и, соответственно, повышенное костеобразование [59].

## Заключение

Заготовка аллогенной кости и сохранение ее остеиндуктивных свойств связаны со значительными организационно-техническими сложностями, что неизбежно будет сказываться на конечной стоимости готовых имплантатов. По этому показателю в перерасчете на 1 см<sup>3</sup> вещества у различных производителей ДКМ превосходит недеминерализованную аллогенную кость от 2 до 30 раз [3]. Сейчас доступно большое количество различных костнопластических материалов как биологического, так и синтетического происхождения различной ценовой категории. Тем не менее результаты метаанализов, посвященных решению конкретных сугубо клинических проблем, показывают, что для получения достоверных результатов лечения, связанного с реконструкцией кости, необходимо применение материалов, сочетающих остеокондуктивное и остеиндуктивное действие [60]. Следовательно, несмотря на все имеющиеся проблемы, ДКМ остается востребованным материалом в медицинской практике и является адекватной альтернативой аутоостеопластике. В то же время для реализации его клинического эффекта в условиях массового применения необходимо введение жесткой стандартизации технологических процессов изготовления имплантатов и контроля их остеиндуктивного потенциала в лабораториях консервации тканей, что должно стать задачей как административных органов здравоохранения, так и национальных ассоциаций тканевых банков. Это требование тем более актуально, что зарегистрировано несколько случаев грубых нарушений индустрией аллотрансплантации нормативных положений, обеспечивающих цепочку безопасности на этапах скрининга, заготовки, обработки и стерилизации биологического материала [3]. Дальнейшие перспективы использования частично деминерализованного аллогенного костного матрикса будут связаны, с одной стороны, с совершенствованием методов очистки, стерилизации образцов костной ткани, сохранения их остеиндуктивной активности, а с другой — с развитием методов тканевой инженерии, микрохирургической техники и их сочетания.

## Дополнительная информация

**Источник финансирования.** Исследования выполнены, рукопись подготовлена и публикуется за счет финансирования по месту работы авторов.

**Конфликт интересов.** Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

**Участие авторов.** А.С. Панкратов — разработка идеи статьи и ее написание, поисково-аналитическая работа с литературными источниками; И.С. Фадеева — поиско-

во-аналитическая работа с литературными источниками, редактирование статьи; Ю.Б. Юрасова — поисково-аналитическая работа с литературными источниками, редактирование статьи; В.М. Гринин — поисково-аналитическая работа с литературными источниками, редактирование статьи; И.В. Черкесов — поисково-аналитическая работа

с литературными источниками, редактирование статьи; В.В. Коршунов — поисково-аналитическая работа с литературными источниками, редактирование статьи. Все авторы статьи внесли существенный вклад в организацию и проведение исследования, прочли и одобрили окончательную версию рукописи перед публикацией.

## ЛИТЕРАТУРА

- Dreyer CH, Rasmussen M, Pedersen RH, et al. Comparisons of Efficacy between Autograft and Allograft on Defect Repair *In Vivo* in Normal and Osteoporotic Rats. *Biomed Res Int*. 2020;2020:9358989. doi: <https://doi.org/10.1155/2020/9358989>
- Arrington ED, Smith WJ, Chambers HG, et al. Complications of iliac crest bone graft harvesting. *Clin Orthop Relat Res*. 1996;329:300–309. doi: <https://doi.org/10.1097/00003086-199608000-00037>
- Brink O. The choice between allograft or demineralized bone matrix is not unambiguous in trauma surgery. *Injury*. 2021;52(Suppl2):S2–S28. doi: <https://doi.org/10.1016/j.injury.2020.11.013>
- Urist MR. Bone: Formation by Autoinduction // *Science*. 1965; 150(3698):893–899. doi: <https://doi.org/10.1126/science.150.3698.893>
- Majzoub J, Ravida A, Starch-Jensen T, et al. Del Amo F. The Influence of Different Grafting Materials on Alveolar Ridge Preservation: a Systematic Review. *J Oral Maxillofac Res*. 2019;10(3):e6. doi: <https://doi.org/10.5037/jomr.2019.10306>
- Urist MR, Strates BS. Bone morphogenetic protein. *J Dent Res*. 1971; 50(6):1392–1406. doi: <https://doi.org/10.1177/00220345710500060601>
- Ramly EP, Alfonso AR, Kantar RS, et al. Safety and Efficacy of Recombinant Human Bone Morphogenetic Protein-2 (rhBMP-2) in Craniofacial Surgery. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2019;7(8):e2347. doi: <https://doi.org/10.1097/GOX.0000000000002347>
- Кириллова И.А. Деминерализованный костный трансплантат как стимулятор остеогенеза: Современные концепции // *Хирургия позвоночника*. — 2004. — № 3. — С. 105–110. [Kirillova IA. Demineralizovannyj kostnyj transplantat kak stimulyator osteogeneza: Sovremennye koncepcii. *Hirurgija pozvonochnika*. 2004;3:105–110. (In Russ.)]
- Zu Z, He L, Shang H, et al. Overexpression of Bone Morphogenetic Protein-1 Promotes Osteogenesis of Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells *In Vitro*. *Med Sci Monit*. 2020;26:e920122-8 doi: <https://doi.org/10.12659/MSM.920122>
- Gandhi NS, Mancera RL. Prediction of heparin binding sites in bone morphogenetic proteins (BMPs). *Biochim Biophys Acta*. 2012;1824(12):1374–1381. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbapap.2012.07.002>
- Sampath TK, Vukicevic S. Biology of bone morphogenetic protein in bone repair and regeneration: A role for autologous blood coagulum as carrier. *Bone*. 2020;141:115602. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bone.2020.115602>
- Nampo T, Watahiki J, Enomoto A, et al. A new method for alveolar bone repair using extracted teeth for the graft material. *J Periodontol*. 2010 ;81(9):1264–1272. doi: <https://doi.org/10.1902/jop.2010.100016>
- Кириллова И.А., Николаев С.В., Подорожная В.Т., и др. Матрикс из кости человека как основа тканеинженерной конструкции // *Актуальные вопросы тканевой и клеточной трансплантологии*: сб. науч. трудов. — Астрахань, 2017. — С. 47–50. [Kirillova IA, Nikolaev SV, Podorozhnaja VT, i dr. Matriks iz kosti cheloveka kak osnova tkaneinzhenernoj konstrukcii. *Aktual'nye voprosy tkanevoj i kletочноj transplantologii*. Sb. nauchnyh trudov. Astrahan'; 2017. S. 47–45. (In Russ.)]
- Masters LB, Melloning JT, Brunsvold MA, et al. A clinical evaluation of demineralized freeze-dried bone allograft in combination with tetracycline in the treatment of periodontal osseous defects. *J Periodontol*. 1996;67(8):770–781. doi: <https://doi.org/10.1902/jop.1996.67.8.770>
- Панкратов А.С., Древал А.А., Пылаев А.С., и др. Использование остеопластических материалов при лечении нагноившейся костной раны нижней челюсти в эксперименте // *Российский стоматологический журнал*. — 2000. — № 5. — С. 4–6. [Pankratov AS, Dreval' AA, Pylaev AS, i dr. Ispol'zovanie osteoplasticheskikh materialov pri lechenii nagnoivshejsja kostnoj rany nizhnej cheljusti v jeksperimente. *Rossijskij stomatologicheskij zhurnal*. 2000;5:4–6. (In Russ.)]
- Francis CS, Mobin SS, Lypka MA, et al. rhBMP-2 with a demineralized bone matrix scaffold versus autologous iliac crest bone graft for alveolar cleft reconstruction. *Plast Reconstr Surg*. 2013;131(5):1107–1115. doi: <https://doi.org/10.1097/PRS.0b013e3182865dfb>
- Han B., Tang B., Nimni M.E. Quantative and sensitive in vitro assay for osteoinductive activity of demineralized bone matrix. *J Orthop Res*. 2003;21(4):648–654. doi: [https://doi.org/10.1016/S0736-0266\(03\)00005-6](https://doi.org/10.1016/S0736-0266(03)00005-6)
- Pieske O, Wittmann A, Zaspel J, et al. Autologous bone graft versus demineralized bone matrix in internal fixation of ununited long bones. *J Trauma Manag Outcomes*. 2009;3:11. doi: <https://doi.org/10.1186/1752-2897-3-11>
- Committee on Research, Science and Therapy of the American Academy of Periodontology. Tissue banking of bone allografts used in periodontal regeneration. *J Periodontol*. 2001;72(6):834–838. doi: <https://doi.org/10.1902/jop.2001.72.6.834>
- Veronesi F, Maglio M, Brogini S, et al. *In vivo* studies on osteoinduction: A systematic review on animal models, implant site, and type and postimplantation investigation. *J Biomed Mater Res A*. 2020;108(9):1834–1866. doi: <https://doi.org/10.1002/jbm.a.36949>
- Савельев В.И., Хлебович Н.В. Первый опыт оценки индуктивных свойств костных трансплантатов, деминерализованных ортофосфорной кислотой // *Деминерализованный костный трансплантат и его применение*: сб. научн. трудов НИИТО им. Вредена. — СПб., 1993. — С. 125–129. [Savel'ev VI, Hlebovich NV. Pervyj opyt ocenki induktivnyh svojstv kostnyh transplantatov, demineralizovannyh ortofosfornoj kislotoj. *Demineralizovannyj kostnyj transplantat i ego primenenie*. Sb. nauchn. trudov NIITO im. Vredena. Saint Petesburg; 1993. S.125–129. (In Russ.)]
- Лекишвили М.В. Современная российская технология изготовления деминерализованных костных аллоимплантатов, ее комплексная оценка // *Технологии живых систем*. — 2005. — Т. 121. — № 2. — С. 41–42. [Lekishvili MV. Sovremennaja rossijskaja tehнологija izgotovlenija demineralizovannyh kostnyh alloimplantatov, ee kompleksnaja ocenka. *Tehnologii zhivyh sistem*. 2005;121(2):41–42. (In Russ.)]
- Tang G., Liu Zh., Liu Yi, et al. Recent Trends in the Development of Bone Regenerative Biomaterials. *Front Cell Dev Biol*. 2021;9:665813. doi: <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.665813>
- Воробьев К.А., Божкова С.А., Тихилов Р.М., и др. Современные способы обработки и стерилизации костных тканей // *Травматология и ортопедия России*. — 2017. — Т. 23. — № 3. — С. 134–147. [Vorob'ev KA, Bozhkova SA, Tihilov RM, et al. Sovremennye sposoby obrabotki i sterilizacii kostnyh tkanej. *Travmatologija i Ortopedija Rossii*. 2017;23(3):134–147. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.21823/2311-2905-2017-23-3-134-147>
- Burton B, Gaspar A, Josey D, et al. Bone embrittlement and collagen modifications due to high-dose gamma-irradiation sterilization. *Bone*. 2014;61:71–78. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bone.2014.01.006>
- Akkus O, Belaney R.Y., Das P. Free radical scavenging alleviates the biomechanical impairment of gamma radiation ster-

- ilized bone tissue. *J Orthop Res.* 2005;23(4):838–845. doi: <https://doi.org/10.1016/j.orthres.2005.01.007>
27. Сенотов А.С., Кирсанова П.О., Просвирин А.А., и др. Разработка методов повышения биосовместимости остеопластических биоматериалов для реконструктивной хирургии // *Актуальные вопросы тканевой и клеточной трансплантологии*: сб. науч. трудов. — Астрахань, 2017. — С. 24–26. [Senotov AS, Kirsanova PO, Prosvirin AA, et al. Razrabotka metodov povysheniya biosovmestimosti osteoplasticheskikh biomaterialov dlja rekonstruktivnoj hirurgii. *Aktual'nye voprosy tkanevoj i kletочноj transplantologii*. Sb. nauchnyh trudov. Astrahan'; 2017. S. 24–26. (In Russ.)]
  28. Rasch A, Naujokat H, Wang F, et al. Evaluation of bone allograft processing methods: Impact on decellularization efficacy, biocompatibility and mesenchymal stem cell functionality. *PLoS One.* 2019;14(6):e0218404. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0218404>
  29. Денисов-Никольский Ю.И., Матвейчук И.В., Розанов В.В. Инновационные подходы к структурно-функциональному анализу костной ткани для решения фундаментальных и прикладных задач в биоимплантологии и биоматериаловедении // *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии*. — 2012. — № 1. — С. 223–228. [Denisov-Nikol'skij JuI, Matvejchuk IV, Rozanov VV. Innovacionnye podhody k strukturno-funkcional'nomu analizu kostnoj tkani dlja reshenija fundamental'nyh i prikladnyh zadach v bioimplantologii i biomaterialovedenii. *Voprosy Biologicheskoi, Medicinskoj i Farmaceuticheskoi Himii*. 2012;1:223–228. (In Russ.)]
  30. Лекишвили М.В., Матвейчук И.В., Розанов В.В., и др. Научно-методические основы оптимизации технологии изготовления костных имплантатов // *Актуальные вопросы тканевой и клеточной трансплантологии*: сб. науч. трудов. — Астрахань, 2017. — С. 5–7. [Lekishvili MV, Matvejchuk IV, Rozanov VV, i dr. Nauchno-metodicheskie osnovy optimizacii tehnologii izgotovlenija kostnyh implantatov *Aktual'nye voprosy tkanevoj i kletочноj transplantologii*. Sb. nauchnyh trudov. Astrahan'; 2017. S. 5–7. (In Russ.)]
  31. Muthukumar N, Ma S, Reddi AH. Dose-dependence of and threshold for optimal bone induction by collagenous bone matrix and osteogenin-enriched fraction. *Coll Relat Res.* 1988;8(5):433–441. doi: [https://doi.org/10.1016/S0174-173X\(88\)80016-5](https://doi.org/10.1016/S0174-173X(88)80016-5)
  32. Piattelli A, Scarano A, Corigliano M, et al. Comparison of bone regeneration with the use of mineralized and demineralized freeze-dried bone allografts: a histological and histochemical study in man. *Biomaterials.* 1996;17(11):1127–1231. doi: [https://doi.org/10.1016/0142-9612\(96\)85915-1](https://doi.org/10.1016/0142-9612(96)85915-1)
  33. Lee DW, Koo KT, Seol YJ, et al. Bone regeneration effects of human allogeneous bone substitutes: a preliminary study. *J Periodontal Implant Sci.* 2010;40(3):132–138. doi: <https://doi.org/10.5051/jpis.2010.40.3.132>
  34. Yang S, Lan L, Miron RJ, et al. Variability in Particle Degradation of Four Commonly Employed Dental Bone Grafts. *Clin Implant Dent Relat Res.* 2015;17(5):996–1003. doi: <https://doi.org/10.1111/cid.12196>
  35. Landesman R, Reddi AH. In vivo analysis of the half-life of the osteoinductive potential of demineralized bone matrix using diffusion chambers. *Calcif Tissue Int.* 1989;45(6):348–353. doi: <https://doi.org/10.1007/BF02556005>
  36. Thrailkill K, Cockrell G, Simpson P, et al. Physiological matrix metalloproteinase (MMP) concentrations: comparison of serum and plasma specimens. *Clin Chem Lab Med.* 2006;44(4):503–504. doi: <https://doi.org/10.1515/CCLM.2006.090>
  37. Wood RA, Mealey BL. Histologic comparison of healing after tooth extraction with ridge preservation using mineralized versus demineralized freeze-dried bone allograft. *J Periodontol.* 2012;83(3):329–336. doi: <https://doi.org/10.1902/jop.2011.110270>
  38. Stumbras A, Kuliesius P, Januzis G, et al. Alveolar Ridge Preservation after Tooth Extraction Using Different Bone Graft Materials and Autologous Platelet Concentrates: a Systematic Review. *J Oral Maxillofac Res.* 2019;10(1):e2. doi: <https://doi.org/10.5037/jomr.2019.10102>
  39. Patel A, Greenwell H, Hill M, et al. Ridge Augmentation Comparing an Allograft Plus Autogenous Bone Chips to an Osteoinductive Demineralized Bone Matrix: A Clinical and Histologic Study in Humans. *Implant Dent.* 2019;28(6):613–620. doi: <https://doi.org/10.1097/ID.0000000000000925>
  40. Anavi Lev K, Chaushu L, Schwarz F, et al. Bone-implant-contact and new formation around implants placed in FDB blocks compared to placement at the adjunction of particulate FDB. *Clin Implant Dent Relat Res.* 2022;22(1):21–28. doi: <https://doi.org/10.1111/cid.12856>
  41. Mattioli-Belmonte M, Montemurro F, Licini C, et al. Cell-Free Demineralized Bone Matrix for Mesenchymal Stem Cells Survival and Colonization. *Materials (Basel).* 2019;12(9):1360. doi: <https://doi.org/10.3390/ma12091360>
  42. Reynolds MA, Bowers GM. Fate of demineralized freeze-dried bone allografts in human intrabony defects. *J Periodontol.* 1996;67(2):150–157. doi: <https://doi.org/10.1902/jop.1996.67.2.150>
  43. Zhang H, Yang L, Yang XG, et al. Demineralized Bone Matrix Carriers and their Clinical Applications: An Overview. *Orthop Surg.* 2019;11(5):725–737. doi: <https://doi.org/10.1111/os.12509>
  44. Cheng TL, Leblanc E, Kalinina A, et al. A Bioactive Coating Enhances Bone Allografts in Rat Models of Formation and Critical Defect Repair. *J Orthop Res.* 2019;37(11):2278–2286. doi: <https://doi.org/10.1002/jor.24409>
  45. Obregon-Miano F, Fathi A, Rathsam C, et al. Injectable porcine bone demineralized and digested extracellular matrix-PEG-DA hydrogel blend for regeneration. *J Mater Sci Mater Med.* 2020;31(2):21. doi: <https://doi.org/10.1007/s10856-019-6354-3>
  46. Kim S, Fan J, Lee CS, et al. Heparinized chitosan stabilizes the bioactivity of BMP-2 and potentiates the osteogenic efficacy of demineralized bone matrix. *J Biol Eng.* 2020;14:6. doi: <https://doi.org/10.1186/s13036-020-0231-y>
  47. Литвинов Ю.Ю. Получение костных имплантатов и имплантационных препаратов с антимикробными свойствами на основе стерильного деминерализованного костного матрикса // *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии*. — 2019. — Т. 22. — № 3. — С. 21–30. [Litvinov YuYu. Poluchenie kostnyh implantatov i implantacionnyh preparatov s antimikrobnymi svojstvami na osnove steril'nogo demineralizovannogo kostnogo matriksa. *Voprosy Biologicheskoi, Medicinskoj i Farmaceuticheskoi Himii*. 2019;22(3):21–30. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.29296/25877313-2019-03-04>
  48. Simonffy L, Minya F, Trimmel B, et al. Albumin-Impregnated Allograft Filling of Surgical Extraction Sockets Achieves Better Bone Remodeling Than Filling with Either Blood Clot or Bovine Xenograft. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2020;35(2):297–304. doi: <https://doi.org/10.11607/jomi.7554>
  49. Sethi AK, Kar IB, Mohanty T, et al. Use of plasma-enriched demineralized freeze-dried bone matrix in postsurgical jaw defects. *Natl J Maxillofac Surg.* 2018;9(2):174–183. doi: [https://doi.org/10.4103/njms.NJMS\\_33\\_18](https://doi.org/10.4103/njms.NJMS_33_18)
  50. Gurinsky BS, Mills MP, Mellonig JT. Clinical evaluation of demineralized freeze-dried bone allograft and enamel matrix derivative versus enamel derivative alone for the treatment of periodontal osseous defects in humans. *J Periodontol.* 2004;75(10):1309–1318. doi: <https://doi.org/10.1902/jop.2004.75.10.1309>
  51. Рагинов И.С., Егоров В.И., Валиуллин Л.Р., и др. Влияние производных пиримидина на регенерацию костной ткани // *Актуальные вопросы тканевой и клеточной трансплантологии*: сб. науч. трудов. — Астрахань, 2017. — С. 161–162. [Raginov IS, Egorov VI, Valiullin LR, i dr. Vlijanie proizvodnyh pirimidina na regeneraciju kostnoj tkani. *Aktual'nye voprosy tkanevoj i kletочноj transplantologii*. Sb. nauchnyh trudov. Astrahan'; 2017. S. 161–162. (In Russ.)]
  52. Bae EB, Park KH, Shim JH, et al. Efficacy of rhBMP-2 Loaded PCL/β-TCP/bdECM Scaffold Fabricated by 3D Printing Tech-



- nology on Regeneration. *Biomed Res Int.* 2018;2018:2876135. doi: <https://doi.org/10.1155/2018/2876135>
53. Liang F, Yen SL, Imahiyerobo T, et al. Three-Dimensional Cone Beam Computed Tomography Volumetric Outcomes of rhBMP-2/Demineralized Bone Matrix versus Iliac Crest Bone Graft for Alveolar Cleft Reconstruction. *Plast Reconstr Surg.* 2017;140(4):767–774. doi: <https://doi.org/10.1097/PRS.0000000000003686>
  54. Ryabov A, Likishvili M, Yurasova J, et al. Local Application of Bisphosphonates: A Literature Review. *Tissue Science & Engineering.* 2016;7:2. doi: <https://doi.org/10.4172/2157-7552.1000172>
  55. Finkemeier CG. Bone-grafting and bone-graft substitutes. *J Bone Joint Surg Am.* 2002;84(3):454–464. doi: <https://doi.org/10.2106/00004623-200203000-00020>
  56. Лекишвили М.В., Рябов А.Ю., Панкратов А.С., и др. Использование частично деминерализованного аллогенного имплантата свода черепа для возмещения дефектов костей средней и верхней зон лица // *Голова и шея (Head & Neck)*. — 2018. — № 1. — С. 29–34. [Lekishvili MV, Rjabov AJu, Pankratov AS, i dr. Ispol'zovanie chastichno demineralizovannogo allogennogo implantata svoda cherepa dlja vozmeshhenija defektov kostej srednej i verhnjej zon lica. *Golova i sheja (Head & Neck)*. 2018;1:29–34. (In Russ.)]
  57. Cavallo M, Maglio M, Parrilli A, et al. Vascular Supply and BMC for the Improvement of Allograft in Bone Defects: A Comparative In Vivo Study. *J Surg Res.* 2020;252:1–8. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jss.2020.02.015>
  58. Li Q, Zhang W, Zhou G, et al. Demineralized bone matrix-based microcarrier scaffold favors vascularized large boneregeneration in vivo in a rat model. *J Biomater Appl.* 2018;33(2):182–195. doi: <https://doi.org/10.1177/088532821878437>
  59. Xie H, Wang Zh, Zhang L, et al. Extracellular Vesicle-functionalized Decalcified Bone Matrix Scaffolds with Enhanced Pro-angiogenic and Pro-bone Regeneration Activities. *Sci Rep.* 2017;7:45622 doi: <https://doi.org/10.1038/srep45622>
  60. Al-Moraissi EA, Alkhatari AS, Abotaleb B, et al. Do osteoconductive bone substitutes result in similar bone regeneration for maxillary sinus augmentation when compared to osteogenic and osteoinductive bone grafts? A systematic review and frequentist network meta-analysis. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2020;49(1):107–120. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2019.05.004>

#### КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Панкратов Александр Сергеевич**, д.м.н. доцент [*Alexander S. Pankratov*, MD, PhD, Assistant Professor];  
адрес: 119991, Москва, ул. Трубетская, д. 8, стр. 2 [address: 8 bld. 2, Trubetskaya str., 119991, Moscow, Russia];  
e-mail: stomat-2008@mail.ru, SPIN-код: 9785-2632, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9620-3547>

**Фадеева Ирина Сергеевна**, к.б.н. [*Irina S. Fadeeva*, PhD in Biology]; e-mail: [fadeeva.iteb@gmail.com](mailto:fadeeva.iteb@gmail.com),  
SPIN-код: 6475-1023, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1709-9970>

**Юрасова Юлия Борисовна**, д.м.н., доцент [*Yulia B. Yurasova*, MD, PhD, Assistant Professor];  
e-mail: [yurasova@gmail.com](mailto:yurasova@gmail.com), ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8398-6829>

**Гринин Василий Михайлович**, д.м.н., профессор [*Vasily M. Grinin*, MD, PhD, Professor]; e-mail: [grynin@mail.ru](mailto:grynin@mail.ru),  
SPIN-код: 9663-2378, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2280-8559>

**Черкесов Игорь Владимирович**, к.м.н. [*Igor V. Cherkesov*, MD, PhD]; e-mail: [cherkesovi@gmail.com](mailto:cherkesovi@gmail.com),  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4336-4459>

**Коршунов Василий Вадимович**, врач [*Vasily V. Korshunov*, MD]; e-mail: [korshunov140395@mail.ru](mailto:korshunov140395@mail.ru),  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6497-0637>