

DOI: <https://doi.org/10.17816/medjrf653435>

Экспериментальное исследование воздействия нового костнопластического материала на основе поли-3-оксибутирата и симвастатина на процессы костеобразования

К.М. Салех¹, А.В. Волков¹, А.А. Мураев¹, А.П. Бонарцев^{2,3}, В.В. Воинова², А.Б. Дымников¹, А.А. Долгалев⁴, С.Ю. Иванов^{1,5}

¹ Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы, Москва, Россия;

² Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Москва, Россия;

³ Федеральный исследовательский центр «Фундаментальные основы биотехнологии» Российской академии наук, Москва, Россия;

⁴ Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь, Россия;

⁵ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова, Москва, Россия

АННОТАЦИЯ

Обоснование. В хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии отсутствует остеопластический материал, позволяющий гарантированно достигать прогнозируемых результатов при устранении костных дефектов челюстей. С учётом увеличения числа пациентов с атрофией альвеолярной кости и дефектами челюстей после травм актуальность разработки новых материалов с остеоиндуктивными свойствами остаётся на высоком уровне, что подчёркивает важность исследований в области инженерии костной ткани.

Цель. Исследовать остеоиндуктивный потенциал нового костнопластического материала на основе поли-3-оксибутирата, насыщенного симвастатином, в *in vivo* эксперименте на овцах.

Методы. С декабря 2022 г. по июнь 2023 г. проведено одноцентровое, проспективное, сравнительное исследование с участием 24 здоровых овец массой тела 65–70 кг в возрасте 18–24 мес. Выборка была сформирована с учётом строгих критериев включения и исключения, что обеспечивало однородность группы. Операции проводили под общей и местной анестезией с наружным доступом к верхнечелюстному синусу, где формировали костное окно для имплантации костного материала. В 1-й группе использовали новый остеопластический материал в виде гранул с симвастатином, во 2-й группе — аналогичный материал без симвастатина. Основным исходом исследования являлось проявление морфологических признаков индукции остеогенеза, включая формирование новообразованной костной ткани. Дополнительные результаты анализировали через морфометрическую оценку структурных параметров костной ткани, включая относительный объём новообразованной костной ткани и активность остеогенеза.

Результаты. Оценка результатов проводилась через 3 и 6 мес. после имплантации материала. Через 3 мес. в 1-й группе обнаружены гранулы остеопластического материала с умеренной соединительной тканью и множественными очагами активного остеогенеза вокруг гранул материала с симвастатином. Во 2-й группе преобладала соединительная ткань, окружающая гранулы имплантированного материала и отдельные очаги остеогенеза. Через 6 мес. в 1-й группе уменьшилось количество соединительной ткани, сохранились очаги остеогенеза, преобладала зрелая пластинчатая кость. Согласно гистоморфометрическим данным, объём новообразованной костной ткани в группе с симвастатином составил 34,5 и 63,4% через 3 и 6 мес., что значительно превышает результаты контрольной группы (21,4 и 36,8% соответственно).

Заключение. Насыщение гранул остеопластического материала из поли-3-оксибутирата симвастатином значительно увеличивает объём образовавшейся костной ткани. Тем не менее долгосрочные эффекты применения симвастатина требуют дальнейшего изучения.

Ключевые слова: симвастатин; остеопластический материал; поли-3-оксибутират; остеогенез; остеоиндукция.

Как цитировать:

Салех К.М., Волков А.В., Мураев А.А., Бонарцев А.П., Воинова В.В., Дымников А.Б., Долгалев А.А., Иванов С.Ю. Экспериментальное исследование воздействия нового костнопластического материала на основе поли-3-оксибутирата и симвастатина на процессы костеобразования // Российский медицинский журнал. 2025. Т. 31, № 2. С. 159–167. DOI: <https://doi.org/10.17816/medjrf653435>

DOI: <https://doi.org/10.17816/medjrf653435>

Experimental study on the effects of a novel bone graft material based on poly(3-hydroxybutyrate) and simvastatin on bone formation

Karina M. Salekh¹, Alexey V. Volkov¹, Alexandr A. Muraev¹, Anton P. Bonartsev^{2,3}, Vera V. Voinova², Alexander B. Dymnikov¹, Alexander A. Dolgalev⁴, Sergey Yu. Ivanov^{1,5}

¹ Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia;

² Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia;

³ Federal Research Centre «Fundamentals of Biotechnology» of the Russian Academy of Sciences», Moscow, Russia;

⁴ Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia;

⁵ The First Sechenov Moscow State Medical University, Moscow, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: In surgical dentistry and maxillofacial surgery, no currently available bone graft material reliably provides predictable outcomes for the treatment of jawbone defects. Given the increasing number of patients with alveolar bone atrophy and post-traumatic jaw defects, the development of new materials with osteoinductive properties remains highly relevant, underscoring the importance of research in bone tissue engineering.

AIM: To assess the osteoinductive potential of a novel bone graft material based on poly(3-hydroxybutyrate) loaded with simvastatin in an in vivo sheep model.

METHODS: A single-center, prospective, comparative study was conducted between December 2022 and June 2023, involving 24 healthy sheep weighing 65–70 kg and aged 18–24 months. Strict inclusion and exclusion criteria ensured group homogeneity. Under general and local anesthesia, a lateral window approach to the maxillary sinus was performed to create a bony window for implantation. Group 1 received simvastatin-loaded poly(3-hydroxybutyrate) granules; group 2 received the same material without simvastatin. The primary outcome was the presence of morphological signs of osteoinduction, including the formation of new bone tissue. Secondary outcomes included morphometric assessment of structural bone parameters, such as the relative volume of newly formed bone and osteogenic activity.

RESULTS: Assessments were performed at 3 and 6 months post-implantation. At 3 months, granules of the bone graft material in group 1 were surrounded by moderate connective tissue and multiple foci of active osteogenesis around the simvastatin-loaded granules. In group 2, connective tissue predominated around the implanted granules, with isolated osteogenic foci. At 6 months, group 1 exhibited reduced connective tissue, persistent osteogenic foci, and predominantly mature lamellar bone. Histomorphometric analysis revealed that the relative volume of newly formed bone in the simvastatin group was 34.5% at 3 months and 63.4% at 6 months, significantly exceeding that of the control group (21.4 and 36.8%, respectively).

CONCLUSION: Simvastatin-loaded poly(3-hydroxybutyrate) granules significantly enhance bone formation. However, the long-term effects of simvastatin application require further investigation.

Keywords: simvastatin; bone graft material; poly(3-hydroxybutyrate); osteogenesis; osteoinduction.

To cite this article:

Salekh KM, Volkov AV, Muraev AA, Bonartsev AP, Voinova VV, Dymnikov AB, Dolgalev AA, Ivanov SYu. Experimental study on the effects of a novel bone graft material based on poly(3-hydroxybutyrate) and simvastatin on bone formation. *Russian Medicine*. 2025;31(2):159–167. DOI: <https://doi.org/10.17816/medjrf653435>

ОБОСНОВАНИЕ

В настоящее время отсутствует идеальный костный материал, который бы полностью соответствовал требованиям успешного применения в клинической практике. С увеличением числа пациентов, страдающих от различных костных патологий, включая травмы челюстей, костную атрофию, недостаточный объём костной ткани, опухоли костей и другие заболевания, возрастает необходимость в эффективных материалах для регенерации костной ткани [1, 2]. Такие материалы должны быть нетоксичными и биосовместимыми, обладать матричными свойствами (остеоиндуктивность) и способностью стимулировать процессы костной регенерации (остеоиндуктивность) [3, 4]. В связи с этим активно ведутся исследования в области инженерии костной ткани, особенно в хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии.

Остеоиндуктивные свойства существующих остеопластических материалов в основном обеспечиваются за счёт насыщения их факторами роста и морфогенетическими белками [5, 6]. В этом контексте появление новых материалов, способных эффективно стимулировать процессы остеогенеза, представляет собой важный шаг в развитии инженерии костной ткани.

Одним из таких подходов является использование симвастатина в качестве фактора индукции костной регенерации. Впервые было обнаружено, что симвастатин, являющийся ингибитором 3-гидрокси-3-метилглутарилкоэнзим А-редуктазы, увеличивает активность членов семейства костных морфогенетических белков, включая костный морфогенетический белок 2, путём стимуляции промоторной области [7]. Дальнейшие исследования подтвердили остеогенный эффект симвастатина как в клеточных, так и в *in vivo* исследованиях [8, 9]. Симвастатин способствует формированию остеобластов из стволовых клеток путём увеличения экспрессии генов остеокальцина, ингибирует дифференцировку остеокластов путём подавления сигнальных путей, а также стимулирует ангиогенез через увеличение экспрессии фактора роста сосудистого эндотелия дозозависимым образом [10, 11].

В ранее проведённом исследовании [12] оценивали костную регенерацию лунок удалённых зубов, заполненных материалом на основе поли-3-оксибутирата (ПОБ) с симвастатином. В качестве метода исследования использовали микрокомпьютерную томографию. Через 3 и 6 мес. после имплантации материала на основе ПОБ с симвастатином выявлено увеличение отношения объёма новообразованной костной ткани к объёму ткани регенерата (BV/TV) на 15,67 и 21,12% соответственно по сравнению с ПОБ без насыщения.

В настоящей статье представлены результаты экспериментального исследования, посвящённого воздействию нового костнопластического материала на основе ПОБ и симвастатина. Изучали процессы остеогенеза в рамках гистологического и гистоморфометрического анализа, что открывает новые перспективы в восстановлении костной ткани.

ЦЕЛЬ

Исследовать остеоиндуктивный потенциал нового костнопластического материала на основе ПОБ, насыщенного симвастатином, в *in vivo* эксперименте на овцах.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено интервенционное одноцентровое проспективное одномоментное сравнительное исследование.

Критерии соответствия

В экспериментальное исследование включены 24 овцы.

Критерии включения: животные в возрасте 18–24 мес., массой тела 65–70 кг, без хронических заболеваний или состояний, которые могли бы повлиять на результаты эксперимента.

Критерии исключения: животные, ранее участвовавшие в экспериментальных исследованиях, животные с острыми или хроническими заболеваниями.

Условия проведения

Исследование проведено во Всероссийском научно-исследовательском институте овцеводства и козоводства (филиал Северо-Кавказского федерального научного аграрного центра, Ставрополь, Россия).

Продолжительность исследования

Экспериментальное исследование проводили в период с 1 декабря 2022 г. по 1 июня 2023 г.

Описание медицинского вмешательства

Для анестезии овец применяли общее анестезирующее средство тиопентал натрия внутримышечно в дозе 50 мг/кг, с расчётом дозы в соответствии с инструкцией производителя и массой тела животного. Для премедикации использовали комбинацию препаратов: дроперидол 0,25% в дозе 0,2 мл/кг, реланиум 0,5% в дозе 0,2 мл/кг, а также трамал в дозе 1 мл внутримышечно.

Анестезированных овец помещали в положение лёжа на боку, нижнюю челюсть фиксировали. Проводили антисептическую обработку операционного поля. Доступ к верхнечелюстному синусу осуществляли наружным путём. Последующие действия включали разрез мягких тканей, отслаивание кожного лоскута с обеспечением доступа к передней стенке верхней челюсти. С помощью шаровидного алмазного бора диаметром 1 мм и физиодиспенсера с подачей стерильного 0,09% раствора NaCl формировали костное окно, после чего слизистую оболочку синуса поднимали и отодвигали с целью создания пространства для имплантации костного материала.

Животным 1-й группы имплантировали новый костнопластический материал на основе ПОБ в виде гранул размером 510 ± 60 мкм, насыщенный симвастатином;

животным 2-й группы — материал на основе ПОБ без насыщения симвастатином. При использовании исследуемого материала и внесении его в верхнечелюстную синус материал предварительно смешивали с кровью животного. После имплантации материала рану послойно ушивали резорбируемыми швами с использованием рассасывающегося стерильного хирургического шовного материала «ЕвроКвик 4/0» (EuroTure, Россия).

Через 3 и 6 мес. после начала эксперимента животных подвергали эвтаназии путём чрезмерного введения анестезиологического раствора «Золетил 100» (Virbac, Франция) в дозе 80 мг/кг массы тела животного. Костные образцы были зафиксированы в 10% растворе формалина. После фиксации образцы промывали в проточной воде для удаления остатков формалина, затем декальцинировали в растворе «Софтидек» на основе ЭДТА для декальцинации («БиоВитрум», Россия) в течение 7–10 дней. После этого образцы снова промывали и погружали в дегидратирующий раствор «Изопреп» («БиоВитрум», Россия), а затем в раствор ксилола для подготовки к пропитыванию в парафин. Образцы пропитывали в расплавленном парафине, заливали в формы для создания парафиновых блоков и охлаждали до полного застывания. После этого блоки нарезали на микротоме на тонкие срезы толщиной 3–5 мкм, которые затем окрашивали гематоксилином и эозином для микроскопического изучения структуры тканей. Фотографии делали на микроскопе Leica 2500 с цифровой камерой (Leica Microsystems, Германия) для последующего анализа морфометрии клеточных и тканевых структур в программе MegaMorph12 («ГистоЛаб», Россия).

Основной исход исследования

Основным исходом исследования представлялось определение морфологических признаков, указывающих на активацию остеогенеза в костной ткани, включая формирование этой ткани в присутствии материала на основе ПОБ.

Дополнительные исходы исследования

Дополнительным исходом исследования являлась морфометрическая оценка структурных параметров костной ткани: BV/TV; отношение объёма материала, присутствующего в регенерате, к объёму ткани (MatV/TV). Это позволило более детально охарактеризовать степень активации остеогенеза и структурные изменения в кости.

Анализ в подгруппах

Для оценки процесса остеогенеза животные были разделены на две группы по 12 овец в каждой. В 1-й группе животным при выполнении процедуры синус-лифтинга был имплантирован новый костнопластический материал на основе ПОБ, насыщенный симвастатином, тогда как во 2-й группе использовали материал на основе ПОБ без добавления симвастатина. Каждая группа в свою очередь была разделена на подгруппы по 6 овец, время наблюдения за которыми составило 3 и 6 мес. соответственно.

Методы регистрации исходов

Использовали различные методы и инструменты для гистологического и морфометрического анализа костной ткани. В частности, для гистологического анализа применяли стандартные методы фиксации, включая формалин, парафин и микротомную резку тканей. Полученные срезы окрашивали гематоксилином и эозином для микроскопического изучения структуры тканей. Фотографии делали на микроскопе Leica 2500 с цифровой камерой (Leica Microsystems, Германия).

Статистический анализ

Принципы расчёта размера выборки. Размер выборки предварительно не рассчитывали. Поскольку размер выборки был <30 (24 животных), для анализа данных использовали непараметрические методы статистики.

Методы статистического анализа данных. Статистический анализ проводили с помощью пакета программ Statistica v. 12.0 (StatSoft Inc., США). Для определения различий между оцениваемыми параметрами применяли непараметрический U-критерий Манна–Уитни. Для внутригруппового анализа использовали знаковый ранговый тест Краскела–Уоллиса. Количественные данные были выражены в виде медианы: IQR, [25-й; 75-й процентиль], значение $p < 0,05$ считалось статистически значимым.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты (участники) исследования

В исследовании использованы 24 овцы Северо-Кавказской мясошёрстной породы массой тела 65–70 кг в возрасте 18–24 мес., со схожими базовыми физиологическими параметрами. Каждое животное подвергали однотипной процедуре воздействия — операции синус-лифтинга с имплантацией нового костнопластического материала.

Основные результаты исследования

Проведено исследование образцов костной ткани из области дна верхнечелюстной пазухи. В группах выявлены следующие результаты.

1-я группа (ПОБ + симвастатин) — 3 мес. Костный регенерат представлен шаровидными гранулами остеопластического материала, между которыми обнаруживается умеренное количество ретикулофиброзной костной ткани и умеренное количество рыхловолокнистой соединительной ткани регенераторного типа. В гранулах остеопластического материала наблюдаются множественные очаги остеогенеза, мелкие капилляры (рис. 1, а). В соединительной ткани регенераторного типа и на поверхности гранул обнаружены гигантские многоядерные клетки, резорбирующие гранулы.

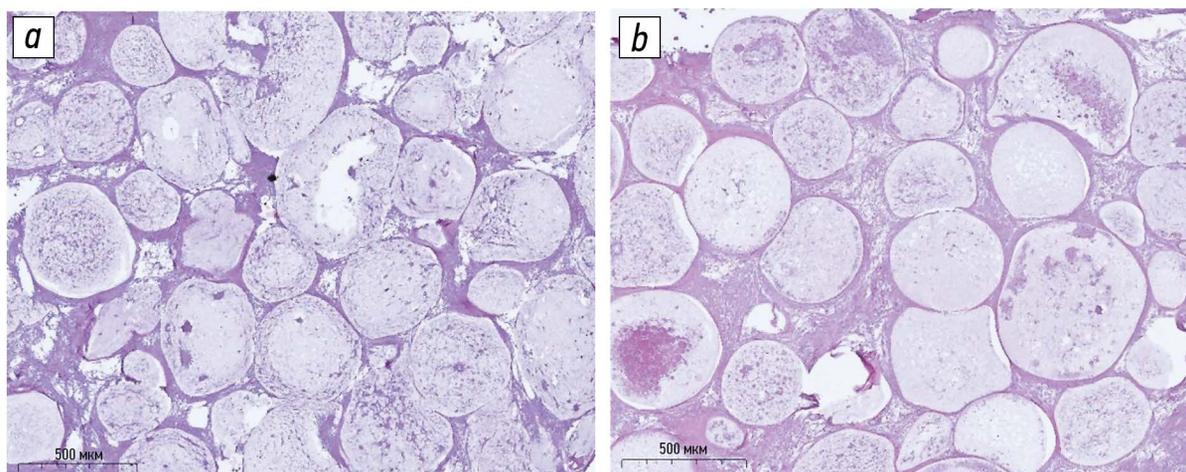


Рис. 1. Костный регенерат из дна верхнечелюстной пазухи, содержащий округлые гранулы остеопластического материала, вокруг которых в присутствии симвастатина образуется как незрелая (ретикулофиброзная), так и зрелая (пластинчатая) костная ткань (а); без включения симвастатина — преимущественно незрелая костная ткань (б). Окраска гематоксилином и эозином.

2-я группа (ПОБ) — 3 мес. Костный регенерат представлен шаровидными гранулами остеопластического материала, между которыми обнаруживается умеренное количество ретикулофиброзной и пластинчатой костной ткани и умеренное количество рыхловолокнистой соединительной ткани регенераторного типа. В гранулах остеопластического материала наблюдаются множественные очаги остеогенеза с формированием ретикулофиброзной и пластинчатой костной ткани; мелкие капилляры, формирующие туннели с дифференцированными клетками остеобластического ряда (рис. 1, б). В соединительной ткани регенераторного типа, на поверхности гранул и в порах гранул обнаружены гигантские многоядерные клетки, резорбирующие материал.

1-я группа (ПОБ + симвастатин) — 6 мес. Костный регенерат представлен шаровидными гранулами остеопластического материала, между которыми обнаруживается небольшое количество ретикулофиброзной

и небольшое количество пластинчатой костной ткани в окружении рыхловолокнистой соединительной ткани регенераторного типа и плотноволокнистой (фиброзной) ткани. В гранулах остеопластического материала наблюдаются очаги остеогенеза, фокусы созревания костной ткани в пластинчатую кость, мелкие капилляры (рис. 2, а). В соединительной ткани регенераторного типа и на поверхности, и внутри гранул обнаружены гигантские многоядерные клетки, резорбирующие гранулы.

2-я группа (ПОБ) — 6 мес. Костный регенерат представлен шаровидными гранулами остеопластического материала, между которыми обнаруживается значительное количество преимущественно пластинчатой костной ткани и умеренное количество рыхловолокнистой соединительной ткани регенераторного типа с небольшим присутствием фиброзной ткани. В гранулах остеопластического материала наблюдаются множественные очаги остеогенеза с формированием преимущественно

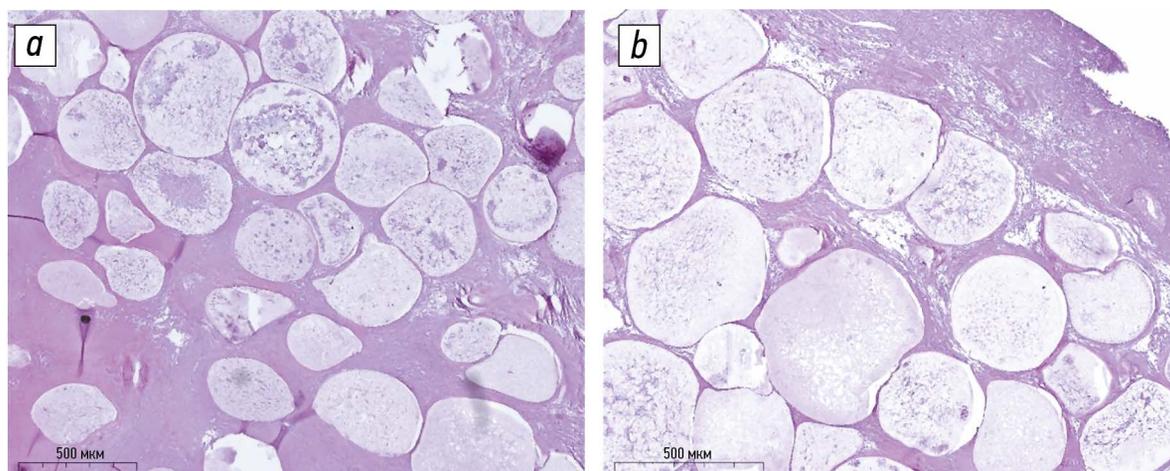


Рис. 2. Костный регенерат из дна верхнечелюстной пазухи, содержащий округлые гранулы остеопластического материала, вокруг которых в присутствии симвастатина зрелая (пластинчатая) костная ткань занимает большее пространство регенерата вокруг материала (а); без включения симвастатина — небольшое количество преимущественно пластинчатой костной ткани (б). Окраска гематоксилином и эозином.

Таблица 1. Гистоморфометрическое исследование области синус-лифтинга для параметров BV/TV и MatV/TV, % (n=24)

Характеристика групп	3 мес. (n=6)	6 мес. (n=6)	p
<i>BV/TV</i>			
1-я группа (поли-3-оксибутират + симвастатин) (n=12)	34,5±6,3	63,4±3,8	0,001
2-я группа (поли-3-оксибутират) (n=12)	21,4±4,1	36,8±2,4	0,001
<i>MatV/TV</i>			
1-я группа (ПОБ + симвастатин) (n=12)	49,3±2,2	38,4±1,9	0,01
2-я группа 2 (ПОБ) (n=12)	50,2±2,3	32,6±1,6	0,025

Примечание. ПОБ — поли-3-оксибутират; BV/TV — отношение объёма новообразованной костной ткани к объёму ткани регенерата; MatV/TV — отношение объёма материала, присутствующего в регенерате, к объёму ткани; различия между показателями статистически значимы; $p < 0,05$.

пластинчатой костной ткани. Имеются также мелкие капилляры, которые формируют туннели, заполненные дифференцированными клетками остеобластического ряда, способствующие образованию остеоноподобных структур. В части гранул остеогенез продолжается с начальных фаз остеогенеза (рис. 2, *b*). В соединительной ткани регенераторного типа, на поверхности гранул и в порах гранул обнаружены гигантские многоядерные клетки, резорбирующие материал.

Дополнительные результаты исследования

При гистоморфометрическом исследовании с определением BV/TV и MatV/TV в присутствии материала на основе ПОБ с включением симвастатина и без него выявлено, что через 3 мес. после имплантации гранул ПОБ с симвастатином BV/TV составил (34,5±6,3)%, без симвастатина в гранулах ПОБ — (21,4±4,1)%. Через 6 мес. BV/TV в группе с симвастатином составил (63,4±3,8)%, а без него — (36,8±2,4)%. В свою очередь MatV/TV гранул ПОБ в костном регенерате на срок 3 мес. составил (49,3±2,2)% для гранул с симвастатином, а без него — (50,2±2,3)%. На срок 6 мес. после имплантации полиоксибутирата с симвастатином MatV/TV гранул ПОБ составил (32,6±1,6)%, а без симвастатина — (38,4±1,9)%. Сводные результаты гистоморфометрической оценки представлены в табл. 1.

Нежелательные явления

В ходе эксперимента не выявлено нежелательных явлений, связанных с оперативным вмешательством. Состояние всех животных тщательно отслеживали в течение всего периода эксперимента, и никаких нежелательных событий (болезни, травмы, незапланированные оперативные вмешательства или другие медицинские осложнения) не зарегистрировано.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

В результате исследования установлено, что применение симвастатина в 1-й группе способствовало более выраженному образованию зрелой пластинчатой костной

ткани через 3 и 6 мес. по сравнению со 2-й группой, где наблюдалось преобладание ретикулофиброзной костной ткани. Гистологический анализ показал наличие множественных очагов остеогенеза и мелких капилляров в образцах из области дна верхнечелюстной пазухи, что свидетельствует о прогрессирующем процессе регенерации костной ткани в обеих группах. Кроме того, на основании оценки MatV/TV в тканях выявлено усиление его резорбции в присутствии симвастатина.

Обсуждение основного результата исследования

В контексте основной цели исследования, которая заключается в оценке эффективности ПОБ для стимуляции остеогенеза, наши результаты представляют интерес с точки зрения современных тенденций в области инженерии костной ткани и регенеративной медицины [13–15].

Первоначально необходимо отметить, что наша гипотеза о потенциальной способности ПОБ и симвастатина стимулировать костеобразование получила подтверждение в ходе проведённого эксперимента. Результаты гистологического исследования и морфометрических расчётов показали, что применение данного костнопластического материала с содержанием симвастатина сопровождается стимуляцией процессов остеогенеза, и это согласуется с результатами других авторов [16, 17].

Биодеградация других полимеров сопровождается образованием капсулы и инородных клеток, в то время как биорезорбция полимеров органического происхождения — ПОБ — происходит без формирования капсулы [18]. Это подтверждает правильность выбора ПОБ в качестве костного матрикса. Данный полимер известен своей биосовместимостью и биодеградируемостью [19], что делает его привлекательным материалом для медицинских изделий. Его включение в композицию костнопластического материала не только обеспечивает механическую поддержку, но и создаёт благоприятную окружающую среду для клеток костной ткани, способствуя их адгезии и росту [20].

Наконец, стоит отметить, что наши результаты не только соответствуют существующим теориям о роли симвастатина в стимуляции костеобразования [21],

но и предоставляют новые данные о потенциальном применении данного материала в клинической практике для улучшения процессов регенерации костной ткани. Это открывает перспективы для дальнейших исследований и разработки новых подходов в области инженерии костной ткани и регенеративной медицины.

Ограничения исследования

К ограничениям исследования следует отнести использование модели крупного рогатого скота (овец) для оценки эффективности нового костнопластического материала. Важно понимать, что результаты данного исследования могут не полностью переноситься на человеческую популяцию из-за различий в физиологии и реакции на медицинские вмешательства. Кроме того, ограничением является и ограниченный объём выборки, что может снизить общую обобщаемость результатов. Дополнительные исследования с более крупными выборками могут помочь подтвердить наши результаты и уточнить их применимость.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты ранее проведённых исследований подтверждают эффективность применения симвастатина для стимуляции остеогенеза, что согласуется с предыдущими работами, демонстрирующими его остеогенетические свойства как *in vitro*, так и *in vivo*. Однако остаются нерешёнными вопросы о долгосрочных эффектах применения костнопластических материалов в клинической практике. Наше исследование продемонстрировало, что введение симвастатина в состав ПОБ приводит к значительному увеличению образовавшейся пластинчатой костной ткани по сравнению с контрольной группой, что подтверждается гистоморфометрическими данными. Так, через 3 мес. после имплантации ВТ/ТВ в группе с симвастатином составило 34,5%, а через 6 мес. — 63,4%, в то время как во 2-й группе эти показатели составили 21,4 и 36,8% соответственно. Полученные данные подтверждают потенциал симвастатина как активного компонента в биосовместимых материалах для регенерации костной ткани. Внедрение симвастатина также способствует улучшению васкуляризации и появлению множественных очагов остеогенеза, что указывает на его клиническое значение для оптимизации методов восстановления костной ткани. Таким образом, наше исследование не только поддерживает существующие теории о роли симвастатина в остеогенезе, но и открывает новые перспективы применения данного вещества в клинической практике, подчёркивая необходимость дальнейших исследований для разработки эффективных регенеративных стратегий.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. К.М. Салех — проведение экспериментального и гистологического исследования, обзор литературы, сбор и анализ литературных источников, написание текста; А.В. Волков — проведение гистологического исследования, написание текста, редактирование статьи; А.А. Мураев, А.П. Бонарцев, А.Б. Дымников, А.А. Долгалева — проведение экспериментального исследования, редактирование статьи; В.В. Воинова, С.Ю. Иванов — редактирование статьи. Все авторы одобрили рукопись (версию для публикации), а также согласились нести ответственность за все аспекты работы, гарантируя надлежащее рассмотрение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой её части.

Этическая экспертиза. Исследование одобрено локальным этическим комитетом Медицинского института Российского университета дружбы народов имени Патриса Лумумбы (протокол № 12 от 17.11.2022).

Источники финансирования. Отсутствуют.

Раскрытие интересов. Авторы заявляют об отсутствии отношений, деятельности и интересов за последние три года, связанных с третьими лицами (коммерческими и некоммерческими), интересы которых могут быть затронуты содержанием статьи.

Оригинальность. При создании настоящей работы ранее опубликованные сведения (текст, иллюстрации, данные) не использовались.

Доступ к данным. Все данные, полученные в настоящем исследовании, доступны в статье.

Генеративный искусственный интеллект. При создании настоящей статьи технологии генеративного искусственного интеллекта не использовались.

Рассмотрение и рецензирование. Настоящая работа подана в журнал в инициативном порядке и рассмотрена по процедуре fast-track. В рецензировании участвовали два члена редакционной коллегии и научный редактор издания.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contributions. K.M. Salekh — conducting experimental and histological research, literature review, collection, and analysis of literary sources, writing the article; A.V. Volkov — conducting histological research, writing the text, editing the article; A.A. Muraev, A.P. Bonartsev, A.B. Dymnikov, A.A. Dolgaleva — conducting experimental research, editing the article; V.V. Voinova, S.Yu. Ivanov — editing the article. Thereby, all authors provided approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

Ethics approval. The study was approved by the Local Ethics Committee of the Medical Institute of the Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba (protocol No. 12 of 17.11.2022).

Funding sources. No funding.

Disclosure of interests. The authors have no relationships, activities or interests for the last three years related with for-profit or not-for-profit third parties whose interests may be affected by the content of the article.

Statement of originality. In creating this work, previously published information (text, illustrations, data) was not used.

Data availability statement. All data obtained in the present study are available in the article.

Generative AI. Generative AI technologies were not used for this article creation.

Provenance and peer-review. This paper was submitted to the journal on an initiative basis and reviewed according to the fast-track procedure. Two members of the editorial board and the scientific editor of the publication participated in the review.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Xue N, Ding X, Huang R, et al. Bone tissue engineering in the treatment of bone defects. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2022;15(7):879. doi: 10.3390/ph15070879 EDN: XSCCJQ
- Migliorini F, La Padula G, Torsiello E, et al. Strategies for large bone defect reconstruction after trauma, infections or tumour excision: a comprehensive review of the literature. *Eur J Med Res*. 2021;26(1):118. doi: 10.1186/s40001-021-00593-9 EDN: ISWSTA
- Abbas M, Alqahtani MS, Alhifzi R. Recent developments in polymer nanocomposites for bone regeneration. *Int J Mol Sci*. 2023;24(4):3312. doi: 10.3390/ijms24043312 EDN: AMDKCU
- Saberian E, Jenča A, Zafari Y, et al. Scaffold application for bone regeneration with stem cells in dentistry: literature review. *Cells*. 2024;13(12):1065. doi: 10.3390/cells13121065 EDN: AKFWSK
- Kobozev MI, Balandina MA, Semenova YuA, et al. The use of osteoplastic material, containing vascular endothelial growth factor, in case of socket preservation. *The Journal of Scientific Articles Health and Education Millennium*. 2016;18(1):116–122. EDN: VPUHXD
- Aleynik DY, Bokov AE, Charykova IN, et al. Functionalization of osteoplastic material with human placental growth factor and assessment of biocompatibility of the resulting material in vitro. *Pharmaceutics*. 2024;16(1):85. doi: 10.3390/pharmaceutics16010085 EDN: IAGLTO
- Venkatesan N, Liyanage ADT, Castro-Núñez J, et al. Biodegradable polymerized simvastatin stimulates bone formation. *Acta Biomater*. 2019;93:192–199. doi: 10.1016/j.actbio.2019.04.059
- Wu T, Sun J, Tan L, et al. Enhanced osteogenesis and therapy of osteoporosis using simvastatin loaded hybrid system. *Bioact Mater*. 2020;5(2):348–357. doi: 10.1016/j.bioactmat.2020.03.004 EDN: DLTJMM
- Granat MM, Eifler-Zydel J, Kolmas J. Statins-their role in bone tissue metabolism and local applications with different carriers. *Int J Mol Sci*. 2024;25(4):2378. doi: 10.3390/ijms25042378 EDN: WWCWHI
- Masaeli R, Jafarzadeh Kashi TS, Dinarvand R, et al. Efficacy of the biomaterials 3wt%-nanostrontium-hydroxyapatite-enhanced calcium phosphate cement (nanoSr-CPC) and nanoSr-CPC-incorporated simvastatin-loaded poly(lactic-co-glycolic-acid) microspheres in osteogenesis improvement: An explorative multi-phase experimental in vitro/vivo study. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*. 2016;69:171–183. doi: 10.1016/j.msec.2016.06.033 EDN: WOUWCT
- Zahedipour F, Butler AE, Rizzo M, Sahebkar A. Statins and angiogenesis in non-cardiovascular diseases. *Drug Discov Today*. 2022;27(10):103320. doi: 10.1016/j.drudis.2022.07.005 EDN: LWYRGW
- Salekh KM, Muraev AA, Dolgalev AA, et al. Efficacy of poly-3-hydroxybutyrate enriched with simvastatin in bone regeneration after tooth extraction (experimental study). *Modern Technologies in Medicine*. 2024;16(5):27–34. doi: 10.17691/stm2024.16.5.03
- Ghassemi T, Shahroodi A, Ebrahimzadeh MH, et al. Current concepts in scaffolding for bone tissue engineering. *Arch Bone Jt Surg*. 2018;6(2):90–99.
- Bharadwaz A, Jayasuriya AC. Recent trends in the application of widely used natural and synthetic polymer nanocomposites in bone tissue regeneration. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*. 2020;110:110698. doi: 10.1016/j.msec.2020.110698 EDN: XRCKMB
- Alonzo M, Primo FA, Kumar SA, et al. Bone tissue engineering techniques, advances and scaffolds for treatment of bone defects. *Curr Opin Biomed Eng*. 2021;17:100248. doi: 10.1016/j.cobme.2020.100248 EDN: FSWGDC
- Alsawah GM, Al-Obaida MI, Al-Madi EM. Effect of a simvastatin-impregnated chitosan scaffold on cell growth and osteoblastic differentiation. *Applied Sciences (Switzerland)*. 2021;11(12):5346. doi: 10.3390/app11125346 EDN: BHIIQX
- Delan WK, Ali IH, Zakaria M, et al. Investigating the bone regeneration activity of PVA nanofibers scaffolds loaded with simvastatin/chitosan nanoparticles in an induced bone defect rabbit model. *Int J Biol Macromol*. 2022;222(Pt B):2399–2413. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2022.10.026 EDN: YSOLJW
- Olkhov AA, Muraev AA, Volkov AV. Structure and properties of bioresorbed materials based on polylactide for regenerative medicine. *All Materials. Encyclopaedic Reference Manual*. 2021;(1):7–15. doi: 10.31044/1994-6260-2021-0-1-7-15
- Bonartsev AP, Bonartseva GA, Reshetov IV, et al. Application of polyhydroxyalkanoates in medicine and the biological activity of natural poly(3-hydroxybutyrate). *Acta Naturae*. 2019;11(2):4–16. doi: 10.32607/20758251-2019-11-2-4-16 EDN: HQISMC
- Bonartsev AP, Voinova VV, Volkov AV. Scaffolds based on poly(3-hydroxybutyrate) and its copolymers for bone tissue engineering (review). *Modern Technologies in Medicine*. 2022;18(5):78–91. doi: 10.17691/stm2022.14.5.07 EDN: WXXFER
- Ni Q, Zhu J, Li Z, et al. Simvastatin promotes rat Achilles tendon-bone interface healing by promoting osteogenesis and chondrogenic differentiation of stem cells. *Cell Tissue Res*. 2023;391(2):339–355. doi: 10.1007/s00441-022-03714-w EDN: XSXKCC

ОБ АВТОРАХ

* Салех Карина Мустафаевна;

адрес: Россия, 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 10;

ORCID: 0000-0003-4415-766X;

eLibrary SPIN: 1798-1439;

e-mail: ms.s.karina@mail.ru

Волков Алексей Вадимович, д-р мед. наук, профессор;

ORCID: 0000-0002-5611-3990;

eLibrary SPIN: 1126-1347;

e-mail: volkov-av@rudn.ru

Мурьев Александр Александрович, д-р мед. наук, профессор;

ORCID: 0000-0003-3982-5512;

eLibrary SPIN: 1431-5936;

e-mail: muraev_aa@pfur.ru

Бонарцев Антон Павлович, д-р биол. наук, доцент;

ORCID: 0000-0001-5894-9524;

eLibrary SPIN: 1688-2226;

e-mail: ant_bonar@mail.ru

AUTHORS' INFO

* Karina M. Salekh, MD;

address: 10 Miklukho-Maklaya st, Moscow, Russia, 117198;

ORCID: 0000-0003-4415-766X;

eLibrary SPIN: 1798-1439;

e-mail: ms.s.karina@mail.ru

Alexey V. Volkov, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor;

ORCID: 0000-0002-5611-3990;

eLibrary SPIN: 1126-1347;

e-mail: volkov-av@rudn.ru

Alexandr A. Muraev, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor;

ORCID: 0000-0003-3982-5512;

eLibrary SPIN: 1431-5936;

e-mail: muraev_aa@pfur.ru

Anton P. Bonartsev, Dr. Sci. (Biology), Associate Professor;

ORCID: 0000-0001-5894-9524;

eLibrary SPIN: 1688-2226;

e-mail: ant_bonar@mail.ru

Воинова Вера Владимировна, канд. биол. наук;

ORCID: 0000-0002-0253-6461;

eLibrary SPIN: 6293-0462;

e-mail: veravoinova@mail.ru

Дымников Александр Борисович, канд. мед. наук,

доцент;

ORCID: 0000-0001-8980-6235;

eLibrary SPIN: 7254-4306;

e-mail: dymnikov_ab@pfur.ru

Долгалеv Александр Александрович, д-р мед. наук, профессор;

ORCID: 0000-0002-6352-6750;

eLibrary SPIN: 5941-5771;

e-mail: dolgalev@dolgalev.pro

Иванов Сергей Юрьевич, д-р мед. наук, профессор,

член-корреспондент РАН;

ORCID: 0000-0001-5458-0192;

eLibrary SPIN: 2607-2679;

e-mail: syivanov@yandex.ru

Vera V. Voinova, Cand. Sci. (Biology);

ORCID: 0000-0002-0253-6461;

eLibrary SPIN: 6293-0462;

e-mail: veravoinova@mail.ru

Alexander B. Dymnikov, MD, Cand. Sci. (Medicine),

Associate Professor;

ORCID: 0000-0001-8980-6235;

eLibrary SPIN: 7254-4306;

e-mail: dymnikov_ab@pfur.ru

Alexander A. Dolgalev, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor;

ORCID: 0000-0002-6352-6750;

eLibrary SPIN: 5941-5771;

e-mail: dolgalev@dolgalev.pro

Sergey Yu. Ivanov, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor,

Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences;

ORCID: 0000-0001-5458-0192;

eLibrary SPIN: 2607-2679;

e-mail: syivanov@yandex.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author