

Обзор

Прогресс в области остеопластических материалов на основе дентина: более широкое и простое применение нового ксеногенного материала на основе дентина с сохраненным органическим компонентом

Lari Sapoznikov¹ и Martin Humphrey^{2,*}

Для цитирования: Sapoznikov, L.; Humphrey, M. Progress in Dentin-Derived Bone Graft Materials: A New Xenogeneic Dentin-Derived Material with Retained Organic Component Allows for Broader and Easier Application. *Cells* 2024, 13, 1806. <https://doi.org/10.3390/cells13211806>

Научный редактор: Xiaofang Wang

Получена: 10 сентября 2024 г.
Отредактирована: 21 октября 2024 г.
Принята в печать: 25 октября 2024 г.
Опубликована: 31 октября 2024 г.



Авторское право: © 2024, авторы.
Лицензиат MDPI, Базель, Швейцария. Эта статья находится в открытом доступе и распространяется в соответствии с условиями лицензии Creative Commons Attribution (CC BY) (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

¹ Частная практика, Тель-Авив 6473925, Израиль; lari.sapoznikov@gmail.com

² Частный консультант, 80802 Мюнхен, Германия

* Адрес для корреспонденции: consulting@mhumphrey.de

Аннотация. Оптимальное восстановление твердых минерализованных тканей, таких как костная ткань, в случае перелома, хирургической резекции или установки протеза представляет собой сложный процесс, часто требующий использования остеопластических материалов. Аутогенная кость пациента, как правило, является золотым стандартом с точки зрения результатов костной пластики, но у нее есть и недостатки, которые привели к проведению обширных исследований в области тканевой инженерии для разработки более совершенных и удобных альтернатив. В ряде исследований в области стоматологии показано, что дентинный материал, полученный из удаленных зубов, дает превосходные результаты с точки зрения восстановления дефектов костной ткани и поддержки дентальных имплантатов. Дентин не содержит клеток и, таким образом, в отличие от аутогенной кости, не может быть источником остеобластов или других клеточных элементов для принимающего ложа, однако он содержит факторы роста и дифференцировки клеток, а также обладает другими свойствами, которые обуславливают возможность его использования для восстановления дефектов костной ткани. В данном обзоре описываются полезные свойства дентина в качестве остеопластического материала и механизмы его взаимодействия с костью реципиента. Аутогенный материал, полученный из зубов, имеет ограничения, особенно с точки зрения необходимости удаления зубов и ограниченного количества, что в настоящее время сужает возможность его применения только до определенных стоматологических вмешательств. Разработан материал из ксеногенного дентина, сохраняющий свойства аутогенного дентина. Разработка такого материала может привести к более широкому использованию материалов, получаемых из дентина, особенно в ортопедии, где их свойства могут оказаться полезными.

Ключевые слова: остеопластические материалы; дентин; зуб; материал; ортопедия; стоматологический; ксеногенный; свиной; остеоиндуктивный; анкилоз

1. Введение

Костные дефекты могут возникнуть в результате травмы, хирургического удаления опухолей, дегенеративных заболеваний, врожденных пороков развития, а также стоматологических вмешательств или процедур [1–3]. Естественный процесс заживления часто не обеспечивает полноценную регенерацию таких дефектов; в этом случае необходимо использовать остеопластический материал, чтобы инициировать, стимулировать и направить процесс регенерации, а также сохранить стабильность и целостность принимающего ложа. По оценкам, ежегодно во всем мире проводится более 2 млн остеопластических операций, что делает костную ткань второй по частоте трансплантируемой тканью после крови [1].

Золотым стандартом остеопластического материала является аутогенная кость того же пациента, поскольку она не только обеспечивает основу для роста костной ткани реципиента (остеокондуктивные свойства), но и высвобождает факторы, стимулирующие рост костной ткани реципиента (остеоиндуктивные свойства), а также содержит клетки, продуцирующие костную ткань, которые могут локально образовывать костную ткань (остеогенез). Однако получение аутогенной кости требует дополнительного хирургического вмешательства; кроме того, этот материал не обладает оптимальными свойствами для устранения некоторых дефектов [1,3,4]. В связи с этим активно ведется разработка новых материалов, которые позволят улучшить результаты и упростить процесс аугментации, сделав его более доступным с экономической точки зрения. В некоторых странах наблюдается тенденция к более редкому использованию аутогенных трансплантатов в сочетании с более широким использованием аллотрансплантатов и биоматериалов [5]. Исследовано большое разнообразие материалов, включая костную ткань из других источников, природные биоматериалы, синтетические материалы и различные комбинации этих материалов (таблица 1). В последнее время особое внимание уделяется разработке сложных материалов для тканевой инженерии с множеством регулируемых свойств, которые часто изменяются в зависимости от окружающей тканевой среды [6–8].

Таблица 1. Свойства доступных остеопластических материалов.

Остеопластический материал	Преимущества	Недостатки	Примеры *
Аутогенная кость	– Остеогенные свойства – Остеоиндуктивные свойства – Остеокондуктивные свойства – Хорошая биологическая совместимость – Отсутствие иммуногенности – Низкий риск передачи инфекционных заболеваний	– Наличие второй хирургической раны и сложность второго хирургического вмешательства – Ограниченное количество материала – Слишком быстрая резорбция в некоторых случаях – Низкая прочность сразу после трансплантации – Вариабельность	Нижняя челюсть, подвздошный гребень
Аллогенная кость	– Остеоиндуктивные свойства – Остеокондуктивные свойства – Достаточное количество – Простота использования	– Потенциальный риск иммуногенности – Потенциальный риск передачи инфекционных заболеваний – Слишком быстрая резорбция в некоторых случаях – Вариабельность	FDBA, DBA
Депротеинизированная ксеногенная кость	– Остеокондуктивные свойства – Поддерживает объем/медленная резорбция – Достаточное количество – Простота использования	– Не резорбируется — остается неизменным, в результате чего нарушается ремоделирование; только для стоматологического применения – Не содержит органического компонента, поэтому не содержит остеоиндуктивных факторов роста	Bio-Oss, Cerabone
Ксеногенная кость с сохраненным ВКМ	– Остеоиндуктивные свойства – Остеокондуктивные свойства – Достаточное количество – Простота использования	– Потенциальный риск иммуногенности – Потенциальный риск передачи инфекционных заболеваний – Слишком быстрая резорбция в некоторых случаях	Osteobiol, Gen Os
Синтетические аллопластические материалы / биокерамика	– Остеокондуктивные свойства – Нет риска передачи инфекционных заболеваний – Нет риска иммуногенности – Регулируемая резорбция – Хорошее заполнение дефектов	– Отсутствие остеоиндуктивного потенциала, опосредованного органическими факторами – Резорбция часто непредсказуема	TCP HA Биоактивное стекло Кальция фосфаты Кальция сульфат
Синтетические композиты	– Остеоиндуктивные свойства – Нет риска передачи инфекционных заболеваний	– Высокая стоимость – Резорбция непредсказуемая – Потенциальный риск нежелательных реакций	BMP-2/коллаген PDGF-BB/TCP
Аутогенный дентин	– Остеоиндуктивные свойства – Остеокондуктивные свойства – Хорошая биологическая совместимость – Ранняя механическая стабильность – Поддерживает объем/медленная резорбция – Отсутствие иммуногенности – Низкий риск передачи инфекционных заболеваний	– Ограниченное количество (только для небольших дефектов) – Только для применения в стоматологии – Не всегда доступен (требуется удаление зуба)	Smart Dentin Grinder Tooth Transformer Autobon VacuaSonic auto-FDT AutoBT

* Не исчерпывающий перечень. Auto-FDT — аутогенный свежеполученный деминерализованный зуб; AutoBT — остеопластический материал из аутогенного зуба; BMP-2 — костный морфогенетический белок 2; DBA — деминерализованный костный аллотрансплантат; FDBA — лиофилизированный костный

аллотрансплантат; НА — гидроксиапатит; PDGF-BB — двойные В-субъединицы фактора роста, полученного из тромбоцитов; TCP — трикальцийфосфат.

Несмотря на большое количество литературы о потенциальных остеопластических материалах, лишь ограниченное количество материалов было внедрено в клинику [1,9,10]. Это обусловлено высокими требованиями к клинически эффективному материалу, а также расходами, связанными с подтверждением того, что материал действительно имеет ожидаемую безопасность и эффективность до его вывода на рынок.

Недавно появившийся перспективный и инновационный подход в области стоматологии включает переработку зубов, удаленных по различным показаниям, в аутогенный остеопластический материал, в основном полученный из дентина, для заполнения лунок удаленных зубов и других дефектов костной ткани с целью восстановления функционального зубного ряда с помощью дентальных имплантатов [11–14]. Успех этого подхода показал, что дентин сочетает в себе несколько свойств, благоприятных для восстановления дефектов кости (таблица 1).

В этом обзоре авторы рассматривают свойства дентина в контексте теоретических требований к оптимальному остеопластическому материалу, сравнивают его с существующими материалами и обосновывают, что материал, полученный из дентина, может иметь преимущества для костной пластики не только при стоматологических вмешательствах, для которых он был разработан. Аутогенный дентин имеет еще более ограниченную доступность, чем аутогенная кость, и для его более широкого применения необходим материал, получаемый из дентина, с большей доступностью. Описана разработка материала из ксеногенного дентина, сохраняющего основные свойства аутогенного дентина, а также рассмотрен потенциал его дальнейшей разработки и использования по более широким ортопедическим показаниям.

2. Желательные свойства идеального костного трансплантата

2.1. Нормальная структура костной ткани

Прежде чем определить требования к остеопластическому материалу, следует изучить свойства восстанавливаемой кости. Нормальная кость представляет собой сложную ткань, которая не только обеспечивает механическую и структурную поддержку, но и играет важную роль в хранении кальция и фосфатов, является местом расположения костного мозга, а также подвергается постоянному ремоделированию, эффективно заменяя себя [15,16]. Структуру кости можно рассматривать как иерархическую конструкцию в различных измерениях, что приводит к изменению свойств в соответствии с функцией рассматриваемой кости [17,18]. Даже структура одной кости может значительно различаться, что может отражать различные местные требования с точки зрения прочности при растяжении, сжатии, изгибе и кручении [19].

Кость по сути представляет собой минерализованную соединительную ткань, состоящую примерно на 40% из органического материала, который находится в гидратированном состоянии и обеспечивает гибкость, и на 60% из неорганического материала, который обеспечивает жесткость и прочность. Органический материал в основном состоит из коллагена I типа, а неорганический материал представляет собой кристаллический биологический гидроксиапатит [20,21]. На наноуровне коллаген формируется в многомолекулярные пучки, которые формируют фибриллы, объединяющиеся в более крупные пучки. Структурные свойства кости на наноуровне определяются взаимодействием минеральной фазы с коллагеном. Кристаллы гидроксиапатита образуются как внутри так и вне фибрилл, формируя сложные кристаллические агрегаты, которые могут иметь форму игл, пластинок или стопок пластинок. Большая часть коллагена находится в хорошо упорядоченных выровненных массивах, в которых минеральные кристаллы в основном являются внутрифибрилярными, а их ориентация отражает механические напряжения, которым подвергается кость [22,23]. Этот упорядоченный материал чередуется со слоями, в которых коллагеновые фибриллы не имеют упорядоченной ориентации, а минеральные кристаллы в основном располагаются между фибриллами. В областях без упорядоченной ориентации располагаются клеточные компоненты кости, такие как остеоциты.

2.2. Нормальный рост и ремоделирование костной ткани

Считается, что в процессе роста и ремоделирования костей чувствительность остецитов к стрессу стимулирует остеобласты производить упорядоченный материал в ориентации, необходимой для противостояния стрессу. В процессе развития костей и заживления дефектов первоначальная минерализация приводит к образованию незрелой костной ткани с неупорядоченными коллагеновыми фибриллами и нарушенной структурой. Затем процесс ремоделирования приводит к образованию упорядоченных слоев зрелой пластинчатой кости, в результате чего полностью устанавливаются или восстанавливаются механические свойства костной ткани [24].

2.3. Восстановление кости и оптимальные свойства остеопластических материалов

С учетом данных, представленных выше, очевидно, что структура кости сложна и динамична. Идеальный остеопластический материал должен максимально точно воспроизводить сложную, механически оптимизированную структуру кости. Для этого требуются не только свойства, одновременно отвечающие многим требованиям, но и изменение свойств в течение периода заживления, которое соответствует естественным процессам в организме реципиента. К счастью, в норме кость — динамичная ткань, постоянно адаптирующаяся к изменяющимся условиям, поэтому, как правило, элементы для восстановления и реставрации структуры кости присутствуют, и их просто нужно поддерживать и усиливать там, где это возможно [25–27].

Восстановление перелома или дефекта кости характеризуется несколькими основными фазами тканевого ответа [24,27,28]. Первоначально в сгустке крови, заполняющем дефект, возникает воспалительная реакция, во время которой нейтрофилы, макрофаги и другие иммунные клетки инфильтрируют его, выделяют цитокины и факторы роста, начинают удаление некротического материала и стимулируют привлечение клеток, способствующих заживлению поврежденных тканей. Последующее врастание капилляров, миграция мононуклеарных клеток, фибробластов и иммунных клеток приводит к образованию грануляционной ткани с выработкой коллагенового внеклеточного матрикса (ВКМ), который служит субстратом для пролиферации и дифференцировки остеогенных клеток, что приводит к образованию мягкой костной мозоли. По мере консолидации ВКМ и активации остеобластов происходит минерализация неупорядоченных коллагеновых волокон, что приводит к образованию более жесткой твердой костной мозоли, состоящей из незрелой костной ткани. Этот процесс координируется с ремоделированием ВКМ и сосудистой системы. Наконец, наступает длительная фаза, когда незрелая костная ткань постепенно преобразуется в пластинчатую костную ткань, которая по своей функциональному назначению и прочности аналогична исходной кости. Большое количество данных указывает на то, что промежуточные этапы формирования мягкой и твердой костной мозоли чувствительны к механическому воздействию или стимуляции, в связи с чем локальное напряжение или передача механического воздействия в регенерирующую область могут усилить процесс восстановления [16,23,29]; некоторые исследователи указывают на то, что во время таких критических этапов устройства для фиксации костных отломков должны обеспечивать передачу механического напряжения [30].

На основании вышеизложенных данных относительно нормальной структуры костной ткани, ее ремоделирования и этапов заживления костных дефектов можно перечислить следующие основные характеристики идеального остеопластического материала. Идеальный остеопластический материал должен:

1. заполнять дефект структурой, которая поддерживает рост клеток, формирующих костную ткань, таких как мезенхимальные стволовые клетки (МСК) и остеобласты (обладать остеокондуктивными свойствами);
2. привлекать и поддерживать врастание клеток реципиента в дефект, особенно клеток, продуцирующих костную ткань (обладать остеоиндуктивными свойствами);
3. создавать среду, благоприятствующую заживлению, а не воспалению;
4. не выделять веществ, которые могут помешать заживлению или вызвать реакцию тканей (быть биосовместимым);
5. подвергаться медленной резорбции для сохранения отношения объема дефекта/кости;

6. иметь механические свойства, позволяющие передавать усилия в диапазоне, способствующем сохранению костной ткани реципиента и ремоделированию новообразованной кости в кратчайшие сроки;
7. поддерживать целостность области дефекта во время ремоделирования для формирования зрелой кости;
8. в итоге подвергаться резорбции или заменяться костью реципиента;
9. не препятствовать интеграции костной ткани реципиента с имплантатами.

Помимо свойств, необходимых для оптимального восстановления, существует ряд соображений, имеющих отношение к производству, применению и регистрации материалов для клинического применения:

1. достаточное количество компонентов/исходных материалов, легко доступных по обоснованной цене;
2. легко контролируемый и экономичный процесс производства;
3. постоянные и воспроизводимые свойства и качество;
4. стерильность и отсутствие риска передачи инфекционных заболеваний;
5. удобство хранения и быстрая доступность при необходимости;
6. легкое нанесение в область костного дефекта.

Возможны дополнительные критерии, но вышеупомянутые требования охватывают основные существенные критерии. Как отмечалось во многих обзорах в этой области, ни один материал в настоящее время не отвечает всем этим критериям, включая те, которые считаются золотым стандартом [2,21,31].

3. Существующие остеопластические материалы

Существует широкий спектр остеопластических материалов, которые можно использовать для восстановления костных дефектов в стоматологии и ортопедии [1–3,9,10,21,31–33]. К ним относятся биоматериалы природного происхождения, такие как аутогенная кость, аллогенная кость, аутогенный зуб, ксеногенная кость и другие ксеногенные ткани, такие как скелет кораллов или минералы морских водорослей. Также с успехом применяются простые синтетические материалы, такие как кальций-фосфатная керамика или цементы, биоактивные стекла или полимеры. Наконец, существуют композитные материалы с разнообразными компонентами, включая факторы роста (таблица 1).

3.1. Аутогенные остеопластические материалы

Существует консенсус, что золотым стандартом остеопластических материалов является аутогенная (также известная как аутологичная) кость, поскольку ее структура и совместимость соответствуют ткани реципиента, и в настоящее время это единственный материал, который содержит живые клетки-предшественницы костной ткани и, таким образом, обладает остеогенными свойствами, т.е. он содержит клетки, образующие костную ткань, во всем объеме трансплантата [1,4]. Клинический опыт в целом подтверждает, что аутогенная кость в большинстве ситуаций превосходит аллогенные и ксеногенные остеопластические материалы [4,33]. Однако получение аутогенного материала требует проведения второго хирургического вмешательства на пациенте, а в некоторых случаях количество подходящего материала ограничено. Губчатые аутоотрансплантаты содержат наибольшее количество остеогенных клеток, однако различная доля клеток подвергается апоптозу во время трансплантации; кроме того, они обеспечивают меньшую структурную поддержку, чем кортикальный аутоотрансплантат, который обеспечивает хорошую поддержку, но содержит ограниченное количество остеогенных клеток и преимущественно обладает остеоиндуктивными свойствами. Также можно использовать аспират костного мозга, который легче получить, и который обладает остеогенными и остеоиндуктивными свойствами; однако степень выраженности остеогенных свойств различна, и он обеспечивает наименьшую структурную поддержку. Таким образом, свойствам аутогенного костного материала присуща определенная вариабельность, которая, если она соответствует цели, не является проблемой. Однако в некоторых случаях губчатый материал может подвергаться слишком быстрой резорбции до завершения роста новообразованной кости, вследствие чего поддержание объема кости может быть недостаточным [1]. Данная особенность наиболее ярко проявляется при процедурах аугментации в стоматологии [32]. Несмотря на преимущества аутогенного костного трансплантата,

по оценкам, его применяют всего лишь в 15% процедур трансплантации в США [3], а в некоторых странах его использование сокращается по сравнению с замещающими материалами [5], что свидетельствует о наличии значимых ограничений.

3.2. Аллогенные остеопластические материалы

Аллогенный костный материал получают из человеческих трупов и подвергают специальной обработке для снижения риска передачи инфекции или развития иммунной реакции [3,33]. Данный материал существует в свежем, замороженном или лиофилизированном виде. Большая часть материала поступает из банков тканей, в которых необходимо проводить строгий отбор трупов в дополнение к процедурам стерилизации, чтобы снизить потенциальный риск инфицирования. Структурные аллотрансплантаты применяют для устранения крупных дефектов и реконструкции суставов, но они не являются темой данного обзора. Неструктурные корпускулярные аллотрансплантаты не содержат жизнеспособных клеток и, следовательно, не обладают остеогенными свойствами, но потенциально обладают остеоиндуктивными свойствами, поскольку высвобождают факторы роста и обеспечивают структурную поддержку, сходную с поддержкой при использовании аутогенного материала. Лиофилизированный материал обладает менее выраженными остеоиндуктивными свойствами, чем свежий/замороженный материал, и имеет пониженную механическую прочность [32]. Деминерализация путем инкубации с кислотой еще больше ослабляет механическую прочность, но обнажает органический матрикс, что потенциально приводит к высвобождению большего количества факторов роста [3]. Таким образом, деминерализованный материал обладает более выраженными остеоиндуктивными свойствами, но также менее стабилен и подвергается более быстрой резорбции, поэтому при выборе материала для конкретного клинического случая необходимо учитывать баланс этих аспектов. Несмотря на то, что аллогенный материал менее эффективен, чем аутогенный материал, его применяют при различных вмешательствах. Выбор аллогенного материала устраняет необходимость в дополнительном сборе материала у пациента, но связан с более высоким риском передачи инфекций и характеризуется довольно высокой вариабельностью между сериями.

3.3. Ксеногенные остеопластические материалы

Ксеногенные остеопластические материалы особенно часто применяют в клинической практике при стоматологических вмешательствах и в странах, в которых аллотрансплантаты недоступны [3]. Наиболее часто используемым материалом, для которого имеется наибольшее количество клинических данных, является депротеинизированный бычий костный материал (DBBM) Bio-Oss. Он состоит из частиц бычьей кости, которые постепенно спекаются при температурах до 300 °C с последующей обработкой щелочью (NaOH), что приводит к разрушению органического компонента кости [34,35]. Такая обработка исключает любой потенциальный риск инфекции или иммуногенности, а также устраняет ВКМ и, следовательно, любые органические остеоиндуктивные факторы. Частицы состоят из гидроксиапатита, подобного гидроксиапатиту костной ткани, и сохраняют структуру поверхности, напоминающую их костное происхождение, и поэтому они обеспечивают относительно естественный физический субстрат для врастания в кость реципиента. Эти частицы обладают особыми преимуществами при вмешательствах, сопровождающихся костной аугментацией, таких как аугментация дна верхнечелюстной пазухи (синус-лифтинг) или подготовка альвеолярного гребня для установки имплантатов, поскольку материал подвергается очень медленной резорбции, что позволяет сохранить объем регенерированной кости. Подтверждено, что частицы трансплантата сохраняются даже спустя 7 лет после аугментации дна верхнечелюстной пазухи [36]. Аналогичные материалы были получены также из свиной и лошадиной кости [37].

Следует отметить, что в категории DBBM имеются также материалы, спекаемые при температурах выше 1000 °C [35,38]. При температурах выше примерно 400 °C кристаллическая структура биологического апатита изменяется с нанокристаллической формы с включенным карбонатом (подобной костной ткани) на высококристаллическую форму с низким содержанием карбоната. Это влияет как на механические качества (более низкая стабильность, чем у кости), так и на растворимость (ниже, чем у кости). Снижение высвобождения ионов кальция не только снижает поддержку роста кости реципиента, но и снижает резорбцию частиц

трансплантата. Высококristаллический гидроксиапатит не может раствориться даже при низких значениях pH, создаваемых остеокластами и макрофагами, и поэтому материал становится нерезорбируемым [3,39]. Причина столь медленной резорбции материала Bio-Oss менее ясна. Биологическая резорбция гидроксиапатита зависит от множества факторов, включая размер частиц, наличие остеокластов и пригодность поверхности для поддержки клеточной адгезии, а также от кристаллической и химической природы материала. Независимо от конкретных механизмов, очевидно, что главное преимущество таких материалов состоит в том, что они сохраняют объем регенерированной кости, но в конечном итоге остаются включенными в новообразованную кость реципиента, что препятствует формированию оптимальной структуры кости [40].

Помимо ксеногенных остеопластических материалов, подвергающихся медленной резорбции или не подвергающихся резорбции, существуют также полученные из костной ткани материалы в виде частиц, которые подвергаются менее агрессивной обработке и сохраняют эндогенный органический матрикс. Хотя существуют потенциальные опасения относительно иммуногенности таких материалов и риска передачи инфекций при их применении, методика их обработки является приемлемой, и в клинической практике подобные проблемы не возникали. В стоматологии такие материалы показали свою эффективность при восстановлении костных дефектов и поддержке дентальных имплантатов [41,42].

В области ортопедии попытки применения ксеногенных материалов оказались менее успешными, и в настоящее время не существует ксеногенных остеопластических материалов, одобренных FDA для ортопедических вмешательств. Обзор клинических исследований в области ортопедии с применением ксенотрансплантатов за период с 1966 по 2017 гг. показал, что, несмотря на благоприятные результаты в 44% исследований, в 47% применение ксенотрансплантатов не рекомендовалось [43]. В исследованиях применяли костные блоки, костную стружку и гранулы в рамках различных протоколов лечения. Были выявлены следующие проблемы: высокая частота несращения трансплантата, отсутствие интеграции трансплантата с тканями реципиента и отсутствие ремоделирования трансплантата с течением времени. В некоторых случаях воспалительные реакции требовали удаления трансплантата. В целом причины неудач понятны не до конца. Одной из установленных причин является воздействие эпитопов альфа-гал. Альфа-гал — это углевод, расположенный в клеточной мембране, который экспрессируется у большинства млекопитающих, за исключением человека и приматов Старого Света, и против которого могут образовываться антитела. В одном исследовании, в котором изучали трансплантацию связок, показано, что несмотря на снижение уровня альфа-гал в трансплантате более чем на 99% в результате предварительной обработки ферментом альфа-галактозидазой, через две недели после трансплантации отмечалось образование антител, вероятно, в связи с тем, что фермент проникал не во все мембраны. Напротив, костные трансплантаты бычьего происхождения, подвергавшиеся интенсивной обработке, приводившей к денатурации органического материала, успешно применялись без признаков воспаления или иммунного ответа [44]. Наиболее часто применяемый в стоматологии ксеногенный трансплантат Bio-Oss, не содержащий органического компонента, не применяли при ортопедических вмешательствах. Отсутствие резорбции таких материалов, подвергающихся интенсивной обработке, также может вызывать проблемы, поскольку были зарегистрированы миграции или инкапсулирования частиц с последующим развитием воспалительного ответа, поскольку они не могли быть удалены иммунной системой [45]. Это подчеркивает необходимость обеспечения надлежащей фиксации таких материалов для обеспечения их интеграции с костью реципиента.

3.4. Синтетические аллопластические трансплантаты

Для восстановления костной ткани также применяют синтетические аллопластические материалы. В основном они состоят из керамики или цемента на основе фосфата кальция и различных, часто сложных, композитных материалов [31]. Основой большинства синтетических остеопластических материалов являются гидроксиапатиты, которые обладают прочной структурой и напоминают минеральный компонент кости, и трикальцийфосфаты, которые легче резорбируются, но не обладают механической прочностью. Это приводит к тому, что выпускается множество различных комбинаций этих двух компонентов.

Композитные материалы обычно сочетают такие биоминеральные компоненты с различными полимерами для создания трехмерных структур, способствующих регенерации костной ткани. Простые синтетические материалы часто выпускаются в виде паст, которые легко наносятся на дефекты неправильной формы, в то время как более сложные структурированные материалы можно изготовить заранее по форме дефекта. Несмотря на эти свойства, в настоящее время большинство синтетических остеопластических материалов обладают только остеокондуктивными свойствами и, таким образом, в целом уступают материалам, полученным из тканей [31]. Тем не менее их применяют по ряду показаний для восстановления костных дефектов; кроме того, их можно сочетать с другими материалами. Активной областью исследований является комбинирование синтетических материалов с факторами роста и другими активными компонентами для создания остеопластических материалов с остеиндуктивными свойствами.

3.5. Обзор существующих остеопластических материалов

Ни один из существующих остеопластических материалов не отвечает всем требованиям, предъявляемым к идеальному материалу. В частности, отсутствует материал, который соответствовал бы необходимому временному циклу событий, то есть обеспечивал бы необходимую поддержку и стимуляцию роста минерализованной кости, а затем подвергался бы резорбции со скоростью, обеспечивающей оптимальное ремоделирование и консолидацию без ущерба для механических свойств. Тем не менее многие из них эффективны и выступают в качестве стандарта для разработки усовершенствованных остеопластических материалов.

4. Свойства аутогенного дентина

На раннем этапе было установлено, что дентин обладает весьма специфическими функциональными свойствами с точки зрения взаимодействия с костью. Ранние исследования продемонстрировали два ключевых явления, подчеркивающих эти особые свойства, а именно интеграцию кости и дентина при анкилозе зубов и способность дентина вызывать образование костной ткани в тканях, не являющихся скелетными.

4.1. Анкилоз и заместительная резорбция

Обычно дентин и кость не контактируют напрямую, поскольку корень зуба отделен от альвеолярной кости слоем соединительной ткани, известным как периодонтальная связка. В случае травмы может происходить дегенерация периодонтальной связки, в результате чего дентин корня вступает в прямой контакт с костью альвеолярного гребня. В таких случаях отмечалось не только сохранение альвеолярной кости (а не убыль, которая обычно происходит после удаления зуба), но и формирование прямого механически прочного контакта с дентином, и со временем дентин зуба медленно замещался костью в процессе физиологического ремоделирования костной ткани [46–48]. Этот феномен анкилоза с внешней заместительной резорбцией показал, что структура дентина легко интегрируется с костью, в результате чего он включается в процесс физиологического ремоделирования кости без воспалительной реакции и без потери механической целостности [49,50]. Эта медленная заместительная резорбция корня зуба приводит к образованию настолько прочного соединения, что наилучшим постоянным вариантом лечения анкилоза, предложенным Malmgren и соавт. в 1980-х гг., является удаление открытой части зуба, покрытой эмалью (декоронация) и установка дентального имплантата в область корня зуба [46]. Медленная замена дентина костью обеспечивает надежную интеграцию имплантата и сохранение необходимой механической поддержки. Интеграция дентина с костью происходит хорошо, поскольку механическая прочность дентина сопоставима с прочностью кортикальной или компактной кости (таблица 2) [51–58].

Таблица 2. Механические свойства дентина по сравнению с костью и эмалью.

Вещество	Прочность на сжатие (МПа *)	Прочность при растяжении (МПа *)	Модуль упругости/модуль Юнга (ГПа *)
Дентин	250–350	21–160	11–19,7
Кость (кортикальная/компактная)	88–200	124–174	3,9–18,9
Кость (трабекулярная/губчатая **)	0,1–16	Н/Д	0,05–0,5
Дентин (деминерализованный)	Н/Д	30 0,02–0,21	

* Давление в паскалях (Н/м²); ** значения зависят от плотности образца; Н/Д — нет данных.

Точное и воспроизводимое измерение механических свойств минерализованных тканей является сложной задачей и зависит от используемых методов и обработки ткани, поэтому наиболее репрезентативными являются диапазоны значений. Тем не менее очевидно, что эластичность, а также прочность на сжатие и растяжении дентина и кортикальной кости очень похожи, в то время как объемные свойства трабекулярной кости намного слабее (таблица 2), хотя механическая прочность отдельных трабекул ближе к объемной прочности кортикальной кости [59]. Как и следовало ожидать, механическая прочность дентина в значительной степени определяется минеральным компонентом, модифицируемым коллагеновым матриксом, так что механическая прочность деминерализованного дентина намного ниже, чем у нативного дентина [51,58,60].

4.2. Остеоиндуктивные свойства

Второе ранее выявленное свойство дентина заключается в том, что его деминерализованный матрикс обладает остеоиндуктивными свойствами, то есть при имплантации в ткань, отличную от костной, он индуцирует образование кости, привлекая мезенхимальные клетки реципиента и стимулируя их дифференцировку по пути остеобластов [13,61,62]. Таким образом, хотя дентин вырабатывается одонтобластами, является бесклеточным и имеет отличную от кости структуру и состав, при имплантации в другие ткани он вызывает образование костной ткани, а не дентина. Вращение одонтобластов, а не остеобластов происходит только при имплантации частиц дентина в полости зуба или пульповую камеру, что приводит к регенерации дентина [63]. Это свойство ВКМ дентина обеспечивает явные потенциальные преимущества для регенерации костной ткани.

Многочисленные свойства дентина могут стимулировать остеоиндукцию, минерализацию и формирование костной ткани. Новаторская работа Urist и соавт. показала, что диффундирующие факторы частично отвечают за стимуляцию и дифференциацию остеобластов, что привело к обнаружению костных морфогенетических белков (BMP) [64–66]. Впоследствии характеристика органического матрикса дентина и кости показала, что, хотя оба матрикса в основном состоят из коллагена I типа и других типов коллагена, они также содержат широкий спектр неколлагеновых матричных молекул, факторов роста, нейропептидов и плазменных белков [63,67,68].

Имеются неопровержимые доказательства того, что внеклеточный матрикс дентина и кости биоактивен на нескольких уровнях и способствует образованию минерализованных тканей [63,69–73]. Дентинный ВКМ содержит и высвобождает сигнальные молекулы, такие как BMP [74,75], TGF-β [76–78], VEGF [79,80], PDGF [79], FGF-2 [79], PIGF [79] и IGF [81]. Эта биоактивность стала основой для использования ВКМ дентина в качестве скаффолда при разработке биоинженерных подходов к восстановлению поврежденных тканей [82]. Следует отметить, что эти факторы роста стабилизируются и сохраняются в минерализованной матрице до такой степени, что их все еще можно извлечь и идентифицировать из археологических образцов возрастом в несколько сотен лет [83].

Кроме того, ВКМ дентина содержит несколько неколлагеновых белков, которые, как было установлено, играют решающую роль в дифференциации и образовании минерализованной ткани. К ним относится семейство малых интегрин-связывающих лигандов N-связанного гликопротеина (SIBLING), все из которых содержат мотив Arg-Gly-Asp (RGD), который опосредует прикрепление к клетке/передачу сигналов путем связывания с интегринами клеточной поверхности [84]. К членам этого семейства относятся остеопонтин, костный сиалопротеин (BSP), белок матрикса дентина 1 (DMP1), сиалофосфопротеин дентина (DSPP, протеолитически расщепляемый на сиалопротеин дентина (DSP), фосфопротеин дентина (DP) и гликопротеин дентина (DGP)) и матриксный внеклеточный фосфогликопротеин (MEPE). Эти молекулы тесно связаны с минерализованной тканью и могут способствовать или препятствовать нуклеации гидроксиапатита (НА), а в некоторых случаях также стимулировать остеобластическую дифференцировку МСК (DMP1, DPP). К другим биоактивным неколлагеновым белкам относятся белки матрикса дентина (DMP), остеокальцин и костный сиалопротеин. Некоторые из этих биоактивных белков легко высвобождаются, так что простая инкубация в жидкости или кислотная деминерализация приводят к высвобождению активных остеогенных молекул, в то время как другие активные молекулы более прочно связаны с ВКМ [85]. Например, TGF- β , DSP-1, FGF и VEGF высвобождаются легко [78,86].

Терапевтическое применение отдельных факторов роста, таких как BMP-2 и BMP-7, сопряжено с проблемами, поскольку требуемые супрафизиологические уровни могут привести к эктопическому образованию костной ткани и воспалению. Напротив, ВКМ дентина считается физиологически оптимизированной матрицей для стимуляции остеогенных сигнальных путей, поскольку он высвобождает комбинацию факторов роста и дифференцировки на уровнях, которые способствуют как росту, так и дифференцировке МСК для формирования остеобластов [71].

Неорганический компонент дентина, вероятно, также играет роль в создании остеогенной среды, способствующей восстановлению костной ткани. Хорошо известно, что кальций и фосфаты не только способствуют минерализации, являясь компонентами гидроксиапатита, но также играют ключевую роль в передаче сигналов, регулирующих дифференцировку и пролиферацию остеогенных клеток [87]. Показано, что экстракты дентина, из которых путем термической обработки был удален органический компонент, активно стимулируют остеогенную дифференцировку МСК, полученных из костного мозга, *in vitro* [88]. Кроме того, при использовании биоинженерных подходов показано, что при размещении небольших полностью деминерализованных частиц дентина (<40 мкм) в гидрогелевой матрице, содержащей аморфные фосфаты кальция, материал привлекает МСК и приводит к полноценному остеогенезу и минерализации, что демонстрирует положительное взаимодействие между неорганическими и органическими компонентами [89].

Помимо молекул с явными биоактивными свойствами в составе ВКМ дентина, которые напрямую определяют его остеоиндуктивные свойства и способствуют локальной минерализации, существуют и другие важные молекулы. Матриксные металлопротеиназы (ММР) — это протеиназы, расположенные в ВКМ и играющие важную роль при заживлении ран; действие ММР реализуется как посредством деградации коллагена или фрагментов коллагена, так и посредством активации факторов роста, связанных с матриксом или секретируемых в неактивной форме [90–94]. В дентине обнаружены следующие ММР: ММР-2, -3, -7, -8, -9, -13, -14, -20, -23 и -25 [91]. Наиболее распространена ММР-8 [95], которая сохраняется и остается активной даже после обработки, в том числе после деминерализации [96]. Считается, что ММР-8 в основном оказывает разрушающее действие и связана с развитием кариеса [95]. При обработке деминерализованного дентинного матрикса рекомбинантными ММР показано, что высвобожденные молекулы оказывают дентиногенное, остеогенное и ангиогенное действие [92].

4.3. Приготовление и клиническое применение аутогенного дентина в качестве остеопластического материала

Основным стимулом к использованию дентина в качестве остеопластического материала послужил тот факт, что при многих стоматологических вмешательствах, требующих пластики костных дефектов, зубы удаляются и просто утилизируются как отходы. Разработка безопасной и эффективной процедуры обработки для получения частиц или блока дентина из собственных зубов пациента имеет явные преимущества и, поскольку дентин является аутогенным, не вызывает потенциальных опасений по

поводу иммунных реакций или передачи инфекций. В результате обработки должен быть получен дентинный материал, сохраняющий основные свойства, способствующие росту костной ткани, и гарантированно не связанный с риском передачи возбудителей инфекционных заболеваний.

Помимо особых функциональных свойств (анкилоза/заместительная резорбция и остеоиндуктивные свойства), дентин в качестве материала скаффолда для роста новообразованной кости (остеокондуктивные свойства) отличается от кости, особенно губчатой кости. Как отражено в механических свойствах, указанных в разделе 4.1 (таблица 2), коллаген/гидроксиапатит дентина обладают более плотной структурой, что может способствовать более медленной резорбции. Вместо трабекулярной или компактной структуры дентин содержит относительно регулярный ряд канальцев, в которых расположены отростки одонтобластов (рисунок 1). Такая микроструктура представляет собой идеальную поверхность для прикрепления и проникновения остеобластов и остеокластов.

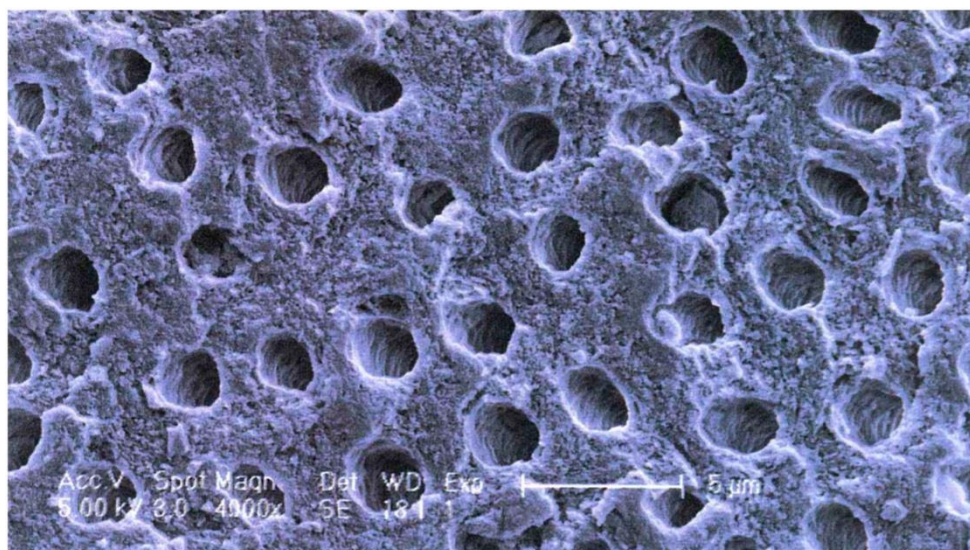


Рисунок 1. Микроструктура дентина: СЭМ, показывающая расположение дентинных канальцев. Длина белого отрезка — 5 мкм.

Таким образом, при обработке зуба необходимо сохранять и открывать каналы, минимизируя воздействие на внеклеточный матрикс с его факторами роста, а также сохранять достаточную механическую прочность ВКМ или минеральной структуры. Удаленный зуб можно переработать либо в частицы, либо в блоки, представляющие собой фрагменты, размеры которых ограничены размером зуба. Частицы дентина широко используются в связи с возможностью адаптации к различным дефектам, однако при этом необходимо обеспечить ее стабильную фиксацию. Общая процедура обработки зуба представлена на рисунке 2.



Рисунок 2. Общая схема процесса получения аутогенного дентина для иллюстрации основных возможных процессов. Обратите внимание, что при использовании различных методик определенные шаги могут быть пропущены или выполнены в несколько ином порядке. Перечисленные аспекты на каждом этапе представляют собой ряд альтернативных методик. Подробную информацию см. в тексте.

После удаления зуб обычно промывают, удаляют мягкие ткани (пульпу, зубную связку), удаляют все реставрации, такие как коронки или пломбы, а также зубной камень или кариес с помощью стоматологического бора на высокоскоростном наконечнике. После этого этапа процедуры обработки могут различаться: в литературе описаны различные методики, разработанные параллельно в разных исследовательских центрах.

Основной необходимый компонент — дентин. Некоторые процедуры направлены на получение чистого дентинного материала либо путем удаления коронковой части зуба и использования только корней, либо путем удаления слоя эмали стоматологическим бором. При других процедурах используется весь зуб, поэтому в нем присутствуют также частицы эмали.

Затем зуб измельчают на частицы. В некоторых случаях измельчение производили вручную. В последнее время все большее распространение получают электромеханические мельницы, обеспечивающие большую однородность. Использовались разные машины: некоторые с вращающимися лезвиями, другие преимущественно с дробящим механизмом. В результате этого процесса образуются частицы неправильной формы и в широком диапазоне размеров. Целью является получение частиц или гранул диаметром более 200–300 мкм, поскольку более мелкие частицы подвергаются более быстрой резорбции и оставляют меньшие промежутки для прорастания грануляционной ткани. Верхние пределы размера обычно варьируются от 800 до 1200 мкм, хотя для заполнения пустот могут использоваться частицы размером до 2 мм. В большинстве машин используются экраны с ячейками разного размера для отсеивания нежелательных частиц слишком большого и слишком малого размера. Однако в некоторых случаях отсеивают только более крупные частицы.

Измельчение свежих зубов с полностью сохраненным органическим компонентом приводит к образованию на поверхности частиц слоя органического материала. Чтобы удалить этот слой и обнажить каналы, проводится этап промывания. Чаще всего промывание минерализованных частиц включает инкубацию в спиртовом растворе с добавлением щелочи (0,5% NaOH, 30% этилового спирта) с последующей промывкой фосфатным буферным раствором для удаления моющего средства и восстановления pH. В результате получается поверхность, похожая на ту, что показана на рисунке 1. Этот раствор также стерилизует материал. Обратите внимание, что такие растворы не деминерализуют дентин. Полученные промытые частицы полностью минерализованного дентинного материала (MDM) можно непосредственно имплантировать в область костного дефекта. Благодаря размеру и уплотнению частиц можно заполнить костные дефекты, объем которых примерно в два раза превышает объем исходного зуба.

Многие исследовательские группы предпочитают удалить часть или весь минеральный компонент дентинного материала, поскольку в исследованиях *in vitro* показано, что деминерализация высвобождает остеогенные факторы роста. Однако эта процедура снижает механическую прочность материала, и неясно, усиливается ли высвобождение факторов роста *in vivo*, поскольку в процессе обработки факторы роста могут вымываться; кроме того, при обработке высвобождаются протеазы, которые могут их разрушить (более подробное обсуждение последствий такой обработки см. в разделах ниже). В литературе описано множество процедур деминерализации, однако продукты деминерализации в общем описываются как деминерализованный дентинный материал (DDM). Для растворения гидроксиапатита в составе материала можно применять различные средства. Часто используют хелаторы (комплексообразователи), такие как ЭДТА, которые связывают многовалентные положительные ионы, такие как кальций и магний. В последнее время также используют хелаторы с более высокой молекулярной массой, такие как полиакрилат натрия (ПАН). Для деминерализации также эффективна обработка кислотой, чаще всего хлористоводородной (соляной) кислотой. Описаны различные периоды инкубации и концентрации этих веществ. Деминерализующие вещества могут изменять структуру ВКМ, а длительная инкубация может вымывать факторы роста, однако в литературе имеются убедительные данные об эффективности всех вариантов деминерализации. В некоторых случаях достигается практически полная деминерализация, в других — лишь частичная. В некоторых центрах проводится кратковременная обработка минерализованных частиц ЭДТА для достижения поверхностной деминерализации на глубину не более 20 мкм. Некоторые коммерческие устройства выполняют автоматическую деминерализацию после подготовки частиц, и неясно, какие вещества используются и в течение какого времени. В случаях, когда материал обрабатывается централизованно для последующего использования, могут быть добавлены дополнительные этапы для стерилизации и консервации материала. К ним относятся сушка или лиофилизация, стерилизация (ионизирующим излучением или газом) или термическая обработка.

Налицо отсутствие стандартизации процедур обработки, что затрудняет выбор критических этапов процесса на основе клинических данных. Тем не менее имеются данные о клинической эффективности широкого спектра обработанных остеопластических материалов, полученных из дентина, более подробно описанных в следующем разделе.

Клиническое применение частиц дентинного материала осуществляется в соответствии с общими процедурами использования частиц кости. Целью является полное заполнение дефекта с плотным контактом между стенками дефекта и материалом, но без слишком плотной упаковки материала, так как это может препятствовать врастанию тканей. Материал можно предварительно смешать с кровью из области дефекта или внести без предварительного смешивания с кровью. Для процедур аугментации, когда кость интактная, поверхность следует подготовить путем перфорирования кортикальной пластинки, чтобы обеспечить доступ к сосудистой системе или костному мозгу. Материал необходимо стабилизировать, а при отсутствии стенки дефекта следует установить мембрану. Даже при наличии стабильности использование мембраны может быть полезным для предотвращения быстрого врастания мягких тканей. При желании материал можно смешивать с другими материалами. Обычно используется богатый тромбоцитами фибрин (PRF), который помогает заполнять пространство и стабилизировать частицы, а также обеспечивает дополнительные факторы роста. При недостатке материала частицы дентина смешивают либо с аутогенной костью, либо с DBBM.

4.4. Данные *in vivo* и клинические данные об эффективности дентина в качестве остеопластического материала

На основании вышеперечисленных свойств, а также того, что удаленные зубы рассматривались как отходы, несколько исследовательских групп разработали подходы к использованию удаленных зубов в качестве источника материала для костной пластики при стоматологических вмешательствах.

Один из подходов заключается в отправке зубов на централизованное предприятие, специально созданное для обработки. Преимущество такого подхода заключается в строгом контроле этапов обработки, но это делает процедуру довольно сложной и дорогой [97]. Обычно материал готовят для конкретного пациента но существуют инициативы по разработке процесса, подходящего для

аллотрансплантации [98], и имеются ограниченные клинические данные, подтверждающие это [99].

Альтернативой является обработка непосредственно в клинике с использованием специальных мельниц и подготовленных химических веществ для производства и стерилизации материала [11,14,100,101]. Это позволяет использовать материал во время одного визита сразу после удаления зуба. В частности, ввиду простоты последнего процесса использование аутогенного дентина в качестве остеопластического материала становится все более популярным, несмотря на такие ограничения, как состояние зубов и наличие ограниченного количества материала.

Таким образом, накапливается все больше данных о клинической эффективности материалов, полученных из зубов и дентина, при различных стоматологических вмешательствах, включающих восстановление костных дефектов. Для оценки состояния использования остеопластических материалов, полученных из дентина, 28 сентября 2024 г. был проведен поиск в базе данных PubMed. База данных PubMed была использована потому, что она является крупной, и в ней используются критерии, обеспечивающие определенный уровень научного качества и целостности данных. Использовали следующий поисковый запрос: dentin AND (bone AND graft AND material) («дентин И (кость И трансплантат И материал)»), поиск проводили во всех полях. Поиск ограничивали публикациями за последние 5 лет, в результате были выявлены 112 публикаций.

Публикации были классифицированы по нескольким параметрам (оцениваемые/релевантные, тип статьи, тип исследования, тип материала, метод подготовки, частицы или блоки — электронная таблица предоставляется по запросу). Первоначально это привело к исключению 24 статей как не имеющих отношения к цели поиска или неинформативных для нее (14 не относились к дентину как к материалу для трансплантации, 4 были опубликованы не на английском или немецком языке, в 3 изучали нерелевантные показания, 1 представляла собой уведомление об исправлении, а еще 1 представляла собой оценку качества другой статьи). Таким образом, было подробно рассмотрено 89 подходящих статей. 19 статей представляли собой обзоры без новых данных, а 70 — оригинальные работы с новыми данными. Большинство статей было посвящено аутогенному дентину (всего 79 — 15 обзоров и 64 оригинальные статьи), только 6 из них посвящены аллогенному дентину, 3 — материалам из ксеногенного дентина, а один обзор охватывает как аутогенные, так и аллогенные материалы. Все клинические данные были получены при применении по стоматологическим показаниям. Однако некоторые исследования на животных показали хорошее восстановление костей в моделях большеберцовой кости [102,103].

Для изучения общей клинической эффективности материала, полученного из аутогенного дентина, при применении по стоматологическим показаниям были изучены как обзоры клинических исследований (16 публикаций, таблица 3), так и оригинальные клинические исследования (46 публикаций). 17 из 46 оригинальных клинических исследований были сравнительными (таблица 4), а в остальных изучали использование дентина без контрольных групп.

Таблица 3. Клиническое применение аутогенного дентина: обзорные статьи.

Клинические показания	Авторы и год публикации	Форма материала	Минерализация	Цели и выводы
Реконструкция дефекта альвеолярного гребня	Ramanauskaite и соавт., 2019 [104]	частицы	все типы	Систематический обзор, посвященный изучению клинической эффективности материала из аутогенных зубов для восстановления дефектов альвеолярного гребня. Исследования с ограниченным числом пациентов и краткосрочным периодом наблюдения подтверждают потенциал дентинного материала для реконструкции альвеолярного гребня.
Аугментация альвеолярного гребня, консервация лунки, аугментация дна верхнечелюстной пазухи, установка имплантатов	Zhang и соавт., 2021 [105]	частицы	все типы	Описательный обзор, сравнивающий остеопластический материал из дентина с другими материалами. Дентин обладает множеством преимуществ, включая биосовместимость и остеоиндуктивные свойства.
Дефекты челюстных костей, требующие аугментации (аугментация дна верхнечелюстной пазухи, аугментация альвеолярной кости)	Li и соавт., 2022 [106]	частицы	все типы ¹	Метаанализ 7 РКИ, сравнивающих дентин с DBBM (Bio-Oss), с использованием Кокрейновского подхода и методологии PRISMA. Дентин значительно способствовал регенерации костной ткани и обладал не меньшей эффективностью по сравнению с материалом Bio-Oss.
Установка дентальных имплантатов	Mahardawi и соавт., 2023 [107]	частицы	все типы	Систематический обзор и метаанализ с использованием методологии PRISMA, сравнивающий стабильность имплантатов при использовании дентина по сравнению с другими материалами в области аугментации. Использование дентинного материала позволило успешно установить имплантат, причем с учетом ограниченного количества данных, успешность при использовании дентинного материала была аналогична успешности при использовании аутогенной кости и DBBM на основании следующих параметров: выживаемость имплантата, ISQ, MBL и перимплантные осложнения.
Аугментация дна верхнечелюстной пазухи, аугментация/консервация альвеолярного гребня, заполнение полости кисты, установка имплантата	Murata и соавт., 2023 [14]	частицы/блоки	DDM	Описательный обзор животных моделей и клинического применения частичного и полного DDM. Клинические данные подтвердили эффективность DDM для восстановления различных дефектов костной ткани челюстей.
Сохранение альвеолярного гребня	Sánchez-Labrador и соавт., 2023 [108]	частицы	все типы	Систематический обзор клинических результатов применения частиц дентина при процедурах консервации альвеолярного гребня с использованием Кокрейновского подхода и методологии PRISMA. Дентин оказался эффективным материалом для консервации альвеолярного гребня: он обеспечивал хорошее поддержание объема, высокую долю новообразованной кости и низкую частоту осложнений. Выявлена необходимость в проведении дополнительных сравнительных исследований с более длительным периодом наблюдения.

Клинические показания	Авторы и год публикации	Форма материала	Минерализация	Цели и выводы
Аугментация дна верхнечелюстной пазухи, аугментация/консервация альвеолярного гребня, установка имплантата	Inchingolo и соавт., 2023 [101]	частицы	DDM	Систематический обзор с использованием методологии PRISMA для оценки процедур приготовления DDM и его клинического применения. Подтверждено, что DDM эффективен для восстановления дефектов костей при ряде стоматологических вмешательств. Исследователи пришли к выводу, что частичная деминерализация была эффективнее полной с точки зрения сохранения факторов роста в материале.
Сохранение объема лунки после удаления зуба	Madi и соавт., 2023 [109]	частицы	DDM	Систематический обзор с использованием методологии PRISMA для изучения клинической эффективности различных остеопластических материалов для сохранения объема лунки. При использовании DDM получены благоприятные результаты в отношении сохранения объема лунки с точки зрения формирования новой костной ткани, количества остаточного трансплантата и ширины гребня.
Аугментация альвеолярного гребня	Mahardawi и соавт., 2023 [110]	блок	MDM	Систематический обзор и метаанализ с использованием методологии PRISMA для изучения эффективности блоков MDM, полученных в клинике, по сравнению с другими материалами для аугментации альвеолярного гребня. Использование блоков MDM, полученных в клинике, для аугментации альвеолярного гребня было успешным. Доказательства были слабыми вследствие небольшого количества сравнительных исследований.
Сохранение объема лунки после удаления зуба	Feng и соавт., 2023 [111]	Частицы	все типы	Систематический обзор и метаанализ с использованием методологии PRISMA для изучения клинической эффективности дентинного материала для консервации альвеолярного гребня после удаления зуба по сравнению с другими остеопластическими материалами или кровяным сгустком. Дентинный материал оказался более эффективным в сохранении размеров альвеолярного гребня, чем заживление под кровяным сгустком, DBBM или β -TCP, и обеспечил хороший рост новой кости.
Аугментация альвеолярного гребня, аугментация дна верхнечелюстной пазухи	Hashemi и соавт., 2024 [112]	частицы/блоки	все типы	Систематический обзор с использованием методологии PRISMA для изучения всех систематических обзоров и метаанализов, опубликованных до августа 2022 г. Остеопластические материалы из аутогенных зубов оказались более эффективными при реконструкции дефектов челюстных костей по сравнению с материалом Bio-Oss, аутогенными костными блоками или заживлением без остеопластических вмешательств. Необходимы дополнительные данные долгосрочного наблюдения, а также сравнительные исследования ввиду неоднородности методов и конечных точек.

Клинические показания	Авторы и год публикации	Форма материала	Минерализация	Цели и выводы
Аугментация дна верхнечелюстной пазухи, аугментация/консервация альвеолярного гребня, заполнение полости кисты, установка имплантата	Khurshid и соавт., 2024 [113]	частицы	DDM	Обзор литературы, описывающей потенциал DDM для регенерации костей, включая исследования на животных, клинические исследования и обзоры, а также сообщения о случаях. DDM был оценен как привлекательный вариант для регенерации костной ткани и сохранения объема лунки после удаления зуба. Необходимы дальнейшие исследования для оптимизации различных методик обработки и клинического применения в будущем.
Аугментация альвеолярного гребня	Mahendra и соавт., 2024 [114]	частицы	все типы	Систематический обзор с использованием методологии PRISMA для изучения эффективности костного трансплантата, полученного из дентина, для аугментации альвеолярного гребня. Трансплантаты, полученные из дентина, обеспечили лучшее сохранение объема и более интенсивный рост новой кости при меньшем количестве осложнений по сравнению с контрольной группой. Влияние степени деминерализации осталось неясным.
Аугментация дна верхнечелюстной пазухи, консервация альвеолярного гребня, установка имплантатов, направленная костная регенерация	Sun и соавт., 2024 [115]	частицы	все типы	Описательный обзор состава остеопластического материала, полученного из дентина, механизмов остеиндуктивного действия, особенностей приготовления и клинического применения. Дентин представляет собой хорошую альтернативу аутогенной кости при применении по различным показаниям, однако необходимы более долгосрочные данные о клинической эффективности и более высокая стандартизация процедур приготовления материала.
Аугментация дна верхнечелюстной пазухи, консервация альвеолярного гребня, установка имплантатов, устранение дефектов костной ткани	Olchowy и соавт., 2024 [116]	частицы	все типы	Систематический обзор с использованием методологии PRISMA для изучения регенеративных свойств биоматериала, изготовленного из дентина, с акцентом на стандартизированные протоколы измельчения. В частности, в стоматологической хирургии остеопластический материал, полученный из зубов, является перспективной альтернативой костным аутотрансплантатам. Результаты были положительными при использовании широкого спектра методов обработки.
Аугментация дна верхнечелюстной пазухи, аугментация/консервация альвеолярного гребня, заполнение полости кисты, установка имплантата	Wyslouch и соавт., 2024 [117]	частицы	все типы	Описательный обзор высокого уровня, объясняющий, что остеопластический материал из дентина зуба является хорошей и жизнеспособной альтернативой аутогенной кости.

DBBM — депротеинизированный бычий костный материал; DDM — деминерализованный дентинный материал; ISQ — коэффициент стабильности имплантата; MBL — утрата маргинальной костной ткани вокруг имплантата; MDM — минерализованный дентинный материал; PRISMA — предпочтительные элементы отчетности для систематических обзоров и метаанализов; РКИ — рандомизированное контролируемое исследование.¹ Название этого обзора подразумевает, что он касается исключительно деминерализованного материала, но это вводит в заблуждение, поскольку в одном из основных исследований в метаанализе использовали MDM, и в нем отмечено наибольшее образование новой кости среди всех исследований.

Таблица 4. Клиническое применение аутогенного дентина: сравнительные исследования.

Авторы и год публикации	Дизайн исследования	Цели и конечные точки исследования	Материалы (количество областей трансплантации)	Результаты/комментарии
Sánchez-Labrador и соавт., 2020 [118]	Проспективное рандомизированное исследование с внутрииндивидуальным контролем на противоположной стороне челюсти	Клинические параметры через 3 и 6 месяцев после удаления третьего моляра с трансплантацией MDM или стандартным заживлением под кровяным сгустком	MDM (15) в сравнении с кровяным сгустком (15)	По сравнению с заживлением под кровяным сгустком через 6 месяцев, в области трансплантации MDM наблюдалось увеличение средней высоты альвеолярного гребня, а не ее потеря, а также более высокая плотность костной ткани, причем оба изменения были статистически значимыми. Глубина при зондировании в области оставшегося второго моляра также значимо снижалась по сравнению с контрольной стороной.
Kuperschlag и соавт., 2020 [119]	Проспективное рандомизированное исследование в двух параллельных группах	Клиническое и рентгенологическое состояние через 3 месяца и 12 месяцев после удаления третьего моляра с имплантацией MDM или стандартным заживлением под кровяным сгустком	MDM (13) в сравнении с кровяным сгустком (11)	По сравнению с заживлением под кровяным сгустком через 3 месяца и 12 месяцев MDM обеспечил хороший рост кости с медленной резорбцией, что привело к более низким показателям глубины при зондировании.
Mazzucchi и соавт., 2022 [120]	Проспективное исследование в двух группах с внутрииндивидуальным контролем на противоположной стороне челюсти	Клинические параметры через 6 и после удаления третьего моляра с трансплантацией MDM или заживлением под кровяным сгустком	MDM (10) в сравнении с кровяным сгустком (10)	Глубина зондирования десневой борозды в области второго моляра уменьшилась в обеих группах через 3 и 6 месяцев, с большим уменьшением в группе дентина, но статистически значимое изменение наблюдалось только через 3 месяца. Рентгенологический прирост костной ткани был больше в группе дентина через 6 месяцев, но статистически значимых различий не обнаружено. Отмечена тенденция к улучшению результатов при использовании остеопластического материала на основе дентина, однако значительная внутригрупповая вариабельность свидетельствует о недостаточной мощности исследования. Подобная вариабельность могла быть обусловлена тем, что мембраны не использовались.
Hussain и соавт., 2023 [121]	Проспективное рандомизированное исследование в двух параллельных группах	Клинический, рентгенологический и гистологический статус через 4 месяца после остеопластической операции с целью консервации альвеолярного гребня после удаления зуба с использованием MDM или путем естественного заживления	MDM (14) в сравнении с кровяным сгустком (15)	MDM поддерживал высоту и ширину гребня лучше, чем заживление под кровяным сгустком в контрольной группе, причем через 4 месяца после операции новообразование кости было более выраженным.
Хи и соавт., 2023 [122]	Проспективное рандомизированное исследование в двух группах с внутрииндивидуальным контролем на противоположной стороне челюсти	Клинические параметры восстановления мягких тканей альвеолярного отростка после консервации альвеолярного гребня после удаления зуба с использованием DDM или естественного заживления	DDM (22) в сравнении с кровяным сгустком (22)	DDM (без мембраны) лучше сохранял высоту десневого края через 30 дней после трансплантации и демонстрировал более быстрое заживление мягких тканей. Через 3 дня в группе дентина наблюдалось больше нейтрофилов, что было связано с более быстрым разрешением первоначального воспаления.

Авторы и год публикации	Дизайн исследования	Цели и конечные точки исследования	Материалы (количество областей трансплантации)	Результаты/комментарии
López Sacristán и соавт., 2024 [123]	Проспективное рандомизированное исследование в двух группах с внутрииндивидуальным контролем на противоположной стороне челюсти	Рентгенологический и гистологический статус через 2 и 4 месяца после трансплантации с использованием MDM по сравнению с естественным заживлением (в обоих случаях с использованием коллагеновой мембраны) для консервации альвеолярного гребня после удаления зуба	MDM (22) в сравнении с кровяным сгустком (22)	В группе MDM отмечалась меньшая атрофия альвеолярного гребня, чем в контрольной группе. Не все параметры были статистически значимыми, что могло быть связано с недостаточным количеством пациентов. При тесном контакте частиц с новообразованной костью воспалительной реакции на MDM не наблюдалось. Подтверждено, что дентин является идеальным материалом для консервации альвеолярного гребня, обладающим медленной резорбцией.
Gowda и соавт., 2023 [124]	Проспективное рандомизированное исследование в двух параллельных группах	Клинический и рентгенологический статус через 4 месяца после остеопластической операции с целью консервации альвеолярного гребня с использованием усовершенствованного PRF или PRF, смешанного с pDDM, после удаления зуба	pDDM + PRF (8) в сравнении с PRF (8)	При использовании смеси pDDM с PRF значимого уменьшения размеров альвеол по рентгенологическим данным через 4 месяца не обнаружено, тогда как при применении только PRF отмечено значимое уменьшение. При применении pDDM с PRF также наблюдалось меньшее уменьшение размеров гребня по данным клинических измерений по сравнению с применением PRF.
Korsch и Peichl [125]	Ретроспективная серия случаев в двух группах	Клинические параметры через 3 месяца после латеральной аугментации альвеолярного гребня с помощью блока из зуба по сравнению с костным блоком.	pDDM (38) в сравнении с аутогенной костью (41)	Блок из зуба с частицами pDDM оказался таким же эффективным, как и аутогенный костный блок с аутогенными костными частицами для аугментации альвеолярного гребня и установки имплантата. Рентгенологические оценки, ISQ и значения глубины зондирования вокруг имплантата были сходными. При использовании обоих материалов частота осложнений была низкой и сопоставимой.
Elraee и соавт., 2022 [126]	Проспективное рандомизированное исследование в двух группах	Гистоморфометрические и клинические параметры через 6 месяцев после горизонтальной аугментации гребня в области верхнего центрального резца с использованием блока MDM или костного блока	MDM (21) в сравнении с аутогенной костью (21)	В обеих группах заживление протекало без осложнений, и наблюдалось приемлемое увеличение ширины гребня по данным клинических и рентгенологических измерений, но в группе MDM средняя ширина альвеолярного гребня через 6 месяцев оказалась статистически значимо больше. При гистологическом исследовании отмечалось схожее формирование костной ткани в обеих группах, но более медленная резорбция MDM. Дентин полностью интегрировался с костью и подвергся внешней заместительной резорбции. В этом контексте эффективность MDM была сходной с эффективностью аутогенной кости или даже превосходила ее.
Pohl и соавт., 2021 [127]	Ретроспективная серия случаев в 5 группах	Клиническая и рентгенологическая оценка вставания мягких тканей за «корневой щит» при использовании различных остеопластических материалов	MDM (7) в сравнении с PRF (7) в сравнении с измельченной аутогенной костью (7) в сравнении с пластиной аутогенной кортикальной кости (7) в сравнении с отсутствием трансплантата (6)	Частицы MDM оказались более эффективными, чем частицы аутогенной кости при стимуляции роста костной ткани за счет исключения мягких тканей. MDM обладал такой же эффективностью, как и пластина из кортикальной кости. Критическими параметрами в данном случае считались медленная резорбция и выраженные остеоиндуктивные свойства.

Авторы и год публикации	Дизайн исследования	Цели и конечные точки исследования	Материалы (количество областей трансплантации)	Результаты/комментарии
Beldhi и соавт., 2024 [128]	Проспективное рандомизированное простое слепое исследование в двух группах	Рентгенологический статус через 6 месяцев после костной пластики с использованием MDM + PRF или деминерализованного лиофилизированного костного аллотрансплантата для консервации альвеолярного гребня после удаления жевательных зубов	MDM + PRF (15) в сравнении с DFDBA + PRF (15)	При использовании MDM с добавлением PRF отмечено менее выраженное уменьшение размеров альвеолярного гребня через 6 месяцев, чем при использовании костного аллотрансплантата с добавлением PRF.
Ogui'c и соавт., 2023 [129]	Проспективное рандомизированное исследование в двух группах	Рентгенографический и гистоморфометрический статус через 4 месяца после костной пластики с использованием либо MDM, либо смеси аутогенной костной ткани/DBBM после удаления зуба в эстетически значимой зоне	MDM (20) в сравнении с аутогенной костью/DBBM — Cerabone (17)	Через 4 месяца не было выявлено статистически значимых различий между группами ни по ширине рентгенологического гребня, ни по процентному содержанию новообразованной кости, остаточного остеопластического материала и мягких тканей по данным гистологического исследования. Таким образом, MDM обладал такой же эффективностью, как комбинация аутогенной кости с остеогенными свойствами и нерезорбируемого ксеногенного материала с точки зрения сохранения объема и стимулирования роста новой кости в очень чувствительной эстетически значимой зоне.
Santos и соавт., 2021 [130]	Проспективное рандомизированное исследование в двух параллельных группах	Гистоморфометрическое исследование через 6 месяцев после трансплантации, стабильность имплантата через 2 месяца после установки и клинические результаты через 6, 12 и 18 месяцев после установки сравнивали с консервацией гребня после удаления с использованием MDM или DBBM и отсроченной установкой имплантата.	MDM (26) в сравнении с DBBM — Bio-Oss (26)	Через 6 месяцев после трансплантации MDM отмечали больший рост новой кости и меньшее количество остеопластического материала, чем при использовании DBBM. Как первичная стабильность имплантатов, так и стабильность имплантатов через 2 месяца были сопоставимы. Частота кровотечения при зондировании вокруг имплантатов была низкой и сопоставимой между группами. Потеря маргинальной костной ткани была низкой и сопоставимой между группами, как и потеря ширины кератинизированной десны. При последующем наблюдении продолжительностью до 18 месяцев сохранение объема альвеолярного гребня и стабильность имплантата при использовании MDM и DBBM были сходными.
Khalifah и соавт., 2023 [131]	Проспективное рандомизированное исследование в двух группах	Клинический и рентгенологический статус через 3, 6 и 12 месяцев после немедленной установки имплантата в передний отдел нижней челюсти с использованием MDM или DBBM.	MDM (28) в сравнении с DBBM (28)	Статистически значимых различий между MDM и DBBM с точки зрения первичной стабильности имплантата и стабильности имплантата во время нагрузки и через 12 месяцев не было. Индекс зубного налета, индекс кровоточивости и глубина зондирования также были сходными. Однако при использовании MDM наблюдалась более низкая стабильность имплантата через 3 и 6 месяцев после нагрузки и более выраженная потеря костной ткани до экспозиции. Хотя дентин может обеспечить достаточную стабильность в эстетически значимой области при немедленной установке имплантата, эти предварительные результаты показывают, что он не так надежен, как стандартный ксеногенный остеопластический материал вследствие более высокой скорости резорбции.

Авторы и год публикации	Дизайн исследования	Цели и конечные точки исследования	Материалы (количество областей трансплантации)	Результаты/комментарии
Ouyang и соавт., 2024 [132]	Проспективное рандомизированное исследование в двух группах	Рентгенографический статус через 6 месяцев и 2 года после аугментации альвеолярного гребня у ортодонтических пациентов с использованием rDDM или DBBM	rDDM (20) в сравнении с DBBM — Bio-Oss (20)	Оба метода лечения привели к аугментации альвеолярного гребня, что позволило провести ортодонтическое перемещение зубов. Через 6 месяцев ширина гребня на 3 мм ниже апекса была больше при использовании rDDM, чем при использовании DBBM, но через два года размеры были сходными. Дентин оказался эффективным средством для аугментации, но в долгосрочной перспективе подвергся большей резорбции, чем DBBM, хотя результаты были схожими. При использовании rDDM послеоперационный ответ был более слабым, что свидетельствует об относительном противовоспалительном эффекте по сравнению с DBBM.
Minetti и соавт., 2019 [133]	Проспективная серия случаев в двух группах	Гистоморфометрическое исследование через 4 месяца после сохранения объема лунки удаленного зуба с помощью DDM по сравнению с DDM/DBBM (Bio-Oss) в соотношении 1:1	DDM (3) в сравнении с DDM/DBBM 1:1 (3)	Как DDM отдельно, так и в сочетании с DBBM обеспечили хорошую консервацию гребня через 4 месяца после костной пластики. Участки, в которых использовали только дентин, характеризовались большим ростом новой костной ткани и меньшим количеством сохранившегося остеопластического материала, чем участки, в которых использовали смесь с DBBM.
Wu и соавт., 2024 [134]	Проспективное рандомизированное исследование в трех параллельных группах	Клинический и рентгенологический статус через 6 месяцев после трансплантации с использованием MDM, TCP или коллагеновой губки для улучшения заживления кости после коронэктомии с сохранением корня третьего моляра	MDM (20) в сравнении с TCP (19) в сравнении с коллагеновой губкой (19)	Несмотря на то, что TCP способствовал заживлению кости по сравнению с коллагеновой губкой, MDM обладал большей эффективностью по сравнению с TCP с точки зрения предотвращения миграции и ротации оставшихся корней, а также внедрения в кость. Он также лучше поддерживал корень второго моляра. Таким образом, в сложной ситуации при дефекте кости и сохраненным корнем зуба и потенциальным обнажением корня соседнего зуба MDM быстро создал механически прочное место с хорошо интегрированным ростом новообразованной кости.

DBBM — депротеинизированный бычий костный материал; DDM — деминерализованный дентинный материал; DFDBA — деминерализованный лиофилизированный костный аллотрансплантат; ISQ — коэффициент стабильности имплантата; мм — миллиметр; MDM — минерализованный дентинный материал; rDDM — частично деминерализованный дентин; PRF — богатый тромбоцитами фибрин; TCP — трикальцийфосфат.

Во всех обзорных статьях приведены доказательства того, что дентинные материалы, полученные из аутогенных зубов, эффективны для восстановления кости при различных стоматологических вмешательствах (таблица 3). Авторы большинства обзоров отмечали, что во многих исследованиях участвовало относительно небольшое количество пациентов и что в целом наблюдается нехватка долгосрочных данных, в связи с чем требуются более крупные исследования с более длительным периодом наблюдения. Однако с учетом этих ограничений было очевидно, что во многих случаях остеопластические материалы, полученные из дентина, приводили к по крайней мере таким же хорошим результатам, как и хорошо зарекомендовавшие себя аутогенная кость и ксеногенный DBBM. Столь хорошие клинические результаты обусловлены сочетанием остеоиндуктивных свойств, которые приводят к хорошему росту новой кости, и скоростью резорбции, которая ниже, чем у аутогенного костного материала, но не такая медленная, как у депротеинизированного ксеногенного материала (DBBM, Bio-Oss), который во многих случаях фактически не подвергается резорбции. Медленная резорбция в сочетании с плотным контактом с новообразованной костью лежит в основе поддержания стабильного объема, что особенно важно в участках с чувствительной

костью, таких как альвеолярный гребень, который подвергается быстрой резорбции после удаления зуба. В таких случаях материал, полученный из дентина обладает большей эффективностью по сравнению с аутогенной костью, которая резорбируется слишком быстро, и обеспечивает такое же поддержание объема, как DBBM, но при этом не является нерезорбируемым.

За последние пять лет авторы обнаружили 46 оригинальных клинических исследований, которые еще раз подтвердили выводы обзорных статей (таблица 4). Наиболее частым показанием была консервация альвеолярного гребня, поскольку это наиболее сложная процедура с точки зрения сохранения костной ткани; кроме того, материал, необходимый для ее проведения, получают после удаления зуба. В исследованиях использовали различные методы, что затрудняло проведение сравнений. Это частично отражает различные подходы в разных центрах, а также сочетание с другими компонентами, которые считаются полезными для заживления костной и/или мягких тканей. Например, материалы часто применяли в сочетании с PRF. Другие аспекты, такие как использование мембран, явно различались между исследованиями, хотя соответствующая информация не всегда была доступна. При анализе методик обработки материала установлено, что в 16 исследованиях использовался деминерализованный дентин, в 25 — минерализованный дентин, а в 4 исследованиях использовались оба варианта для сравнения (более подробную информацию об этом аспекте см. ниже). Несмотря на то, что несравнимые исследования полезны для демонстрации того, что материал можно эффективно применять при определенных показаниях, сравнительные исследования необходимы для четкого определения того, как материал соотносится с другими часто применяемыми материалами или часто проводимыми вмешательствами. Информация о сравнительных исследованиях обобщена в таблице 4.

Первые шесть исследований в таблице — это строго контролируемые исследования, в которых сравнивали материал, полученный из дентина, с естественным заживлением или заживлением под кровяным сгустком. Первые три исследования показывают, что дентинный материал явно превосходит естественное заживление при аугментации альвеолярного гребня и стабилизации второго моляра после удаления ретенрованного третьего моляра, в результате чего остается крупный нестабильный дефект кости [118–120]. Следующие три исследования демонстрируют схожие превосходные результаты по сравнению с естественным заживлением при консервации альвеолярного гребня после удаления зуба [121–123]. Это убедительно доказывает, что использование дентинного материала по данным показаниям эффективнее естественного заживления.

В одном исследовании было показано, что материал, полученный из дентина, смешанный с PRF, превосходит PRF в чистом виде при применении для консервации альвеолярного гребня [124]. Несмотря на использование усовершенствованного PRF, содержащего многочисленные факторы роста, этого оказалось недостаточно для сохранения размеров альвеолярного гребня, в то время как дентинный материал предотвращал потерю костной ткани на срок до 4 месяцев по результатам как клинической, так и рентгенологической оценки.

В трех сравнительных исследованиях показано эквивалентное или лучшее восстановление кости с помощью дентинного материала по сравнению с аутогенной костью в ситуациях, когда для аугментации кости использовался блочный материал с частицами [125–127]. Помимо хорошего роста кости и интеграции с дентином, благоприятным свойством при этих вмешательствах оказалась более медленная резорбция дентина по сравнению с аутогенной костью.

Другое исследование продемонстрировало большую эффективность консервации гребня при использовании дентинного материала в сочетании с PRF по сравнению с аллогенным остеопластическим материалом в сочетании с PRF, несмотря на то, что последний считается эффективным адекватным методом костной пластики [128].

В четырех исследованиях дентинный материал сравнивали с ксеногенным депротенизированным бычьим костным материалом (DBBM). В трех исследованиях использовали Bio-Oss, который плохо резорбируется [130–132], а в одном — Cerabone, который подвергается высокотемпературному спеканию и не резорбируется [129]. DBBM широко используется в случаях, когда поддержание объема имеет решающее значение, поскольку очень медленная или отсутствующая резорбция обеспечивает прочную структуру во время врастания кости, но впоследствии затрудняет ремоделирование. При использовании материала, полученного из дентина, получены сходные хорошие результаты при консервации/аугментации гребня с более высокой долей новой кости, чем при

использовании только DBBM [130] или смеси DBBM с аутогенной костью [129]. Другое исследование показало, что при проведении трансплантации с немедленной установкой имплантата материал, полученный из дентина, демонстрировал меньшую стабильность, чем DBBM, вскоре после нагрузки имплантата, хотя стабильность через 12 месяцев была сходной. Более ранняя нестабильность может быть обусловлена более выраженным ремоделированием дентина по сравнению с плохо резорбируемым DBBM. Можно предположить, что более высокая доля костной ткани может дать преимущество при более длительном наблюдении. При применении для аугментации гребня с целью ортодонтического перемещения зубов дентин обеспечивал более выраженную раннюю аугментацию, чем DBBM, с более мягкими послеоперационными нежелательными реакциями, но в долгосрочной перспективе объем гребня был сходным вследствие ремоделирования кости в области трансплантации [132]. Наконец, было показано, что дентин можно смешивать с DBBM, чтобы расширить показания к его применению, но при этом на протяжении периода до 4 месяцев не наблюдается никакой разницы в степени сохранения объема принимающего ложа, но наблюдается меньший рост новой кости вследствие заполнения пространства плохо резорбируемыми частицами DBBM [133]. На основании этих сравнительных исследований можно сделать вывод, что материал, полученный из дентина, обеспечивает аналогичное или даже большее сохранение объема или увеличение объема, чем DBBM, и, в целом, подвергается медленной резорбции, что обеспечивает больший рост кости в месте трансплантации, тогда как DBBM практически не резорбируется.

Материал, полученный из дентина, оказался лучше β -трикальцийфосфата (TCP) для восстановления и стабилизации области дефекта после коронэктомии третьего моляра [134]. TCP — это синтетический остеопластический материал, который эффективно ускоряет восстановление костной ткани и характеризуется относительно быстрой резорбцией. Стимулирование роста новой кости и обеспечение стабильности области дефекта за счет более медленной резорбции дентина более эффективно предотвращало перемещение и ротацию сохраненного корня третьего моляра и обеспечивало достаточную поддержку для стабилизации второго моляра, прилегающего к дефекту.

Таким образом, хотя использование материалов, полученных из дентина, является относительно новой технологией, достаточное количество данных подтверждает эффективность их применение как для восстановления, так и для сохранения объемов дефектов костной ткани, а также для аугментации костной ткани при необходимости. Несмотря на необходимость проведения более крупных контролируемых клинических исследований с более длительными периодами наблюдения, как указано выше, в последних обзорах достигнут консенсус относительно того, что материал, полученный из дентина, может быть столь же эффективным, а иногда и более эффективным, чем стандартные материалы, такие как аутогенная кость или DBBM. Во многих случаях качественные сравнительные исследования продемонстрировали взаимосвязь материалов, полученных из дентина, с другими материалами.

Использовались различные подходы к обработке дентина. Самый простой метод — использовать полностью минерализованные частицы зуба или дентина, которые измельчаются до размера приблизительно 300–1200 мкм и обрабатываются очищающим и стерилизующим раствором [11,135]. Такой материал представляет собой механически прочные частицы, способные взаимодействовать с врастающей костью реципиента. Показано, что этот метод столь же эффективен для восстановления альвеолярного гребня и установки имплантатов при стоматологических вмешательствах [11,100,108,118–121,129,130,135–140], как и минерализованные блоки дентина [107,126]. Показано, что минерализованный дентин высвобождает больше факторов роста, таких как BMP-2, чем аутогенная кость *in vitro* [141], тем самым стимулируя остеогенную активность реципиента. Регенерированный участок сравнительно быстро (3–4 месяца) становится достаточно прочным для установки зубного имплантата. Важнейшим параметром минерализованных частиц является размер >200 мкм, поскольку более мелкие частицы быстрее разрушаются и характеризуются меньшим объемом пространства между частицами, которое необходимо для прорастания клеток и кровеносных сосудов [142–144]. Показано, что частицы не мешают прочному контакту между костью реципиента и дентальными имплантатами [138,145]. Также показано, что такие частицы приводят к образованию новой кости в участках, удаленных от краев дефекта, что подтверждает остеоиндуктивный эффект [139]. В областях костной

пластики наблюдалось хорошее вращение принимающей кости и превосходная плотность контактов принимающей кости с материалом трансплантата по сравнению с костным материалом [135], что позволило добиться обширных контактов по типу анкилоза.

Альтернативный метод — обработка дентина или частиц зуба деминерализующим раствором. *In vitro* показано, что деминерализация высвобождает множество факторов роста и неколлагеновых активных молекул, которые теоретически могут создавать остеоиндуктивную среду сразу после имплантации [72]. Однако на практике полная деминерализация делает ВКМ уязвимым как для эндогенных протеаз, таких как ММР, так и для действия воспалительных клеток и может привести к вымыванию некоторых факторов. Поэтому степень, в которой эти факторы играют устойчивую роль *in vivo*, является спорной. Тем не менее полностью или частично деминерализованный дентин также показал свою клиническую эффективность в качестве остеопластического материала при стоматологических вмешательствах [105,106,109,113,122,145–149]. Некоторые исследования *in vivo* показали, что частично деминерализованный материал может быть более эффективным, поскольку при его использовании на раннем этапе отмечается несколько повышенное высвобождение факторов роста, а по мере медленного разрушения минерального компонента — продолжительное высвобождение факторов роста [101,143]. Сохранение минерального компонента также обеспечивает более прочные механические свойства трансплантата.

Стандартизированного протокола деминерализации не существует, поэтому вероятны различия между материалами, описываемыми как деминерализованные, как по степени деминерализации, так и по составу оставшегося ВКМ. Для деминерализации можно использовать либо кислоты (например, HCl или азотную кислоту), либо хелаторы кальция, такие как ЭДТА [113,149]. Недавно предложенный подход, представляющий интерес, заключается в использовании хелаторов с высокой молекулярной массой, которые могут проникать в ткань, но не в коллагеновые фибриллы, таким образом удаляя минеральный компонент между фибриллами, но не внутри них [150]. Заявленное преимущество заключается в сохранении лучшей механической прочности при высвобождении большего количества остеостимулирующих молекул. Для слабосвязанных факторов роста и неколлагеновых белков, по-видимому, нет никакой разницы между кислотной и хелаторной деминерализацией. Однако неясно, в какой степени факторы сохраняются или вымываются при использовании различных протоколов. Влияние на такие факторы, как ферменты ММР, также может быть различным. Поэтому существует необходимость в более глубоком изучении и стандартизации методов деминерализации, особенно с учетом эффективности минерализованного материала.

Имеются некоторые ограниченные клинические данные, показывающие, что материал, полученный из дентина, можно комбинировать с другими материалами, такими как депротеинизированная бычья кость [133,151] и аутогенная кость [152].

Подводя итог, можно сказать, что, несмотря на общую потребность в исследованиях с большим количеством пациентов и более длительными периодами наблюдения, уже имеются относительно веские доказательства того, что остеопластический материал, полученный из дентина, действительно является эффективным и потенциально более совершенным остеопластическим материалом при стоматологических вмешательствах. Как минерализованные, так и частично и полностью деминерализованные дентинные материалы эффективны, хотя между ними могут быть небольшие различия. При прямом сравнении минерализованного и частично деминерализованного материала не обнаружено значимых различий ни при краткосрочном клиническом наблюдении [153], ни на биологических моделях [154]. Для определения наиболее подходящего материала для каждого случая потребуется стандартизация методов обработки и тщательное сравнение различных типов дентинных остеопластических материалов.

4.5. Современные ограничения аутогенного дентинного материала

Как и для всех остеопластических материалов, для аутогенного дентинного материала существуют потенциальные и фактические ограничения. Данный метод требует удаления зубов для получения материала, что может оказаться неподходящим, особенно в случае аугментации костной ткани или восстановления дефектов, таких как дефекты при кистах. Количество полученного материала также ограничено, что делает его менее подходящим для крупных реконструкций, хотя его

можно смешивать с другими материалами. Однако смешивание с другими материалами снижает некоторые преимущества материала. В некоторых исследованиях для создания блока использовались срезы зуба/дентина, но размеры зуба ограничивают область, которую можно покрыть. Поэтому данный материал в преимущественно перерабатывается с получением частиц.

В настоящее время основные данные об эффективности и безопасности аутогенного дентинного материала при стоматологических вмешательствах получены в ходе исследований с относительно короткими сроками наблюдения. В отдельных случаях показана стабильность на протяжении нескольких лет, однако требуются провести более крупные исследования с более длительным наблюдением. В настоящее время для подготовки материала используется множество различных методов обработки. Несмотря на то, что при использовании различных методов обработки достигаются приемлемые результаты, требуются более обоснованные клинические данные об эффективности конкретных методов. Методы обработки для получения минерализованного дентина практически не отличаются, в то время как разнообразие методов обработки для получения деминерализованных материалов весьма существенно. Для некоторых запатентованных материалов подробное описание методов обработки также не раскрывается. Такая ситуация понятна, когда появляется новый интересный подход и возникает желание опробовать множество различных методов, а также их сочетаний с другими процедурами для достижения оптимальных результатов. Тем не менее более основательные исследования повысили бы уверенность в том, что эти методы можно будет использовать более широко с соответствующими корректировками, требуемыми в конкретной ситуации.

5. Теоретически оптимальное использование аутогенного дентина

Для обеспечения оптимального восстановления кости остеопластический материал со временем должен соответствующим образом меняться, чтобы соответствовать требованиям растущей принимающей кости. Чтобы подчеркнуть полезные свойства дентина и то, как они могут наилучшим образом способствовать восстановлению кости, полезно описать их в контексте реакции заживления кости, как описано в разделе 2 и проиллюстрировано на рисунке 3.

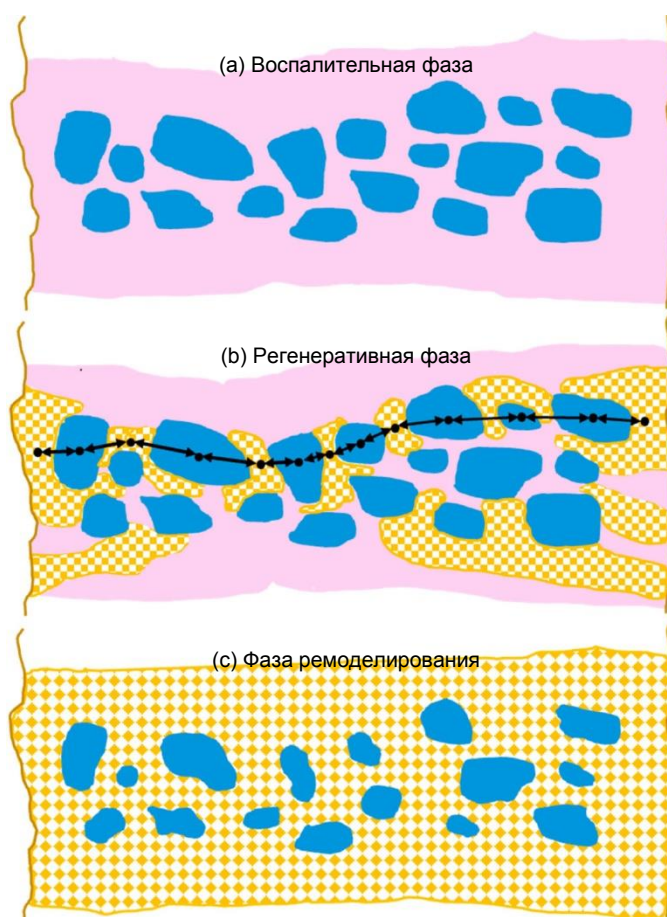


Рисунок 3. Схематический обзор свойств дентина во время каждой фазы заживления костного дефекта. **(а)** Воспалительная фаза: макроscopicки частицы дентина (обозначены синим цветом) окружены кровяным сгустком (обозначен розовым цветом), который инфильтрирован воспалительными клетками, фибробластами и МСК. Микроскопически дентин высвобождает факторы, привлекающие нейтрофилы, способствующие удалению детрита, а также факторы, способствующие дифференциации нейтрофилов и макрофагов в фенотипы N2 и M2, обладающие противовоспалительными и ранозаживляющими свойствами. Дентин привлекает МСК и индуцирует остеогенную дифференцировку, инициируя образование незрелой костной ткани. Дентин также высвобождает ангиогенные факторы, которые стимулируют рост сосудов в области трансплантата. **(b)** Регенеративная фаза: макроscopicки незрелая кость (обозначена бело-оранжевыми квадратами) формируется вблизи краев дефекта и частиц дентина, образуя механически прочные мосты (черные стрелки), где происходит анкилоз между костью и дентином. Микроскопически поверхность частиц дентина и каналцы обеспечивают тесный контакт остеобластов с частицами трансплантата. Остеобласты воспринимают минерализованный дентин как гидроксиапатит кости и формируют более минерализованную ткань. Передача механического воздействия стимулирует минерализацию. Начинается невоспалительная наружная заместительная резорбция посредством единиц ремоделирования кости. **(c)** Фаза ремоделирования: частицы дентина интегрируются в структуру кости, которая превращается в пластинчатую кость (обозначена бело-оранжевыми ромбами). Сходная механическая прочность дентина означает, что он хорошо подходит к кости, тем самым снижая вероятность возникновения трещин под действием напряжений. Ремоделирование кости приводит к медленной невоспалительной резорбции частиц дентина с сохранением механической прочности. Диаграмма схематична и предназначена для иллюстрации принципов, а не для иллюстрации масштаба.

5.1. Начальная воспалительная фаза

Начальная фаза заживления дефекта кости представляет собой воспалительную реакцию на травматическое или хирургическое повреждение, которая затем оптимально быстро переходит в фазу заживления раны [24,27,28]. В последнее время все большее признание получает решающая роль иммунной системы в успешном восстановлении костной ткани, особенно при использовании биоматериалов [155]. Первоначальная реакция важна для удаления поврежденных клеток и материала, а также для привлечения усиленного притока крови и необходимых клеток для формирования грануляционной ткани, необходимой для начала восстановления.

Доминирующим типом клеток на ранних стадиях являются нейтрофилы, которые непрерывно контролируют ткани на наличие молекулярных структур, связанных с патогеном (PAMP), и попадают в гематомы при переломах костей в течение нескольких минут после травмы [156]. За ними следуют моноциты, макрофаги и МСК. Клетки врожденного иммунитета, обеспечивающие ранний ответ, могут приобретать либо провоспалительные, либо противовоспалительные и стимулирующие рост фенотипы. Современные данные свидетельствуют о том, что активная, но не чрезмерная воспалительная фаза полезна для заживления костей, если она переходит в противовоспалительную и способствующую заживлению фазу [157]. Условия в костном дефекте определяют степень воспалительной реакции и скорость ее перехода в состояние заживления, и данные условия также зависят от применяемого остеопластического материала.

На этом первом этапе частицы трансплантированного костного материала заполняют дефект и окружаются гематомой и тканевым экссудатом, через которые мигрируют проникающая кровь и местные клетки тканевого происхождения (рисунок 3а). Известно, что материалы, полученные из дентина, обладают хорошей биосовместимостью и не вызывают значительной воспалительной реакции при имплантации. Более того, имеются данные о том, что факторы, образующиеся в дентине, могут способствовать созданию противовоспалительной и стимулирующей рост среды. Например, необработанный экстракт деминерализованного дентина привлекает нейтрофилы и что этот эффект имитируется дентин-специфичными неколлагеновыми белками внеклеточного матрикса, дентинным фосфопротеином и дентинным сиалопротеином [158]. Таким образом, высвобождение этих факторов из дентина может способствовать привлечению нейтрофилов и формированию мощного начального воспалительного нейтрофильного ответа. Недавние исследования показали, что такой мощный ответ не только способствует удалению поврежденного материала, но и может усилить привлечение МСК кости для фазы заживления за счет генерации противовоспалительных нейтрофилов N2 [159,160].

Аналогичным образом было показано, что экстракты дентина способствуют поляризации макрофагов в сторону противовоспалительного, ранозаживляющего фенотипа M2, а не в сторону воспалительного типа M1 [161], тем самым подавляя воспалительную реакцию и способствуя заживлению. Своевременное переключение макрофагов с фенотипа M1 на фенотип M2 имеет решающее значение для иммуносупрессии, разрешения воспаления и остеогенеза [162]. В этом же исследовании было также показано, что экстракты подавляют остеокластогенную активность, что может подавлять резорбцию костей и, возможно, немедленную резорбцию трансплантированных частиц [161].

Следует отметить, что некоторые клинические данные указывают на то, что это противовоспалительное действие может даже затрагивать соседние ткани. Например, при использовании материала, полученного из дентина, для консервации альвеолярного гребня уменьшалось воспаление мягких тканей десны и улучшалось заживление [122].

Следует отметить, что начальная фаза воспалительной реакции, вероятно, полезна для долгосрочного заживления, поскольку она удаляет поврежденную ткань и способствует инфильтрации соответствующими клетками, но эта фаза должна быть лишь временной и за ней должна следовать реакция заживления. Таким образом, вероятная критическая фаза для положительного влияния дентинного материала наступает после первоначальной воспалительной реакции, что позволяет предположить, что минерализованный материал для трансплантации может оказаться более эффективным, поскольку он высвобождает факторы в течение длительного периода, так как минеральный компонент постепенно разрушается в процессе естественной резорбции. Поэтому усиленное высвобождение факторов на очень раннем этапе, чему способствует деминерализация, может иметь ограниченный эффект. Это подтверждается данными о том, что пропитка коллагеновых мембран кислотным экстрактом ВКМ дентина не повлияла на восстановление костей в модели дефекта свода черепа у крыс [163]. Таким образом, за счет медленного высвобождения факторов, влияющих на поляризацию иммунных клеток, дентин подавляет иммунную реакцию и воспаление и стимулирует реакцию заживления с остеогенезом.

5.2. Фаза регенерации с инфильтрацией остеогенными клетками, образованием незрелой костной ткани и васкуляризацией

По мере разрешения воспалительной реакции доминирующими процессами становятся вращание сосудов и образование грануляционной ткани, которая формирует матрицу для образования незрелой костной ткани. Как указано в разделе 4.2, частицы дентина высвобождают как органические, так и неорганические молекулы, которые привлекают остеогенные клетки-предшественники и стимулируют их дифференциацию, а также сходным образом стимулируют ангиогенез.

Однако в макроскопическом масштабе критическим аспектом является формирование близких анкилозоподобных контактов между формирующейся незрелой костью и частицами дентинного трансплантата, которые позволяют создать механически прочные сети кости и трансплантата (рисунок 3б). Такому контакту способствует не только высвобождение факторов из частиц дентина, но и микроскопическая структура поверхности, характеризующаяся трубчатыми ямками. Показано, что предшественники остеоцитов и остеобласты легко растут на поверхности дентина [70,154,164], где они повышают выделение остеогенных маркеров. Сравнение минерализованных и частично деминерализованных частиц трансплантата не выявило существенной разницы в клеточной активации [154]. При сравнении дентина и DBBM установлено, что дентин приводит к более выраженной остеогенной дифференцировке [70]. Исследования *in vitro* также показали, что дентин является отличным субстратом для адгезии остеокластов с резорбцией, которая в 11 раз выше, чем у кости [165], хотя после адгезии фактическая активность резорбции оказывается сходной и также не зависит от ориентации коллагена на поверхности. Как показано на рисунке 4, мы считаем, что на микроскопическом уровне факторы, высвобождаемые из дентина, привлекают и вызывают дифференцировку МСК по пути формирования остеобластов на поверхности дентина, что приводит к образованию кости в тесном контакте с поверхностью дентина. На более поздних стадиях остеокласты/остеобласты, отвечающие за ремоделирование кости, медленно резорбируют дентин, замещая его костной тканью.

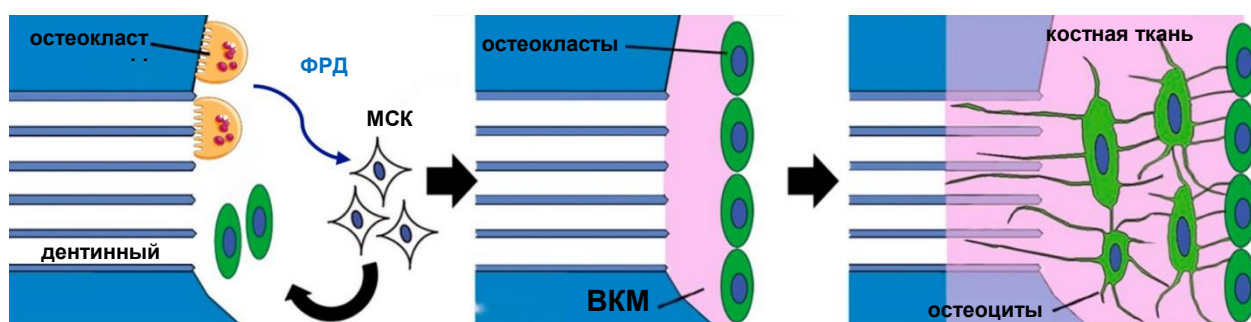


Рисунок 4. Образование костной ткани на поверхности минерализованных частиц дентина. **Слева:** остеокласты высвобождают факторы роста и дифференцировки (ФРД) по мере резорбции дентина. Эти факторы привлекают МСК и индуцируют их дифференцировку в остеобласты. **В центре:** остеобласты генерируют новый ВКМ, который минерализуется. **Справа:** по мере роста и созревания костной ткани остеобласты дифференцируются в остециты, формируя нормальную структуру кости. На более поздних стадиях формируются единицы ремоделирования кости остеокласты/остеобласты, которые медленно замещают дентин. По материалам работы Tanoue и соавт., 2018 [164] с использованием сервиса изображений Servier Medical Art; распространяется в соответствии с условиями международной лицензии Creative Commons Attribution 4.0 (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Ожидается, что формирование механически прочной сети «кость — трансплантат» на основе анкилоза и сходные механические свойства дентина и компактной кости (таблица 2) должны способствовать отличной функциональной регенерации кости, поскольку передача механического напряжения положительно влияет на соответствующее ремоделирование костной ткани [16,23,29]. Следует отметить, что частицы дентина не мешают тесному прилеганию костной ткани к титановым дентальным имплантатам [138,145]. Обратите внимание, что в этой ситуации частицы дентинного трансплантата не просто являются каркасом для роста костной ткани реципиента, но фактически интегрируются с костью, образуя прочную структуру. Традиционно материалы для трансплантации оценивались по степени

роста новой кости, которую они продуцируют на разных стадиях после трансплантации, при этом объем оставшегося трансплантата рассматривался как негативный фактор, препятствующий эффективной реорганизации участка. В случае с дентинными трансплантатами авторы полагают, что более значимым является изучение процента анкилозоподобных близких контактов кости и трансплантата в дополнение к вращению костной ткани реципиента. К сожалению, этот параметр редко оценивается. В недавно проведенном исследовании Artzi и соавт. средний процент прямого контакта частиц дентина с костью через 6 месяцев после трансплантации составил 69,1% [135]. На основании качественной оценки контакта кости и трансплантата установлено, что дентинный трансплантат приводил к хорошему контакту кости с трансплантатом в 85% случаев через 4 месяца после трансплантации, в то время как при использовании сравнительного костного трансплантата хороший контакт наблюдался в 40% случаев [166].

5.3. *Ремоделирование для формирования механически оптимизированной структуры кости*

После образования анкилозированной сети новообразованной костной ткани и дентинного трансплантата резорбция дентина происходит очень медленно за счет наружной заместительной резорбции (рисунок 3в). По сути, кость принимает дентин как часть нормальной структуры кости и продолжает резорбцию посредством естественного механизма ремоделирования, формируя единицы ремоделирования кости, состоящие из скоординированных остеокластов и остеобластов, которые реагируют на испытываемые механические нагрузки [23]. Медленная резорбция считается положительным свойством, поскольку она помогает поддерживать объем регенерируемого участка. Показано, что депротеинизированный ксеногенный остеопластический материал отлично подходит для поддержания объема, и недавно при высокотемпературной обработке был получен аллогенный материал, предназначенный для увеличения объема кости [3]. Однако недостатком является то, что в результате обработки материал практически не подвергается резорбции, что в итоге препятствует формированию нормальной функциональной структуры кости [40]. Однако дентин сохраняет объем благодаря своей естественной структуре и взаимодействию с костью, а затем медленно резорбируется, не влияя на структуру кости.

5.4. *Краткий обзор данных по оптимальному использованию дентинного трансплантата*

Костный гранулированный материал на основе аутогенного дентина обладает многими свойствами, которые указывают на то, что он может быть превосходным остеопластическим материалом (рисунок 5). Частицы содержат органические и неорганические молекулы, которые стимулируют остеогенное восстановление клетками реципиента. Эти молекулы защищены неорганической матрицей и высвобождаются по мере медленной резорбции частиц. Сами частицы обладают механическими свойствами, соответствующими кортикальной кости, и поверхностными свойствами, которые стимулируют адгезию и дифференциацию как остеобластов, так и остеокластов. При соприкосновении с костью частицы образуют единую механически стабильную единицу, а затем медленно резорбируются посредством невоспалительных естественных процессов ремоделирования. Таким образом, взаимодействие частиц дентина с костью соответствует естественным фазам заживления.

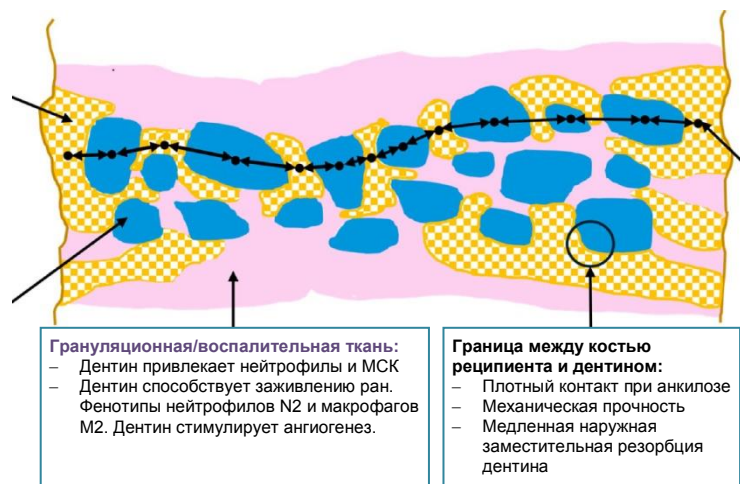
Свойства дентина, имеющие значение для восстановления костных дефектов

Кость реципиента:

- Дентин привлекает остеобласты факторами роста
- Поверхность дентина оптимальна для прикрепления остеобластов
- Медленная наружная заместительная резорбция дентина

Частицы дентинного трансплантата:

- Механические свойства сопоставимы с механическими свойствами кости
- Длительное высвобождение факторов роста и дифференцировки по мере резорбции минерального компонента
- Минеральный компонент обеспечивает среду с высоким содержанием кальция



- Грануляционная/воспалительная ткань:**
- Дентин привлекает нейтрофилы и МСК
 - Дентин способствует заживлению ран. Фенотипы нейтрофилов N2 и макрофагов M2. Дентин стимулирует ангиогенез.

- Граница между костью реципиента и дентином:**
- Плотный контакт при анкилозе
 - Механическая прочность
 - Медленная наружная заместительная резорбция дентина

Макроскопическая структура:

- Анкилоз дентина и кости способствует формированию механически прочных структур трансплантата и кости
- Ранняя стабильность
- Передача механического напряжения стимулирует восстановление и оптимизирует микроструктуру кости.
- Сохранение механических свойств во время резорбции трансплантата

Рисунок 5. Краткое изложение основных аспектов, благодаря которым свойства дентина положительно влияют на восстановление кости.

Хотя даже полностью деминерализованный дентинный ВКМ может быть эффективным остеопластическим материалом, имеющиеся данные указывают на то, что потенциальное более раннее высвобождение остеогенных факторов не является существенным преимуществом с учетом потери механической стабильности, которая сопровождает деминерализацию. Более того, воздействие на ВКМ при деминерализации, вероятно, ускоряет деградацию остеогенных факторов и матрикса по сравнению с продолжительным высвобождением из минерализованных частиц. Более длительное сохранение дентинного остеопластического материала не является проблемой, поскольку он естественным образом интегрируется с костью, а затем медленно резорбируется, сохраняя при этом механическую прочность. Таким образом, для оптимального использования либо полностью деминерализованного, либо частично минерализованного материала. Однако более раннее высвобождение стимулирующих факторов при деминерализации может быть интересным способом адаптации трансплантата для использования в случаях, когда речь идет о больших дефектах, а часть трансплантата находится далеко от краев дефекта, что требует более сильного остеоиндуктивного стимула в этих областях. Для этого может быть достаточно короткой и ограниченной деминерализации минерализованного материала непосредственно перед использованием, без ущерба для полезных механических свойств материала.

6. Разработка ксеногенного материала на основе дентина

6.1. Ограничения на использование аутогенного дентинного остеопластического материала

Как было описано в предыдущих разделах, аутогенный остеопластический материал, полученный из дентина, соответствует многим критериям идеального остеопластического материала. Его можно адаптировать к конкретным ситуациям, и уже доказано, что он клинически эффективен при различных стоматологических вмешательствах, хотя для его окончательного сравнения с другими материалами и установления оптимального применения необходимы более крупные исследования с более длительным периодом наблюдения. Однако в настоящее время основным ограничением применения материалов, полученных из дентина, является необходимость наличия достаточного количества здорового зубного материала для заполнения дефектов. Даже при стоматологических вмешательствах, при которых требуется количество материала, как правило, меньше, чем для ортопедических вмешательств, имеющегося количества материала часто недостаточно. Показано, что количество материала может быть увеличено за счет добавления других остеопластических материалов, включая аутогенную кость [152] и ксеногенную депротеинизированную кость [133,151]. Однако при клиническом применении, безусловно, было бы выгодно иметь готовый материал на основе дентина, доступный в достаточных количествах и подходящий для каждого пациента без дополнительных подготовительных процедур. Потенциальной альтернативой мог бы быть

ксеногенный материал с сохраненным органическим материалом, но поиск литературы выявил только одно исследование, посвященное изучению ксеногенного дентинного материала, и это был депротеинизированный материал, который еще не был испытан в клинических условиях [167].

6.2. Разработка ксеногенного остеопластического материала на основе дентина

В связи с этим группа авторов разработала Ivory Dentin Graft™ — ксеногенный остеопластический материал, полученный из дентина, с сохраненной органической матрицей, который можно производить в больших количествах с сохранением высокого качества и который безопасен и удобен для клинического применения [166]. Производство материала основано на опыте использования аутогенного дентина, подготовленного в клинических условиях, и призвано сохранить полезные свойства аутогенного дентина, обеспечивая при этом превосходную биосовместимость и безопасность.

6.2.1. Отбор материала свиного происхождения

В качестве источника материала были выбраны свиные зубы. Свиная ткань широко используется для клинических процедур трансплантации различных тканей, что позволило накопить значительный опыт и получить обширные данные о ее совместимости [168,169]. Несмотря на неизбежные различия между тканями свиньи и человека, в целом было установлено, что свиная ткань наиболее схожа с тканями человека по сравнению с другими потенциальными видами доноров. Благодаря использованию свиней в качестве стандартной исследовательской модели хорошо контролируемые ткани, свободные от определенных патогенов, широко доступны по относительно низкой цене. На микроструктурном уровне свиной дентин больше похож на человеческий дентин, чем на бычий, лошадиный или собачий дентин, особенно с точки зрения плотности канальцев [170]. С точки зрения неорганической нанокристаллической структуры было высказано предположение, что бычий дентин наиболее схож с человеческим дентином, хотя свиной дентин находится в схожих диапазонах, и функциональные последствия таких различий неясны [171]. Сообщалось, что деминерализация свиного дентинного матрикса требует более длительного лечения по сравнению с человеческим дентином, что позволяет предположить, что свиной дентин может хуже поддаваться резорбции, чем человеческий дентин [172]. Протеомный анализ органического ВКМ дентина показывает, что, несмотря на наличие различий между ВКМ свиньи и человека, ключевые эволюционно консервативные молекулы схожи в обоих материалах, особенно биоактивные молекулы, о чем свидетельствует схожая остеогенная активность *in vitro* [172,173]. В поддержку ожидаемой сходной клинической эффективности и безопасности трансплантатов свиного происхождения, существует остеопластический материал свиного происхождения с сохраненной органической матрицей, который продемонстрировал эффективность и безопасность остеопластических вмешательств в стоматологии [42].

6.2.2. Обработка и характеристика остеопластического материала, полученного из свиного дентина

Свиные зубы были получены от изолированной колонии свиней, содержащихся в условиях контроля качества, которые регулярно проходили ветеринарный контроль и анализы для гарантии отсутствия определенных патогенов; кроме того, проводился регулярный контроль и анализ корма и воды для гарантии отсутствия любых нежелательных пищевых загрязнителей. Затем зубы обрабатывались в сертифицированном по стандартам ISO 134865 [174] и ISO 9001 [175] учреждении с чистыми помещениями. Обработка материала была сопоставима с обработкой аутогенного дентина в клинических условиях, но с адаптированными периодами инкубации для обеспечения надлежащей очистки, открытия канальцев и деконтаминации. Затем упакованный материал стерилизовали гамма-излучением. Этапы обработки были валидированы на предмет устранения даже сильной потенциальной контаминации вирусами в соответствии со стандартом ISO 22442 [176].

Остеопластический материал, полученный из свиного дентина, был тщательно охарактеризован, чтобы убедиться, что он соответствует требуемым характеристикам

с точки зрения воспроизведения положительных аспектов аутогенного дентина, обеспечивая при этом отличную безопасность и биосовместимость (таблица 5).

Характеристика материала подтвердила, что он представляет собой частицы размером 300–900 мкм, состоящие примерно на 70% из неорганического материала гидроксиапатита и примерно на 30% из остаточного органического материала ВКМ. Сканирующая электронная микроскопия подтвердила наличие частиц неправильной формы с открытыми дентинными канальцами, аналогичными тем, что наблюдаются в аутогенном дентине. Анализ пористости показал высокую долю микропор, соответствующих канальцам, из которых около 80% имели размер в диапазоне 0,7–1,5 мкм. Кроме того, наблюдались нерегулярные крупные поры размером 2–15 мкм.

По сравнению с трансплантатами костного происхождения дентин имеет более высокую плотность и не имеет мезопористой структуры в диапазоне 40–60 мкм, связанной с трабекулярной структурой. Это может частично способствовать более медленной резорбции дентинного материала. Рентгеновская дифрактометрия подтвердила типичный пик для гидроксиапатита с шириной пика, характерной для нанокристаллического материала, который легче резорбируется.

Измерения микротвердости дали среднее значение твердости по Виккерсу 73 HV, что подтверждает высокую твердость частиц по сравнению с диапазоном твердости человеческой кости 25–53 HV [177] и дентина 48–70 HV [57,178]. Более высокое среднее значение может отражать наличие некоторых частиц эмали, а также частиц с низким содержанием канальцев и, возможно, некоторое влияние обработки.

Полное растворение и элементный анализ материала с использованием масс-спектропии с индуктивно связанной плазмой (ИСП-МС) подтвердили, что тяжелые металлы или другие металлы не присутствуют на уровнях, представляющих токсикологическую опасность. Соотношение кальция и фосфата в частицах находилось в диапазоне 1,59–1,67. Это указывает на слегка дефицитный по содержанию кальция гидроксиапатит, что свидетельствует о несколько более высокой растворимости, чем стехиометрический гидроксиапатит с соотношением 1,67. Анализ экстрагированных аминокислот соответствовал ВКМ на основе коллагена.

Таблица 5. Свойства материала Ivory Dentin Graft™.

Параметр	Аспект	Свойство/спецификация
Сырье	Источник	Изолированная колония свиней с контролируемым здоровьем и кормлением
	Ткань	Свиные зубы
Свойства материала	Физическая форма	Частицы неправильной формы, сохраняющие микроструктуру дентина
	Размер частиц	300–900 мкм
	Состав	примерно 70% гидроксиапатита и примерно 30% органического ВКМ (89% коллагена I типа, 1% протеогликанов, 10% других неколлагеновых белков), частично деградированного
	Твердость по Виккерсу	73 HV ± 14 HV
	Са/Р	1,59–1,67
	Микроструктура	Пористость: 80% канальцев 0,7–1,5 мкм; 20% крупных пор размером 2–15 мкм
Свойства имплантата	Клинический рост костной ткани	Более эффективное формирование новой кости, интеграция кости и трансплантата и более высокая рентгеновская плотность по сравнению с остеопластическим материалом с сохраненным ВКМ через 4 месяца после удаления премоляра или моляра нижней челюсти у пациентов
	Доклинические данные о росте костей	Превосходит как депротеинизированную кость, так и ложную терапию с точки зрения регенерации костной ткани и переносимости в модели двухстеночного дефекта нижней челюсти у собак через 4, 12 и 26 недель наблюдения
	Биосовместимость	Хорошее восстановление костной ткани в лунках удаленных зубов и поднадкостничных карманах в клинически значимой модели дефекта нижней челюсти у свиньи через 2,5 месяца после трансплантации При клиническом использовании для сохранения объема лунки местные реакции и нежелательные явления после пластики лунки удаления зуба и установки имплантата были аналогичны таковым при использовании стандартного клинически проверенного остеопластического материала В модели дефекта мышелка бедренной кости у кролика местных нежелательных реакций, местной реакции дренирующих лимфатических узлов и системной токсичности не наблюдалось. В модели двухстеночного дефекта нижней челюсти у собак переносимость и начальная воспалительная реакция были сопоставимы с переносимостью депротеинизированного костного материала и начальной воспалительной реакцией при его использовании. В модели лунки удаленного зуба и поднадкостничного кармана у свиней наблюдалось только умеренное воспаление, соответствующее нормальному заживлению.
	Резорбция	Отсутствие цитотоксичности экстрактов <i>in vitro</i> В модели двухстеночного дефекта у собак резорбция в течение периода до 6,5 месяцев протекала быстрее, чем резорбция депротеинизированного бычьего костного материала. В модели дефекта мышелковой кости кролика резорбция, оцененная через 3 месяца, была намного медленнее, чем резорбция свиного костного материала с сохраненным органическим ВКМ. Таким образом, резорбция протекает дольше, но не так долго, как резорбция ксеногенного депротеинизированного остеопластического материала.

Са — кальций; ВКМ — внеклеточный матрикс; HV — твердость по Виккерсу; Р — фосфат.

6.2.3. Оценка эффективности и безопасности

Материал прошел всесторонние испытания для установления его эффективности и безопасности и соответствует строгим требованиям Регламента ЕС о медицинских изделиях. В стандартной модели на мышинных фибробластах L929 не было выявлено никаких признаков цитотоксичности экстрактов *in vitro* (инкубация в среде в течение 72 часов при 37 °C) при оценке морфологии клеток и результатов количественного МТТ-теста в качестве конечных точек.

При имплантации в модель дефекта мышелка бедренной кости кролика по сравнению с остеопластическим материалом свиного происхождения с сохраненным органическим компонентом местных нежелательных реакций, местной реакции дренирующих лимфатических узлов и системной токсичности при обследовании через 4 и 12 недель после трансплантации не наблюдалось. В областях имплантации наблюдалось хорошее врастание костной ткани реципиента, а резорбция дентинного

трансплантата свиного происхождения происходила гораздо медленнее, чем резорбция костного трансплантата свиного происхождения в группе сравнения.

Регенерация костной ткани реципиента и переносимость превосходили показатели как депротеинизированного ксенотрансплантата, так и ложного контроля в модели двухстеночного дефекта нижней челюсти собаки при оценке через 4, 12 и 24 недели после трансплантации. Через 24 недели наблюдалась более высокая устойчивость трансплантационного материала в группе ксеногенного депротеинизированного остеопластического материала, чем в группе дентина свиного происхождения, что свидетельствует о том, что дентинный трансплантат резорбируется быстрее, чем хорошо зарекомендовавший себя ксеногенный остеопластический материал, обычно применяемый в стоматологической клинической практике. Переносимость и начальная воспалительная реакция были сопоставимы с переносимостью и начальной воспалительной реакцией при использовании контрольного депротеинизированного материала.

В клинически значимой модели лунки удаленного зуба и поднадкостничного кармана у свиньи уже через 2,5 месяца после трансплантации наблюдалось превосходное заживление дефекта. Участки трансплантации были твердыми, плотными и стабильными, а рентгенограммы показывали однородную рентгеноконтрастность. Гистологический анализ подтвердил рост новой костной ткани в непосредственной близости к частицам трансплантата.

В хорошо спланированном рандомизированном наполовину двойном слепом клиническом исследовании в параллельных группах оценивали безопасность, переносимость и эффективность материала, полученного из свиного дентина, по сравнению с клинически одобренным костным материалом свиного происхождения при наличии показания к сохранению объема лунки и установке имплантата после удаления премоляров или моляров нижней челюсти [148]. Остеопластический материал хорошо переносился и имел сходный профиль нежелательных явлений и местной переносимости, что и материал сравнения. Установка титанового имплантата прошла успешно в 95% случаев, а в группе сравнения — в 81,25% случаев.

Гистологический анализ биоптатов, полученных через 4 месяца (рисунок 6) во время установки имплантата, показал, что материал дентинного трансплантата привел к статистически значимо большему образованию новой костной ткани, чем костный трансплантат в группе сравнения (рисунок 7, 60,75% в сравнении с 42,81%, $p = 0,0084$), а также лучшим показателям интеграции кости и трансплантата (рисунок 8, хорошая интеграция в 85% случаев в сравнении с 40%, $p = 0,0066$). Следует отметить, что материал в группе сравнения имеет хорошие клинические показатели [42], поэтому демонстрация превосходства по этим параметрам указывает на очень высокую эффективность. Установка имплантата спустя 4 месяца также считается относительно ранним сроком, что свидетельствует о том, что материал для трансплантации, полученный из свиного дентина, способен относительно быстро сформировать стабильный участок трансплантации, что соответствует результатам исследований на животных, в которых область трансплантации заполнялась плотной костной тканью уже через 2,5 месяца.

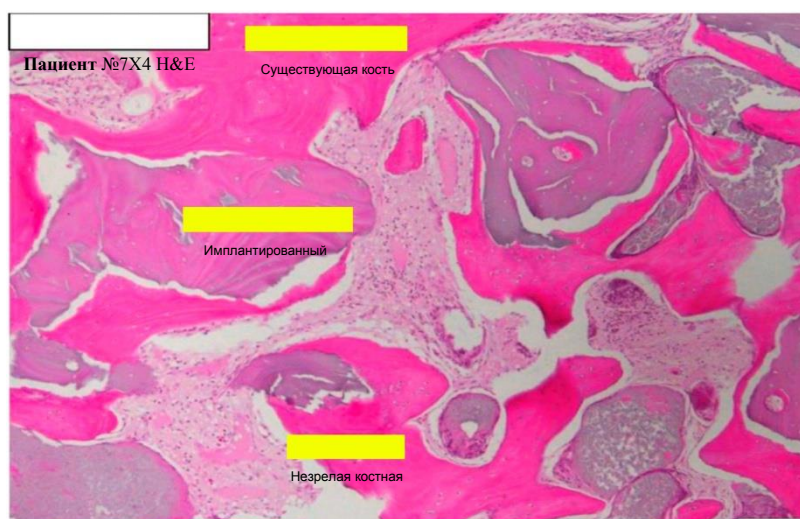


Рисунок 6. Репрезентативный гистологический образец области после трансплантации с использованием материала Ivory Dentin Graft™ для сохранения объема лунки [166]. Масштаб — 50 мкм.

Клинический опыт подтверждает, что ксеногенный дентинный материал также очень хорош для всего спектра показаний, при которых используются аутогенный дентин и другие остеопластические материалы. Помимо сохранения объема лунки, изученной в клиническом исследовании, в настоящее время накоплен опыт аугментации альвеолярного гребня, восстановления полости после удаления кисты, направленной костной регенерации и аугментации дна верхнечелюстной пазухи. На рисунке 9 представлен рентгенологический статус в репрезентативном случае, когда материал использовали для односторонней аугментации дна верхнечелюстной пазухи, что привело к хорошему увеличению толщины костной ткани и позволило установить дентальный имплантат через 5 месяцев после костной пластики.

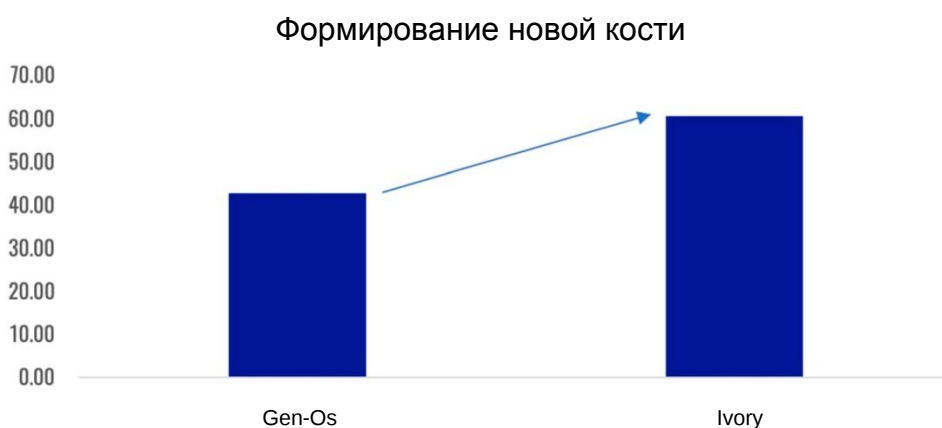


Рисунок 7. Средний процент формирования новой кости в биоптатах из области трансплантации через 4 месяца после костной пластики для сохранения объема лунки. Ivory Dentin Graft™ в сравнении с остеопластическим материалом Gen-Os [166].

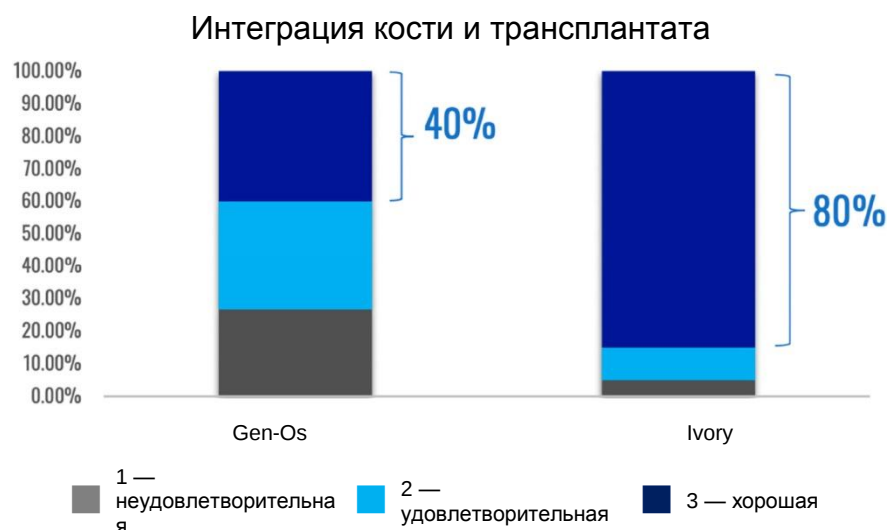


Рисунок 8. Оценка интеграции материала Ivory Dentin Graft™ по сравнению с остеопластическим материалом Gen-Os при использовании для консервации лунки [166].

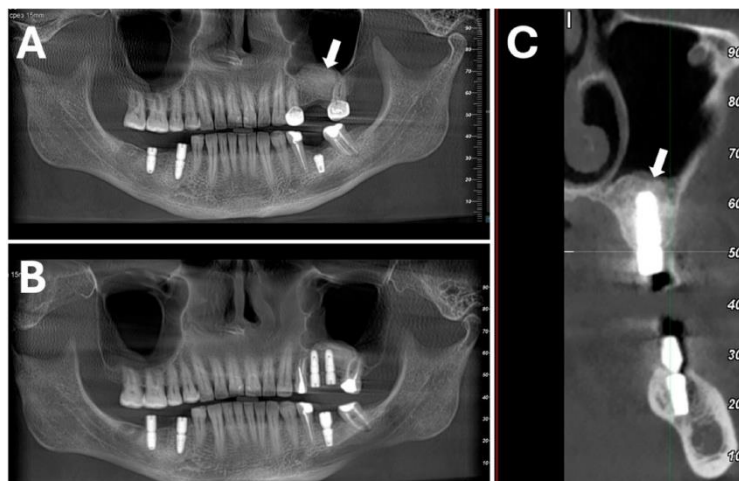


Рисунок 9. Использование материала Ivory Dentin Graft™ для односторонней аугментации дна верхнечелюстной пазухи. Состояние через 5 месяцев на момент установки имплантатов. Рентгенограммы: (A) аугментация дна верхнечелюстной пазухи слева (стрелка); (B) установка имплантатов после аугментации верхней челюсти; (C) имплантат хорошо покрыт и поддерживается аугментированной костью (стрелка). Неопубликованный случай 72-летней женщины, осуществленный д-ром Sapoznikov.

6.2.4. Краткий обзор нового остеопластического материала, полученного из свиного дентина

Разработан новый остеопластический материал на основе свиного дентина, который демонстрирует эффективность, схожую с эффективностью аутогенного дентина и других доступных остеопластических материалов для костной пластики при восстановлении дефектов костной ткани челюстей. Это позволяет использовать готовый остеопластический материал на основе дентина в случаях, когда аутогенный дентинный материал отсутствует или его недостаточно. Материал сохраняет органический компонент ВКМ, и его характеристики сходны с характеристиками аутогенного дентина. Материал прошел тщательные испытания, производится в соответствии со строгими процедурами контроля качества и соответствует строгим требованиям Регламента ЕС о медицинских изделиях. Что касается аутогенного дентина, необходимы данные более длительного наблюдения, однако с учетом процесса ремоделирования посредством медленной наружной заместительной резорбции, долгосрочные проблемы не ожидаются. Как показано в таблице 6, при качественном сравнении этот материал выгодно отличается от других существующих остеопластических материалов.

Таблица 6. Сравнительный качественный анализ свойств остеопластических материалов

Тип трансплантата	Эргономичность	Безопасность	Эффективность	Общая оценка
Дентинный аутооттрансплантат	++	+++	+++	8
Дентинный ксенотрансплантат	+++	++	+++	8
Костный аутооттрансплантат	+	+++	+++	7
Костный аллотрансплантат	++	+	++	5
Костный ксенотрансплантат	+++	+	++	6
Синтетический трансплантат	++	+++	+	6

+ — плохая оценка или средняя оценка с осложнениями;

++ — средняя оценка или хорошая оценка с осложнениями;

+++ — хорошая оценка.

7. Выводы и дальнейшие перспективы

В настоящем обзоре показано, что остеопластический материал, полученный из дентина, обладает свойствами, которые позволяют ему соответствовать многим критериям оптимального остеопластического материала. Восстановление дефектов кости с помощью дентинного материала происходит иначе, чем с помощью многих других остеопластических материалов. Благодаря своей плотности он резорбируется медленнее, чем многие материалы на основе костной ткани, и в этом отношении напоминает депротенинизированную кость, подвергнутую высокотемпературной обработке, которая известна превосходным сохранением объема. Однако в отличие от костного материала дентинный материал медленно резорбируется по мере ремоделирования кости и места восстановления и, следовательно, не влияет на конечную прочность кости в долгосрочной перспективе. Дентинный материал стимулирует врастание кости, но затем образует с ней плотные контакты, что обеспечивает относительно раннюю целостность и механическую прочность места трансплантации.

Эти свойства позволяют предположить, что материал, полученный из дентина, может найти применение по ряду ортопедических показаний, где эти свойства потенциально превосходят свойства существующих материалов. До настоящего времени доступность остеопластического дентинного материала, полученного из тканей зуба, была ограничена даже при стоматологических вмешательствах, поскольку одновременно требовалось наличие дефекта и потребность в удалении зуба. С появлением высококачественного остеопластического материала, полученного из дентина, авторы ожидают, что показания к применению дентинного материала в области ортопедии будут расширены, и можно будет оценить эффективность его применения и найти способы адаптировать его соответствующим образом. Например, различные диапазоны размеров частиц и различные степени деминерализации могут быть лучше адаптированы для конкретных целей. Кроме того, сочетание с другими материалами или веществами, такими как аутогенная кость, МСК, богатый тромбоцитами фибрин или различные факторы роста, может быть полезным для расширения области применения при определенных показаниях.

Интересно отметить, что уже вскоре после того, как развитие анестезии позволило проводить более инвазивное лечение переломов, было обнаружено, что слоновая кость является прекрасным материалом для восстановления костной ткани [179]. Слоновая кость, которая является разновидностью дентина, оказалась очень биосовместимой и не вызывала никаких нежелательных реакций, а после помещения в область дефекта она либо интегрировалась с костью, либо частично резорбировалась. Слоновая кость также использовалась для гемартропластики тазобедренного сустава в Бирме, где с 1960-х по 1995 гг. были пролечены несколько сотен пациентов [180]. Процедура оказалась успешной: описаны случаи сохранения функциональности суставов в течение 20 лет после имплантации. В случаях, которые удалось исследовать посмертно, было отмечено, что имело место тесное сращивание

кости с слоновой костью, а в некоторых местах кость интегрировалась в слоновую кость, медленно замещая ее. С развитием более современных методов и прекращением использования слоновой кости для сохранения популяции слонов применение этого материала было прекращено. Этот ранний положительный опыт вселяет дополнительную уверенность в том, что материалы на основе дентина могут найти свое место в ортопедии и, как ни парадоксально, возродить практику, существовавшую с самых первых дней современной ортопедии.

Вклад авторов: разработка концепции — L.S.; валидация — L.S. и М.Н.; исследование — L.S. и М.Н.; медицинское письмо — подготовка черновой версии рукописи — М.Н.; медицинское письмо — рецензирование и редактирование, L.S. и М.Н. Все авторы прочитали и утвердили опубликованную версию рукописи.

Финансирование: для данного исследования внешние источники финансирования не использовались.

Заявление о доступности данных: все данные, подтверждающие представленные результаты относительно публикаций, цитируемых в этом обзоре, могут быть получены по запросу у автора для переписки. Некоторые обобщенные данные являются конфиденциальной собственностью компании Ivory Dentin Graft Ltd. Они были предоставлены и проверены уполномоченными органами, но не предоставляются по запросу.

Конфликт интересов: Автор L.S. является основателем и сотрудником компании Ivory Dentin Graft Ltd., которая разрабатывает материал Ivory Dentin Graft™ и выпускает его на рынок. Автор M.X. является независимым консультантом компании Ivory Dentin Graft Ltd.

Список литературы

- Gillman, C.E.; Jayasuriya, A.C. FDA-approved bone grafts and bone graft substitute devices in bone regeneration. *Mater. Sci. Eng. C Mater. Biol. Appl.* **2021**, *130*, 112466. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Haugen, H.J.; Lyngstadaas, S.P.; Rossi, F.; Perale, G. Bone grafts: Which is the ideal biomaterial? *J. Clin. Periodontol.* **2019**, *46* (Suppl. 21), 92–102. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Miron, R.J.; Fujioka-Kobayashi, M.; Pikos, M.A.; Nakamura, T.; Imafuji, T.; Zhang, Y.; Shinohara, Y.; Sculean, A.; Shirakata, Y. The development of non-resorbable bone allografts: Biological background and clinical perspectives. *Periodontol. 2000* **2024**, *94*, 161–179. [\[CrossRef\]](#)
- Schmidt, A.H. Autologous bone graft: Is it still the gold standard? *Injury* **2021**, *52* (Suppl. 2), S18–S22. [\[CrossRef\]](#)
- Rupp, M.; Klute, L.; Baertl, S.; Walter, N.; Mannala, G.K.; Frank, L.; Pfeifer, C.; Alt, V.; Kerschbaum, M. The clinical use of bone graft substitutes in orthopedic surgery in Germany—A 10-years survey from 2008 to 2018 of 1,090,167 surgical interventions. *J. Biomed. Mater. Res. B Appl. Biomater.* **2022**, *110*, 350–357. [\[CrossRef\]](#)
- Montoya, C.; Du, Y.; Gianforcaro, A.L.; Orrego, S.; Yang, M.; Lelkes, P.I. On the road to smart biomaterials for bone research: Definitions, concepts, advances, and outlook. *Bone Res.* **2021**, *9*, 12. [\[CrossRef\]](#)
- Rifai, A.; Weerasinghe, D.K.; Tilaye, G.A.; Nisbet, D.; Hodge, J.M.; Pasco, J.A.; Williams, L.J.; Samarasinghe, R.M.; Williams, R.J. Biofabrication of functional bone tissue: Defining tissue-engineered scaffolds from nature. *Front. Bioeng. Biotechnol.* **2023**, *11*, 1185841. [\[CrossRef\]](#)
- Wei, H.; Cui, J.; Lin, K.; Xie, J.; Wang, X. Recent advances in smart stimuli-responsive biomaterials for bone therapeutics and regeneration. *Bone Res.* **2022**, *10*, 17. [\[CrossRef\]](#)
- Sallent, I.; Capella-Monsonís, H.; Procter, P.; Bozo, I.Y.; Deev, R.V.; Zubov, D.; Vasyliov, R.; Perale, G.; Pertici, G.; Baker, J.; et al. The Few Who Made It: Commercially and Clinically Successful Innovative Bone Grafts. *Front. Bioeng. Biotechnol.* **2020**, *8*, 952. [\[CrossRef\]](#)
- Ghelich, P.; Kazemzadeh-Narbat, M.; Najafabadi, A.H.; Samandari, M.; Memic, A.; Tamayol, A. (Bio)manufactured Solutions for Treatment of Bone Defects with Emphasis on US-FDA Regulatory Science Perspective. *Adv. Nanobiomed. Res.* **2022**, *2*, 2100073. [\[CrossRef\]](#)
- Binderman, I.; Hallel, G.; Nardy, C.; Yaffe, A.; Sapoznikov, L. A Novel Procedure to Process Extracted Teeth for Immediate Grafting of Autogenous Dentin. *J. Interdiscipl. Med. Dent. Sci.* **2014**, *2*, 154. [\[CrossRef\]](#)
- Kim, Y.K.; Kim, S.G.; Byeon, J.H.; Lee, H.J.; Um, I.U.; Lim, S.C.; Kim, S.Y. Development of a novel bone grafting material using autogenous teeth. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endodontol.* **2010**, *109*, 496–503. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Kim, Y.-K.; Lee, J.H.; Kim, K.; Um, I.; Murata, M.; Ito, K. Analysis of Organic Components and Osteoinductivity in Autogenous Tooth Bone Graft Material. *J. Korean Assoc. Maxillofac. Plast. Reconstr. Surg.* **2013**, *35*, 353–359. [\[CrossRef\]](#)
- Murata, M.; Nezu, T.; Takebe, H.; Hirose, Y.; Okubo, N.; Saito, T.; Akazawa, T. Human dentin materials for minimally invasive bone regeneration: Animal studies and clinical cases. *J. Oral Biosci.* **2023**, *65*, 13–18. [\[CrossRef\]](#)
- Florencio-Silva, R.; Sasso, G.R.; Sasso-Cerri, E.; Simões, M.J.; Cerri, P.S. Biology of Bone Tissue: Structure, Function, and Factors That Influence Bone Cells. *Biomed. Res. Int.* **2015**, *2015*, 421746. [\[CrossRef\]](#)
- Wang, L.; You, X.; Zhang, L.; Zhang, C.; Zou, W. Mechanical regulation of bone remodeling. *Bone Res.* **2022**, *10*, 16. [\[CrossRef\]](#)
- Buss, D.J.; Kröger, R.; McKee, M.D.; Reznikov, N. Hierarchical organization of bone in three dimensions: A twist of twists. *J. Struct. Biol. X* **2021**, *6*, 100057. [\[CrossRef\]](#)
- Al-Qudsy, L.; Hu, Y.W.; Xu, H.; Yang, P.F. Mineralized Collagen Fibrils: An Essential Component in Determining the Mechanical Behavior of Cortical Bone. *ACS Biomater. Sci. Eng.* **2023**, *9*, 2203–2219. [\[CrossRef\]](#)
- Rho, J.Y.; Kuhn-Spearing, L.; Zioupos, P. Mechanical properties and the hierarchical structure of bone. *Med. Eng. Phys.* **1998**, *20*, 92–102. [\[CrossRef\]](#)
- Kono, T.; Sakae, T.; Nakada, H.; Kaneda, T.; Hiroyuki, O. Confusion between Carbonate Apatite and Biological Apatite (Carbonated Hydroxyapatite) in Bone and Teeth. *Minerals* **2022**, *12*, 170. [\[CrossRef\]](#)

21. Tavoni, M.; Dapporto, M.; Tampieri, A.; Sprio, S. Bioactive Calcium Phosphate-Based Composites for Bone Regeneration. *J. Compos. Sci.* **2021**, *5*, 227. [\[CrossRef\]](#)
22. Reznikov, N.; Shahar, R.; Weiner, S. Three-dimensional structure of human lamellar bone: The presence of two different materials and new insights into the hierarchical organization. *Bone* **2014**, *59*, 93–104. [\[CrossRef\]](#)
23. Ma, Q.; Miri, Z.; Haugen, H.J.; Moghanian, A.; Loca, D. Significance of mechanical loading in bone fracture healing, bone regeneration, and vascularization. *J. Tissue Eng.* **2023**, *14*, 20417314231172573. [\[CrossRef\]](#)
24. Bigham-Sadeh, A.; Oryan, A. Basic concepts regarding fracture healing and the current options and future directions in managing bone fractures. *Int. Wound J.* **2015**, *12*, 238–247. [\[CrossRef\]](#)
25. Huiskes, R.; Ruimerman, R.; van Lenthe, G.H.; Janssen, J.D. Effects of mechanical forces on maintenance and adaptation of form in trabecular bone. *Nature* **2000**, *405*, 704–706. [\[CrossRef\]](#)
26. Lo Sicco, C.; Tasso, R. Harnessing Endogenous Cellular Mechanisms for Bone Repair. *Front. Bioeng. Biotechnol.* **2017**, *5*, 52. [\[CrossRef\]](#)
27. Lopes, D.; Martins-Cruz, C.; Oliveira, M.B.; Mano, J.F. Bone physiology as inspiration for tissue regenerative therapies. *Biomaterials* **2018**, *185*, 240–275. [\[CrossRef\]](#)
28. Papachristou, D.J.; Georgopoulos, S.; Giannoudis, P.V.; Panagiotopoulos, E. Insights into the Cellular and Molecular Mechanisms That Govern the Fracture-Healing Process: A Narrative Review. *J. Clin. Med.* **2021**, *10*, 3554. [\[CrossRef\]](#)
29. Tourolle Né Betts, D.C.; Wehrle, E.; Paul, G.R.; Kuhn, G.A.; Christen, P.; Hofmann, S.; Müller, R. The association between mineralised tissue formation and the mechanical local in vivo environment: Time-lapsed quantification of a mouse defect healing model. *Sci. Rep.* **2020**, *10*, 1100. [\[CrossRef\]](#)
30. Wähnert, D.; Miersbach, M.; Colcuc, C.; Brianza, S.; Vordemvenne, T.; Plecko, M.; Schwarz, A. Promoting bone callus formation by taking advantage of the time-dependent fracture gap strain modulation. *Front. Surg.* **2024**, *11*, 1376441. [\[CrossRef\]](#)
31. Georgeanu, V.A.; Gingu, O.; Antoniac, I.V.; Manolea, H.O. Current Options and Future Perspectives on Bone Graft and Biomaterials Substitutes for Bone Repair, from Clinical Needs to Advanced Biomaterials Research. *Appl. Sci.* **2023**, *13*, 8471. [\[CrossRef\]](#)
32. Yamada, M.; Egusa, H. Current bone substitutes for implant dentistry. *J. Prosthodont. Res.* **2018**, *62*, 152–161. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
33. Baldwin, P.; Li, D.J.; Auston, D.A.; Mir, H.S.; Yoon, R.S.; Koval, K.J. Autograft, Allograft, and Bone Graft Substitutes: Clinical Evidence and Indications for Use in the Setting of Orthopaedic Trauma Surgery. *J. Orthop. Trauma* **2019**, *33*, 203–213. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
34. Figueiredo, M.; Henriques, J.; Martins, G.; Guerra, F.; Judas, F.; Figueiredo, H. Physicochemical characterization of biomaterials commonly used in dentistry as bone substitutes—Comparison with human bone. *J. Biomed. Mater. Res. B Appl. Biomater.* **2010**, *92*, 409–419. [\[CrossRef\]](#)
35. Pabst, A.; Becker, P.; Götz, W.; Heimes, D.; Thiem, D.G.E.; Blatt, S.; Kämmerer, P.W. A comparative analysis of particulate bovine bone substitutes for oral regeneration: A narrative review. *Int. J. Implant Dent.* **2024**, *10*, 26. [\[CrossRef\]](#)
36. Galindo-Moreno, P.; Hernández-Cortés, P.; Mesa, F.; Carranza, N.; Juodzbals, G.; Aguilar, M.; O’Valle, F. Slow resorption of anorganic bovine bone by osteoclasts in maxillary sinus augmentation. *Clin. Implant Dent. Relat. Res.* **2013**, *15*, 858–866. [\[CrossRef\]](#)
37. Galindo-Moreno, P.; Abril-García, D.; Carrillo-Galvez, A.B.; Zurita, F.; Martín-Morales, N.; O’Valle, F.; Padial-Molina, M. Maxillary sinus floor augmentation comparing bovine versus porcine bone xenografts mixed with autogenous bone graft. A split-mouth randomized controlled trial. *Clin. Oral Implants Res.* **2022**, *33*, 524–536. [\[CrossRef\]](#)
38. Tadic, D.; Epple, M. A thorough physicochemical characterisation of 14 calcium phosphate-based bone substitution materials in comparison to natural bone. *Biomaterials* **2004**, *25*, 987–994. [\[CrossRef\]](#)
39. Trzaskowska, M.; Vivcharenko, V.; Przekora, A. The Impact of Hydroxyapatite Sintering Temperature on Its Microstructural, Mechanical, and Biological Properties. *Int. J. Mol. Sci.* **2023**, *24*, 5083. [\[CrossRef\]](#)
40. Carmagnola, D.; Adriaens, P.; Berglundh, T. Healing of human extraction sockets filled with Bio-Oss. *Clin. Oral Implants Res.* **2003**, *14*, 137–143. [\[CrossRef\]](#)
41. Marconcini, S.; Giammarinaro, E.; Derchi, G.; Alfonsi, F.; Covani, U.; Barone, A. Clinical outcomes of implants placed in ridge-preserved versus nonpreserved sites: A 4-year randomized clinical trial. *Clin. Implant Dent. Relat. Res.* **2018**, *20*, 906–914. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
42. Romasco, T.; Tumedei, M.; Inchingolo, F.; Pignatelli, P.; Montesani, L.; Iezzi, G.; Petrini, M.; Piattelli, A.; Di Pietro, N. A Narrative Review on the Effectiveness of Bone Regeneration Procedures with OsteoBiol® Collagenated Porcine Grafts: The Translational Research Experience over 20 Years. *J. Funct. Biomater.* **2022**, *13*, 121. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
43. Bracey, D.N.; Cignetti, N.E.; Jinnah, A.H.; Stone, A.V.; Gyr, B.M.; Whitlock, P.W.; Scott, A.T. Bone xenotransplantation: A review of the history, orthopedic clinical literature, and a single-center case series. *Xenotransplantation* **2020**, *27*, e12600. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
44. Siqueira, E.B.; Kranzler, L.I. Cervical Interbody fusion using calf bone. *Surg. Neurol.* **1982**, *18*, 37–39. [\[CrossRef\]](#)
45. Nowzari, H.; Teoh, C.; Rodriguez, A.E. The migration of the bovine-derived xenograft particles: A case series. *J. Indian Soc. Periodontol.* **2022**, *26*, 178–185. [\[CrossRef\]](#)
46. Consolaro, A.; Ribiero, P.D.; Cardoso, M.A.; Miranda, D.A.O.; Salfatis, M. Decoronation followed by dental implants placement: Fundamentals, applications and explanations. *Dent. Press J. Orthod.* **2018**, *23*, 24–36. [\[CrossRef\]](#)
47. Mancini, G.; Francini, E.; Vichi, M.; Tollaro, I.; Romagnoli, P. Primary tooth ankylosis: Report of case with histological analysis. *ASDC J. Dent. Child.* **1995**, *62*, 215–219. [\[PubMed\]](#)
48. Abbott, P.V.; Lin, S. Tooth resorption—Part 2: A clinical classification. *Dent. Traumatol.* **2022**, *38*, 267–285. [\[CrossRef\]](#)
49. Andersson, L.; Ramzi, A.; Joseph, B. Studies on dentin grafts to bone defects in rabbit tibia and mandible; development of an experimental model. *Dent. Traumatol.* **2009**, *25*, 78–83. [\[CrossRef\]](#)
50. Andersson, L. Dentin xenografts to experimental bone defects in rabbit tibia are ankylosed and undergo osseous replacement. *Dent. Traumatol.* **2010**, *26*, 398–402. [\[CrossRef\]](#)
51. Balooch, M.; Habelitz, S.; Kinney, J.H.; Marshall, S.J.; Marshall, G.W. Mechanical properties of mineralized collagen fibrils as influenced by demineralization. *J. Struct. Biol.* **2008**, *162*, 404–410. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
52. Suchanek, W.; Yoshimura, M. Processing and properties of hydroxyapatite-based biomaterials for use as hard tissue replacement implants. *J. Mater. Res.* **1998**, *13*, 94–117. [\[CrossRef\]](#)
53. Orlovskii, V.P.; Komlev, V.S.; Barinov, S.M. Hydroxyapatite and Hydroxyapatite-Based Ceramics. *Inorg. Mater.* **2002**, *38*, 973–984. [\[CrossRef\]](#)

54. Tanaka, M.; Naito, T.; Yokota, M.; Kohno, M. Finite element analysis of the possible mechanism of cervical lesion formation by occlusal force. *J. Oral Rehabil.* **2003**, *30*, 60–67. [\[CrossRef\]](#)
55. Imbeni, V.; Kruzic, J.J.; Marshall, G.W.; Marshall, S.J.; Ritchie, R.O. The dentin-enamel junction and the fracture of human teeth. *Nat. Mater.* **2005**, *4*, 229–232. [\[CrossRef\]](#)
56. Gerhardt, L.C.; Boccaccini, A.R. Bioactive Glass and Glass-Ceramic Scaffolds for Bone Tissue Engineering. *Materials* **2010**, *3*, 3867–3910. [\[CrossRef\]](#)
57. Sano, H.; Takatsu, T.; Ciucchi, B.; Russell, C.M.; Pashley, D.H. Tensile properties of resin-infiltrated demineralized human dentin. *J. Dent. Res.* **1995**, *74*, 1093–1102. [\[CrossRef\]](#)
58. Ryou, H.; Turco, G.; Breschi, L.; Tay, F.R.; Pashley, D.H.; Arola, D. On the stiffness of demineralized dentin matrices. *Dent. Mater.* **2016**, *32*, 161–170. [\[CrossRef\]](#)
59. Enoki, S.; Sato, M.; Tanaka, K.; Katayama, T. Mechanical properties of a single cancellous bone trabeculae taken from bovine femur. *Int. J. Mod. Phys. Conf. Ser.* **2012**, *06*, 349–354. [\[CrossRef\]](#)
60. Patil, C.R.; Uppin, V. Effect of endodontic irrigating solutions on the microhardness and roughness of root canal dentin: An in vitro study. *Indian J. Dent. Res.* **2011**, *22*, 22–27. [\[CrossRef\]](#)
61. Kim, K.W. Bone Induction by Demineralized Dentin Matrix in Nude Mouse Muscles. *Maxillofac. Plast. Reconstr. Surg.* **2014**, *36*, 50–56. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
62. Yeomans, J.D.; Urist, M.R. Bone induction by decalcified dentine implanted into oral, osseous and muscle tissues. *Arch. Oral Biol.* **1967**, *12*, 999–1008. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
63. Smith, A.J.; Scheven, B.A.; Takahashi, Y.; Ferracane, J.L.; Shelton, R.M.; Cooper, P.R. Dentine as a bioactive extracellular matrix. *Arch. Oral Biol.* **2012**, *57*, 109–121. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
64. Urist, M.R.; Strates, B.S. Bone morphogenetic protein. *J. Dent. Res.* **1971**, *50*, 1392–1406. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
65. Conover, M.A.; Urist, M.R. Transmembrane bone morphogenesis by implants of dentin matrix. *J. Dent. Res.* **1979**, *58*, 1911. [\[CrossRef\]](#)
66. Wang, E.A.; Rosen, V.; Cordes, P.; Hewick, R.M.; Kriz, M.J.; Luxenberg, D.P.; Sibley, B.S.; Wozney, J.M. Purification and characterization of other distinct bone-inducing factors. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1988**, *85*, 9484–9488. [\[CrossRef\]](#)
67. MacDougall, M.J.; Javed, A. Dentin and Bone: Similar Collagenous Mineralized Tissues. In *Bone and Development. Topics in Bone Biology*; Bronner, F., Farach-Carson, M., Roach, H., Eds.; Springer: London, UK, 2010; Volume 6, pp. 183–200. [\[CrossRef\]](#)
68. Carvalho, M.S.; Cabral, J.M.S.; da Silva, C.L.; Vashishth, D. Bone Matrix Non-Collagenous Proteins in Tissue Engineering: Creating New Bone by Mimicking the Extracellular Matrix. *Polymers* **2021**, *13*, 1095. [\[CrossRef\]](#)
69. Goldberg, M.; Kulkarni, A.B.; Young, M.; Boskey, A. Dentin: Structure, composition and mineralization. *Front. Biosci.* **2011**, *3*, 711–735. [\[CrossRef\]](#)
70. Yu, Y.; Wang, L.; Yu, J.; Lei, G.; Yan, M.; Smith, G.; Cooper, P.R.; Tang, C.; Zhang, G.; Smith, A.J. Dentin matrix proteins (DMPs) enhance differentiation of BMMSCs via ERK and P38 MAPK pathways. *Cell Tissue Res.* **2014**, *356*, 171–182. [\[CrossRef\]](#)
71. Avery, S.J.; Sadaghiani, L.; Sloan, A.J.; Waddington, R.J. Analysing the bioactive makeup of demineralised dentine matrix on bone marrow mesenchymal stem cells for enhanced bone repair. *Eur. Cells Mater.* **2017**, *34*, 1–14. [\[CrossRef\]](#)
72. Gao, X.; Qin, W.; Wang, P.; Wang, L.; Weir, M.D.; Reynolds, M.A.; Zhao, L.; Lin, Z.; Xu, H.H.K. Nano-Structured Demineralized Human Dentin Matrix to Enhance Bone and Dental Repair and Regeneration. *Appl. Sci.* **2019**, *9*, 1013. [\[CrossRef\]](#)
73. Brunello, G.; Zanotti, F.; Scortecchi, G.; Sapozhnikov, L.; Sivoilella, S.; Zavan, B. Dentin Particulate for Bone Regeneration: An In Vitro Study. *Int. J. Mol. Sci.* **2022**, *23*, 9283. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
74. Bessho, K.; Tanaka, N.; Matsumoto, J.; Tagawa, T.; Murata, M. Human dentin-matrix-derived bone morphogenetic protein. *J. Dent. Res.* **1991**, *70*, 171–175. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
75. Um, I.W.; Ku, J.K.; Lee, B.K.; Yun, P.Y.; Lee, J.K.; Nam, J.H. Postulated release profile of recombinant human bone morphogenetic protein-2 (rhBMP-2) from demineralized dentin matrix. *J. Korean Assoc. Oral Maxillofac. Surg.* **2019**, *45*, 123–128. [\[CrossRef\]](#)
76. Baker, S.M.; Sugars, R.V.; Wendel, M.; Smith, A.J.; Waddington, R.J.; Cooper, P.R.; Sloan, A.J. TGF-beta/extracellular matrix interactions in dentin matrix: A role in regulating sequestration and protection of bioactivity. *Calcif. Tissue Int.* **2009**, *85*, 66–74. [\[CrossRef\]](#)
77. Sadaghiani, L.; Alshumrani, A.M.; Gleeson, H.B.; Ayre, W.N.; Sloan, A.J. Growth factor release and dental pulp stem cell attachment following dentine conditioning: An in vitro study. *Int. Endod. J.* **2022**, *55*, 858–869. [\[CrossRef\]](#)
78. Quijano-Guauque, S.; Bernal-Cepeda, L.J.; Delgado, F.G.; Castellanos, J.E.; García-Guerrero, C. Effect of chitosan irrigant solutions on the release of bioactive proteins from root dentin. *Clin. Oral Investig.* **2023**, *27*, 691–703. [\[CrossRef\]](#)
79. Roberts-Clark, D.J.; Smith, A.J. Angiogenic growth factors in human dentine matrix. *Arch. Oral Biol.* **2000**, *45*, 1013–1016. [\[CrossRef\]](#)
80. Zhang, R.; Cooper, P.R.; Smith, G.; Nör, J.E.; Smith, A.J. Angiogenic activity of dentin matrix components. *J. Endod.* **2011**, *37*, 26–30. [\[CrossRef\]](#)
81. Wang, S.; Mao, S.; Huang, G.; Jia, P.; Dong, Y.; Zheng, J. Alkali-extracted proteins from the tooth dentin matrix as a mixture of bioactive molecules for cartilage repair and regeneration. *Regen. Ther.* **2024**, *26*, 407–414. [\[CrossRef\]](#)
82. Bi, F.; Zhang, Z.; Guo, W. Treated Dentin Matrix in Tissue Regeneration: Recent Advances. *Pharmaceutics* **2023**, *15*, 91. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
83. Schmidt-Schultz, T.H.; Schultz, M. Intact growth factors are conserved in the extracellular matrix of ancient human bone and teeth: A storehouse for the study of human evolution in health and disease. *Biol. Chem.* **2005**, *386*, 767–776. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
84. Staines, K.A.; MacRae, V.E.; Farquharson, C. The importance of the SIBLING family of proteins on skeletal mineralisation and bone remodelling. *J. Endocrinol.* **2012**, *214*, 241–255. [\[CrossRef\]](#)
85. Butler, W.T.; Mikulski, A.; Urist, M.R.; Bridges, G.; Uyeno, S. Noncollagenous proteins of a rat dentin matrix possessing bone morphogenetic activity. *J. Dent. Res.* **1977**, *56*, 228–232. [\[CrossRef\]](#)
86. Xiong, Y.; Shen, T.; Xie, X. Effects of different methods of demineralized dentin matrix preservation on the proliferation and differentiation of human periodontal ligament stem cells. *J. Dent. Sci.* **2022**, *17*, 1135–1143. [\[CrossRef\]](#)
87. O'Neill, E.; Awale, G.; Daneshmandi, L.; Umerah, O.; Lo, K.W. The roles of ions on bone regeneration. *Drug Discov. Today* **2018**, *23*, 879–890. [\[CrossRef\]](#)
88. Lei, G.; Wang, Y.; Yu, Y.; Li, Z.; Lu, J.; Ge, X.; Li, N.; Manduca, A.G.C.; Yu, J. Dentin-Derived Inorganic Minerals Promote the Osteogenesis of Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stem Cells: Potential Applications for Bone Regeneration. *Stem Cells Int.* **2020**, *2020*, 8889731. [\[CrossRef\]](#)

89. Wen, B.; Dai, Y.; Han, X.; Huo, F.; Xie, L.; Yu, M.; Wang, Y.; An, N.; Li, Z.; Guo, W. Biomimetic mineralized hydrogel promotes the repair and regeneration of dentin/bone hard tissue. *npj Regen. Med.* **2023**, *8*, 11. [\[CrossRef\]](#)
90. Agrawal, P.; Nikhade, P.; Chandak, M.; Ikhar, A.; Bhonde, R. Dentin Matrix Metalloproteinases: A Futuristic Approach Toward Dentin Repair and Regeneration. *Cureus* **2022**, *14*, e27946. [\[CrossRef\]](#)
91. Guirado, E.; George, A. Dentine matrix metalloproteinases as potential mediators of dentine regeneration. *Eur. Cells Mater.* **2021**, *42*, 392–400. [\[CrossRef\]](#)
92. Okamoto, M.; Takahashi, Y.; Komichi, S.; Cooper, P.R.; Hayashi, M. Dentinogenic effects of extracted dentin matrix components digested with matrix metalloproteinases. *Sci. Rep.* **2018**, *8*, 10690. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
93. Kurzepa, J.; Baran, M.; Wałtroba, S.; Barud, M.; Babula, D. Collagenases and gelatinases in bone healing. The focus on mandibular fractures. *Curr. Issues Pharm. Med. Sci.* **2014**, *27*, 121–126. [\[CrossRef\]](#)
94. Tjäderhane, L.; Nascimento, F.D.; Breschi, L.; Mazzoni, A.; Tersariol, I.L.; Geraldini, S.; Tezvergil-Mutluay, A.; Carrilho, M.R.; Carvalho, R.M.; Tay, F.R.; et al. Optimizing dentin bond durability: Control of collagen degradation by matrix metalloproteinases and cysteine cathepsins. *Dent. Mater.* **2013**, *29*, 116–135. [\[CrossRef\]](#)
95. Sulkala, M.; Tervahartiala, T.; Sorsa, T.; Larmas, M.; Salo, T.; Tjäderhane, L. Matrix metalloproteinase-8 (MMP-8) is the major collagenase in human dentin. *Arch. Oral Biol.* **2007**, *52*, 121–127. [\[CrossRef\]](#)
96. Hedenbjörk-Lager, A.; Hamberg, K.; Pääkkönen, V.; Tjäderhane, L.; Ericson, D. Collagen degradation and preservation of MMP-8 activity in human dentine matrix after demineralization. *Arch. Oral Biol.* **2016**, *68*, 66–72. [\[CrossRef\]](#)
97. Kim, Y.; Um, I.; Murata, M. Tooth Bank System for Bone Regeneration—Safety Report. *J. Hard Tissue Biol.* **2014**, *23*, 371–376. [\[CrossRef\]](#)
98. Um, I.-W.; Ku, J.K.; Kim, Y.; Yun, P.-Y.; Chang, N.-H.; Kim, Y.-K.; Choi, Y. Allogeneic Demineralized Dentin Matrix Graft for Guided Bone Regeneration in Dental Implants. *Appl. Sci.* **2020**, *10*, 4661. [\[CrossRef\]](#)
99. Mahardawi, B.; Jiaranuchart, S.; Dhaneuan, K.; Arunjarosuk, S.; Mattheos, N.; Pimkhakham, A. The clinical efficacy of the allogenic demineralized dentin matrix graft for implant placement: A systematic review. *Oral Maxillofac. Surg.* **2024**, *28*, 585–593. [\[CrossRef\]](#)
100. Cervera-Maillou, J.M.; Morales-Schwarz, D.; Morales-Melendez, H.; Mahesh, L.; Calvo-Guirado, J.L. Autologous Tooth Dentin Graft: A Retrospective Study in Humans. *Medicina* **2021**, *58*, 56. [\[CrossRef\]](#)
101. Inchingolo, A.M.; Patano, A.; Di Pede, C.; Inchingolo, A.D.; Palmieri, G.; de Ruvo, E.; Campanelli, M.; Buongiorno, S.; Carpentiere, V.; Piras, F.; et al. Autologous Tooth Graft: Innovative Biomaterial for Bone Regeneration. Tooth Transformer® and the Role of Microbiota in Regenerative Dentistry. A Systematic Review. *J. Funct. Biomater.* **2023**, *14*, 132. [\[CrossRef\]](#)
102. Farhan, Y.A.A.; Abdelsamea, S.E.; Elgamily, M.; Awad, S. Impact of Different Preparations of Tooth Graft vs Xenogeneic Bone Graft on Bone Healing: An Experimental Study. *J. Contemp. Dent. Pract.* **2022**, *23*, 1163–1172. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
103. Özkahraman, N.; Balcioglu, N.B.; Soluk Tekkesin, M.; Altundag, Y.; Yalçın, S. Evaluation of the Efficacy of Mineralized Dentin Graft in the Treatment of Intraosseous Defects: An Experimental In Vivo Study. *Medicina* **2022**, *58*, 103. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
104. Ramanauskaitė, A.; Sahin, D.; Sader, R.; Becker, J.; Schwarz, F. Efficacy of autogenous teeth for the reconstruction of alveolar ridge deficiencies: A systematic review. *Clin. Oral Investig.* **2019**, *23*, 4263–4287. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
105. Zhang, S.; Li, X.; Qi, Y.; Ma, X.; Qiao, S.; Cai, H.; Zhao, B.C.; Jiang, H.B.; Lee, E.S. Comparison of Autogenous Tooth Materials and Other Bone Grafts. *Tissue Eng. Regen. Med.* **2021**, *18*, 327–341. [\[CrossRef\]](#)
106. Li, Y.; Zhou, W.; Li, P.; Luo, Q.; Li, A.; Zhang, X. Comparison of the osteogenic effectiveness of an autogenous demineralised dentin matrix and Bio-Oss® in bone augmentation: A systematic review and meta-analysis. *Br. J. Oral Maxillofac. Surg.* **2022**, *60*, 868–876. [\[CrossRef\]](#)
107. Mahardawi, B.; Jiaranuchart, S.; Tompkins, K.A.; Pimkhakham, A. Efficacy of the autogenous dentin graft for implant placement: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* **2023**, *52*, 604–612. [\[CrossRef\]](#)
108. Sánchez-Labrador, L.; Bazal-Bonelli, S.; Pérez-González, F.; Sáez-Alcaide, L.M.; Cortés-Bretón Brinkmann, J.; Martínez-González, J.M. Autogenous particulated dentin for alveolar ridge preservation. A systematic review. *Ann. Anat.* **2023**, *246*, 152024. [\[CrossRef\]](#)
109. Madi, M.; Almindil, I.; Alrassasi, M.; Alramadan, D.; Zakaria, O.; Alaghl, A.S. Cone-Beam Computed Tomography and Histological Findings for Socket Preservation Techniques Using Different Grafting Materials: A Systematic Review. *J. Funct. Biomater.* **2023**, *14*, 282. [\[CrossRef\]](#)
110. Mahardawi, B.; Kyaw, T.T.; Mattheos, N.; Pimkhakham, A. The clinical efficacy of autogenous dentin blocks prepared chairside for alveolar ridge augmentation: A systematic review and meta-analysis. *Clin. Oral Implants Res.* **2023**, *34*, 1025–1037. [\[CrossRef\]](#)
111. Feng, Y.; Zhao, R.; Li, J.; Yuan, Z.; Xu, X.; Gong, J. Efficacy of autogenous particulated dentin graft for alveolar ridge preservation: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine* **2023**, *102*, e36391. [\[CrossRef\]](#)
112. Hashemi, S.; Tabatabaei, S.; Fathi, A.; Asadinejad, S.M.; Atash, R. Tooth Graft: An Umbrella Overview. *Eur. J. Dent.* **2024**, *18*, 41–54. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
113. Khurshid, Z.; Ratnayake, J.; Dias, G.; Cooper, P.R. Demineralized dentin matrix for bone regeneration in dentistry: A critical update. *Saudi Dent. J.* **2024**, *36*, 443–450. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
114. Mahendra, D.A.; Bilbalqish, K.; Nugraha, A.P.; Cahyanto, A.; Sengupta, K.; Hanna, K.; Meizarini, A.; Hariyani, N. Dentin-derived alveolar bone graft for alveolar augmentation: A systematic review. *J. Oral Biol. Craniofac. Res.* **2024**, *14*, 395–406. [\[CrossRef\]](#)
115. Sun, H.; Yin, X.; Yang, C.; Kuang, H.; Luo, W. Advances in autogenous dentin matrix graft as a promising biomaterial for guided bone regeneration in maxillofacial region: A review. *Medicine* **2024**, *103*, e39422. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
116. Olchoway, A.; Olchoway, C.; Zawisłak, I.; Matys, J.; Dobrzyński, M. Revolutionizing Bone Regeneration with Grinder-Based Dentin Biomaterial: A Systematic Review. *Int. J. Mol. Sci.* **2024**, *25*, 9583. [\[CrossRef\]](#)
117. Wysłouch, E.; Sipika, A.; Grabowska-Jasik, N.; Tyrakowski, M.; Kaczmarzyk, T.; Szuta, M. Use of autologous dentin matrix in bone defects augmentation—A literature review. *Folia Medica Cracoviensia* **2024**, *64*, 87–91. [\[CrossRef\]](#)
118. Sánchez-Labrador, L.; Martín-Ares, M.; Ortega-Aranegui, R.; López-Quiles, J.; Martínez-González, J.M. Autogenous Dentin Graft in Bone Defects After Lower Third Molar Extraction: A Split-Mouth Clinical Trial. *Materials* **2020**, *13*, 3090. [\[CrossRef\]](#)
119. Kuperslag, A.; Keršyte, G.; Kurtzman, G.M.; Horowitz, R.A. Autogenous Dentin Grafting of Osseous Defects Distal to Mandibular Second Molars After Extraction of Impacted Third Molars. *Compend. Contin. Educ. Dent.* **2020**, *41*, 76–82; quiz 83.
120. Mazzucchi, G.; Lollobrigida, M.; Lamazza, L.; Serafini, G.; Di Nardo, D.; Testarelli, L.; De Biase, A. Autologous Dentin Graft After Impacted Mandibular Third Molar Extraction to Prevent Periodontal Pocket Formation—A Split-Mouth Pilot Study. *Materials* **2022**, *15*, 1431. [\[CrossRef\]](#)

121. Hussain, A.A.; Al-Qusi, A.F.; Abdulkareem, A.A. Efficacy of Autogenous Dentin Biomaterial on Alveolar Ridge Preservation: A Randomized Controlled Clinical Trial. *Biomed. Res. Int.* **2023**, *2023*, 7932432. [\[CrossRef\]](#)
122. Xu, X.; Peng, D.; Zhou, B.; Lin, K.; Wang, S.; Zhao, W.; Zheng, M.; Yang, J.; Guo, J. Demineralized dentin matrix promotes gingival healing in alveolar ridge preservation of premolars extracted for orthodontic reason: A split-mouth study. *Front. Endocrinol.* **2023**, *14*, 1281649. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
123. López Sacristán, H.; Del Canto Pingarrón, M.; Alobera Gracia, M.A.; de Elio Oliveros, J.; Díaz Pedrero, R.; Seco-Calvo, J. Use of autologous tooth-derived material as a graft in the post-extraction socket. Split-mouth study with radiological and histological analysis. *BMC Oral Health* **2024**, *24*, 832. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
124. Gowda, T.M.; Jayashri, M.; Venkatesh, U.G.; Shah, R.; Kumar, A.B.T.; Deepthi, M.; Priya, S. Autologous tooth bone graft block compared with advanced platelet-rich fibrin in alveolar ridge preservation: A clinico-radiographic study. *J. Indian Soc. Periodontol.* **2023**, *27*, 619–625. [\[CrossRef\]](#)
125. Korsch, M.; Peichl, M. Retrospective Study: Lateral Ridge Augmentation Using Autogenous Dentin: Tooth-Shell Technique vs. Bone-Shell Technique. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **2021**, *18*, 3174. [\[CrossRef\]](#)
126. Elraee, L.; Abdel Gaber, H.K.; Elsayed, H.H.; Adel-Khattab, D. Autogenous dentin block versus bone block for horizontal alveolar ridge augmentation and staged implant placement: A randomized controlled clinical trial including histologic assessment. *Clin. Oral Implant. Res.* **2022**, *33*, 723–734. [\[CrossRef\]](#)
127. Pohl, S.; Binderman, I.; Božić, D.; Shapira, L.; Venkataraman, N.T. Effectiveness of Autologous Tissue Grafts on Soft Tissue Ingrowth in Patients Following Partial Root Extraction with Socket Shield: A Retrospective Analysis of a Case Series. *Int. J. Oral Maxillofac. Implants* **2021**, *36*, 362–370. [\[CrossRef\]](#)
128. Beldhi, M.; Penmetsa, G.S.; Gottumukkala, S.N.V.S.; Ramesh, K.S.V.; Kumar, P.M.; Manchala, B. Evaluation and comparison of autologous particulate dentin with demineralized freeze dried bone allograft in ridge preservation procedures—A prospective clinical study. *Clin. Oral Investig.* **2024**, *28*, 492. [\[CrossRef\]](#)
129. Oguic, M.; Čandrić, M.; Tomas, M.; Vidaković, B.; Blašković, M.; Jerbić Radetić, A.T.; Zorićić Cvek, S.; Kuiš, D.; Cvijanović Pelozo, O. Osteogenic Potential of Autologous Dentin Graft Compared with Bovine Xenograft Mixed with Autologous Bone in the Esthetic Zone: Radiographic, Histologic and Immunohistochemical Evaluation. *Int. J. Mol. Sci.* **2023**, *24*, 6440. [\[CrossRef\]](#)
130. Santos, A.; Botelho, J.; Machado, V.; Borrecho, G.; Proença, L.; Mendes, J.J.; Mascarenhas, P.; Alcoforado, G. Autogenous Mineralized Dentin versus Xenograft granules in Ridge Preservation for Delayed Implantation in Post-extraction Sites: A Randomized controlled clinical trial with an 18 months follow-up. *Clin. Oral Implants Res.* **2021**, *32*, 905–915. [\[CrossRef\]](#)
131. Khalifah, M.A.; Elgendy, A.M.A.; Elgendy, E. Untreated Mineralized Dentin Grafts (UMDGs) vs Xenografts Around Immediately Placed Dental Implants in the Mandibular Anterior Region: A Randomized Controlled Clinical Trial. *Int. J. Oral Maxillofac. Implants* **2024**, *39*, 381–388. [\[CrossRef\]](#)
132. Ouyang, L.; Li, J.; Dong, Y.; Li, J.; Jin, F.; Luo, Y.; Wang, R.; Wang, S. Comparison of clinical efficacy between autologous partially demineralized dentin matrix and deproteinized bovine bone mineral for bone augmentation in orthodontic patients with alveolar bone deficiency: A randomized controlled clinical trial. *BMC Oral Health* **2024**, *24*, 984. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
133. Minetti, E.; Palermo, A.; Savadori, P.; Barlattani, A., Jr.; Franco, R.; Michele, M.; Gianfreda, F.; Bollero, P. Autologous tooth graft: A histological comparison between dentin mixed with xenograft and dentin alone grafts in socket preservation. *J. Biol. Regul. Homeost. Agents* **2019**, *33* (Suppl. 2), 189–197. [\[PubMed\]](#)
134. Wu, B.Z.; Zhang, J.Y.; Xu, J.Y.; Wang, F.; Yan, Z.Y.; Cui, N.H. Effect of mineralized dentin matrix on the prognosis of bone defect and retained root after coronectomy. *Clin. Oral Investig.* **2024**, *28*, 375. [\[CrossRef\]](#)
135. Artzi, Z.; Netanel, E.; Renert, U. Autogenous Particulate Dentin in Socket Site Preservation Procedures: Histologic and Histomorphometric Observations. *Int. J. Oral Maxillofac. Implants* **2022**, *37*, 373–380. [\[CrossRef\]](#)
136. Andrade, C.; Camino, J.; Nally, M.; Quirynen, M.; Martínez, B.; Pinto, N. Combining autologous particulate dentin, L-PRF, and fibrinogen to create a matrix for predictable ridge preservation: A pilot clinical study. *Clin. Oral Investig.* **2020**, *24*, 1151–1160. [\[CrossRef\]](#)
137. Yüceer-Çetiner, E.; Özkan, N.; Önger, M.E. Effect of Autogenous Dentin Graft on New Bone Formation. *J. Craniofac. Surg.* **2021**, *32*, 1354–1360. [\[CrossRef\]](#)
138. Pohl, S.; Prasad, H.; Kotsakis, G.A. Human Histologic Analysis of Implant Osseointegration in a Healed Site Grafted with Nondemineralized Autologous Tooth-Derived Graft Material. *Int. J. Periodontics Restor. Dent.* **2022**, *42*, e199–e207. [\[CrossRef\]](#)
139. Vares, Y.; Binderman, I.; Galyant, K. Traumatic Mandibular Cyst Defect Grafted with Autologous Dentin and Platelet-Rich Fibrin Composite: A Case Report. *Int. J. Periodontics Restor. Dent.* **2022**, *42*, 253–259. [\[CrossRef\]](#)
140. van Orten, A.; Goetz, W.; Bilhan, H. Tooth-Derived Granules in Combination with Platelet-Rich Fibrin (“Sticky Tooth”) in Socket Preservation: A Histological Evaluation. *Dent. J.* **2022**, *10*, 29. [\[CrossRef\]](#)
141. Khanijou, M.; Zhang, R.; Boonsiriseth, K.; Srisatjaluk, R.L.; Suphangul, S.; Pairuchvej, V.; Wongsirichat, N.; Seriwatanachai, D. Physicochemical and osteogenic properties of chairside processed tooth derived bone substitute and bone graft materials. *Dent. Mater. J.* **2021**, *40*, 173–183. [\[CrossRef\]](#)
142. Prieto, E.M.; Talley, A.D.; Gould, N.R.; Zienkiewicz, K.J.; Drapeau, S.J.; Kalpakci, K.N.; Guelcher, S.A. Effects of particle size and porosity on in vivo remodeling of settable allograft bone/polymer composites. *J. Biomed. Mater. Res. B Appl. Biomater.* **2015**, *103*, 1641–1651. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
143. Koga, T.; Minamizato, T.; Kawai, Y.; Miura, K.-i.; Nakatani, Y.; Sumita, Y.; Asahina, I. Bone Regeneration Using Dentin Matrix Depends on the Degree of Demineralization and Particle Size. *PLoS ONE* **2016**, *11*, e0147235. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
144. Comuzzi, L.; Tumedei, M.; Piattelli, A.; Tartaglia, G.; Del Fabbro, M. Radiographic Analysis of Graft Dimensional Changes in Transcrestal Maxillary Sinus Augmentation: A Retrospective Study. *Materials* **2022**, *15*, 2964. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
145. Farzad, P.; Lundgren, T.; Al-Asfour, A.; Andersson, L.; Dahlin, C. Integration of Dental Implants in Conjunction with EDTA-Conditioned Dentin Grafts: An Experimental Study. *Dent. J.* **2021**, *9*, 63. [\[CrossRef\]](#)
146. Minetti, E.; Celko, M.; Contessi, M.; Carini, F.; Gambardella, U.; Giacometti, E.; Santillana, J.; Beca Campoy, T.; Schmitz, J.H.; Libertucci, M.; et al. Implants Survival Rate in Regenerated Sites with Innovative Graft Biomaterials: 1 Year Follow-Up. *Materials* **2021**, *14*, 5292. [\[CrossRef\]](#)
147. Minetti, E.; Dipalma, G.; Palermo, A.; Patano, A.; Inchingolo, A.D.; Inchingolo, A.M.; Inchingolo, F. Biomolecular Mechanisms and Case Series Study of Socket Preservation with Tooth Grafts. *J. Clin. Med.* **2023**, *12*, 5611. [\[CrossRef\]](#)

148. Minetti, E.; Palermo, A.; Berardini, M. Comparison of Different Techniques in Post-Extractive Socket Regeneration Using Autologous Tooth Graft: Histological and Clinical Outcomes. *Eur. J. Dent.* **2024**, *18*, 477–484. [\[CrossRef\]](#)
149. Grawish, M.E.; Grawish, L.M.; Grawish, H.M.; Grawish, M.M.; Holiel, A.A.; Sultan, N.; El-Negoly, S.A. Demineralized Dentin Matrix for Dental and Alveolar Bone Tissues Regeneration: An Innovative Scope Review. *Tissue Eng. Regen. Med.* **2022**, *19*, 687–701. [\[CrossRef\]](#)
150. Wu, X.; Peng, W.; Liu, G.; Wang, S.; Duan, B.; Yu, J.; Yang, H.; Huang, C. Extrafibrillarly Demineralized Dentin Matrix for Bone Regeneration. *Adv. Healthc. Mater.* **2023**, *12*, e2202611. [\[CrossRef\]](#)
151. Minetti, E.; Palermo, A.; Savadori, P.; Patano, A.; Inchingolo, A.D.; Rapone, B.; Malcangi, G.; Inchingolo, F.; Dipalma, G.; Tartaglia, F.C.; et al. Socket Preservation Using Dentin Mixed with Xenograft Materials: A Pilot Study. *Materials* **2023**, *16*, 4945. [\[CrossRef\]](#)
152. Umabayashi, M.; Ohba, S.; Kurogi, T.; Noda, S.; Asahina, I. Full Regeneration of Maxillary Alveolar Bone Using Autogenous Partially Demineralized Dentin Matrix and Particulate Cancellous Bone and Marrow for Implant-Supported Full Arch Rehabilitation. *J. Oral Implantol.* **2020**, *46*, 122–127. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
153. Dłucik, R.; Orzechowska-Wylegała, B.; Dłucik, D.; Bogus, K. Histological examination of tooth-derived biomaterials obtained from different devices. *Expert Rev. Med. Devices* **2023**, *20*, 979–988. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
154. Zhang, R.; Ruangawasdi, N.; Pumpaluk, P.; Yuan, Q.; Peng, Y.; Seriwatanachai, D. Bone regeneration property of tooth-derived bone substitute prepared chairside for periodontal bone defects: An experimental study. *BMC Oral Health* **2023**, *14*, 863. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
155. Zhao, T.; Chu, Z.; Ma, J.; Ouyang, L. Immunomodulation Effect of Biomaterials on Bone Formation. *J. Funct. Biomater.* **2022**, *13*, 103. [\[CrossRef\]](#)
156. Kovtun, A.; Messerer, D.A.C.; Scharffetter-Kochanek, K.; Huber-Lang, M.; Ignatius, A. Neutrophils in Tissue Trauma of the Skin, Bone, and Lung: Two Sides of the Same Coin. *J. Immunol. Res.* **2018**, *2018*, 8173983. [\[CrossRef\]](#)
157. Ehner, S.; Relja, B.; Schmidt-Bleek, K.; Fischer, V.; Ignatius, A.; Linnemann, C.; Rinderknecht, H.; Huber-Lang, M.; Kalbitz, M.; Histing, T.; et al. Effects of immune cells on mesenchymal stem cells during fracture healing. *World J. Stem Cells* **2021**, *13*, 1667–1695. [\[CrossRef\]](#)
158. Silva, T.A.; Lara, V.S.; Silva, J.S.; Garlet, G.P.; Butler, W.T.; Cunha, F.Q. Dentin sialoprotein and phosphoprotein induce neutrophil recruitment: A mechanism dependent on IL-1beta, TNF-beta, and CXC chemokines. *Calcif. Tissue Int.* **2004**, *74*, 532–541. [\[CrossRef\]](#)
159. Cai, B.; Lin, D.; Li, Y.; Wang, L.; Xie, J.; Dai, T.; Liu, F.; Tang, M.; Tian, L.; Yuan, Y.; et al. N2-Polarized Neutrophils Guide Bone Mesenchymal Stem Cell Recruitment and Initiate Bone Regeneration: A Missing Piece of the Bone Regeneration Puzzle. *Adv. Sci.* **2021**, *8*, e2100584. [\[CrossRef\]](#)
160. Lu, F.; Verleg, S.M.N.E.; Groven, R.V.M.; Poeze, M.; van Griensven, M.; Blokhuis, T.J. Is there a role for N1-N2 neutrophil phenotypes in bone regeneration? A systematic review. *Bone* **2024**, *181*, 117021. [\[CrossRef\]](#)
161. Nasirzade, J.; Kargarpour, Z.; Panahipour, L.; Gruber, R. Acid Dentin Lysate Modulates Macrophage Polarization and Osteoclastogenesis In Vitro. *Materials* **2021**, *14*, 6920. [\[CrossRef\]](#)
162. Li, H.; Sun, J.; Yang, H.; Han, X.; Luo, X.; Liao, L.; Yang, B.; Zhu, T.; Huo, F.; Guo, W.; et al. Recruited CD68+CD206+ macrophages orchestrate graft immune tolerance to prompt xenogeneic-dentin matrix-based tooth root regeneration. *Bioact. Mater.* **2021**, *6*, 1051–1072. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
163. Nasirzade, J.; Alccayhuaman, K.A.A.; Kargarpour, Z.; Kuchler, U.; Strauss, F.J.; Panahipour, L.; Kamleitner, C.; Heimel, P.; Schwarz, F.; Gruber, R. Acid Dentin Lysate Failed to Modulate Bone Formation in Rat Calvaria Defects. *Biology* **2021**, *10*, 196. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
164. Tanoue, R.; Ohta, K.; Miyazono, Y.; Iwanaga, J.; Koba, A.; Natori, T.; Iwamoto, O.; Nakamura, K.I.; Kusukawa, J. Three-dimensional ultrastructural analysis of the interface between an implanted demineralised dentin matrix and the surrounding newly formed bone. *Sci. Rep.* **2018**, *8*, 2858. [\[CrossRef\]](#)
165. Rumpler, M.; Würger, T.; Roschger, P.; Zwettler, E.; Peterlik, H.; Fratzl, P.; Klaushofer, K. Microcracks and osteoclast resorption activity in vitro. *Calcif. Tissue Int.* **2012**, *90*, 230–238. [\[CrossRef\]](#)
166. Sapoznikov, L.; Haim, D.; Zavan, B.; Scortecchi, G.; Humphrey, M.F. A novel porcine dentin-derived bone graft material provides effective site stability for implant placement after tooth extraction: A randomized controlled clinical trial. *Clin. Oral Investig.* **2023**, *27*, 2899–2911. [\[CrossRef\]](#)
167. Khurshid, Z.; Alfarhan, M.F.A.; Bayan, Y.; Mazher, J.; Adanir, N.; Dias, G.J.; Cooper, P.R.; Ratnayake, J. Development, physicochemical characterization and in-vitro biocompatibility study of dromedary camel dentine derived hydroxyapatite for bone repair. *PeerJ* **2023**, *11*, e15711. [\[CrossRef\]](#)
168. Capella-Monsonis, H.; Zeugolis, D.I. Decellularized xenografts in regenerative medicine: From processing to clinical application. *Xenotransplantation* **2021**, *28*, e12683. [\[CrossRef\]](#)
169. Jiang, S.; Zhuang, Y.; Cai, M.; Wang, X.; Lin, K. Decellularized extracellular matrix: A promising strategy for skin repair and regeneration. *Eng. Regen.* **2023**, *4*, 357–374. [\[CrossRef\]](#)
170. Mlakar, N.; Pavlica, Z.; Petelin, M.; Štrancar, J.; Zrimšek, P.; Pavlic, A. Animal and human dentin microstructure and elemental composition. *Cent. Eur. J. Med.* **2014**, *9*, 468–476. [\[CrossRef\]](#)
171. Ortiz-Ruiz, A.J.; Teruel-Fernández, J.D.; Alcolea-Rubio, L.A.; Hernández-Fernández, A.; Martínez-Beneyto, Y.; Gispert-Guirado, F. Structural differences in enamel and dentin in human, bovine, porcine, and ovine teeth. *Ann. Anat.* **2018**, *218*, 7–17. [\[CrossRef\]](#)
172. Li, H.; Ma, B.; Yang, H.; Qiao, J.; Tian, W.; Yu, R. Xenogeneic dentin matrix as a scaffold for biomineralization and induced odontogenesis. *Biomed. Mater.* **2021**, *16*, 045020. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
173. Zhang, X.; Zhou, S.; Zhan, Y.; Mei, Z.; Qian, A.; Yuan, Y.; Zhang, X.; Fu, T.; Ma, S.; Li, J. Molecular insights into the proteomic composition of porcine treated dentin matrix. *Mater. Today Bio* **2024**, *25*, 100990. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
174. EN ISO 13485:2016; Medical Devices—Quality Management Systems—Requirements for Regulatory Purposes. International Organization for Standardization: Geneva, Switzerland, 2016.
175. EN ISO 9001:2015; Quality Management Systems—Requirements. International Organization for Standardization: Geneva, Switzerland, 2015.
176. EN ISO 22442-1:2020; Medical Devices Utilizing Animal Tissues and Their Derivatives. Part 1: Application of Risk Management. International Organization for Standardization: Geneva, Switzerland, 2020.
177. Li, S.; Wang, J.Z.; Yin, B.; Hu, Z.S.; Zhang, X.J.; Wu, W.; Liu, G.B.; Liu, Y.K.; Fu, L.; Zhang, Y.Z. Atlas of Human Skeleton Hardness Obtained Using the Micro-indentation Technique. *Orthop. Surg.* **2021**, *13*, 1417–1422. [\[CrossRef\]](#)

178. Fuentes, V.; Toledano, M.; Osorio, R.; Carvalho, R.M. Microhardness of superficial and deep sound human dentin. *J. Biomed. Mater. Res. A* **2003**, *66*, 850–853. [[CrossRef](#)]
179. Szostakowski, B.; DeMaio, M. Ideal xenograft or a perfect bone substitute?—A retrospective review and analysis of the historical concept of ivory implants in orthopaedics. *Int. Orthop.* **2020**, *44*, 1003–1009. [[CrossRef](#)]
180. Szostakowski, B.; Jagiello, J.; Skinner, J.A. ArtiFacts: Ivory Hemiarthroplasty: The Forgotten Concept Lives On. *Clin. Orthop. Relat. Res.* **2017**, *475*, 2850–2854. [[CrossRef](#)]

Отказ от ответственности/примечание издателя: заявления, мнения и данные, содержащиеся во всех публикациях, принадлежат исключительно отдельному(-ым) автору(-ам) и соавтору(-ам), а не издательству MDPI и/или редактору(-ам). Издательство MDPI и/или редактор(-ы) не несут ответственности за любой вред людям или имуществу, возникший в результате использования любых идей, методов, инструкций или продуктов, упомянутых в статье.