

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ И. М. СЕЧЕНОВА
(СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

На правах рукописи

УСАТОВ ДМИТРИЙ АНДРЕЕВИЧ

**ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ
МАТЕРИАЛОВ ИЗ СВЕРХЭЛАСТИЧНОГО НИКЕЛИД ТИТАНА ДЛЯ
ЗАПОЛНЕНИЯ ОСТАТОЧНЫХ КОСТНЫХ ПОЛОСТЕЙ В
ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ХИРУРГИИ**

14.01.14 - Стоматология

Диссертация
на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор,
заслуженный врач РФ. Ю. А. Медведев

Москва – 2018

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВЕДЕНИЕ	3
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	10
1.1 Замещение остаточных костных полостей	10
1.2 Особенности остеогенеза при имплантации	14
с использованием конструкций их NiTi.....	14
1.2.1 Влияние костно-замещающего материала на окружающие ткани после имплантации.	16
1.3 Костно-замещающие материалы для заполнения дефектов и остаточных костных полостей.	22
1.3.1 Аутотрансплантаты.....	23
1.3.2 Аллогенные трансплантаты.	25
1.3.3 Синтетические остеопластические материалы.	27
1.4 Пористо-проницаемые материалы на основе.....	29
сплавов с памятью формы.	29
1.4.1 Материалы с эффектом памяти формы (ЭПФ).	32
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	38
2.1. Общая характеристика исследуемых животных.....	38
2.2. Методы исследования.....	41
2.2.1. Методы экспериментального исследования	41
2.2.2. Гистологические методы исследования	41

2.2.3. Методы статистического анализа данных	43
ГЛАВА 3. СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ	45
3.1. Использование волокнистого и гранулированного пористо-проницаемого никелид титана для заполнения остаточных костных полостей.....	45
3.2 Использование гранулированного никелид титана.....	51
3.3 Использование волокнистого никелид титана.....	56
3.3 Контрольная группа.....	67
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ И ЗАКЛЮЧЕНИЕ	71
ВЫВОДЫ	83
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	85
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	86
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	87

ВЕДЕНИЕ

Актуальность

Развитие современной хирургии в значительной мере связано с совершенствованием используемых биоматериалов и имплантатов. Биоматериалы официально были определены как "материалы, предназначенные для взаимодействия с биологическими системами для оценки, лечения, увеличения или замещения каких-либо тканей, органов или функций тела" (Williams DF, Black J&Doherty PJ 1992) Consensus report of second conference on definitions in biomaterials. In: Doherty PJ, Williams RL, Williams DF & Lee AJC Biomaterial-tissue interfaces, Volume 10. Elsevier, Amsterdam.).

Сохранение и поддержание объёма, структуры костной ткани челюстей – важные задачи хирургического лечения больных с хроническими одонтогенными деструктивными очагами челюстных костей. Образовавшаяся после удаления периапикальных, деструктивно измененных тканей остаточная костная полость не всегда полностью замещается новообразованной зрелой костной тканью. Стимуляция репаративного остеогенеза проводится по следующим направлениям: аутотрансплантация, аллотрансплантация, ксенотрансплантация (Р. Р. Белиевская 2010., А. А. Кулаков 2002.).

Взаимодействие между имплантируемым материалом и организмом может происходить по нескольким направлениям.

Одно из них – когда организм оказывает воздействие на материал, а второе – когда сами биологические ткани влияют материала (С.А. Муслов, О.А. Шумилина 2007). При подборе биомедицинских материалов с точки зрения их биосовместимости важно как влияние материала на окружающие ткани (воспалительные реакции, раздражение, боль, некротические изменения и т.д.), так и возможная нежелательная обратная реакция

организма на материал и конструкцию из него. Таким образом, биологически совместимым называется материал, который не обладает отрицательным действием на живые ткани и не деградирует от их обратного действия (Ю.В. Дубровина, и др. 2010).

Приоритетными являются материалы, которые вызывают минимальную ответную воспалительную реакцию окружающих с ними тканей. Такие материалы должны трансформироваться в соответствии с закономерностями поведения тканей организма, реагировать на изменение формы тканей органов, обладать высокими и стабильными физико-механическими характеристиками, не разрушаться после многократного механического воздействия и обеспечивать комфортный характер взаимодействия пары “конструкция-организм”. Исходя из этого подхода, высокий уровень биомеханической совместимости предполагает максимальную близость физико-механических свойств материала к свойствам тканей организма, с которыми они функционально взаимодействуют. То есть базовые критерии при выборе потенциальных биоматериалов должны содержать требования, прежде всего к их физико-химическому и механическому поведению (Российская Академия Естествознания Научный журнал "Фундаментальные исследования" №10, 2007 год, С.А Муслов., И.В.Ярема, А.А. Савченко «Коррозионное поведение нитинола в желчи»,. 85).

Основными факторами, определяющими биосовместимость металлических сплавов, являются их коррозионная стойкость. А так же стойкость соединений и токсичность составляющих их металлов (Williams DF&Williams RL (1996) Degradative effects of the biological environment on metal sandceramics. In: Ratner BD, Hoffman AS, Schoen FJ & Lemons JE. Biomaterials science; an introduction to materials in medicine, Volume 1. Academic Press, San Diego, p 260-267.). Современные исследования прочности, стойкости, поверхности биоматериалов, выявление токсичности, тератогенности, канцерогенности, аллергенной активности применяемых

металлических сплавов свидетельствуют о необходимости разработки новых технологий (Р.М. Тихилов с соавт., 2008; Н.В. Загородний с соавт., 2009; В.И. Нуждин с соавт., 2009; C.J. Lavernia et al., 1999; A.A. Samaha et al., 2007; E. Lexer. et al., 2008).

В этой связи в медицине все больше применяются многофункциональные материалы, в том числе сплавы с эффектом памяти формы (ЭПФ) и сверхэластичности (СЭ). Общеизвестно, что единоличным лидером среди материалов с ЭПФ является сплав на основе никелида титана NiTi – нитинол, который применяется в клинической практике с 1970-х годов (Cutright и др., 1973, Iwabuchi и др., 1975, Castleman и др., 1976, Симон и др., 1977).

Однако весь этап использования технологии его применения всегда сопровождается поисками технологии изготовления этих сплавов, которая обеспечивала бы наибольшую степень биосовместимости биоматериала, т.е. его функциональности и безопасного применения.

Цель работы

Разработка и использование методики реконструкции костной ткани для заполнения остаточных костных полостей в челюстно-лицевой хирургии с использованием имплантатов из NiTi в эксперименте.

Задачи

1. Усовершенствовать методику операции экспериментального замещения остаточных костных полостей имплантатами из никелида титана.
2. Изучить в эксперименте течение репаративного процесса при использовании пористого гранулированного и волокнистого материала никелида титана для устранения остаточных дефектов нижней челюсти.
3. Дать сравнительную характеристику течения репаративного процесса при использовании пористого гранулированного и волокнистого

материала никелида титана для устранения остаточных костных полостей нижней челюсти.

4. Оценить эффективность хирургического лечения на основании динамики клинико-морфологических показателей в ближайшие и отдаленные сроки послеоперационного периода

5. Определить показания к применению и разработать практические рекомендации при хирургическом лечении остаточных костных полостей в челюстно-лицевой хирургии имплантатов из гранулированного и пористого никелида титана.

Научная новизна

Впервые разработан и применен в эксперименте модифицированный подход к технике операции по замещению остаточных полостей костной ткани челюстей.

Впервые применен усовершенствованный имплантат для реконструкции полостей костной ткани челюстно-лицевой области. Патент на полезную модель «Имплантат для замещения остаточных костных полостей и дефектов в челюстно-лицевой хирургии» № 160251 от 15.02.16 г.

В целях выбора материала для замещения костных полостей впервые было проведено сравнение в эксперименте гранулированного и волокнистого пористого никелида титана в качестве остеопластического материала.

Впервые в эксперименте доказано преимущество заживлении раны при применении имплантата нитевидного волокнистого никелида титана перед заживлением под кровяным сгустком.

Разработанный способ введения имплантата для восполнения костных полостей, а также доступность отечественного материала, низкая стоимость и высокий остеорегенеративный эффект определяют целесообразность его

использования в качестве остеозамещающего материала для восполнения костной ткани челюстей.

Практическая значимость работы

В экспериментальной части нашей работы ставили цель изучить остеопластические свойства имплантатов на основе никелид титана, произведенного в г. Томск, нами усовершенствованного.

Для изучения остеорепаративного действия исследуемых имплантатов и на основании данных экспериментального исследования было проведено хирургическое восполнение дефектов костей нижней челюсти путем их заполнения имплантатами из пористого гранулированного и волокнистого никелид титана.

Сравнение сроков регенерации костной ткани в области дефекта позволило установить остеоинтеграции при использовании имплантатов, тяжесть послеоперационного периода.

Были выделены признаки, характеризующие тканевую реакцию и репаративный остеогенез: биodeградируемость, стимуляция остеогенеза, выполнение и поддержание формы дефекта, воспалительная реакция, скорость заживления раны.

Личный вклад автора

Автору принадлежит ведущая роль в выборе направлении исследования, проведено хирургическое восполнение дефектов костей нижней челюсти путем их заполнения имплантатами из пористого гранулированного и волокнистого никелид титана у кроликов. Выполнен анализ результатов, обобщение, систематизация и статистическая обработка полученных данных, разработка изобретений, обсуждение результатов в научных публикациях и докладах на конференциях.

Результаты исследования используются в клинической практике отделения челюстно-лицевой хирургии Университетской клинической больницы №4 ФГАОУ ВО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России. Так же в лекционном курсе, практических и семинарских занятиях со студентами на кафедре челюстно-лицевой хирургии стоматологического факультета ФГАОУ ВО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России.

Список научных работ, опубликованных по теме диссертации

1. **Усатов Д. А.** Выбор тактики оперативного лечения при восполнении дефектов, остаточных полостей челюстно-лицевой области/ Усатов Д. А., Медведев Ю. А./ Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины. Волгоград 2016 г.
2. **Усатов Д. А.** Методы восполнения дефектов и остаточных полостей нижней челюсти/ Усатов Д.А., Горбунов С.А., Сафронова Е.И/ Клинические и теоретические аспекты современной медицины. Материалы VII Международной научной конференции. Москва, 2016г. С 160.
3. **Усатов Д. А.** Методы восполнения дефектов нижней челюсти/ Усатов Д.А., Горбунов С.А., Сафронова Е.И/ сборника XI Международной (XX Всероссийской) Пироговской медицинской конференции студентов и молодых ученых. Москва, 2016г. С 581.
4. **Усатов Д. А.** Применение гранул пористого никелид титана в эксперименте/ Усатов Д. А., Медведев Ю. А./ **Российский стоматологический журнал.** 2016; 20(5): 235-237.
5. **Патент** на полезную модель «Имплантат для замещения остаточных костных полостей и дефектов в челюстно-лицевой хирургии» № **2015117277** от **7.05.2015.**

Объём и структура диссертации

Диссертация изложена на 109 страницах машинописного текста. Состоит из введения и следующих глав: обзора литературы, материалов и методов исследования, собственных исследований, главы обсуждения результатов, выводов и практических рекомендаций. Список литературы включает 197 источников, из них отечественных -126, зарубежных - 71. Диссертационное исследование выполнено на кафедре челюстно- лицевой хирургии Первого московского Государственного медицинского университета им. И. М. Сеченова.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Замещение остаточных костных полостей

Разработка и внедрение новых технологий в челюстно-лицевой хирургии с применением биосовместимых материалов и имплантатов с памятью формы непосредственно связаны с достижениями отечественных ученых в области медицины (А.Н. Гурин 2009).

Проблема замещения возникшего костного дефекта, при лечении больных, остается актуальной и продолжает служить предметом постоянных дискуссий, особенно в современном развитии стоматологии и челюстно-лицевой хирургии (Д.Н. Володина 2009).

В настоящее время в челюстно-лицевой хирургии, а так же в хирургической стоматологии все шире находят применение различные костнопластические материалы. Область применения этих материалов широка – от заполнения костных дефектов после удаления зуба, до костнозамещающих операций в целях оптимизации регенерации костной ткани челюсти (А.А. Кулаков, 2010; М.А. Ахмадова, 2009, 2012).

Широкие показания к применению в различных областях челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии средств, направленных на восстановление кости, свидетельствуют о том, что разработки и внедрения в клиническую стоматологию остеопластических материалов являются актуальными в настоящее время (А.А.Кулаков 2003; Г.Ц Дамбаев., 2009; А.А Никитин, 2010; G Daculsi., 2000). Наиболее часто средства для оптимизации и стимуляции репаративного остеогенеза используются в челюстно-лицевой хирургии.

Показаниями к применению костнопластических материалов являются костные полости и дефекты в челюстных костях, образованные после удаления доброкачественных новообразований, пластического возмещения

травматических дефектов костной ткани, наращивания высоты и ширины альвеолярных отростков челюстей. В целях улучшения условий последующего протезирования на дентальных имплантатах, заполнение лунок удаленных зубов для профилактики атрофии костной ткани. (Н. Барков, 2004, А. А. Бахтинов, 2004).

Накоплен значительный опыт в использовании подобных препаратов при лечении переломов челюстей, а так же гнойно-воспалительных заболеваний челюстных костей (Е.А. Дурново 2007, Г.Ц. Дамбаев, 2009, А.Н.Гурин 2009) .

Достоверно хорошие результаты отмечены при применении остеогенных средств для ортопедического лечения с использованием остеointегрированных имплантатов (В.Н. Илюшенов, Г.Ц. Дамбаев, В.Э. Гюнтер 2001).

Среди значительного количества остеопластических материалов наиболее часто на практике используются средства на основе коллагена и фосфорно-кальциевых соединений. Кроме этого, все чаще со временем находят применение на практике костные минералы, получаемые из тканей крупного рогатого скота и кораллов.

Для заполнения костных дефектов челюстей также используют гипс, аутогенную костную стружку, аллотрансплантаты, биокмпозиционные материалы на основе гидроксиапатита и β -трикальцийфосфата (С.И. Рисованный, 2005; А.Ю. Дробышев, 2007; И.В. Тарасенко, 2012; М.Р. Goldman, 2006, D.J. Coluzzi с соавт., 2007; R.A. Convissar, 2013).

Тем не менее, остается актуальным поиск таких материалов, которые наряду с выраженным остеопластическим действием, одновременно обладали бы устойчивостью и к бактериальному воздействию (А.Н.Гурин 2009).

Для каждой клинической ситуации хирург должен подбирать способ лечения, а так же конкретный препарат, который будет оптимальным именно для данного конкретного случая, исходя из характера патологического

процесса, общего состояния больного. Идеального остеопластического материала же по-прежнему не существует. (Е. Ю. Дьячкова 2014).

Большинство используемых средств для оптимизации остеогенеза, наряду с хорошей эффективностью применения, имеют значительное количество недостатков. Поэтому задача разработки новых имплантационных материалов для стоматологии была признана одним из важнейших направлений Государственной научно-технической программы «Стоматология и челюстно-лицевая хирургия».

Качества, которыми должен обладать костнопластический материал, были описаны J.W. Frame в 1975 году.

- хорошая переносимость тканями и отсутствие нежелательных реакций;
- пористость - обеспечивает прорастание кости;
- биорезорбируемость — во избежание ослабления или инфицирования материала после образования кости;
- возможность стерилизации без изменения свойств;
- доступность и низкая цена. (В. В. Сербулов, 2007)

В этот перечень стоит включить такое свойство как остеоиндуктивность — способность возбуждать остеогенез. В таком случае получится почти исчерпывающий список свойств, которыми руководствуется современное медицинское материаловедение в области конструирования ткане-инженерных систем, потенцирующих репаративный остеогенез (А.С. Агеев 2006, М.М. Оленикова 2007, Г.Л. Плоткин 2010).

Первым двум озвученным свойствам наиболее полно соответствуют композиционные материалы, которые содержат перечисленные соединения, являющиеся естественными структурными составляющими костной ткани. Следующие три свойства возможно реализовать на практике

технологическими приемами. Проблема повышения остеорепаративной активности материалов для имплантации достигается путем увеличения их остеоиндуктивных свойств. На основании многочисленных исследований можно предположить, что в этом отношении перспективно включение в композиции остеопластических материалов регулирующих рост факторов (РРФ), которые депонируются в минеральной фазе, а так же в органическом костном матриксе (А.И. Поздеев, В.Н. Олесова, И.У. Мушеев и др. 2007, Мусиенко А.В. 2008, Никулина О.М. 2009).

В 1889 году Senn была описана способность деминерализованного костного матрикса к ускорению регенерации кости. В настоящее время это понятие называют остеоиндукцией. Уже в наше время, спустя почти 100 лет, ученым удалось выделить из костной ткани фактор белковой природы, ответственный за остеогенную активность. Этот фактор был назван костным морфогенетическим белком. Как показали последующие работы ряда исследователей в России и за её пределами, костная ткань является источником целого ряда белковых компонентов. Эти полипептиды модулируют функциональную активность клеток костной ткани, то есть, являются по сути своей регулируемыми факторами роста (РРФ). Они могут выступать как системные агенты и действовать через ауто/паракринные механизмы. Помимо способности к стимуляции остеогенных клеток к пролиферации, ее регулировке, дифференцировке, а так же экспрессии тканеспецифических белков, у РРФ были обнаружены и другие свойства, важные при создании и применении костнопластических материалов. Это способность прочно связываться с минералом и коллагеном кости и привлекать полипотентные клетки, способные дифференцироваться в остеогенные, в костный дефект, заполненный материалом их содержащим (В. В. Сербулов 2007, Н.В. Смешко 2009).

В настоящее время с появлением широкого спектра разнообразных остеогенных и костнопластических материалов при отсутствии достаточной

полной, независимой информации о них, у врача хирурга возникает проблема выбора адекватного материала, подходящего для каждого конкретного клинического случая (В.В. Сарычев 2005. В.А. Петренко 2006, А.А. Слетов, 2010).

1.2 Особенности остеогенеза при имплантации с использованием конструкций их NiTi

Особенностью оперативных вмешательств на костях лицевого черепа является то, что они во многих случаях осуществляются в области инфицированного патологического очага. Кроме того, нередко хирургическое лечение выполняется в связи с развитием воспалительных осложнений. По данным, полученным (Latrov и соавт. (1988), инфицированность костных полостей при лечении кистозных новообразований челюстей составляла около 87 % случаев. Существует тенденция увеличения количества воспалительных осложнений травм лицевого скелета. Регенераторный потенциал костной ткани, непосредственно прилежащей к инфицированному костному дефекту значительно снижен, поскольку сопровождается тканевой гипоксией. Следовательно, остается крайне актуален поиск таких материалов, которые наряду с выраженным остеопластическим действием, одновременно обладали бы устойчивостью и к бактериальному воздействию (В.В. Ключевский, 2000; В.И. Нуждин, 2001; В.В. Кузин, 2005; Р.М. Тихилов, 2007; Н.В. Загородний с соавт., 2009; P. Herberts et al., 2000; R.K.Sinha, 2002; B.J. Hampton, W.H. Harris, 2006; B.M. Wroblewski et al., 2007, Р. А. Гизатуллин 2011).

При изучении местных функционально-биохимических и структурно-морфологических изменений, возникающих в дефектах костной ткани, и продолжающихся при его заживлении многие исследователи смогли уже

достаточно давно сформулировать и описать положение о стабильности репаративного остеогенеза. При этом отдельно подчеркивая относительную условность этого разделения, поскольку регенерация костной ткани представляет собой комплексный процесс, отдельные фазы которого взаимообусловлены и тесно связаны между собой (Д.А. Маланин, В.Б. Писарев, И.В. Деревянко, Г.Л. Снигур, А.И. Мамаев, В.И. Калита 2004).

Фазы регенерации костной ткани.

1. Во-первых, происходит пролиферация соединительнотканых элементов, и на месте дефекта образуется грануляционная ткань. Развивающийся отек ведет к выпадению нитей фибрина. Эти нити образуют пока еще беспорядочный клубок. Место повреждения костной ткани как бы «притягивает» минеральные соли, их приток постепенно увеличивается (Д.А. Маланин, В.И. Калита, В.А. Мамаева, И.В. Деревянко, Г.Л. Снигур 2006).

2. Затем нити выпавшего фибрина приобретают ориентировку по длинной оси костного сегмента и превращаются в коллагеновые волокна или, вернее, в коллагеновые трубочки, содержащие минеральные соли в растворенном состоянии. Формируется коллагеновая основа, белковая матрица костной ткани.

3. Минеральные соли из жидкого состояния начинают переходить в кристаллическое. Образуются костные пластинки («балки»), еще лишенные гаверсовых каналов. Концентрация минеральных солей в эту фазу остается высокой.

4. Формируется зрелая костная ткань, при этом кристаллы трикальцийфосфата замещаются кристаллами гидроксиапатита.

5. Обменные процессы в новой костной ткани нормализуются, то есть интенсивность становится равной скорости обмена в неповрежденных

костях скелета. (Зуев В. П., Панкратов А С., Дмитриева Л. А., Филатова Н. А. 1996, 2004).

1.2.1 Влияние костно-замещающего материала на окружающие ткани после имплантации.

При имплантации чужеродных материалов на первое место выходят защитная и репаративная функции. Проявляются они ответной реакцией организма на введение в него инородного тела. Основной целью регенераторной реакции является возмещение структуры, способной выполнять специализированную функцию. В связи с этим, в зависимости от полноты восстановления объема ткани, выделяют полную и неполную репаративную регенерацию. Реституция (полная репаративная регенерация) характеризуется возмещением дефекта тканью, полностью идентичной предшествующей ей. При субституции (неполной регенерации) происходит замещение дефекта соединительной тканью, рубцом и регенерационная гипертрофия элементов оставшейся соединительной ткани (А.А. Слетов, А.К. Мартиросян 2011).

При имплантации костнопластических материалов полная регенерация не наступает, происходит постоянное ремоделирование тонкой соединительнотканной капсулы, окружающей имплантат (С.В. Сирак, М.Г. Перикова, А.К. Мартиросян ,2013).

Репаративный процесс представляет собой сложный комплекс биологических реакций, возникающий в ответ на повреждение тканей организма и обычно заканчивающийся их заживлением. В данном процессе присутствуют восстановительные и деструктивные изменения всех тканей под влиянием нервной и гуморальной регуляции. Поэтому, любой способ пластики должен создавать комплекс условий для формирования прочного соединительнотканного рубца в зоне дефекта, за счет усиления репаративных

процессов. Кроме того, при использовании полимерных материалов следует принимать во внимание изменение воспалительной реакции в области оперативного вмешательства (А.Я. Фриденштейн, К.С. Лалыкина 1973, Д.А. Маланин, В.И. Калита, А.И. Мамаев, И.В. Деревянко, Ю.А. Ланцов, 2008).

Воспаление – эволюционно выработанная реакция организма на местное повреждение, характеризующаяся явлениями альтерации, нарушения микроциркуляции (с экссудацией и эмиграцией) и пролиферации, направленными на локализацию, удаление и уничтожение повреждающего агента, а также на замещение поврежденных им тканей (А. Д. Адо, Л. М. Ишимова, 1980).

Воспаление и регенерация, как и репарация являются неразрывными компонентами целостной тканевой реакции в ответ на её повреждение. При воспалительно-регенеративном процессе важную роль играют как клеточные элементы (нейтрофилы, базофилы, эозинофилы, лимфоциты, моноциты, макрофаги, гигантские клетки инородных тел, тучные клетки и фибробласты). Аналогичную роль играют компоненты экстрацеллюлярного матрикса, продуцируемые фибробластами (Г.Г. Мингазов, 1987). К последним относятся коллагены I – XIV типов, кислые гликозаминогликаны, фибронектин и интегрины. Из коллагенов важнейшими являются I и III типы, формирующие коллагеновые волокна (в незрелой ткани превалирует коллаген III типа, а в зрелой - I типа), а также коллаген IV типа, входящий в базальные мембраны сосудов. Их основная функция – механическая прочность ткани. Кислые гликозаминогликаны обеспечивают проницаемость матрикса, связывание воды, депонирование ряда веществ (Г.И. Лаврищева, Г.А. Оноприенко 1996, М.В. Лекишвили 2005). Для того чтобы исследовать особенности ответной реакции организма на имплантацию различных видов эндопротезов, необходимо изучить фазы

восстановительно-репаративной реакции и механизм образования капсулы вокруг имплантатов.

Имплантация полимерных биоматериалов, сопровождающаяся хирургической операцией, всегда вызывает ответную реакцию организма как непосредственно на повреждение, так и на инородное тело (Л.И. Костандян, 2001). Такой вид воспаления называется асептическим в отличие от септического, при котором в очаг воспаления попадают микробы, являющиеся дополнительным раздражителем. Большинство исследователей выделяют три основные стадии воспаления: альтерация (повреждение), экссудация и пролиферация, которая одновременно является и первой стадией репаративной регенерации (Г.А. Оноприенко, О.Ш. Буачидзе, В.М. Сухоносенко, В.П. Волошин, 1993, А.И. Воложин, А.А. Дацко, Д.В. Тетюхин, 2005).

Фаза альтерации, наступающая в момент оперативной травмы, является пусковым механизмом воспаления, обеспечивающим выброс медиаторов воспаления. Она очень быстро переходит в фазу экссудации. Первые сосудистые и клеточные реакции представляют собой процесс остановки кровотечения, возникают вместе с повреждением ткани и протекают до 20 минут.

Экссудация имеет ряд стадий: реакция микроциркуляторного русла с нарушениями реологических свойств крови; повышение проницаемости сосудистой стенки, вызванное дегрануляцией тучных клеток; экссудация составных частей плазмы крови, миграция в область операционной травмы нейтрофилов краевого пула; фагоцитоз, и в завершение - образование экссудата и клеточного инфильтрата. Фаза экссудации сменяется фазой пролиферации – завершающим этапом воспаления, направленным на непосредственное восстановление поврежденной ткани. При размножении

клеток в очаге воспаления наблюдаются различные клеточные дифференцировки и трансформации (Г.Г. Автандилов, 1973, 1984, Д.В. Абрамов 2010).

Экссудативную и пролиферативную стадии воспаления по клеточному составу и преимущественной клеточной функции можно разделить на нейтрофильную, макрофагическую и фибробластическую фазы (В. В. Банин, 2004, Л. И. Бобро, 1990). Имплантация инородного тела вызывает повреждение тканей. При этом в результате некроза, дистрофии клеток и тканей выделяются токсические продукты, а также особые вазоактивные и хемотаксические вещества, которые вызывают расширение кровеносных сосудов, повышение проницаемости капилляров для жидкой части крови, развитие отека (серозной и фибринозной экссудации). Привлекают нейтрофилы в очаг воспаления (хемотаксис) (С.А. Аснина Н.В. Шишкова Б.Я. Аснин 2009). Уже через 1—3 часа от начала воспаления нейтрофилы эмигрируют через стенки капилляров в соединительную ткань, передвигаются по направлению к источнику раздражения и окружают его со всех сторон, образуя через 6-12 часов от начала воспаления ясно выраженный лейкоцитарный вал. Эмиграция нейтрофильных лейкоцитов интенсивно нарастает, и к концу первых суток лейкоцитарный вал достигает максимальной величины. Это является нейтрофильной фазой воспаления. С этого времени процессы эмиграции нейтрофильных лейкоцитов из сосудов почти прекращаются, лейкоцитарный вал начинает постепенно уменьшаться в размерах. Образующие его нейтрофильные лейкоциты разрушаются (А.С. Григорьян, А.И. Груденов, А.И. Ерохин, 2002, И.П. Гребенникова, 2006). В нейтрофильной фазе полиморфно-ядерные лейкоциты играют основную роль во взаимодействии клеток друг с другом (И. А. Ерюхин, Б. Р. Гельфанд, С.А. Шляпников, 2003)

Они выделяют катионные белки, стимулируют высвобождение биогенных аминов из тромбоцитов и тучных клеток, содержат ингибитор высвобождения гистамина и гистаминазу. Протеазы нейтрофилов участвуют в образовании кининов и компонентов комплемента (C3a, C3b). Также эти клетки образуют простагландин E2 и другие эйкозаноиды. Ферменты нейтрофилов стимулируют как свертывание крови, так и фибринолиз (Е И. А.рюхин, Б. Р. Гельфанд, С.А. Шляпников, 2003).

Следующая фаза воспалительной реакции является макрофагической, поскольку макрофаги становятся основным типом клеток. Клетки движутся к источнику раздражения, внедряются в лейкоцитарный вал, энергично фагоцитируя продукты распада тканей и имплантируемого материала, погибшие клетки и др. Они отграничивают инородное тело, последовательно формируя нейтрофильно- макрофагальный, макрофагальный и макрофагально- фибробластический барьеры, предшествующие образованию грануляционной ткани. Взаимодействие макрофагов с другими клетками реализуется через большое количество (известно более 40) секретируемых медиаторов - монокинов, благодаря которым они воздействуют на другие клеточные системы (В. В. Банин, 2004, Л. И. Бобро 1990). Считается, что макрофаги являются основными клетками, определяющими биосовместимость имплантируемых материалов (Л.И. Костандян, 2001).

Помимо участия в процессах свертывания крови и активации системы комплемента, эти клетки при активации синтезируют белок интерлейкин-1, который стимулирует активность фибробластов и «заставляет» их продуцировать коллаген, а также вызывать пролиферацию эндотелиальных и гладкомышечных клеток. Таким образом, макрофаги являются связующим звеном между собственно воспалительной и репаративной фазами.

Во время следующей, фибробластической фазы, фибробласты становятся хорошо видимыми на срезах. Клетки пролиферируют и под влиянием хемотаксических факторов передвигаются к источнику

раздражения. После того, как поле воспаления очищается от дегенерировавших лейкоцитов и других погибших клеток, фибробласты располагаются параллельными рядами вокруг инородного тела.

Так же следует отметить, что при образовании и последующей атрофии соединительной ткани, в том числе соединительнотканной капсулы, отмечается обратная связь между синтезом и диссимиляцией коллагена. При повреждении и остром воспалении распад коллагена через активацию макрофагов приводит к пролиферации фибробластов и последующему синтезу коллагена. По мере накопления фибробластов и коллагена их рост приостанавливается в результате контактного взаимодействия волокон и клеток. Это приводит к выработке клетками ингибиторов роста (кейлонов), разрушению части фибробластов, превращению других в неактивные фиброциты и в фиброкласты, которые осуществляют фагоцитоз коллагеновых волокон и секрецию коллагеназы. Вследствие этих процессов происходит перестройка и последующая атрофия соединительной ткани с истончением капсулы (М. И. Кузин, Б. М. Костюченко, 1981).

В современной науке, в работах по изучению нового типа эндопротезов или планированию новой клинической ситуации с внедрением в организм имплантационного материала, обязательным является гистологическое исследование местной тканевой реакции на имплантируемый материал. Поскольку имплантация в организм любого чужеродного материала вызывает воспалительную реакцию репаративного характера, она является выражением защитной и репаративной функций соединительной ткани. Воспалительный процесс в окружающей ткани ведет к пролиферации фибробластов, которые продуцируют коллагеновые волокна и другие компоненты экстрацеллюлярного матрикса. Однако длительность и выраженность воспаления, а также сроки формирования соединительнотканной капсулы и ее прочность будут зависеть от типа эндопротеза и особенностей реактивности организма (С.Е. Черняев, 2010, R. Depprich, J. Handschel, H.P. Wiesmann et al, 2008).

1.3 Костно-замещающие материалы для заполнения дефектов и остаточных костных полостей.

Средства для стимуляции остеогенеза были классифицированы и описаны (Edward S. Cohen) в 1988 г. Впоследствии она была дополнена новыми современными препаратами (А. Островский). Согласно этой классификации, составленной позднее, все материалы для замещения образованных дефектов костной ткани разделены на основе выраженности индуктивного потенциала. Это остеоиндуктивные, остеокондуктивные, остеонейтральные, а так же материалы для обеспечения направленной тканевой регенерации (НТР) (M.Abu-Serrian, A. Ayoub, D. Xreyetal, 2006)

В 1993 г R. Von Versen , президент Европейской ассоциации банков тканей выделил и определил различные варианты с целью воздействия на регенерацию костной ткани: остеобластический остеогенез, остеокондукция, остеоиндукция, остеостимуляция.

Следует также упомянуть еще два метода активного взаимодействия на процесс остеорепарации, направленных на достижение органотипических свойств восстанавливаемой кости: дистракционный остеогенез и направленная регенерация костных тканей (НКТ) (А.С.Панкратов, М.В. Лекишвили, 2011).

Выбор методов костной пластики и подбор соответствующего биоматериала определяет тип воздействия на репаративный остеогенез.

Как ранее утверждалось, существует великое множество классификаций остеопластических материалов, которые применяются с целью заполнения костных дефектов и полостей скелета, в частности лицевого черепа (А. Ю. Дробышев 2001).

Наиболее полно костнозамещающие материалы отражает классификация, предложенная отечественными учеными (А. С. Панкратов, М. В. Лекишвили, И. С. Копецкий, 2011 г.).

Показания к применению материалов, направленных на сохранение и стимулирование местного костеобразования, свидетельствуют об актуальности их разработки. Значительную область по использованию этих средств для оптимизации остеогенеза занимает хирургическая стоматология и челюстно-лицевая хирургия (А. С. Агеев, 2006).

Применение их с целью возмещения дефектов костной ткани, остаточных костных полостей в челюстных костях после удаления доброкачественных опухолей и оперативного лечения апикальных периодонтитов с сохранением зубов, пластическое возмещение травматических дефектов костной ткани, увеличение высоты альвеолярных отростков челюстей с целью улучшения условий последующего зубо-челюстного протезирования, заполнение лунок удаленных зубов для профилактики атрофии костной ткани и выраженной зубо-альвеолярной деформации (А. В. Кац, 1965, В. Н. Барков, 2004, А. А. Бахтинов, 2004).

Накоплен опыт в использовании подобных препаратов при лечении переломов челюстей и гнойно-воспалительных заболеваний челюстных костей. Хорошие результаты описаны и при применении остеогенных средств для ортопедического лечения с использованием остеointегрированных имплантатов (М. Н. Белозеров 2004).

1.3.1 Аутотрансплантаты.

Безусловно, одними из наиболее эффективных и широко применяющихся препаратов остеопластического действия являются аутотрансплантаты. В настоящее время использование аутотрансплантатов при пересадке костных тканей является «золотой стандарт» остеопластики (Hall, 1971, Younger, Chapman, 1989, Giannoudis, 2005, Pradel, 2006).

Существенным плюсом этих средств является органотопичность, то есть полное анатомо-морфологическое сходство восстанавливаемым тканям

челюстно-лицевой области. По данным Giannoudis (2005), частым местом забора донорского трансплантата, является гребень подвздошной кости. Он содержит значительное количество губчатого вещества (спонгиозы), которая обладает остеоиндуктивными, остеокондуктивными и остеогенными свойствами.

Текущие клинические исследования о заполнении дефектов и полостей челюстей аутогенными трансплантатами из подвздошной кости встречаются крайне редко. Pradel и соавт., описали более 10 случаев заполнения челюстных дефектов ауотрансплантатами гребня подвздошной кости. Так же были описаны ситуации заполнения костью, полученной искусственным путем, с помощью тканевой инженерии. При сравнении результатов были обнаружены схожие процессы регенерации кости в обеих группах.

Плазма, обогащенная тромбоцитами (PRF) (плазма, имеющая концентрацию тромбоцитов выше базовой линии) – один из широко исследуемых способов усиления костной регенерации. При активации в организме, тромбоциты освобождают факторы роста, такие как тромбоцитарный фактор роста и инсулиноподобный фактор роста, которые ускоряют заживление.

Существует много публикаций, где проводили исследование с целью оценить эффективность PRP. Более 50 пациентов перенесли костную пластику с добавлением PRP. Исследователи пришли к выводу, что PRP не дал клинически значимых результатов по сравнению с контрольной группой (Carreon et al. 2005; Castro, 2004).

Важным показанием для использования ауотрансплантатов, так же является наличие на границе дефекта кортикальной пластинки и надкостницы. В дефектах, где отсутствует надкостница на значительном протяжении, ауотрансплантаты могут предотвратить попадание окружающих мягких тканей в рану, а так же поддержать объем дефекта.

Обеспечить необходимое количество остеогенных клеток и факторов роста для полноценной регенерации костной ткани (Lemperle, 1998).

Остеогенные функции подвздошной спонгиозной кости (Muschler, Lane, 1992) могут быть не столь эффективны в клинической практике, если ранние клетки предшественники не выживают при трансплантации (Sandhu, 1999). Кроме того, остеогенное влияние спонгиозы уменьшается с увеличением возраста пациентов (Marx, Garg, 1998). Недостатком метода, кроме поражения места забора донорского трансплантата, является необходимость госпитализации, а также проведение общей анестезии (Wolfe, 1982; Arrington, 1996; Eufinger, Leppanen 2000).

Рядом авторов описан риск резорбции корней зубов при применении в непосредственном с ними контакте аутооттрансплантата из гребня подвздошной кости. Другими недостатками использования этих материалов являются ограниченность объема необходимого пластического материала, трудоемкость оперативно-технических действий, необходимость нанесения дополнительной травмы пациенту с целью получения аутооттрансплантата (Г. Г. Мингазов, 1987, Г.И. Лаврищева, Г.А. Оноприенко, 1996).

1.3.2 Аллогенные трансплантаты.

Аллогенные трансплантаты имеют высокий остеоиндуктивный потенциал. Однако, во многом он обусловлен особенностями технологического получения и консервирования материала. Наиболее значимым недостатком аллогенных трансплантатов является биологическая несовместимость тканей донора и реципиента. Другими ограничениями в использовании этих материалов являются длительность сроков заготовки, возможность инфицирования вирусом гепатита, ВИЧ-инфекции, юридические нюансы. Одни из наиболее известных на рынке аллотрансплантатов – АДЛК, АЛК, АллоПро (компания AlloSource — самый крупный банк тканей США) проходят биологические пробы на

остеоиндуктивность, так как доказано, что трансплантаты не от всех доноров обладают ожидаемым действием (Г. Г. Мингазов, 1987, Т. Г. Можаренко, 2007).

Среди всех видов пластического материала для восстановления костных дефектов обращает на себя внимание использование деминерализованного аллотрансплантата. Еще в 1889 г. Senn (Senn N., 1889) впервые использовал деминерализацию как этап подготовки кости к трансплантации. Свой способ лечения он противопоставил способу лечения Шеде, который предложил использовать для пломбирования костных полостей кровяные сгустки. J. Deaver (1889) и W. Mckie (1890) сообщили о клинической оценке этой методики и подтвердили выводы N. Senn.

Urist (M.R. Urist, 1965) в эксперименте показал, что недеминерализованная кость оказывает лишь незначительный остеоиндуктивный эффект, в то время как при имплантации деминерализованной кости доля формирования новой костной ткани возрастает до 90 %. Reddi, Huggens (A.N. Reddi, 1972) на основании собственных наблюдений высказали предположение, что минеральная фаза кости дезактивирует или маскирует ее остеоиндуктивные свойства. Помимо способности регулировать способности остеогенных клеток к пролиферации, дифференцировке и экспрессии тканеспецифических белков, у РРФ были обнаружены и другие свойства, важные при конструировании остеопластических материалов: способность прочно связываться с минералом и коллагеном кости и привлекать полипотентные клетки, способные дифференцироваться в остеогенные, в костный дефект, заполненный материалом их содержащим (В. В. Сербулов, 2007, Н.В. Смешко, 2009).

Подобные иммунологические проблемы возникают и при применении ксенотрансплантатов (как правило – коровьих). Поэтому производители остеопластических средств нашли выход в извлечении из ксенотрансплантатов всех белков, на которые, собственно, и развивается

иммунологическая реакция реципиента, сопровождающаяся отторжением материала. Полученные таким образом препараты представляют собой ничто иное, как природный гидроксиапатит, сохранивший структуру, свойственную костной ткани.

Существуют два способа получения подобных материалов. В первом случае белки из костей крупного рогатого скота удаляют при низких температурах и использованием специальных растворителей (например Bio-Oss). Но наличие резидуальных белков может провоцировать иммунологические реакции и препятствует прикреплению остеогенных клеток к поверхности пористого гидроксиапатита. Во втором случае элиминация белков проводится при высокой температуре и использовании воды (Остеограф/N). Этот способ позволяет получить гидроксиапатит, соответствующий стандартам ASTM F1581-95 «Состав неорганических заменителей кости для использования в хирургии» (H. Fci-rel, Dtsch Zahnarztl, 1996).

Отсутствие белков обуславливает наличие только остеокондуктивного действия этих препаратов. Кроме того, эти материалы рассасываются и замещаются новой костной тканью очень медленно, от 20 до 40 месяцев (Т. Г. Мажаренко, 2007, Н. Н. Мальчиков, 2009).

1.3.3 Синтетические остеопластические материалы.

Появление синтетических остеопластических материалов обязано биоматериаловедению. Они были представлены как экономичная замена натуральному гидроксиапатиту (И. П. Гребенникова, 2006). Изначально синтетический гидроксиапатит представлял собой биологически неактивную плотноспеченную керамику (Е. А. Крайнов, Ю.А. Ланцов, Д.А. Маланин, И.В. Деревянко, И.А. Сучилин. 2009). Этот материал не обладал выраженным остеостимулирующим действием. Отмечено, что его использование сопровождалось образованием фиброзной замыкательной

капсулы (Ю. А. Ланцов, 2009). Однако, в настоящее время нашли свое применение в клинической стоматологии инертные нерезорбирующиеся материалы (Интерпор, ПермаРидж, Остеограф/D, Дурапатит). Их используют, например, для увеличения высоты атрофированного альвеолярного отростка челюсти с целью создания приемлемых условий фиксации зубо-челюстных протезов. Для этого материал укладывают на поверхность гребня и гидроксиапатитная керамика, являясь биосовместимым не рассасывающимся наполнителем, поддерживает плотный соединительнотканый матрикс в течение длительного срока. Их применяют при использовании имплантатов для быстрой и успешной интеграции имплантата в костную ткань. А также для профилактики воспалительных осложнений и уменьшения атрофии костной ткани остеопластическими материалами заполняют лунки удаленных зубов. Биоинертная керамика используется в виде блоков, гранул (В. М. Безруков, Л. А. Григорьянц, В. П. Зуев, А. С. Панкратов).

По сравнению с бионеактивными, нерассасывающимися материалами, непористые рассасывающиеся препараты гидроксиапатита (Остеограф/D, ПермаРидж, Интерпор) и пористые (Остеограф/LD, Алгипор) стимулируют регенерацию костной ткани. Не индуцируя образования костных балок, они служат каркасом для образующейся кости. Постепенно рассасываясь, гидроксиапатит замещается вновь образованной костью (А. К. Мартиросян 2014).

В настоящее время в стоматологии используется композитный материал, состоящий из гидроксиапатита и коллагена («Колапан», «Колапол»). В отличие от чистой керамики, такая композиция обладает пластичностью, удобством применения, оказывает гемостатическое и ранозаживляющее действие. Считается, что коллаген обладает способностью привлекать остеобласты и предрасполагают их прикреплению к поверхности гидроксиапатита (Т. Г. Волова, 2003, Р. А. Гизатуллин, 2011).

Еще одним, несомненно, перспективным направлением разработок синтетического гидроксиапатита, является синтез биологически активных форм препарата. Гидроксиапатит способен взаимодействовать с тканевым коллагеном и, следовательно, с костеобразующими клетками. Являясь поверхностно-активным веществом, он способен влиять на биологическую регуляцию восстановления костной ткани (А. А. Петренко, 2006, А. А. Коротеев, 2007, В. В. Тачалов, 2010).

Качественные характеристики таких материалов, включая остеоиндуктивность, биорезистентность, биосовместимость, способность выполнять и поддерживать объем дефекта костной ткани обусловлены различными свойствами веществ, входящих в состав композиций. Известно, что результаты операций по замещению дефектов челюстей во многом зависят от свойств веществ, введенных в остеопластические композиции с целью стимулирования роста и минерализации костной ткани. (А. А. Бахтинов, 2004, А.В. Федурченко, 2009; С.В. Сирак, 2012).

1.4 Пористо-проницаемые материалы на основе

сплавов с памятью формы.

В настоящее время многообразие разработанных остеопластических материалов предоставляет хирургу возможность широкого выбора, который предоставляет возможность добиться благоприятного результата в зависимости от данной клинической ситуации. Перед врачом стоит задача не просто замещения костного дефекта, а по сути управления процессом остеогенеза путем воздействия на различные его звенья, контроля на разных этапах регенерации костной ткани (А. В. Алабут, 2001, Н. Н. Горев, 2001, В. Э. Гюнтер, 2001).

Взаимодействие между материалом и биологической средой двояко – во-первых, на биологические ткани влияет вводимое вещество, а во-вторых

- сам материал подвергается воздействию биологических тканей (С.А. Муслов, О.А. Шумилина, 2007). При подборе биомедицинских материалов с точки зрения их биосовместимости важно как влияние материала на окружающие ткани (воспалительные реакции, раздражение, боль, некротические изменения и т.д.), так и возможная нежелательная обратная реакция организма на материал и конструкцию из него. Таким образом, биологически совместимым называется материал, который не обладает отрицательным действием на живые ткани и не деградирует от их обратного действия (Ю.В. Дубровина, и др. 2010).

Использование искусственных остеопластических материалов для устранения костных полостей и стимуляции регенеративных процессов показали свою целесообразность и эффективность. Однако снижение регенераторной активности удлиняют сроки формирования костного регенерата. Если у остеопластических материалов выражены антигенные, токсические и аллергические свойства которые способствуют их резорбции или вызывают элиминацию, то при применении препаратов на основе никелида титана восстановление костных структур носит пристеночный характер. При этом сроки завершения процесса регенерации костной ткани зависят от способностей к резорбции применяемого материала (А. А. Радкевич, 2009).

Такие вещества должны деформироваться в соответствии закономерностями поведения тканей организма, реагировать на изменение формы тканей органов, обладать высокими и стабильными физико-механическими характеристиками. Вводимый материал не должен разрушаться после многократного механического воздействия и обеспечивать комфортный характер взаимодействия пары "конструкция-организм". Также, применяемые материалы должны вызывать минимальную и щадящую реакцию окружающих с ними тканей. Таким образом, высокий уровень биомеханической совместимости предполагает

максимальную близость физико-механических свойств материала и тканей организма, с которыми они функционально взаимодействуют. То есть базовые критерии при выборе потенциальных биоматериалов должны содержать требования, прежде всего к их механическому поведению (Г. Ц. Дамбаев, 2004, В. Э. Гюнтер, 2001, 2006, Ю. В. Дубровина 2010).

Изучение репаративного остеогенеза и формирования остеогенной ткани в экспериментальных работах на животных в костно-пластической хирургии выявило, что хороший эффект наблюдается при применении пористого никелид-титана в различных его вариантах (А. А. Радкевич, 2004, В. Н. Ходоренко, 2004). Имплантаты из них хорошо пропитываются кровью и плазмоподобной раневой жидкостью, плотно фиксируются в костной полости. Через 7-14 дней в области трансплантата образуется рыхлая, несформированная соединительная ткань, которая соединяет гранулы в единый конгломерат. В дальнейшем отмечается заполнение пространства между гранулами вновь образованной тканью. Особенностью их взаимодействия является тот факт, что к 1,5 мес. вся поверхность гранул оказывается покрытой вновь образованной тканью, которая четко повторяет их тонкий рельеф. Наблюдаются многослойность образованной ткани, со временем отмечается, как один слой накладывается на другой, третий и т.д. (Е. Н. Фролова 2008).

Активное использование в качестве остеопластического материала металлов, керамики и полимеров частично решает задачу замещения костных дефектов. (Е.В. Мамчиц, 2009; В. Wenz, 2011). Однако ряд недостатков - отсутствие пластичности, малая биологическая инертность, повреждение тканей, а также высокая стоимость - ограничивают их применение.

Дальнейшее наблюдение указанных ранее авторов показывает, что вновь образованная ткань не претерпевает никаких последующих изменений и представляет собой единый с имплантационным материалом костный

регенерат. Следует подчеркнуть, что формирование вновь образуемой ткани зависит от количественного состава низкодифференцированных костных элементов мезенхимального происхождения и свойств их интерстициального роста в зоне расположения замещающего материала, а также от их активности в процессе репаративного остеогенеза (А. И. Воложин, 2002, 2010).

При выполнении наращивания объема костной ткани необходимо, чтобы материал по поведению был подобен живой ткани: проявлял достаточную эластичность, обладал биохимической и биомеханической совместимостью со средой организма, электрохимическим поведением, был легко моделируемым (В.Э. Гюнтер, 2001-2011).

Биологической совместимости мелкогранулированного пористопроницаемого никелид-титана и особенностям их интеграции с тканями организма посвящены многочисленные научные исследования последних лет.

1.4.1 Материалы с эффектом памяти формы (ЭПФ).

В последнее время в медицине все больше применяются многофункциональные материалы, в том числе сплавы с эффектом памяти формы ЭПФ и сверхэластичные материалы. Такие материалы по заданной программе способны возвращать полностью большие и неупругие деформации (в пределах до 12 %). А также проявлять эластичные свойства, подобные живым тканям, амортизацию, генерировать значительные напряжения и т.д. Совпадение же деформационных возможностей сверхэластичных сплавов с памятью формы и живых тканей обеспечивают биомеханическую совместимость и делает эти материалы наиболее подходящими и оптимальными с целью их последующего внедрения в биомедицинские конструкции (В.Э. Гюнтер, М.З. Миргазизов, Р.Г. Хафизов, 2002, 2012, В.Н. Олесова, 2006, П.Г. Сысолятин, А.А. Радкевич, 2009).

В 80-х годах XX-в в Научно-исследовательском институте медицинских материалов и имплантатов с памятью формы г. Томска был разработан новый класс биосовместимых пористо-проницаемых материалов на основе никелид-титана, обладающий свойствами сверхэластичности и «памяти формы» (А.С. Григорьян, 2002, И.Д.Тазин, 2008). Сплавы на основе никелид-титана обладают выраженными антимикробными свойствами, хорошо подвергаются стерилизации, аканцерогенны, обеспечивают биохимическую и биомеханическую совместимость с тканями организма. Высокая биосовместимость таких имплантатов обусловлена близкими физико-механическими характеристиками материала к параметрам костной ткани. Эти качества позволяют им длительно гармонично функционировать в организме и обеспечивают стабильную регенерацию клеток. Новым направлением, нашедшим применение в клинической практике с использованием уникальных свойств данных материалов, явилась разработка замещения костных дефектов имплантатами на основе гранулированного никелид-титана (Н.Н. Гореев, А.И. Гейко, О.В. Ермеев 2001, А. Ю. Дробышев, 2009).

Высокие биосовместимые свойства, по мнению (В.Н. Ходоренко, В.Э. Гюнтер, Ю.Ф. Ясенчук 2004, И.Д.Тазин, 2007) обусловлены особенностью структуры мелкогранулированного никелида титана, размеры частиц которых составляют от 1. до 2.000 мкм. Частицы материала содержат систему мелких взаимосвязанных пор, которые позволяют улучшить его биосовместимость с тканями организма за счет большой площади соприкосновения и малой массой. Эти и другие качества материала способствуют усилению репаративного остеогенеза в реципиентных участках костей (М. Abu-Serran, А. Ayoub, D. Xreyetal. 2006).

В последние годы в литературе появились сведения, свидетельствующие о возможностях улучшение качества и ускорения костеобразования и интеграции с тканями организма, если гранулированный

пористый никелид титан насытить биологическими тканями.

Общеизвестно, что в настоящее время единоличным лидером среди материалов с ЭПФ являются сплав на основе никелида титана NiTi - нитинол. Пористый проницаемый сплав никелида титана, который имеет физико-механические свойства, величину гистерезиса, близкие к костной ткани, обладает биохимической и биомеханической совместимостью с тканями организма (Л.Т. Волова 2006).

Применение сверхэластичных материалов с памятью формы позволило улучшить традиционные и получить совершенно новые функциональные свойства приборов и устройств медицинской техники (МТ). Различные специализированные инструменты и изделия - сосудистые эндопротезы и фильтры, стенты, клапаны, окклюдеры, костные и дентальные имплантаты, брекетты, папиллотомы, экстракторы желчных и мочевых камней, пульпоэкстракторы, устройства для создания анастомоза, сетки для герниопластики, ранорасширители, клипсы, зажимы и т.д. - вот небольшая часть типичных примеров применения этих "умных" и технологичных материалов в современной оперативной хирургии и малоинвазивной медицине (О.Н. Герасимов, С.О. Герасимов, 2001).

В литературе за последние годы появились исследования, проведенные на основе применения сплава никелида титана в стоматологии в качестве материала для изготовления зубных протезов, ортодонтических, челюстно-лицевых аппаратов, дентальных имплантатов и др. (В.Э. Гюнтер, М.З. Миргазизов, Р.Г. Хафизов, 2002, 2012; В.Н. Олесова, 2006, 2009).

Эти и другие фундаментальные научные исследования и легли в основу широкого применения в клинической практике различных конструкций из сплава никелид-титана, в том числе мелкогранулированного пористо-проницаемого, тканевого и сетчатого.

Несмотря на пристальный интерес к никелиду титана, нашедший отражение в ряде монографий и огромном количестве статей и его

очевидную экспансию в сферу наиболее перспективных медицинских материалов, сведения о его биосовместимости являются неполными. Часть данных содержится в труднодоступных источниках. Отсутствие специальной справочно-библиографической информации по данной тематике ограничивает возможности медицинских и инженерных работников при решении конкретных клинических задач. В настоящей работе сообщается о восполнении этого пробела на примере создания электронной библиотеки (ЭБ) "Применение сплавов с памятью формы в науке, технике и медицине". Ресурс зарегистрирован в российском реестре проектов создания и использования ЭБ в категории "Создание коллекций информационных ресурсов" и научной сети обмена электронными ресурсами. Большая часть базы данных посвящена изучению биоинертности нитинола, исследованиям его электрохимического поведения, аллерго- и канцерогенности, а также токсичности (В. Э. Гюнтер, 2001 – 2014).

Согласно последним литературным данным, наиболее часто пористый проницаемый никелид-титан используется для замещения различных дефектов костных структур. Указанные материалы в виде мелких гранул и пластин хорошо зарекомендовали себя при применении у больных для замещения дефектов трубчатых костей, при их переломах, когда травма сопровождается дефектом костных структур (В. Н. Илюшенов, 2001).

Таким образом, возможности оптимизации репаративного остеогенеза и ускорение восстановления целостности кости имеет широкие возможности и богатый выбор способов его достижения. Широкое внедрение материалов с эффектом памяти формы на основе сплавов с никелид титана в клинической практике позволит контролировать возможные осложнения и будет способствовать скорейшей реабилитации пациентов. Фундаментальные и прикладные исследования, выполняемые ведущими челюстно-лицевыми хирургами в Российской Федерации, совместно с сотрудниками Научно-исследовательского института медицинских материалов и имплантатов с памятью формы (г. Томск) позволили на новом уровне решать проблему

биосовместимости искусственных материалов и тканей организма. Впервые были установлены новые закономерности гистерезисного поведения биологических тканей. Определены медико-технические требования, предъявляемые к длительно функционирующим в биологических средах материалам. На их основе в челюстно-лицевой хирургии созданы материалы, имплантаты и высокоэффективные технологии нового поколения. Анализ разработок новых материалов, имплантатов и методов лечения, выполненный в последние годы, говорит о широком спектре достижений и больших возможностях, которые открываются в настоящее время в стоматологии и челюстно-лицевой хирургии (В. Э. Гюнтер, 2001 – 2014, Г. Ц. Дамбаев, 2004).

Экспериментальные работы на животных по изучению репаративного остеогенеза и созданию остеогенной ткани в костно-пластической хирургии показали хороший эффект при применении пористого никелид-титана в различных его модификациях. Имплантаты из них хорошо пропитываются кровью и плазмоподобной раневой жидкостью, плотно удерживаются в костной полости. Через 7-14 дней в области трансплантата образуется рыхлая, несформированная соединительная ткань, которая объединяет гранулы в единый конгломерат. По мере увеличения времени пребывания имплантационного материала отмечается дальнейшее заполнение пространства между гранулами вновь образованной тканью. Особенностью их взаимодействия является тот факт, что к 1,5 мес. вся поверхность гранул оказывается покрытой вновь образованной тканью, которая четко повторяет их тонкий рельеф. При этом наблюдаются многослойность образованной ткани, со временем отмечается, как один слой накладывается на другой, третий и т.д (Ю. А. Медведев, И. В. Черкесов, 2010).

Параллельно этим исследованиям в последние годы широкое использование пористо-проницаемых материалов из никелид-титана начинается в челюстно-лицевой хирургии и стоматологии. Наибольший вклад в этом направлении внесен некоторыми авторами (В. Э. Гюнтер, 2001,

П. Г. Сысолятин 2004, В. В. Гузеев, А. А. Радкевич, 2004). Так изучение и течение особенностей репаративного остеогенеза в костных дефектах и в тканях зуба при заполнении дефекта мелкогранулированным никелид-титаном посвящены полномасштабные исследования (Ю. А. Медведев, 2010).

Положительно оценены влияния пористо-проницаемых конструкций из никелид-титана на регенерационные процессы, разработан ряд новых технологий по хирургическому устранению мягко- и костнотканых дефектов челюстно-лицевой области. Также пористо-проницаемый никелид-титан применялся с целью восстановления целостности кости при замещении различных сегментов нижней челюсти у больных с онкологическими заболеваниями (Ю.А. Медведев, Ю. Н. Сергеев, Янь Синь, П. С. Петрук, Л. С. Шаманаева, Адыгезалов О.Н. 2014).

По данным литературы, достаточно широкое применение получило использование никелид титана при деструктивных процессах в костной ткани. В то же время, мы не встретили сообщений о применении способа, основывающегося на особенностях конструкции материала для заполнения костных полостей и обеспечивающего плотность фиксации. Это является подтверждением актуальности изучения данного подхода к стимуляции регенерации костных дефектов челюсти экспериментальных животных (К.Майорина, М. Симон 1999, В.Н. Ходоренко, В.Э. Гюнтер. Ю.Ф. Ясенчук 2004).

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Общая характеристика исследуемых животных

В экспериментальной части нашей работы мы ставили цель изучить остеопластические свойства имплантатов на основе никелид титана, произведенного в г. Томск, усовершенствованного нами.

Данные литературы и клинические исследования некоторых авторов показывают, что пористо проницаемый никелид титана как в виде волокон, так и в виде гранул способствует стимуляции репаративного остеогенеза. Задачей нашего исследования являлось проведение сравнительной характеристики остеопластических свойств имплантатов на основе никелид титана во время операции заполнения остаточных костных полостей нижней челюсти, созданных искусственно.

Сравнения остеорепаративных свойств имплантатов проводили в экспериментальных условиях. Необходимость проведения экспериментального исследования вызвана требованием выполнения патоморфологической части работы при изучении процесса регенерации костной ткани.

Объект исследования: кролики породы Шиншилла, у которых смоделированы дефекты кости нижней челюсти для последующего их восполнения в эксперименте.

Методы исследования: клинический, гистологический, непосредственное наблюдение, статистический, аналитический.

База исследования: Кафедра челюстно-лицевой хирургии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова.

В качестве метода оценки влияния остеорепаративных свойств имплантатов на заживление костных дефектов в эксперименте было выбрано традиционное исследование – создание искусственного дефекта в нижней челюсти кролика. В последующем проводилось изучение динамики заживления костной раны.

Исследования проведены на кроликах породы Шиншилла (Рис. 1) массой 2,5- 3 кг. Возраст экспериментальных животных составлял около года. Животные одного возраста содержались в стандартных условиях вивария на полноценной диете. Общая численность животных, задействованных в нашем эксперименте составила 45 особей.



Рисунок 1 – Кролик породы Шиншилла

Для выполнения работы использовались животные без внешних признаков заболевания, прошедшие карантинный режим в условиях вивария.

В зависимости от используемого материала, животных разделили на 3 группы, по 15 в каждой:

1. Костные полости заполняли материалом на основе пористого **гранулированного** никелид титана.
2. В костные дефекты вводили имплантат, созданный на основе **волокнуистого** (Рис. 2.) никелид титана,

3. **Контрольная** группа, где костный дефект, созданный нами искусственно, не заполнялся ничем, а заживал под кровяным сгустком.



Рисунок 2 – Волокнистый и гранулированный NiTi.

Общая схема распределения животных в контрольной и опытных группах представлена в таблице 1.

Таблица 1 – Исследуемые группы животных и условия эксперимента

Основная характеристика	Сроки наблюдения (сутки)		
	30-е сут	90 -е сут	180-е сут
Волокна NiTi	15	15	15
<u>Гранулы</u> NiTi	15	15	15
Контроль	15	15	15

Все животные находились на одинаковом пищевом рационе. Доступ животных к пище и воде был свободным на протяжении всего эксперимента.

2.2. Методы исследования

2.2.1. Методы экспериментального исследования

Для изучения остеорепаративного действия исследуемых имплантатов и на основании данных экспериментального исследования было проведено хирургическое восполнение дефектов костей нижней челюсти путем их заполнения имплантатами из пористого гранулированного и волокнистого никелид титана.

Сравнение сроков регенерации костной ткани в области дефекта позволило установить остеоинтеграции при использовании имплантатов, тяжесть послеоперационного периода.

Были выделены признаки, характеризующие тканевую реакцию и репаративный остеогенез: биodeградируемость, стимуляция остеогенеза, выполнение и поддержание формы дефекта, воспалительная реакция, скорость заживления раны.

2.2.2. Гистологические методы исследования

Вывод животных из эксперимента осуществлялся на – **30, 90 и 180** сутки. Забой производился путем введения воздуха в ушную вену после предварительного выполнения внутримышечного наркоза. Выделяли нижнюю челюсть. Производили фиксацию ее в 10 % формалине. Тканевые блоки декальцинировали в растворе Трилон-Б и подвергали гистологической обработке с заливкой в парафин.



Рисунок 3 – Препарат из нижней челюсти кролика

После выведения животных из эксперимента проводили резекцию нижней челюсти с последующим её препарированием и выделение фрагмента челюсти, содержащий имплантированный материал (Рис. 3). Образцы тканей помещали в 10% формалин, с дальнейшей декальцинацией и обезвоживанием в батарее спиртов по стандартной методике, с последующим изготовлением парафиновых блоков. Срезы толщиной 4-6 мкм окрашивали гематоксилином и эозином, пикрофуксином по методу ван Гизон. Светооптическое исследование и фотографирование микропрепаратов осуществляли на микроскопе «AxioStar» (Германия) при увеличении (x200 и x400). Морфометрическое исследование полученных срезов проводили при помощи программы «ImageTool»: сфотографированные в цифровом формате

срезы (при увеличении x200 и x400) вводили в компьютер (операционная система Windows XP) в формате BMP и посредством копирования из буфера обмена анализировали данной программой. В отношении каждого случая производили измерение определенного критерия в 10 полях зрения.

Всего было изучено 175 гистологических препаратов.

2.2.3. Методы статистического анализа данных

Для статистического анализа использовали оценку параметров распределения количественных показателей по критерию Шапиро-Уилкса.

Считали приемлемым уровень значимости более 95 %, т.е. число случаев генеральной совокупности, в которых могут наблюдаться отклонения от закономерностей, установленных при выборочном исследовании, не будет превышать 5 %.

Для отображения количественных показателей использовали среднее значение (M), стандартное отклонение (δ) или стандартную ошибку среднего (m). Для отображения качественных параметров использовали удельный вес животных с данным признаком в процентах от общего их числа и среднюю ошибку коэффициента. Для вычисления ошибки коэффициента при $p = 0\%$ или $p = 100\%$ использовали метод Ван-дер-Вардена.

Для оценки достоверности различий применяли непараметрические методы статистического анализа. Это связано с величиной выборки, характером данных и их распределением по рангам. Для выявления

характера распределения использовали критерий Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилкса.

Для сравнения учетных признаков, соответствовавших нормальной функции распределения и равенству дисперсий, применяли однофакторный дисперсионный анализ с последующим межгрупповым сравнением по критерию Шеффе.

Для непараметрических учетных признаков общегрупповые различия оценивали с помощью критерия Краскела-Уоллиса, и попарно по U-критерию Манна-Уитни (Mann-Whitney) Внутригрупповые различия зависимых переменных (для парных сравнений в группах) оценивали с помощью критерия Уилкоксона (Wilcoxon-test).

Качественные показатели межгрупповых различий оценивали с помощью критерия χ^2 и точного критерия Фишера.

Внутригрупповые различия качественных признаков оценивали с помощи критерия знаков (знаковый тест) и критерия Мак Немара.

Различия между выборками считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Обработку статистических данных проводили с помощью пакета статических программ SPSS 22.0 for Windows.

ГЛАВА 3. СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ.

3.1. Использование волокнистого и гранулированного пористо-проницаемого никелид титана для заполнения остаточных костных полостей.

Имплантат для замещения остаточных костных полостей в челюстно-лицевой хирургии, усовершенствованный нами, выполненный из никелид титана. Получен патент на полезную модель: «Имплантат для замещения остаточных костных полостей и дефектов в челюстно-лицевой хирургии» № 2015117277 от 07.05.2015 г.

Его особенность в том, что он состоит из трех групп витков, ориентированных по взаимно- перпендикулярным осям имплантата. Витки первой группы имеют больший размер, ориентированы вдоль большей оси имплантата. Имеют размер по этой оси, который на 1-2 мм превышает наибольший линейный размер остаточной костной полости. Витки второй группы меньшего размера охватывают витки первой группы, ориентированы вдоль меньшей оси имплантата и имеют по этой оси размер на 1-2 мм превышающий наибольший линейный размер остаточной костной полости, измеренный в направлении, перпендикулярном наибольшему линейному размеру остаточной костной полости. Витки третьей группы охватывают витки второй группы, расположены внутри витков первой группы и ориентированы вдоль оси, перпендикулярной большей и меньшей осям имплантата. При этом все витки выполнены из одного цельного куска проволоки никелид титана, диаметр которой составляет 0,2 – 0,4 мм, путем последовательной намотки с использованием микроскопа. Концы проволоки связаны узлом и заправлены внутрь витков.

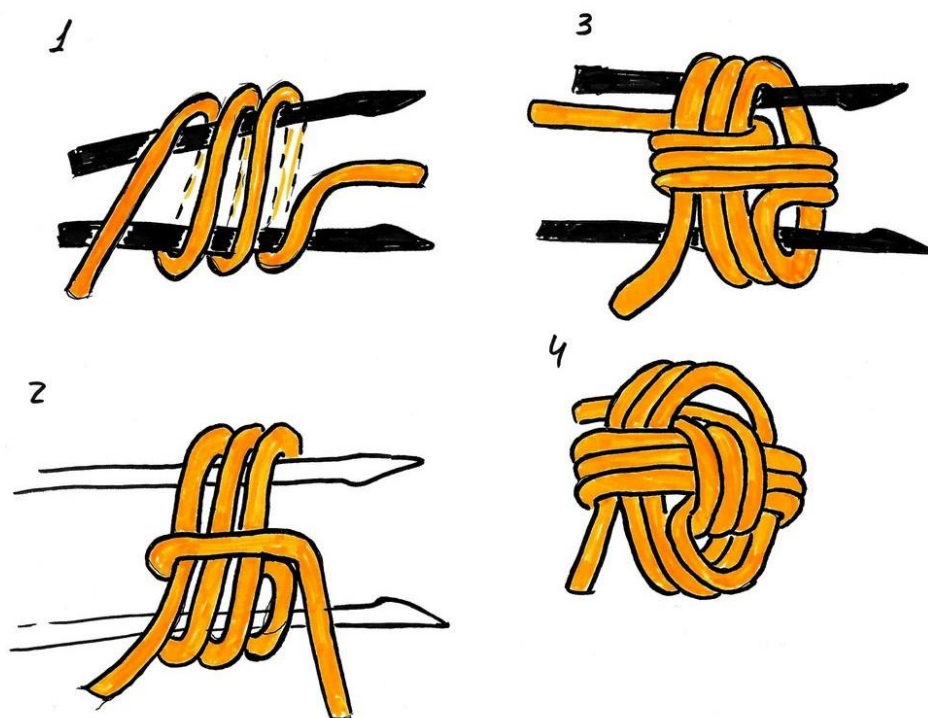


Рисунок 4 – Схема формирования узла из волокнистого NiTi.

- 1 – Витки первой группы имеют больший размер, ориентированы вдоль большей оси имплантата
- 2 – Витки второй группы меньшего размера охватывают витки первой группы, ориентированы вдоль меньшей оси имплантата
- 3 – Витки третьей группы охватывают витки второй группы, расположены внутри витков первой группы
- 4 - Концы проволоки связаны узлом и заправлены внутрь витков

В группах у экспериментальных животных был создан искусственный дефект, размерами 5 мм. С целью остеоинтеграции, повышения остеоиндукции и, как следствие, ускорение заживления костного дефекта, воспроизведенные полости заполнялись гранулированным и волокнистым никелид титана.

В протоколе исследования фиксированы физическая активность животных после операции, летальность, состояние тканей.

Операции кроликам выполнялись под внутривенным наркозом, с использованием препарата Рометар 2 % , Золетил 100 в объеме 2 мл. После проведения гидропрепаровки с помощью ультракаина DS 1,8 (1: 200 000), выполнялся разрез по краю нижней челюсти. Рассекалась кожа, подкожно-жировая клетчатка, фасция. Фасция раздвигалась тупым путем для уменьшения операционной травмы. Затем проводилось скелетирование альвеолярного отростка тела нижней челюсти, отслаивание надкостницы. После чего с помощью фиссурного бора формировался искусственный дефект, соответствующий размерам 5 мм. С целью остеоинтеграции и повышения остеоиндукции воспроизведенные дефекты заполнялись гранулированным или волокнистым никелид титана. Материал в виде гранул вносился в полость с помощью кюретажной ложки, затем уплотнялся с помощью штопфера. Волокнистый никелид титана сворачивался заранее, вносился в рану в виде специального узла. Интраоперационно имплантаты смешивались с кровяным сгустком. Затем рана укрывалась сеткой из тканевого никелид титана соответствующего размера, который выполнял роль мембраны. Раны над дефектом ушивались узловыми швами.

Затем рана укрывалась сеткой из тканевого никелид титана соответствующего размера, который выполнял роль мембраны. Раны над дефектом ушивались узловыми швами.

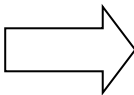
Животные выводились соответственно через 30, 90 и 180 суток после экспериментального заполнения дефектов. Кость нижней челюсти вместе с имплантатом разрезали медицинской фрезой с водяным охлаждением. Забор биологического материала осуществлялся таким образом, чтобы захватить область дефекта, восполненного имплантационным материалом и окружающие неизмененные ткани. Оценка результатов проводилась на основании сравнения контрольной и рабочей серий экспериментов по всем проведенным исследованиям (Рис. 5).



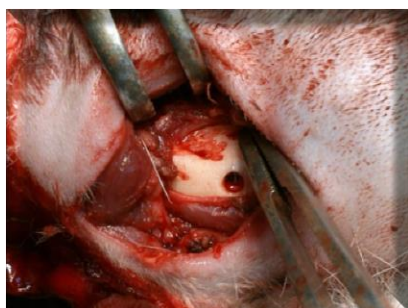
1.



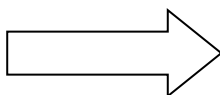
2.



3.



4.



5.



6.

Рисунок 5 – Схема оперативного вмешательства.

1. Операции кроликам выполнялись под внутривенным наркозом, с использованием препарата Рометар 2 % , Золетил 100 в объеме 2 мл.
2. проведение гидропрепаровки с помощью ультракаина DS 1,7 (1: 200 000).
3. Рассечение кожи, подкожно-жировой клетчатки, фасции.
4. формирование дефекта с помощью фиссурного бора .
5. Заполнение дефекта гранулированным или волокнистым никелид титана
6. Рана ушита внутрикожным швом.

В послеоперационном периоде животным выполнялись ежедневные перевязки с мазью Левомеколь. Проводилась антибактериальная, противовоспалительная терапия (байтрил 2,5% раствор - 0,5 мл 1 раз в сутки), в течение 5 дней. При необходимости кролики получали обезболивающие, противовоспалительные препараты (димедрол 0,8 мг/кг).

Анализ результатов оперативного вмешательства показал, что количество и тяжесть местных осложнений в основных и контрольной группе отличались незначительно. Ближайший послеоперационный период в контрольной и опытных группах протекал практически одинаково. Местные изменения послеоперационных ран отражали слабую воспалительную реакцию – гиперемию, коллатеральный отек, незначительное серозное отделяемое. Коллатеральный отек полностью исчезал через 5 сут. Боли, выражаясь в беспокойном поведении животных, держались в течение 3-5 суток. Наблюдался частичный отказ от пищи.

Было установлено, что лишь у 8 % кроликов были отмечены местные воспалительные реакции в области оперативного вмешательства (гиперемия, отек) более 5 сут. Дополнительные методы лечения не требовались. Данная реакция в обеих группах исследования носила обычно кратковременный характер и значительно снижалась на 3-5 сут после оперативного вмешательства (Табл. 2).

Таблица 2 – Оценка динамики тканевой реакции в экспериментальных группах.

Основная характеристика	В-1 (1 группа)	Гр-2 (2 группа)	Контроль
Стимуляция остеогенеза	-	-	-
Стимуляция ангиогенеза	-	-	-
Выполнение дефекта	+	+	+
Воспалительная реакция	+	+	+
Стимуляция остеогенеза	+	+	+
Стимуляция ангиогенеза	+	+	+
Выполнение дефекта	+	+	+
Воспалительная реакция	-	-	-
Стимуляция остеогенеза			
Стимуляция ангиогенеза			
Выполнение дефекта			
Воспалительная реакция			

3.2 Использование гранулированного никелид титана.

Гистологическое исследование зоны имплантации у животных этой группы на 30 - е сутки эксперимента выявило наличие гомогенной эозинофильной бесклеточной зоны, за которой визуализировалась рыхло-волокнуистая соединительная ткань, с явлениями выраженного отёка, и далее следовала зона ремоделирования костной ткани в виде остеобластокластической резорбции отдельных балок, наравне с формированием остеонидных и костно-остеонидных балок. Определялись единичные участки хрящевой ткани.

На 90-е сутки эксперимента наблюдения в области имплантации определялась узкая гомогенная эозинофильная бесклеточная зона с перифокальным формированием грубоволокнуистой соединительной ткани, которая чередовалась с участками гиалиновой хрящевой ткани. В некоторых зонах определялись фрагменты губчатой костной ткани с признаками минимального ремоделирования. Определялись бесклеточная зона, хорошо сформированные единичные костные балки, среди зрелой фиброзной ткани и участками гиалинового хряща.

На 180-е сутки объем дефекта резко уменьшен за счет костной регенерации. Оставшаяся часть дефекта заполнена плотной фиброзной соединительной тканью. Фиброзная соединительная ткань прилегает к компактизированной костной ткани, которая сформировалась, по-видимому, напластованием новообразованных костных трабекул на возникшие раньше. На краях и в глубине бывшего дефекта в фиброзной ткани видны участки регенерации кости. В некоторых полях зрения определяются активные остеобласты на поверхности трабекул (Рис. 6).

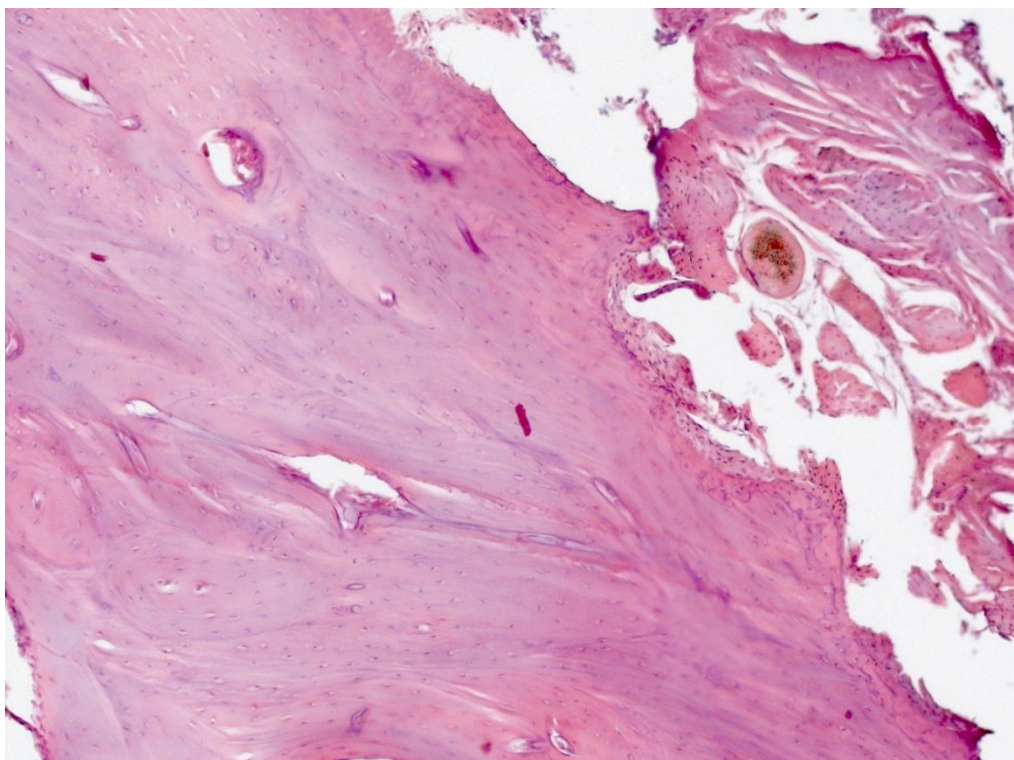
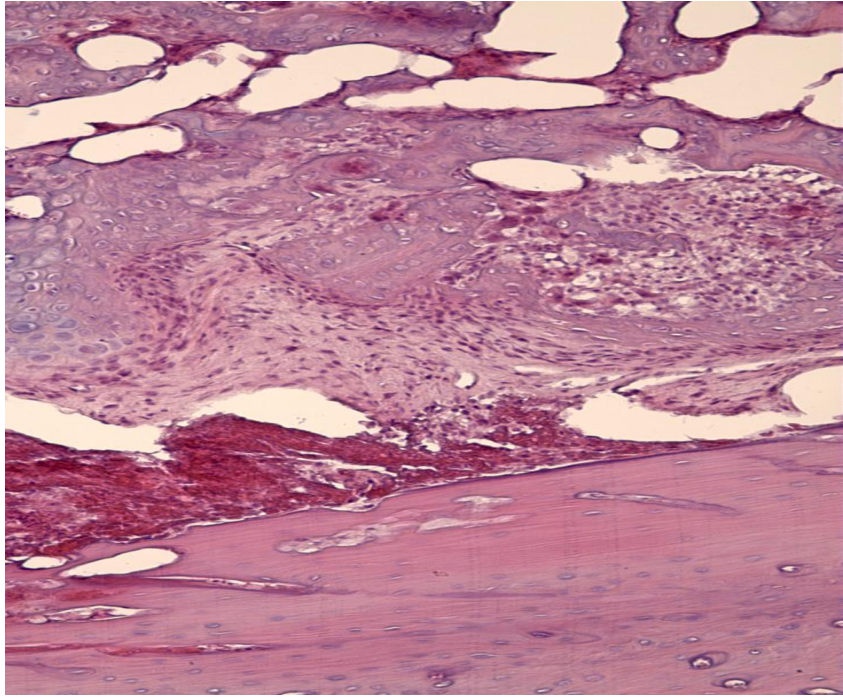


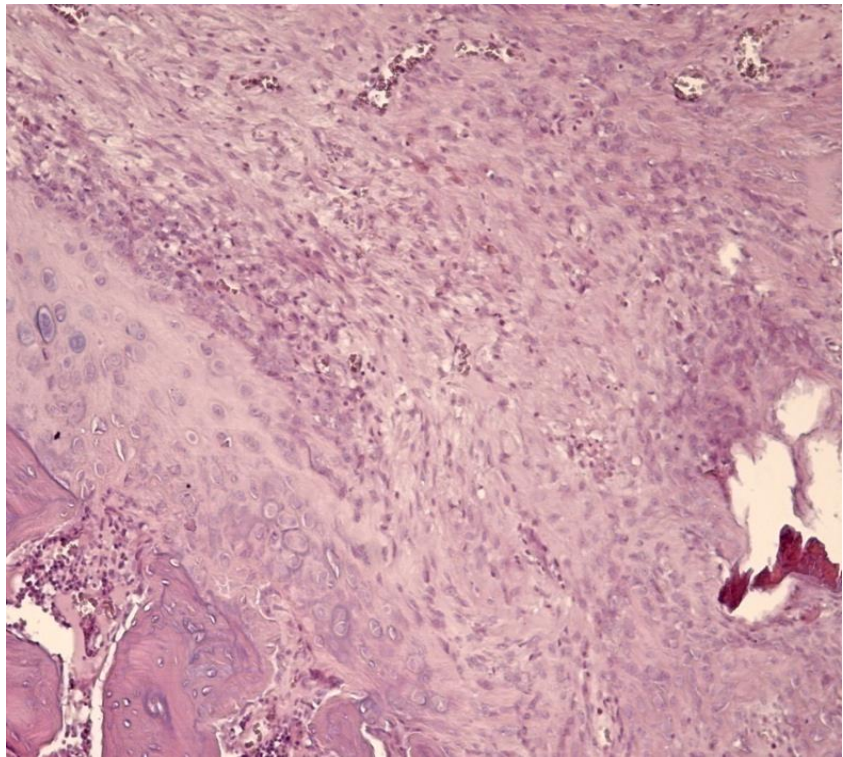
Рисунок 6 – на 180-е сутки эксперимента. 1 группа. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. х 400.

Наблюдается образование костномозговой полости, заполненной костным мозгом. В проекции дефекта и по периферии выявлялись синусоидные капилляры и артерии с тонкой мышечной стенкой. В области дефекта сформирована губчатая костная ткань зрелого вида, с сохраняющимися небольшими участками пролиферации остеогенных клеток.

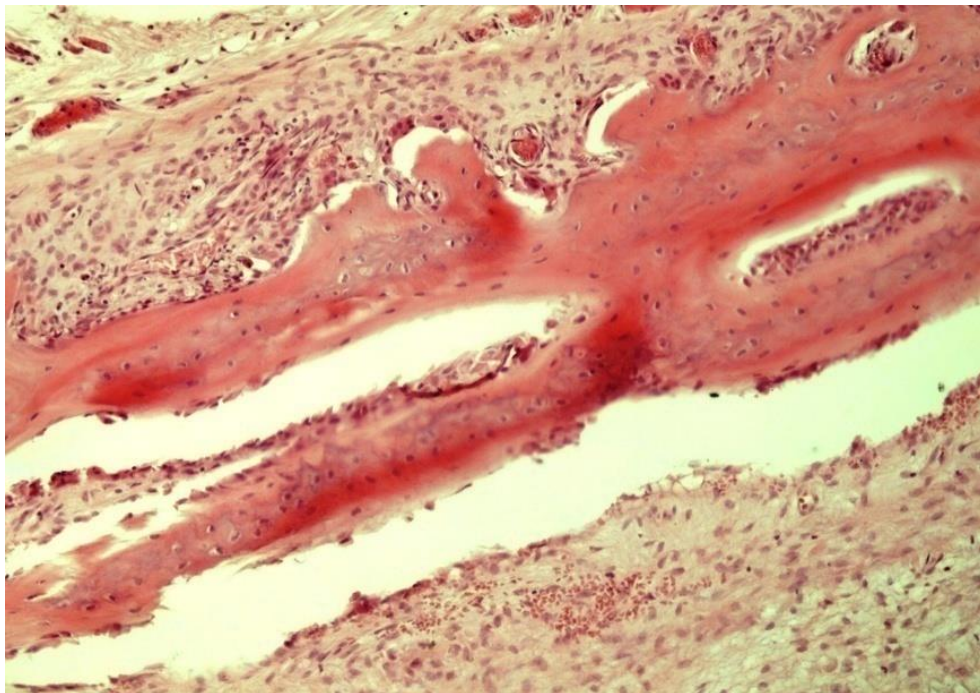
Большая часть дефекта заполнена относительно зрелой костной тканью, а поверхностная часть дефекта заполнена плотной фиброзной соединительной тканью, в которой также видны участки фиброзного хряща.



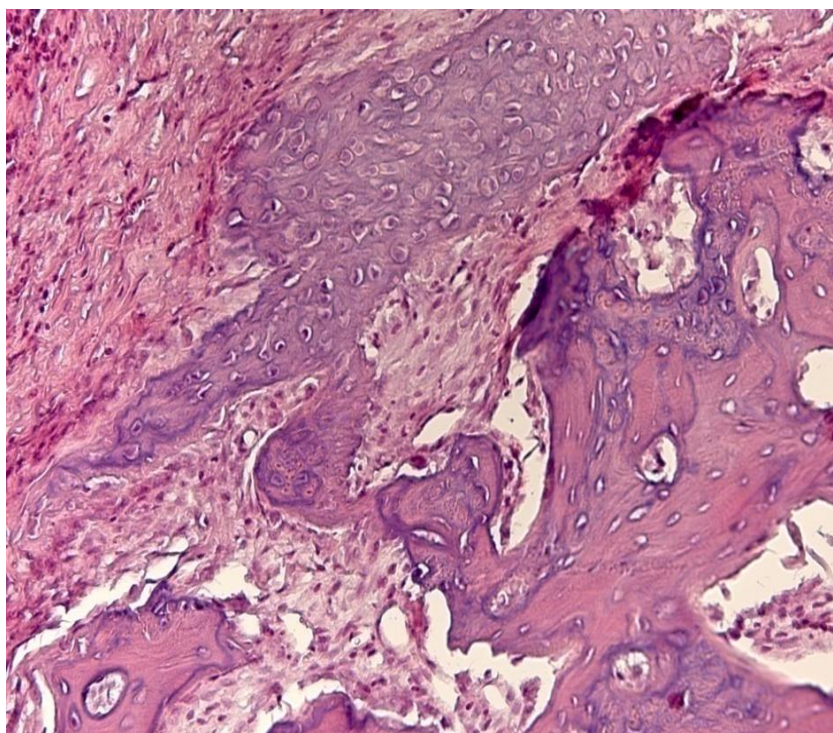
a.



6.



В.



Г.

Рисунок 7 – (а-г Ув. х 400) - Гистоморфометрические показатели репаративного остеогенеза в костных дефектах нижних челюстей после их

замещения имплантатами из пористого и волокнистого никелид титана ($M \pm t$), %

Таблица 3 – Результаты морфологического анализа костной ткани гранулированного NiTi (%).

Исследуемая ткань	Срок забора материала		
	30 сут	90 сут	180 сут
Соединительная ткань	$0,8414 \pm 0,10$	-	-
Ткань волокнистого хряща	$5,32 \pm 0,29$	-	-
Ткань гиалинового хряща	$6,42 \pm 0,35$	-	-
Грубоволокнистая костная ткань	$73,35 \pm 2,33$	-	-
Зрелая костная ткань	-	$78,07 \pm 1,66$	$85,41 \pm 1,30$
Миелоидная ткань	$2,08 \pm 0,21$	$4,36 \pm 0,36$	$12,15 \pm 0,32$

Как видно из таблицы 3, объемная доля соединительной ткани на 30 –е сутки эксперимента составляла $0,8414 \pm 0,10$ %, а в образцах, взятых на 90 –е и 180-е сутки соединительная ткань не определялась.

Волокнисто хрящевая ткань а первой контрольной группе составляла $5,32 \pm 0,29$ %, в тканях, исследованных на 90-е и 180 -е сутки, волокнистый хрящ не обнаружен.

Ткань гиалинового хряща через 30 сут от начала эксперимента была представлена в несколько большем объеме - $6,42 \pm 0,35$ %. При этом во второй и третьей контрольных группах данная ткань не определялась.

Грубоволокнистая костная ткань в образцах 1 контрольной группы была представлена в наибольшем объеме - $73,35 \pm 2,33$ %, в то время как в тканях, взятых на исследование спустя 3 и 6 месяцев от начала эксперимента, этот вид костной ткани не определялся совсем.

Через 30 сут после проведенной операции зрелая костная ткань не была образована. Однако, через 90 сут зрелая костная ткань составляла основной объем исследуемых образцов $78,07 \pm 1,66\%$, а через 180 сут - $85,41 \pm 1,30\%$.

При исследовании заполняемых дефектов была обнаружена миелоидная ткань, которая встречалась в 1 контрольной группе в $2,08 \pm 0,21$ %, ее объем нарастал – во II контрольной группе - $2,08 \pm 0,21$ %, а в III - $12,15 \pm 0,32$ %.

Зрелая костная ткань образовывалась через 3 мес после введения имплантата, причем, ее количество нарастало к концу 6 месяца с $78,07 \pm 1,66$ до $85,41 \pm 1,30$ объемных процентов. Также увеличивался объем миелоидной ткани - от $4,36 \pm 0,36$ % до $12,15 \pm 0,32$ %. При этом, образуемые на первых этапах соединительная ткань, волокнистые и гиалиновые хрящевые ткани, а также незрелая грубоволокнистая костная ткань, к концу 3 мес наблюдений исчезали.

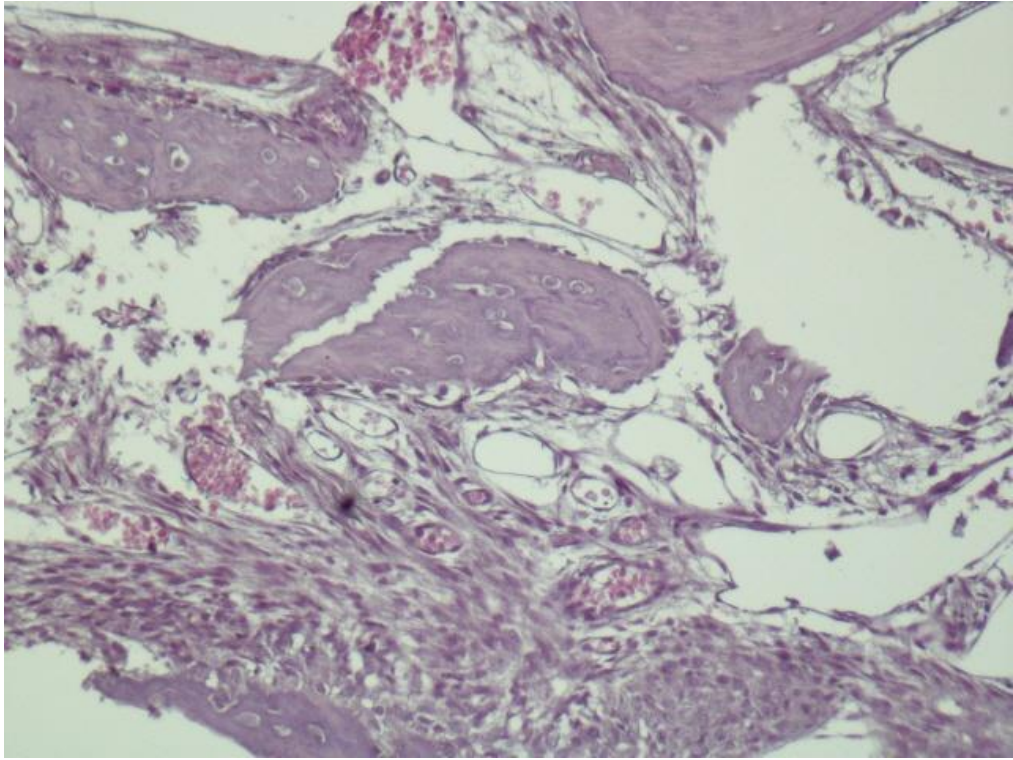
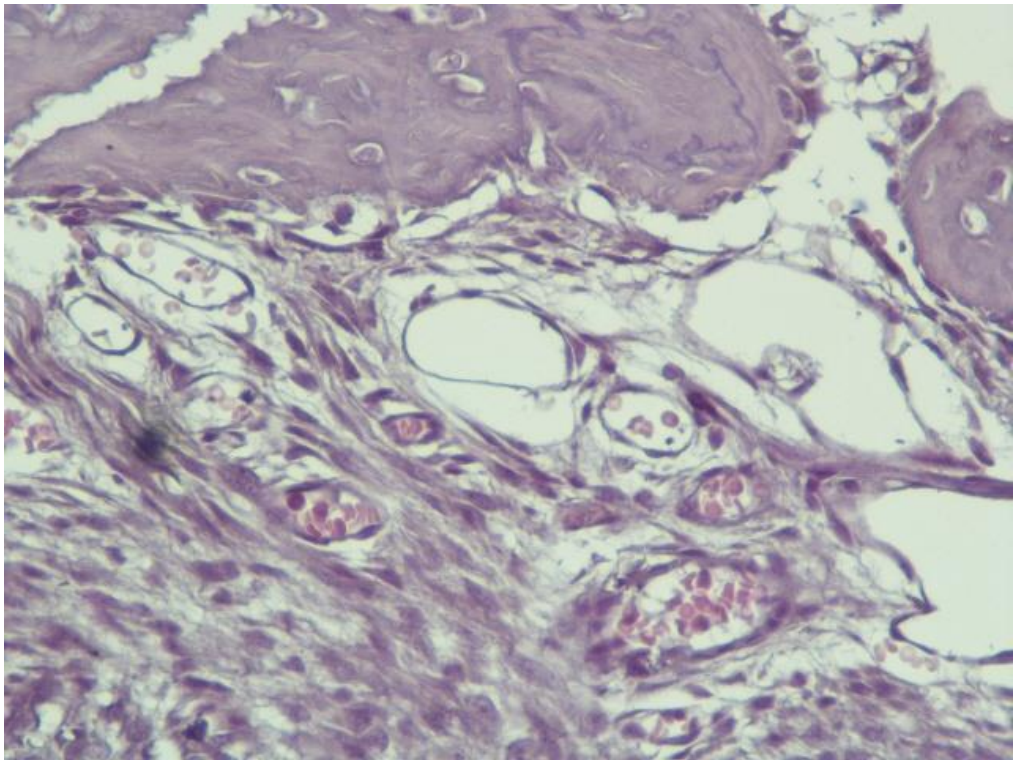
3.3 Использование волокнистого никелид титана

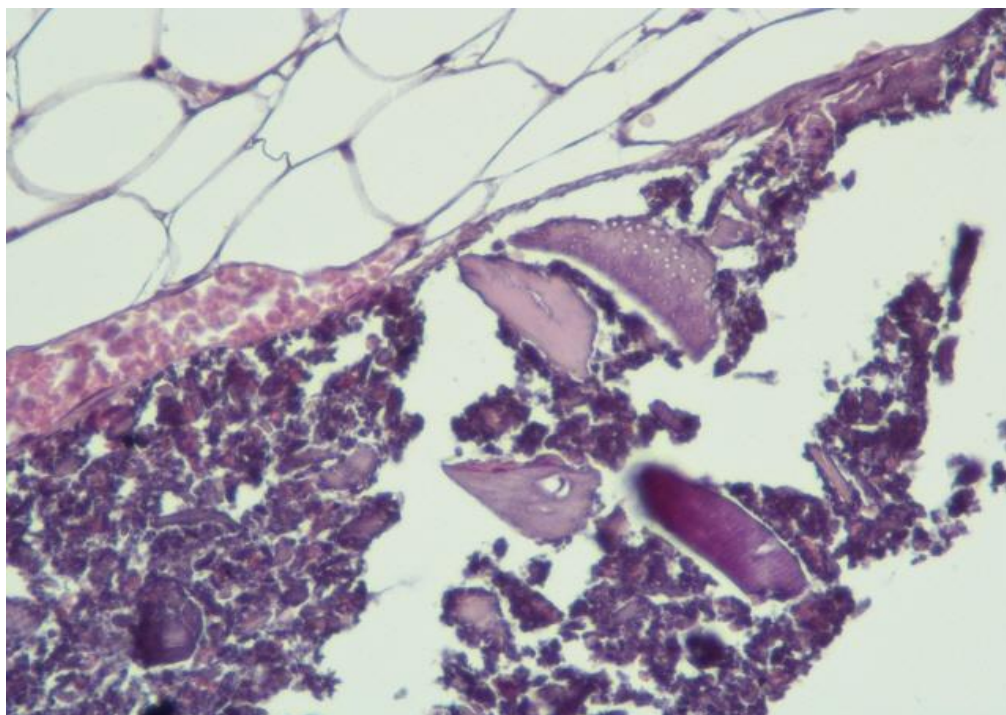
В опытной экспериментальной группе при использовании волокнистого TiNi при микроскопическом исследовании на 30 - е_сутки эксперимента большая часть дефекта представлена костной тканью, наружная часть дефекта – плотной соединительной тканью, состоящей из

пучков коллагеновых волокон, капилляров, фибробластов, включений гранул гемосидерина, гемосидерофагов, среди которых обнаруживаются небольшие участки, оптически пустые, соответствующие имплантированному материалу, удалённому из исследуемого образца в результате проводки с целью сохранения тканевых структур. Соединительнотканная прослойка местами содержала одиночные костные трабекулы. Среди участков формирующейся костной ткани встречаются небольшие разрозненные группы некротизированных костных балок. Вокруг отдельных костных балок располагаются группы остеокластов. Между балками определяются маленькие очажки тканевого детрита. Костномозговые полости выполнены рыхлой волокнистой соединительной тканью, с элементами миелоидного ряда. Вокруг отдельных синусоидных сосудов выявляются небольшие скопления клеточных элементов гемопоэтического ряда (Рис. 8, 9).

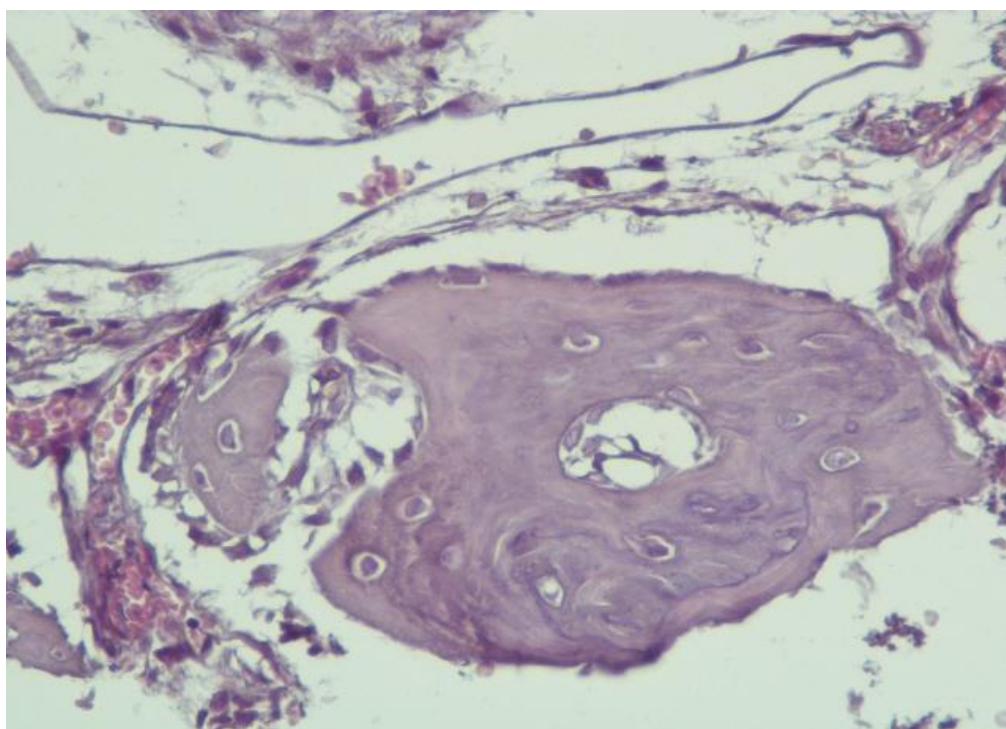


Рисунок 8 – использование волокнистого TiNi

**1 a****16**



1 в



1 г

Рисунок 9 – Репарация костного дефекта на 30 сутки эксперимента.

Опытная группа. Окраска гематоксилином и эозином.

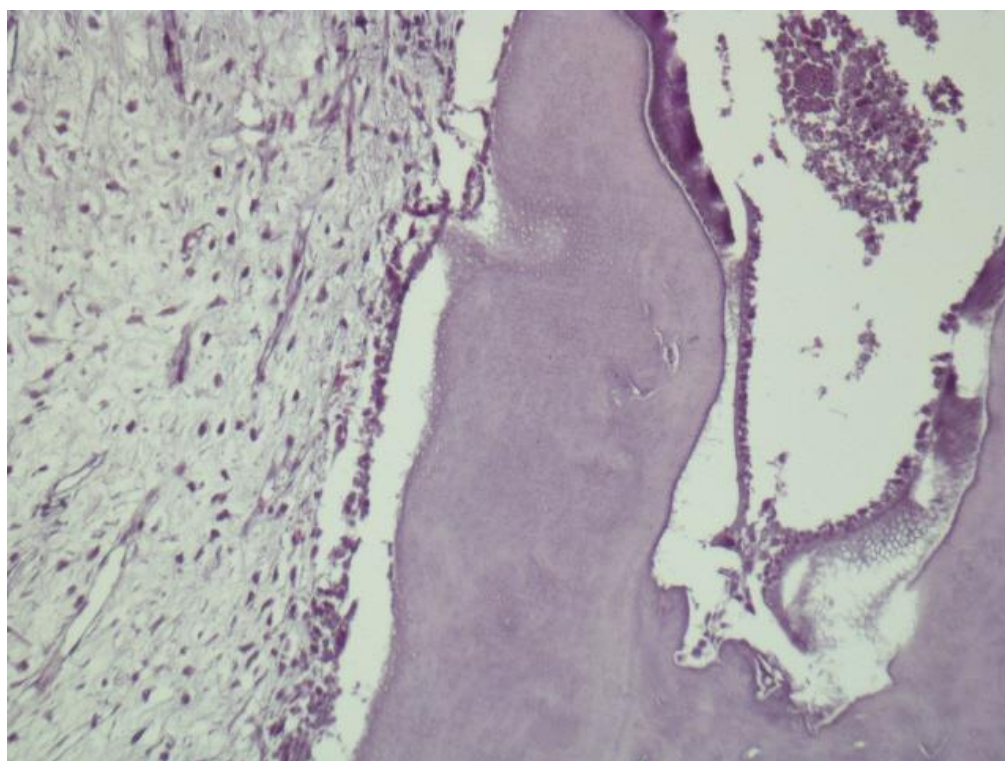
Рис. 1а – Ув. X 200. Рис.1б – Ув. X 400.

Рис.1в – Ув.400. Рис.1г – Ув. X 400.

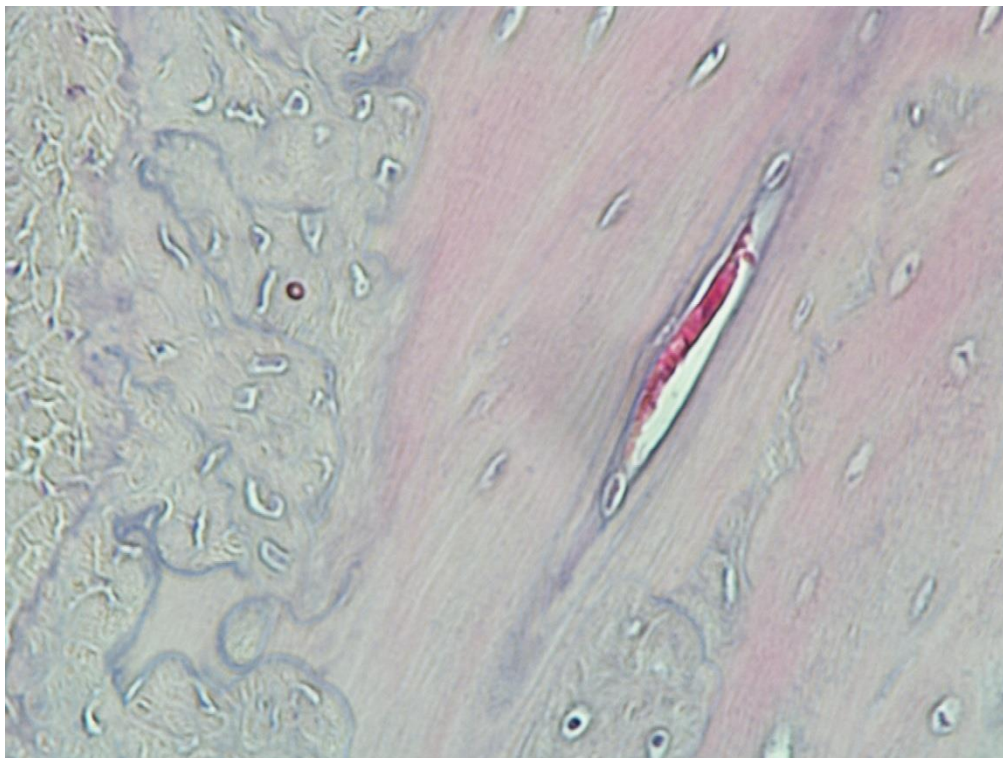
На 90 –е сутки в костном дефекте происходит созревание структурных элементов костного регенерата, формирование зрелой кости). Вокруг титановых волокон определяется грубоволокнистая соединительная ткань и ткань гиалинового хряща, с участками сформированного губчатого костного вещества и элементов компактной кости. Большая часть дефекта, более 3/4 заполнена преимущественно зрелыми балками губчатого вещества, небольшая часть из них имеют фиброзную, либо хрящеподобную структуру. Остеоны диаметром 210 - 250 мкм, образованы циркулярно расположенными костными пластинами, пронизанные кровеносными сосудами в центре. Остеоциты, расположенные в глубоких слоях костных трабекул, имеют многочисленные отростки, направленные в сторону костных полостей, содержащих миелоидную ткань, и навстречу друг другу. Наружный слой бывшего дефекта (1/3 толщины) заполнен фиброзной тканью, состоящей из плотно расположенных коллагеновых волокон и губчатой костной ткани, с островками компактной кости. (Рис. 10). В глубоких слоях обнаруживается грануляционная ткань, богатая клеточными элементами (фибробластами, макрофагами, лимфоцитами), а также сосудами разного калибра. Среди грануляционной ткани встречаются небольшие костные балки в состоянии некроза, а также скопления остеоцитов с вытянутым, веретенообразным ядром, кроме того присутствуют клетки с признаками пролиферации (Рис. 11).



Рисунок 10 – На 90 –е сутки созревание структурных элементов костного регенерата в дефекте



1 а



16

Рисунок 11 – Компактизация костной ткани, с формированием остеонов и образованием дифференцированных сосудов на 90 сутки эксперимента. Рис. 2а – Ув. X 200. Рис.2б – Ув. X 400

На 180-е сутки отмечаются признаки активной остеорегенерации в виде полного замещения дефекта зрелым губчатым и компактным костным веществом, с формированием гаверсовых каналов. По периферии регенератов сохраняются небольшие участки фиброзной ткани, фокусы пролиферации остеогенных клеток, синусоидные капилляры и сосуды. Фиброзная ткань плотно спаяна с костной тканью. На поверхности отдельных трабекул определяются активные остеобласты, полигональные, с интенсивно базофильной цитоплазмой. В костномозговых полостях определяется миелоидная ткань (Табл. 4).

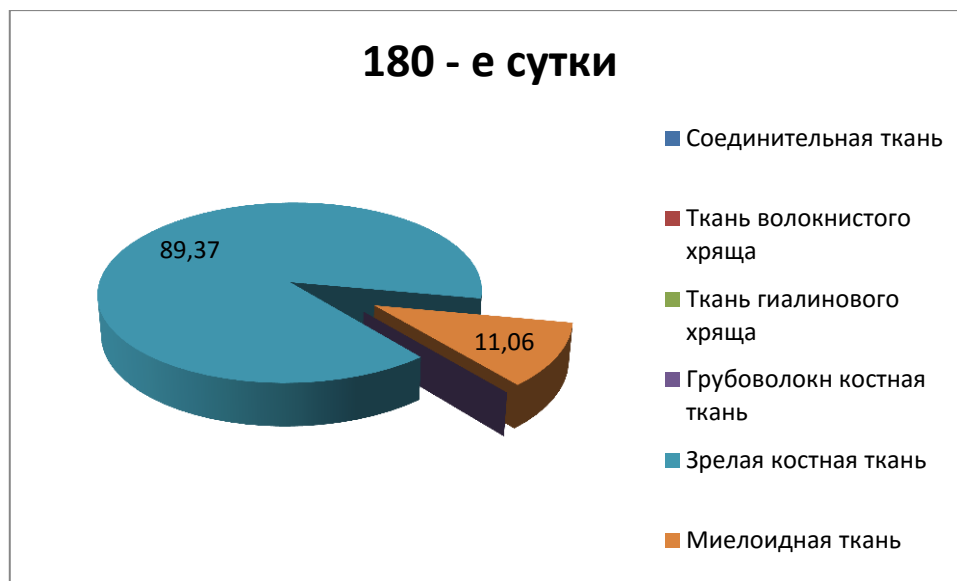


Рис. 12

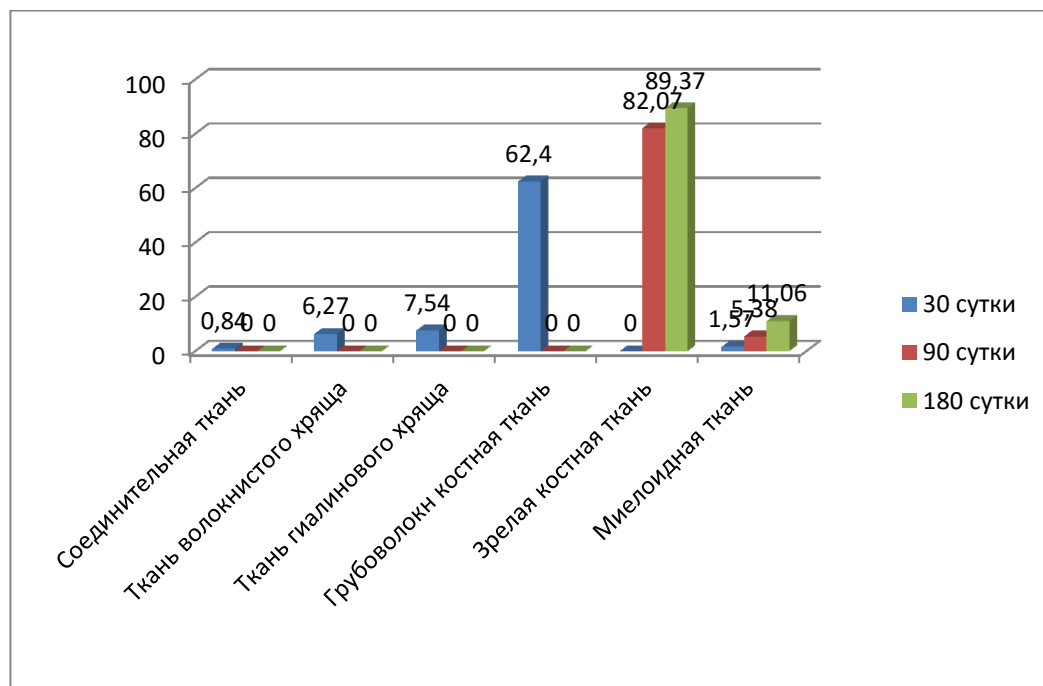
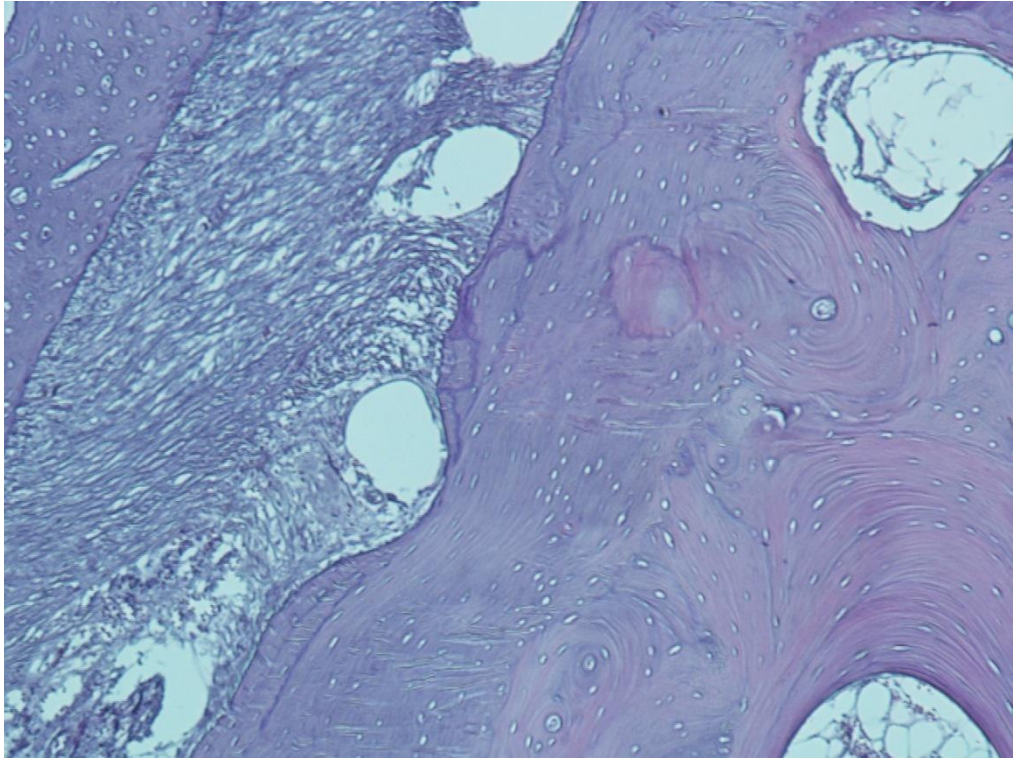
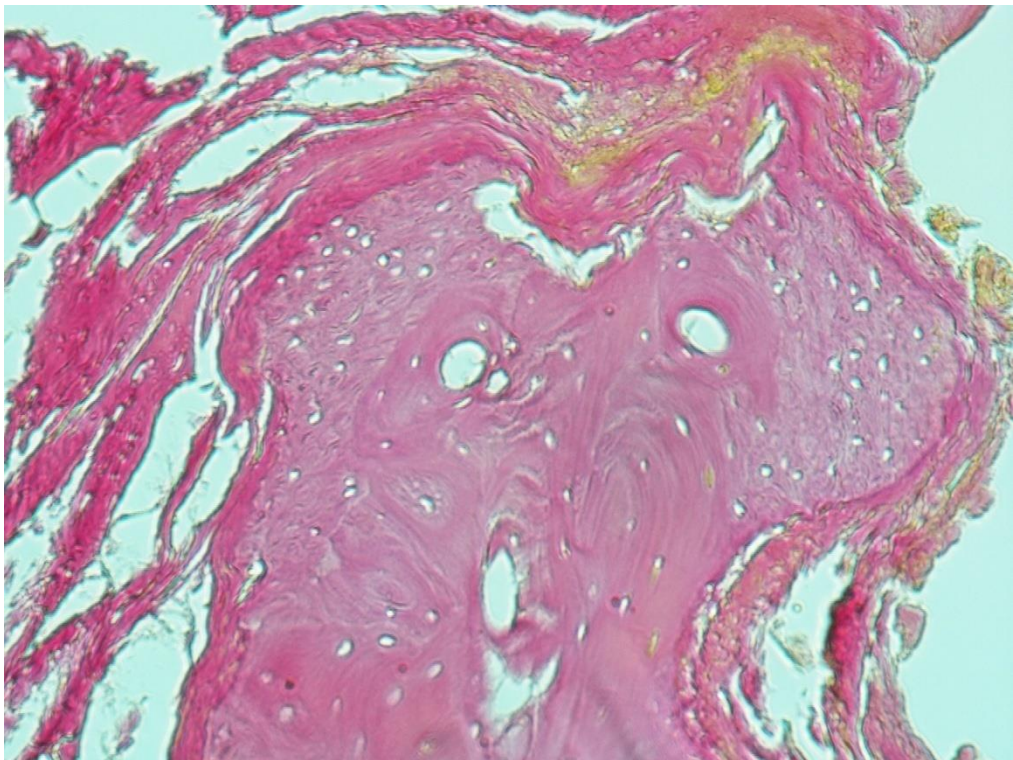


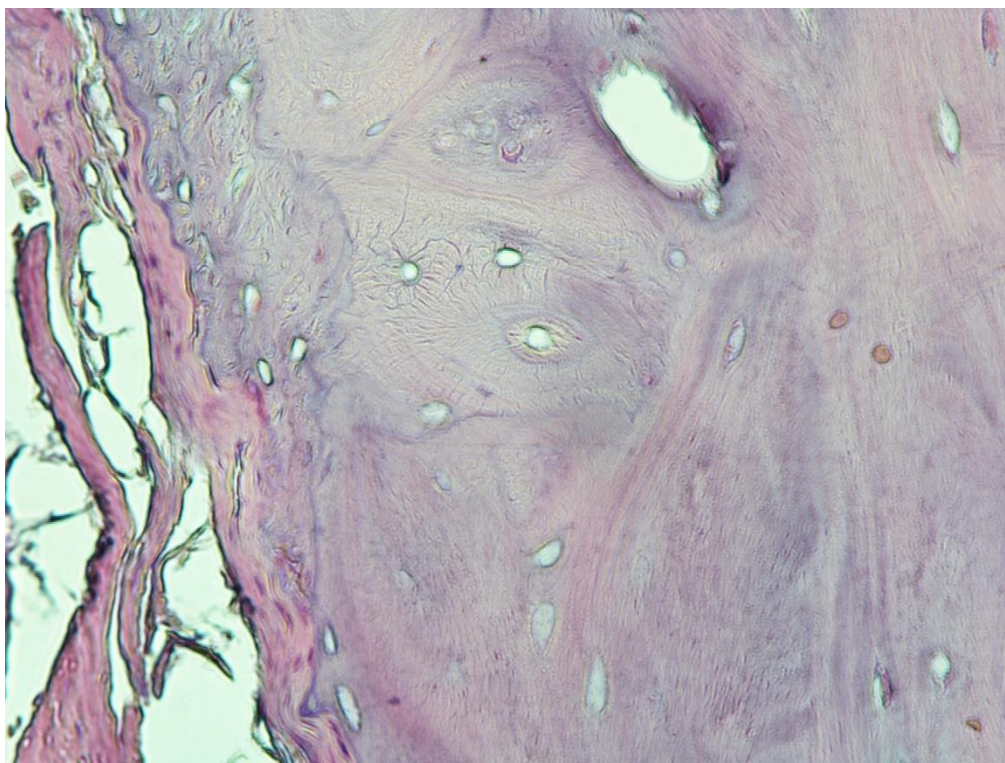
Рис. 13



1



2



3

Рисунок 14 – Полная регенерация фиброзно-костной ткани на 180 суток эксперимента.

Рис. 1 – Ув. X 200.; Рис. Рис. 2 – Ув. X 200. Окраска пикрофуксином по Ван -Гизону.

3 – Ув. X 400. Окраска гематоксилином и эозином.

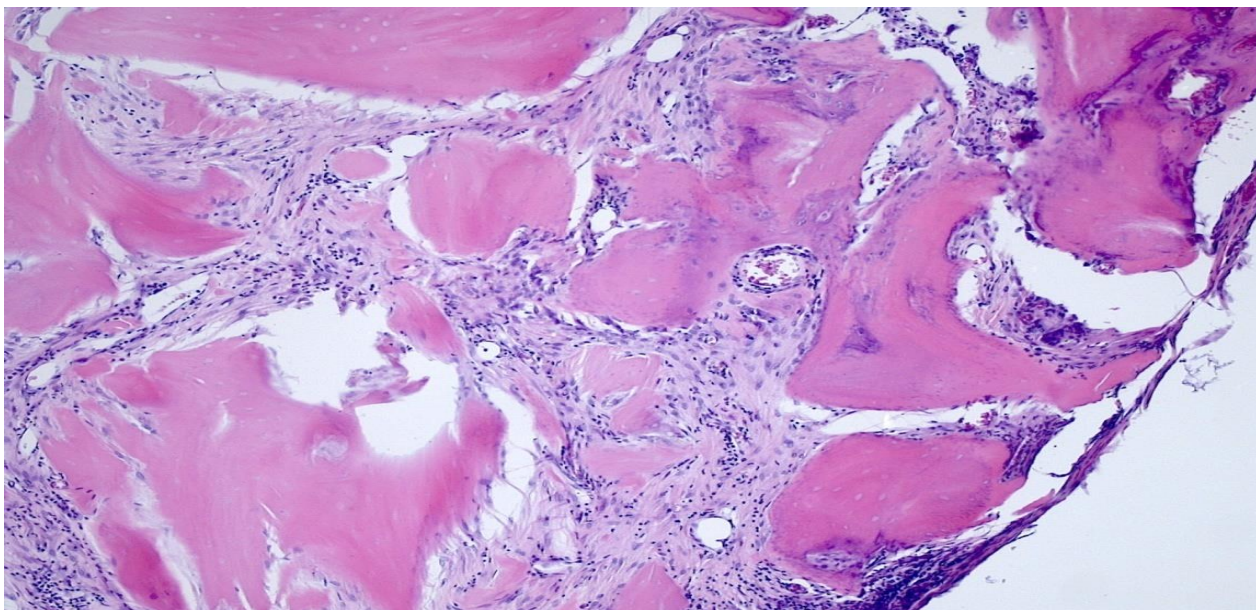
Таблица 4 – Результаты морфологического анализа костной ткани при использовании волокнистого NiTi.

Исследуемая ткань	Срок забора материала		
	30 сут	90 сут	180 сут
Соединительная ткань	$0,84 \pm 0,10$	-	-
Ткань волокнистого хряща	$6,27 \pm 0,29$	-	-
Ткань гиалинового хряща	$7,54 \pm 0,35$	-	-
Грубоволокнистая костная ткань	$62,40 \pm 2,33$	-	-
Зрелая костная ткань	-	$82,07 \pm 1,66$	$89,37 \pm 1,30$
Миелоидная ткань	$1,57 \pm 0,21$	$5,38 \pm 0,36$	$11,06 \pm 0,32$

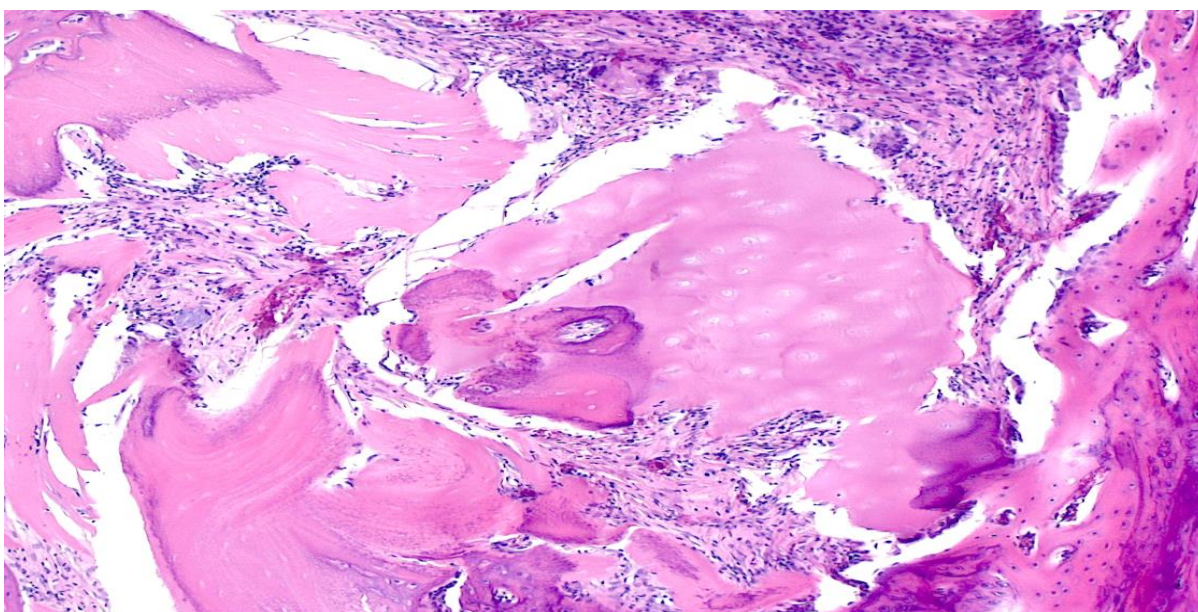
3.3 Контрольная группа

При микроскопическом исследовании материалов контрольной группы на 30 – е сутки эксперимента большая часть дефекта, (свыше 3/4) заполнена костными балками с начальными признаками зрелости, часть из них имеют фиброзную, либо хрящеподобную структуру. Наружный слой бывшего дефекта (1/3 толщины) представлен фиброзной тканью, состоящей из плотно расположенных коллагеновых волокон и элементов костной ткани в виде островков компактной вещества. В глубине дефекта, под плотной соединительной тканью, обнаруживаются участки грануляционной ткани, богатой разнообразными клеточными элементами (фибробластами, макрофагами, лимфоцитами), а так же многочисленными сосудами микроциркуляторного русла (Рис. 15).

Среди грануляционной ткани встречаются небольшие костные балки в состоянии некроза, а также скопления остеогенных клеток с вытянутым, веретенообразным ядром, а также с признаками пролиферативной активности. Плоские кости развиваются из мезенхимы, что обозначается как прямой остеогенез. Мезенхимные клетки: небольшие, вытянутой формы. Трабекулы, или балки, формирующейся кости. Кровеносные сосуды возле костных трабекул.



1



2

Рисунок 15 – Поперечный срез челюсти кролика. Большая часть дефекта заполнена костными балками грубоволокнистой структуры. Окраска гематоксилином и эозином.

Рис. 1. Ув. х200. Рис2. Ув. х 400.

Таблица 5 – Результаты морфологического анализа костной ткани в контрольной группе.

Исследуемая ткань	Срок забора материала		
	30 сут	90 сут	180 сут
Соединительная ткань	0,97±0,10	-	-
Ткань волокнистого хряща	8,26 ±0,29	-	-
Ткань гиалинового хряща	3,85 ±0,35	-	-
Грубоволокнистая костная ткань	68,12 ±2,33	-	-
Зрелая костная ткань	-	51,05 ± 1,66	76,63 ±1,30
Миелоидная ткань	3,02 ±0,21	5,12 ±0,36	10,12±0,32

Как видно из табл. 5, течение первых 30 сут от начала эксперимента соединительная ткань была представлена в незначительном количестве - 0,9673±0,10 %, в образцах, взятых на 90-е и 180-е сутки исследования – не обнаружена. Ткань волокнистого хряща на 30 сутки составляла 8,26 ±0,29 процентов, на 90 и 180 сутки исследования - не определялась. Гиалиновая хрящевая ткань к концу первого месяца исследования обнаруживалась в 3,85 ±0,35 %, а на 3-м и 6-м месяце исследования – не присутствовала. Основной объем заполняемого дефекта в контрольной группе составляла грубоволокнистая костная ткань, которая также не определялась к концу третьего и шестого месяцев исследования.

На 30-е сутки после проведенной операции зрелая костная ткань в исследуемых образцах не образовалась совсем. На 90-е сутки от начала исследования объем зрелой кости составлял половину образуемых клеток -

$51,05 \pm 1,66$ %, а спустя полгода после проведенной операции - $76,63 \pm 1,30$ %.

Количество миелоидной ткани также нарастало - $3,02 \pm 0,21$ % - в начале исследования, $5,12 \pm 0,36$ % к концу третьего месяца и $10,12 \pm 0,32$ % - к концу шестого месяца эксперимента. $0,9673 \pm 0,1073 \pm 0,10, 90,9673 \pm 0,10670, 9673 \pm 0,103 \pm 0,10$ % (Рис. 16).

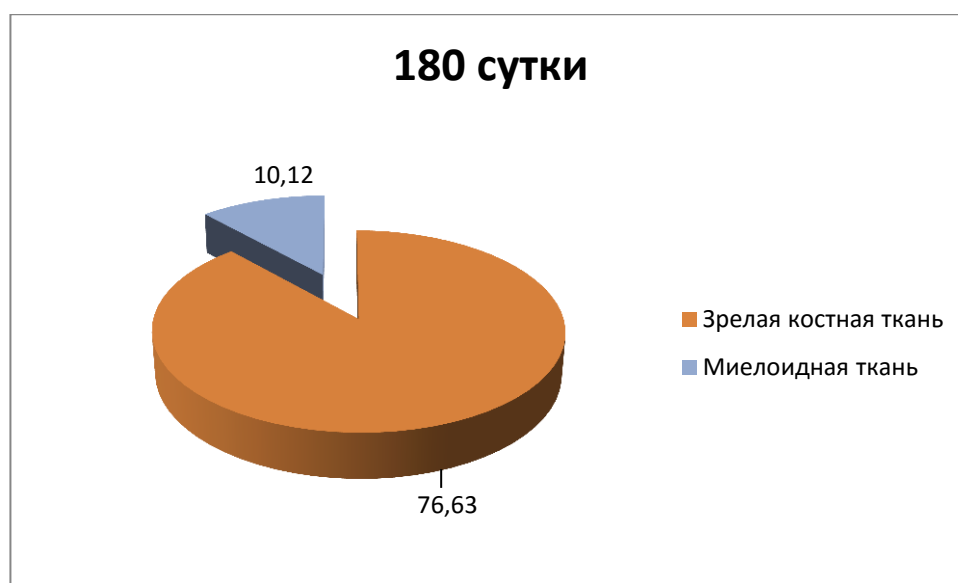


Рисунок 16 – Заполнение дефекта в контрольной группе на 180 -е сутки

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ И ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Развитие современной хирургии в значительной мере связано с совершенствованием используемых биоматериалов и имплантатов. Сохранение и поддержание объёма, структуры костной ткани челюстей – важные задачи хирургического лечения больных с хроническими одонтогенными деструктивными очагами челюстных костей.

Несмотря на значительное количество публикаций, многие аспекты изучения влияния пористого волокнистого и гранулированного никелида титана в качестве импланта при заполнении остаточных костных полостей требуют дополнительных исследований. Для понимания сложных процессов взаимодействия конструкций из никелида титана и тканей макроорганизма, в частности репарации костной ткани, необходимо длительное наблюдение и изучение характера остеогенеза при применении конструкций из разных его видов.

В соответствии с поставленной целью исследования, одной из задач нашей работы являлось оценка течение репаративного процесса при использовании пористого гранулированного и волокнистого материала никелида титана при заполнении остаточных костных полостей в эксперименте.

Для оценки течения репаративного процесса нами на протяжении шести месяцев проводилось изучение состояния новообразованной костной ткани при применении пористого волокнистого и гранулированного NiTi.

Было прооперировано 45 кроликов. Искусственно сформированный дефект нижней челюсти заполнялся гранулированным пористым никелид титаном у 15 кроликов, волокнистым никелид титана у 15 кроликов. В контрольной группе дефект не заполнялся ничем. Изучение состояние

костного дефекта у экспериментальных животных проводилось на 30, 90, 180 сутки. После вывода животных из эксперимента в указанные сроки, изготавливались гистологические препараты, которые затем изучались под микроскопом.

Анализ полученных данных позволяет заключить, что процесс репарации костной ткани при применении различных типов никелида титана имеет ряд отличий. Так, было отмечено, что у животных контрольной группы дефект костной ткани заполнялся медленнее.

Было выявлено, что через **30 дней** от начала эксперимента у животных как контрольной, так и в опытных группах, в заполняемых дефектах наличия зрелой костной ткани не наблюдалось (табл. 6).

Таблица 6 – Ткани, заполняющие костный дефект через 30 сут после операции (%).

Исследуемая ткань	Гранулированный NiTi	Волокнистый NiTi	Контроль
Соединительная ткань	0,84±0,10	0,84±0,10	0,97±0,10
Ткань волокнистого хряща	5,32±0,29	6,27±0,29	8,26±0,29
Ткань гиалинового хряща	6,42±0,35	7,54±0,35	3,89±0,35
Грубоволокнистая костная ткань	73,35±2,33	62,40±2,35	68,12±2,33
Зрелая костная ткань	-	-	-
Миелоидная ткань	2,08±0,21	1,57±0,21	3,02±0,21

Как видно из табл. 5, в контрольной группе в месте восполняемого дефекта через 30 дней грубоволокнистая костная ткань составляла $68,12 \pm 2,33$ процента, ткань гиалинового хряща – $3,85 \pm 0,35$ процентов, ткань волокнистого хряща – $8,26 \pm 0,29$ объемных процентов. Объемы миелодной и соединительной тканей составляли $3,02 \pm 0,21$ и $0,97 \pm 0,10$ % соответственно.

Большая часть дефекта заполнена костными балками с начальными признаками зрелости. Часть из них имеет фиброзную или хрящеподобную структуру. Наружный слой бывшего дефекта представлен фиброзной тканью, которая состоит из плотно расположенных коллагеновых волокон. Костная ткань представлена в виде островков компактного вещества. В глубине дефекта, под плотной соединительной тканью, обнаруживаются участки грануляционной ткани, богатой фибробластами, макрофагами, лимфоцитами, а также многочисленные сосуды микроциркуляторного русла.

При заполнении костного дефекта гранулированным никелидом титана, на гистологическом препарате было выявлено наличие грубоволокнистой костной ткани в количестве $73,35 \pm 2,33$ объемных долей. Также наблюдались ткани гиалинового хряща $6,42 \pm 0,35$ % и волокнистого хряща – $5,32 \pm 0,29$ %. Миелоидная и соединительная ткани присутствовали в незначительном количестве – $2,08 \pm 0,21$ % и $0,84 \pm 0,10$ % соответственно.

Рыхловолокнистая соединительная ткань была отечной. Вновь образующаяся костная ткань была представлена в виде остеобластокластической резорбции отдельных балок, а также формирующимися остеοидными и костно-остеоидными балками.

При применении волокнистого никелида титана объемная доля грубоволокнистой костной ткани составляла до $62,40 \pm 2,33$ процента. Объем гиалинового и волокнистого хряща был представлен в количестве –

7,54±0,35 и 6,27±0,29 процентов соответственно. Объем миелодной ткани был 1,57±0,21 %. Количество соединительной ткани - 0,84±0,10 %.

Среди участков формирующейся костной ткани наблюдаются небольшие группы некротизированных костных балок, между ними определяются небольшие очажки тканевого детрита. Костномозговые полости содержат рыхлую волокнистую соединительную ткань с элементами миелоидного ряда. Отдельные синусоидные сосуды окружены небольшими скоплениями клеточных элементов гемопоэтического ряда.

Таким образом, новообразованная костная ткань во всех трех группах занимает более двух третей объема имеет губчатое и компактное строение. При этом, созревающая плотная волокнистая ткань располагается в наружной части дефекта. Во всех группах определялись незначительные участки хрящевой ткани (Рис. 17).

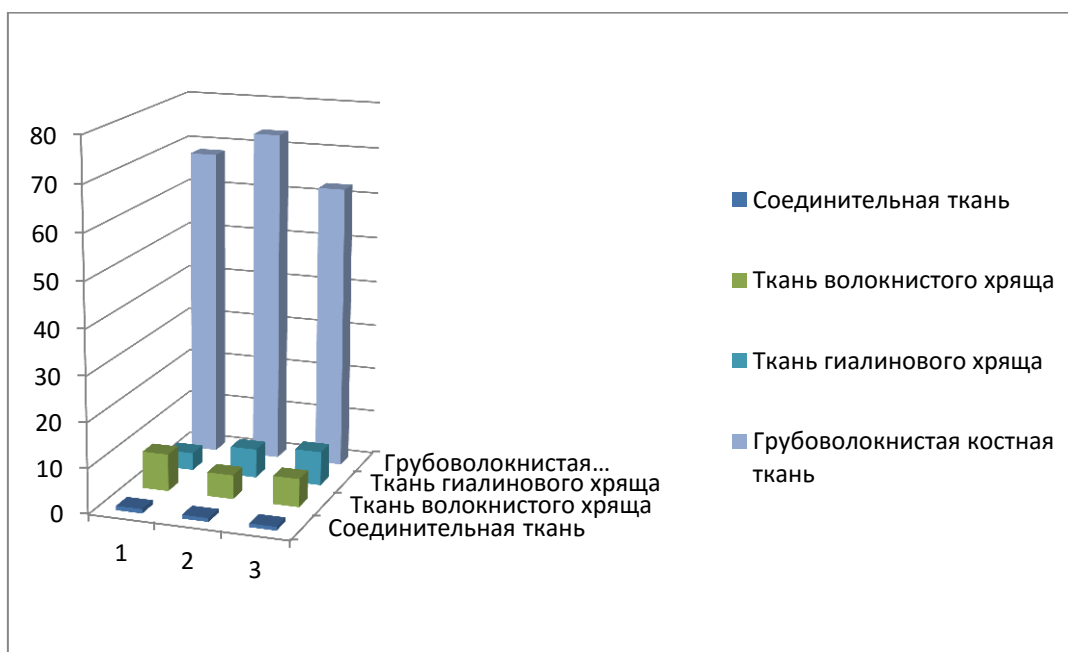


Рисунок 17 – Состояние тканей на 30-е сутки

На 90-е сутки от начала эксперимента в образцах контрольной группы грубоволокнистая костная ткань заменялась зрелой костной тканью, которая составляла $51,05 \pm 1,66$ процентов. Наличие гиалинового и волокнистого хряща в исследуемых образцах не наблюдалось. Возросло количество миелоидной ткани – до $5,12 \pm 0,36$ объемных процентов (табл. 7).

Таблица 7 – Ткани, заполняющие костный дефект через 90 суток после операции

Исследуемая ткань	Гранулированный NiTi	Волокнистый NiTi	Контроль
Соединительная ткань	-	-	-
Ткань волокнистого хряща	-	-	-
Ткань гиалинового хряща	-	-	-
Грубоволокнистая костная ткань	-	-	-
Зрелая костная ткань	$78,07 \pm 1,66 \%$	$89,37 \pm 1,66 \%$	$51,05 \pm 1,66 \%$
Миелоидная ткань	$4,36 \pm 0,36 \%$	$5,38 \pm 0,36 \%$	$5,12 \pm 0,36 \%$

Среди грануляционной ткани встречаются небольшие костные балки в состоянии некроза, а также участки пролиферации остеогенных клеток с вытянутым, веретенообразным ядром.

В опытной группе через 3 месяца при заполнении костного дефекта гранулированным никелидом титана клетки грубоволокнистой костной ткани, а также соединительная ткань и ткани волокнистого и гиалинового хряща не определялись. Зрелая костная ткань составляла $78,07 \pm 1,66$ процента. Объем миелоидной ткани - $4,36 \pm 0,36$ %.

В зоне имплантации наблюдали образование грубоволокнистой соединительной ткани с фрагментами гиалиновой хрящевой ткани. Также определялись участки губчатой костной ткани. Единичные костные балки были хорошо сформированы и окружены зрелой фиброзной тканью и участками гиалинового хряща.

При заполнении костного дефекта волокнистым никелидом титана на 90 сутки также не наблюдается наличие грубоволокнистой костной и соединительной ткани, а также волокнистой и гиалиновой хрящевой ткани.

Зрелая костная ткань представлена в большем количестве, чем при заполнении дефекта гранулированным имплантом – $82,07 \pm 1,66$ против $78,07 \pm 1,66$ %. Миелоидная ткань также была обнаружена в большем объеме – $5,38 \pm 0,36$ % и $4,36 \pm 0,36$ %.

На гистологическом препарате вокруг титановых волокон наблюдается грубоволокнистая соединительная ткань и ткань гиалинового хряща, с участками сформированной губчатой костной ткани и элементов компактной кости. Большая часть костного дефекта заполнена преимущественно зрелыми балками губчатой костной ткани, некоторая часть из них имеют фиброзную, либо хрящеподобную структуру. Костные пластинки, содержащие кровеносные сосуды, циркулярно располагаются вокруг

остеонов, имеющих диаметр 210-250 мкм. Остеоциты, расположенные в глубоких слоях костных трабекул, имеют многочисленные отростки, направленные в сторону костных полостей, содержащих миелоидную ткань, и навстречу друг другу. Фиброзная ткань, составляющая наружный слой бывшего дефекта (1/3 толщины), построена из плотно расположенных коллагеновых волокон и губчатой костной ткани, с островками компактной кости. В глубоких слоях обнаруживается грануляционная ткань, богатая клеточными элементами (фибробластами, макрофагами, лимфоцитами), а также сосудами разного калибра. В грануляционной ткани встречаются небольшие некротизированные костные балки, а также скопления остеоцитов с вытянутым, веретенообразным ядром, с признаками пролиферации.

Таким образом, через три месяца после введения гранулированного никелида титана в области дефекта определяются небольшие фрагменты материала, «замурованного» в компактной костной ткани с наличием дифференцированных кровеносных сосудов.

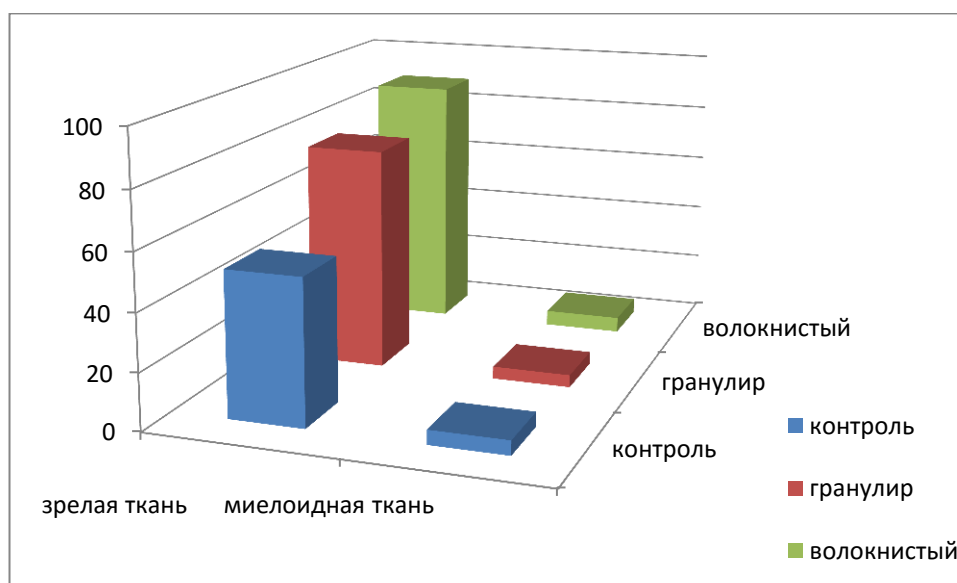


Рисунок 18 – Состояние тканей на 90-е сутки

Через шесть месяцев после начала эксперимента в изученных препаратах контрольной группы, наблюдалось дальнейшее увеличение объема зрелой костной ткани – до $76,63 \pm 1,30$ % и миелоидной ткани - до $10,12 \pm 0,325$.

(табл. 8).

Таблица 8 – Ткани, заполняющие костный дефект через 180 суток после операции

Исследуемая ткань	Гранулированный NiTi	Волокнистый NiTi	Контроль
Соединительная ткань	-	-	-
Ткань волокнистого хряща	-	-	-
Ткань гиалинового хряща	-	-	-
Грубоволокнистая костная ткань	-	-	-
Зрелая костная ткань	$78,07 \pm 1,66$ %	$89,37 \pm 1,30$ %	$76, \pm 1,30$ %
Миелоидная ткань	$4,36 \pm 0,36$ %	$110,6 \pm 0,32$ %	$10,20 \pm 0,32$ %

Как видно из табл. 7, при введении в область дефекта гранулированного никелида титана через шесть месяцев, объем зрелой костной ткани увеличился до $85,41 \pm 1,30$ процентов. Также объем миелоидной ткани значительно возрос за три последних месяца – до $12,15 \pm 0,325$ %.

На 180-е сутки объем дефекта резко уменьшен за счет регенерации. Наблюдается образование костномозговой полости. В проекции дефекта и по периферии выявлялись синусоидные капилляры и артерии с тонкой мышечной стенкой. В области дефекта сформирована губчатая костная ткань зрелого вида. Сохраняются небольшие участки пролиферации остеогенных клеток.

Через 6 месяцев в группе, где дефект костной ткани заполнялся волокнистым никелидом титана, объем зрелой костной ткани достигал наибольших значений – $89,37 \pm 1,66$ %. Объем миелоидной ткани возрос до $11,06 \pm 0,32$ %.

При этом, отмечаются признаки активной регенерации и замещение дефекта зрелым губчатым и компактным костным веществом. Гаверсовы каналы сформированы. По периферии вновь образованных участков сохраняются фокусы пролиферации остеогенных клеток, синусоидные капилляры и сосуды. Дефект полностью замещен зрелой губчатой и компактной костной тканью, с формированием гаверсовых каналов. По периферии регенератов сохраняются небольшие участки фиброзной ткани, фокусы пролиферации остеогенных клеток, синусоидные капилляры и артерии с тонкой стенкой. Фиброзная ткань плотно спаяна с костной тканью. В костномозговых каналах определяется миелоидная ткань (Рис. 18).

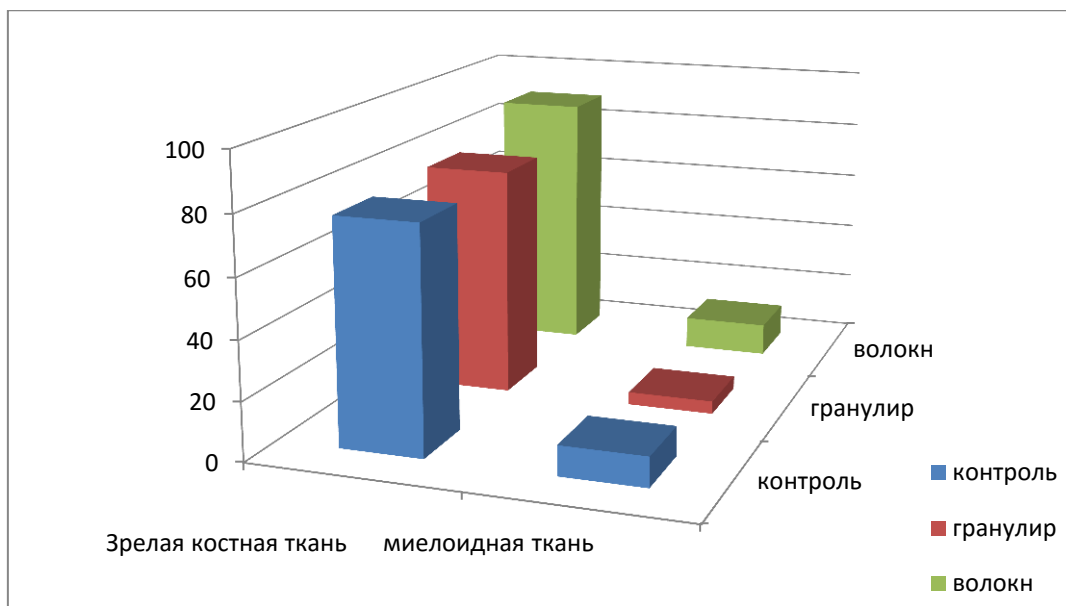


Рисунок 19 – Состояние тканей на 180-е сутки

Таким образом, на 180-е сутки после операции отмечаются признаки полной регенерации костной ткани. Дефекты заполнены костными трабекулами, по морфологической структуре схожими с неповреждённой костью. Кровеносные сосуды с признаками дифференцировки. Единичные фрагменты имплантата обрастают новообразованной костной тканью с признаками зрелости, что свидетельствует об эффективной индукции остеогенеза, полной репарации костной ткани.

Изучение морфологической картины полученных восполненных участков кости у животных показало, что в зоне деструкции костной ткани регенеративные процессы протекали согласно закономерностям непрямого остеогенеза, начиная с гиалинового хряща и грубоволокнистой костной ткани, до образования зрелой компактной и губчатой костной ткани.

Тканевая реакция при имплантации гранулированного и волокнистого пористо-проницаемого никелид титана имеет общие черты и особенности. Оба материала первоначально вызывают асептическое воспаление в окружающей ткани. Характер воспалительной реакции в группе контроля и

опытной, а также в разные сроки, был несколько различен. Интенсивность воспалительной реакции ни в одном из рассмотренных нами случаев не вышла за рамки реакции на внедрение в организм инородных тел. Дистрофических и некротических изменений в окружающих тканях не обнаружено. Это может свидетельствовать об отсутствии токсических свойств у используемых нами материалов.

Основываясь на результатах экспериментального исследования, нами было установлено, что регенеративной способностью обладают все использованные нами имплантаты. Клиническое течение экспериментальных опытных групп не отличалось от контрольной. В целом, как показали результаты, во всех опытных группах имплантируемые материалы вызвали схожие реакции окружающих тканей. При этом результатом является их последующее замещение костной тканью.

По мере увеличения времени пребывания имплантационного материала отмечается дальнейшее заполнение пространства между гранулами вновь образованной тканью. Особенностью их взаимодействия является тот факт, что к 1,5 мес вся поверхность имплантируемого материала оказывается покрытой вновь образованной тканью, которая четко повторяет их тонкий рельеф.

При сравнительном изучении области дефекта нижней челюсти экспериментальных животных в контрольной группе, в которой дефект ничем не заполнялся, и в опытных группах, где дефект заполнялся волокнистым никелид титаном, в сроки от 30 дней до 180 после операции, были получены следующие результаты.

Результаты нашего исследования показали:

1. Наиболее эргономичным и удобным в работе является усовершенствованный нами имплантат из волокнистого никелид титана (патент на полезную модель «Имплантат для замещения остаточных костных полостей и дефектов в челюстно-лицевой хирургии» № 2015117277 от 07.05.2015 г).

2. Положительно оценены влияния пористо-проницаемых конструкций из никелид-титана на регенерационные процессы. Разработан ряд новых технологий по хирургическому устранению дефектов костной ткани челюстно-лицевой области.

ВЫВОДЫ

1. Разработана усовершенствованная методика введения в ткани имплантата из никелида титана для замещения остаточных костных полостей и дефектов в челюстно-лицевой хирургии. В основу методики комбинированной реконструкции дефекта кости положено создание каркасной основы при помощи имплантата на основе никелида титана, вводимого в полость в виде узла. Это позволило обосновать методику операции и улучшить остеоинтеграцию дентального имплантата. Патент на полезную модель «Имплантат для замещения остаточных костных полостей и дефектов в челюстно-лицевой хирургии» № 2015117277 от 07.05.2015 г.

2. В эксперименте изучен характер репаративного процесса при использовании гранул пористого никелида титана. Применение гранулированного и волокнистого никелида титана не вызвало дистрофических и некротических изменений в окружающих тканях. Во всех случаях интенсивность регенерации костной ткани имплантаты обеих групп достоверно отличалось от контрольной.

3. Экспериментально-морфологическое исследование показало, что при заполнении костного дефекта нижней челюсти у кроликов гранулированным и волокнистым никелидом титана, новообразованное костное вещество через шесть месяцев отличается достаточной зрелостью, а использованный в данной группе остеопластический материал может быть признан стимулирующим ангио- и остеогенез.

4. Полученные данные комплексной оценки состояния тканевых структур периимплантационной зоны показывают, что интенсивность воспалительной реакции не вышла за рамки реакции на внедрение в организм инородных тел. Это может свидетельствовать об отсутствии токсических свойств у используемых нами материалов.

5. Разработанные практические рекомендации для применения имплантатов из гранулированного и волокнистого никелида титана позволят

в перспективе рекомендовать разработанный нами метод в качестве способа заполнения остаточных костных полостей в челюстно-лицевой хирургии.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Заполнение остаточных костных полостей в челюстно-лицевой хирургии имплантатом из пористого никелид титана является методом выбора.

Полученные в эксперименте на животных данные позволяют рекомендовать имплантаты из никелид титана как высокоэффективное средство при заполнении остаточных костных полостей.

Целесообразно применять волокнистый никелид титана в виде узла, оформленного под микроскопом, для заполнения костных полостей челюстно-лицевой области.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АЧНЧ – альвеолярная часть нижней челюсти

АОВЧ – альвеолярный отросток верхней челюсти

КТ – компьютерная томография

КА – коэффициент абсорбции

МРТ – магниторезонансная томография

НАА – нижняя альвеолярная артерия

ОПТГ – ортопантомограмма

РЭМ – растровая электронная микроскопия

СО - слизистая оболочка

ЧЛЮ – челюстно-лицевая область

PRF – Плазма, обогащенная тромбоцитами

TiNi – никелид титана

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абрамов Д. В. Патофизиологическое обоснование оптимального использования современных стоматологических материалов (пластмасс и металлов) в практике дентальной имплантации (экспериментально-клиническое исследование) Автореф. Дисс. Канд. Мед. Наук. – Санкт Петербург, 2010. – 25 с.
2. Агеев А.С. Репаративная регенерация травматического костного дефекта нижней челюсти при использовании антиоксиданта тиофана: Автореф. дис. . канд.мед.наук/ А.С. Агеев;-Новосибирск,-2006.-19с.
3. Алабут А.В. Экспериментальные исследование остеогенеза при пластике костных дефектов пористым никелид титаном / А.В. Алабут, В.Д. Сикилинда, Г.Л. Плоткин А.А. Домашенко// ShapeMemory,- 2001,-Р. 357-358.
4. Алимов А.Ш. Клинико-экспериментальное обоснование применения биорезорбируемой мембраны «Диплен-ГАМ» при удалении дистопированных ретинированных нижних третьих моляров :Автореф. дис. канд.мед.наук / А.Ш. Алимов;- Москва,-2009,-26с.
5. Аснина С.А. Использование методов лучевой диагностики для изучение процессов регенерации костной ткани после цистэктомии и цистотомии / С.А. Аснина Н.В. Шишкова Б.Я. Аснин и др.// Ортодонтия.-2009.- № 4. (48).-С.6.
6. Афанасьев В. В. Хирургическая стоматология: учебник.– М.: ГЭОТАР – Медиа, 2010.
7. Ахмадова М. А. Современные подходы к обследованию и оперативному лечению пациентов со значительной атрофией челюстей // Стоматология № 3., 2005. С. 45-48.
8. Балин В. Н. Хирургическое лечение одонтогенных кист челюстей/В. Н. Балин//Новое в стоматологии.-2010.-№4, Спец. Вып.- с. 51-61.
9. Барков В.Н. Экспериментально- морфологическое обоснование применения нейропегггидов и деминерализованного костного материала при

лечении больных с кистами челюстей: Автореф. дис. . канд.мед.наук / В.Н. Барков;- Оренбург.-2004.-19с.

10. Белозеров, М.Н. Оценка остеопластических свойств различных биокomпозиционных материалов для заполнения дефектовчелюстей:Автореф. дис. . канд.мед.наук / М.Н. Белозеров;- Москва.- 2004,-23с.

11. Бельченко В.А. Черепно-лицевая хирургия: Руководство для врачей. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2006.

12. Вернадская Г.П. Результаты применения ломадена и порошка зубных тканей при хирургическом лечении кист челюстей / Г.П. Вернадская, Т.А. Куценко // Труды съезда стоматологов Грузии.- Тбилиси.-1991.-С.100-103.

13. Вернадский Ю.И. Основы челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии / Ю.И. Вернадский // М.: Москва.- Медицинская литература.-2007.-С. 303-320.

14. Бернадский Ю.И. Способ цистэктомии челюстей / Ю.И. Вернадский, Г.П. Вернадская, Т.А. Куценко, Надаф Атеф // Сб. науч. трудов. -Куйбышев.- 1990.- С.18-19.

15. Биберман Я.Н. Гигантские фолликулярные кисты верхних челюстей / Я.Н. Биберман, С.Г. Ивашкевич, В.И. Чувилкин // Стоматология.- 2009.- №3.-С. 4.

16. И.Богородская М.В. Применение ксенотрансплантата при закрытии костного дефекта альвеолярного отростка / М.В. Богородская, В.А. Михайлова, М.В. Болбат // DentalMarket.-2007.-N2 5.- С. 15-17.

17. Результаты лечения хронического генерализованного парадонтита с использованием диспергированного биоматериала Аллопласт / А.И. Булгакова и др. // Стоматология.-2004.- Т.-83.-№1,- С. 19-23.

18. Вайсблат И.Н. Лечение кист нижней челюсти / И.Н. Вайсблат// Проблемы хирургической стоматологии. Сб. научных работ врачей стоматологов Украинской ССР.-Киев,- 1966.- С. 115-117.

19. Волова Т.Г. Полиоксилканоаты биоразрушаемые полимеры для медицины / Т.Г. Волова, В.И. Севастьянов, Е.И. Шишатская // Новосибирск. - 2003.- 330 с.

20. Волова Л.Т. Фундаментальные и клинические аспекты эффективного применения лиофилизированных имплантатов «Лиопласт» в стоматологии / Л.Т. Волова // Стоматология сегодня.- 2006,- №8 (58).- С. 32-33.
21. Использование мезенхимальных стволовых клеток для активации репаративных процессов костной ткани челюсти в эксперименте / А.И. Воложини др.// Стоматология.- 2010.- №1.-Т. 89.- С. 10-14.
22. Исследование свойств биомембран, применяемых в остеопластике с целью направленной регенерации ткани, на модели длительных культур костного генеза / А.И. Воложин и др.// Стоматология.-2002,- № 6.-Т.81.- С.12.
23. Гавеля Е.Ю. Лечение зубосодержащих кист у детей с применением аллопластических материалов серии «Лиопласт»/ Е.Ю. Гавеля, Г.В. Степанов, Л.Т. Волова//Ортодонтия.-2008.- №2 (42).- С.54-55.
24. Геворкян, А.А Об изучении распространенности причин, приводящих к челюстно-лицевым дефектам / А.А. Геворкян, А.Э. Харазян // Сибирский медицинский журнал.– 2007.- № 1.
25. Герасимов О.Н. Об эффективности применения компрессирующих устройств с памятью формы при лечении повреждений костей и суставов / О.Н. Герасимов, С.О. Герасимов // Актуальные вопросы имплантологии и остеосинтеза. – Новокузнецк; СПб. 2001
26. Гидалевич В. Я., Первый опыт применения имплантата из никелида титана со сквозными порами для замещения остаточных полостей. — 1991 (Актуальные вопросы современной лучевой диагностики. 1991 С. 37-40).
27. Горбуленко В.Б. Комплексное лечение больных с приобретенными дефектами и деформациями лица / В.Б. Горбуленко, С.В. Козлов, Е.Ф. Труханов //«Актуальные вопросы челюстно-лицевой хирургии и стоматологии»: сб. научн. тр. Всеармейской научно-практической конференции стоматологов, посвященной 75-летию основания кафедры челюстно-лицевой хирургии и стоматологии. -СПб., 2009.

28. Горев Н.Н. Замещение костных дефектов после резекции доброкачественных опухолей пористо-проницаемым никелид-титаном / Н.Н. Гореев, А.И. Гейко, О.В. Ермеев // ShapeMemory.-2001.- Р.331-332.
29. Гребенникова И.П. Пластика ограниченных дефектов челюстей стимулятором остеогенеза и синтетической костью: Автореф.дис. .канд. мед. наук/ И.П. Гребенникова; Москва,-2006,- 27с.
30. Григорьян А. С. Заживление дефектов альвеолярного отростка при их заполнении различными видами пластического материала (экспериментально-морфологическое исследование) / А. С. Григорьян, А. И. Воложин, М. Н. Белозеров // Проблемы стоматологии и нейростоматологии. – 1999ю- №3.- с. 4-8.
31. Григорьян А.С. Эффективность культуры фибробластов человека М-22 как фактора тканевой инженерии при пластике костных дефектов нижней челюсти / А.С. Григорьян, А.И. Груденов, А.И. Ерохин // Стоматология.-2002.- №5.-Т.81.-С.19-24.
32. Остеокондуктивный материал Easy Graft на основе В-трикальцийфосфата (ТКГ)- новое направление в лечении дефектов костной ткани в реабилитации стоматологических больных / Л.А.Григорьенц, и др.. // Стоматология сегодня.- 2009.-№5. С. 16-17.
33. Гурин А.Н. Сравнительная оценка влияния различных остеопластических материалов на основе фосфатов кальция на заживление костных дефектов: Автореф.дис. . канд.мед.наук / А.Н.Гурин; Москва,- 2009,- 26 с.
34. Гюнтер В.Э., Котенко В.В., Миргазизов М.З., Воленичкин В.К. и др. Сплавы с памятью формы в медицине. – Томск: Изд-во ТГУ, 1986.
35. Гюнтер В.Э. Новый пористый проницаемый сплав на основе никелид титана для медицины / В.Э Гюнтер // SharpMemory.-2001.- Р. 206.
36. Гюнтер В.Э. Никелид титан. Медицинский материал нового поколения / В.Э Гюнтер // Томск: МИЦ,-2006.- 296 с.
37. Гюнтер В.Э., Ходоренко В.Н., Чекалкин Т.Л. и др. Медицинские материалы с памятью формы. Медицинские материалы и имплантаты с памятью формы. Т. 1 / Под ред. проф. Гюнтера В.Э. – Томск: Изд-во «НПП МИЦ», 2011.

38. Дамбаев Г.Ц. Об образовании костной ткани в порах пластин из никелид титана / Г.Ц. Дамбаев // Биосовместимые материалы с памятью формы. Томск.-2004.- С. 121.

39. Гюнтер В.Э., Галонский В.Г., Радкевич А.А. Ортопедическое лечение больных с нижнечелюстными дефектами с использованием материалов с памятью формы. Российский стоматологический журнал, 2010.-N 1.-С.13-19.

40. Гюнтер С.В., С.Г. Аникеев, А.Н. Матюнин, П.В. Зорин, М.Ю. Фатюшин, А.Н. Моногенов, А.В. Проскурин, Ю.Ф. Ясенчук, Т.Л. Чекалкин Технология изготовления полуфабрикатов из никелида титана (стержней, проволоки) и сверхтонких нитей: Методическое пособие. - Томск: Изд-во ООО "НПП "МИЦ", 2013.

41. Дмитриева Л.А. Опыт использования остеопластического материала Остеопласт-К при хирургических вмешательствах на пародонте / Л.А.

42. Дмитриева, З.Э. Ревазова, Т.А. Катаева и др. // Стоматология.- 2007.- №6. Т. 86.- С. 53-55.

43. Характеристика интеграционных процессов костной ткани и материалов с памятью формы при применении факторов роста / Ю.В. Дубровина, и др.// Материалы с памятью формы и новые медицинские технологии. Томск.- 2010.- С. 155-156.

44. Дурново Е.А. Оценка Эффективности применения деминерализованного костного трансплантата в хирургическом лечении больных с периапикальными воспалительно-деструктивными процессами челюстей / Стоматология.- 2007.- №1.-Т.86.-С.38-44.

45. Ефимов Ю. В., Хирургическое лечение нагноившихся околокорневых кист челюстей с дооперационным прогнозом размеров остаточной костной полости. — 1994 (Стоматология. 1994 Т.72. №2. С. 83-85).

46. Ефимов Ю. В., Хирургическое лечение околокорневых кист челюстей с математическим моделированием действительных размеров остаточной костной полости. — 1994

47. Иванов С. Ю. Новое поколение биокomпозиционных материалов для замещения дефектов костной ткани / С. Ю. Иванов, Л. И. Гиллер, А. Ф. Бизяев // Новое в стоматологии.- 1999.- № 5.- с 47-50.

48. Иванов С. Ю., Кузнецов Р.К., Чайлахян Р.К., Ларионов Е.В., Панасюк А.Ф.(2000) Перспективы применения в стоматологии материалов «Биоматрикс» и «Алломатрикс — имплант» в сочетании с остеогенными клетками предшественниками костного мозга. Клиническая имплантология и стоматология, № 3-4 (17-18) стр 37 — 40.

49. Использование измельченного ДМК (деминерализованного костного матрикса) в процессе подготовки и проведения дентальной имплантологии / А.Ю. Дробышеви др.. // Российский стоматологический журнал.-2009.- №4.- С.15-18.

50. Илюшенков В.Н. Имплантация костных тканей на проницаемом пористом носителе при псевдоартрозах / В.Н. Илюшенков, Г.Ц. Дамбаев, В.Э. Гюнтер // SharpMemory.-2001.- Р. 337-339.

51. Кабаков Б.Д. Костная пластика нижней челюсти/Б.Д.Кабаков// Ленинград.-1963,- С.119-136.

52. Калакуцкий Н.В. Результаты костной пластики нижней челюсти васкуляризованными аутооттрансплантатами / Н.В. Калакуцкий, С.Я. Чеботарев, О.Ю. Тетрапавловская и др. // Стоматология.-2006.-№6.-Т.85.- С. 36-39.

53. Каменов И.В. Применение полиаксикалксантовых биомембран в челюстно-лицевой хирургии / И.В. Каменов, М.В. Дубровина, С.И.

54. Старосветский и др.// Биосовместимые материалы с памятью формы и новые технологии в стоматологии. Томск.- 2006.- С. 133-136.

55. Карнаухова А.В. Устранение дефектов и деформаций лобно-носо-орбитальной области и свода черепа с применением композиции Эластомед: Автореф.дис. . канд.мед.наук./А.В. Карнаухова; Москва,- 2006,-28с.

56. Коваль Н.С. Хирургическое лечение околокорневых и фолликулярных кист челюстей / Н.С. Коваль // Киев.-1985.-21с.

57. Колесов А.А. Новообразования лицевого скелета М.Медицина С. 167

58. Технологии создание костной и зубной тканей методом тканевой инженерии на основе сплава никелид титана / О.В. Кокореви др..// Биосовместимые материалы с памятью формы и новые технологии в медицине. Томск.- 2006.- С. 9-13.

59. Кузминых М.А. Хирургическое лечение радикулярных кист с использованием биокпозиционного материала «Алломатрикс-имплантат» и фибрина, обогащенного тромбоцитами: Автореф. дис. . канд.мед.наук / М.А. Кузминых; Пермь.- 2008.-22с.

60. Кузминых М.А. Клинический опыт использования остеопластического материала. Алломатрикс-имплант и фибрина, насыщенного тромбоцитами, при хирургическом лечении радикулярных кист челюстей / М.А. Кузминых // Стоматология.-2009.-№ 1.-С. 51-53.

61. Кордаро Л., Терхейден Х. Реконструкция альвеолярного гребня при имплантологическом лечении // Квинтэссенция.-2015. С. 56-59.

62. Кулаков О. Б. Остеоинтеграция имплантатов из циркония и титана в эксперименте / О. Б. Кулаков, А. А. Докторов, С. В. Дьякова // Морфология.- 2005.- №1 (127).- с. 52-55.

63. Лавршцева Г.И. Вопросы репаративной регенерации костной ткани /Г.И.Лаврищева // Стоматология.-2003.-№3.- Т.82.-С.65-69.

64. Лазарев А.Ю. Получение и комплексная оценка свойств минералополиенных композитов на основе сверхвысокомолекулярного полиэтилена для костной пластики в челюстно-лицевой области: Автореф.дис. . канд.мед.наук/ А.Ю. Лазарев; Москва.-2008.- 26с.

65. Литвинов С.Д. Компьютерно-томографическое наблюдение биотрансформации материала ЛитАр вокруг постоянного зуба/ С.Д. Литвинов, Р.И. Рахимов // Стоматология,- 2007.- №2.-Т.86.- С. 38-41.

66. Лосев В.Ф. Костная пластика альвеолярного отростка верхней челюсти с использованием направленной тканевой регенерации и операции поднятия дна гайморовой пазухи / В.Ф. Лосев // Стоматология.-2009.- №1.- Т.88.-С.54-57.

67. Лосев Ф.Ф. Костная пластика с применением мембран; показания к применению принципа действия направленной тканевой регенерации / Ф.Ф. Лосев, А.В. Шарков, В.М. Дмитриев // Стоматология.-2002.-№6.-Т.81,-С.27-30.
68. Майорина К. Передовые методики регенерации кости с Био-осс и Био-гайд / К.Майорина, М. Симон. // М.: Издательский дом «Азбука» 1999.
69. Малышева Н.М. Обоснование применения пористой корундовой керамики для устранения дефектов и деформаций челюстно-лицевой области: Автореф. дис. . канд.мед.наук/Н.М. Малышева; Ст-Петербург.- 2004.- 19с.
70. Мажаренко Т.Г. Клинико-экспериментальное обоснование выбора остеопластических средств при оперативном лечении одонтогенных кист челюстей: Автореф.дис. . канд.мед.наук / Т.Г. Мажаренко; Москва.- 2007.-23с.
71. Марус В.А. О рентгеновской диагностике одонтогенных кист гайморовой полости / В.А. Марус // Проблемы хирургической стоматологии. Сб.научных трудов.- Киев.-1966.-С. 118-121.
72. Медведев Ю.А. Применение эндопротезов из пористого никелид титана при устранении дефектов нижней челюсти / Ю.А. Медведев, М.В. Черкесов, Р.В. Куценко // Материалы с памятью формы и новые медицинские технологии.- Томск.- 2010,-С.65-67.
73. Мингазов Г.Г. Способ замещения костных полостей / Г.Г. Мингазов, А.Г. Гизатуллин // Информационное письмо.-Уфа.-1986.-4 с.
74. Михайлова А.Б. Клинико-морфологическое обоснование выбора метода лечения кератокист челюстей и повышение его эффективности: Автореф.дис. . канд.мед.наук/ А.Б. Михайлова; Москва.- 2009.- 26с.
75. Мусиенко А.В. Репаративные процессы постоперационных дефектов альвеолярного отростка челюстей после цистэктомии на фоне ДСТ/ А.В. Мусиенко // Институт стоматологии.-2008.- №4.-С. 26-28.
76. Петренко В.А. Морфологическая характеристика регенерата после трансплантации аутокости с применением аллофибробластов и гидроксиапатита / В.А. Петренко, В.П. Журавлев, Д.А. Муслимов и др.// Проблемы стоматологии.- 2006.- № 2,- С. 35-38.

77. Сравнительное изучение жизнеспособности стволовых клеток человека на титаносодержащих сплавах / А.И. Поздеев, В.Н. Олесова, И.У. Мушеев и др. // Материалы с памятью формы и новые технологии в медицине.- Томск.-2007.- С. 16-17.

78. Поленичкин В.К. Никелид титановая мембрана в зубной имплантологии /

79. В.К. Поленичкин, В.Ю. Вишневский, С.В. Поленичкин// SharpMemory.- 2001.1. С. 295-296.

80. Замещение дефектов губчатой ткани при компрессионных переломах мыщелков большеберцовой кости пористым никелид титаном / Г.Л. Плоткин и др.. // Материалы с памятью формы и новые технологии в медицине.-Томск.- 2007,- С. 126.

81. Плоткин Г.Л. Замещение дефектов при импрессионных переломах пяточной кости пористо-проницаемым никелид титаном / Г.Л. Плоткин, С.С. Сеницын, А.Н. Россошанский и др. // Материалы с памятью формы и новые технологии в медицине.- Томск.- 2007.- С. 129.

82. Плотников Н.А. Применение лиофилизированных костных гомотканей в восстановительной челюстно-лицевой хирургии / Н.А. Плотников // Издательство «Медицина», Ленинградское отделение.- 1967.- С. 102-204.

83. Радкевич А.А. Опыт использованное остеогенной ткани и материалов с памятью формы в челюстно-лицевой хирургии / А.А. Радкевич // Биосовместимые материалы с памятью формы и новые технологии в медицине.- Томск.- 2004.- С.47-50.

84. Радкевич А.А. Реконструктивная челюстно-лицевая хирургия с использованием материалов и имплантатов с памятью формы Биосовместимые материалы с памятью формы и новые технологии в челюстно-лицевой хирургии и онкологии / Под ред. В.Э. Гюнтера. – Томск: Изд-во "НПП "МИЦ", 2016.

85. Сарычев В.В. Экспериментальное изучение остеопластических свойств гелевых композиций на основе гиалуроновой кислоты для замещения дефектов

челюстной кости: Автореф. дис. . канд.мед.наук / В.В. Сарычев ; Москва.-2005.-25с.

86. Семченко В.В., Дюрягин Н.М., Степанов С.С., Гюнтер В.Э. Репаративный гистогенез костной ткани нижней челюсти при использовании гистерезисных имплантационно-тканевых композитов в сопоставимых биометрических условиях эксперимента. Морфологические ведомости, 2012.-№ 1.-С.55-59.

87. Синкина Е.В. Репаративный остеогенез в тканях зуба при использовании мелклогранулированного пористого никелид титана / Е.В. Синкина, В.Н. Ходоренко, А.А. Радкевич // Имплантаты с памятью формы 2008.-№ 1-2.- С. 60-64.

88. Сирак, С.В. Клинико-экспериментальное использование остеопластических материалов в сочетании с электромагнитным излучением для ускорения регенерации костных дефектов челюстей / С.В. Сирак, И.Э. Казиева, А.К. Мартиросян // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 5 (часть 2). – С. 389-393.

89. Казиева, И.Э. Экспериментальная оценка влияния имплантологических стоматологических материалов на остеогенный потенциал клеток костного мозга, культивируемых *in vitro* (на примере пористого титана) / И.Э. Казиева, С.В. Сирак, А.К. Мартиросян [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2013. – № 3.

90. Слетов, А.А. Клинико-экспериментальное использование остеопластических материалов в сочетании с электромагнитным излучением для ускорения регенерации костных дефектов челюстей / А.А. Слетов, А.К. Мартиросян // Материалы научно-практической конференции «Актуальные вопросы современной стоматологии», посвященной 80 годовщине со дня рождения А.Г. 23 Шаргородского. - Смоленск, 2010. - С. 68-69.

91. Слетов, А.А. Особенности процессов регенерации дефектов челюстных костей при сахарном диабете / А.А. Слетов, А.К. Мартиросян // Материалы научно-практической конференции стоматологов Ставропольской

государственной медицинской академии и Ставропольского края «Актуальные вопросы клинической стоматологии». - Ставрополь, 2010. – С. 45.

92. Слетов, А.А. Использование остеопластических материалов для пластики оро-антрального костного дефекта / А.А. Слетов, А.К. Мартиросян // Материалы научно-практической конференции стоматологов Ставропольской государственной медицинской академии и Ставропольского края «Актуальные вопросы клинической стоматологии». - Ставрополь, 2010. – С. 46-47.

93. Слетов, А.А. Изучение влияния пористого титана на остеогенный потенциал клеток костного мозга *in vitro* / А.А. Слетов, А.К. Мартиросян // Сборник материалов X Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные проблемы стоматологии-2011». - Ростов-на-Дону, 2011. - С.193-198.

94. Слетов, А.А. Непосредственная дентальная имплантация с использованием системы Sarian Root Remover System и нерезорбируемого пористого титана «Natix» / А.А. Слетов, А.К. Мартиросян // Сборник материалов X Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные проблемы стоматологии-2011». - Ростов-на-Дону, 2011. - С. 204-206.

95. Слетов, А.А. Использование пористого титана для субантральной аугментации кости при дентальной имплантации (экспериментальное исследование) / А.А. Слетов, С.В. Сирак, А.К. Мартиросян [и др.] // Медицинский вестник Северного Кавказа. - 2013. - №3 (23).

96. Смешко Н.В. Разработка биокomпозиционного материала, содержащего L-аргинин, для замещения костных дефектов при хирургических вмешательствах: Автореф. дис. канд.мед.наук/ Н.В. Смешко; Москва.2009.- 23с.

97. Новые технологии в челюстно-лицевой хирургии на основе сверхэластичных материалов и имплантатов с памятью формы / П.Г. Сысолятини др.// Томск.- 2001.- 290 с.

98. Тазин И.Д. Хирургические методы лечения заболевания пародонта / И.Д.Тазин, И.Н. Синдяк, Е.В. Синкина и др.// Методическое пособие. -Томск.- 2008. С.31.

99. Тазин И.Д. Изучение процессов остеоинтеграции при замещении остеомиелитических дефектов нижней челюсти / И.Д. Тазин, И.В. Суходола, В.Н. Ходоренко // Биосовместимые материалы с памятью формы и новые технологии в медицине: Томск.- 2004.- С. 338-340.

100. Тазин И. Д. Устранение костных дефектов нижней челюсти с использованием пористо-проницаемых имплантатов на основе никелид титана / И.Д. Тазин, Л.А. Попов // Материалы с памятью формы и новые технологии в медицине: Томск.- 2007.- С. 174-175.

101. Тазин И.Д. Мембранная технология в хирургии пародонта / И.Д. Тазин, А.А. Гурин, Д.И. Тазин // Материалы с памятью формы и новые технологии в медицине: Томск.- 2010.- С. 148-149.

102. Тачалов В.В. Особенности поведения гигиены полости рта в комплексном лечении заболеваний пародонта после хирургического вмешательства с использованием богатой тромбоцитами плазмы аутокрови: Автореф. дис. . канд.мед.наук/В.В. Тачалов; СПб.-2010,-18 с.

103. Тер-Асатуров Г.П. Экспериментальное изучение эффективности и клиническое применение Перфооста при замещении дефектов и коррекции деформаций опорных тканей лица / Г.П. Тер-Асатуров, М.В. Лекишвили // Стоматология .-2009.- №4.-Т.88.- С. 17-23.

104. Толстых А.В. Применение эрбиевого лазера для хирургического лечения радикулярных кист челюстей: Автореф. дис. . канд.мед.наук / А.В.Толстых; Москва.- 2009.-22с.

105. Фоминых А.А. Лечение костных опухолей кисти / А.А. Фоминых, А.Н. Горечев // ShapeMemorybiomaterialsandimplants: Tomsk, Russia.-2001.- Р.-384-385.

106. Фролова Е.Н. Применение титанового сплава в качестве носителя для стволовых клеток с целью ускорения регенерации дефекта челюсти в эксперименте: Автореф. дис. . канд.мед.наук/Е.Н. Фролова; Москва.-2008.-23с.

107. Хафизов Р.Г. Способ насыщения пористых никелид титановых имплантатов богатой тромбоцитами плазмой / Р.Г. Хафизов, Ф.Г. Хайруллин, М.З.

Миргазизов // Биосовместимые материалы с памятью формы и новые технологии в медицине: Томск.- 2004. С. 157-158.

108. Влияние богатой тромбоцитами плазмы на остеointegrative свойства пористого сплава на основе никелид-титана / Р.Г.Хафизов и др.// Материалы с памятью формы и новые технологии в медицине: Томск.-2007.-С. 213-215.

109. Использование тканевой мембраны с памятью формы в имплантологии / Р.Г. Хафизов и др.// Материалы с памятью формы и новые медицинские технологии: Томск.- 2010,- С. 103-105.

110. Хафизов Р.Г. Изучение плотности костной ткани вокруг пористых никелид титановых имплантатов /Р.Г. Хафизов, Ф.Г. Хайруллин, М.З. Миргазизов // Материалы с памятью формы и новые медицинские технологии: Томск.- 2004.- С. 110-112.

111. Биосовместимость мелкогранулированного никелид титана с биологическими тканями / В.Н. Ходоренко и др.//Биосовместимые материалы с памятью формы и новые технологии в медицине: Томск.- 2004. С. 20-24.

112. Ходоренко В.Н. Особенности остеointegrации в пористом проницаемом никелид титана, насыщенном биологическими тканями / В.Н. Ходоренко, С.П. Сысолятин, В.Э. Гюнтер, А.А. Радкевич // ShapeMemorybiomaterialsandimplants: Tomsk, Russia.-2001.- P.-204-206.

113. Ходоренко В.Н. Пористый проницаемый инкубатор из никелид титана-эффективный носитель клеточных культур органов /В.Н. Ходоренко, В.Э. Гюнтер. О.В.Кокарев и др.// Материалы с памятью формы и новые медицинские технологии: Томск.- 2010.- С. 22-26.

114. Металлические имплантационные материалы в медицине /В.Н. Ходоренко, В.Э. Гюнтер . Ю.Ф. Ясенчук и др.// Материалы с памятью формы и новые медицинские технологии: Томск.- 2004.- С. 25-27.

115. Хрипунков В.А. Предортопедическая хирургическая подготовка у пациентов с новообразованиями альвеолярного гребня с применением

силиконовой мембраны: Автореф. дис. . канд.мед.наук / В.А. Хрипунков; Москва.- 2009.-24с.

116. Влияние аллогенных аутологичных мультипатентных стромальных клеток жировой ткани на регенерацию костной ткани дефекта угла нижней челюсти кролика / С.Е. Черняев и др.. // Стоматология.- 2010.- №1.-Т.89.- С.23-29.

117. Чечнев Е.Ю. Способ пломбировки секвестральных полостей мелкогранулированным пористым никелид титана в лечении хронического остеомиелита / Е.Ю. Чечнев, В.К. Якушенко // Материалы с памятью формы и новые медицинские технологии: Томск.- 2007.- С. 158-159.

118. Черниченко А. А., Зыкова Л. Д. Морфологические аспекты при имплантации титановых конструкций в стоматологии. / Сиб. Мед. Обозрение. – 2006.- №3. С. 12-16.

119. Замещение дефекта нижней челюсти пористым никелид титановым материалом / М.Н. Шакиров и др..// Биосовместимые материалы с памятью формы и новые технологии в медицине: Томск.- 2004.- С. 112-114.

120. Опыт использования никелид титана при лечении больных с одонтогенными остеомиелитами нижней челюсти /М.Н. Шакиров и др..// Shape Memory biomaterial sandimplants: Tomsk, Russia.- 2001.- Р.-305-306.

121. Шакиров М.Н. Устранение дефектов альвеолярного отростка верхней челюсти блоком аутоостеогенной ткани и имплантатами /М.Н. Шакиров, М.Ш. Мирзоев, М.М. Акбаров и др..// Tomsk, Russia.-2001.- Р.-310-311.

122. Клинико-морфологическая характеристика взаимодействия поисто-проницаемого никелид титана с тканями организма / Шакиров М.Н. и др.. // Материалы с памятью формы и новые медицинские технологии: Томск.-2010.- С. 221-223

123. Шинкевич Д.С. Особенности заживления послеоперационных ран мягких тканей лица в области преддверия рта, изолированными силиконовыми мембранами: Автореф. дис. . канд.мед.наук / Д.С. Шинкевич; Чита.-2008.- С. 19.

124. Результаты хирургического лечения поликистоза почек с использованием мелкогранулированного пористого никелид-титана / С.И. Шкуратов и др.// Имплантаты с памятью формы.- 2005.- № 1-2.-С. 35-41.
125. Аутоостеопластика дефектов верхней челюсти с использованием богатой тромбоцитами массы / В.И. Шульженко и др.// Институт стомаологии.- 2006.- №3.- С. 28-29.
126. Ясенчук Ю.Ф. Исследование структур пористого никелид титана / Ю.Ф. Ясенчук, В.Н. Ходоренко, В.Э. Гюнтер // Shape Memory biomaterial sandimplants: Tomsk, Russia.-2001.- P.-203-204.
127. Abu-SerrianM. Contiurand volumeass esmeatofrepailing mandibullas osteoperiostal continuity defect sinsheepusin grecombinan thuman osteogenic protein / M.Abu-Serrian, A. Ayoub, D. Xreyetal. // Cranio- Maxillofac. Surg.-2006.-Vol. 34.- №3.-P. 162-167.
128. AnituaE. Новый метод сверления кости с последующей подготовкой костного аутоотрансплантата: технический комментарий / Е. Anitua, С. Garda, Andia // Стоматология.- 2008.- Т.87.-№3.- С. 50.
129. Effective bone enjineering with periosteum derived cells / Н. Agata et al.. // Dent. Res.- 2007.- Vol.86.-№ 1- P. 79-83.
130. Two adenomatoid odontogenic tumours of the maxilla: A case report / A. Bartake et al.// Brit J Oral Maxillofac. Surg.- 2009.- Vol.-47.-№8.-P. 638-640.
131. Bashutski J. Role of platelef-rich plasma in soOf tissue root coverage procedures: A review / J.Bashutski, M.L. Wang // Quint. Int.- 2008.- Vol.39.-№ 6.-P. 473-478.
132. Blumental N.M. The effect of supracrestal tricalcium phosphateceramic-microfibrillar collagen grafting on postsurgical soft-tissue levels/ N.M. Blumental // J.Periodontol. 1988. - Vol. 59, N 1. - P. 18-22.
133. Blumental N.M. The use of collagen membrane barriers in conductions with combined demineralized bone collagen gel implants in human infrabony defects / N.M. Blumental, J.Steinberg.//J. Periodontal.-1990.-Vol. 61.-P. 319-327.

134. Hydroxyapatite reinforced polyethylene-a mechanically compatible implant / W.Bonfield et al.//Biomaterials.-1981.- vol.2.-P.185-186.

135. Bruder S. The effect implants loaded autologous mesenchymal stem cells on the healing of canine segmental bone defects / S.Bruder // J. Bone Joint Surg.1998.-Vol. 80.-P. 985-996.

136. Bone Marrow Stromal Stem Cells: Nature, Biology, and Potential Applications. Paolo Bianco, Mara

137. Differentiation and cell growth by symmetrical and asymmetrical mitosis: a hypothesis, von Heyden

138. HW, von Heyden D. Perspect Biol Med. 1973 Spring;16(3):348-56.

139. Riminucci, Stan Gronthos and Pamela Gehron Robey Stem Cells 2001;19;180-192;

140. Identification of transforming growth factor P family members present in bone-inductive protein purified from bovine bone / J.A.Celestefet al. //ProcNatl. Acad. Sci. USA. 1990. - Vol.87. - 9843-9847.

141. Identification of a subpopulation of rapidly self-renewing and multipotential adult stem cells in colonies of human marrow stromal cells. Colter DC, Sekiya I, Prockop DJ. Proc Natl Acad Sci USA 2001;98:7841-7845.

142. Cheunig H.S. Mitogenic effects of hydroxylapatite and calcium pyrophosphate dihydrate crystals on cultured mammalian cells/H.S. Cheunig, M.T. Stopy, D.J. McConaty // Arthritis. Rheum. 1984. - Vol. 27. - P. 668.

143. Antibacterial effect of zinc phosphate mineralized guided bone regeneration membranes /A.H.K. Chou et al. // Implant Dentistry.- 2007.- Vol. 16.-№1.- P. 89-100.

144. Craid M.M. Методика наращивания альвеолярного гребня с помощью костного аутооттрансплантата, полученного из ветви нижней челюсти, с целью установки дентальных имплантатов / М.М. Сга1<1//Институт стоматологии1999.- № 12. С.42-46.

145. Danien C.J. Investigation of a hydroxylapatite and calcium sulfate composite supplement with an osteoconductive factor / C.J., Danien, J.R. Poonson // Biomater.1990.-Vol. 35. P.639-654.

146. Deeb K. Zigomatic and mandibular augmentation with proplast and porous Hydroxylapatite in Rhesus Monkeys / Deeb K., Holm R. // J. Maxillofac. Surg. -1989. Vol. 47, N 5. - P. 480-488.

147. Complication of mandibular reconstruction in Childhood: Report of case of juvenile aggressive fibromatosis / G. De Rui et al.// Cranio-Maxillofac. Surg.-2006.- Vol. 34.-№ 3.- P.168-171.

148. Use of bioreactors in maxillofacial tissue engineering / R. Depprich, J. Handschel, H.P. Wiesmann et al.// Oral Maxillofac. Surg.- 2008,-Vol.- 46.-№ 5.-P.-349-354.

149. Domingue P. Juvenile ossifying fibroma of the jaw / P. Domingue, T. Meyer, F. Alves // Oral Maxillofac. Surg.-2008.- Vol. 46.- № 6.- P. 480-481.

150. Downes R.N. Hydroxyapatite polyethylenecomposite in orbital surgery /R.N., Downes, S., Vardy,K.E., Tanner,W. Bonfield// In: W. Bonfield, G.W. Hastings,K.E. Tanner eds. Bioceramics, Vol. 4. Oxford: Butterworth-Heinemann,1991.- P. 239-246.

151. Fcirol H. Osteoinduktion und osteokonduktion terapie des knochendefekts mit proteinen und xenogenem knochen. / H. Fcirol // Dtsch Zahnarztl. -1996. - Z. 5. -S. 144-156.

152. Feifel H. Integration poröser korallinen Hydroxyl-apatits nach Beschichtung mit einem osteo-induktiven Proteinkomplex./ Feifel H., Schmitz H.-J., Albert-Deumlich J. et al. //Z. Zahnarztllmplantol. 1994. - Vol. 10. - P. 89-98.

153. Filippi A. Oralchirurgische Behandlungen unter Einsatz eines osteoinduktiven Proteinkomplexes./A., Filippi,H., Kirschner, Y.Pohl //Quintessenz. 1999. -Vol.50.-P.109-114.

154. Frentzen M. Auffüllung parodontaler Knochen mit Hydroxylapatitkeramik (Osprovit) / M., Frentzen, J.F., Osborn, K. Nolden // Dtsch. Zahnarztl. 1983. -N2. -S. 983-985.

155. Frentzen M. Auffüllung parodontaler Knochentaschen mit poröser Hydroxylapatitkeramik (Osprovit) / M., Frentzen, J.F., R. Osborn Nolden // Dtsch.Zahnarztl. Z. 1986. - Bd. 41, B 10.

156. Geza T. Околозубная киста, инфицированная щечная киста нижней челюсти с коллатеральным отеком / T. Geza, Terezhalmi Mooze W.S. // Квинтэссенция. Русское издание.- 2006.- №1.- С. 44-45.

157. Gongloff R.K. Collagen tube containers in alveolar ridge augmentation / R.K., Gongloff, R. Lee // J. Prosthet. Dent. -1989. Vol. 61. - N 6. - P. 722-726.

158. Hanu-Gernat H. Perforated, custom-shaped, porous, polyethylene coated titanium mesh implants in the treatment of large defect of the orbital wall / H. Hanu-Gernat, G. James, N. Barnard // Brit. J. Oral Maxillofac. Surg.-2009.-Vol.-47.-№ 3.- P.220-221.

159. Hofman S. Effect on formation of calcified bone matrix in calvaria cells culture/ S. Hofman // Biomaterials. 1999. - Jul. - Vol. 20. - P. 1155-1166.

160. Hotz G. Alveolar ridge augmentation with hydroxylapatite using fibrin sealant for fixation. Part 1: An experimental study/ G. Hotz // Int. J. Oral Maxillofac. Surg.-1991. -Vol. 20, N 4. P. 204-207.

161. Hotz G. Alveolar ridge augmentation with hydroxylapatite using fibrin sealant for fixation. Part 2: Clinical application / G. Hotz // Int. J. Oral Maxillofac. Surg.-1991. -Vol. 20, N 4. P. 208-213.

162. Higuchi T. Bone regeneration by recombinant human bone morphogenetic protein-2 rat mandibular defects. An experimental model of defects filling / T. Higuchi, A. Kinoshita, K. Takahashi // J. Periodontal.- 1999.-Vol.-70.-№ 9.-P. 1026-1031.

163. Muppazapu M. Rare, simultaneous, multiple, and recurrent mandibular bone cysts / M. Muppazapu, M. Milles, S. Singer et al. // Quint. Int.-2008.- Vol. 39.- № 4.-P. 331-336.

164. Olgas, V. Odontogenic tumors in Istanbul: 527 cases / V. Olgas, B. Koseoglu, N. Aksakalli // Brit. J. Oral and Maxillofac. Surg.-2006.-Vol.-44.-№ 5.-P.386-388.

165. Ohya M. Bone regeneration method using mesenchymal stem cells (MSCs) and platelet-rich plasma (PRP) complexes for sinus floor elevation in rabbits / M. Ohya, V. Yamada, K. Wada // Dentistry in Japan.- 2006.-Vol. 42.-P. 61-64.

166. Park J. Restoration of resorbed mandible using resorbable membrane and bone graft material with simultaneous implant placement: Report of two cases / J.Park, // Qunt. Int.-2010.- Vol. 41.- № 1.- P. 21-25.

167. Pinborg G. Kieferkrankungen-Koln / G. Pinborg // Quintessenz.- 1993.- 300 S.

168. Paul A. Fugazzotto. Использование деминерализованной ламинированной кости для направленной тканевой регенерации: сообщение о трех случаях / Paul A. Fugazzotto. // Институт стоматологии.- 1999.- № 1.- с. 39-41.

169. Paul A. Fugazzotto. Использование деминерализованной ламинированной кости для направленной тканевой регенерации: сообщение о трех случаях / Paul A. Fugazzotto. // Проблемы стоматологии и нейростоматологии.- 1999.- № 2.- с. 43-45.

170. Pkhakadze C. Biodegradable polyurethanes / C., Pkhakadze, M., Grigorieva, I., Gladir, V. Motov // J. Mater. Sci. Mater. Medicine. 1996. - Vol. 7. - P. 265-267.

171. Schepers E. et al. Bioactive particulate material as a filler for bone lesions / E. Schepers et al. // J. Oral. Rehabil. -1991. Vol. 18. - P. 439-452.

172. James G. Impregnation of antibiotic into porous high density polyethylene material (Medpor) using negative pressure / G. James, R. Moore, J. Perry // Brit. J. Oral and Maxillofac. Surg.-2006.-Vol.-44.-№ 6.- P.556-557.

173. Jerrera O. Odontogenic keratocyst of multiple supernumerary teeth in a patient with Eilers-Danlos syndrome- A case report and review of the literature / O. Jerrera, Carsodo, A. Cappelozza et al. // Qunt. Int.-2008.- Vol. 39.- № 3.- P. 251-256.

174. Joos U.E. Effects of a new bone-inducing biomaterial on mesenchymal cells in vitro. / U.E., Joos, E., Fehrenbach, K. Hogg-Janovsky et al. // Artif. Organs. 1992. - Vol. 16. - P. 354-360.

175. Kalaaji A., Lilja J., Friede H. Bone grafting at the stage of the mixed dentition and permanent dentition in patients with clefts of the lip and palate. / A., Kalaaji, J., Lilja, H. Friede // Plast Reconstr. Surg. 1994. - Vol. 93. - P. 690-696.

176. Kang S.B. Bone response to porous TiNi shape memory alloy low with different pore size and structure / S.B. Kang, J.S. Kim, J.N. Kang // Биосовместимые материалы с памятью формы и новые технологии в медицине.-2004.- С. 27-29.

177. Kondell P.A. Immunological responses to maxillary on-lay allogenic bone grafts / P.A., Kondell, T., Mattsson, P. Astrand // Clin Oral Implants. 1996. -Vol.7:141.- P.373-377.

178. Kubler N.R. Osteoinduktion und reparation. Mund Kiefer Gesichtschir/ N.R. Kubler // Dtsch. Zahnärztl. 1997. -Z.1. - S2-25.

179. Lee C.V.S. Immediate loading of the grafted maxillary sinus using platelet rich plasma and autogenous bone/ C.V.S. Lee, Rohrer, H.S. Prasad // Implant Dentistry.-2008.-№ 1.- С. 59-67.

180. Mac Gregor T. Integration of micronucleus assays with routine toxicology test / T. Mac Gregor // Environ. And Mutagenes. 17 Suppl. - 1991. - Vol. 19. -P. 86.

181. Matthias Frentzen. Использование гранул пористого гидроксилапатита в хирургическом лечении прогрессирующего пародонтита./ Matthias Frentzen, Johannes-Friedrich Osborn, Rolf Nolden.// Пародонтология.- 1992.-С. 15-31.

182. Schepers E. et al. Bioactive glass particles of narrow size range for the treatment of oral bone defects/ E. Schepers et al. // J. Orol. Rehab. 1997. - Vol. 3,24. - P.171-181.

183. Schlickewei W. Experimentelle Untersuchungen zum Knochenersatz mit bovinem Apatit/ W., Schlickewei, C. Paul // Hefte zur Unfallheilkunde. 1991. -Vol. 59.- P.216.

184. Schlickewei W. Experimentelle Untersuchungen zum Knochenersatz mit bovinem Apatit / W., Schlickewei, C. Paul // Hefte zur Unfallheilkunde. — 1991. — Vol. 59.-P.216.

185. Smiler D. A histomorphological analysis of bone grafts augmented with adult system cells / D. Smiler, M. Soltan, J. Lee // Implant Dentistry.-2007.- Vol.16.-№ 1.-С. 42-53.

186. Store S.S. Histologic and clinical responses to porous implants in human periodontal defects. Three to twelve month post / S.S., Store, S.J. Froum // Periodontol. 1987. - Vol. 58. - P. 689-695.

187. Storm E.E. Limb alterations in brachypodism mice due to mutations in a new member of the TGF-beta superfamily. / E.E., Storm, T.V., Huynh, N.O. Copeland et al. // Nature. - 1994. Vol. 368. - P. 639-643.

188. Swoboda H.F. Ectopic bone induction by partially purified bone extract alone or attached to biomaterials / H.F., Swoboda, F.M., Wimmer, K., Pfeiffer, K.H. Schmitt // Biomater. Artif. Cells Artif. Organs. - 1990. Vol. 18. - P. 383-401.

189. Tanner K.E. Clinical application of hydroxyapatite reinforced materials / K.E., Tanner, R.N., Downes, W. Bonfield // British Ceramic Transactions 1994. - Vol. 93. - P. 104-107.

190. Urist M.R. Bone regeneration under influence of a bone morphogenetic protein (BMP) beta tricalcium phosphate (TCP) composite in skull trepan defects in dogs / M.R. Urist // Clin. Orthop. 1987. - Vol. 214 (Jan.). - P. 295-304.

191. Vasconcelos M. Guided bone regeneration using osteoplastic granules and polytetrafluoroethylene membranes / M., Vasconcelos, A., Afonso, R., Branco, J. Cavalheiro // J. Mater. Sci., Mater. Medicine — 1997 V. 8. - P. 815-818.

192. Volozhin A.I. Elaboration and Application of Bioregenerating Membranes for Maxillary Bone Defect Withdraw / A.I. Volozhin, W.A. Ioulova, L.V. Ageeva, A.A. Mamedov // Asian J. Oral Maxillofac Surg. - 2000. - Vol. 12. - No 1. - P. 176.

193. White E. Biomaterial aspects of Interpore-200 porous hydroxyapatite / E. White, E.C. Shors // Dent Clin North Am. 1986. - Vol. 30. - P. 49-67.

194. Witsenburg B. Autogenous rib graft for reconstruction of alveolar bone defects in cleft patients / B., Witsenburg, H.P.M. Freihofer // J. Craniomaxillofac. Surg. 1990. - Vol. 18. - P. 55-62.

195. Wozney J.M. The potential role of bone morphogenetic proteins in periodontal reconstruction / J.M. Wozney // J. Periodontol. 1995. - Vol. 66. - P. 506-510.

196. Wozney J.M Novel regulators of bone formation,molecular clones and activities/ Wozney J.M., Rosen V., Celeste A.J.et al.//Science. -1994. Vol. 242. -P. 1528-1534.

197. Zucchelli G. Straumann bone Ceramic-"Straumann Эндогеймплюс" / G. Zucchelli //Новое в стоматологии.-2008.- №7.-С. 68-71.