

На правах рукописи

**ДОЛГАЛЕВ АЛЕКСАНДР АЛЕКСАНДРОВИЧ**

**Обоснование дифференцированного применения  
имплантационных материалов в стоматологии**

14. 00. 21 – «Стоматология»

**АВТОРЕФЕРАТ**  
**диссертации на соискание ученой степени**  
**доктора медицинских наук**

Москва, 2009

Работа выполнена на кафедре клинической стоматологии и имплантологии ФГОУ «Институт повышения квалификации Федерального медико-биологического агентства» и ЦНИЛ ГОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет».

**Научные консультанты** доктор медицинских наук, профессор  
**Олесова Валентина Николаевна**  
доктор медицинских наук, профессор  
**Волова Лариса Теодоровна**

**Официальные оппоненты** доктор медицинских наук, профессор  
**Шугайлов Игорь Александрович;**  
доктор медицинских наук, профессор  
**Медведев Юрий Алексеевич;**  
доктор медицинских наук, профессор  
**Рисованный Сергей Исакович**

**Ведущее учреждение** ФГУ «Центральный научно-исследовательский институт стоматологии и челюстно-лицевой хирургии Росмедтехнологий»

Защита состоится " 1 " июня 2009 г. в 10.00 часов  
на заседании диссертационного Совета Д 208.120.01 при Институте  
повышения квалификации Федерального медико-биологического агентства  
(123182, г. Москва, Волоколамское шоссе, 30)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Института повышения  
квалификации Федерального медико-биологического агентства (123182,  
г. Москва, Волоколамское шоссе, 30)

Автореферат разослан " \_\_\_\_\_ " \_\_\_\_\_ 2009г.

Ученый секретарь  
диссертационного Совета,  
д.м.н., профессор

Кипарисова Е.

## Общая характеристика работы

**Актуальность исследования.** В последнее десятилетие дентальная имплантация заняла прочное место в ряду основных стоматологических мероприятий. Развитие имплантологии обусловлено значительной распространенностью частичной и полной потери зубов, наряду с кариесом и болезнями пародонта. (Балкаров А.О., 2008; Возный А.В., 2007; Кирсанова С.В. с соавт., 2007; Курбанов О.Р., 2002; Салеев Р.А., 2002; Трезубов В.Н., 2007; Хадькин И.М., 2008; Дапприх Ю., Ойдманн Э., 2007).

Исследования в современной дентальной имплантологии ведутся в нескольких направлениях. Основными являются: изучение процессов остеоинтеграции; расширение показаний к имплантологическому лечению; разработка зубных имплантатов из новых биосовместимых материалов; совершенствование собственно методик имплантации с привлечением средств, улучшающих процесс остеоинтеграции; повышение эффективности ортопедического лечения. (Жусев А.И., 2004; Иванов С.Ю. с соавт., 2004; Кулаков А.А., Лосев Ф.Ф., Гветадзе Р.Ш., 2006; Олесова В.Н. с соавт., 2008; Параскевич В.Л., 2002; Робустова Т.Г., 2003; Перова М.Д., 2000; Тимофеев А.А., 2007; Anitua E., 1998, 2001; Babbush C., 2001; Nevins M., Weinberg L. A., 2003).

Одним из перспективных направлений имлантологии является разработка методологии лабораторного анализа безопасности, качества и эффективности остеопластических и конструкционных материалов с помощью клеточных биотехнологий. На текущий момент исследования с использованием культур клеток являются наиболее этичными (Волова Л.Т., 2004, 2008; Грудянов А.И. с соавт., 2001; Макаренков А.С. с соавт., 2003)

Дефекты зубных рядов, неадекватно компенсированные съемным протезированием, приводят не только к нарушению функции зубочелюстной системы, атрофии альвеолярных отростков (частей) челюсти, но и к нарушению функций ряда систем организма человека, включая

психоэмоциональное состояние. В то же время, результаты, полученные зарубежными и некоторыми отечественными учеными, показывают, что проведение ортопедического лечения с использованием имплантатов представляет достаточно сложную задачу, поскольку существует целый ряд проблем, решение которых еще предстоит осуществить (Гюнтер В.Э., с соавт. 1999; Воложин А.И. с соавт., 2004; Иванов А.Г., 2000; Миргазизов М.З., 2006; Branemark P. I., 2001; Buser D., Weber H.-H., 1994; Jensen O. T., 2002; Renouard F., Rangert B., 1999; Sclar A. G., 2003). В специальной литературе мало сведений о характере и типе остеоинтеграции в зависимости от применяемого имплантата, существуют большие сложности с оценкой в клинике состояния параимплантатной костной ткани, а также сроков ее дифференцировки. Недостаточно данных об особенностях ведения послеоперационного периода. Почти нет сведений об особенностях и различиях в механизмах остеоинтеграции при непосредственной и отсроченной имплантации. Весьма противоречивы данные о возможности применения остеоиндуктивных биodeградирующих составов для направленной регенерации параимплантатных участков альвеолярной кости человека и интеграции имплантата.

**Цель исследования.** Повышение эффективности стоматологической реабилитации больных с дефектами зубных рядов путем клинико-экспериментального обоснования выбора оптимальных остеопластических материалов в клинике дентальной имплантологии.

**Задачи исследования:**

1. В эксперименте изучить реакцию клеточной культуры фибробластов на различные костнозамещающие материалы: синтетический гидроксиапатит (гидроксиапатитная керамика); аллагенные гидроксиапатит (кортикальная кость) и недеминерализованная спонгиоза (губчатая кость), получаемые по технологии «Лиопласт»®.

2. В эксперименте изучить реакцию клеточной культуры фибробластов на титановые дентальные имплантаты, в том числе, удаленных в связи с несостоятельностью остеоинтеграции.
3. Провести сравнительную характеристику остеорепаративных средств на основе синтетического и аллогенного гидроксиапатита кальция в зависимости от выраженности их остеогенного потенциала.
4. Усовершенствовать информативность рентгенортопантомографии для целей имплантологии и планирования остеопластических операций.
5. Изучить характеристики пациентов на имплантологическом приеме по полу, возрасту, дефектам зубных рядов, структуре и степени атрофии костной ткани, противопоказаниям к имплантологическому лечению.
6. По отдаленным результатам изучить эффективность имплантационного лечения стоматологических больных при оптимальном объеме костной ткани и с использованием остеорепаративных средств при помощи клинико-рентгенологических критериев, доплерофлоуметрии и субъективной оценки.
7. Сравнить эффективность распространенных имплантационных систем отечественных и зарубежных производителей.
8. Провести сравнительную морфологическую оценку эффективности костно-пластических операций, предшествующих установке имплантатов.
9. Дать клиническую оценку ортопедических конструкций с опорой на имплантаты при разных условиях протезирования.

**Научная новизна исследования.** В эксперименте получены данные о высокой эффективности использования клеточных культур в качестве среды для тестирования различных имплантационных материалов.

Получены новые сведения о реакции культур фибробластов на различные виды синтетического и аллогенного гидроксиапатита, а также на металлические имплантаты (новые и бывшие в употреблении). Установлено, что наиболее выраженным остеотропным потенциалом обладают остеорепаративные средства на основе аллогенного гидроксиапатита (в

первую очередь, недеминерализованная спонгиоза), препараты на основе синтетического гидроксиапатита являются преимущественно биоинертными.

По данным морфологии лунки удаленного зуба после ее заполнения различными остеопластическими материалами подтверждены преимущества аллогенной костной ткани серии «Лиопласт»®.

Впервые клинически установлено, что использование недеминерализованной спонгиозы и аллогенного гидроксиапатита (серии «Лиопласт»®) ускоряет остеоинтеграцию костной ткани альвеолярного отростка и увеличивает эффективность использования имплантатов, устанавливаемых одномоментно, создает возможности для имплантации в условиях дефицита костной ткани.

**Практическая значимость исследования.** Изучены в большой группе пациентов имплантологической клиники их характеристики по полу, возрасту, дефектам зубных рядов, структуре и степени атрофии костной ткани, противопоказаниям к имплантологическому лечению.

На основании клинико-рентгенологической и субъективной оценки показана клиническая эффективность использования аллогенного гидроксиапатита и недеминерализованной спонгиозы для ускорения репаративных процессов костной ткани альвеолярного отростка в области установки дентальных имплантатов.

В отдаленные сроки установлена эффективность отечественных имплантатов, сопоставимая с эффективностью зарубежных аналогов.

Усовершенствован метод анализа рентгенологического обследования пациентов, позволяющий повысить эффективность ортопантомографии.

Внедрен в практическую деятельность лечебных учреждений метод непосредственной и ранней отсроченной дентальной имплантации с использованием аллогенного ГАП и недеминерализованной спонгиозы.

Проанализированы особенности конструирования протезов с опорой на внутрикостные имплантаты.

### Положения, выносимые на защиту.

1. Экспериментальные исследования в клеточной культуре фибробластов позволяют получить дифференцированные характеристики остеопластических и конструкционных материалов, применяемых в дентальной имплантологии.
2. В клеточной культуре фибробластов недеминерализованная спонгиоза аллогенного происхождения вызывает стимуляцию пролиферации фибробластов в большей степени, чем аллогенный гидроксилапатит («Лиопласт»®); синтетическая гидроксилапатитная керамика и титан, не повреждая клетки, не стимулирует пролиферацию фибробластов.
3. В клинике дентальной имплантологии половина пациентов нуждается в применении остеопластических материалов в связи с недостаточным объемом костной ткани для установки оптимального количества имплантатов.
4. Предложенная методика компьютеризированного анализа ортопантомограмм повышает информативность рентгенологического обследования перед имплантацией и на этапах диспансерного наблюдения.
5. Показатели эффективности внутрикостной имплантации с использованием гидроксилапатитсодержащих материалов сопоставимы с результатами имплантации в условиях достаточного объема костной ткани.
6. Недеминерализованная кортикальная, и особенно, губчатая, кость имеют преимущества в имплантологии перед синтетической гидроксилапатитной керамикой по данным клинико-морфологических исследований.
7. Внутрикостные винтовые титановые имплантаты отечественного производства обеспечивают высокую клиническую эффективность, наряду с зарубежными аналогами, представленными в России.

**Апробация результатов исследования.** Основные материалы диссертации доложены: на международных конференциях «Современные проблемы имплантологии» (Саратов, 2000, 2002); конференциях ученых-

стоматологов Юга России «Новое в теории и практике стоматологии» (Ставрополь, 2000, 2002, 2003, 2006, 2007); Всероссийском стоматологическом форуме «Актуальные вопросы клинической стоматологии» (Воронеж, 2005); научно-практических конференциях «Опыт и перспективы клинического применения имплантатов «Конмет» (Москва, 2005, 2006); Всероссийских научно-практических конференциях «Новые технологии в стоматологии», (Ростов-на-Дону, 2005, 2006.); VII Всероссийском Конгрессе «Дентальная имплантология как способ расширения ортопедических возможностей при лечении потери зубов» (Пятигорск, 2007); Всероссийской конференции с международным участием «Инновационные технологии в трансплантации органов, тканей и клеток», посвященной 25-летию Самарского банка тканей и 45-летию ЦНИЛ Сам.ГМУ (Самара, 2008), на заседании кафедры клинической стоматологии и имплантологии ИПК ФМБА России (Москва, 2009).

**Внедрение результатов исследования.** Результаты исследования внедрены в практику работы МУЗ «Городская стоматологическая поликлиника №1» (г. Ставрополь), Стоматологической поликлиники ГОУ ВПО СтГМА (г.Ставрополь), Стоматологической поликлиники ГОУ ВПО СОГМА №1 (г.Владикавказ), ООО «Центр альтернативной медицины Альтермед плюс» (г.Ставрополь), ООО «Дом стоматологии» (г.Лермонтов); в учебный процесс кафедры стоматологии ФПО СтГМА (г.Ставрополь), кафедры ортопедической стоматологии СтГМА (г.Ставрополь), кафедры ортопедической стоматологии СОГМА (г.Владикавказ), Северо-Кавказского медицинского учебно-методического центра (г.Ставрополь).

По теме диссертации опубликованы 30 научных работ; получены 3 патента на изобретения.

**Объем и структура диссертации.** Диссертация изложена на 238 страницах, состоит из введения, обзора литературы, 3 глав собственных исследований, обсуждения результатов исследования, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 406 источников, из них

115 – иностранных авторов и 291 отечественных. Работа иллюстрирована 137 рисунками и содержит 22 таблицы.

### Содержание работы

**Материал и методы исследования.** Основной целью экспериментального исследования являлось изучение реакции культуры фибробластов на различные виды гидроксиапатита. Объектами исследования явились: недеминерализованная спонгиоза (губчатая кость), получаемые по технологии «Лиопласт»® (производства тканевого банка ЦНИЛ СамГМУ) – I и II серии; синтетический гидроксиапатит (пористая гидроксиапатитная керамика производства «Фихимед», г. Ставрополь) – III и IV серии; кристаллический материал минерального компонента костной ткани – так называемый «аллогенный гидроксиапатит» (кортикальная кость) – V и VI серии; титановый сплав – VII и VIII серии; фрагменты титанового имплантата, удаленного в связи с перимплантитом – IX и X серии.

Исследование проведено на первичных культурах дермальных фибробластов и мезенхимальных стромальных клетках человека 4-12 пассажа. Клетки культивировали в стандартных условиях в термостате Sanyo – Incubator MIR-262 при температуре 37°C в среде MEM с 10% эмбриональной телячьей сыворотки в пластиковых культуральных флаконах Orange Scientific (Бельгия), Corning (США). Тестирование в течение 4 суток производили в культуральных чашках Петри (Sarstedt); при посеве доза составляла 20 тысяч клеток/см<sup>2</sup> ( $2 \cdot 10^4$ ).

Опыты осуществлялись методом прямого контакта и были проведены в двух вариантах:

– фибробласты пересеивали из культурального флакона на чашки Петри и культивировали в течение 24 часов; в течение этого времени формировался монослой клеток, на который помещали образец исследуемого материала;

– в культуральные чашки высевали фибробласты и одновременно помещали исследуемый материал.

Контролем служили чашки Петри с полной ростовой средой и образцами исследуемого материала, в которые не высевали фибробласты; чашки Петри с культурой фибробластов, которые пассировали, но не подвергали какому-либо воздействию.

Нативную культуру изучали, морфометрировали и фотографировали с помощью инвертированного микроскопа «Биолам П – 2-1» при увеличении 100 и 150. Плотность клеток монослоя на единицу площади и количество поврежденных клеток (на 200 клеток) определяли с помощью окулярной сетки Автандилова, а количество слушенных клеток в культуральной жидкости и соотношение живых и мертвых клеток (при пересеве) – с помощью камеры Горяева. На основании данных о плотности монослоя рассчитывали время удвоения культуры. В культуральной среде исследовали содержание общего белка микробиуретовым методом, свободного и белковосвязанного оксипролина, фибронектина (Крель А.А., Фурцева, 1968). По окончании эксперимента ростовую среду из чашек удаляли, клетки фиксировали 96% спиртом и окрашивали азур-эозином по Романовскому.

В клинической части исследования обследованы 803 пациентов с дефектами зубных рядов, из которых 742 (311 мужчин и 431 женщин), получили в связи с отсутствием противопоказаний лечение с использованием имплантатов в период 1996-2008гг. в «Центре альтернативной медицины Альтермед плюс» (г.Ставрополь); ООО «Дом стоматологии» (г.Лермонтов), Северо-Кавказском медицинском учебно-методическом центре (г.Ставрополь). Возраст прооперированных больных был от 18 до 74 лет (в среднем 44,4 года); наибольшее количество пациентов (около 70%) было в возрасте от 30 до 49 лет.

По локализации дефектов зубного ряда в соответствии с классификацией М.З. Миргазизова (2003 г.) наиболее значительную группу (391 человек) составили лица со смешанными формами дефектов зубных рядов (5 класс); с отсутствием резцов прооперировано 79 человек, клыков – 12, премоляров – 75, моляров – 94, с полной потерей зубов – 91 (Табл. 1).

Таблица 1.

**Характеристика пациентов по дефектам зубных рядов** (по М.З. Миргазизову)

	1 класс	2 класс	3 класс	4 класс	5 класс	6 класс	Всего
Верхняя челюсть	73	7	54	38	223	47	388
Нижняя челюсть	6	5	21	56	168	44	354
Всего	79	12	75	94	391	91	742

Все пациенты были разделены на 4 группы в зависимости от вида атрофии альвеолярной части нижней челюсти и альвеолярного отростка верхней челюсти в соответствии с классификацией Misch С.Е. и Judi К. W.M.(1985-1987). (Табл. 2)

Таблица 2.

**Характеристика пациентов по состоянию альвеолярного отростка верхней челюсти и альвеолярной части нижней челюсти** (по Misch и Judi)

Категория/группа	Характеристика	Количество пациентов/ (%)
А	оптимально достаточная кость	353 (47,6%)
В	минимально достаточная кость	214 (28,8%)
С	недостаточная кость	136 (18,3%)
Д	дефицитная кость	39 (5,3%)

Рентгенологическое исследование на ортопантомографе "Pulsar" («Fuji», Япония) проводилось у 742 пациентов до лечения и в динамике после лечения (через 3 недели, 6 месяцев и т.д.) с последующим оцифровыванием и анализом пленочного рентгеновского изображения с помощью высокоразрешающего сканера "Canon lide" и программы «Рентген» по методике М.А. Чибисовой.

В связи с недостатками интерпретации данных рентгенологического обследования нами предложена и использовалась методика расчёта площади и линейных размеров рентгеноконтрастных структур зубочелюстной

системы для планирования операции дентальной имплантации по данным ортопантограммы с использованием масштабной сетки программного продукта Adobe Photoshop 7.0. в операционной системе Windows® с учётом проекционных искажений. Для ее реализации ОПТГ выполнялась с использованием диагностических шаблонов с маркерами. Для более детального изучения состояния костной ткани и определения ее плотности по шкале Хаунсфилда (1976 г.) проводилась рентгеновская компьютерная томография (ПКТ) на спиральном компьютерном томографе AR – STAR (Siemens). Для получения более достоверной картины о состоянии слизистой верхнечелюстной пазухи в ряде случаев проводили магнито-резонансную томографию (МРТ) на томографе Гироскан Т-5 («Philips»).

Кровоснабжение альвеолярной части верхней и нижней челюсти, в частности, объемную скорость кровотока, оценивали, используя доплерофлуометрию на ультразвуковом компьютеризированном приборе MiniMax-3 («Минимакс-Доплер»), специализированном для исследования кровотока в микрососудах (диаметром менее 2 мм) неинвазивным способом.

Для субъективной оценки постоперационного периода пациентам предлагали заполнить анкету через 7 дней после установки имплантатов. С этой целью нами составлена шкала субъективной оценки результатов послеоперационного состояния пациента. Критериями оценки были интенсивность боли и отек в области вмешательства в течение первых трех дней и в период 4 – 7 дней. Каждый критерий градуировали по пяти пунктам: отсутствие жалоб - 0 баллов; боль и отек – слабо выраженные, умеренно выраженные, выраженные и крайне выраженные (соответственно от 1 до 4 баллов).

Всего за 5 лет установлено 2042 винтовых имплантатов производства «Конмет» (Россия), «Oraltronic» (Германия), «Astra Tech» (Швеция), «Radix» (Белоруссия) (Табл. 3).

#### Виды использованных внутрикостных имплантатов.

Имплантаты	«Radix»	«Конмет»	«Oraltronic»	«Astra Tech»	Всего
Винтовые двухэтапные	301	1354	153	234	2042

Винтовые двухэтапные имплантаты (2042) разделили соответственно четырем клиническим группам. Первая группа, где 1274 имплантата устанавливались в благоприятных анатомических условиях, послужила контрольной. Во второй, третьей, четвертой группах имплантаты устанавливались в неблагоприятных анатомических условиях: во второй группе – в условиях непосредственной или ранней отсроченной имплантации (237 имплантатов), в третьей – при атрофии челюстных костей (378 имплантатов), в четвертой – в условиях закрытого и открытого синуслифтинга (124 и 37 имплантатов). (Табл. 4). В третьей группе у 112 пациентов проводилась альвеолопластика после удаления зуба.

#### Частота применения имплантатов в разных клинических условиях

	Благоприятные анатомич. условия	Непосред. и ранняя отсрочен. имплантация	Атрофия альвеол. гребня	Синуслифтинг (закрытый/открытый)	Итого
Имплантаты	1274	237	378	163 (124/37)	2042

В первой группе проводили операцию дентальной имплантации по стандартной методике. В остальных группах введение имплантатов сопровождалось применением соответственно пористой гидроксиапатитной керамики (212 имплантатов), аллогенного гидроксиапатита (186 имплантатов), губчатой недеминерализованной аллокости (370 имплантатов). (Табл. 5). При необходимости использовались мембраны, полученные из крови пациентов на центрифуге ЕВА – 20 (Франция).

Таблица 5.

**Использованные виды остеопластических материалов.**

	Контроль	ПГАК	Аллогенный ГАП	Спонгиоза	Всего
Имплантаты	1274	212	186	370	2042

У 30 пациентов после удаления 54 зубов и костно-пластического увеличения альвеолярного отростка верхней челюсти с использованием вышеперечисленных материалов забирали во время установки имплантатов костную ткань с помощью трепанов для гистологического исследования; для сравнения изучалась перестройка лунки удаленного зуба без использования остеопластических материалов. Сроки контроля: 1, 3, 6, 12 месяцев.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с помощью пакетов STATGRAPHICS и STATISTICA FOR WINDOWS 1.1. Вычислялись среднее арифметическое, среднее квадратическое отклонения, стандартная ошибка, коэффициенты корреляции. Использовался t-критерий Стьюдента (достоверными считали различия в значениях при  $t \geq 2,0$ ;  $p < 0,05$ ).

**Результаты исследования.** При анализе количественных характеристик культуры фибробластов при тестировании остеопластических материалов установлено, что в 1-2 сериях экспериментов при исследовании недеминерализованной костной ткани (спонгиоза) отмечалась умеренная стимуляция пролиферации фибробластов. При этом отмечено усиление синтетической функции клеток, уровень связанного оксипролина в опыте в 5 раз превышал контрольные показатели, что свидетельствует об усилении выработки коллагена. (Рис. 1).

В 3-4 сериях экспериментов при исследовании синтетического гидроксиапатита (ПГАК) количество поврежденных клеток в контроле и опыте мало отличалось. ГАП располагался на монослое в виде небольших глыбок. Со второго дня эксперимента отмечалось некоторое замедление прироста клеток в опыте по сравнению с контролем, однако количество слущенных и поврежденных клеток незначительно отличалось от контроля.

Не регистрировалось повреждающего действия на клетки, не было стимуляции пролиферации. (Рис. 2).

В 5-6 сериях экспериментов при изучении костного «аллогенного гидроксиапатита» отмечалась гибель клеток в непосредственной близости от материала. Альтерация прилежащих к биоимплантату клеток приводила к выходу медиаторов в культуральную среду. При этом повышалась пролиферативная активность неповрежденных прилежащих клеток и клеток отдаленной зоны. С 3-х суток, когда pH среды во флаконе выравнивалась, начиналось быстрое зарастание дна флакона. К 4 суткам монослой полностью восстанавливался. (Рис. 3). В тоже время не наблюдалась стимуляция секреторной функции, что приводило к торможению и даже угнетению коллагеногенеза, о чем свидетельствует повышение уровня белково-связанного оксипролина при биохимическом исследовании культуральной жидкости.

В 7-8 сериях экспериментов в присутствии титана уже через сутки обращало на себя внимание нарастание плотности монослоя в непосредственной близости от образца. (Рис. 4). Фибробласты прилипали к ребру образца и поднимались по нему вверх, образуя по всему периметру диска утолщение в виде валика. Сцепление клеток с металлом было столь прочным, что уже на 3 сутки опыта образец оставался неподвижным на дне культуральной чашки при любом изменении. На всей остальной поверхности дна опытной чашки монослой был целостным и равномерным, фибробласты сохраняли обычную структуру, форму и размеры. Количество поврежденных клеток было в пределах 2-5%. Плотность монослоя, время удвоения культуры, уровень свободного и связанного оксипролина в контроле и опыте отличались незначительно.

В 9-10 сериях экспериментов в присутствии фрагментов имплантатов, удаленных вследствие перимплантита, несмотря на стерилизацию, во всех чашках (как в опытных с культурой фибробластов, так и в контрольных) уже через 24 часа наблюдалось резкое помутнение ростовой среды, изменение ее



pH в кислую сторону (до 4,5-4,8) и образование большого количества газа. Этот факт свидетельствует о значительном бактериальном загрязнении образцов, которое не ликвидировали общепринятые обработка и стерилизация. После трехкратного цикла обработки с последующей стерилизацией образцы уже не вызвали роста бактериальной флоры.

Таким образом, примененная методология исследования на культурах клеток – ее принципы, методы и модели, позволяют *in vitro* проводить комплексную оценку стоматологических средств биогенной и небиогенной природы на цитотоксичность, биосовместимость и их влияние на пролиферативную активность и основную синтезирующую функцию клеток-механоцитов – коллагеногенез.

Использование принципа параллельного исследования монослоя клеточных культур и культуральной среды с помощью морфологических, морфометрических и биохимических методов, позволило установить биологический эффект аллогенного гидроксиапатита и инертный характер синтетического аналога. Как показало экспериментально-морфологическое исследование, под влиянием ПГАК не регистрировалось повреждающего действия на клетки, не было стимуляции пролиферации, что позволяет назвать материал биоинертным. Под влиянием аллогенного ГАП отмечается умеренная стимуляция пролиферации фибробластов в культуре. Недеминерализованная спонгиоза обладает наиболее выраженными свойствами стимуляции пролиферации фибробластов. Установлено 5 кратное усиление синтеза коллагена клетками в культуре под воздействием аллогенных биоматериалов: спонгиозы и гидроксиапатита.

Титановый сплав не обладает пролиферативной активностью, не имеет повреждающей функции.



Рис. 1. Адгезия фибробластов при тестировании недеминерализованной спонгиозы.

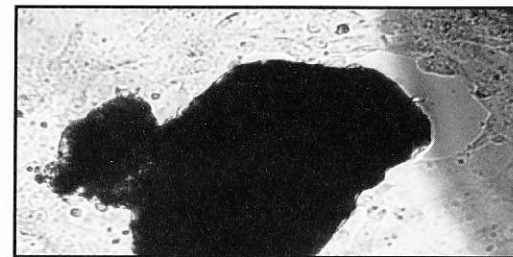


Рис. 2. Отсутствие стимуляции пролиферации фибробластов при тестировании пористой гидроксиапатитной керамики.

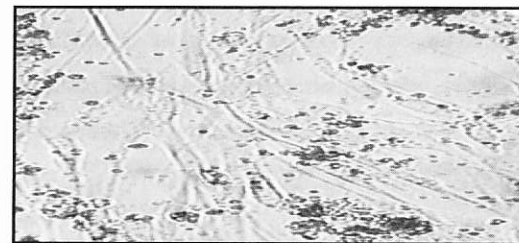


Рис. 3. Проллиферация фибробластов, восстановление плотности монослоя при тестировании аллогенного гидроксиапатита.

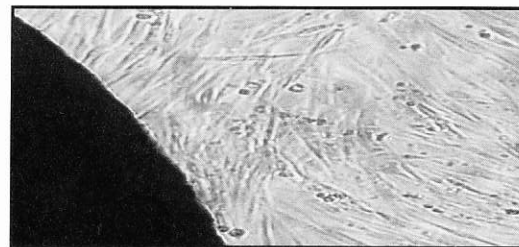


Рис. 4. Адгезия фибробластов к поверхности титана.

По данным морфологии лунок зубов после их экстракции и заполнения остеорепаративными средствами произошло образование костной ткани через 3 месяца и окончательная дифференцировка костной ткани к 6 месяцам. Образование костной ткани происходило по типу первичного остеогенеза. В контрольной группе в лунках происходило заживление с образованием соединительно-тканного рубца. Заполнение лунки остеорепаративными средствами стимулировало остеогенез, пролиферацию отростчатых мезенхимальных клеток, их дифференцировку в костные клетки: остеобласты и остеоциты. При этом отмечались отличия по степени интенсивности образования костных структур, дифференцировки костных клеток, межклеточного вещества (Рис.5,6,7). Наибольшими остеорепаративными свойствами обладала спонгиоза, наименьшими – пористый гидроксиапатит. Использование спонгиозы и аллогенного гидроксиапатита значительно ускоряет формирование костной ткани и ее дальнейшую дифференцировку. Отмечено умеренное противовоспалительное действие, что также ускоряет репаративные реакции.

При обследовании 803 пациентов с частичными и полными дефектами зубных рядов выявлены противопоказания к имплантации у 61 человека (7,7%). Среди них: неудовлетворительная гигиена полости рта – 15 человек, резкая и неравномерная атрофия альвеолярной части челюсти – 8, узкий альвеолярный гребень – 3, зубоальвеолярное удлинение – 3, патологическая стираемость твердых тканей зубов в сочетании с снижающимся прикусом – 2, общесоматические противопоказания – 30.

При анализе степени атрофии альвеолярных отростков челюстей у 389 пациентов выявлена выраженная атрофия, у 353 человек реакция комплекса тканевых структур при формировании дефектов зубных рядов оценивалась как нормальная. Атрофия чаще (с кратностью 2:1) определялась у мужчин (68,2%), чем у женщин (31,8%). На нижней челюсти дефекты зубных рядов с выраженной атрофией отмечались в два раза чаще, чем на верхней (65,3 % и 34,7% соответственно).

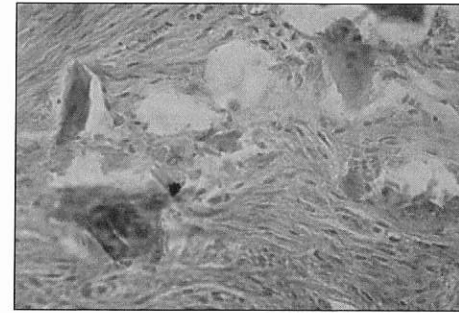


Рис. 5. Прimitивные костные балочки среди фиброретикулярной ткани (ПГАК – 3 месяца, окраска: гематоксилином и эозином.х200).

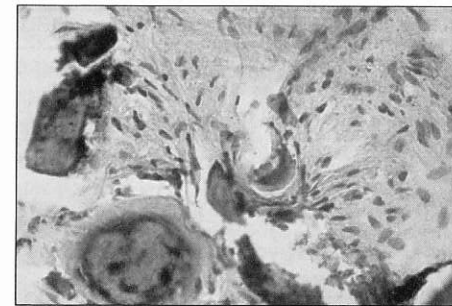


Рис. 6. Малообызвествленные костные балочки в лунке зуба (аллогенный гидроксиапатит – 3 месяца, окраска: гематоксилином и эозином.х200).

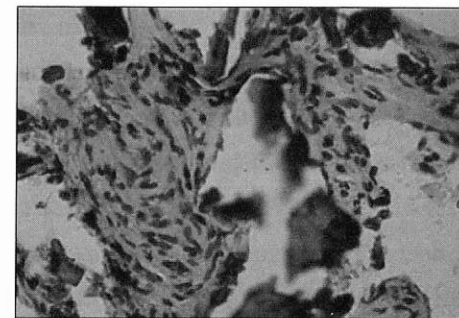


Рис. 7. Костные балки в фиброретикулярной ткани лунки зуба (спонгиоза – 3 месяца, окраска: гематоксилином и эозином.х200).

Наиболее интенсивная атрофия альвеолярного отростка наблюдалась при включенных дефектах зубных рядов в области резцов нижней челюсти (36,6%), на втором месте – концевые дефекты в пределах премоляров и моляров нижней челюсти (28,2%), на третьем- в пределах премоляров и первых моляров верхней челюсти (18,9%), на четвертом – в пределах фронтальной группы зубов верхней челюсти (16,3%). Согласно полученным данным на 1 пациента приходится 1,2 дефектов зубных рядов. Частота включенных дефектов зубных рядов в пределах 1-3 зубов составила 55,7%, а в пределах 3-5 зубов 44,3%. В возрасте 16-39 лет на долю включенных дефектов приходится 62%, а концевых 38,0%. В возрасте старше 30 лет обнаружена устойчивая тенденция к увеличению концевых дефектов, доля которых по отношению к включенным составляет, в среднем, 34,5%.

В группе из 353 пациентов с оптимальным объемом костной ткани установлено 1274 дентальных имплантатов, 523 (41,1%) – на нижней челюсти и 751 (58,9%) – на верхней. В этой группе высота альвеолярной части нижней челюсти колебалась от 14,0 до 19,0 мм, ширина от 8,5 до 11,0 мм, плотность костной ткани от 900 до 1200 единиц по шкале Хаунсфилда, что соответствует типу кости D2. Высота альвеолярного отростка верхней челюсти составила от 15 до 22 мм, ширина от 11 до 16,5 мм, плотность костной ткани по шкале Хаунсфилда 350-850 единиц, что соответствует типу кости D3. Объемная скорость кровотока по результатам доплеровской флоурометрии составила на нижней челюсти –  $0,144 \pm 0,015$  мл/сек, на верхней -  $0,175 \pm 0,002$  мл/сек, что соответствует нормальным показателям кровоснабжения.

Как показали исследования, после дентальной имплантации на фоне достаточного объема костной ткани не отмечено существенных нарушений кровоснабжения, а резорбция костной ткани вокруг шейки имплантатов не превысила 1-2 мм. (Табл. 6). Отдаленные результаты (до 5 лет) таковы – удалено 49 имплантатов из 751 установленных на верхней челюсти (6,5%) и

16 имплантатов (3,1%) из 523 на нижней челюсти. Общее число удаленных имплантатов составило 65 (4,9%).

Таблица 6.

**Результаты обследования пациентов после дентальной имплантации в условиях оптимального объема костной ткани.**

Показатели	Через 3 мес.	Через 6 мес.	Через 1 год	Через 2 года
Резорбция костной ткани (в мм) (нижняя челюсть)	Не выявлено	Начальные признаки	< 1 мм	<1,5 мм
Скорость объемного кровотока (в мл/сек) (нижняя челюсть)	$0,143 \pm 0,015$	$0,143 \pm 0,005$	$0,139 \pm 0,018$	$0,141 \pm 0,018$
Резорбция костной ткани (в мм) (верхняя челюсть)	Не выявлено	Начальные признаки	< 1 мм	<2 мм
Скорость объемного кровотока (в мл/сек) (верхняя челюсть)	$0,174 \pm 0,002$	$0,173 \pm 0,014$	$0,169 \pm 0,006$	$0,172 \pm 0,021$

Пациентам основной группы (389 человек) выполнялась непосредственная и отдаленная имплантация с использованием заменителей костной ткани. Операция выполнена на нижней челюсти у 185 (47,6%), на верхней – у 204 (52,4%) пациентов. Всего было установлено 768 имплантатов, 377 (49,2%) – на нижней и 391 (50,8%) – на верхней челюсти. Плотность костной ткани до операции колебалась в пределах от 350-850 единиц (на верхней челюсти) до 850 – 1250 единиц (на нижней челюсти) по шкале Хаунсфилда. Исходная объемная скорость кровотока составляла в среднем  $0,151 \pm 0,024$  мл/сек (нижняя челюсть) и  $0,174 \pm 0,005$  мл/сек (верхняя челюсть).

По данным опроса больных в интраоперационный период боль и отечность мягких тканей оценена пациентами, как слабовыраженные (1 балл), как в основной, так и в контрольной группе.

Вертикальная резорбция вновь образованной костной ткани вокруг имплантатов через 1 год после проведения имплантации в сочетании с

остеопластикой составила, в среднем,  $1,1 \pm 0,01$  мм, через 2 года –  $1,6 \pm 0,02$  мм, что незначительно превышает показатели в группе сравнения. Наименьшая степень вертикальной резорбции наблюдалась при использовании недеминерализованной спонгиозы и аллогенного ГАП у пациентов, которым выполняли непосредственную и отсроченную имплантацию. Не выявлено разницы в показателях лазерной доплерофлоуметрии на этапах контроля в основной группе и группе сравнения.

Применение ПГАК чаще провоцировало расхождение швов и развитие периимплантита. Из 45 имплантатов, удаленных в течение 5 лет в основной группе, 28 устанавливались в сочетании с остеопластикой пористой гидроксиапатитной керамикой, 14 – аллогенным ГАП и только 3 – при использовании недеминерализованной спонгиозы (13,2%; 7,5% и 0,8% от числа имплантаций в сочетании с соответствующими материалами).

При альвеолопластике после удаления зубов контрольные обследования через 2-3 месяца определили формирование адекватной структуры костной ткани. Сохранение размеров альвеолярного отростка челюсти составляло, в среднем,  $92,7 \pm 4,1\%$  по его ширине и  $89,6 \pm 2,4\%$  по высоте.

В основной группе были удалены 17 имплантатов из 377 установленных на нижней челюсти (4,5%) и 28 из 391 на верхней челюсти (7,2%). Общее количество удаленных имплантатов – 45 (5,8%), что несколько выше по сравнению с группой сравнения.

Не выявлено существенной разницы в эффективности винтовых имплантатов российского и зарубежных производителей. (Табл. 7). При анализе эффективности систем имплантатов аналогичного типа (винтовые двухэтапные) установлено, что из 1354 имплантатов «Конмет» (Россия) было удалено 71 (5,2%): около 30 имплантатов в связи с отсутствием признаков остеоинтеграции в сроки до 4 месяцев после установки, 18 – в сроки от 4 до 12 месяцев после протезирования, 12 имплантатов в сроки от 12 месяцев до 3

лет, 10 имплантатов в сроки от 3 до 5 лет. В связи с отсутствием признаков остеоинтеграции и явлениями периимплантита из 234 имплантатов «Astra Tech» (Швеция) удалили 9 (4,3%); из 153 имплантатов «Oraltronic» (Германия) удалены 7 (4,7%).

Таблица 7.

**Эффективность использованных систем винтовых дентальных имплантатов.**

Тип имплантатов	«Конмет»	«Radix»	«Astra Tech»	«Oraltronic»	Всего
Установлено	1354	301	234	153	2042
Удалено	71 (5,2%)	21(7,2%)	9 (4,3%)	7 (4,7%)	108(5,3%)
Эффективность	94,3%	92,8%	96,7%	95,3%	94,7%

Всего для 742 пациентов было изготовлено 260 одиночных коронок, 391 мостовидных протезов протяженностью от 3 до 12 единиц. 91 протез был изготовлен пациентам с полной потерей зубов; при этом в 58 случаях были изготовлены условно-съёмные протезы на цельнолитом каркасе, в 24 случаях использовалась балочная фиксация, у 9 пациентов съёмные протезы фиксировали на шариковых абатменах. Выявлены особенности изготовления протезов на имплантатах, установлена высокая клиническая эффективность ортопедической реабилитации больных при использовании имплантатов.

**Выводы**

1. Использование недеминерализованной спонгиозы аллогенного происхождения и аллогенного ГАП («Лиопласт»®) ускоряет процессы пролиферации соединительно-тканых клеточных элементов в эксперименте; пористая гидроксиапатитная керамика является биоинертным материалом и не влияет на пролиферацию фибробластов.
2. Титан, используемый для изготовления имплантатов, не обладает повреждающим воздействием на клеточные культуры; культура фибробластов реагирует с текстурированной поверхностью титана по типу фиброинтеграции.

3. Бактериальное загрязнение имплантатов, удаленных вследствие перимплантита, не удаляется стандартными методами санитарной обработки и стерилизации.

4. По данным динамического морфологического исследования в течение 12 месяцев заполнение лунки остеорепаративными средствами стимулирует остеогенез, пролиферацию отростчатых мезенхимальных клеток, их дифференцировку в костные клетки: остеобласты и остециты. Наибольшими остеорепаративными свойствами обладает аллогенная спонгиоза, наименьшими – пористый гидроксиапатит.

5. Среди пациентов клиники дентальной имплантологии только 7,7% имеют противопоказания к операции имплантации; средний возраст обратившихся 45,4 лет с незначительным преимуществом женщин (58,2%); у 52,7% обследованных выявляется сочетание дефектов в разных отделах зубных рядов; клинические условия с оптимально достаточной костью (больше у женщин и на верхней челюсти) встречаются только у 47,6% обследованных; при установке 49,7% имплантатов необходимо применение остеопластических материалов; непосредственная и ранняя имплантация показаны при установке 10,2% винтовых имплантата.

6. Предложенная методика оцифровывания и компьютеризированного анализа ОПГ с использованием масштабной сетки программы Adobe Photoshop позволяет более точно планировать размеры имплантатов и местоположение их в костной ткани, количественно отслеживать динамику происходящих процессов в костных структурах зубочелюстной системы.

7. Результаты имплантации в условиях оптимального объема костной ткани и при использовании остеопластических материалов не имеют существенных различий по субъективной оценке постоперационного периода, степени резорбции костной ткани и состояния кровоснабжения вокруг имплантатов в течение двух лет динамического наблюдения. Частота развития осложнений и удаления имплантатов за пятилетний период

незначительно выше после имплантации в сочетании с остеопластикой (соответственно 5,8% и 4,9%).

8. Наибольшей эффективностью при увеличении объемов костной ткани в клинике дентальной имплантологии обладает аллогенная недеминерализованная спонгиоза; аллогенный ГАП для целей имплантации менее эффективен. Применение пористой гидроксиапатитной керамики нередко заканчивается осложнениями и удалением имплантатов (соответственно 0,8%, 7,5% и 13,2%).

9. Эффективность винтовых внутрикостных имплантатов отечественного производства («Конмет») незначительно уступает распространенным зарубежным аналогам по количеству удаленных имплантатов в течение длительного периода функционирования (соответственно 5,2% и 4,5%).

### Практические рекомендации

1. В целях изучения показателей биосовместимости остеопластических и конструкционных имплантатных материалов рекомендуется тестирование их в клеточной культуре фибробластов с изучением воздействия на пролиферативную активность клеток и коллагеногенез.

2. При проведении остеопластических операций для увеличения объема костной ткани в зоне непосредственной, ранней или отсроченной дентальной имплантации рекомендуется использование аллогенной недеминерализованной спонгиозы, а также аллогенного ГАП (кортикальной кости).

3. В связи с неэффективностью стандартной дезинфекции и стерилизации имплантатов, удаленных в связи с перимплантитом, их повторное использование недопустимо.

4. При необходимости применения мембран, покрывающих область остеопластического вмешательства, их рекомендуется изготавливать из плазмы крови пациента с помощью центрифугирования.

5. В широкой имплантологической практике целесообразно использование отечественных имплантатов фирмы «Конмет».

6. Рентгенологическое обследование стоматологических пациентов целесообразно дополнить оцифровыванием и компьютеризированным анализом ОПГ с использованием масштабной сетки программы Adobe Photoshop.

7. При планировании работы имплантологической клиники рекомендуется использовать сведения данного исследования по потребности пациентов в разных методах имплантологического лечения.

### Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Компьютерная томография с трехмерной реконструкцией изображения как метод оценки состояния имплантационного ложа при планировании дентальной имплантации // Материалы конференции «Современные проблемы имплантологии». – Саратов. – 2000. – С. 62-65 (в соавт. с В.А.Епановым, В.И.Гречишниковым).

2. Методы коррекции альвеолярного отростка биокерамическими материалами при дентальной имплантации // Труды конференции ученых-стоматологов Юга России «Новое в теории и практике стоматологии» – Ставрополь. – 2000. – С.138-146 (в соавт. с В.И.Гречишниковым, Н.Н.Заплешко).

3. Повышение эффективности лечения частичной адентии металлокерамическими протезами, опирающимися как на зубы, так и на имплантаты // Материалы международной конференции «Современные проблемы имплантологии» – Саратов. – 2002. – С.60-63 (в соавт. с И.Е.Внуковым).

4. Метод восстановления ортопедической головки имплантата литой вкладкой // Материалы международной конференции «Современные проблемы имплантологии» – Саратов. – 2002. – С.121-122 (в соавт. с М.В.Гоман).

5. Уровень адаптации больных к протезам, фиксированным на имплантаты, по данным электромиографии // Труды конференции ученых-стоматологов

Юга России «Новое в теории и практике стоматологии». – Ставрополь. – 2002. – С.179-182 (в соавт. с Е.А.Брагиным, М.В.Гоман, А.Г.Покатовой).

6. Возможности российской имплантационной системы «Конмет» на хирургических и ортопедических этапах лечения адентии // Институт стоматологии. – 2003. – №3. – С.19-20 (в соавт. с М.В. Гоман, Т.В.Ротовой.)

7. Особенности российской имплантационной системы «Конмет» на хирургических и ортопедических этапах лечения адентии // Труды конференции ученых-стоматологов Юга России «Новое в теории и практике стоматологии» – Ставрополь – 2003. – С.360- 362 (в соавт. с В.В.Чепраковым, М.В.Гоман, А.Ю.Величко).

8. Ортопедические аспекты реабилитации пациентов при полной и частичной потере зубов с помощью имплантатов //Актуальные вопросы клинической стоматологии. – Ставрополь. – 2004. – С.231-235 (в соавт. с Д.А.Соболевым).

9. Расчет конструкции мостовидного протеза с опорой на имплантат и естественные зубы//Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2005. – Т.№4, №1. – С.89-92 (в соавт. с Е.А.Брагиным, М.В.Гоман).

10. Применение технологии фрезерования при установке имплантатов в сложных анатомических условиях //Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2005. – Т.№4, №1. – С.94-95 (в соавт. с Д.А.Соболевым).

11. Способ применения шаровой опоры в мостовидных протезах с промежуточной опорой для замещения дефектов в боковом отделе зубного ряда// Методические рекомендации. – Ставрополь. – 2005. – 25 стр. (в соавт. с Е.А.Брагиным, М.В.Гоман, Ю.М.Николаевым).

12. Создание эстетической и функциональной конструкции при протезировании на имплантатах//Актуальные вопросы клинической стоматологии. – Ставрополь. – 2005. – С.190-191 (в соавт. с Д.А. Соболевым)

13. Метод планирования операции дентальной имплантации по данным рентгенологического исследования с использованием средств персонального

компьютера // Пародонтология. – 2005 – Т.№36, №3. – С.54-56 (в соавт. с Е.А.Брагиным, М.В.Гоман, И.В.Романенко, Д.А.Соболевым).

14. Протезирование на имплантатах в сложных анатомических условиях и при наличии пародонтита // Пародонтология. – 2005. – Т.№37, №4. – С.76-80 (в соавт. с Д.А.Соболевым, С.З.Хубаевым, В.К.Цогоевым).

15. Опыт использования резорбируемых мембран для направленной регенерации костной ткани // Труды конференции ученых-стоматологов Юга России «Новое в теории и практике стоматологии» – Ставрополь. – 2006. – С.123-124 (в соавт. с В.В.Чепраковым, Л.А.Чепраковой, А.С.Школиным).

16. Методика повышения эффективности рентгенологического исследования зубочелюстной системы // Труды конференции ученых-стоматологов Юга России «Новое в теории и практике стоматологии» – Ставрополь. – 2006. – С.207-209 (в соавт. с И.В.Романенко, Е.А.Брагиным, Д.А.Соболевым, А.С.Школиным).

17. Варианты протезных конструкций на имплантатах при полной потере зубов // Труды конференции ученых-стоматологов Юга России «Новое в теории и практике стоматологии». – Ставрополь. – 2006. – С.224-226 (в соавт. с Д.А.Соболевым, С.З.Хубаевым, В.К.Цогоевым).

18. Тестирование синтетического и аллогенного гидроксиапатита на культурах клеток. // Сборник материалов Всероссийской научно-практической конференции «Новые технологии в стоматологии». – Ростов-на-Дону. – 2006. – С.52-53 (в соавт. с Л.Т.Воловой, С.З. Хубаевым, В.К. Цогоевым, А.С. Школиным).

19. Особенности хирургических этапов при непосредственной и отсроченной дентальной имплантации // Сборник материалов Всероссийской научно-практической конференции «Новые технологии в стоматологии». – Ростов-на-Дону. – 2006. – С.54-55 (в соавт. с В.К.Цогоевым).

20. Клинико-лабораторные этапы протезирования на имплантатах при различных формах потери зубов // Сборник материалов Всероссийской научно-практической конференции «Новые технологии в стоматологии». –

Ростов-на-Дону. – 2006. – С.80 (в соавт. с Д.А.Соболевым, С.З.Хубаевым, В.К.Цогоевым).

21. Современные методы обследования пациентов на стоматологическом имплантологическом приеме // Методические рекомендации. – Ставрополь. – 2006. – 40 стр. (в соавт. с А.А. Долгалевым, С.З. Хубаевым, В.К. Цогоевым, А.С. Школиным)

22. Результаты тестирования синтетического и аллогенного гидроксиапатита на культурах клеток // Пародонтология. – 2006, – Т.№41, №4. – С.60-65 (в соавт. с Л.Т.Воловой, А.С.Школиным, С.-С.З.Хубаевым, В.К.Цогоевым).

23. Обследование пациента, как обязательный этап дентальной имплантации // Труды конференции ученых-стоматологов Юга России «Новое в теории и практике стоматологии». – Ставрополь. – 2007. – С.185-191 (в соавт. с С.-С.З. Хубаевым, В.К. Цогоевым, А.С. Школиным).

24. Биологические свойства титана, применяемого для изготовления имплантатов «Конмет» // Труды конференции ученых-стоматологов Юга России «Новое в теории и практике стоматологии». – Ставрополь. – 2007. – С.191-194 (в соавт. с В.К. Цогоевым, А.С. Школиным, С.-С.З. Хубаевым)

25. Применение биоимплантатов и аутоканей при непосредственной и ранней отсроченной дентальной имплантации // Дентал Юг. – 2007. – №45. – С.16-18 (в соавт. с В.К.Цогоевым, С.З.Хубаевым).

26. Тактика стоматолога и симптоматическая терапия при вторичных иммунодефицитах. // Учебное пособие, изд. СтГМА. – Ставрополь. – 2007. – 84 стр. (в соавт. с К.Г. Караковым, Т.Н. Власовой, В.И. Лавриненко, М.П. Порфириадис, Е.В. Плис)

27. Эффективность использования композиционных остеопластических материалов для пластики костных дефектов челюстей // Стоматология. – 2007. – спец. Выпуск. – С.60-64 (в соавт. с Л.А.Григорьянц, С.В.Сирак, А.А.Слетовым, А.В.Федурченко, Т.Г.Мажаренко).

28. Протезирование на имплантатах при полной потере зубов и выраженной атрофии альвеолярного гребня // Дентал Юг. – 2008. – №49-50. – С.48-51 (в соавт. с Д.А. Соболевым).

29. Изучение особенностей анатомо-топографического строения нижней челюсти для планирования эндодонтического и имплантологического лечения // Институт стоматологии. – 2008. – №2. – С. 84-87 (в соавт. с С.В. Сирак, А.А. Слетовым, А.А. Михайленко).

30. Биомеханические характеристики кортикальной костной ткани нижней челюсти в условиях нагрузки зубного ряда при отсутствии межзубных контактов // Российский стоматологический журнал. – 2009. – № 3 . – С. 15-17 (в соавт. с Г.Н. Журули, В.Н. Олесовой, Ю.М. Магамедхановым, Е.В.Силаевым, В.П. Рогатневым, А.В. Кузнецовым, А.С. Киселевым,).

#### **Патенты**

1. Способ отсроченной дентальной имплантации (в соавт. с С.В. Сирак, А.А. Слетовым), Положительное решение о выдаче патента РФ по заявке №2008113063 (014145) от 07.03.2008.

2. Способ костной пластики при непосредственной дентальной имплантации (в соавт. с С.В. Сирак, А.А. Слетовым), Положительное решение о выдаче патента РФ по заявке №2008113064 (014146) от 07.03.2008.

3. Автоматизированная система «Регистратура стоматологической клиники» (в соавт. Н.Б.Подопригора, Р.Г.Проворотовым, Л.А.Долгалевой). Свидетельство о государственной регистрации 008612661 от 28.05.2008 по заявке №2008611779.