

УДК 616-092.18
doi:

Цитоморфометрическая характеристика отпечатков из области контакта десны и дентального имплантата при одноэтапной имплантации

Рыбалко А.С.¹, Григорьян А.С.², Орлов А.А.³

¹ Стоматологическая клиника «Микроскопная стоматология», г. Мытищи, ул. В. Волошиной 12, офис 919, 141014

² ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт стоматологии и челюстно-лицевой хирургии МЗ РФ», 119991, Москва, ул. Тимура Фрунзе, д. 16

³ ФГБНУ «НИИ общей патологии и патофизиологии», Москва, Балтийская ул., 8, 125315

Цель исследования состояла в разработке неинвазивного метода диагностики состояния тканей периимплантационной зоны после постановки дентальных имплантатов, а также прогноза течения послеоперационного периода и ранней диагностики послеоперационных осложнений, таких, как мукозит и периимплантит, при одноэтапном методе дентальной имплантации. **Методы.** В исследовании представлена цитологическая характеристика отпечатков из области контакта имплантата с десной, в которых оценивали состояние эпителиальных клеток при различных проявлениях цитопатологии. Определяли индекс деструкции (ИД) и воспалительно-деструктивный индекс (ВДИ) в клетках воспалительного инфильтрата, которые сопоставляли с клинической картиной течения послеоперационного периода. Сроки забора цитологического материала 1, 5, 15, 25, 30, 60, 120 дней после постановки имплантатов. Количество исследованных цитограмм — 442 от 11 пациентов (по 1–2 имплантата). Общий массив использованных для вычисления интегральных показателей составил ≈2550. **Результаты.** Было установлено, что в сроки 1–5 дней после постановки дентальных имплантатов происходит резкое повышение показателей ИД (до 7500 ± 15) и ВДИ (до 80 ± 20), что отражает процесс развития в области имплантатов острых воспалительных реакций. В отдаленные сроки наблюдений отмечалось 2 варианта развития событий. Первый из них характеризовался сохранением во все сроки высоких показателей ИД и ВДИ. Для второго варианта динамики показателей было характерно их падение, что соответствовало развитию процесса остеоинтеграции дентальных имплантатов.

Ключевые слова: дентальный имплантат, травматическое повреждение, воспалительная реакция, цитограмма, цитоморфометрия.

Для корреспонденции. Григорьян Алексей Суренович. e-mail: asgrian@gmail.com

Для цитирования: Рыбалко А.С., Григорьян А.С., Орлов А.А. Цитоморфометрическая характеристика отпечатков из области контакта десны и дентального имплантата при одноэтапной имплантации. Патогенез. 2017; 15(2): 77–82

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 29.12.2016

Cytomorphometric characteristics of imprints of the contact area between the gingiva and the dental implant after one-step implantation

Rybalko A.S.¹, Grigoryan A.S.², Orlov A.A.³

¹ Dental clinic «Microscope dentistry» Mytishchi, V. Voloshinoy str., 12, office 919, 141014

² Federal State Institution Central Research Institute of Dental and Maxillofacial Surgery, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, T. Frunze str, 16, 119991

³ Federal State institution «Research institute of general Pathology and Pathophysiology» Moscow, Baltiyskaya str, 8, 125315

The objectives of the investigation were to develop protocols evaluating the validity and effectiveness of the cytological method for diagnosis and prognosis of tissue conditions adjacent to a dental implant. **Methods.** This study examined the cytological characteristics of imprints of the gingiva-implant contact area, a. the correlation of quantitative ratios of epithelial cells either with or without histopathological manifestations (an index of destruction, ID); b. ratio of cells of the inflammatory infiltrate (an inflammatory and destructive index, IDI); these data were researched in relation with dynamics of the clinical pictures during a postoperative period. The cytological material was obtained 1, 5, 15, 25, 30, 60, 120 days after dental implantation. Totally 442 cytogramme from 11 patients (1–2 implant per a patient) were assayed. The data array for computation of integrated indicators was composed of ca. 2550 data points. **Results.** A significant increase of ID (7500 ± 15) and IDI (80 ± 20) indicators, which reflects the development of acute inflammatory reactions in tissues neighboring an implant, was observed within 1–5 days following the insertion of dental implants. Long-term observations revealed two scenarios. The first scenario was characterized by the retention of high levels of ID and IDI over the period of observations. The second scenario featured the reduction of ID and IDI indices, which corresponded to the development of the osseointegration of dental implants.

Keywords: dental implant, trauma, inflammatory reaction, cytomorphometry, cytogramme.

For citation: Rybalko A.S., Grigoryan A.S., Orlov A.A. Cytomorphometric characteristics of imprints of the contact area between the gingiva and the dental implant after one-step implantation. *Pathogenesis*. 2017; 15(2): 77–82 (in Russ.).

For correspondence: Grigoryan Alexei Surenovich. e-mail. asgrian@gmail.com

Funding. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received 29.12.2016

Введение

Цель настоящего исследования состояла в разработке неинвазивного метода диагностики состояния тканей периимплантационной зоны после постановки дентальных имплантатов, а также прогноза течения послеоперационного периода и ранней диагностики послеоперационных осложнений, таких, как мукозит и периимплантит, при одноэтапном методе дентальной имплантации.

В задачи работы входили:

1. Разработка протоколов клинического обследования в динамике послеоперационного периода после постановки дентальных имплантатов;

2. Обоснование эффективности применения цитоморфометрии отпечатков из области контакта дентального имплантата с прилежащими к нему реципиентными тканями в качестве неинвазивного метода оценки, диагностики и прогноза состояния тканевого комплекса периимплантационной зоны.

Эти задачи решались посредством сопоставлений цитологической (цитоморфометрической) характеристики отпечатков из области контакта десны с дентальным имплантатом и данных динамических клинических наблюдений.

Воспалительная реакция обычно является следствием различных форм травматических повреждений. В дополнение к травме как таковой травматическое повреждение вызывает гиперпродукцию провоспалительных медиаторов и активацию либо привлечение в очаг повреждения иммунных клеток, и как результат — развитие системной воспалительной реакции. Известно, что острое воспаление является первой фазой заживления костной травмы [1]. Сложные сигнальные пути и механизмы развития воспалительной реакции на травматическое повреждение раскрыты еще недостаточно. Тем не менее, ряд работ последних лет способствует лучшему пониманию сложных механизмов (как генетических, так и эпигенетических), которые обуславливают закономерный характер реакций на травматическое повреждение, их функционально-структурные формы и проявления [2].

Функциональная эффективность дентальных имплантатов определяется тем, что они, проникая через слизистую оболочку, осуществляют плотное замыкание внутренней среды периимплантационного тканевого комплекса, надежно отделяя ее от пространства полости рта. Считается, что такой эффект достигается при остеоинтеграции. Термином *остеоинтеграция* обозначается феномен прямого контакта кости с дентальным металлическим имплантатом, который осуществляется благодаря исключительным свойствам биологической и биомеханической совместимости, которыми обладают широко применяемые в клинической практике дентальной имплантологии, титан и его сплавы [3, 4]. Мягкие ткани, окружающие имплантат, т.е. слизистая оболочка, прилежащая к имплантату, во многом походит на слизистую оболочку десны.

Однако, имеются и определенные различия, исследование которых способствует как пониманию природы наблюдаемых в клинике процессов, которые определяют функциональную адекватность имплантатов, так и разработке методов, позволяющих предупредить возможные осложнения имплантологических операций, а также развитие в этих тканях воспалительных процессов инфекционной природы.

Слизистая оболочка, прилежащая к дентальному имплантату, образована тремя типами многослойного плоского эпителия: ороговевающим многослойным эпителием, сульфурным эпителием и переходным эпителием. Под слоем эпителия располагается соединительнотканная основа слизистой оболочки. Соединение между имплантатом и эпителиальными клетками осуществляется посредством гемидесмосом и базальной мембраны [5].

В связи с рассмотрением проблемы общих черт и различий периодонта (пародонта) и слизистой оболочки периимплантационной зоны следует остановиться на, так называемой, биологической ширине («biologic width»), исследованной на трупном материале (Gargiulo et al., 1961). Авторы описали определенное пространство зубо-десневого соединения, протяженность которого, по данным авторов, составляет 2,04 мм ($1,07 \pm 0,97$). Оно включает в себя супраальвеолярную соединительную ткань и переходный эпителий в области его прикрепления к зубу. С точки зрения функциональной и клинической целесообразности в указанной зоне не должно производиться механических и иного типа негативных воздействий [6]. Считается, что указанное правило должно быть распространено и на тканевый комплекс, прилежащий к дентальным имплантатам. Не соблюдение этой тактики в отношении дентальных имплантатов, может быть причиной ранней резорбции костной ткани в области альвеолярного гребня [7].

Операция постановки дентальных имплантатов сопряжена с повреждающим по своей природе воздействием. Согласно Roberts W.E. (1988), по крайней мере, на 1 мм в компактной кости при введении имплантата образуется зона некроза кости [8]. В ответ на это повреждение развивается острая воспалительная реакция, которая по существу является первой фазой заживления костной травмы [9]. В области повреждения вслед за острой воспалительной реакцией наблюдается развитие грануляционной ткани. В обычных, не осложненных случаях, развитие грануляционной ткани является фактором, сдерживающим миграцию эпителия в подлежащие мукозе отделы периимплантационной зоны, и таким образом, способствующим остеоинтеграции [10, 11].

Первым результатом указанного выше травматического повреждения является развитие очага некробиоза и некроза. Этот процесс рассматривается как комплексная реакция, включающая не только непосредственный результат травмы, но и как следствие феномена программируемой смерти, играющего важную роль в реализации слож-

ной системной реакции на повреждающее воздействие [12].

Механизм повреждения, которое в этой фазе процесса может быть обозначено как первичное (первичное повреждение), включает в себя такие эффекты, как митохондриальная дисфункция и истощение АТФ, развиваются нарушения ионного гомеостаза, вследствие осмотических изменений происходит «обводнение» интерцеллюлярных пространств, развивается оксидативный стресс, активируются гидролазы, в том числе протеазы, фосфоорилазы и эндонуклеазы. Происходит разрушение цитоскелетных белков, что приводит к дезинтеграции клеточного цитоскелета. Эти первичные посттравматические изменения органично сливаются с повреждающими эффектами альтернативного компонента острой воспалительной реакции на травму (вторичные повреждающие эффекты) [13–15].

Таким образом, результатом травматического повреждения является развитие острой воспалительной реакции, которая представляет собой одну из компонент комплекса защитно-приспособительных механизмов, направленных на поддержание гомеостаза живой системы. Развитие остеоинтеграции означает прекращение воспалительного процесса в области имплантации и образование прямого контакта имплантата с костной тканью альвеолярного гребня без участия соединительнотканной прослойки [16].

Настоящее исследование предпринято с целью разработки и обоснования эффективности цитологического метода диагностики и прогнозирования развития процесса интеграции дентальных имплантатов по данным цитоморфометрического исследования отпечатков, полученных из области контакта дентальных имплантатов с десной.

Материалы и методы исследования

Методика цитологического (цитоморфометрического) исследования

Отпечатки с десны получали с помощью мишени: клиновидного фрагмента резинки — ластика с размером узкой части не более 1 мм. Мишени хранили в чашках Петри, залитых 96%-ным раствором этилового спирта. Перед изготовлением отпечатков мишень извлекали из чашки Петри, высушивали струей воздуха из воздушного пистолета и затем готовили 2 отпечатка, легко прижимая мишень к десне либо к поверхности имплантата в области контакта имплантата и десны с последующим нанесением клеточного материала с поверхности имплантата либо десны в области контакта десна-имплантат. Таким способом готовили 1 отпечаток с десны, 2-й — с поверхности имплантата. Отпечатки брали с язычной поверхности из области борозды между имплантатом и десной через 4 ± 1 ч после гигиенических процедур.

Отпечатки наносили на заранее подготовленное посредством обезжиривания предметное стекло, несущее на себе номер протокола цитологического исследования и разметку, произведенную с помощью стеклореза, на квадранты, в свою очередь промаркированные в соответствии с областью забора отпечатков: «и» — имплантат, «д» — десна. На каждом стекле удавалось поместить отпечатки, взятые из области 4–6 участков поверхности имплантата,

по 3–4 отпечатка в каждом квадранте. Стекло высушивали и окрашивали по методике Романовского—Гимза.

Методика микроскопирования при оценке цитограмм

Цитологические препараты изучали под микроскопом при большом увеличении с помощью окуляров $\times 10$ (или $\times 20$) и объектива $\times 40$. Увеличение варьировали в зависимости от режима исследования. В режиме обзора на больших полях гистограмм использовали средние увеличения ($\times 200$ — $\times 400$). При необходимости изучения деталей клеточных структур в некоторых случаях использовали максимальное увеличение (иммерсия, $\times 1000$), а при дифференцированном подсчете патологически измененных клеток применяли увеличение порядка $\times 200$ — $\times 400$. Подсчет клеток проводили в 2 основных клеточных популяциях цитограмм: эпителиальной и соединительнотканной.

Математико-статистическое обоснование метода

В процессе изучения обширного материала клинико-лабораторных исследований были выявлены характерные цитопатологические изменения в популяции эпителиальных клеток в цитограммах отпечатков у пациентов с заболеваниями пародонта, а также в тканях периимплантационной зоны, и установлена связь полученных показателей с выраженностью и тяжестью воспалительного процесса, сопровождающегося нарастанием повреждения (деструкции) тканевых элементов. На этой основе был разработан Индекс деструкции (ИД), отражающий интенсивность процессов повреждения в тканях пародонта и периимплантационной зоны, когда речь шла о наблюдениях, связанных с применением дентальных имплантатов.

Величину индекса деструкции (ИД) определяли по формуле:

где: $X_1, \dots, X_i, \dots, X_n$ — порядок (возрастающий) величин содержания эпителиальных клеток с явлениями различных форм цитопатологии;

F_i — коэффициент сопряжения, показывающий рост вклада в величину показателя ИД каждого из X с увеличением сочетаний различных форм цитопатологии;

K — коэффициент дисперсии, рассчитываемый по формуле $K = R/\Sigma_{\text{эп.}} (\%)$;

$\Sigma_{\text{эп.}}$ — общее число эпителиальных клеток.

R — иерархия рангов, отражающая многоуровневый характер системы.

Активность воспалительно-инфильтративных проявлений оценивали с помощью воспалительно-деструктив-

$$ИД = \frac{K * (F_1 * X_1 + \dots + F_i * X_i + \dots + F_n * X_n)}{\Sigma_{\text{эп}}}$$

ного индекса (ВДИ).

Его величину рассчитывали по формуле:

где: L — количество сегментоядерных лейкоцитов;

G — количество голаядерных мононуклеаров;

Φ — количество фибробластов (и эндотелиальных клеток);

M — количество неповрежденных мононуклеаров.

Количество указанных клеток определяли в цитограммах отпечатков. Показатели ИД и ВДИ выражали в условных единицах (усл.ед.).

Материал клинических наблюдений и цитоморфометрических исследований

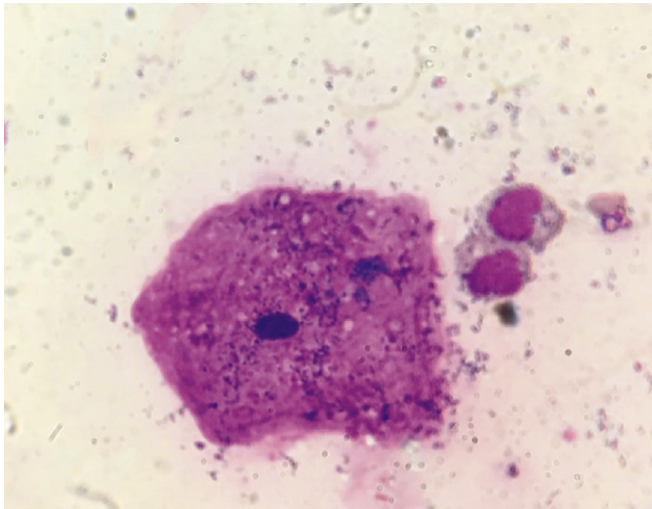


Рис. 1. Отпечаток из области контакта дентального имплантата на 30-й день после его постановки. Вакуолизация цитоплазмы эпителиальной клетки. Х400.

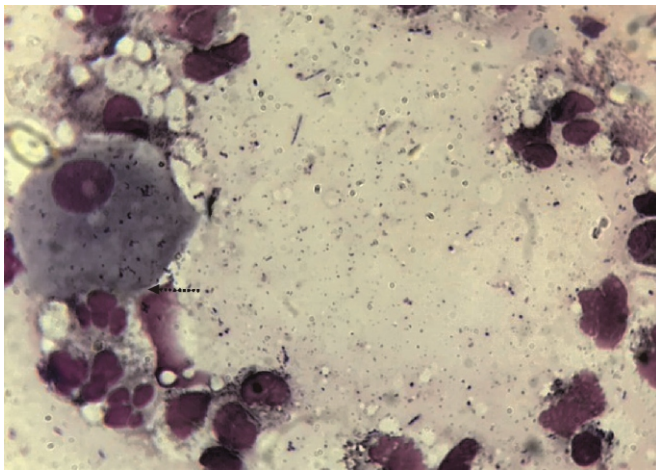


Рис. 2. Отпечаток из области контакта имплантата и десны на 120 суток после его постановки. Комплекс эпителиальной клетки и лейкоцита (стрелка). Картина образования комплекса на начальном этапе «фагирования» эпителиальной клетки. Виден лейкоцит, внедряющийся в эпителиальную клетку (стрелка). Х400.

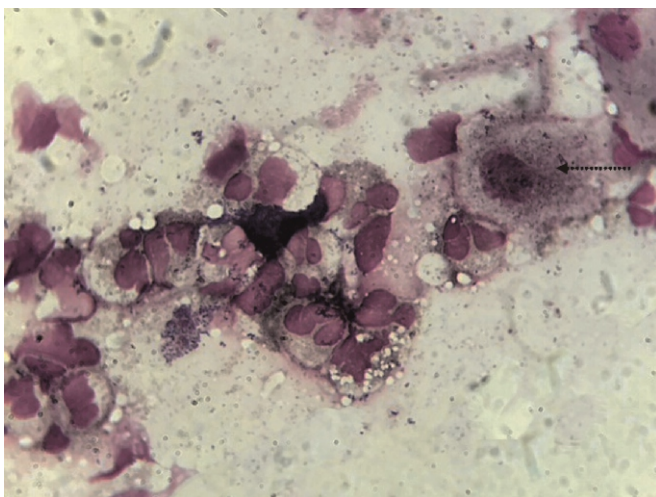


Рис. 3. Микробные колонии распространяются в цитоплазме эпителиальной клетки в виде пылевидных отложений (стрелка). Х400.

Во всех наблюдениях был использован метод одноэтапной постановки имплантатов, что обосновывалось идеей сохранения адекватной высоты альвеолярного гребня [17]. В исследовании участвовали 11 пациентов (4 — мужского

$$ВДИ = \frac{Л+Г+Ф}{М}$$

пола, 7 — женского), возраст пациентов в пределах 30—60 лет. В процессе исследования изучали цитологическую характеристику отпечатков из области контакта имплантата с десной. При этом оценивали состояние эпителиальных клеток при различных проявлениях цитопатологии, либо без их проявлений, а также сопоставляли состояние клеток воспалительного инфильтрата с клинической картиной течения послеоперационного периода. В качестве «нормальных» показателей ИД и ВДИ, в настоящей работе были приняты результаты, полученные для интактно-го пародонта: ИД ≤ 1000 , а ВДИ ≤ 20 .

Сроки забора цитологического материала 1, 5, 15, 25, 30, 60, 120 дней после постановки имплантатов. Цитоморфометрические показатели (ЦМП) определяли для каждого имплантата в отдельности. Общий массив, использованных для вычисления, показателей составил ≈ 2550 .

Результаты

Проявления цитопатологии в эпителиальных клетках отпечатков

Наиболее частыми морфологическими признаками гистопатологии в эпителиальных клетках, которые отражали повреждающее воздействие на них воспалительного процесса, были представлены ниже описанными цитологическими картинами. В случае развития патологического процесса в слизистой оболочке десны, прилегающей к имплантату, в отпечатках, как правило, можно было видеть эпителиальные клетки с явлениями мелко- и крупнокапельной дистрофии (рис. 1).

Местами в цитограммах, на фоне активно текущего воспаления, о чем свидетельствовало большое число сегментоядерных лейкоцитов, отмечалось появление комплексов, состоящих из эпителиальной клетки и «атаковавшего» его лейкоцита. Эта картина описывалась нами как «фагирование лейкоцита» и сопровождалась проявлениями деструкции эпителиальных клеток при участии лейкоцитов (рис. 2).

Характерными были картины микробного контаминирования цитоплазмы эпителиальных клеток. Микробные колонии могли иметь пылевидный характер, либо образовывали в цитоплазме клеток крупные базофильные колонии. При этом в цитограммах наблюдалось обилие сегментоядерных лейкоцитов (рис. 3, 4). В таких случаях отмечалось очевидное нарастание «сопряженных» патологических изменений в клетках эпителиальной популяции, т.е. наблюдалось «одномоментное» появление в цитограммах эпителиальных клеток с различными формами цитопатологии (см. рис. 4).

Динамика цитоморфометрических показателей

В раннюю фазу послеоперационного периода (1—5 дней после имплантации) во всех наблюдениях наблюдалось статистически значимое повышение показателей индексов ИД (до 7500 ± 2830 усл.ед.) и ВДИ (до 105 ± 81 усл.ед.), что отражало процесс развития в области имплантатов острых воспалительных реакций. В отдаленные сроки наблюдений от-

мечались 2 варианта динамики ЦМП (рис. 5, 6). Первый из них характеризовался сохранением во все сроки наблюдения высоких показателей ИД и ВДИ. Для второго варианта динамики показателей было характерно их падение (в одном из случаев падение показателей отмечалось уже на 30-е сутки после постановки имплантата) до уровней нормы (ИД ≤ 1000 усл.ед.; ВДИ ≤ 20 усл.ед.). Такой вариант динамики показателей ИД и ВДИ был отмечен у 7 пациентов из 11, что соответствовало прекращению острых воспалительных реакций на хирургическую травму и развитию процесса остеоинтеграции дентальных имплантатов.

В других случаях показатели ИД и ВДИ после острой фазы до 30—60 суток оставались на высоком уровне, снижаясь в последующем до стабильно устойчивого уровня, несколько превышающего норму (отмечено в области 35 имплантатов).

Ретенция высоких ЦМП до 120 дней после постановки имплантатов, наблюдавшаяся у 4 пациентов, объяснялась либо состоянием их здоровья, либо вредными привычками (обычно курением), которые отягощают процесс заживления послеоперационной раны. Так, у одного из пациентов этой группы наблюдений, поступившего на обследование из другой стоматологической поликлиники, в области имплантата рентгенологически была выявлена картина костной деструкции, т.е. речь шла о развитии периимплантита. Показатели ИД и ВДИ у этого пациента на протяжении длительного периода оставались чрезвычайно высокими: ИД составляло 14000 усл.ед., а ВДИ — 100 усл.ед. и выше. Однако активное применение антибиотиков и вовремя проведенный кюретаж позволили сохранить имплантат. При цитологическом исследовании через 120 дней ИД у этого пациента уменьшалось до 1700 усл.ед., а ВДИ — до 60 усл.ед., что можно было рассматривать как проявление позитивной тенденции в динамике состояния периимплантационного тканевого комплекса. Имплантат удалось сохранить после активной санации полости рта и проведения противовоспалительных мероприятий.

Другой пациент страдал инсулинзависимым диабетом. При исследовании цитогрaмм отпечатков этого пациента уже с ранних сроков в цитогрaммах отмечалось интенсивное микробное контаминирование клеточных элементов и пространств между клетками. Два пациента были злостными курильщиками, и это несмотря на то, что на всех этапах исследования с пациентами проводились собеседования о необходимости строгого соблюдения гигиены полости рта, и отказа хотя бы на время от таких вредных привычек, как курение. Однако некоторые пациенты не следовали таким рекомендациям.

Заключение

Полученные данные свидетельствуют о целесообразности применения цитологического (цитоморфометрического) метода для контроля состояния тканей периимплантационной зоны и для ранней диагностики послеоперационных осложнений, а также в прогностических целях.

Список литературы

1. «Signaling pathways affecting skeletal health». *Curr Osteoporos Rep.* 2012; 10(3):190-8.
2. R. Marsell, T.A. Einhorn, The biology of fracture healing, *Injury* 42 (2011) 551-555. doi: 10.1016/j.injury.2011.03.031.

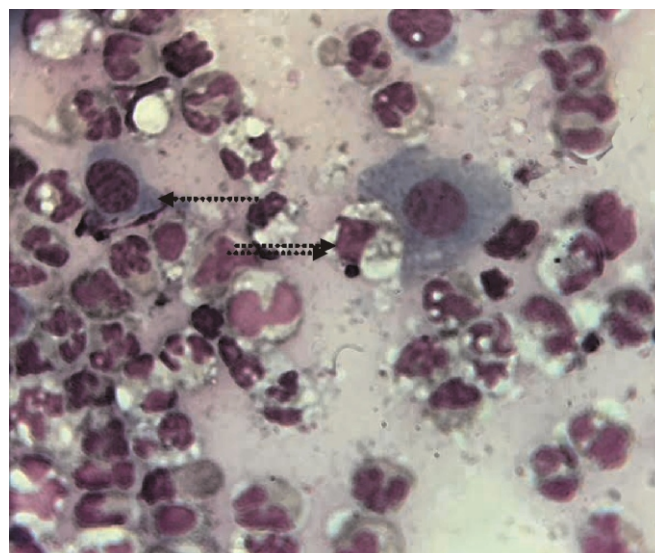


Рис. 4. В цитогрaмме на фоне полей плотного лейкоцитарного инфильтрата определяются мелкие эпителиальные клетки с базофильной цитоплазмой, базальные клетки (одинарная стрелка), а также «фагирующий», внедряющийся в эпителиальную клетку лейкоцит (двойные стрелки). X400.

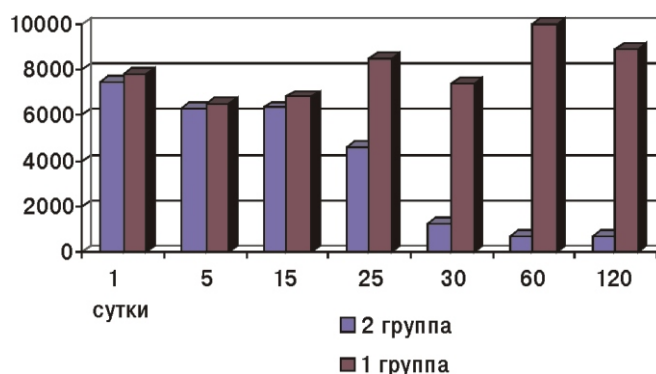


Рис. 5. Динамика индекса деструкции (ИД) после постановки имплантатов. По оси ординат — ИД в усл. ед.

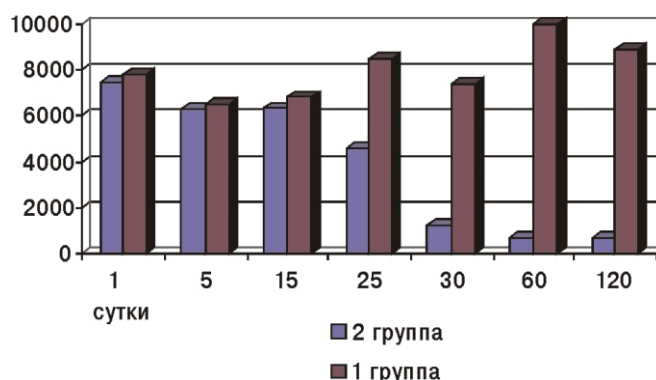


Рис. 6. Динамика воспалительно-деструктивного индекса (ВДИ) после постановки имплантатов. По оси ординат — ВДИ в усл.ед.

3. Raisanen L, Kononen M, Juhanoja J. et al. Expression of the cell adhesion complexes in epithelial cells seeded on the biomaterial surfaces. *J Biomed Mater Res.* 2000;49(1):79-87.

4. Sangeeta Dhir, Lanka Mahesh, Gregori M. Kurtzman, K.L.Vandana «Peri-Implant and Periodontal Tissues: A Review of Differences and Similarities». *Compend Contin Educ Dent.* 2013; 34(7):e69-75.

-
5. James RA, Schultz RL. Hemidesmosomes and the adhesion of the junctional epithelial cells to metal implants — a preliminary report. *Oral Implantol.* 1974;4(3):294-302.
 6. Gargiulo AW, Wentz FM, Orban B. Dimensions and relations of the dentogingival junction in humans. *J Periodontol.* 1961;32(3):261-267.
 7. Oh T.J., Yoon J., Misch C.E., Wang H.L. The causes of early implant bone loss: myth or science? *J Periodontol.* 2002;73(3):322-333
 8. Roberts W. E. Bone tissue interface. *J. Dent. Educ.* 1988; 52 (6):804-9
 9. R. Marsell, T.A. Einhorn. *The biology of fracture healing, Injury.* 2011; 42:551-5.
 10. Listgarten MA. Soft and hard tissue response to endosseous implants. *Anat Rec.* 1996;245(2):410-425.
 11. Berglundh T, Lindhe J, Ericsson I. et al. The soft tissue barrier at implants and teeth. *Clin Oral Implant Res.* 1991;2(2):81-90
 12. «Apoptosis: A Review of Programmed Cell Death» *Toxicol Pathol.* 2007; 35(4): 495-516.
 13. Punched NA, Whelan CJ, Adcock I. The journal of inflammation. *J Inflamm (Lond)* 2004;1:1.
 14. Aller MA, Arias JL, Sanchez-Patan F, Arias J. The inflammatory response: An efficient way of life. *Med Sci Monit.* 2006; 12:RA225-234.
 15. Sen CK. Wound healing essentials: let there be oxygen. *Wound Repair Regen.* 2009;17:1-18.
 16. Branemark P.I. «Osseointegration and its experimental background». *The Journal of Prosthetic Dentistry.* 1983; 50 (3):399-410.
 17. Esposito M, Grusovin MG, Polyzos IP, Felice P, Worthington HV. «Interventions for replacing missing teeth: dental implants in fresh extraction sockets (immediate, immediate-delayed and delayed implants). *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 Sep 8;(9):CD005968.

Сведения об авторах:

Рыбалко Алексей Сергеевич, врач-стоматолог хирург, ортопед

Григорьян Алексей Суменович, доктор мед наук, профессор

Орлов Андрей Алексеевич доктор мед наук, профессор, зав. лабораторией трансляционной медицины