

ПОЄДНАНЕ ЗАСТОСУВАННЯ АУТОЛОГІЧНОГО КІСТКОВОГО МОЗКУ І ШТУЧНИХ ЗАМІННИКІВ КІСТКИ ДЛЯ ЗАМІЩЕННЯ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНИХ КІСТКОВИХ ДЕФЕКТІВ

Івано-Франківський національний медичний університет

(м. Івано-Франківськ)

Дане дослідження виконане відповідно до плану науково-дослідницької роботи ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет» і є фрагментом наукової роботи кафедри хірургічної стоматології «Клініка, діагностика, лікування патологічних станів зубо-щелепної системи, які викликають або супроводжуються втратою кісткової тканини», № держ. реєстрації 0106U005566.

Вступ. Основним завданням хірургічного заміщення кісткових порожнин щелеп є профілактика післяопераційних ускладнень і оптимізація та запуск процесів репараційного остеогенезу [4,5]. Багаточисельними дослідженнями доведено, що життєво потрібними елементами, які забезпечують нормальне функціонування систем та органів людини, є залізо, кальцій, цинк і марганець. Так залізо – мікроелемент, який входить до складу більш як 70 ферментних систем, бере участь у транспорті кисню (міоглобін) і електронів (цитохроми, залізосеропротеїни), є каталізатором перекисного окислення ліпідів, впливає на стан імунної системи, розвиток клітин організму тощо. Кальцій – макроелемент, який входить до складу кісткової і хрящової тканин, забезпечує важливі функції клітин (ферментну, енергетичну, секреторну, фагоцитарну), впливає на обмін речовин. Цинк і марганець – мікроелементи, які беруть участь в активації ферментативних систем і забезпечують нормальне розмноження і розвиток клітин [6, 7].

В останні десятиліття спостерігається витіснення кісткових трансплантатів новими різноманітними імплантаційними матеріалами, зокрема на основі синтетичних фосфатів кальцію, таких як гідроксиапатит кальцію (ГА), трикальцій фосфат (ТКФ), які є структурними аналогами мінерального компоненту кісткової речовини [1, 2, 3, 5]. Разом з тим, чисті ГА і ТКФ не мають остеоіндукційних властивостей; рентген контрастність матеріалу не дозволяє чітко простежити процес його перебудови. Ці обставини зумовили пошук композитних синтетичних і комбінованих матеріалів на основі біфазних керамік з використання різних біоматеріалів, зв'язуючих компонентів, біоактивних речовин, фармакологічних препаратів.

Метою дослідження було підвищення ефективності лікування хворих на одонтогенні кісти підсиленням остеогенного потенціалу штучних заміників

кістки шляхом додаванням до них макро- і мікроелементів аутологічного кісткового мозку.

Об'єкт і методи дослідження. Обстежено 140 хворих віком 18-60 років, які були прооперовані по причині радикальних кист щелеп. Хворі перебували на стаціонарному лікуванні у відділенні щелепно-лицевої хірургії Івано-Франківської ОКЛ (в продовж 2006-2010 років). Діагноз захворювання був верифікований на основі даних клінічного огляду та рентгенологічного дослідження.

У залежності від виду матеріалу, яким проводили заміщення післяопераційних кісткових порожнин, хворих було поділено на 7 груп: 1 група – 20 хворих у яких заміщення кісткової порожнини проводили кров'яним згустком; 2 група – 20 хворих – відповідно Біоактивним склом; 3 група – 20 хворих – Стимул-Осс; 4 група – 20 хворих – Колапан; 5, 6, 7 групи по 20 хворих у кожній, післяопераційні кісткові дефекти заміщували сумішшю аутологічного кісткового мозку (КМ) і одним із штучних препаратів (Біоактивне скло, Стимул-Осс, Колапан).

Для достовірності дослідження вибрано пацієнтів віком 18-60 років без виражених супутніх захворювань, зокрема захворювань сполучної тканини, які могли б впливати на репаративні процеси в кістковій тканині.

Кістковий мозок отримували шляхом ексфузії при пунктуванні клубової кістки, в кількості 5-7 мл, що було достатнім для створення комбінованого трансплантату, використовуючи стабілізатор «Глюгіцир».

Оцінку результатів клінічного дослідження здійснювали за даними загально-клінічних, біохімічних (вільний оксипролін (ВО), білковозв'язаний оксипролін (БЗО), аспартат -, аланін амінотрансфераза (АлАТ, АсАТ)), рентгенологічних, ехоостеометричних методів (ЕОМ) обстеження пацієнтів.

Клінічні, рентгенологічні та ехоостеометричні дослідження проводили до хірургічного втручання і через 1,3,6, 9 і 12 місяців після хірургічного лікування.

Отримані цифрові результати досліджень опрацьовували методом варіаційної статистики з використанням прикладного пакету комп'ютерної програми медико-статистичних вичислень STATISTICA for Windows 5. 0 (Stat Soft, USA) з визначенням

вірогідних діапазонів достовірності і з дотриманням Єдиних вимог Міжнародного Комітету редакторів медичних журналів. На основі отриманих цифрових результатів клінічних даних досліджень (n – кількість спостережень), було створено базу даних, які статистично опрацьовано.

Результати досліджень та їх обговорення.

У всіх 7-х групах хворих післяопераційний період перебігав з незначними ускладненнями. Так, у 4-х пацієнтів 1 групи (20%), та 5-и хворих 2, 3, 4 груп (25%), у 1-о хворого 5, 6, 7 груп (5%) відмічались ознаки нагноєння операційної рани, що супроводжувалось підвищенням температури тіла і гноєтечею. В подальшому цим хворим рану вели під йодоформною турундою. Найменший відсоток запальних ускладнень у хворих III групи, на наш погляд, можна пояснити протизапальними ефектом створеного композитного матеріалу.

Такі клінічні ознаки, як самовільний біль в ділянці ураження, біль при пальпації, набряк, гіперемія слизової оболонки порожнини рота зникали у пацієнтів 1 групи через $6,8 \pm 1,2$ дні, у хворих 2, 3, 4, груп вказані симптоми тривали $6,08 \pm 0,4$ днів, у пацієнтів 4, 5, 6 груп – $4,9 \pm 0,7$ дні ($p < 0,05$). У 4-х (20%) пацієнтів I групи та у 3-х пацієнтів (15%) II групи спостерігалось часткове розходження країв рани без нагноєння.

При контрольних оглядах через 1 місяць після операції в пацієнтів спостерігалися малопомітні рубці на місці втручання, слизова оболонка була блідо-рожевого кольору, гладкою і блискучою. Після 4-х тижнів у пацієнтів відмічалось укріплення резекованих зубів, з I-II ступенями рухомості. Кількість зубів з рухомістю I ступеня зменшилася у хворих 1 групи з $35 \pm 6\%$ до $15 \pm 4\%$, пацієнтів 2, 3, 4 груп з $32 \pm 2\%$ до $14 \pm 2\%$ ($p > 0,05$), 4, 5, 6 – з 34 ± 3 до $8 \pm 2\%$ ($p < 0,05$). У хворих усіх груп після 6 місяців спостереження всі зуби стали стійкими.

При динамічному рентгенологічному дослідженні альвеолярних відростків пацієнтів після цистектомії з остеопластиком сумішшю аутологічного кісткового мозку і штучних замінників кістки вже через 1 міс. виявлялися досить чіткі ознаки активних остеорепаративних процесів на місці кісткових дефектів. Вони проявлялися появою розмитості і втратою чіткості контурів кісткових порожнин, зміною контрастності частинок ГА і ТКФ в результаті їх біодеградації і появою в декількох місцях ніжної сітки кісткових трабекул новоствореної кісткової тканини. Зі збільшенням термінів спостереження структура кістки змінювалася і диференціювалася у зрілу з характерним трабекулярним рисунком і не відрізнялася від сусідніх ділянок кістки. Атрофія та деформація гребеня альвеолярного відростка щелеп на місці оперативного втручання рентгенологічно не визначалася.

Повна остеорепарація післяопераційних кісткових порожнин у хворих I групи через 3 міс. відбулася у 5% пацієнтів, в термін до 6 міс. – у 20%, до 9 міс. – у 20% і до одного року – у 55% пацієнтів. У 5% пацієнтів і після 1,5 років не наступило повне загоєння кісткового післяопераційного дефекту.

Результати ЕОМ хворих 1 групи корелювали з даними рентгенологічного дослідження.

Остеорепарація післяопераційних кісткових порожнин у хворих 2, 3, 4 груп через 3 міс. відбулася у 5% пацієнтів, в термін до 6 міс. – у 15%, до 9 міс. – у 30% і до одного року – у 50% пацієнтів. У 10% пацієнтів і після 1,5 років не наступило повне загоєння кісткового післяопераційного дефекту.

Вивчаючи динаміку процесу осторегенерації ми встановили, що показники швидкості проходження ультразвукових хвиль в ділянці розміщення патологічних процесів у хворих 2, 3, 4 і 1 групи відрізнялися незначно ($p > 0,05$).

Рентгенологічно встановлено, що заповнення післяопераційних кістозних порожнин новоутвореним кістковим регенератом у хворих 5, 6, 7 груп через 3 міс. відбулася у 15% пацієнтів, в термін до 6 міс. – у 70%, до 9 міс. – у 10% і до одного року – у 5% пацієнтів. Отже, метод лікування пацієнтів 5, 6, 7 груп має статистично достовірні переваги і є ефективнішим в порівнянні з методами лікування хворих інших груп, що підтверджується рентгенологічними дослідженнями.

Результати ЕОМ хворих 5, 6, 7 груп вказують на те, що при виповненні післяопераційних кісткових порожнин щелеп аутологічним кістковим мозком з штучними замінниками кістки відбуваються активні остеорепаративні процеси з перебудовою і мінералізацією кісткового регенерату, оскільки швидкість проходження ультразвуку по кістці є тим вищою, чим менша її пористість і більша концентрація солей кальцію, фосфату та інших мінеральних компонентів.

Отримані нами результати ехоостеометричних досліджень дозволяють зробити висновок, що динамічні зміни процесів репаративної регенерації в ділянці післяопераційних кісткових порожнин щелеп за показниками швидкості розповсюдження ультразвуку щелепними кістками, як до хірургічного втручання, так і у віддалені терміни після операції протягом року повністю корелюють із клінічною і рентгенологічною характеристикою процесів осторегенерації. ЕОМ доповнює і об'єктивно підтверджує перебудову кісткового регенерату в повноцінну високодиференційовану зрілу кістку.

Клінічні, рентгенологічні та ехоостеометричні дослідження репаративного остеогенезу у пацієнтів з остеопластиком післяопераційних кісткових порожнин щелеп ми доповнили дослідженням біохімічних маркерів ремоделювання кісткової тканини, оскільки маркери метаболізму кісткової тканини реагують швидше, у порівнянні з ЕОМ, на вплив різних чинників на кісткову тканину і забезпечують безпосередню інформацію про її стан. За визначенням фракцій оксипроліну в сечі пацієнтів ми оцінювали співвідношення активності процесів біосинтезу та катаболізму колагену, які характеризували стан репаративного остеогенезу.

При обстеженні пацієнтів всіх груп перед операцією рівень ВО виявився у 1,4 рази вищим порівняно з нормою, а рівень БЗО знаходився в межах норми. Це, на нашу думку, вказувало на перевагу

катаболічних процесів в кістковій тканині, викликаних деструктивним впливом білякоренових кіст щелеп.

Відразу після операції у пацієнтів 1 групи екскреція ВО підвищувалась у 1,7 рази порівняно з нормою і у 2,2 рази порівняно з вихідними даними, у пацієнтів 2, 3, 4 груп екскреція ВО – у 1,6 рази і у 2,4 рази відповідно, у пацієнтів 5, 6, 7 груп – у 2,1 рази і у 2,8 рази. Одночасно рівень БЗО у всіх групах хворих був в межах норми, але дещо нижчим у порівнянні з показником перед операцією. Це свідчило про посилення катаболізму колагену на час першої стадії репаративного остеогенезу – фази резорбції кісткової тканини. Починаючи з 3 доби після цистектомії тільки у пацієнтів 5, 6, 7 груп спостерігалось різке зниження рівня ВО в сечі, який на 7-у добу зрівнявся з вихідними, а на 21 – наблизився до норми. У ці ж терміни підвищились показники вмісту БЗО. Вказаний феномен, на нашу думку, є свідченням того, що в процесі репаративної регенерації під впливом підсадженого матеріалу який складався з аутологічного кісткового мозку і з штучного замітника кістки скорочувалась фаза резорбції і швидше (на 3 добу після операції) наступала фаза регенерації.

У подальшому і аж до кінця спостереження за хворими 5, 6, 7 груп показники екскреції ВО і БЗО знаходились у межах норми, що, на нашу думку, вказувало на нормалізацію метаболізму кісткової тканини – урівноваження процесів катаболізму і біосинтезу колагену.

З метою оцінки впливу біопластичної суміші на організм хворих, яким вивнювали кісткові порожнини щелеп після операції цистектомії, ми вивчали активність АсАТ і АлАТ у сироватці крові. Аналіз результатів біохімічних досліджень показав, що активність амінотрансфераз як перед операцією, так і після операції протягом усього періоду спостереження у всіх хворих суттєво не змінювалась і їх показники знаходились у межах норми. Це дозволяє стверджувати, що застосування остеопластичного матеріалу на основі аутологічного кісткового мозку і штучного замітника кістки впливало на ферментативну активність амінотрансфераз сироватки крові і відповідно суміш аутологічного кісткового мозку

збагаченого макро і мікроелементами не мала шкідливого впливу на організм пацієнтів. Все це в кінцевому результаті зумовлює позитивний клінічний ефект остеопластичних операцій з застосуванням аутологічного кісткового мозку збагаченого макро і мікроелементами.

Висновки. Поєднане застосування аутологічного кісткового мозку збагаченого макро і мікроелементами, а саме: Біоактивним склом, Стимул-Оссом, Колапаном-А для заміщення післяопераційних кісткових порожнин щелеп попереджує розвиток ускладнень запального і атрофічного характеру, зменшує тривалість лікування, покращує репаративну регенерацію кісткової тканини, в результаті чого досягається підвищення ефективності лікування хворих після видалення радикальних кіст.

1. Розроблено нову методику підвищення остеогенного потенціалу штучних заміників кістки при заповненні післяопераційних кісткових порожнин, шляхом поєднання штучних заміників кістки з макро- і мікроелементами аутологічного кісткового мозку.

2. За допомогою клінічних, рентгенологічних досліджень, вивчено процеси репаративної регенерації і строки утворення нової кісткової тканини. Встановлено що використання новоствореного комбінованого трансплантату на основ поєднання аутологічного кісткового мозку збагаченого макро і мікроелементами викликало виражену регенерацію кісткової тканини, яка через 6 місяців не відрізнялась від суміжних ділянок.

3. Клінічні та біохімічні дослідження не виявили місцевого чи загального негативного впливу пересаджуваних комбінованих остеопластичних матеріалів на організм пацієнтів (показники АлАТ не перевищували $0,47 \pm 0,07$ ммоль/л, год, показники АсАТ не перевищували $0,32 \pm 0,08$ ммоль/л, год в усіх групах пацієнтів).

Перспективи подальших досліджень.

Перспективним є виокремлення аутологічних стовбурових клітин у лікуванні хворих на генералізований пародонти і геміатрофію щелеп та інших стоматологічних захворювань.

Література

1. Височанська Т. П. Особливості макро- та мікроелементного складу біологічних субстратів у хворих на хронічні рецидивуючі дерматози (псоріаз, екзема) // Т. П. Височанська, О. І. Денисенко / Укр. журн. дерматол., венерол., косметол. – 2008. – №3. – С. 9-13.
2. Грудянов А. И. Клиническая оценка остеопластических препаратов в хирургической пародонтологии / А. И. Грудянов, А. И. Ерохин, С. П. Новоселов // Наука-практика: матер. научн. сесии ЦНИС посвящ. 35-летию института. – М., 1998. – С. 118-221.
3. Куцевляк В. І. Віддалені результати застосування аутологічних стовбурових клітин в імплантології і пародонтології / В. І. Куцевляк, В. Ф. Куцевляк // Імплантологія, пародонтологія, остеологія. – 2009. – №3. – С. 54-56.
4. Мухин Н. А. Клиническое значение микроэлементов / Н. А. Мухин, Л. В. Козловская // Микроэлементы в медицине. – 2005. -Т. 6, № 1. – С. 42-46.
5. Ожоган З. Р. Оптимізація регенерації кісткової тканини у пацієнтів після цистектомії / З. Р. Ожоган, Я. В. Пюрик // Галицький лікарський вісник – 2010. – С. 110-113.
6. Пюрик Я. В. Використання біоактивного скла при заміщенні післяопераційних кісткових дефектів / Я. В. Пюрик, М. І. Голко // Східноєвропейська конференція з проблем стоматологічної імплантації – Львів, 2007 – С. 179-180.
7. Пюрик Я. В. Остеогенна активність штучних заміників кістки в поєднанні з аутологічним кістковим мозком при лікуванні одонтогенних кіст / Я. В. Пюрик // Матеріали 25 всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю ЛІКИ-ЛЮДИНИ. – Х., 2011. – С. 354-359.

УДК 616. 31-08+616. 716+616. 717+616. 71-081. 46

ПОЄДНАНЕ ЗАСТОСУВАННЯ АУТОЛОГІЧНОГО КІСТКОВОГО МОЗКУ І ШТУЧНИХ ЗАМІННИКІВ КІСТКИ ДЛЯ ЗАМІЩЕННЯ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНИХ КІСТКОВИХ ДЕФЕКТІВ

Пюрик В. П., Проць Г. Б., Огієнко С. А., Пюрик Я. В., Махлинець Н. П.

Резюме. Робота присвячена розробці і застосуванню нових остеопластичних матеріалів на основі аутологічного кісткового мозку збагаченого макро і мікроелементами для заповнення післяопераційних кісткових дефектів щелеп. На підставі клініко-рентгенологічних, антропометричних, ехоостеометричних досліджень доведено, що використання загальноприйнятих методик лікування радикальних кіст щелеп супроводжується частими ускладненнями, а утворення кісткового регенерату є довготривалим. Клінічні та біохімічні дослідження не виявили місцевого чи загального впливу новостворених комбінованих матеріалів на організм пацієнтів.

Розроблено, обґрунтовано та апробовано нові методи заповнення післяопераційних кісткових порожнин шляхом поєднання штучних заміників кістки з аутологічним кістковим мозком, які дозволили попередити розвиток ускладнень запального і атрофічного характеру.

Ключові слова: порожнинні дефекти щелеп, штучні замітники кістки, аутотрансплантат кісткового мозку.

УДК 616. 31-08+616. 716+616. 717+616. 71-081. 46

СОВМЕСТНОЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ АУТОЛОГИЧЕСКОГО КОСТНОГО МОЗГА И ИСКУССТВЕННЫХ ЗАМЕНИТЕЛЕЙ КОСТИ ДЛЯ ЗАМЕЩЕНИЯ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ КОСТНЫХ ДЕФЕКТОВ

В. П. Пюрик, Г. Б. Проць, С. А. Огиенко, Я. В. Пюрик, Н. П. Махлинець

Резюме. Работа посвящена разработке и применению новых остеопластических материалов на основе аутологичного костного мозга обогащенного макро и микроэлементами для заполнения послеоперационных костных дефектов челюстей. На основании клинко-рентгенологических, антропометрических, ехоостеометрических исследований доказано, что использование общепринятых методик лечения радикальных кист челюстей сопровождается частыми осложнениями, а образование костного регенерата является долговременным. Клинические и биохимические исследования не выявили местного или общего воздействия вновь комбинированных материалов на организм пациентов.

Разработана, обоснована и апробирована новые методы заполнения послеоперационных костных полостей путем сочетания искусственных заменителей кости с аутологичной костным мозгом, которые позволили предупредить развитие осложнений воспалительного и атрофического характера.

Ключевые слова: полостные дефекты челюстей, искусственные заменители кости, аутотрансплантат костного мозга.

UDC 616. 31-08+616. 716+616. 717+616. 71-081. 46

Using Macro- and Microelement Content of the Autologic Bone Marrow and Artificial Bone Substitutes in the Treatment of Patients with Postoperative Bone Defects of the Jaws

Piuryk V., Prots H., Ohienko S., Piuryk Y., Mahlanetc N.

Abstract. The research is dedicated to the development of new operations – medical methods of postoperative filling bone defects that consist in developing and applying new materials based on osteoplastic autologous bone marrow of a human and synthetic bone substitutes. Numerous researches proved that the vital elements necessary to ensure the normal functioning of systems and organs are iron, calcium, zinc and manganese. Therefore, iron – is trace mineral that is part of the more than 70 enzyme systems involved in the transport of oxygen (myoglobin) and electrons (cytochromes) is a catalyst of lipid peroxidation, affects the immune system, the development of body cells and so on. Calcium – is macronutrients, which is part of the bone and cartilage tissue provides important cell functions (enzymatic, energy, secretory, phagocytic) affects the metabolism. Zinc and manganese – are micronutrients involved in the activation of enzyme systems and ensure the normal reproduction and development of cells.

Basing on the clinical, radiographic, anthropometric, ehoosteometric researches is was proved that following the traditional methods of treating radicular cysts of the jaws formed bony cavity the healing which is accompanied, especially in medium and large size cavities, frequent complications, and formation of bone regenerate is long-lasting. The clinical and biochemical studies have found no local or general impact of newly created composite materials on the the patient.

Depending on the nature of the material undergoing replacement postoperative bone cavity, patients were divided into 7 groups: Group 1 – 20 patients whose bone replacement was performed oral blood clot, Group 2 – 20 patients – according Bioactive glass, group 3 – 20 patients – Stimulus-Oss and 4 group – 20 patients – Kolapan, 5, 6, 7 groups of 20 patients each, postoperative bone defects based on them replaced with autologous bone marrow (CM) and one of the synthetic drugs (Bioactive glass, Stimulus-Oss, Kolapan).

For the reliability study selected patients aged 18-60 years without expressed comorbidities, including connective tissue diseases that could influence the reparative processes in bone.

Bone marrow obtained by abstraction iliac bone, in the amount of 5-7 ml, which was sufficient to create a combined graft using the stabilizer "Glyugitsyr".

Results.

All 7th postoperative groups of patients ran with minor complications. Thus, in 4 patients of group 1 (20%) and 5-patients 2, 3, 4 groups (25%) in 1 patient at 5, 6, 7 groups (5%) were recorded signs of suppuration of the wound, accompanied by fever and discharge pus. Subsequently, these patients were wound under aseptic bandage. The smallest percent of inflammatory complications in patients with Group III, in our view may explain anti-inflammatory effect created composite material.

Such clinical signs as spontaneous pain in the damage, pain on palpation, swelling, redness of the oral mucosa disappeared in patients of group 1 through $6,8 \pm 1,2$ days in patients 2, 3, 4, groups listed symptoms lasted $6,08 \pm 0,4$ days in patients 4, 5, 6 groups – $4,9 \pm 0,7$ days ($p < 0,05$). In 4 (20%) patients in Group I and in 3 patients (15%) of the second group differences were observed in part the wound edges without suppuration.

At control examination at 1 month after surgery in all groups of patients were observed inconspicuous scars on-site intervention, the mucous membrane was pale pink, smooth and shiny. After 4 weeks, the patient was marked had surgery fortifications teeth that had I-II degree of mobility. Number of teeth on the degree of mobility and decreased in patients of group 1 with $35 \pm 6\%$ and $15 \pm 4\%$ of patients 2, 3, 4 groups with $32 \pm 2\%$ to $14 \pm 2\%$ ($P > 0,05$), 4, 5, 6 – 34 ± 3 to $8 \pm 2\%$ ($p < 0,05$). In all groups of patients after 6 months of follow all the teeth are stable.

In the dynamic X-ray alveolar processes of patients after cystectomy with osteoplasty mixture of autologous bone marrow and synthetic bone substitutes after 1 month appears quite clear signs of active bone forming processes in place bone defects. They were shown the emergence blur and loss of definition television of contours bone cavity, change contrast of TKF and HA particles as a result of biodegradation and occurrence in multiple locations delicate mesh of bony trabeculae of the newly formed bone. With increasing time of observation of bone structure changed and differentiated into mature trabecular patterned with distinctive and differed from neighboring areas of bone. Atrophy and deformation of the crest of the alveolar process of the jaws in place of surgery was not determined radiographically.

There have been developed, proved and approbated the new methods for filling bone cavities by combining artificial substitutes and autologous bone marrow that would allow effective prevention of the development of complications of inflammatory and atrophic character.

Key words: cavity defects of the jaws,, artificial substitutes for bone, bone marrow.

Рецензент – проф. Рибалов О. В.

Стаття надійшла 11. 02. 2014 р.