

УДК 616.716.4-001-08:615](048.8)

DOI <https://doi.org/10.11603/2311-9624.2025.1.15450>

В. О. Маланчук

ORCID <https://orcid.org/0000-0001-8111-0436>

О. І. Гринюк

ORCID <https://orcid.org/0009-0003-5975-7665>

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця

ВИКОРИСТАННЯ ПОЛІДЕЗОКСИРИБОНУКЛЕОТИДІВ У КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ ІЗ ПОШКОДЖЕННЯМИ НИЖНЬОЇ ЩЕЛЕПИ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

V. O. Malanchuk, O. I. Hryniuk

Bogomolets National Medical University

THE USE OF POLYDEOXYRIBONUCLEOTIDES IN THE COMPLEX TREATMENT OF PATIENTS WITH INJURIES OF THE MANDIBLE (LITERATURE REVIEW)

ІНФОРМАЦІЯ

Електронна адреса
для листування:
agrunyk@gmail.com

Ключові слова: ДНК, ПДРН, аденозинові рецептори A2, загоєння рани, полідезоксирибонуклеотид, біоматеріали, переломи нижньої щелепи, кісткова регенерація, васкуляризація та ангіогенез.

АНОТАЦІЯ

Матеріали та методи: пошук здійснювався в PubMed, Web of Science, ProQuest, GoogleScholar, OpenThesis та вітчизняній літературі до 2024 року за ключовими словами: ДНК; ПДРН; аденозинові рецептори A2; загоєння рани; полідезоксирибонуклеотид; біоматеріали; переломи нижньої щелепи; кісткова регенерація; васкуляризація та ангіогенез. **Результати.** Загальна кількість знайдених публікацій, що містила ключові слова, становила 98 робіт. Серед них 21 роботу присвячено реконструктивній хірургії та травматології у щелепно-лицевій ділянці, 23 робіт – використанню біоматеріалів для оптимізації репаративного процесу, 15 робіт – реваскуляризації та ангіогенезу ділянок кісткових дефектів, 10 робіт – використанню полідезоксирибонуклеотиду при менеджменті дефектів кісток. Для написання статті було відібрано 36 статей, що найбільше підходили за ключовими словами і контекстом. **Висновки.** Незважаючи на те що механізм дії полідезоксирибонуклеотиду досліджений у достатній мірі, його вплив на тверді тканини і використання в разі травматичних пошкоджень і дефектів кісток вивчений недостатньо. Використання полідезоксирибонуклеотиду за наявності пошкоджень і дефектів кісток має потенціал, тоє його потрібно дослідити глибше.

INFORMATION

Email address
for correspondence:
agrunyk@gmail.com

Key words: DNA, PDRN, adenosine A2 receptors, wound healing, polydeoxyribonucleotide, biomaterials, mandibular fracture, maxillofacial fixation, bone regeneration, vascularization and angiogenesis.

ABSTRACT

Materials and Methods. The search was carried out in PubMed, Web of Science, ProQuest, GoogleScholar, OpenThesis and national literature until 2024.

Results. The total number of publications found that included keywords was 98. Among them, 21 papers were devoted to reconstructive surgery and traumatology in the maxillofacial area, 23 papers to the use of biomaterials to optimize the reparative process, 15 papers on revascularization and angiogenesis of bone defects, and 10 papers on the use of polydeoxyribonucleotide in the management of bone defects. The 36 articles that were most suitable for the keywords and context were selected for the article.

Conclusions. Despite the fact that the mechanism of action of polydeoxyribonucleotide has been sufficiently studied, its effect on hard tissues and its use in traumatic injuries and bone defects is not well understood. The use of polydeoxyribonucleotide in the treatment of bone injuries and defects has potential and should be further investigated.

Актуальність. Переломи нижньої щелепи є дуже поширеним видом травм, становлячи понад 15 % загальної кількості переломів кісток тіла людини і до 90 % переломів лицевого скелета [1; 2].

Причини переломів нижньої щелепи різноманітні: дорожньо-транспортні пригоди (ДТП), кримінальні та побутові травми, спортивні й виробничі травми, військові травми та патологічні переломи тощо. Можна додатково розділити етіологію та тяжкість переломів нижньої щелепи за віком, статтю, соціально-економічним статусом і механізмом травми. Наприклад, більшість постраждалих із переломами нижньої – це чоловіки (співвідношення чоловіки: жінки – 4 : 1), що перебувають у третьому десятилітті життя (33 %) [3; 4; 5].

Переломи нижньої щелепи також відрізняються за тяжкістю залежно від розміру, кількості залучених ділянок, наявності зміщення й утворення уламків [6]. Buch та співавт. (2016) виявили, що переломи були уніфокальними у 108/220 (49 %) та мультифокальними у 112/220 (51 %) пацієнтів. У випадках мультифокальних переломів нижньої щелепи двосторонні переломи були більш поширеними (83 %), ніж односторонні (17 %). Переломи альвеолярного відростка спостерігалися лише в разі однокістяних переломів нижньої щелепи [7].

Переломи виросткового відростка є одним із найбільш поширених видів травматичних ушкоджень нижньої щелепи. При цьому, за даними літератури, 25–30 % цих переломів становлять найбільш складні для діагностики й лікування випадки [8].

Хоча мінімальний розмір кісткової рани, який робить дефект «критичним» (CSD), остаточно не встановлений, CSD визначають

як сегментарний дефіцит кістки, довжина якого у 2–2,5 раза перевищує діаметр ураженої кістки [9]. Пороговий розмір критичного дефекту варіюється між пацієнтами та залежить від характеру пошкодження та його локалізації. Зазвичай дефекти понад 2 см вважаються CSD в організмі людини, оскільки після 52 тижнів не з'являється мінералізована зона ≥ 30 % [10].

Рентгенологічна оцінка є невід'ємною частиною обстеження пацієнтів із травмою обличчя. Більшість пацієнтів із переломами нижньої щелепи, особливо з політравмою, проходять первинну комп'ютерну томографію (КТ) для оцінки шийного відділу хребта та виявлення інших супутніх ушкоджень. Зафіксована 100 %-ва чутливість спіральної КТ під час діагностики переломів нижньої щелепи порівняно з 86 %-ю чутливістю панорамної томографії. Поява тривимірної КТ стала ефективним діагностичним інструментом вибору для ідентифікації переломів нижньої щелепи [11, 12].

Адекватне лікування переломів нижньої щелепи відновлює не тільки здатність людини говорити, їсти, дихати і спати, а й естетику обличчя. Залежно від типу та локалізації переломів можуть бути використані різні відкриті та закриті хірургічні методи репозиції. Відкрита репозиція та внутрішня фіксація (ORIF) залишаються золотим стандартом лікування [13].

Фіксацію перелому поділяють на дві основні категорії: остеосинтез із несучим і розподільним навантаженням [14; 15].

Таким чином, переломи нижньої щелепи є поширеними травмами, що становлять значну частину щелепно-лицевих ушкоджень, тому оцінка, діагностика й лікування цих переломів залишаються складними, незважаючи

на вдосконаленні технологій візуалізації та методів фіксації.

Остеогенез нижньої щелепи: сучасні та майбутні концепції

Кісткова пластика є одним із способів лікування дефектів твердих тканин. Матеріали для кісткової пластики можуть бути отримані від самого пацієнта (автотрансплантати), від іншої людини (алотрансплантати), від джерел іншого біологічного виду (ксенотрансплантати) або із синтетичних матеріалів (алопласти) [16]. В ідеалі реконструкція безперервності нижньої щелепи повинна відновити не тільки анатомічну висоту та контур відсутньої частини, але й функцію порожнини рота [17].

Автологічна трансплантація кістки вважається «золотим стандартом» для регенерації кісток щелепно-лицевої ділянки з показником успіху понад 95 %. Автогенні трансплантати можуть бути зібрані з інтраоральних або екстраоральних джерел [18]. Водночас дослідження показали, що автогенна кістка ще залишається серйозною клінічною проблемою для хірургів через обмежену кількість автологічних донорських тканин, ризик інфекції, ускладнення додаткових хірургічних процедур і технічні труднощі їх проведення. Як наслідок, реконструкція кістки нижньої щелепи все ще залишається проблемою. Додаткові методи, зокрема штучні каркаси, трансплантація клітин і комбіноване використання факторів росту, активно досліджуються, однак стандарт лікування ще належить встановити [19; 20].

Різні біоматеріали, включно з полікапролактоном (PCL), полієфірефіркетеном (PEEK), полієфіркетонкетеном (PEKK), керамікою, металами, поліметилметакрилатом (PMMA), полігліколевою кислотою (PGA) і гідрогелями полімолочної кислоти (PLA), були широко досліджені для регенерації кісток [21]. Також встановлено, що прискорює репарацію кісткової тканини введення в лінію перелому збагаченої тромбоцитами плазми, як автогенного джерела факторів росту, що запобігає виникненню пізніх післятравматичних ускладнень, покращує результати лікування та зменшує терміни відновлення дефектів кісток у пацієнтів із переломами нижньої щелепи. Автологічна збагачена тромбоцитами плазма посилює та прискорює регенерацію кісткової тканини автогенних кісткових трансплантатів і не несе ризику трансмісивних захворювань [22].

Ідеальний біоматеріал має бути безпечним, біосумісним, цитосумісним [23]. Однак мало ймовірно, що окремих біоматеріалів відповідає всім вимогам. Тому досліджуються гібридні каркаси, що використовують сприятливі характеристики різних матеріалів, включно з природними та синтетичними полімерами [24].

У разі дефектів некритичного розміру кісткова тканина має високу регенеративну здатність. Така успішна регенерація кістки за наявності невеликих дефектів відбувається завдяки достатній поживній підтримці та рекрутуванню клітин-попередників кістки. Однак у разі CSDs регенерація кістки не вдається через пошкодження судинної системи й обмеження в залученні кісткоутворювальних клітин і поживних речовин [25]. При цьому, незважаючи на те що для лікування CSDs використовують різні підходи, слабкий ангиогенез і васкуляризація залишаються перешкодою для цих методів [27; 30]. Одним із рішень для розв'язання проблеми поганого ангиогенезу та васкуляризації є доставка стимуляторів до місця дефекту [28; 29].

Так, оскільки виживання клітин і формування тканин залежать від місцевої васкуляризації та швидкості, з якою буде розвинуто повністю функціональне кровопостачання, концепція васкуляризації набуває ключових позицій у тканинній інженерії. Взаємозалежність ангиогенезу й остеогенезу може бути доведено наявністю остеобластів і клітин-попередників кістки поблизу ендотеліальних клітин судин у місці формування кісткової тканини [26].

Полідезоксирибонуклеотид як компонент остеогенезу нижньої щелепи

Полідезоксирибонуклеотид (PDRN) є активною сполукою, яка сприяє відновленню тканин і лікуванню ран шляхом посилення ангиогенезу та збільшення швидкості росту фібробластів [31]. Експерименти *in vitro* та *in vivo* показали, що PDRN стимулює ангиогенез шляхом активації пуринергічних рецепторів A_{2A} , тим самим викликаючи проліферацію клітин і сприяючи загоєнню ран [32].

На цей час PDRN знаходять застосування в лікуванні станів, що впливають на кістки, хрящі та сухожилля [33]. Нещодавні дослідження, проведені *in vitro* та на тваринах, продемонстрували сприятливий вплив PDRN за наявності дефектів кісток як у використанні окремо, так і в поєднанні з іншими регенеративними матеріалами [34; 35]. Водночас досліджень щодо ефективності PDRN для регенерації кісткової тканини у стоматологічній галузі, зокрема в щелепно-лицевій хірургії, незважаючи на розробку різних матеріалів для трансплантатів, не вистачає.

В одному з перших досліджень *in vitro* Guizzardi та співавт. (2003) досліджували потенціал PDRN для стимулювання росту та посилення активності культивованих остеобластів людини, які були виділені з кістки щелепи після операції.

Lim та співавт. (2021) досліджували потенціал кісткової індукції блок-трансплантата,

що складається з гідроксиапатиту / трикальцій-фосфату (HA/ТСП), який був оброблений рекомбінантним BMP 2 (rhBMP2) або PDRN. Отримані результати показують, що каркаси блочного типу HA/ТСП мають достатню механічну міцність і здатність до регенерації кістки в разі використання з оптимальними концентраціями PDRN або rhBMP2 [36].

Висновки. Отже, ферментативна деградація PDRN генерує біологічно активні метаболіти, які взаємодіють із різними рецепторами, включно з пуринарними рецепторами аденозину A_{2A} . Активація цих рецепторів сприяє ангиогенезу, міграції остеобластів, належному відкладенню позаклітинного матриксу та зменшує запалення. З аналізу

доступної літератури можна зробити висновок, що PDRN – це матеріал, який може значно стимулювати проліферацію остеобластів. Крім того, використання PDRN у поєднанні з біологічними та біосумісними каркасами покращує регенеративні можливості шляхом зменшення запалення, остеокластогенезу, а також стимулюванням ангиогенезу, що є необхідний для загоєння ран і відновлення кісток. Ці висновки були підтверджені на різних видах тварин після створення кісткових дефектів критичного розміру. Вплив PDRN з біосумісними каркасами на регенерацію кісткової тканини слід вивчати в майбутніх клінічних дослідженнях, щоб підтвердити багатообіцяючі характеристики новоутвореної кістки.

Список літератури

- Kim K., Ibrahim A.M.S., Koolen P.G.L., Lee B.T., Lin S.J. Trends in facial fracture treatment using the American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program database. *Plast Reconstr Surg.* 2014 Mar; 133(3): 627–38. DOI: 10.1097/01.prs.0000438457.83345.e9
- Morrow B.T., Samson T.D., Schubert W., Mackay D.R. Evidence-based medicine: Mandible fractures. *Plast Reconstr Surg.* 2014 Dec; 134(6): 1381–90. DOI: 10.1097/PRS.0000000000000717
- Kaura S., Kaur P., Bahl R., Bansal S., Sangha P. Retrospective study of facial fractures. *Ann Maxillofac Surg.* 2018 Jan-Jun; 8(1): 78–82. DOI: 10.4103/ams.ams_73_17
- Morris C., Bebeau N.P., Brockhoff H., Tandon R., Tiwana P. Mandibular fractures: an analysis of the epidemiology and patterns of injury in 4,143 fractures. *J Oral Maxillofac Surg.* 2015 May; 73(5): 951. DOI: 10.1016/j.joms.2015.01.001
- Afrooz P.N., Bykowski M.R., James I.B., Daniali L.N., Clavijo-Alvarez J.A. The epidemiology of mandibular fractures in the United States, Part 1: A review of 13,142 cases from the US National Trauma Data Bank. *J Oral Maxillofac Surg.* 2015 Dec; 73(12): 2361–6. DOI: 10.1016/j.joms.2015.04.032
- Kozakiewicz M., Walczyk A. Current frequency of mandibular condylar process fractures. *J Clin Med.* 2023 Feb 9; 12(4): 1394. DOI: 10.3390/jcm12041394
- Buch K., Mottalib A., Nadgir R.N., Fujita A., Sekiya K., Ozonoff A, et al. Unifocal versus multifocal mandibular fractures and injury location. *Emerg Radiol.* 2016 Apr; 23(2): 161–7. DOI: 10.1007/s10140-015-1375-9
- Павличук Т. О., Чепурний Ю. В., Копчак А. В. Клінічна ефективність хірургічного лікування переломів голівки нижньої щелепи із використанням навігаційних шаблонів та пацієнто-специфічних імплантів. *Вісн. стоматології.* 2020; 37(3): 41–9.
- Nauth A., Schemitsch E., Norris B., Nollin Z., Watson J.T. Critical-size bone defects: is there a consensus for diagnosis and treatment? *J Orthop Trauma.* 2018 Mar; 32 Suppl 1: S7–11. DOI: 10.1097/BOT.0000000000001115
- Keating J.F., Simpson A.H., Robinson C.M. The management of fractures with bone loss. *J Bone Joint Surg Br.* 2005 Feb; 87(2): 142–50. DOI: 10.1302/0301-620x.87b2.15874
- Wilson I.F., Lokeh A., Benjamin C.I., Hilger P.A., Hamlar D.D., Ondrey F.G., et al. Prospective comparison of panoramic tomography (zonography) and helical computed tomography in the diagnosis and operative management of mandibular fractures. *Plast Reconstr Surg.* 2001 May; 107(6): 1369–75. DOI: 10.1097/00006534-200105000-00008
- Roth F.S., Kokoska M.S., Awwad E.E., Martin D.S., Olson G.T., Hollier L.H., et al. The identification of mandible fractures by helical computed tomography and panorex tomography. *J Craniofac Surg.* 2005 May; 16(3): 394–9. DOI: 10.1097/01.scs.0000171964.01616.a8
- Ochs M., Chung W., Powers D. Trauma surgery. *J Oral Maxillofac Surg.* 2017 Aug; 75(8S): e151–94. DOI: 10.1016/j.joms.2017.04.023
- Ellis E. 3rd, Miles B.A. Fractures of the mandible: a technical perspective. *Plast Reconstr Surg.* 2007 Dec; 120(7 Suppl 2): 76S–89S. DOI: 10.1097/01.prs.0000260721.74357.e7
- Bak M., Jacobson A.S., Buchbinder D., Urken M.L. Contemporary reconstruction of the mandible. *Oral Oncol.* 2010 Feb; 46(2): 71–6. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2009.11.006
- AlGhamdi A.S., Shibly O., Ciancio S.G. Osseous grafting part II: xenografts and alloplasts for periodontal regeneration – a literature review. *J Int Acad Periodontol.* 2010 Apr; 12(2): 39–44.
- Basyuni S., Ferro A., Santhanam V., Birch M., McCaskie A. Systematic scoping review of mandibular bone tissue engineering. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2020 Jul; 58(6): 632–42. DOI: 10.1016/j.bjoms.2020.03.016
- Kumar P., Vinitha B., Fathima G. Bone grafts in dentistry. *J Pharm Bioallied Sci.* 2013 Jun; 5(Suppl 1): S125–7. DOI: 10.4103/0975-7406.113312
- Zhang M., Rao P., Xia D., Sun L., Cai X., Xiao J. Functional reconstruction of mandibular segment defects with individual preformed reconstruction plate and computed tomographic angiography-aided iliac crest flap. *J Oral Maxillofac Surg.* 2019 Jun; 77(6): 1293–1304. DOI: 10.1016/j.joms.2019.01.017
- Wong R.C., Tideman H., Kin L., Merckx M.A. Biomechanics of mandibular reconstruction: a review. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2010 Apr; 39(4): 313–9. DOI: 10.1016/j.ijom.2009.11.003

21. Al Maruf D.S.A., Parthasarathia K., Cheng K., Mukherjee P., McKenzied D.R., Crookd J.M., et al. Current and future perspectives on biomaterials for segmental mandibular defect repair. *Int J Polym Mater & Polym Biomater*. 2023; 72 (9): 725–37.
 22. Kumar K.A., Rao J.B., Pavan Kumar B., Mohan A.P., Patil K., Parimala K. A prospective study involving the use of platelet rich plasma in enhancing the uptake of bone grafts in the oral and maxillofacial region. *J Maxillofac Oral Surg*. 2013 Dec; 12(4): 387–94. DOI: 10.1007/s12663-012-0466-3
 23. Patel N.R., Gohil P.P. A review on biomaterials: scope, applications & human anatomy significance. *Int. J. Emerg. Technol. Adv. Eng.* 2012; 2 (4): 91–101.
 24. Quinlan E., López-Noriega A., Thompson E., Kelly H.M., Cryan S.A., O'Brien F.J. Development of collagen-hydroxyapatite scaffolds incorporating PLGA and alginate microparticles for the controlled delivery of rhBMP-2 for bone tissue engineering. *J Control Release*. 2015 Jan 28; 198: 71–9. DOI: 10.1016/j.jconrel.2014.11.021
 25. He Y., Lin S., Ao Q., He X. The co-culture of ASCs and EPCs promotes vascularized bone regeneration in critical-sized bone defects of cranial bone in rats. *Stem Cell Res Ther*. 2020 Aug 3; 11 (1): 338. DOI: 10.1186/s13287-020-01858-6
 26. Shineh G., Patel K., Mobaraki M., Tayebi L. Functional approaches in promoting vascularization and angiogenesis in bone critical-sized defects via delivery of cells, growth factors, drugs, and particles. *J Funct Biomater*. 2023 Feb 13; 14 (2): 99. DOI: 10.3390/jfb14020099
 27. Brennan M., Davaine J.M., Layrolle P. Pre-vascularization of bone tissue-engineered constructs. *Stem Cell Res Ther*. 2013 Aug 14; 4 (4): 96. DOI: 10.1186/scrt307
 28. Simunovic F., Finkenzerler G. Vascularization Strategies in Bone Tissue Engineering. *Cells*. 2021 Jul 11; 10 (7): 1749. DOI: 10.3390/cells10071749
 29. Chen K., Zhang C., Wang L., Mao Y.Y., Lu J.X., Chen L. Progress on strategies to promote vascularization in bone tissue engineering. *Zhongguo Gu Shang*. 2015 Apr; 28 (4): 383–8. Chinese.
 30. Marsh D. Concepts of fracture union, delayed union, and nonunion. *Clin Orthop Relat Res*. 1998 Oct; (355 Suppl): S22–30. DOI: 10.1097/00003086-199810001-00004
 31. Squadrito F., Bitto A., Irrera N., Pizzino G., Pallio G., Minutoli L., et al. Pharmacological activity and clinical use of PDRN. *Front Pharmacol*. 2017 Apr 26; 8:224. DOI: 10.3389/fphar.2017.00224
 32. Galeano M., Pallio G., Irrera N., Mannino F., Bitto A., Altavilla D., et al. Polydeoxyribonucleotide: A promising biological platform to accelerate impaired skin wound healing. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2021 Oct 29; 14 (11): 1103. DOI: 10.3390/ph14111103
 33. Veronesi F., Dallari D., Sabbioni G., Carubbi C., Martini L., Fini M. Polydeoxyribonucleotides (PDRNs) From skin to musculoskeletal tissue regeneration via adenosine a2a receptor involvement. *J Cell Physiol*. 2017 Sep; 232 (9): 2299–307. DOI: 10.1002/jcp.25663
 34. Buffoli B., Favero G., Borsani E., Boninsegna R., Sancassani G., Labanca M., et al. Sodium-DNA for bone tissue regeneration: An experimental study in rat calvaria. *Biomed Res Int*. 2017; 2017: 7320953. DOI: 10.1155/2017/7320953
 35. Koo Y., Yun Y. Effects of polydeoxyribonucleotides (PDRN) on wound healing: Electric cell-substrate impedance sensing (ECIS). *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*. 2016 Dec 1; 69: 554–60. DOI: 10.1016/j.msec.2016.06.094
 36. Lim H.K., Kwon Y.J., Hong S.J., Choi H.G., Chung S.M., Yang B.E., et al. Bone regeneration in ceramic scaffolds with variable concentrations of PDRN and rhBMP-2. *Sci Rep*. 2021 Jun 1; 11 (1): 11470. DOI: 10.1038/s41598-021-91147-w
- References**
1. Kim, K., Ibrahim, A.M.S., Koolen, P.G.L., Lee, B.T., & Lin, S.J. (2014). Trends in facial fracture treatment using the American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program database. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 133 (3), 627–638. <https://doi.org/10.1097/01.prs.0000438457.83345.e9>
 2. Morrow, B.T., Samson, T.D., Schubert, W., & Mackay, D.R. (2014). Evidence-based medicine: Mandible fractures. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 134 (6), 1381–1390. <https://doi.org/10.1097/PRS.0000000000000717>
 3. Kaura, S., Kaur, P., Bahl, R., Bansal, S., & Sangha, P. (2018). Retrospective study of facial fractures. *Annals of Maxillofacial Surgery*, 8 (1), 78–82. https://doi.org/10.4103/ams.ams_73_17
 4. Morris, C., Bebeau, N.P., Brockhoff, H., Tandon, R., & Tiwana, P. (2015). Mandibular fractures: An analysis of the epidemiology and patterns of injury in 4,143 fractures. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 73 (5), 951. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2015.01.001>
 5. Afrooz, P.N., Bykowski, M.R., James, I.B., Daniali, L.N., & Clavijo-Alvarez, J.A. (2015). The epidemiology of mandibular fractures in the United States, Part 1: A review of 13,142 cases from the US National Trauma Data Bank. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 73 (12), 2361–2366. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2015.04.032>
 6. Kozakiewicz, M., & Walczyk, A. (2023). Current frequency of mandibular condylar process fractures. *Journal of Clinical Medicine*, 12 (4), 1394. <https://doi.org/10.3390/jcm12041394>
 7. Buch, K., Mottalib, A., Nadgir, R.N., Fujita, A., Sekiya, K., & Ozonoff, A., et al. (2016). Unifocal versus multifocal mandibular fractures and injury location. *Emergency Radiology*, 23 (2), 161–167. <https://doi.org/10.1007/s10140-015-1375-9>
 8. Pavlychuk, T.O., Chepurnyi, Y.V., & Kopchak, A.V. (2020). Klinichna efektyvnist khirurhichnoho likuvannia perelomiv holivky nyzhnoi shchelepy iz vykorystanniam navihatsiynikh shabloniv ta patsiento-spetsyfichnykh implantativ [Clinical efficacy of surgical treatment of mandibular head fractures using navigation templates and patient-specific implants]. *Visnyk stomatolohii – Bulletin of Dentistry*, 37 (3), 41–49 [in Ukrainian].
 9. Nauth, A., Schemitsch, E., Norris, B., Nollin, Z., & Watson, J.T. (2018). Critical-size bone defects: Is there a consensus for diagnosis and treatment? *Journal of Orthopaedic Trauma*, 32 (Suppl 1), S7–S11. <https://doi.org/10.1097/BOT.0000000000001115>
 10. Keating, J.F., Simpson, A.H., & Robinson, C.M. (2005). The management of fractures with bone loss. *Journal of Bone and Joint Surgery. British Volume*, 87 (2), 142–150. <https://doi.org/10.1302/0301-620X.87B2.15874>
 11. Wilson, I.F., Lokeh, A., Benjamin, C.I., Hilger, P.A., Hamlar, D.D., & Ondrey, F.G., et al. (2001). Prospective comparison of panoramic tomography (zonography) and helical computed tomography in the diagnosis and operative management of mandibular fractures. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 107 (6), 1369–1375. <https://doi.org/10.1097/00006534-200105000-00008>

12. Roth, F.S., Kokoska, M.S., Awwad, E.E., Martin, D.S., Olson, G.T., & Hollier, L.H., et al. (2005). The identification of mandible fractures by helical computed tomography and panorex tomography. *Journal of Craniofacial Surgery*, 16(3), 394–399. <https://doi.org/10.1097/01.scs.0000171964.01616.a8>
13. Ochs, M., Chung, W., & Powers, D. (2017). Trauma surgery. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 75(8S), e151–e194. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2017.04.023>
14. Ellis, E., & Miles, B.A. (2007). Fractures of the mandible: A technical perspective. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 120(7 Suppl 2), 76S–89S. <https://doi.org/10.1097/01.prs.0000260721.74357.e7>
15. Bak, M., Jacobson, A.S., Buchbinder, D., & Urken, M.L. (2010). Contemporary reconstruction of the mandible. *Oral Oncology*, 46(2), 71–76. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2009.11.006>
16. AlGhamdi, A.S., Shibly, O., & Ciancio, S.G. (2010). Osseous grafting part II: xenografts and alloplasts for periodontal regeneration-a literature review. *Journal of the International Academy of Periodontology*, 12(2), 39–44.
17. Basyuni, S., Ferro, A., Santhanam, V., Birch, M., & McCaskie, A. (2020). Systematic scoping review of mandibular bone tissue engineering. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 58(6), 632–642. <https://doi.org/10.1016/j.bjoms.2020.03.016>
18. Kumar, P., Vinitha, B., & Fathima, G. (2013). Bone grafts in dentistry. *Journal of Pharmacy & Bioallied Sciences*, 5(Suppl 1), S125–S127. <https://doi.org/10.4103/0975-7406.113312>
19. Zhang, M., Rao, P., Xia, D., Sun, L., Cai, X., & Xiao, J. (2019). Functional reconstruction of mandibular segment defects with individual preformed reconstruction plate and computed tomographic angiography-aided iliac crest flap. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 77(6), 1293–1304. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2019.01.017>
20. Wong, R.C., Tideman, H., Kin, L., & Merkx, M.A. (2010). Biomechanics of mandibular reconstruction: a review. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 39(4), 313–319. <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2009.11.003>
21. Al Maruf, D.S.A., Parthasarathia, K., Cheng, K., Mukherjeea, P., McKenzied, D.R., Crookd, J.M., et al. (2023). Current and future perspectives on biomaterials for segmental mandibular defect repair. *International Journal of Polymer Materials and Polymer Biomaterials*, 72(9), 725–737.
22. Kumar, K.A., Rao, J.B., Kumar, B.P., Mohan, A.P., Patil, K., & Parimala, K. (2013). A prospective study involving the use of platelet rich plasma in enhancing the uptake of bone grafts in the oral and maxillofacial region. *Journal of Maxillofacial and Oral Surgery*, 12(4), 387–394. <https://doi.org/10.1007/s12663-012-0466-3>
23. Patel, N.R., & Gohil, P.P. (2012). A review on biomaterials: scope, applications & human anatomy significance. *International Journal of Emerging Technology and Advanced Engineering*, 2(4), 91–101 [in English].
24. Quinlan, E., López-Noriega, A., Thompson, E., Kelly, H.M., Cryan, S.A., & O'Brien, F.J. (2015). Development of collagen-hydroxyapatite scaffolds incorporating PLGA and alginate microparticles for the controlled delivery of rhBMP-2 for bone tissue engineering. *Journal of Controlled Release*, 198, 71–79. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2014.11.021>
25. He, Y., Lin, S., Ao, Q., & He, X. (2020). The co-culture of ASCs and EPCs promotes vascularized bone regeneration in critical-sized bone defects of cranial bone in rats. *Stem Cell Research & Therapy*, 11(1), 338. <https://doi.org/10.1186/s13287-020-01858-6>
26. Shineh, G., Patel, K., Mobaraki, M., & Tayebi, L. (2023). Functional approaches in promoting vascularization and angiogenesis in bone critical-sized defects via delivery of cells, growth factors, drugs, and particles. *Journal of Functional Biomaterials*, 14(2), 99. <https://doi.org/10.3390/jfb14020099>
27. Brennan, M., Davaine, J.M., & Layrolle, P. (2013). Pre-vascularization of bone tissue-engineered constructs. *Stem Cell Research & Therapy*, 4(4), 96. <https://doi.org/10.1186/scrt307>
28. Simunovic, F., & Finkenzeller, G. (2021). Vascularization strategies in bone tissue engineering. *Cells*, 10(7), 1749. <https://doi.org/10.3390/cells10071749>
29. Chen, K., Zhang, C., Wang, L., Mao, Y.Y., Lu, J.X., & Chen, L. (2015). [Progress on strategies to promote vascularization in bone tissue engineering]. *Zhongguo Gu Shang – Chinese Journal of Orthopaedics and Trauma*, 28(4), 383–388 [in Chinese].
30. Marsh, D. (1998). Concepts of fracture union, delayed union, and nonunion. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, (355 Suppl), S22–S30. <https://doi.org/10.1097/00003086-199810001-00004>
31. Squadrito, F., Bitto, A., Irrera, N., Pizzino, G., Pallio, G., Minutoli, L., et al. (2017). Pharmacological activity and clinical use of PDRN. *Frontiers in Pharmacology*, 8, 224. <https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00224>
32. Galeano, M., Pallio, G., Irrera, N., Mannino, F., Bitto, A., Altavilla, D., et al. (2021). Polydeoxyribonucleotide: A promising biological platform to accelerate impaired skin wound healing. *Pharmaceuticals (Basel)*, 14(11), 1103. <https://doi.org/10.3390/ph14111103>
33. Veronesi, F., Dallari, D., Sabbioni, G., Carubbi, C., Martini, L., & Fini, M. (2017). Polydeoxyribonucleotides (PDRNs) from skin to musculoskeletal tissue regeneration via adenosine A2A receptor involvement. *Journal of Cellular Physiology*, 232(9), 2299–2307. <https://doi.org/10.1002/jcp.25663>
34. Buffoli, B., Favero, G., Borsani, E., Boninsegna, R., Sancassani, G., Labanca, M., et al. (2017). Sodium-DNA for bone tissue regeneration: An experimental study in rat calvaria. *BioMed Research International*, 2017, 7320953. <https://doi.org/10.1155/2017/7320953>
35. Koo, Y., & Yun, Y. (2016). Effects of polydeoxyribonucleotides (PDRN) on wound healing: Electric cell-substrate impedance sensing (ECIS). *Materials Science and Engineering: C*, 69, 554–560. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2016.06.094>
36. Lim, H.K., Kwon, Y.J., Hong, S.J., Choi, H.G., Chung, S.M., Yang, B.E., et al. (2021). Bone regeneration in ceramic scaffolds with variable concentrations of PDRN and rhBMP-2. *Scientific Reports*, 11(1), 11470. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-91147-w>