

## **Средства для оптимизации остеогенеза в стоматологии: область применения, актуальность проблемы и перспективы разработок и внедрения новых препаратов**

Описаны широкие возможности применения в стоматологии остеопластических препаратов, особенности их использования в зависимости от механизма действия, физико-механических свойств, способов получения, безопасности. Представлены основные пути и тенденции улучшения подобных препаратов. Ключевые слова: остеопластические материалы, гидроксиапатит, стоматология.

I.A. Pishinsky

Remedies for optimization osteogenesis in dentistry: the field of application, actualness of a problem and perspective of development and introduction new preparations. Wide opportunities of application of osteoplastic materials in dentistry, peculiarities of their use depending on the mechanism of action, physicomachanical properties, ways of reception, safety are described. The basic ways and tendencies of improvement of similar preparations are submitted.

Kew words: osteoplastic materials, hydroxyapatite, stomatology

Широкие показания к применению в различных областях стоматологии средств, направленных на стимулирование местного костеобразования, свидетельствуют об актуальности разработки и внедрения в клиническую стоматологию подобных препаратов. Первое место по использованию средств для оптимизации остеогенеза занимает челюстно-лицевая хирургия. Показаниями к их применению являются возмещение дефектов костной ткани 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 [1,5,11,12,13]. Накоплен опыт в использовании подобных препаратов при лечении переломов челюстей и гнойно-воспалительных заболеваний челюстных костей [18,19]. Хорошие результаты описаны и при применении остеогенных средств для ортопедического лечения с использованием остеointегрированных имплантатов [16]. Еще одним направлением применения препаратов для оптимизации остеогенеза является периодонтология. На сегодняшний день теоретически обоснована и клинически доказана возможность полного восстановления анатомо-функциональной целостности периодонта при лечении легких и среднетяжелых форм периодонтитов. Удовлетворительные результаты получены и при лечении тяжелых форм воспаления периодонта с глубокими периодонтальными карманами и вовлечением в патологический процесс кости в области фуркации корней с применением методики направленной регенерации и использованием средств, стимулирующих восстановление костной ткани [3,8,16,15,23,28,30].

Особенностью оперативных вмешательств на костях лицевого скелета является то, что они во многих случаях осуществляются в области предварительно инфицированного патологического очага, а также нередко хирургическое лечение выполняется в связи с развитием воспалительных осложнений. К примеру, по данным Latrov и соавт. (1988) инфицированность костных полостей при лечении кистозных новообразований челюстей выявлено в 87% случаев [26]. Также существует тенденция увеличения воспалительных осложнений травм лицевого скелета. Регенераторный потенциал костной ткани, непосредственно прилежащей к инфицированному костному дефекту, сопровождающийся тканевой гипоксией, значительно снижен. Следовательно, актуален поиск таких материалов, которые наряду с выраженным остеопластическим действием, одновременно обладали бы устойчивостью и к бактериальному воздействию [2,18].

Большинство используемых средств для оптимизации остеогенеза, наряду с хорошей эффективностью применения, имеют большое 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” [21].

Еще в 1975 году Frame [24] перечислил качества, которыми должен обладать идеальный рассасывающийся материал, имплантируемый в кость: 1) хорошая переносимость тканями и отсутствие нежелательных реакций; 2) пористость - обеспечивает прорастание кости; 3) биодеградация – во избежание ослабления или инфицирования материала после образования кости; 4) возможность стерилизации без изменения качеств; 5) доступность и низкая цена.

В 1988 году была разработана классификация средств для стимуляции остеогенеза, применяемых в стоматологии (Edward S. Cohen). Эта классификация дополнена новыми современными препаратами (Островский Ал.) [16]. Согласно этой классификации, составленной на основе выраженности индуктивного потенциала, все материалы для замещения костной ткани разделены на остеоиндуктивные, остеокондуктивные, остеонейтральные и материалы для обеспечения направленной тканевой регенерации (НТР):

I. ОСТЕОИНДУКТИВНЫЕ ИМПЛАНТАТЫ. Остеоиндукция (Urist и McLean, 1952) — способность материала вызывать а) остеогенез, б) цементагенез, в) рост периодонтальной связки.

A. Аутотрансплантаты

1. Внеротовой — подвздошная кость, ребро

а. свежий

б. замороженный

2. Внутриротовой

а. костный сгусток — костная смесь

б. бугры

в. зоны экстракции

г. область подбородка

д. тело и ветвь нижней челюсти

Б. Аллоимплантаты

1. Аллоимплантат Деминерализованной Лиофилизированной Кости (АДЛК)

2. Аллоимплантат Лиофилизированной Кости (АЛК)

II. ОСТЕОКОНДУКТИВНЫЕ ИМПЛАНТАТЫ. Остеокондукция (Urist с соавторами, 1958) — способность материала играть роль пассивного матрикса для новой кости.

А. аллогенные имплантаты

1. органический матрикс

а. Аллоимплантат Лиофилизированной Кости (АЛК)

б. Аллоимплантат деминерализованной Лиофилизированной Кости (АДЛК)

2. неорганический матрикс

а. пористый гидроксиапатит (Остеомин)

Б. аллопластические имплантаты

1. пористый гидроксиапатит (Остеограф/LD, Алгипор)

2. непористый гидроксиапатит (Остеограф/D, ПермаРидж, Интерпор)

3. биологически активное стекло (ПериоГлас, БиоГран)

4. НТР-полимер

5. сульфат кальция (Капсет)

В. Ксеноимплантаты

1. пористый гидроксиапатит (Остеограф/N, Bio-Oss)

III. ОСТЕОНЕЙТРАЛЬНЫЕ ИМПЛАНТАТЫ. Абсолютно инертные имплантаты, которые используются только для заполнения пространства. Froum с соавторами (1982) характеризовал их как биологически совместимые чужеродные тела в толще тканей, которые не являются опорой для новой кости.

А. Аллопластические материалы

1. рассасывающиеся — бета-трикальций фосфат

2. нерассасывающиеся — дурапатит, непористый гидроксиапатит (Интерпор, ПермаРидж, Остеограф/D), НТР-полимер

3. металлические — дентальные имплантаты, фиксирующие винты и пластины, применяемые в челюстно-лицевой хирургии

IV. НАПРАВЛЕННАЯ ТКАНЕВАЯ РЕГЕНЕРАЦИЯ. Контактное подавление (Ellegaard с соавторами, 1976) — способность материала предотвращать апикальную пролиферацию эпителия.

А. Нерассасывающиеся (Гор-Текс, Тефген)

Б. Рассасывающиеся

1. естественные

а. коллагеновые (Bio-Gide, Avitene, Colla-Tec)

б. ламинированная деминерализованная лиофилизированная кость (Ламбон)

2. Синтетические

а. сульфат кальция (Капсет)

б. полимерные (Atrisorb, Эпи-Гайд, Resolut XT, Викриловая сетка)

Безусловно, одними из наиболее эффективных и широко применяющихся препаратов остеопластического действия являются аутоотрансплантаты. Существенным плюсом этих средств является органотопичность, то есть полное анатомо-морфологическое сходство восстанавливаемым тканям челюстно-лицевой области. Однако описан риск резорбции корней зубов при применении в непосредственном с ними контакте аутоотрансплантата 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 аутотрансплантата.

Аллогенные трансплантаты имеют высокий остеоиндуктивный потенциал сравнимый с таковым у аутотрансплантатов. Однако, во многом он обусловлен особенностями технологического получения и консервирования материала. Наиболее значимым недостатком аллотрансплантатов является биологическая несовместимость тканей донора и реципиента. Другими ограничениями в использовании этих материалов являются длительность сроков заготовки, возможность инфицирования вирусом гепатита, ВИЧ-инфекции, юридическими нюансами. Наиболее известные на рынке аллотрансплантаты – АДЛК, АЛК, АллоГро (компания AlloSource — самый крупный банк тканей США) проходят биологические пробы на остеоиндуктивность, так как доказано, что трансплантаты не от всех доноров обладают ожидаемым действием. Трудности использования аллотрансплантатов отечественного либо российского происхождения помимо всего прочего объясняются отсутствием достаточной материально-технической базы, обеспечивающей контроль качества, который является решающим критерием в современном медицинском (и не только) производстве.

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 использованию воды (Остеограф/N). Этот способ позволяет получить гидроксиапатит, соответствующий стандартам ASTM F1581-95 “Состав неорганических заменителей кости для использования в хирургии”.

Отсутствие белков обуславливает наличие только остеокондуктивного действия этих препаратов. А также эти материалы рассасываются и замещаются новой костной тканью очень медленно, от 20 до 40 месяцев.

Появление синтетических остеопластических материалов обязано биоматериаловедению. Синтетические препараты были представлены как экономичная замена естественному гидроксиапатиту. Первое упоминание применения синтетического гидроксиапатита относится к концу 70-х годов. А уже в 1997 году на международном съезде имплантологов он назван “лучшим медицинским материалом всех времен” (проф. Кауфман). Изначально синтетический гидроксиапатит представлял собой биоинертную плотноспеченную керамику. Этот материал не обладал выраженным остеостимулирующим действием. Отмечено, что его использование сопровождалось образованием фиброзной замыкательной капсулы. Однако,

существующие сейчас инертные нерассасывающиеся материалы (Интерпор, ПермаРидж, Остеограф/D, Дурапатит) нашли свое применение в клинической стоматологии [4,9,22,27]. Их используют, например, для увеличения высоты атрофированного альвеолярного отростка челюсти с целью создания приемлемых условий фиксации зубо-челюстных протезов (материал укладывают на поверхность гребня и гидроксиапатитная керамика, являясь биосовместимым нерезорбирующимся наполнителем, поддерживает плотный соединительнотканый матрикс в течение длительного срока). Их применяют при ортопедическом лечении с использованием 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, гранулята.

По сравнению с биоинертными, нерассасывающимися материалами, непористые (Остеограф/D, ПермаРидж, Интерпор) и пористые (Остеограф/LD, Алгипор) рассасывающиеся препараты гидроксиапатита стимулируют восстановление костной ткани. Не индуцируя образования костной ткани, они служат каркасом для образующейся кости. Постепенно рассасываясь, гидроксиапатит замещается вновьобразованной костью.

В последнее время в стоматологии используется композитный материал, состоящий из гидроксиапатита и коллагена (например, “колапан”, “колапол”) [3,11,15]. В отличие от одной керамики, такая композиция обладает пластичностью, удобством применения, оказывает гемостатическое и ранозаживляющее действие. Считается, что коллаген обладает способностью привлекать остеогенные клетки и способствует их прикреплению к поверхности гидроксиапатита. Недавно установлено, что способность взаимодействовать с остеобластами присуща лишь небольшой части молекулы гидроксиапатита. Расшифрована последовательность аминокислот этого пептида, он синтезирован. Благодаря этому был получен новый препарат – PerGen P-15, в котором пептид нанесен на поверхность частиц гидроксиапатита. Изучение клинического применения этого препарата выглядит весьма перспективно [16].

Еще одним, несомненно, перспективным направлением разработок синтетического гидроксиапатита, является синтез биологически активных форм препарата. Являясь поверхностно-активным веществом, гидроксиапатит способен взаимодействовать с тканевым коллагеном и, следовательно, с остеогенными клетками, влиять на биологическую регуляцию восстановления костной ткани. Синтезирован и используется в клинической стоматологии гидроксиапатит ультравысокой дисперсности под коммерческим названием “ОСТИМ-100” [1,10,18]. Помимо высокой химической чистоты и строгой стехиометрической однородности, соответствующей требованиям международного стандарта, материал отличается тем, что размеры его частиц на 2-3 порядка меньше, чем у наиболее близких по структуре образцов гидроксиапатита, а их удельная поверхность в 10-30 раз выше, чем у аналогов. Это обуславливает быструю реакцию материала на изменение окружающей биохимической активности, максимальную адаптацию кристаллов по форме и размерам к структуре костной ткани, высокую сорбционную активность по отношению к белкам. Уже проведенные доклинические и клинические

испытания препарата указывают на его высокий эффект по оптимизации остеогенеза и восстановления костной ткани.

Аналогичного класса материал синтезирован в Институте неорганической химии НАН Республики Беларусь – биоактивный нанокристаллический гидроксиапатит. В результате проведенных доклинических исследований токсикологической приемлемости и фармакологических свойств препарата, установлено, что по параметрам цитотоксического, местно-раздражающего, общетоксического действия и биологической безопасности гидроксиапатит удовлетворяет требованиям к биосовместимым имплантатам, контактирующим с костной тканью. Гидроксиапатит по токсикологическим параметрам относится к малотоксичным соединениям (IV класс опасности по ГОСТу 12.1.007-76 "Вредные вещества"). Испытания местного действия нанокристаллического гидроксиапатита в гелевой лекарственной форме в опытах на животных *in vivo* показали, что водные вытяжки и суспензии препарата не обладают аллогенным, флогогенным и ирритантным эффектом при прямом контакте с серозными оболочками (брюшиной), слизистыми покровами (конъюнктивой) и подкожной клетчаткой. Имплантация гидроксиапатита в гелевой форме в дозе 0,5 мл (? 2,5 г/кг), превышающей в 50-100 раз максимальную дозу, рекомендуемую для введения в костный дефект, не оказывает общетоксического действия на организм животных: не влияет на их рост и развитие, поведение, вегетативный и неврологический статус, функцию основных систем жизнеобеспечения (ЦНС, сердечно-сосудистой, нервно-мышечной, дыхательной), функции печени и почек, системы кроветворения и гемостаза, биохимические показатели крови, характеризующие функциональное состояние внутренних органов, гормональный и электролитный баланс, не вызывает патологических изменений морфологической структуры внутренних органов. Кроме всего прочего следует отметить и удобную для работы лекарственную форму препарата в виде геля.

Несмотря на многообразие препаратов гидроксиапатита, используемых в клинической стоматологии, существуют значительные перспективы дальнейшего совершенствования материалов на основе гидроксиапатита. Взаимосвязь биоактивных свойств гидроксиапатита в зависимости от условий синтеза, взаимодействие с другими лекарственными веществами, иммуноадьювантные свойства, создание удобных в использовании композиций составляют значительный резерв дальнейших исследований и улучшения свойств остеопластических материалов на основе гидроксиапатита [2,4,7,10,21,23,27,28].

Кроме гидроксиапатита в качестве остеопластических материалов используются препараты на основе ситаллов. Биоситалл 11 – содержит кальций-фосфат-фторапатит и трехкальциевый фосфат [21]. Его применение для заполнения полости образовавшегося дефекта кости во время операций по поводу удаления кист челюстей и для заполнения лунок удаленных зубов, способствовало ускоренному восстановлению костной ткани, протекавшему без воспалительных осложнений.

Материалы для направленной регенерации нашли свое применение в периодонтологии. Их возникновение связано с необходимостью нарушить несоответствие между скоростью восстановления соединительной ткани (кости) и ростом эпителия десны, которое вело к неэффективности оперативного лечения периодонтитов и приводило к образованию нестойкого зубо-десневого

прикрепления и быстрому рецидиву периодонтальных карманов. Это несоответствие нарушается двумя путями: ускорением образования костной ткани или ограничением роста эпителиальной ткани. В первом случае метод основан на том, что при формировании тканей периодонта клетки зубного мешочка одеваются от образованного дентина посредством клеток эпителиальной корневой оболочки, которые секретируют на поверхности дентина тонкий гиалиновый слой. Потом эта оболочка фрагментируется, что приводит к появлению цементобластов и последующему образованию волокон периодонтальной связки и кости альвеолярного отростка. То есть отложение цемента связано с образованием матрикса, содержащего эмалевые белки и являющиеся резервуаром биологических факторов для стимулирования миграции, адгезии и дифференциации клеток. Именно этот механизм стимулируется лечебным препаратом.

В качестве примера подобных препаратов можно назвать “эмдогейн”, который представляет собой эмалевые матричные протеины, восстанавливающие цемент корня и периодонтальную связку, что в свою очередь способствует регенерации альвеолярной кости. Другим препаратом, обладающим подобным действием является костный морфогенетический протеин — 2 (КМП-2). В настоящее время еще не завершены клинические испытания КМП-2, но уже имеющиеся результаты показывают исключительную эффективность этого материала. Скорее всего, в ближайшее время препарат станет доступным на стоматологическом рынке [16].

Второй механизм связан с использованием биологических мембран, которыми при лоскутных операциях механически отделяли пространство разрушенной альвеолярной кости от врастания эпителия на срок, достаточный для формирования соединительной ткани [8,20,22,25]. Рассасывающиеся мембраны (Bio-Gide, Avitene, Colla-Tec, Atrisorb, Эпи-Гайд, Resolut XT) считаются более эффективными по сравнению с нерассасывающимися (Гор-Текс, Тефген), так как не требуют повторной операции по извлечению мембраны после формирования тканей периодонта. Использование комбинации мембранной направленной регенерации тканей с остеопластическими препаратами дает наиболее выраженный эффект и позволяет уменьшить количество неудачного опыта лечения, связанного с коллапсом мембран.

Таким образом, возможности оптимизации репаративного остеогенеза и ускорение восстановления кости имеет широкие возможности и богатый выбор способов его достижения. Широкое внедрение накопленного опыта в клинической практике позволит избежать осложнений и будет способствовать скорейшей реабилитации пациентов.

1. Безруков В.М., Григорьянц Л.А., Зуев В.П., Панкратов А.С. Оперативное лечение кист челюстей с использованием гидроксиапатита ультравысокой дисперсности. // Стоматология. - 1998. - №1. С.31-35.
2. Воложин А.И., Шехтер А.Б., Агнокова Т.Х., Гаврильчак А.В., Орлов А.В., Мустафаев М.Ш. Особенности тканевой реакции при имплантации инъекционного полиакриламидного геля, содержащего ионы серебра и гидроксиапатит. // Стоматология. -2000. - № 6 - С. 11-15.

3. Воробьёв Ю.И., Воложин А.И., Богдашевская В.Б., Трутень В.П., Трутень И.И. Клинико-рентгенологическая оценка эффективности гидроксиапатита с коллагеном при лечении пародонтита и радикулярных кист. // Стоматология - 1995. - С. 35-37.
4. Григорьян А.С., Воложин А.И., Агапов В.С., Белозёров М.Н., Дробышев А.Ю. Остеопластическая эффективность различных форм гидроксиапатита по данным экспериментально-морфологического исследования // Стоматология. - 2000. - № 3 - С. 4-8.
5. Григорьян А.С., Воложин А.И., Нидадь аль Ахмар, Никитин А.А. Динамика заживления костных дефектов, заполненных композиционным материалом на основе полиакриламидного геля и гидроксиапатита. // Проблемы нейростоматологии и стоматологии. - 1997. - № 2 - с. 6-11.
6. Григорьян А.С., Воложин А.И., Нидадь аль Ахмар, Титов М.Н. Медико-биологическая эффективность двух вариантов композиционных материалов на основе полиакриламидного геля и гидроксиапатита при пластике костных дефектов. // Стоматология. - 1998. - № 4 - С.9-13.
7. Григорьян А.С., Войнов А.В., Воложин А.И. Динамика заживления экспериментально воспроизведенных костных дефектов, заполненных различными композициями на основе полиакриламидного геля. // Стоматология. - 1999. - № 8 – с. 9-15.
8. Грудянов А.И., Григорьян А.С., Воложин А.И., Чупахин П.В., Лосев Ф.Ф., Войнов А.В. Вопросы эффективности мембранной технологии при лечении заболеваний пародонта. Опыт экспериментальных и клинических исследований. // Стоматология. - 2001. - № 1 - С. 74-77.
9. Дьяконенко Е.Е., Козырева Н.Л., Лонгинова Н.М., Липочкин С.В., Михайличенко А.И., Захарова А.А. Возможность получения гидроксиапатита заданного фазового и гранулометрического состава, с различной степенью закристаллизованности. // Новое в стоматологии 2000. - № 7 - С. 80-82.
10. Зуев В.П., Новиков В.И., Панкратов А.С. Исследование иммуноадьювантных свойств гидроксиапатита ультравысокой дисперсности. // Стоматология. - 1995. - № 4 - с. 11-12.
11. Зуев В.П., Панкратов А.С., Дмитриева Л.А., Филатова Н.А. Сравнительная характеристика стимуляторов репаративного остеогенеза в лечении заболеваний периодонта // Стоматология. - 1996. - № 5 - С. 31-34.
12. Зуев В.П., Панкратов А.С., Сергеев В.П. // Стоматология - 1998. - № 6 - с. 19-22.
13. Иорданишвили А.К. Хирургическое лечение зубов с хроническими периапикальными очагами одонтогенной инфекции (анатомическое, экспериментальное и клиническое исследование): Автореф. дисс. ...канд. мед. наук. – СПб., 1993. – 21 с.
14. Макаренков В.В., Шаргородский А.Г. // Стоматология. - 1998. - № 4 – с. 20-22.
15. Орехова Л.Ю., Прохорова О.В., Кудрявцева Т.В. Новый оптимизатор репаративной регенерации при заболеваниях пародонта. // Стоматология. - 2001. - № 1. - С. 71-73.
16. Островский А. Остеогенные материалы в современной пародонтологии и имплантологии. // Dent-Inform. – 2001. - №8. – с. 22-30.

17. Панкратов А.С., Древаль А.С., Пылаев В.М., Коршунов В.М., Кафарская Л.И., Лекишвили М.В. Использование остеопластических материалов при лечении нагноившейся костной раны нижней челюсти в эксперименте. // Российский стоматологический журнал. - 2000. - № 5 - С. 4-6.
18. Панкратов А.С. Лечение больных с переломами нижней челюсти с использованием ОСТИМ-100 (гидроксиапатит ультравысокой дисперсности) как оптимизатор репаративного остеогенеза: Автореф. дисс. ...канд. мед. наук. - М., 1995. - 19с.
19. Расмуссон Л. Закрытие локальных дефектов альвеолярного отростка. // Новое в стоматологии 2001. - №5. С.40-43.
20. Федосеенко Т.Д., Владимирова Л.Г., Ивасенко И.Н. Клинико-экспериментальное обоснование применения у больных хроническим генерализованным пародонтитом "стимулосса". // Клиническая стоматология. - 1997. - № 3 - С.18-22.
21. Чудаков О.П., Тесевич Л.И., Людчик Т.Б., Глинник А.В., Быкадорова Л.Г., Гречуха А.М., Бармуцкая А.З., Федченко И.Ю., Крехотнев И.В. Новые имплантаты различных систем в клинической практике челюстно-лицевой хирургии. // сб. Фундаментальные и прикладные исследования в медицине: перспективы развития в Республике Беларусь. Минск. 2001г.
22. Aguirre Zorzano L., Estefania Cundin E., Garcia Uragereka E. Увеличение объёма кости атрофированного альвеолярного гребня путём направленной регенерации тканей. // Квинтэссенция. - 1995. - № 3 - С. 28-33.
23. Matthias Frentzen, Rolf Nolden. Использование гранул пористого гидроксиапатита в хирургическом лечении прогрессирующего пародонтита. // Ежегодник. - 1992. - С. 15-32.
24. Frame J.W. Porous calcium sulfate dihydrate as a biodegradable implant in bone // J.Dent. - 1975. - Vol. 3, - P. 177-187.
25. Marxer M., Kessler M. Направленная костная регенерация: сочетание медленно резорбируемой мембраны и остеокондуктивного остеозамещающего материала. // Новое в стоматологии. - 2001. - №8 - С. 86-94.
26. Latrov I., Legahis N., Jonnedou E., Patricion A. // Br J Oral Maxillofac Surg 1988. - Vol.26. - P. 62-96.
27. Yukya R.A., Cassingham R.J., Candill R.F. et al. Six month evaluation of Calcitite (Hydroxyapatite Ceramic) in periodontal Osseous defects. // J. Periodont. Restorative Dent. - 1986. - Vol. 6. - P. 35-46.
28. Hupp J.R., Me Kenna S.J. Use of porose hydroxyapatite blocks for augmentation of atrophic mandibles. // J. Oral maxillofax. surg. - Vol. 46, №7. - P.538-545.
29. Tracy M., Ray Holder, H. Livingston, Willie J. Hill. Альтернативное лечение травматической костной кисты: сообщение о длительном клиническом наблюдении. // Квинтэссенция. - 2000. - № 2 - С.39-44.
30. Stahe S.S., Fourn S.J. Histologic and clinical responses to porous hydroxylapatite implants in human periodontal defects. Three to months postimplantation. // J. Periodontol. - 1987. - Vol. 58, №10. - P. 689-695.
31. Wachtel H.C., Noppe C., Zimmermann B., Bernimoulm J.P. Implantation von porosern Hydroxylapatit in parodontale Knochentaschen. // Dtsch Zahnarzt. - 1989. - Bd.44, №4. - S. 277-278.