

# ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПОЛИ-3-ОКСИБУТИРАТА, НАСЫЩЕННОГО СИМВАСТАТИНОМ, В РЕГЕНЕРАЦИИ КОСТНОЙ ТКАНИ ПРИ УДАЛЕНИИ ЗУБОВ (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

DOI: 10.17691/stm2024.16.5.03

УДК 616.314–089.87

Поступила 26.04.2024 г.

© **К.М. Салех**, аспирант кафедры челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии<sup>1</sup>;  
**А.А. Мураев**, д.м.н., профессор кафедры челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии<sup>1</sup>;  
**А.А. Долгалев**, д.м.н., профессор кафедры стоматологии общей практики<sup>2</sup>;  
**А.Б. Дымников**, к.м.н., доцент кафедры челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии<sup>1</sup>;  
**Г.А. Бонарцева**, к.б.н., старший научный сотрудник Института биохимии им. А.Н. Баха<sup>3</sup>;  
**Т.К. Махина**, научный сотрудник Института биохимии имени А.Н. Баха<sup>3</sup>;  
**Д.В. Чеснокова**, младший научный сотрудник кафедры биоинженерии биологического факультета<sup>4</sup>;  
**В.В. Воинова**, к.б.н., старший научный сотрудник кафедры биохимии биологического факультета<sup>4</sup>;  
**А.П. Бонарцев**, д.б.н., доцент кафедры биоинженерии биологического факультета<sup>4</sup>;  
**М.Е. Мокренко**, аспирант кафедры челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии<sup>1</sup>;  
**С.Ю. Иванов**, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, зав. кафедрой челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии<sup>1</sup>; зав. кафедрой челюстно-лицевой хирургии<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы, ул. Миклухо-Маклая, 6, Москва, 117198;

<sup>2</sup>Ставропольский государственный медицинский университет, ул. Мира, 310, Ставрополь, 355017;

<sup>3</sup>Федеральный исследовательский центр «Фундаментальные основы биотехнологии» Российской академии наук, Ленинский проспект, 33, стр. 2, Москва, 119071;

<sup>4</sup>Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Ленинские горы, 1, Москва, 119234;

<sup>5</sup>Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), ул. Трубецкая, 8, стр. 2, Москва, 119991

Физиологическая резорбция костной ткани после удаления зубов приводит к уменьшению доступного для имплантации объема костной ткани и затрудняет установку дентальных имплантатов. Консервация лунки после удаления зуба решает данную проблему, при этом выбор костнопластического материала играет важную роль. Разработка «идеального» костнопластического материала, обладающего остеоиндуктивными свойствами и способствующего репаративной костной регенерации, остается актуальной задачей.

**Цель исследования** — оценить эффективность регенерации костной ткани альвеолярного гребня при имплантации нового остеоиндуктивного костнопластического материала на основе поли-3-оксибутирата, содержащего симвастатин, в лунки удаленных зубов у овец с использованием микро-КТ.

**Материалы и методы.** Объектом исследования явились 24 взрослых овцы, у которых было удалено 48 зубов. 12 лунок были заполнены синтетическим материалом на основе поли-3-оксибутирата с симвастатином; 12 лунок — этим же материалом без симвастатина, 24 лунки служили контролем. Микро-КТ использовали для сравнительного анализа образования костной ткани в группах в сроки 3 и 6 мес.

**Результаты.** Подтвержден положительный эффект высвобождающегося из остеопластического материала на основе поли-3-оксибутирата симвастатина на показатели объема образованной костной ткани и общего объема кости в области дефекта и минеральной плотности кости через 3 и 6 мес после операции.

**Заключение.** Результаты исследования показали, что симвастатин, высвобождающийся из остеопластического материала на основе поли-3-оксибутирата, оказывает выраженное остеоиндуктивное действие, способствуя регенерации костной ткани в лунках после удаления зубов. Более высокие показатели BV/TV и BMD в лунках свидетельствуют о высокой эффективности материала в поддержании процесса регенерации.

**Ключевые слова:** костнопластический материал; поли-3-оксибутират; симвастатин; пористые микросферы; консервация лунки удаленного зуба; репаративный остеогенез; остеоиндукция.

**Для контактов:** Салех Карина Мустафаевна, e-mail: salekh\_km@pfor.ru

**Как цитировать:** Salekh K.M., Muraev A.A., Dolgalev A.A., Dymnikov A.B., Bonartseva G.A., Makhina T.K., Chesnokova D.V., Voinova V.V., Bonartsev A.P., Mokrenko M.E., Ivanov S.Y. Efficacy of poly-3-hydroxybutyrate enriched with simvastatin in bone regeneration after tooth extraction (experimental study). *Sovremennyye tehnologii v medicine* 2024; 16(5): 27, <https://doi.org/10.17691/stm2024.16.5.03>

English

## Efficacy of Poly-3-Hydroxybutyrate Enriched with Simvastatin in Bone Regeneration after Tooth Extraction (Experimental Study)

**K.M. Salekh**, PhD Student, Department of Maxillofacial Surgery and Surgical Dentistry<sup>1</sup>;  
**A.A. Muraev**, MD, DSc, Professor, Department of Maxillofacial Surgery and Surgical Dentistry<sup>1</sup>;  
**A.A. Dolgalev**, MD, DSc, Professor, Department of Dentistry of General Practice<sup>2</sup>;  
**A.B. Dymnikov**, MD, PhD, Associate Professor, Department of Maxillofacial Surgery and Surgical Dentistry<sup>1</sup>;  
**G.A. Bonartseva**, PhD, Senior Researcher, A.N. Bakh Institute of Biochemistry<sup>3</sup>;  
**T.K. Makhina**, Researcher, A.N. Bakh Institute of Biochemistry<sup>3</sup>;  
**D.V. Chesnokova**, Junior Researcher, Department of Bioengineering, Faculty of Biology<sup>4</sup>;  
**V.V. Voinova**, PhD, Senior Researcher, Department of Bioengineering, Faculty of Biology<sup>4</sup>;  
**A.P. Bonartsev**, DSc, Associate Professor, Department of Bioengineering, Faculty of Biology<sup>4</sup>;  
**M.E. Mokrenko**, PhD Student, Department of Maxillofacial Surgery and Surgical Dentistry<sup>1</sup>;  
**S.Y. Ivanov**, MD, DSc, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Maxillofacial Surgery and Surgical Dentistry<sup>1</sup>;  
 Head of the Department of Maxillofacial Surgery<sup>5</sup>

<sup>1</sup>The Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia, 6 Miklukho-Maklaya St., Moscow, 117198, Russia;

<sup>2</sup>Stavropol State Medical University, 310 Mira St., Stavropol, 355017, Russia;

<sup>3</sup>Federal Research Centre "Fundamentals of Biotechnology" of the Russian Academy of Sciences, 33/2 Leninsky Prospekt, Moscow, 119071, Russia;

<sup>4</sup>Lomonosov Moscow State University, 1 Leninskiye Gory, Moscow, 119234, Russia;

<sup>5</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), 8/2 Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

Physiological resorption of bone tissue after tooth extraction leads to a decrease in the volume of bone tissue available for implantation and makes it difficult to install dental implants. Preservation of the well after tooth extraction is the solution to this problem, with the choice of bone plastic material playing an important role. The development of an "ideal" bone plastic material with osteoinductive properties that promotes reparative bone regeneration remains an urgent task.

**The aim of the study** was to evaluate the regeneration of bone tissue of the alveolar ridge during implantation of a new osteoinductive bone plastic material containing simvastatin into the wells of extracted teeth in sheep using microcomputer tomography.

**Materials and Methods.** The study was conducted on 24 adult sheep with a total of 48 teeth removed. 12 wells were filled with material based on poly(3-hydroxybutyrate) (PHB) with simvastatin; 12 wells were filled with PHB-based material without simvastatin, 24 wells were used as a control. Micro-CT was used for comparative analysis of bone tissue formation between the test groups after 3 and 6 months.

**Results.** The results of the study confirm the positive effect of simvastatin released from the PHB-based osteoplastic material on the volume of the formed bone tissue and the total bone volume in the defect area (BV/TV) and bone mineral density (BMD) 3 and 6 months after surgery.

**Conclusion.** The study demonstrated that simvastatin, released from the PHB-based osteoplastic material, has an osteoinductive effect, promoting bone tissue regeneration in the wells left after tooth removal. Higher BV/TV and BMD values in the wells indicate better efficacy of the material in terms of regeneration support.

**Key words:** bone plastic material; poly(3-hydroxybutyrate); simvastatin; porous microspheres; postextraction preservation; reparative osteogenesis; osteoinduction.

### Введение

Операция удаления зуба является одной из наиболее распространенных хирургических манипуляций в стоматологии [1]. Она сопровождается

неизбежной физиологической резорбцией костной ткани, что приводит к уменьшению объема кости в области альвеолярного отростка. Это в свою очередь создает трудности для последующей установки дентальных имплантатов. Данный процесс явля-

ется необратимым, и единственным эффективным решением для предотвращения потери костной массы служит проведение консервации лунки [2, 3]. Консервация направлена на минимизацию процессов атрофии, сохранение объема и формы альвеолярного отростка при подготовке к операции денальной имплантации [4].

Известно, что важную роль в сохранении объема костной ткани играет не только техника консервации лунки, но и использование костного материала с требуемыми свойствами, такими как биосовместимость, остеокондуктивность и остеоиндуктивность [5, 6]. На текущий момент не существует «идеального» костного материала, поэтому разработка костнопластического материала, удовлетворяющего всем основным характеристикам, остается активным направлением костной инженерии [7, 8].

Поли-3-оксибутират (ПОБ) с симвастатином представляет собой инновационный костный материал, обладающий уникальными свойствами, которые делают его перспективным в области хирургической стоматологии и реконструктивной хирургии. Этот материал объединяет в себе ряд свойств, обеспечивающих биосовместимость, остеоиндуктивность и остеокондуктивность. Полимерная основа материала, представленная ПОБ, обеспечивает хорошую биосовместимость, высокие уровни клеточной адгезии, механической прочности и структурной интеграции с окружающей костной тканью [9]. Симвастатин, включенный в состав материала, является ингибитором 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермент А редуктазы, что способствует усилению остеогенеза, ингибированию резорбции костной ткани и наличию противовоспалительного ответа. Такое комбинированное действие полимера и симвастатина способствует эффективной регенерации костной ткани, что служит ключевым моментом при проведении операций по восстановлению альвеолярного отростка [10].

Микрокомпьютерная томография (микро-КТ) представляет собой метод рентгеновской визуализации, позволяющий изучать костную ткань в микроструктурном масштабе с разрешением от 1 до 100 мкм. С момента своего внедрения в клиническую практику микро-КТ стала важным инструментом для анализа морфологии кости. В последние годы микро-КТ широко применяется для оценки изменений плотности и микроархитектоники костей, динамики репаративного остеогенеза и изучения новых костнопластических материалов, в том числе при экспериментах на животных [11, 12].

**Целью данного исследования** явилась оценка эффективности регенерации костной ткани альвеолярного гребня при использовании нового костнопластического материала на основе поли-3-оксибутирата, насыщенного симвастатином, в ходе операции удаления зубов у овец с применением рентгенологических методов.

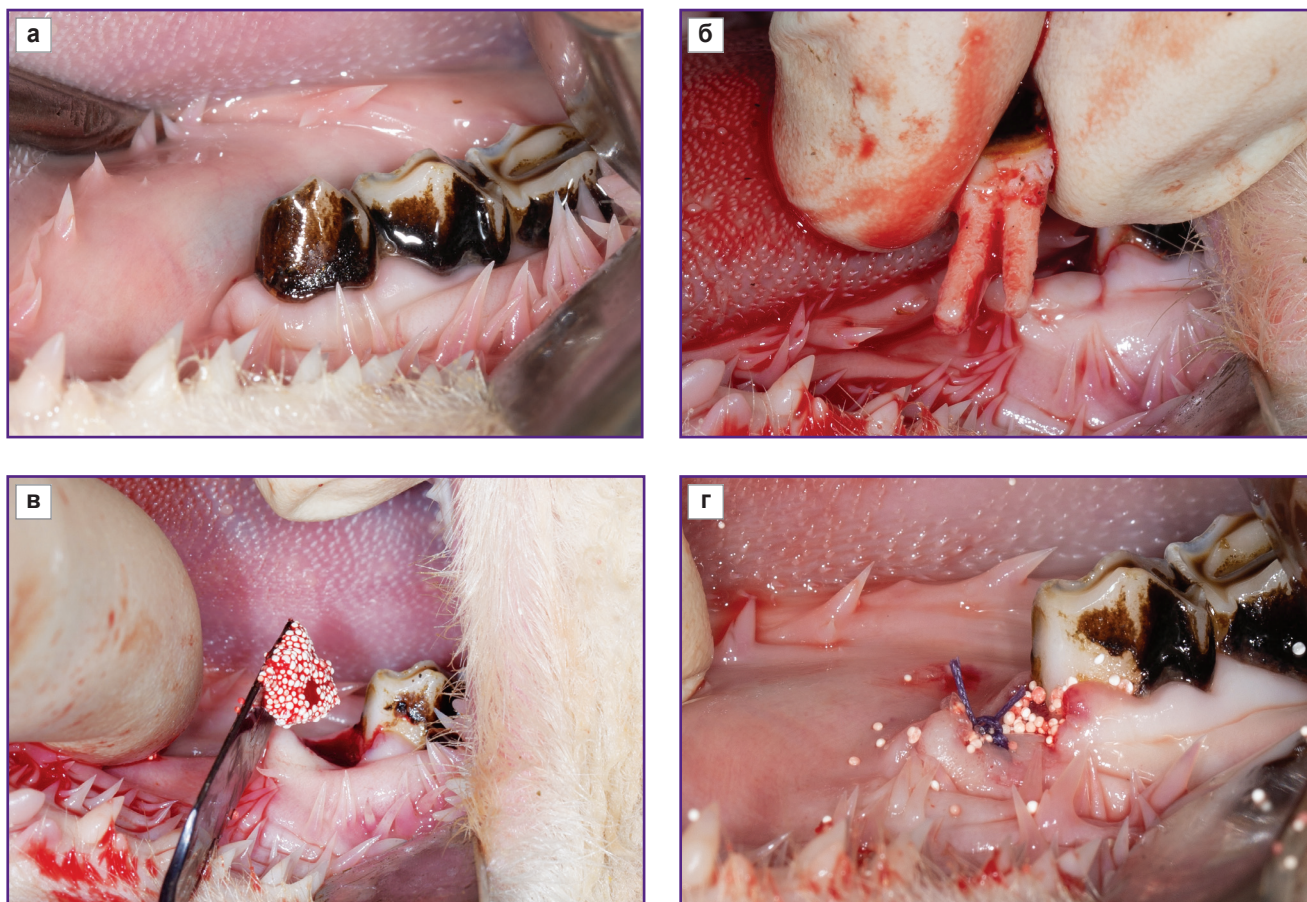
## Материалы и методы

Для проведения исследования *in vivo* выбраны 24 особи крупного рогатого скота — овцы северо-кавказской мясошерстной породы в возрасте 24 мес и массой тела 65–70 кг. Областью эксперимента служила нижняя челюсть овцы с первым премоляром справа и слева. Экспериментальное исследование включало использование принципа «разделенного рта», когда дефекты лунки удаленных зубов слева были экспериментальными и подразделялись на две группы (по 12 животных) в зависимости от имплантируемого материала, а дефекты лунки удаленных зубов справа служили контролем. В общей сложности было удалено 48 зубов. 12 лунок заполняли материалом на основе пористых микросфер из ПОБ (полученных по ранее разработанной методике [13]), насыщенных симвастатином (5%) [14] — 1-я экспериментальная группа; 12 лунок — таким же материалом без симвастатина — 2-я экспериментальная группа; 24 лунки подвергались естественному заживлению без использования костных материалов — контрольная группа. Животные были разделены по срокам вывода из эксперимента — на 3-м и 6-м месяце: из 1-й и 2-й групп выделены по 6 овец, из контрольной — по 12.

Все операционные вмешательства проводили под общей анестезией, с использованием препарата тиопентала натрия внутримышечно. Дозу рассчитывали в соответствии с инструкцией производителя и массой тела животного — 50 мг/кг. За сутки перед операцией животных не кормили, оставляя свободный доступ к воде. Для премедикации применяли следующую комбинацию препаратов: дроперидол 0,25% — 0,2 мл/кг массы тела + реланиум 0,5% — 0,2 мл/кг массы тела + трамал 1 мл внутримышечно. Анестезированных овец помещали в положение лежа на боку с фиксацией нижней челюсти. Проводили антисептическую обработку области удаляемых зубов, выполняли сепарацию круговых связок зубов, затем зубы удаляли. В экспериментальных группах соответствующий материал имплантировали в лунки и ушивали наглухо резорбируемыми швами.

При использовании исследуемого материала до внесения в лунку удаленного зуба его предварительно смешивали с кровью животного, в результате он приобретал пластичную форму, что облегчало введение материала в лунку. Схема операции представлена на рис. 1.

Все эксперименты проведены в соответствии с руководящими принципами и законами о защите и благополучии животных и одобрены локальным этическим комитетом по этике РУДН имени Патриса Лумумбы (протокол №12 заседания Комитета по этике от 17.11.22 г.). В ходе опытов строго соблюдали требования нормативно-технических документов, регулирующих проведение исследований с использованием животных.



**Рис. 1. Этапы удаления зуба с последующей консервацией лунки:**

а — нижняя челюсть овцы, третий сегмент; б — удаление 1-го премоляра; в — внесение костнопластического материала ПОБ с симвастатином, смешанного с кровью животного; г — ушивание лунки резорбируемыми швами

В послеоперационный период животные содержались в вольере на обычном пищевом рационе. Через 3 и 6 мес соответственно их подвергли эвтаназии путем передозировки лекарственного средства для общей анестезии животных (Золетил 100). Для выделения участка кости в пределах исходного операционного дефекта использовали дисковую пилу, полученные образцы фиксировали в 10% забуференном растворе формалина на 72 ч, а затем переносили в 70% изопропиловый спирт, где они хранились при температуре 4°C до момента сканирования.

Микро-КТ исследование всех подготовленных образцов кости проводили с помощью сканера SkyScan 1176 control program, v. 10.0.0.0 (Bruker-microCT, Бельгия) со следующими параметрами: напряжение рентгеновского излучения — 80–90 кВ, ток — 270–300 мкА, фильтры Cu 0,1 мм и Cu+Al, размер пикселя изображения — 17,74 мкм, томографический поворот — 180–360°, шаг поворота — 0,2–0,3°.

Сканированные объекты реконструировались с помощью программы NRecon v. 1.7.4.2 (Bruker-microCT, Бельгия) с использованием следующих основных

параметров: уменьшение кольцевых артефактов — 5–10, жесткость луча — 41, минимальное значение для конвертации CS в изображение — 0,002, максимальное значение для конвертации CS в изображение — 0,037.

Анализ изображений структурно-морфометрических параметров микро-КТ выполняли с помощью программного обеспечения CT-Analyser v. 1.18.4.0 (Bruker-microCT, Бельгия) и CTVox v. 3.3.0r1403 (Bruker-microCT, Бельгия).

Ориентацию в пространстве (x, y, z) и выделение отдельных областей реконструированных материалов осуществляли в программе DataViewer v. 1.5.6.2 (Bruker-microCT, Бельгия).

Определение минеральной плотности кости, визуализацию и анализ данных осуществляли с применением вышеупомянутой программы CT-analyser v. 1.18.4.0.

При исследовании лунки удаленного зуба оценивали форму исходного дефекта, который имел ширину 5 мм, длину 8 мм и толщину, соответствующую расстоянию от нижнего края эмали до конца корня соседнего зуба.

Область дефекта кости оценивали по соотношению объема образованной части костной ткани и общего объема кости в области дефекта (BV/TV, %), а также по минеральной плотности кости (BMD, г/см<sup>3</sup>), которую определяли в различных объемах кости, выделенных на выбранных образцах.

**Статистическая обработка данных.** Очистка данных и описательная статистика выполнены в программе Microsoft Excel. Вычисление критерия Шапиро–Уилка, t-критерия Стьюдента для зависимых выборок, однофакторный дисперсионный анализ, процедура Тьюки проведены при помощи пакетов statsmodels v. 0.13.2, scipy v. 1.9.1, scikit\_posthocs v. 0.7.0, pandas v. 1.5.3, seaborn v. 0.11.2 языка программирования Python v. 3.9.13.

Для каждой исследуемой группы проверяли нормальность распределения данных при помощи критерия Шапиро–Уилка. Выборочное среднее и стандартное отклонение (M±SD) вычисляли для каждой группы и каждого измерения (в Excel-файле). В каждой из групп (1-й, 2-й, контрольной) значения измерений через 3 и 6 мес сравнивали между собой с использованием t-критерия Стьюдента для зависимых выборок (уровень значимости  $\alpha$  был принят за 0,05). Для сравнения средних значений всех групп между собой применяли однофакторный дисперсионный анализ.

Учитывая, что дисперсионный анализ показал статистически значимые изменения как минимум в одной из сравниваемых групп, было проведено

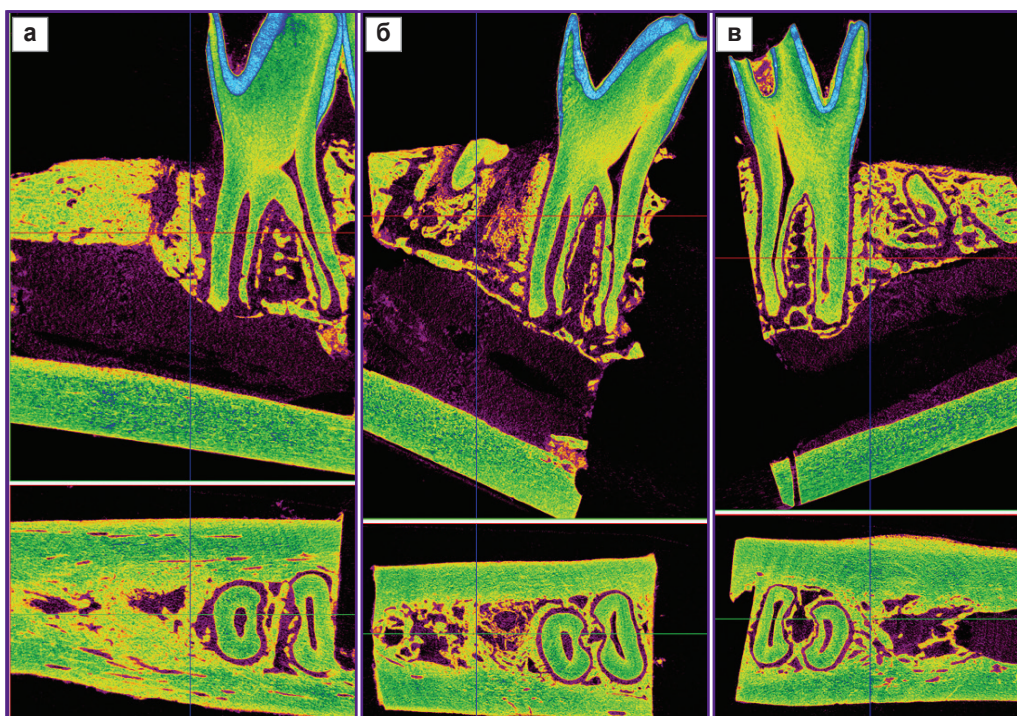
попарное сравнение групп с помощью процедуры Тьюки.

## Результаты и обсуждение

Заживление альвеолярных лунок прошло без осложнений у всех животных. Через 3 мес после забора материала осмотр места имплантации в экспериментальной области (третий сегмент) показал, что альвеолярный отросток имел ровную и гладкую структуру, без видимых признаков потери костного объема. Однако у части контрольных образцов в области лунок наблюдали кратерообразную втянутость.

Изображения отсканированных образцов всех трех групп на сроки 3 и 6 мес представлены на рис. 2 и 3.

Через 3 мес после начала эксперимента в 1-й экспериментальной группе (ПОБ + симвастатин) наблюдалось увеличение всех измеряемых параметров по сравнению со 2-й экспериментальной группой (ПОБ) и контролем. Показатели BV/TV и BMD в группе с применением ПОБ и симвастатина оказались значительно выше, чем в группе, где использовался только ПОБ. Через 6 мес средние значения этих параметров снова изменились, но вновь продемонстрировали значительный рост в 1-й экспериментальной группе и более умеренные изменения — во 2-й и контрольной группах, что свидетельствует о продолжающемся действии симвастатина благодаря его пролонгированному высвобождению



**Рис. 2.** Микро-КТ-изображение лунок удаленных зубов через 3 мес после операции: а — 1-я группа (ПОБ + симвастатин); б — 2-я группа (ПОБ); в — контрольная группа

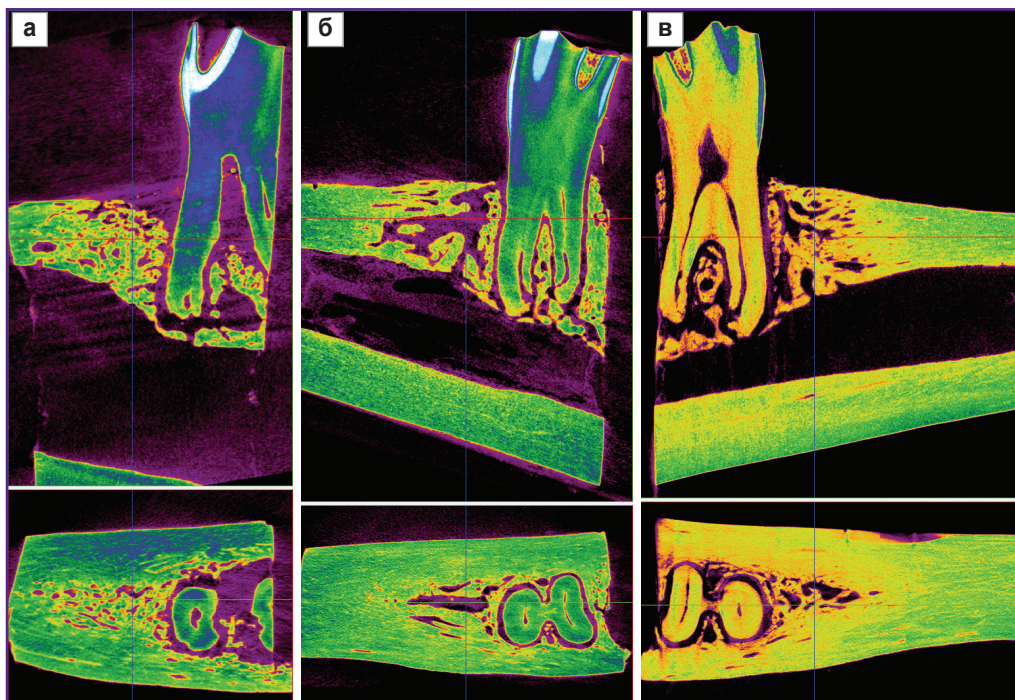


Рис. 3. Микро-КТ-изображение лунок удаленных зубов через 6 мес после операции: а — 1-я группа (ПОБ + симвастатин); б — 2-я группа (ПОБ); в — контрольная группа

Средние значения результатов эксперимента, М±SD

Группа	3 мес после операции		6 мес после операции	
	BV/TV, %	BMD, г/см <sup>3</sup>	BV/TV, %	BMD, г/см <sup>3</sup>
1-я (ПОБ + симвастатин)	49,44±3,48*#	0,64±0,05*#	64,35±1,44*#	0,85±0,01*#
2-я (ПОБ)	35,77±2,12#	0,44±0,04#	42,67±4,61#	0,57±0,07#
Контрольная (пустая лунка)	33,68±3,16	0,43±0,06	43,23±11,85	0,60±0,17

\* статистически значимые различия значений при сравнении 1-й и 2-й групп с контрольной группой; p<0,05; # при сравнении 1-й и 2-й групп между собой; p<0,05.

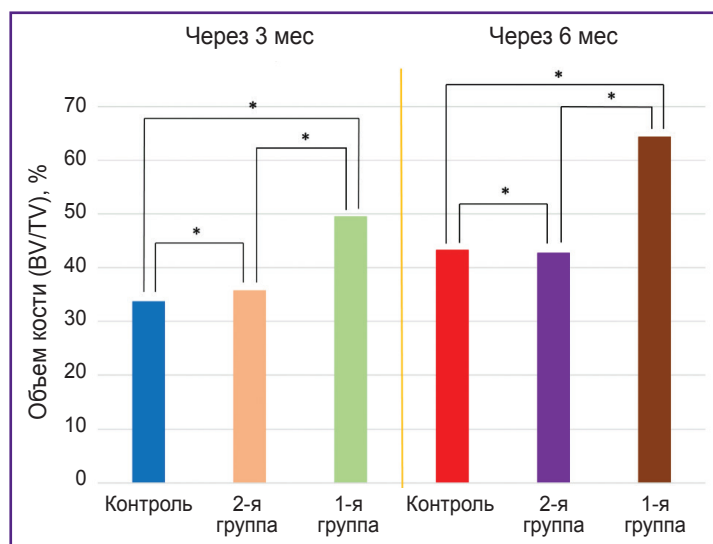
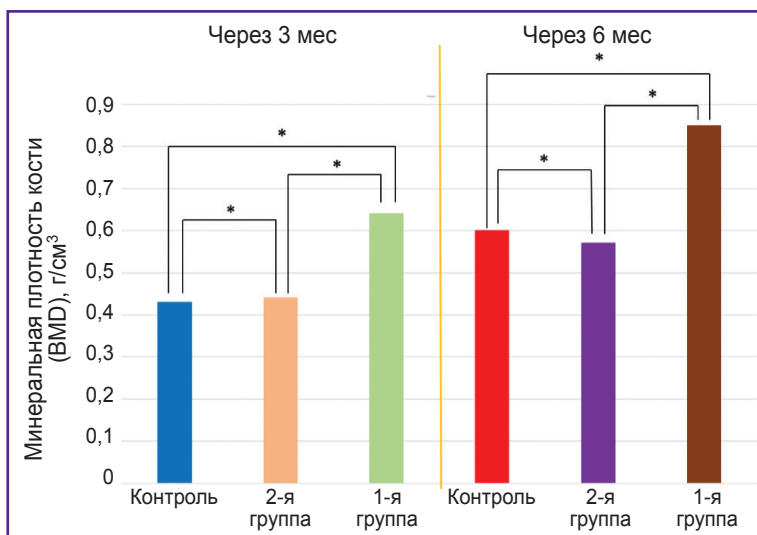


Рис. 4. Изменения объема кости (BV/TV), %, во всех исследуемых группах; \* p<0,05

**Рис. 5.** Изменения минеральной плотности кости (BMD), г/см<sup>3</sup>, во всех исследуемых группах; \* p<0,05



из материала на основе ПОб, показанному ранее [15]. Данные результатов представлены в таблице и на рис. 4, 5.

В лунках, заполненных материалом на основе ПОб, высвобождающего симвастатин, наблюдались статистически значимо более высокие значения BV/TV и BMD: на 15,67% и 0,21 г/см<sup>3</sup> соответственно через 3 мес и на 21,12% и 0,25 г/см<sup>3</sup> соответственно через 6 мес после операции по сравнению с контролем, а также увеличение значений BV/TV и BMD в срок с 3-го до 6-го месяца — на 14,91% и 0,21 г/см<sup>3</sup>.

Таким образом, результаты анализа показывают, что через 3 и 6 мес после операции по удалению зубов отмечается статистически значимая разница значений BV/TV и BMD у животных 1-й экспериментальной группы, в которой применяли ПОб + симвастатин, животных 2-й экспериментальной группы (ПОб без симвастатина) и контрольной.

## Заключение

Результаты исследования подтвердили выраженный остеоиндуктивный эффект симвастатина, высвобождающегося из остеопластического материала на основе ПОб, на процесс регенерации костной ткани в лунках после удаления зубов. Полученные данные демонстрируют значительное улучшение показателей костной ткани, таких как BV/TV (объем костной ткани к общему объему) и BMD (минеральная плотность костной ткани), что свидетельствует о высокой эффективности материала в восстановлении утраченной костной массы.

Перспективы использования данного биоматериала в клинической практике, особенно в области стоматологии, весьма многообещающие. Применение остеопластического материала с пролонгированным высвобождением симвастатина может стать значительным прорывом в области консервации лунок после удаления зубов, поскольку позволяет снизить

риск резорбции костной ткани и обеспечить оптимальные условия для дентальной имплантации.

**Источник финансирования.** Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования и подготовке публикации.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с проведенным исследованием и публикацией настоящей статьи.

## Литература/References

1. Barootchi S., Tavelli L., Majzoub J., Stefanini M., Wang H.L., Avila-Ortiz G. Alveolar ridge preservation: complications and cost-effectiveness. *Periodontol 2000* 2023; 92(1): 235–262, <https://doi.org/10.1111/prd.12469>.
2. Zhao R., Yang R., Cooper P.R., Khurshid Z., Shavandi A., Ratnayake J. Bone grafts and substitutes in dentistry: a review of current trends and developments. *Molecules* 2021; 26(10): 3007, <https://doi.org/10.3390/molecules26103007>.
3. Majzoub J., Ravid A., Starch-Jensen T., Tattan M., Suárez-López Del Amo F. The influence of different grafting materials on alveolar ridge preservation: a systematic review. *J Oral Maxillofac Res* 2019; 10(3): e6, <https://doi.org/10.5037/jomr.2019.10306>.
4. Di Girolamo M., Barlattani A. Jr, Grazzini F., Palattella A., Pirelli P., Pantaleone V., Baggi L. Healing of the post extractive socket: technique for conservation of alveolar crest by a coronal seal. *J Biol Regul Homeost Agents* 2019; 33(6 Suppl 1): 125–135.
5. Dimitriou R., Mataliotakis G.I., Angoules A.G., Kanakaris N.K., Giannoudis P.V. Complications following autologous bone graft harvesting from the iliac crest and using the RIA: a systematic review. *Injury* 2011; 42(Suppl 2): S3–S15, <https://doi.org/10.1016/j.injury.2011.06.015>.
6. Naudot M., Garcia Garcia A., Jankovsky N., Barre A., Zabijak L., Azdad S.Z., Collet L., Bedoui F., Hébraud A., Schlatter G., Devauchelle B., Marolleau J.P., Legallais C.,

Le Ricousse S. The combination of a poly-caprolactone/nano-hydroxyapatite honeycomb scaffold and mesenchymal stem cells promotes bone regeneration in rat calvarial defects. *J Tissue Eng Regen Med* 2020; 14(11): 1570–1580, <https://doi.org/10.1002/term.3114>.

7. Rezk A.I., Kim K.S., Kim C.S. Poly(ε-caprolactone)/poly(glycerol sebacate) composite nanofibers incorporating hydroxyapatite nanoparticles and simvastatin for bone tissue regeneration and drug delivery applications. *Polymers (Basel)* 2020; 12(11): 2667, <https://doi.org/10.3390/polym12112667>.

8. Мураев А.А., Иванов С.Ю., Ивашкевич С.Г., Горшенев В.Н., Телешев А.Т., Кибардин А.В., Кобец К.К., Дубровин В.К. Органотипичные костные имплантаты — перспектива развития современных остеопластических материалов. *Стоматология* 2017; 96(3): 36–39, <https://doi.org/10.17116/stomat201796336-39>.

Muraev A.A., Ivanov S.Yu., Ivashkevich S.G., Gorshenev V.N., Teleshev A.T., Kibardin A.V., Kobets K.K., Dubrovin V.K. Orthotopic bone implants for bone regeneration. *Stomatology* 2017; 96(3): 36–39, <https://doi.org/10.17116/stomat201796336-39>.

9. Bonartsev A.P., Voinova V.V., Volkov A.V., Muraev A.A., Boyko E.M., Venediktov A.A., Didenko N.N., Dolgalev A.A. Scaffolds based on poly(3-hydroxybutyrate) and its copolymers for bone tissue engineering (review). *Sovremennye tehnologii v medicine* 2022; 14(5): 78–90, <https://doi.org/10.17691/stm2022.14.5.07>.

10. Салех К.М., Мураев А.А., Иванов С.Ю. Использование препаратов статинового ряда в медицинской практике. Обзор литературы. *Медицинский алфавит* 2023; 20: 38–43, <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-20-38-43>.

Salekh K.M., Muraev A.A., Ivanov S.Yu. Use of statin drugs in medical practice. Literature review. *Medicinskij alfavit* 2023; 20: 38–43, <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-20-38-43>.

11. Verdels K., Lukashova L., Atti E., Mayer-Kuckuk P., Peterson M.G., Tetradis S., Boskey A.L., van der Meulen M.C. MicroCT morphometry analysis of mouse cancellous bone: intra- and inter-system reproducibility.

*Bone* 2011; 49(3): 580–587, <https://doi.org/10.1016/j.bone.2011.05.013>.

12. Kim Y., Brodt M.D., Tang S.Y., Silva M.J. MicroCT for scanning and analysis of mouse bones. *Methods Mol Biol* 2021; 2230: 169–198, [https://doi.org/10.1007/978-1-0716-1028-2\\_11](https://doi.org/10.1007/978-1-0716-1028-2_11).

13. Воинова В.В., Бонарцев А.П., Шайтан К.В. Пористые микросферы из поли-3-оксиалканоата для контролируемого высвобождения положительно заряженных белков и способ их получения. Патент РФ 2692768С1. 2019.

Voinova V.V., Bonartsev A.P., Shajtan K.V. Porous bio-polymer microspheres for controlled release of positively charged proteins and method for producing microspheres. Patent RU 2692768С1. 2019.

14. Бонарцев А.П., Бонарцева Г.А., Яковлев С.Г., Шайтан К.В. Фармацевтическая композиция из полимерных микрочастиц для модификации кинетики высвобождения плохорастворимых лекарственных веществ. Патент РФ 2530577С2. 2014.

Bonartsev A.P., Bonartseva G.A., Yakovlev S.G., Shaytan K.V. Pharmaceutical composition of polymer microparticles with modified release kinetics of poorly soluble drug substances. Patent RU 2530577С2. 2014.

15. Акулина Е.А., Демьянова И.В., Жаркова И.И., Воинова В.В., Жуйков В.А., Хайдапова Д.Д., Чеснокова Д.В., Меньших К.А., Дудун А.А., Махина Т.К., Бонарцева Г.А., Волков А.В., Асфаров Т.Ф., Иванов С.Ю., Шайтан К.В., Бонарцев А.П. Рост мезенхимальных стволовых клеток на матриксах на основе поли-3-оксибутирата, загруженных симвастатином. *Клеточные технологии в биологии и медицине* 2021; 1: 70–76, <https://doi.org/10.47056/1814-3490-2021-1-70-76>.

Akoulina E.A., Demianova I.V., Zharkova I.I., Voinova V.V., Zhukov V.A., Khaydapova D.D., Chesnokova D.V., Menshikh K.A., Dudun A.A., Makhina T.K., Bonartseva G.A., Volkov A.V., Asfarov T.F., Ivanov S.Yu., Shaitan K.V., Bonartsev A.P. Growth of mesenchymal stem cells on poly(3-hydroxybutyrate) scaffolds loaded with simvastatin. *Cell Technologies in Biology and Medicine* 2021; 1: 70–76, <https://doi.org/10.47056/1814-3490-2021-1-70-76>.