

Морфологическая оценка остеоинтеграции при замещении дефекта нижней челюсти имплантатами, изготовленными с применением аддитивных технологий. Экспериментальное исследование

А. А. Долгалев, д.м.н., доцент кафедры стоматологии общей практики и детской стоматологии¹
Д. С. Святославов, к.м.н., доцент кафедры онкологии, радиологии и пластической хирургии, врач-онколог²
В. А. Путь, проф. кафедры онкологии, радиологии и пластической хирургии²
И. В. Ржепаковский, к.б.н., доцент кафедры прикладной биотехнологии³
Д. С.-А. Елдашев, аспирант кафедры стоматологии общей практики и детской стоматологии²
А. В. Рабинович, студент V курса стоматологического факультета⁴
Э. М. Джафаров, студент стоматологического факультета¹
Арс. А. Чагаров, студент стоматологического факультета¹

¹ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Ставрополь; ООО «СКМУМЦ»

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова (Сеченовский университет)» Минздрава России, г. Москва

³ФГАОУ ВО «Северо-Кавказский федеральный университет», г. Ставрополь

⁴ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург

Morphological assessment of osseointegration during replacement of mandible defect with implants that made using additive technologies. Experimental research

A. A. Dolgalev, D. S. Svyatoslavov, V. A. Put, I. V. Rzhepakovsky, D. S.-A. Eldashev, A. V. Rabinovich, E. M. Jafarov, A. A. Chagarov Stavropol State Medical University, Stavropol; First Moscow State Medical University n.a. I. M. Sechenov, Moscow; North-Caucasian Federal University, Stavropol; First Saint Petersburg State Medical University n.a. I. P. Pavlov, Saint Petersburg; Russia

Резюме

По предварительно изготовленным методам 3D-проектирования и прототипирования шаблонам в ходе эксперимента созданы дефекты бокового участка нижней челюсти баранов с использованием пьезохирургической техники. Проведено замещение дефектов пластиковыми имплантатами, полученными методом послойного наплавления FDM-печати (fusing deposition modeling, FDM) и фиксации титановыми винтами к телу челюсти. Во временном интервале пластиковые имплантаты заменены титановыми, полученными по технологии SLS — селективного лазерного спекания (selective laser sintering) с использованием 3D-принтера. С целью изучения процессов репаративного остеогенеза были анализированы микропрепараты тканей периимплантационной зоны. В результате были выявлены признаки остео- и фибро-остеоинтеграции. Полученные данные расцениваются как предпосылка для дальнейших клинических испытаний разработанных протоколов последовательного замещения дефектов челюстей с использованием 3D-печати.

Ключевые слова: пьезохирургическая техника, дефект челюсти, периимплантационная зона, остеоинтеграция, репаративный остеогенез, титановый имплантат.

Summary

According to the pre-made patterns of 3D-design and prototyping patterns during the experiment, defects of the lateral portion of the ram's lower jaw were created using the piezosurgical technique. The defects were replaced by plastic implants obtained by the method of layer-by-layer melting of FDM-printing (fusing deposition modeling, FDM) and fixing titanium screws to the jaw body. In the time interval, plastic implants are replaced by titanium ones, obtained using SLS technology —selective laser sintering using a 3D-printer. In order to study the processes of reparative osteogenesis, microsamples of tissues of the periimplantation zone were analyzed. As a result, signs of osteo- and fibro-osseointegration were identified. The data obtained are regarded as a prerequisite for further clinical trials of the developed protocols for the sequential replacement of defects of the jaws using 3D-printing.

Key words: piezosurgical technique, jaw defect, peri-implantation zone, osseointegration, reparative osteogenesis, titanium implant.

Введение

В России отмечается прирост заболеваемости раком слизистой оболочки полости рта и раком ротоглотки и гортаноглотки с 2005 по 2015 г. на 34,5 и 24,5 % соответственно; при этом опухоли диагностируются на стадии T₃–T₄ в 60–70 % случаев, а при раке глотки — до 83 % [1]. Данная группа больных в ходе хирургического вмешательства нуждается в резекции костей лицевого скелета. Операции по устра-

нению дефектов лицевого скелета с последующей реабилитацией возвращают пациента к нормальной жизни [2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17].

Интерес представляют работы, посвященные изучению возможности реконструкции лицевого скелета свободными костными аутотрансплантатами с одномоментной или последующей дентальной имплантацией. К недостаткам этого золотого стандарта следует отнести ограниченные возмож-

ности забора большого количества материала, дополнительную травму здоровых тканей, которая может потребовать замещения полученного дефекта. Кроме того, возможности получения значительных количеств аутоматериала весьма ограничены, при его заборе, как правило, донор подвергается серьезным оперативным вмешательствам. Забор аутокости может сопровождаться осложнениями: повреждением сосудов и нервов, об-

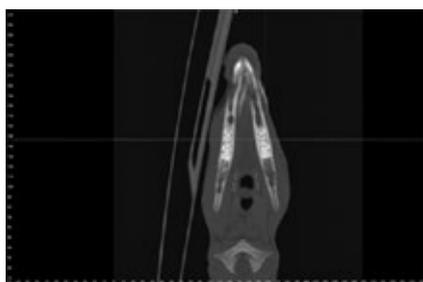


Рисунок 1. Компьютерная томография нижней челюсти подопытного животного.

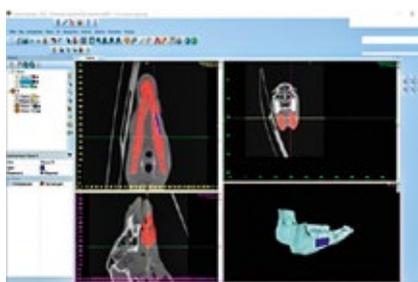


Рисунок 2. Этапы планирования имплантации.

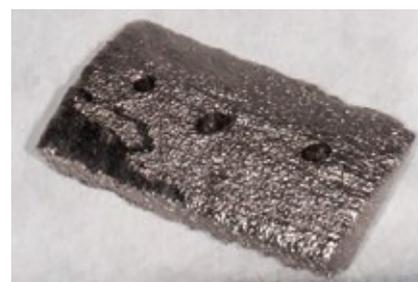


Рисунок 3. Фото титанового имплантата.

разованием гематом, развитием инфекционно-воспалительного процесса. Все это существенно ограничивает широкое применение аутотрансплантатов [18, 19, 20, 21, 22].

Костные аллогенные имплантаты отличаются медленной остеоинтеграцией, к тому же при их использовании имеется риск передачи от донора к реципиенту различных заболеваний бактериальной или вирусной этиологии, возможность развития реакции гистонесовместимости и хронического гранулематозного воспаления [23, 24, 25].

Сегодня лечение дефектов и деформаций дефектов челюстно-лицевой области строится на профилактических принципах предсказуемости и персонализации лечения. Основными этапами такого лечения являются: цифровая диагностика; виртуальное планирование лечения, основанное на использовании результатов цифровой диагностики; подбор материала для 3D-прототипирования имплантата, замещающего дефект; прототипирование данного имплантата методом фрезерования или 3D-печати; установка имплантата и контроль функциональной нагрузки. Методы провизорной имплантации и последующего системного внедрения постоянных протезных конструкций, изготовленных из чистого титана, при лечении пациентов с дефектами лицевого скелета актуальны в связи с малым количеством исследований в данной области.

Целью работы явилось цифровое проектирование и экспериментально-гистологическое обоснование последовательного применения пластиковых и титановых имплантатов, изготовленных методами 3D-печати для и замещения дефекта нижней челюсти у биообъекта (барана).

Задачи исследования

1. Разработать цифровой проект и реализовать в 3D-печати на пластиковых прототипах протокол создания и последующего двухэтапного замещения бокового дефекта нижней челюсти у биообъекта (барана).
2. Оценить соответствие разработанного протокола установленной цели исследования на пластиковых прототипах и провести шаблонирование предстоящей операции.
3. Реализовать заявленный протокол на биообъектах с последовательным выведением животных из эксперимента.
4. Оценить с помощью компьютерной томографии и гистологических методов исследования эффективность последовательной имплантации имплантатов, замещающих дефект нижней челюсти.

Материалы и методы исследования

В эксперименте использовали четыре половозрелых овцы северо-кавказской мясошерстной породы в возрасте от 6 месяцев до года с полностью сформированными корнями зубов. Масса тела животных составляла 35–40 кг. Овец содержали в вольерах опытной станции Всероссийского научно-исследовательского института овцеводства и козоводства на обычном пищевом рационе.

На первом этапе исследования планировали операцию. Подопытным животным проводили мультиспиральную компьютерную томографию исследуемой области, с помощью индивидуальных ложек делали отски зубных рядов, изготавливались модели. Гипсовые модели сканировали.

Изготовленные модели зубных рядов сканировались с помощью внеротового сканера и экспортировались

в программу Implant-Assistent для моделирования цифрового прототипа имплантата. Данная программа позволяет наложить отсканированную модель зубного ряда в виде STL-файлов на 3D-реконструкцию зубного ряда, полученную с помощью компьютерной томографии.

Создается 3D-сцена для моделирования имплантата. По данной 3D-сцене моделировался хирургический цифровой прототип с учетом состояния костного ложа. Компьютерный проект отправлялся на 3D-принтер для печати пластикового имплантата и на 3D-принтер для печати титанового имплантата. Были напечатаны четыре пластиковых и четыре титановых имплантата (рис. 1–3).

Экспериментальную часть исследования по установке имплантатов проводили в условиях отделения экспериментальной медицины Ставропольского государственного медицинского университета. Опыты производили в соответствии с положением приказа № 775 Минздрава СССР от 12.08.1977 и правилами лабораторной практики Российской Федерации № 267 от 2003 г. и стандартом GLP. Все манипуляции выполняли под седацией путем внутримышечного введения раствора тиопентала натрия в расчете 50 мг/кг массы тела животного. Для премедикации применяли следующую комбинацию препаратов: дроперидол 0,25 % 0,2 мл/кг + реланиум 0,5 % 0,2 мл/кг + трамал 1 мл внутримышечно. Далее проводили инфльтрацию раствором артикаина 4 % с эпинефрином 1: 200000 в количестве двух карпул на зону вмешательства.

Имплантацию пластиковых пластин проводили по следующей методике. Через наружный разрез в поднижнечелюстной области справа длиной 6–7 см осуществляли

доступ к поверхности тела нижней челюсти справа. По форме цифрового прототипа (шаблона) с помощью пьезохирургического инструмента удался фрагмент наружной кортикальной пластинки. В подготовленное ложе устанавливался пластиковый имплантат. Фиксация имплантата осуществлялась с помощью винтов для фиксации костных пластин. Мягкие ткани послойно ушивали резорбируемым материалом, кожу ушивали нерезорбируемым материалом (рис. 4–5).

Имплантацию титановых пластин проводили по следующей методике. Через наружный разрез в поднижнечелюстной области справа в области предыдущего рубца осуществляли доступ к поверхности тела нижней челюсти справа. С помощью пьезохирургического инструмента производили пропил вокруг пластиковой пластины с забором окружающих тканей. В ложе устанавливался титановый имплантат. Фиксация имплантата осуществлялась с помощью винтов для фиксации костных пластин. Мягкие ткани послойно ушивали резорбируемым материалом, кожу ушивали нерезорбируемым материалом. Овец начинали кормить мягкой пищей через сутки. Визуальный осмотр в первые 7–10 суток осуществляли ежедневно. Швы снимали на 10-е сутки после операции.

Забор материала для морфологических методов исследования проводили с помощью остеотомов, дисковой пилы, костных кусачек. Материал отбирали через 1, 3 и 6 месяцев при замене пластикового имплантата на титановый и при выведении животных из эксперимента через 1, 3 и 6 месяцев после установки титанового имплантата. При выведении животного из эксперимента сегмент нижней челюсти с вживленным имплантатом подвергался рентгенологическому обследованию. Фрагменты челюстной кости фиксировали в 10%-ном растворе забуференного нейтрального формалина в течение 10 дней.

Для гистологического исследования мягкие образцы тканей после промывки под проточной водой в течение 24 часов обезвоживали в изопропиловом спирте с последующим пропитыванием и заключением в медицинский парафин типа Histomix (Biovitrum, Россия).



Рисунок 4. Вид сформированного имплантационного ложа.



Рисунок 5. Вид установленного пластикового имплантата.

Для образцов костных периимплантарных тканей предварительно проводили неацетатную декальцинацию. В качестве декальцинирующей жидкости использовали Трилон Б [2].

Гистологические срезы толщиной 5–7 мкм производили на санном микротоме МС-2 («АТМ-практика», Россия). Готовые срезы окрашивали гематоксилином и эозином с последующим проведением общего гистопатологического анализа.

Оценку микропрепаратов тканей проводили с использованием биологического микроскопа исследовательского уровня Axio Imager 2 (A2) (Carl Zeiss Microscopy, Германия) при различных увеличениях с фиксацией изображений с помощью специализированной фотокамеры AxioCam MRc5 (Carl Zeiss Microscopy, Германия) и программного обеспечения Zen 2012 Pro.

Результаты исследования

При оценке цифрового проекта и реализации 3D-печати на пластиковых прототипах протокола создания и последующего двухэтапного замещения бокового дефекта нижней челюсти у биообъекта сложностей не возникло в связи с наличием значительного российского и мирового опыта в данной области. Программа Implant-Assistent применяется на территории РФ свыше 20 лет. При проведении оценки соответствия разработанного протокола установленной цели исследования на пластиковых прототипах и изготовлении шаблонов предстоящей операции выявлена особенность, представляющая интерес для исследователей. Как правило, для проведения имплантат-протезной реабилитации у пациентов изготавливаются на зубный-наслизистый-накостный шаблоны для пациентов в зависимости от кли-

нической ситуации. Для биообъектов (баран) изготовление шаблонов, устанавливаемых в полости рта не имеет смысла в связи с особенностями строения слизистой оболочки, зубов и рефлекторной особенности баранов. При внесении любого инородного тела в рот животного возникает непроизвольный жевательно-глотательный рефлекс. Таким образом, пластиковый шаблон для данного животного, используемый во рту, неэффективен.

Экспериментальная часть исследования по установке имплантатов проведена в условиях отделения экспериментальной медицины Ставропольского государственного медицинского университета. Реализация заявленного протокола на биообъектах проведена без особенностей и осложнений с последовательным выведением животных из эксперимента.

Макроскопически в области пластиковой пластины воспаление не определяется, по границе соприкосновения кости с краем имплантата местами костная ткань выросла на поверхность пластины, местами определяется тонкая полоска мягких тканей (рис. 6).

Во всех четырех случаях латеральные края титановых имплантатов были плотно фиксированы к костной ткани, ячейки имплантата заполнены костной тканью. Краевые зоны плотно сращены с костной и окружающей фиброзной-мышечной тканью (рис. 7).

Результаты исследования через месяц после имплантации пластиковой пластины

Макроскопически в области пластиковой пластины воспаление не определяется, по границе соприкосновения кости с краем имплантата визуализируется тонкая полоска мягких тканей (рис. 8).

Результаты гистологического исследования через 30 дней после им-



Рисунок 6. Вид пластикового имплантата через 3 месяца после установки.



Рисунок 7. Имплантация титановой пластины.



Рисунок 8. Вид пластикового имплантата через месяц после установки.

плантации пластиковой пластины

В результате анализа гистопрепаратов мягких периимплантарных тканей челюсти барана визуализируется фиброзная ткань с плотно рас-

положенными волокнами и фибробластами, местами обнаруживаются островки разрушающейся костной ткани, пропитанные солями кальция, окруженные области скопления раз-

личных соединительнотканых клеток. Местами обнаруживаются кровоизлияния и иммунная реакция — преимущественно плазматические клетки.

Кроме мягких тканей, в зоне регенерации были обнаружены костные балки плотной губчатой кости. В межкостных ячейках определялась нежнволокнистая соединительная (грануляционная) ткань с большим количеством новообразованных капилляров. По краю костных балок располагаются остеокласты, встречаются единичные остеобласты.

В зоне регенерации также наблюдается образование костных балок пластинчатой кости, представленной остеоцитами и плотным компактным костным веществом. Между костными балками расположены каналы с рыхлой несформированной соединительнотканью, содержащей фибробласты и фиброциты, имеются единичные сосуды микроциркуляторного русла (рис. 9–16).

Результаты гистологического исследования через 90 дней после имплантации пластиковой пластины

При исследовании периимплантарных тканей челюсти барана через три месяца после имплантации пластиковой пластины видны разрастания рыхлых соединительнотканых волокон, среди которых обнаруживаются разнокалиберные кровеносные сосуды, диаметр которых варьирует от 10 до 30 мкм. Большинство сосудов по строению напоминают капилляры. Стенка кровеносных сосудов, имеющих диаметр менее 20 мкм, состоит в основном из клеток эндотелия. Сосуды диаметром менее 15 мкм имели в основном овальную форму и внутри содержали только жидкость без форменных элементов крови. Вокруг кровеносных сосудов на некотором отдалении от пластины видно отложение жировой ткани.

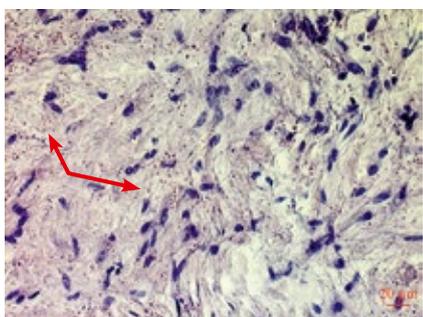


Рисунок 9. Грануляционная ткань. Окраска гематоксилином и эозином, ув. 400×. Соединительнотканые волокна, фибробласты, фиброциты, гистиоциты, ткань пропитана эритроцитами (указано стрелками).

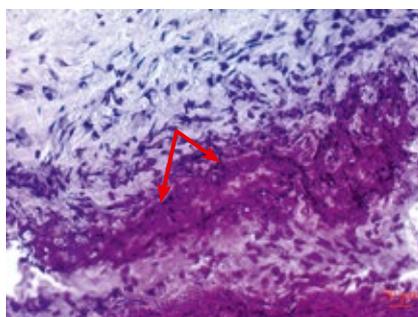


Рисунок 10. Разрушающаяся костная ткань и соединительнотканые волокна. Окраска гематоксилином и эозином, ув. 400×. Лизированная костная ткань, пропитанная солями кальция (указано стрелками).

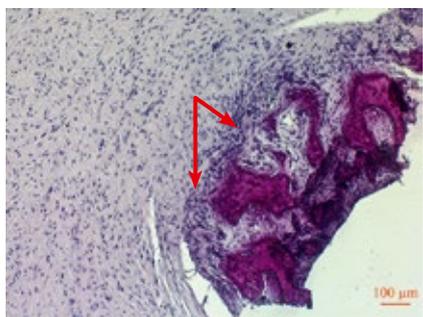


Рисунок 11. Грануляционная ткань. Окраска гематоксилином и эозином, ув. 100×. Скопление соединительнотканых клеток вокруг разрушающейся костной ткани (указано стрелками).

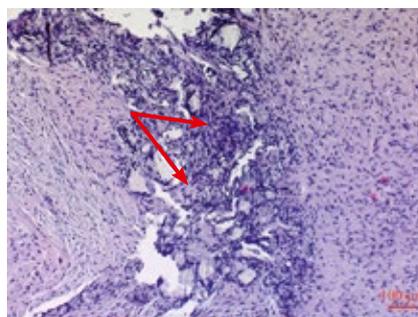


Рисунок 12. Грануляционная ткань. Окраска гематоксилином и эозином, ув. 100×. Скопление соединительнотканых клеток (фибробласты, фиброциты, гистиоциты, плазматические клетки, лимфоциты) (указано стрелками).

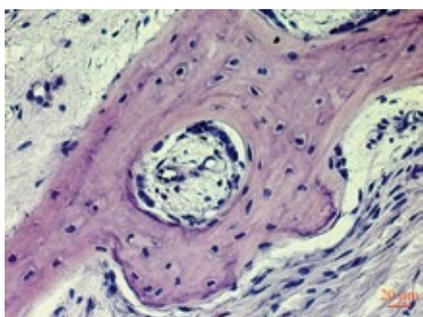


Рисунок 13. Молодая вновь образованная костная ткань и соединительная ткань. Окраска гематоксилином и эозином, ув. 400×.

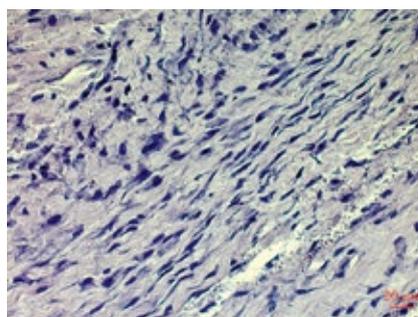


Рисунок 14. Грануляционная ткань рядом с вновь образованной костной. Окраска гематоксилином и эозином, ув. 400×.

Костная пластинка треугольной формы, отобранная над пластиковым имплантатом, представляет собой вновь образованную плотную компактную костную ткань, в ней обнаружены многочисленные остеобласты, по краям в основном обнаружены лакуны с остеокластами, а также соединительнотканые клетки. Кроме того, среди биоптатов перимплантарных тканей челюсти барана (№ 05495, 90 суток), которые подвергались декальцированию, обнаружена вновь образованная костная ткань нижней челюсти (рис. 17–22).

Перимплантарные ткани челюсти барана через 30 дней после имплантации титановой пластины

Через месяц после имплантации титановой пластины в биоптатах обнаруживается хорошо сформированная соединительная ткань, соединительнотканые волокна которой мощные, рыхлые, беспорядочно ориентированы с просветами, местами обнаруживаются значительные области вновь образованной костной ткани (рис. 23–26).

Предварительные результаты позволяют заключить, что во всех экспериментальных образцах выявлен непосредственный контакт костной ткани с пластиковым и титановым имплантатом, что следует расценить как остеоинтеграцию. Также имеются участки реорганизации тканей нижней челюсти на поверхности раздела «имплантат — кость» с признаками фиброзно-костной интеграции.

Заключение

Цифровое проектирование и экспериментально-гистологическое обоснование последовательного применения пластиковых (провизорных) и титановых имплантатов, изготовленных методами 3D-печати, для замещения дефекта нижней челюсти у биообъекта позволило достичь прогнозируемого результата вмешательства и оценить возможности и перспективы цифровых технологий. По шаблонам в ходе эксперимента созданы дефекты бокового участка нижней челюсти баранов с использованием пьезохирургической техники. Эффективность пьезохирургии позволяет достичь более предсказуемого результата в сравнении с традиционными методиками. Сравнение не проводилось в связи с неоспоримым преимуществом первого метода в данном протоколе.

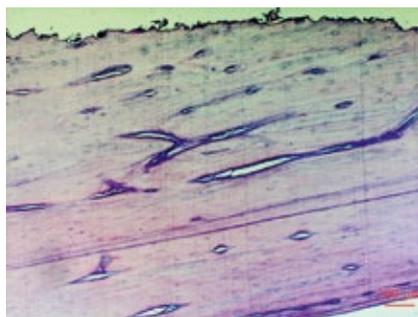


Рисунок 15. Плотная компактная костная ткань. Окраска гематоксилином и эозином, ув. 100×.

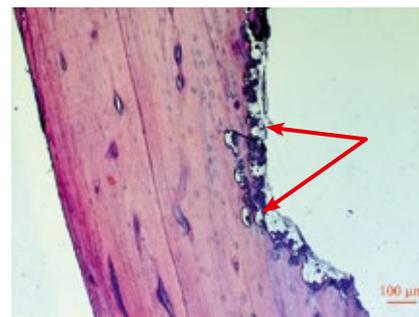


Рисунок 16. Плотная компактная костная ткань. Окраска гематоксилином и эозином 100×. Остеокласты в лакунах (указано стрелками).

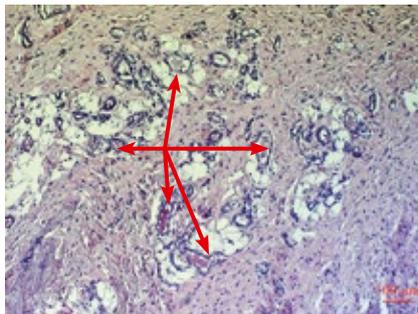


Рисунок 17. Соединительная ткань. Окраска гематоксилином и эозином, ув. 100×. Прорастание вновь образованными сосудами (указано стрелками).

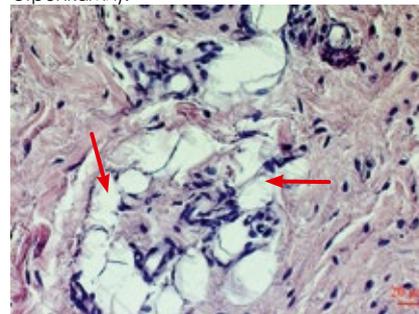


Рисунок 18. Соединительная ткань. Окраска гематоксилином и эозином, ув. 100×. Отложения жировой ткани вокруг проросших капилляров (указано стрелками).

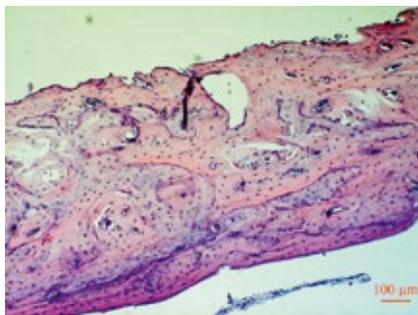


Рисунок 19. Плотная компактная костная ткань. Окраска гематоксилином и эозином, ув. 100×.

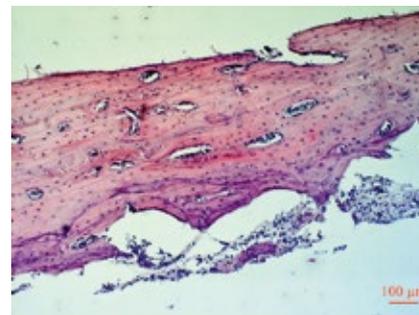


Рисунок 20. Плотная компактная костная ткань. Окраска гематоксилином и эозином, ув. 100×.

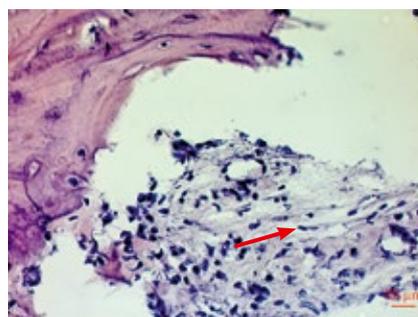


Рисунок 21. Костная и соединительная ткань. Окраска гематоксилином и эозином, ув. 400×. Соединительнотканые клетки (фибробласты, фиброциты) (указано стрелками).

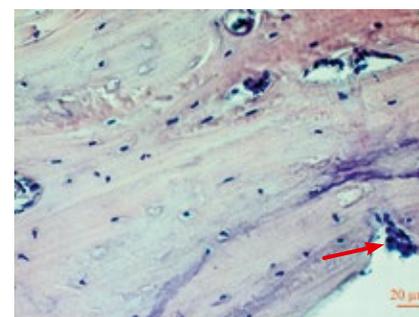


Рисунок 22. Плотная компактная костная ткань. Окраска гематоксилином и эозином, ув. 100×. Остеокласты в лакунах (указано стрелками).

При гистологическом исследовании существенной разницы в исследуемых образцах нами обнаружено не было. В мягких тканях как над, так и под пластинами обнаруживаются процессы репаративной регенерации, характери-

зующиеся пролиферацией гистиоцитов, фибробластов, фиброцитов с последующим формированием рыхлой соединительной ткани. Дефект мягких тканей над и под пластинами был полностью заполнен сформированной рыхлой со-

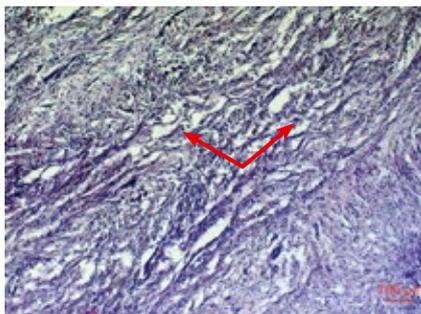


Рисунок 23. Соединительная ткань. Окраска гематоксилином и эозином, ув. 100х. Соединительнотканьные волокна мощные, рыхлые, беспорядочно ориентированы с просветами (указано стрелками).

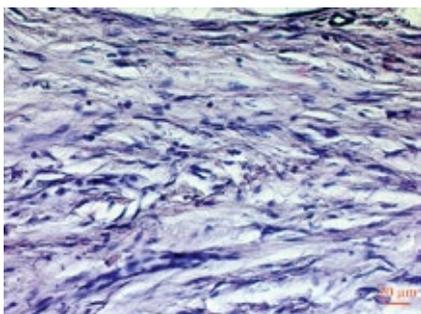


Рисунок 25. Соединительная ткань. Окраска гематоксилином и эозином, ув. 400х.

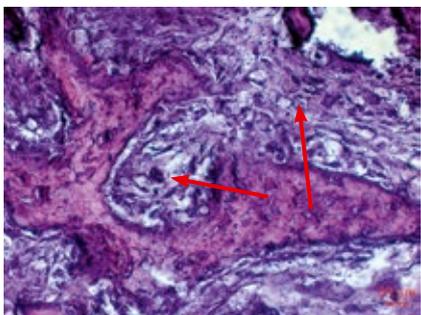


Рисунок 26. Пластинки костной ткани и соединительная ткань. Окраска гематоксилином и эозином, ув. 400х. Соединительнотканьные волокна и лакуны костной ткани (указано стрелками).

единительной тканью. Между соединительнотканьными волокнами обнаруживается прорастание кровеносных сосудов по типу капилляров, вокруг которых местами видны отложения жировой ткани. В костной ткани обнаруживаются изменения, характерные для репарации костной ткани. Преимущественно под пластиной видно образование губчатой костной ткани с разнонаправленными костными пластинами. Над пластинами в основном обнаруживалось преимущественно образование плотной костной ткани с однонаправленными костными пластинами.

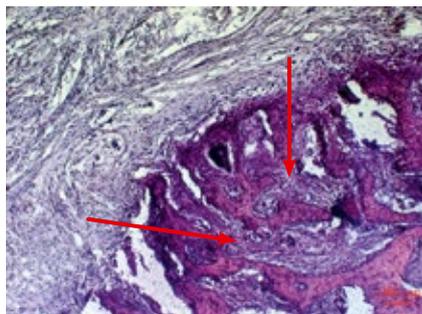


Рисунок 24. Костная и грануляционная ткань. Окраска гематоксилином и эозином, ув. 100х. Значительные области вновь образованной костной ткани (указано стрелками).

Технологии FDM-печати и селективного лазерного спекания (SLS) с использованием 3D-принтера в нашем протоколе показали высокую эффективность.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства образования и науки Российской Федерации. Субсидия на реализацию комплексных проектов по созданию высокотехнологичного производства в рамках реализации постановления Правительства Российской Федерации от 9 апреля 2010 г. № 218, очередь 8 по теме «Создание высокотехнологичного цифрового производства прецизионных металлических комплексов для имплантации на базе аддитивных технологий», соглашение № 03.G25.31.0234 от 03.03.2017.

Список литературы

- Каприн А. Д., Старинский В. В., Петрова Г. В. // Злокачественные новообразования в России в 2015 г. (заболеваемость и смертность). Москва, 2017.
- Асиятилов А. Х., Ордашев Х. А., Шахбанова А. К., Минкаилова С. Р. Особенности травматизма челюстно-лицевой области в Республике Дагестан. Сборник научных трудов. Санкт-Петербург, 2004. С. 15–16.
- Безруков В. М., Григорьяни Л. А., Зуев В. П., Панкратов А. С. Оперативное лечение кист челюстей с использованием гидроксиапатита ультравысокой дисперсности. *Стоматология*. 1998; 1: 31–35.
- Грачев И. Ф. Оптимизация планирования ортопедической стоматологической помощи больным с челюстно-лицевыми дефектами в современных условиях (на примере Орловской области). Москва, 2008. 24 с.
- Кравцов Д. В. Клинико-микробиологическое обоснование и оценка эффективности применения зубочелюстных протезов-обтураторов из различных конструктивных материалов: дис. ... канд. мед. наук; М.; 2012: 124. Доступно по: www.disscat.com/content/kliniko-mikrobiologicheskoe-obosnovanie-i-otsenka-effektivnosti-primeneniya-zubocheljustnykh. Ссылка активна на 05.03.2018.
- Макаревич А. А. Качество жизни челюстно-лицевых онкологических больных после ортопедической стоматологической реабилитации: дис. ... канд. мед. наук. М.; 2009: 24. Доступно по: www.disscat.com/content/kachestvo-zhizni-cheljustnolitsevykh-onkologicheskikh-bolnykh-ortopedicheskoi-stomatologich. Ссылка активна на 05.03.2018.
- Соколова Е. Т., Баранская Л. Т. Клинико-психологические основания эффективности эстетической хирургии. *Социальная и клиническая психиатрия*. 2007; 3: 26–33.

- Трезубов В. Н. Протезирование после операций на челюстях. Сборник научных трудов «Современные проблемы стоматологии». М., 1999. С. 235–236.
- Трезубов В. Н., Щербаков А. С., Мишнев Л. М. Ортопедическая стоматология (факультетский курс). Учебник для студентов мед. вузов / под ред. В. Н. Трезубова. СПб., 2010. 656 с.
- Янушевич О. О., Чумаченко Е. Н., Арутюнов С. Д., Лебедево И. Ю., Лосев Ф. Ф., Мальгинов Н. Н., Игнатъева Д. Н. Компьютерное моделирование, прогноз и анализ эффективности использования стоматологических кап. *Российский стоматологический журнал*. 2010; 3: 16–19.
- Ahila S C, Anitha KV, Thulasingam C. Comparison of obturator design for acquired maxillary defect in completely edentulous patients. *Indian J Dent Res*. 2011; 22: 161–163.
- Cimpan M. R. Glutathione Protects against Cell Death Induced by Autopolymerized Resins. *Dental Materials*. 2006; 2.
- Leles C. R. Implant-Supported Obturator Overdenture for Extensive Maxillary Resection Patient: A Clinical Report. *J of Prosth*. 2010; 19: 240–244.
- Moizan H., Meningaud J. P., Gumelli B., Herve C. Head and neck cancer committee. Committee on cancer of the upper aerodigestive tract and survey on buccodental aspects. Report of 164 teams. *Rev. Stomatol. Chir. Maxillofac. Surg*. 2003; 104: 5–9.
- Neligan P. C., Lipa J. E. Perforator flaps in head and neck reconstruction. *Semin. Plast. Surg*. 2006; 20: 2: 56–63.
- Sharma A. B., Beumer J. 3rd. Reconstruction of maxillary defects: The case for prosthetic rehabilitation. *J. Oral. Maxillofac. Surg*. 2005; 63: 1770–1773.
- Tirelli G., Rizzo R., Biasotto M., Di Lenarda R. Obturator prostheses following palatal resection: clinical cases. *Acta. Otorhinolaryngol. Ital*. 2010; 30 (1): 33–39.
- Radkevich A. A. Реконструкция ветвii tela nizhnej cheljusti v hirurgii patologicheskikh sostojanii, soprovozhdajushhinsja destruktivnyimi, neo ili displasticheskimi processami [Reconstruction of the mandibular branch and body in the surgery of pathological conditions, accompanied by destructive, neo- or dysplastic processes] A. A. Radkevich, P. G. Sysolyatin, V. Je. Gjunter, Kopejkinskie Bajkalskie chlenij, 2001: sb. tez. mezhdunar. nauch.-prakt. Konf [Kopejkinsky Baikal Readings, 2001: Sat. Tez. Intern. scientific-practical. conf]. (28, 29 junja 2001 g.), Irkutsk, Angarsk, 2001., pp. 134–135. (In Russ.)
- Cheung L. K. Dental implants in reconstructed jaws: implant longevity and peri-implant tissue outcomes. *Or and Maxillofac. Surg*. 2003; 61 (11): 1263–1274.
- Dholam KP, Gurav SV. Dental implants in irradiated jaws: A literature review. *J Can Res Ther*. 2012; 8: 85–9.
- Futran N. D. Midface Reconstruction with the Fibula Free Flap. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2002; 128 (2): 161–166.
- Rohanizadeh R., Chung K. Hydroxyapatite as a carrier for bone morphogenetic protein. *J Oral Implantol*. 2011.
- Barchenko G. N. Application of artificial calcium-phosphate biomaterials in traumatology and orthopedics]. *SbornicrabortVserossijskojnauchno-prakticheskoi konferencii*. [Collection of works of the All-Russian Scientific and Practical Conference], Moscow. 2010: 3–5. (In Russ.)
- Meyer U, Joos U, Wiesmann H. P. Biological and biophysical principles in extracorporeal bone tissue engineering. Part III. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2004; 7: 635–641.
- Urist M. R. Bone: formation by autoinduction. *Science*. 1965; 150: 893–899.
- Grigor'jan A. S. Dynamics of integration of blocks of porous granulate of hydroxyapatite with periosteal implantation in the area of the jaw body (experimental-morphological study) A. S. Grigor'jan, T. K. Hamroev, S. A. Gadzhiev, Materialy konferencii, posvjashhennoj pamjati prof. V. V. Panikarovskogo [The conference materials dedicated to the memory of prof. V. V. Panikarovskiy], collection of scientific papers Moscow, 2002: 48–53. (In Russ.)

Для цитирования. Долгалев А. А., Святослав Д. С., Путь В. А., Ржепаковский И. В., Елдошев Д. С. А., Рабинович А. В., Джафаров Э. М., Чагаров Арс. Морфологическая оценка остеоинтеграции при замещении дефекта нижней челюсти имплантатами, изготовленными с применением аддитивных технологий. *Экспериментальное исследование // Медицинский алфавит. Серия «Стоматология»*. — 2019. — Т. 1. — 5 (380). — С. 63–68.

