

Огляди літератури

УДК 616.71-003.93:577.95]:092.9

DOI 10.11603/1811-2471.2019.v0.i2.10363

ОСТЕОІНДУКТИВНІ ПРЕПАРАТИ ДЛЯ ЗАМІЩЕННЯ КІСТКОВИХ ДЕФЕКТІВ У СТОМАТОЛОГІЇ

©К. М. Дуда, І. М. Кліщ

Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України

РЕЗЮМЕ. В статті вивчено проблему дефіциту кісткової тканини альвеолярного гребеня як ускладнення стоматологічних захворювань, що утруднює подальшу імплантацію. Висвітлено загальні дані про матеріали, які застосовують для заміщення дефектів кісткової тканини в щелепно-лицевій ділянці. Обґрунтовано репаративні властивості матеріалів, що пришвидшують остеоінтеграцію. Проаналізовано позитивні властивості та недоліки препаратів кожної з існуючих груп залежно від походження.

Мета – проаналізувати літературні дані щодо остеоіндуктивних препаратів, які застосовують у стоматології.

Висновок. На сьогоднішній день ще не існує кісткового матеріалу, який би відповідав усім вимогам. Необхідний пошук нових, безпечних, доступних і легких в експлуатації штучних матеріалів, які повинні мати велику амортизаційну здатність, високу витривалість, антимікробну дію і резистентність до інфекції, пористу структуру та інертність до біологічних тканин і не викликати запальних, алергічних і токсичних реакцій.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: остеоінтеграція; кісткова пластика; кісткові імпланти.

Вступ. У практичній діяльності лікарі-стоматологи часто зустрічаються з проблемою дефіциту обсягу альвеолярної кістки, який є наслідком захворювань тканини пародонта, патологічних процесів у періодонті, травм, вікової атрофії після втрати зубів, зменшення чи повної відсутності функціонального навантаження, зменшення обсягу альвеолярної кістки після видалення зуба. Аналіз літературних джерел свідчить про те, що деструктивні зміни в кістковій тканині посідають одне з провідних місць серед нозологій в сучасній стоматології. Ряд авторів стверджують, що основними причинами утворення кісткових дефектів у ділянці альвеолярних гребенів є одонтогенні запальні процеси та травматичне видалення зубів [1, 4, 6, 13]. Зменшення обсягу кісткової тканини у результаті втрати групи зубів ускладнює встановлення внутрішньокісткових імплантатів оптимальних розмірів, тому для відновлення кісткового дефекту в сучасній стоматології необхідно провести комплекс заходів, спрямованих на регенерацію та реконструкцію кісткового дефекту [2, 8, 9, 22].

Основна частина. Проблема вибору ефективного матеріалу спонукає до пошуку та розробки нових біологічних матеріалів, які мають необхідні остеоіндуктивні властивості. На сьогоднішній день усі наявні матеріали для аугментації класифікують на чотири групи: автогенні (донором є сам пацієнт), алогенні (донором є інша людина), ксеногенні (донором є тварини) та алопластичні (синтетичні, штучно синтезовані кісткові замінники). В практиці найчастіше використовують остеоіндуктивні та остеоіндуктивні кістковопластичні матеріали нату-

рального та синтетичного походження, які мають позитивну біосумісність та є матриксом для репарації кісткової тканини.

Враховуючи всі особливості кісткової тканини альвеолярного відростка, кістковий матеріал має відповідати таким вимогам:

1) остеогенність – здатність матеріалу викликати ріст кісткової тканини за рахунок остеогенних клітин;

2) остеоіндукція – здатність стимулювати ріст кісткової тканини в результаті впливу матеріалу на диференціювання мезенхімальних стовбурових клітин;

3) остеоіндукція – здатність матеріалу грати роль пасивного матриксу для росту нової кістки з наступною резорбцією матеріалу.

Наукові дослідження свідчать про те, що автогенна кісткова тканина має вагомні переваги перед іншими матеріалами, оскільки в ній містяться кісткові стовбурові клітини та остеоласти. Першу автогенну трансплантацію, яку довгий період часу вважали “золотим стандартом” у відновленні дефектів кісткової тканини, у 1820 році провів Walter [3, 5, 15, 18, 19].

Автотрансплантати класифікують на губчасті, кортикальні та кортикально-губчасті. Науковці довели, що швидше та ефективніше ревазуляризація проходить у губчастих кісткових імплантатах, тоді як в кортикальних трансплантатах ці процеси відбуваються повільніше. Разом з тим, ряд науковців вважає, що кортикально-губчастий фрагмент за рахунок кортикальної частини надає трансплантату міцності, тоді як клітини губчастої

частини сприяють підвищенню остеогенного потенціалу [4, 16, 17, 22].

У випадку, коли для проведення кісткової пластики заплановано отримати внутрішньоротовий автотрансплантат, забір матеріалу проводять з тіла та гілки нижньої щелепи, підборідкового симфізу, горба верхньої щелепи, ретромолярної ділянки. Цю маніпуляцію можна проводити під місцевою анестезією в амбулаторних умовах, що значно полегшує процес, але не зменшує додаткової травматизації. Також варто зазначити, що це додаткова не тільки фізична, а й психоемоційна травма для пацієнта.

Враховуючи аналіз літературних даних потрібно зазначити, що цей метод має деякі недоліки, а саме: 1) обмежений доступний об'єм взятого кісткового матеріалу; 2) проведення додаткових хірургічних маніпуляцій, що є травматичним для організму; 3) виникнення післяопераційних ускладнень (інфікування, виникнення донорської рани, кровотеча тощо). Ці моменти спонукають досліджувати та використовувати альтернативні методи кісткової пластики.

Враховуючи всі негативні аспекти при автотрансплантації вчені запропонували застосування ксено- та алоімплантів. Методику алогенного заміщення кісткових дефектів вперше застосував Масевену 1880 році [8]. Цей трансплантат є остеокондуктивним матеріалом [9], хоча деякі автори [17, 20, 21] вказують і на остеоіндуктивну властивість, потенціал якої залежить від способу обробки матеріалу. Алогенна кістка – це зазвичай трупна тканина, яку отримують способом ліофілізації, формалізації або заморожування. Перед використанням її реконструюють різними способами, що сприяє зниженню імунної відповіді. Як правило, для дентальної імплантації застосовують ліофілізовану та демінералізовану кісткову тканину в вигляді блоків, кортикальних пластин та гранул.

Проблемою при використанні алоімплантів є низький рівень остеointegraції, антигенні властивості та знижена резистентність до інфекції. Алоімплантат проходить тривалий період адаптації, а імунологічна несумісність може призводити до часткової резорбції алоімплантата, і, як наслідок, до переломів та фрагментації [10, 11, 20, 22].

Важливим історичним етапом розвитку відомої стоматології було перше використання препарату тваринного походження – ксенотрансплантата – у 1668 році vanMekeeren, але активне використання цього методу почалося в другій половині XIX ст. Відомий трансплантолог того часу Leopold Ollier встановив, що при пересадженні кісткової тканини від тварин примітивного виду тваринам з вищим рівнем організації він отриму-

вав кращі та прогнозованіші результати, ніж навпаки. Дослід довів, що відновлення кісткового дефекту у кішки матеріалом, отриманим від кролика, є успішнішим, ніж трансплантація кістки від кролика курці [12, 14]. Отримані результати дали поштовх науковцям того часу до детального вивчення вказаного питання.

Ряд авторів стверджують, що кістковий матеріал тваринного походження має виражену антигенну активність та остеointegraція відбувається значно повільніше, порівняно з іншими пластичними імплантатами. Крім цього, у випадку використання кісткової тканини тваринного походження є ризик зараження вірусними інфекціями (хвороба Якоба – Крейтцфельдта тощо) [14, 22].

Тому як альтернатива протягом останніх десятиліть проводиться активна розробка та вивчення використання кісткових імплантів синтетичного походження. Перспективним напрямком у репаративному остеогенезі є розробка та синтез нових полімерів і мінералополімерних композитів для заміни втрачених кісткових структур, призначених для регенерації кісткової тканини, а також виготовлення матриць для тканинної інженерії, які, завдяки особливим властивостям, мають значну міцність, гнучкість і хімічну стійкість. Порівняно з попередніми, ці матеріали мають такі властивості: відсутність бактеріальної та вірусної інфекції, відсутність резидуальних білків; можливість регуляції швидкості резорбції за рахунок особливостей синтезу; доступна ціна; різноманітність форм випуску (гранули, блоки, пасти).

До неорганічних матеріалів кальцій-фосфатних сполук належить синтетичний гідроксиапатит. У літературі висвітлена певна кількість експериментальних робіт, які свідчать про остеокондуктивні властивості синтетично синтезованого гідроксиапатиту, β -трикальційфосфату, пористого двофазного фосфату кальцію, пористого біоактивного титану тощо. Гідроксиапатит є основою неорганічного матриксу кісток, унаслідок чого кальцій-фосфатні кераміки мають майже ідеальну біологічну сумісність з кістковою тканиною, чого не можна сказати про інші синтетичні матеріали. Однак остеогенні та остеоіндуктивні властивості цих препаратів значно гірші, ніж у кісткового автотрансплантата.

Висновки. На сьогоднішній день ще не існує кісткового матеріалу, який би відповідав усім вимогам. Це обумовлює необхідність пошуку нових, безпечних, доступних і легких в експлуатації штучних матеріалів, які повинні мати велику амортизаційну здатність, високу витривалість (під час навантаження), антимікробну дію і резистентність до інфекції, пористу структуру та інертність до біологічних тканин і не викликати запальних,

алергічних і токсичних реакцій. Одним із важливих шляхів у цьому напрямку є вивчення можливостей використання штучно створених біогенних та біоінертних матеріалів [17].

Перспективи подальших досліджень полягають у визначенні та розробці безпечних, ефективних остеоіндуктивних препаратів, які застосовуватимуться в сучасній стоматології.

ЛІТЕРАТУРА

1. Баграташвили В. Н. Синтез новых минерал-полимерных композитов для имплантологии и тканевой инженерии / В. Н. Баграташвили, А. П. Краснов, С. М. Хоудл // Сборник трудов ИПЛИТ РАН. – М., 2007. – С. 157–165.
2. Безруков В. М. Гидроксиапатит как субстрат для костной пластики: теоретические и практические аспекты проблемы / В. М. Безруков, А. С. Григорьян // Стоматология. – 1996. – Т. 75, № 5. – С. 7–12.
3. Заславский С. А. Рациональная профилактика постэкстракционной атрофии костной ткани альвеолярного отростка с применением Cegasorb / С. А. Заславский, В. В. Свиринов, Р. С. Заславский // Стоматология. – 2005. – № 4. – С. 46–49.
4. Процессы регенерации в костных дефектах при имплантации в них композиционного материала различной плотности на основе полилактида, наполненного гидроксиапатитом / А. А. Кулаков, А. С. Григорьян, Л. И. Кротова [и др.] // Стоматология. – 2009. – № 1. – С. 17–23.
5. Сравнительный анализ возможностей неорганического остеозамещающего материала (IBB) и трикальций-фосфата по результатам экспериментально-морфологического исследования / Т. Н. Модина, С. А. Заславский, Д. А. Бронштейн, Р. С. Заславский. – М., 2005.
6. Модина Т. Н. Применение комплекса «Cegasorb» – богатая тромбоцитами плазма – бедная тромбоцитами плазма в пародонтальной хирургии / Т. Н. Модина, М. В. Болбат // DentalMarket. – 2004. – № 2. – С. 12–16.
7. Опанасюк И. В. Костнопластические материалы в современной стоматологии / И. В. Опанасюк, Ю. В. Опанасюк // Современная стоматология. – 2002. – № 1. – С. 77–80.
8. Остеопластические материалы в стоматологии: прошлое, настоящее, будущее / А. В. Павленко, Р. Р. Ильк, С. А. Горбань, А. Штеренберг // Современная стоматология. – 2008. – № 4. – С. 103–108.
9. Островский А. В. Остеопластические материалы в современной пародонтологии и имплантологии / А. В. Островский // Новое в стоматологии. – 1999. – № 6. – С. 39–52.
10. Параскевич В. Л. Дентальная имплантология. Основы теории и практики / В. Л. Параскевич. – Минск : ООО «Юнипресс», 2002. – 368 с.
11. Экспериментальное применение пористого титана при открытом синус-лифтинге / С. В. Сирак, А. А. Слетов, Р. В. Переверзев [и др.] // Паллиативная медицина и реабилитация. – 2012. – № 1. – С. 55–57.
12. Федоров И. В. Немедленная имплантация при удалении зубов / И. В. Федоров Т. Г. Робустова, А. И. Ушаков. – М., 2001. – №1. – С. 42–47.
13. Tinti C. Clinical classification of bone defects concerning the placement of dental implants / C. Tinti, P. Benfenati // Int. J. Periodontics RestorativeDent. – 2003. – Vol. 23 (2). – P. 147–155.
14. ELkarargy A. Alveolar sockets preservation using hydroxyapatite/beta tricalcium phosphate with hyaluronic acid (histomorphometric study) / A. ELkarargy // J. Am. Sci. – 2013. – Vol. 9 (1). – P. 556–563.
15. Expression of growth factors during the healing process of alveolar ridge augmentation procedures using autogenous bone grafts in combination with GTR and an anorganic bovine bone substitute: an immunohistochemical study in the sheep / S. Koerdt, O. Ristow, A. Wannhoff [et al.] // Clin. Oral. Investig. – 2014. – Vol. 18 (1). – P. 179–188. DOI: 10.1007/s00784-013-0938-
16. Comparative histomorphometric analysis of extraction sockets healing implanted with bovine xenografts. Irradiated cancellous allografts and solvent-dehydrated allografts in humans / D. W. Lee, S. H. Pi, S. K. Lee, E. C. Kim // Int. J. Oral. Maxillofac Implants. – 2009. – Vol. 24. – P. 609–615.
17. Maxillary sinus grafting with biphasic calcium phosphate ceramics: clinical and histologic evaluation in man / C. Mangano, V. Perrotti, J. A. Shibli [et al.] // Int. J. Oral. Maxillofac. Implants. – 2013. – Vol. 28(1). – P. 51–56. DOI: 10.11607/jomi.2667
18. Sinus augmentation with phycogene hydroxyapatite: histological and histomorphometrical results after 6 months in humans. A case series / A. Scarano, M. Degidi, V. Perrotti [et al.] // Oral. Maxillofac. Surg. – 2012. – Vol. 16 (1). – P. 41–45. DOI: 10.1007/s10006-011-0296-3
19. Sliwowski K. T. Implanty krok po kroku: Czesc 1 / K. T. Sliwowski. – Warszawa : Kwintesencja, 2002.
20. Histological and elemental microanalytical study of anorganic bovine bone substitution following sinus floor augmentation in humans / T. Traini, M. Degidi, R. Sammons [et al.] // J. Periodontol. – 2008. – Vol. 79 (7). – P. 1232–1240. DOI: 10.1902/jop.2008.070504
21. Use of hydroxyapatite cement to support implants in extraction sockets / T. Rubey, K. Klizan, D. Lew, J. Keller // Implant. Dent. – 2000. – Vol. 9, No. 1. – P. 4550.
22. Graded porous β -tricalcium phosphate scaffolds enhance bone regeneration in mandible augmentation / J. Yang, Y. Kang, C. Browne [et al.] // J. Craniofac. Surg. – 2015. – Vol. 26 (2). – P. e148–e153. DOI:10.1097/SCS.0000000000001383

REFERENCES

1. Bagratashvili, V.N., Krasnov, A.P., & Houdl S.M. (2007). *Sintez novykh mineralpolimernykh kompozitsiy dlya implantologii i tkanevoy inzhenerii [Synthesis of new mineral-polymer composites for implantology and tissue engineering]*. Moscow: Collection ILIT RAS [in Russian].
2. Bezrukov, V.M., & Hryhoryan, A.S. (1996). Gidroksyapatit kak substrat dlya kostnoy plastiki: teoreticheskiye i prakticheskiye aspekty problem [Hydroxyapatite as a substrate for bone plastics: theoretical and practical aspects of the problem]. *Stomatologiya – Stomatology*, 5 (75), 7-12 [in Russian].
3. Zaslavskyy, S.A., Svyryn, V.V., & Zaslavskyy, R.S. (2005). Ratsyonalnaya profilaktika postekstraktsyonnoy atrofii kostnoy tkani alveolyarnogo otrostka s primeneniem Cerasorb [Rational prevention of post-extraction bone marrow atrophy of the alveolar process using Cerasorb]. *Stomatologiya – Stomatology*, 4, 46-49 [in Russian].
4. Kulakov, A.S., & Grygoryan, L.S., & Krotova, A.I. (2009). Protssy regeneratsii v kostnykh defektakh pri implantatsii v nikh kompozytsyonno materiala razlichnoy plotnosti na osnove polilaktida, napolnennogo gidroksiapatitom [Regeneration processes in bone defects during implantation of a composite material of different density based on polylactide filled with hydroxyapatite]. *Stomatologiya – Stomatology*, 1, 17-23 [in Russian].
5. Modina, T.N., Zaslavskiy, S.A., Bronshtein, D.A., & Zaslavskiy, R.S. (2005). *Sravnitelnyy analiz vozmozhnostey neorganicheskogo osteozameshchayushchego materiala (IVV) i trykaltssy-fosfata po rezul'tatam eksperementalno-morfologicheskogo issledovaniya [Comparative analysis of the possibilities of inorganic osteo-substituting material (IBB) and tricalcium phosphate according to the results of an experimental morphological study]*. Moscow [in Russian].
6. Modyna, T.N., & Bolbat, M.V. (2004). Primeneniye kompleksa "Serisorb" – bogataya trombocytami plazma – bednaya trombocytami plazma" v parodontalnoy khirurgii [The use of the complex "Cerasorb" – platelet-rich plasma – platelet-poor plasma" in periodontal surgery]. *Dental Market*, 2, 12-16 [in Russian].
7. Opanasyuk, I.V., & Opanasyuk, Yu.V. (2002). Kostnoplasticheskiye materialy v sovremennoy stomatologii [Osteoplastic materials in modern dentistry]. *Sovremennaya stomatologiya – Modern Dentistry*, 1, 77-80 [in Russian].
8. Pavlenko, A.V., Ilyk, R.R., Gorban, S.A., & Shterenberg, A. (2008). Osteoplasticheskiye materialy v stomatologii: proshloye, nastoyashchee, budushchee [Osteoplastic materials in dentistry: past, present, future]. *Sovremennaya stomatologiya – Modern Dentistry*, 4, 103-108 [in Russian].
9. Ostrovskyy, A.V. (1999). Osteoplasticheskiye materialy v sovremennoy parodontologii i implantologii [Osteoplastic materials in modern periodontology and implantology]. *Novoye v stomatologii – New in Dentistry*, 6, 39-52 [in Russian].
10. Paraskevych, V.L. (2002). *Dentalnaya implantologiya. Osnovy teorii i praktiki [Dental implantology. Fundamentals of theory and practice]*. Minsk: "lunyppress" [in Russian].
11. Syrak, S.V., Sletov, A.A., Pereverzev, R.V., Ibragimov, Y.M., & Kodzokov, B.A. (2012). Eksperimentalnoye primeneniye porystogo titana pri otkrytom sinus-liftinge [Experimental application of porous titanium with open sine-lifting]. *Palliativnaya meditsina i reabilitatsiya – Palliative Medicine and Rehabilitation*, 1, 55-57 [in Russian].
12. Fedorov, I.V., Robustova, T.G., & Ushakov, A.Y. (2001). *Nemedlennaya implantatsiya pri udalenii zubov [Immediate implantation in the removal of teeth]*. Moscow [in Russian].
13. Tinti, C., & Benfenati, P. (2003). Clinical classification of bone defects concerning the placement of dental implants. *Int. J. Periodontics Restorative Dent*, 23 (2), 147-155.
14. ELkarargy, A. (2013). Alveolar sockets preservation using hydroxyapatite/beta tricalcium phosphate with hyaluronic acid (Histomorphometric study). *J. Am. Sci.*, 9(1), 556-563.
15. Koerdt, S., Ristow, O., Wannhoff, A., Kübler, A.C., & Reuther, T. (2014). Expression of growth factors during the healing process of alveolar ridge augmentation procedures using autogenous bone grafts in combination with GTR and an anorganic bovine bone substitute: an immunohistochemical study in the sheep. *Clin. Oral Investig.*, 18(1), 179-188. doi:10.1007/s00784-013-0938-
16. Lee, D.W., Pi S.H., Lee, S.K., & Kim, E.C. (2009). Comparative histomorphometric analysis of extraction sockets healing implanted with bovine xenografts. Irradiated cancellous allografts and solvent-dehydrated allografts in humans. *Int. J. Oral Maxillofac. Implants*, 24, 609-615.
17. Mangano, C., Perrotti, V, Shibli, J.A., Mangano, F., Ricci, L., Piattelli, A., & Iezzi, G. (2013). Maxillary sinus grafting with biphasic calcium phosphate ceramics: clinical and histologic evaluation in man. *Int. J. Oral Maxillofac. Implants*, 28(1), 51-56. doi:10.11607/jomi.2667
18. Scarano, A., Degidi, M., Perrotti, V., Piattelli, A., & Iezzi, G. (2012). Sinus augmentation with phycogene hydroxyapatite: histological and histomorphometrical results after 6 months in humans. A case series. *Oral Maxillofac. Surg.*, 16(1), 41-45. doi:10.1007/s10006-011-0296-3
19. Sliwowski, K.T. (2002). *Implanty krok po kroku: Czesc 1*. Warszawa: Kwintesencja.
20. Traini, T., Degidi, M., Sammons, R., Stanley, P., & Piattelli, A. (2008). Histological and elemental micro-analytical study of anorganic bovine bone substitution following sinus floor augmentation in humans. *J. Periodontol.*, 79(7), 1232-1240. doi:10.1902/jop.2008.070504
21. Rubey, T., Klizan, K., Lew, D., & Keller, J. (2000). Use of hydroxyapatite cement to support implants in extraction sockets. *Implant. Dent.*, 9(1), 45-50.
22. Yang, J., Kang, Y., Browne, C., Jiang, T., & Yang, Y. (2015) Graded porous β -tricalcium phosphate scaffolds enhance bone regeneration in mandible augmentation. *J. Craniofac. Surg.*, 26(2), 148-153. doi:10.1097/SCS.0000000000001383

Огляди літератури, оригінальні дослідження, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення

ОСТЕОИНДУКТИВНЫЕ ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЗАМЕЩЕНИЯ КОСТНЫХ ДЕФЕКТОВ В СТОМАТОЛОГИИ

©Е. М. Дуда, И. Н. Клищ

Тернопольский национальный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского МОЗ Украины

РЕЗЮМЕ. В статье изучена проблема дефицита костной ткани альвеолярного гребня как осложнение стоматологических заболеваний, что затрудняет дальнейшую имплантацию. Рассмотрены общие данные о материалах, которые применяют для замещения дефектов костной ткани в челюстно-лицевой области. Обоснованы репаративные свойства материалов, ускоряющие остеоинтеграцию. Проанализированы положительные свойства и недостатки препаратов каждой из существующих групп в зависимости от происхождения.

Цель – проанализировать литературные данные о остеоиндуктивных препаратах, применяемых в стоматологии.

Заключение. На сегодняшний день еще не существует костного материала, который бы отвечал всем требованиям. Необходим поиск новых, безопасных, доступных и легких в эксплуатации искусственных материалов, которые должны иметь большую амортизационную способность, высокую выносливость, антимикробное действие и резистентность к инфекции, пористую структуру и инертность к биологическим тканям и не вызывать воспалительных, аллергических и токсических реакций.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: остеоинтеграция; костная пластика; костные имплантаты.

OSTEOINDUCTIVE PREPARATIONS FOR REPLACEMENT OF BONE DEFECTS IN DENTISTRY

©К. М. Duda, I. M. Klishch

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University

SUMMARY. The article deals with the problem of bone marrow defects of the alveolar crest as complication of dental diseases, which complicates further implantation. We have covered general data on the materials used to replace bone marrow defects in the maxillofacial area. The reparative properties of materials accelerating osteointegration are substantiated. Positive properties and disadvantages of preparations of each of the existing groups depending on origin are analyzed.

The aim – to analyze literary data on osteoinductive drugs used in dentistry.

Conclusion. To date, there is no bone material that meets all the requirements. The need to find new safe, accessible and easy to use artificial materials, which should have high depreciation, high endurance, antimicrobial action and resistance to infection, porous structure and inertness to biological tissues and do not cause inflammatory, allergic and toxic reactions.

KEY WORDS: osteointegration; bone plastics; bone implants.

Отримано 2.04.2019