

nus floor. *Institut Stomatologii*. 2001;3:35 - 40.

7. **Skulean A., Yepsen S.; per. Ostrovskiy A.** Biomaterials for reconstructive treatment of intraosseous periodontal defects. Part I. Bone materials and bone substitutes. *PERIO Ay K'yu*. 2005;1:21-32.

8. **Borstlap W.A., Heidbuchel K.L.W.M., Freihofer H.P.M. et al.** Early secondary bone grafting of alveolar cleft defects: A comparison between chinandrib grafts. *J. Cranio Maxillo fac. Surg.* 1990;18:210-215.

9. **Proussaefs P., Lozada J.** The use of intra orally harvested autogenous block grafts for vertical alveolar ridge augmentation: A human study. *Int. J. Periodontics Restorative Dent.* 2005;25:351-363.

10. **Kao D.W.K., Kubota A., Nevins M. et al.** The negative effect of combining rhbmp-2 and bio-oss on bone formation for maxillary sinus augmentation. *Int. J. Periodontics Restorative Dent.* 2012;32:61-67.

11. **Lamano Carvalho T, Bombonato K, Brentegani L.** Histometric analysis of rat alveolar wound healing. *BrazDent J* 1997;8: 9-12.

12. **Lamano Carvalho T, Teofilo J, Araujo C, Brentegani L.** Histologic and histometric evaluation of rat alveolar wound healing around polyurethane resin implants. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 1997;26:149-152.

13. **Matsuda N., Lin W., Kumar N., Cho M., Genco R.** Mitogenic, chemotactic, and synthetic responses of rat periodontal ligament fibroblastic cell topolyepti degrowth factors in vitro. *J Periodontol.* 1992;63:515-525.

14. **SOUSA, Tatiana Peixoto Tellese et al.** Polyurethane derived from Ricinus Communis as graft for bone defect treatments. *Polimeros* [online]. 2018; vol.28, n.3, P.246-255. Epub June 28, 2018. ISSN 0104-1428.

15. **Kurien T., Pearson R.G., Scammell B.E.** Bone graft substitutes currently available in orthopaedic practice: the evidence for their use. *Bone Jt. J.* 2013;95b:583-597.

16. **Dimitriou R., Jones E., McGonagle D., Giannoudis P.V.** Bone regeneration: current concepts and future directions. *BMC Med.*, 2011;9:66.

17. **Wenhao Wangab Kelvin, Yeungab W.K.** Bone grafts and biomaterials substitutes for bone defect repair: A review. *Bioactive Materials.* 2017;294):224- 247

18. **Khan S.N., Cammisa F.P., Sandhu H.S., Diwan A.D., Girardi F.P., Lane J.M.** The biology of bone grafting *J Am Acad Orthop Surg.* 2005;13(1):77-86.

Надійшла 07.08.2020



УДК 617.528+611.018.4+599.323.4

DOI 10.35220/2078-8916-2020-37-3-10-16

**А.А. Вишневская, к. мед. н., З.Ш. Какабадзе,
С.А. Шнайдер, д. мед. н.**

Государственное учреждение «Институт стоматологии и челюстно-лицевой хирургии Национальной академии медицинских наук Украины»
Тбилисский Государственный Медицинский Университет

РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ЗАЖИВЛЕНИЯ КОСТНОГО ДЕФЕКТА АЛЬВЕОЛЯРНОГО ОТРОСТКА НИЖНЕЙ ЧЕЛЮСТИ У КРЫС С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ РАЗНЫХ ВИДОВ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ МАТРИКСОВ

В работе проводится сравнительный рентгенологический анализ заживления костного дефекта на нижней челюсти крыс в области моляров с использованием различных видов биологических матриксом из децеллюляризованной амниотической мембраны (ДАМ), децеллюляризованной амниотической мембраны в сочетании с факторами роста PRP (ДАМ + PRP) и децеллюляризованной амниотической мембраны в сочетании с факторами роста PRP и гиалуроновой кислотой (ДАМ + PRP + ГК). По результатам исследования, восстановление дефекта костной ткани в более короткий срок (на 20 сутки размер дефекта был $1,08 \pm 0,03$ мм в третьей группе и $0,70 \pm 0,03$ мм в 4-й группе) происходило в группах, где для закрытия дефекта использовали биоактивный матрикс с тромбоцитарными факторами роста. В группе, где на поверхность ДАМ кроме PRP наносили еще и гель с гиалуроновой кислотой в дозе 0,5 мл, через 2 месяца на рентгенограмме отмечалось полное восстановление, как костного дефекта, так и периодонтальной щели и межкорневых перегородок, что позволяет рекомендовать применение данной хирургической методики в клиническую практику.

Ключевые слова: пародонтит, регенерация кости, биологический матрикс, факторы роста, гиалуроновая кислота.

**Г.О. Вишневська, *З.Ш. Какабадзе,
С.А. Шнайдер**

Державна установа «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії

Національної академії медичних наук України»

*Тбіліський Державний Медичний Університет

РЕНТГЕНОЛОГІЧНИЙ АНАЛІЗ ЗАГОСННЯ КІСТКОВОГО ДЕФЕКТУ АЛЬВЕОЛЯРНОГО ВІДРОСТКА НИЖНЬОЇ ЩЕЛЕПИ У ЩУРІВ З ВИКОРИСТАННЯМ РІЗНИХ ВИДІВ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ МАТРИКСІВ

У роботі проводиться порівняльний рентгенологічний аналіз загоєння кісткового дефекту на нижній щелепі щурів в ділянці молярів з використанням різних видів біологічних матриксів з децелюляризованої амніотичної мембрани (ДАМ), децелюляризованої амніотичної мембрани в поєднанні з факторами росту PRP (ДАМ + PRP) і децелюляризованої амніотичної мембрани в поєднанні з факторами росту PRP і гіалуроновою кислотою (ДАМ + PRP + ГК). За результатами дослідження, відновлення дефекту кісткової тканини в більш короткий термін (на 20 добу розмір дефекту становив $1,08 \pm 0,03$ мм в третій групі і $0,70 \pm 0,03$ мм в 4-й групі) відбувалося в групах, де для закриття дефекту використовували біоактивний матрикс з тромбоцитарними факторами росту. У групі, де на поверхню ДАМ крім PRP наносили ще й гель з гіалуроновою кислотою в дозі 0,5 мл, через 2 місяці на рентгенограмі зазначалося повне відновлення як кісткового дефекту, так і періодонтальної щілини і міжкореневих перегородок, що дозволяє рекомендувати застосування даної хірургічної методики в клінічну практику.

Ключові слова: пародонтит, регенерація кістки, біологічний матрикс, фактори росту, гіалуронова кислота.

**A.A. Vishnevskaya, Z. Sh. Kakabadze,
S. A. Schnayder**

State Establishment «The Institute of Stomatology and Maxillo-Facial Surgery National Academy of Medical Science of Ukraine»

*Tbilisi State Medical University

X-RAY ANALYSIS OF THE HEALING OF A BONE DEFECT IN THE ALVEOLAR PROCESS OF THE LOWER JAW IN RATS USING DIFFERENT TYPES OF BIOLOGICALLY ACTIVE MATRICES

ABSTRACT

In this work, a comparative X-ray analysis of the healing of a bone defect in the lower jaw of rats in the molar region is carried out using various types of biological matrices from decellularized amniotic membrane (DAM), decellularized amniotic membrane in combination with growth factors PRP (DAM + PRP) and decellularized amniotic membrane with growth factors PRP and hyaluronic acid (DAM + PRP + HA). According to the results of the study, the restoration of the bone tissue defect in a shorter period of time (on day 20, the size of the defect was 1.08 ± 0.03 mm in the third group and 0.70 ± 0.03 mm in the fourth group) occurred in the groups where for closure defect used a bioactive matrix with platelet growth factors. In the group where, in addition to PRP, a gel with hyaluronic acid at a dose of 0.5 ml was also applied to the DAM surface, after 2 months, the X-ray showed complete recovery of both the bone defect and the periodontal fissure and inter-root septa, which makes it possible to recommend the use of this surgical techniques in clinical practice.

Key words: periodontitis, bone regeneration, biological matrix, growth factors, hyaluronic acid.

Пародонтит – это заболевание зубочелюстной системы, характеризующееся развитием острого или хронического воспалительного процесса, деструкцией тканей пародонта и атрофией костной ткани. Под влиянием повреждающего фактора возникают патологические изменения, которые обуславливают нарушение внутритканевого метаболизма тканей пародонта, что ведет к разрушению эпителия прикрепления и коллагеновых волокон связочного аппарата зубов, деструкции костной ткани, сначала в кортикальной пластинке, а затем и губчатого вещества. Развивающиеся в пародонте патологические процессы приводят к увеличению подвижности зуба, в результате чего появляется риск утраты зуба.

Регенерация кости в области костного дефекта представляет собой довольно сложную задачу [1,2]. Новая кость образуется благодаря остеогенному потенциалу клеток надкостницы и костного мозга. Кроме того, для успешной регенерации требуется наличие сгустка крови и жизнеспособных остеобластов, а также контакт с живой тканью. Основной причиной, ограничивающей регенерацию кости, является быстрое заполнение костной раны клетками мягких тканей, поскольку они мигрируют и делятся быстрее клеток, образующих кость. Из-за врастания мягких тканей остеогенез в пределах костного дефекта нарушается или не происходит вовсе. В литературе описано несколько механизмов костной регенерации: остеоиндукция (вещества, индуцирующие образование кости), остеокондукция (материалы, служащие матрицей для врастания новой кости), дистракционный остеогенез (стимулированный хирургический перелом), пересадка аутогенных костных блоков и направленная костная регенерация кости (НКР) (ограничение мембранами пространства для заполнения его костью) [3,4].

На основании вышеизложенного актуальным остается поиск новых вариантов регенеративных методов для восстановления костного дефекта в пародонтологии, таковыми могут быть биологически активные матриксы из амниотической мембраны человека в комбинации с тромбоцитарными факторами роста и гиалуроновою кислотой [5-7].

Цель исследования. Сравнительная рентгенологическая оценка заживления костного дефекта при применении биологически активных матриксов из децелюляризованной амниотической мембраны человека в комбинации с

тромбоцитарними факторами роста и гиалуроновой кислотой в эксперименте.

Материалы и методы исследования. Протокол экспериментальных исследований с использованием животных утвержден Комиссией по биоэтике ГУ «Институт стоматологии и челюстно-лицевой хирургии Национальной академии медицинских наук Украины» в соответствии с правилами Международной конвенции о защите позвоночных животных для экспериментальных и иных научных целей (№97 от 12.09.2018 г.). Экспериментальные исследования были выполнены на 97 белых лабораторных крысах линии Вистар, обоего пола, 4-х месячного возраста, массой 200-250 г. 96 крыс составили экспериментальные группы, 1 крыса служила донором для получения крови для изготовления PRP. После эвтаназии путем внутрибрюшинного введения летальной дозы 0,5 % раствора тиопентала натрия у крысы собирали кровь в пробирку, которую затем помещали в центрифугу Kokusan H-9R (Япония). Центрифугировали в режиме 1600 оборотов, в течение 20 минут при температуре +29°C. После центрифугирования отбирали верхний и средний слои, которые переносили в чистую пробирку, помещали в центрифугу, и выполняли второе центрифугирование в режиме 400 оборотов в течение 15 минут. Таким образом, была получена плазма, разделена на 2 фракции: верхний слой – плазма, обедненная тромбоцитами; нижний слой – плазма, обогащенная тромбоцитами.

Для получения биологически активной мембраны в сочетании с факторами роста PRP и гиалуроновой кислотой 1 мл PRP смешивали с 0,5 мл гиалуроновой кислоты в стерильной чашке. Лиофилизированную амниотическую мембрану помещали в чашку Петри и проводили регидратацию 0,9 % раствором NaCl в течение 40 минут. Далее, регидрированную амниотическую мембрану помещали на стерильный столик и покрывали ее переднюю поверхность PRP и гелем с гиалуроновой кислотой. После этого мембрану переворачивали и покрывали обратную сторону мембраны также используя PRP и гель с гиалуроновой кислотой.

Используемый препарат гиалуроновой кислоты hyaDENT BG, представляет собой гель вязко эластический на основе гиалуроновой кислоты. В составе, которого: гиалуроновой кислоты – 2 мг, кросс-связанной гиалуроновой кислоты - 16 мг, натрия хлорид – 6,9 мг и вода для инъекций до - 1,0 мг. Производитель: BioScience GmbH, Германия. Сертификат соответствия №UA.TR.039.343, дата выдачи – 18.04.2018 г.

Животные были разделены на 4 группы по 24 животных в каждой (12 самцов и 12 самок).

Всем животным моделировали дефект кости альвеолярного отростка нижней челюсти. В условиях общей анестезии слизистую оболочку и надкостницу альвеолярного отростка нижней челюсти отслаивали от кости, создавая полнослойный лоскут. Хирургическим бором с водяным охлаждением (скорость вращения 10000 оборотов) воспроизводили дефект кости с вестибулярной стороны в области моляров на нижней челюсти.

Крысам I группы после формирования дефекта кости округлой формы, диаметром 3 мм отсепарированный лоскут возвращали на место и фиксировали его узловыми швами с использованием атравматической иглы 7/0 (Ethicon).

Животным второй группы дефект кости восстанавливали децеллюляризированной регидрированной амниотической мембраной (ДАМ), закрывали отсепарированным лоскутом, который фиксировали узловыми швами с использованием атравматической иглы 7/0 (Ethicon). Размер и форма амниотической мембраны были адаптированы к размеру дефекта.

Животным третьей группы дефект кости восстанавливали децеллюляризированной регидрированной амниотической мембраной с нанесенным на ее поверхность PRP (ДАМ+ PRP).

Животным четвертой группы дефект кости восстанавливали децеллюляризированной регидрированной амниотической мембраной с нанесенными на ее поверхность PRP и гелем с гиалуроновой кислотой (ДАМ + PRP + ГК).

Во второй, третьей и четвертой группах после восстановления дефекта кости ДАМ, ДАМ + PRP и ДАМ + PRP + ГК закрывали отсепарированным лоскутом, который фиксировался узловыми швами с использованием атравматической иглы 7/0 (Ethicon).

После операции животные содержались в стандартных условиях вивария. Выводили из эксперимента на 7, 14, 20 сутки и через 2 месяца после операции. Умерщвление животных осуществляли под 1 % тиопенталовым наркозом путем тотального кровопускания из сердца. У всех животных выделяли нижнюю челюсть и очищали от мягких тканей.

Оценку регенерации костного дефекта проводили с помощью рентгенологического исследования (прицельная рентгенография). Рентгенография выделенной нижней челюсти выполнялась после выведения животного из эксперимента. Рентгенологическое исследование нижнечелюстной кости производилось портативным стоматологическим рентген аппаратом DIGIMED DIOX 602 (DigiMed, Южная Корея).

Рентгенологические исследования челюстей проводились для наблюдения за процессом регенерации в области костного дефекта у экспери-

ментальных животных в разные сроки наблюдения. Размер восстановления дефекта измеряли при помощи миллиметровой линейки в программном обеспечении рентген аппарата DIGIMED DIOX 602 (DigiMed, Южная Корея).

Обработку результатов проводили вариационно-статистическими методами анализа на персональном компьютере IBM PC в SPSS SigmaStat 3.0 и StatSoft Statistica 6.0 [8].

Результаты исследования и их обсуждение. Проведенные экспериментальные исследования показали, что на рентгеновских снимках во всех четырех группах на 7-й день после оперативного вмешательства хорошо видна область дефекта кости на нижней челюсти с нечеткими

краями, размером 2,5-3 мм в области первого и второго моляров.

В первой группе на рентгеновском снимке, сделанном на 14-е сутки, определяется наличие костного дефекта в области корней первого и второго моляров, расширение периодонтальной щели. Отсутствует кортикальная пластинка, видна деструкция межкорневых перегородок и альвеолярного отростка. На 20-й день отмечается уменьшение размеров костного дефекта до $1,51 \pm 0,05$ мм, $p \leq 0,001$ и формирование костных балок. Через 2 месяца отмечается закрытие дефекта кости на нижней челюсти, восстановление межкорневых перегородок, однако сохраняется расширение периодонтальной щели вокруг первого и второго моляров (рис. 1).

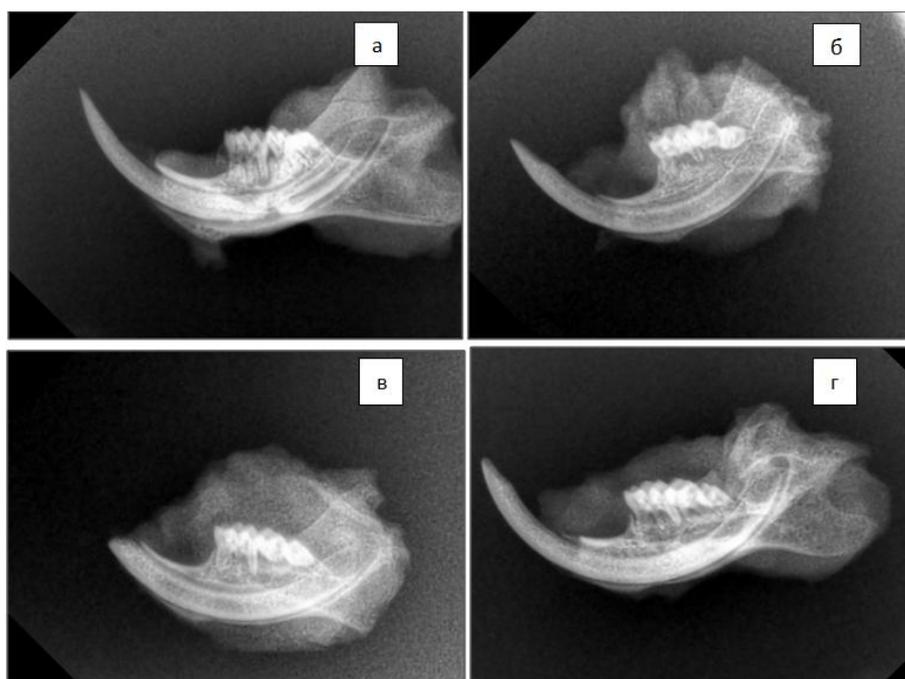


Рис. 1. – Этапы естественной регенерации костной ткани после создания дефекта кости:

- а – дефект в кости 2,5-3мм;
- б – дефект в кости с нечеткими краями;
- в – появление костного рисунка, размер дефекта 1,5 мм;
- г – отсутствие дефекта кости, расширение периодонтальной щели.

Во второй группе крыс на 14-й день также отмечается деструкция костной ткани на нижней челюсти в области корней первого и второго моляров, резорбция в области фуркации первого моляра и межкорневых перегородок. На 20-е сутки отмечается уплотнение кости в области корней второго моляра, появление костных балок и четкости костного рисунка в области дефекта, размер дефекта $1,23 \pm 0,03$, $p \leq 0,001$. Через 2 месяца происходит восстановление структуры кости в области дефекта с четким костным рисунком (рис. 2).

В третьей группе на 14-е сутки на рентгеновских снимках отмечалась деструкция кости в

области дефекта, убыль межальвеолярных перегородок, а также расширение периодонтальной щели вокруг корней первого и второго моляров. На 20-е сутки отмечалось уменьшение дефекта кости до $1,08 \pm 0,03$ мм, $p \leq 0,001$, появлялся четкий костный рисунок, практически у всех животных сохранилось расширение периодонтальной щели в области первого и второго моляров. Через 2 месяца видна полностью восстановленная структура костной ткани в области дефекта, отсутствуют фуркационные дефекты, произошло восстановление межкорневых перегородок (рис. 3).



Рис. 2. – Этапы регенерации костной ткани после создания дефекта кости с применением ДАМ человека:
 а – дефект в кости 2,5-3мм;
 б – дефект в кости с нечеткими краями, наличие фуркационных дефектов;
 в – уменьшение размера дефекта до 1,3 мм, уплотнение костной ткани;
 г – отсутствие дефекта кости, четкий костный рисунок.

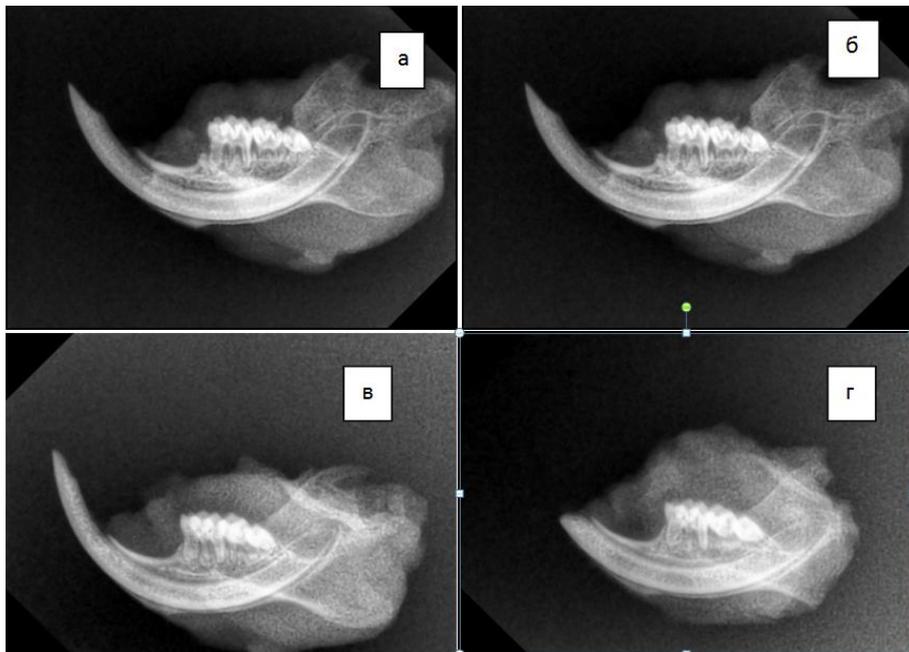


Рис. 3. – Этапы регенерации костной ткани после закрытия дефекта кости с применением ДАМ + PRP:
 а – дефект в кости 2,5-3 мм;
 б – дефект в кости с нечеткими краями, убыль межальвеолярных перегородок;
 в – уменьшение костного дефекта до 1 мм, появление четкого костного рисунка;
 г – четкий рисунок костной ткани в области дефекта, отсутствуют фуркационные дефекты, восстановление межкорневых перегородок.

В четвертой группе на 14-е сутки также как и в предыдущих 3 группах сохранялась деструкция кости в области дефекта и наблюдалась убыль межальвеолярных перегородок вокруг корней первого и второго моляров. На 20-е сутки

на рентгенограмме отмечался четкий костный рисунок, дефект кости был практически полностью восстановлен, размер дефекта $0,70 \pm 0,03$ мм, $p \leq 0,001$, сохранялась резорбция межкорневых перегородок, у нескольких животных сохраня-

лось расширение периодонтальной щели. Через 2 месяца структура костной ткани в области дефекта была полностью восстановлена, четко

видны сформированные межкорневые перегородки и периодонтальная щель первого и второго моляров (рис. 4).

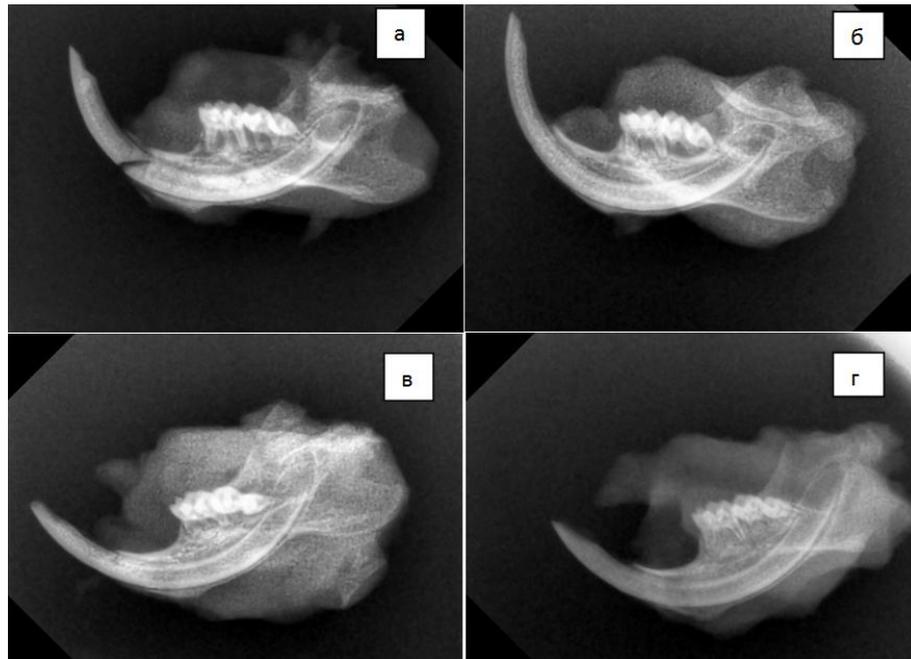


Рис. 4. – Этапы регенерации костной ткани после закрытия дефекта кости с применением ДАМ + PRP + ГК:
а – дефект в кости 2,5-3 мм;
б – деструкция кости, убыль межальвеолярных перегородок в области моляров;
в – уменьшение костного дефекта до 0,7 мм, резорбция межкорневых перегородок;
г – полное восстановление дефекта костной ткани и межкорневых перегородок.

Необходимо отметить, что регенерация костного дефекта проходила достаточно успешно во всех четырех группах исследуемых животных, но плотность костной ткани наиболее высокая наблюдалась в группе с применением для закрытия дефекта кости децелюляризованной и лиофилизированной мембраны из амниона плаценты человека и PRP, а также в группе, где за-

крытие выполняли децелюляризованной и лиофилизированной мембраной из амниона плаценты человека, PRP и гелем с гиалуроновой кислотой. Размер закрытия дефекта костной ткани измеряли в мм и сравнение в исследуемых группах проводили на 14 и 20 сутки, так как на 7 сутки и через 2 месяца отличий между группами выявлено не было (таб.).

Таблица

Восстановление дефекта костной ткани по срокам наблюдения 14 и 20 суток

Группа животных	Естественное заживление		ДАМ		ДАМ+PRP		ДАМ+PRP+ГК	
	14	20	14	20	14	20	14	20
Срок наблюдения, сутки								
Размер дефекта кости, мм	2,63±0,05	1,51±0,05 p≤0,001	2,23±0,04 p _{1(1-2ГР.)} ≤0,001	1,23±0,03 p≤0,001 p _{1(1-2ГР.)} ≤0,001	2,08±0,02 p _{1(1-3ГР.)} ≤0,001 p _{2(2-3ГР.)} ≤0,002	1,08±0,03 p≤0,001 p _{1(1-3ГР.)} ≤0,001 p _{2(2-3ГР.)} ≤0,002	1,71±0,03 p _{1(1-4ГР.)} ≤0,001 p _{2(2-4ГР.)} ≤0,001 p _{3(3-4ГР.)} ≤0,001	0,70±0,03 p≤0,001 p _{1(1-4ГР.)} ≤0,001 p _{2(2-4ГР.)} ≤0,001 p _{3(3-4ГР.)} ≤0,002

Примечание : p – (достоверность отличий между 14 и 20 сутками);

p₁ – достоверность отличий I группы;
p₂ – достоверность отличий II группы;
p₃ – достоверность отличий III группы.

По результатам исследования можно отметить, что скорость заживления костного дефекта

на 20 сутки в группе, в которой использовали ДАМ+PRP составила 1,08±0,03мм, p₂≤0,002, а в

группе ДАМ+PRP+ГК – $0,70 \pm 0,03$ мм, $p_2 \leq 0,001$, что достоверно отличает скорость закрытия дефекта от группы, где использовали только ДАМ – $1,23 \pm 0,03$ мм. Достоверные отличия наблюдаются в группе с применением ДАМ при сравнении с группой, где заживление происходило естественным путем $p_1 \leq 0,001$.

Выводы. Полученные результаты экспериментальных исследований позволяют сделать заключение, что восстановление дефекта костной ткани в более короткий срок (на 20 сутки размер дефекта был $1,08 \pm 0,03$ мм в третьей группе и $0,70 \pm 0,03$ мм в 4-й группе) происходило в группах, где для закрытия дефекта использовали биоактивный матрикс с тромбоцитарными факторами роста, которые способствуют запуску каскадных реакций для ремоделирования костной ткани. Так же можно отметить, что в группе, где на поверхность ДАМ кроме PRP наносили еще и гель с гиалуроновой кислотой в дозе 0,5 мл, через 2 месяца на рентгенограмме отмечалось полное восстановление, как костного дефекта, так и периодонтальной щели и межкорневых перегородок. Необходимо отметить, что гиалуроновая кислота является не только матриксом для удержания кровяного сгустка, факторов роста и образования клеток кости, но и выполняет функцию своеобразного барьера дополняющего мембранную технику закрытия дефекта кости.

На основании результатов проведенных экспериментальных исследований метод хирургического лечения тканей пародонта с использованием биоактивного матрикса ДАМ + PRP + ГК оказывает более выраженный регенеративный эффект на выбранной модели патологии и может быть рекомендован для применения в клинике.

Список литературы

1. **Gotfredsen K.** Effect of membranes and porous hydroxyapatite on healing in bone defects around titanium dental implants. An experimental study in monkeys / K. Gotfredsen, K. Warrer, H. Hjørtting, T. Karring // *Clin Oral Implants Res.* – 1991. – №2ю – P. 172–178.
2. **Grunder U.** Treatment of ligature-induced peri-implantitis using guided tissue regeneration: A clinical and histologic study in the beagle dog / U. Grunder, M.B. Hürzeler, P. Schupbach, J.R. Strub // *Int J Oral Maxillofac Implants.* – 1993. – №8. – P. 282–293.
3. **Buser DA, Tontti M.** Clinical trials on implants in regenerated bone. *Ann Periodontol.* – 1997. – №2. – P. 329–342.
4. **Buser D, Dahlin C, Schenk R.** Guided Bone Regeneration in Implant Dentistry / Buser D, Dahlin C, Schenk R. – Chicago: Quintessence, 1994.
5. **The effect of platelet-rich plasma as a scaffold in regeneration/revitalisation endodontics of immature permanent teeth assessed using 2-dimensional radiographs and Cone Beam Computed Tomography: a randomised controlled trial / A.S. ElSheshtawy, H. Nazzal, O.I. ElShahawy [et al.] // *International Endodontic Journal.* 2020 №53. P. 905-921 doi: 10.1111/iej.13303.**
6. **Al-Khateeb R.** Hyaluronic Acid: The Reason for Its Variety of Physiological and Biochemical Functional Properties / R. Al-Khateeb, J. Prpic // *Appl. Clin. Res. Clin. Trials Regul. Aff.* – 2019. – №6. – P.112–159.
7. **Самаева Е.В.** Сравнительная характеристика особенностей течения регенераторных процессов при пересадке культивированных дермальных аутофибробластов и лечении мазью «Левомеколь» / Е.В. Самаева // *Universum: Медицина и фармакология : электрон. научн. журн.* – 2016. – № 6(28). URL: <http://7universum.com/ru/med/archive/item/3290> (дата обращения: 17.04.2020).
8. **Юнкеров В. И.** Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований / В. И. Юнкеров, С. Г. Григорьев. – С.-Пб.: ВмедА, 2002. – 266 с.

REFERENCES

1. **Gotfredsen K., Warrer K., Hjørtting H., Karring T.** Effect of membranes and porous hydroxyapatite on healing in bone defects around titanium dental implants. An experimental study in monkeys. *Clin Oral Implants Res.* 1991;2:172–178.
2. **Grunder U., Hürzeler M.B., Schupbach P., Strub J.R.** Treatment of ligature-induced peri-implantitis using guided tissue regeneration: A clinical and histologic study in the beagle dog. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1993;8:282–293.
3. **Buser D.A., Tontti M.** Clinical trials on implants in regenerated bone. *Ann Periodontol* 1997;2:329–342.
4. **Buser D, Dahlin C, Schenk R.** Guided Bone Regeneration in Implant Dentistry. Chicago: Quintessence, 1994.
5. **ElSheshtawy A.S., Nazzal H., El Shahawy O.I., El Baz A.A., Ismail S.M., Kang J., Ezzat K.M.** The effect of platelet-rich plasma as a scaffold in regeneration/revitalisation endodontics of immature permanent teeth assessed using 2-dimensional radiographs and Cone Beam Computed Tomography: A randomised controlled trial // *International Endodontic Journal.* 2020;53:905-921doi: 10.1111/iej.13303.
6. **Al-Khateeb R., Prpic J.** Hyaluronic acid: the reason for its variety of physiological and biochemical functional properties. *Appl. Clin. Res. Clin. Trials Regul. Aff.* 2019;6:112–159.
7. **Samaeva E.V.** The comparative characteristic features of regenerative processes in the transplantation of cultured dermal autofollow and treatment with ointment "Levomekol". *Universum: Meditsina i farmakologiya: elektron. nauchn. zhurn.* 2016;6(28). URL: <http://7universum.com/ru/med/archive/item/3290> (дата обращения: 17.04.2020).
8. **Yunkerov V. I., Grigor'ev S. G.** *Matematiko-statisticheskaya obrabotka dannykh meditsinskikh issledovaniy* [Mathematical and statistical processing of medical research data]. S.-Pb.: VmedA; 2002:266.

Поступила 11.08.2020

