



Новый материал костного трансплантата из дентина свиньи обеспечивает высокую стабильность лунки для имплантации после удаления зуба: рандомизированное контролируемое клиническое исследование

Lari Sapoznikov¹ · Doron Haim² · Barbara Zavan³ · Gérard Scortecchi⁴ · Martin F. Humphrey⁵

Получена: 13 сентября 2022 г. / Принята: 1 февраля 2023 г. / Опубликовано онлайн: 24 февраля 2023 г.
© Автор(ы), 2023 г.

Аннотация

Цели Оценка клинических характеристик материала костного трансплантата из дентина свиньи для регенерации костной ткани после удаления зуба с установкой имплантата через 4 месяца по сравнению с коммерчески доступным трансплантатом из кости свиньи.

Материал и методы Это исследование представляло собой рандомизированное двойное слепое клиническое исследование в параллельных группах для оценки клинической безопасности, переносимости и эффективности трансплантата Ivory Dentin Graft™ по сравнению с коммерческим материалом из костной ткани для сохранения альвеолярного гребня после удаления зуба (зарегистрировано на веб-сайте ClinicalTrials.gov, 12 мая 2017 г., идентификатор NCT03150472). В лунки после экстракции помещали испытуемый материал или материал сравнения, а через 4 месяца – титановый имплантат, устанавливаемый после взятия биопсии из места имплантации. Первичными конечными точками были объем новой кости и интеграция костного трансплантата через 4 месяца.

Результаты дентинный остеопластический материал статистически значимо превосходил материал на основе кости по следующим параметрам: больший объем новообразованной кости: (60,75% и 42,81%, $p = 0,0084$, $H = 20$ и 16), лучшие показатели интеграции костного трансплантата (хорошая интеграция в 85% и 40% случаев, $p = 0,0066$) и более высокая средняя рентгеновская плотность кости в зоне пластики: (981,5 HU и 727,7HU, $p = 0,0011$). Средняя величина крутящего момента при установке имплантата была одинаковой для дентинных и костных материалов (34,75 Н·см и 34,06 Н·см). Установка титанового имплантата прошла успешно у 95% пациентов с дентинным трансплантатом по сравнению с 81,25% пациентов с костным трансплантатом. Клиническая безопасность и переносимость обоих материалов (оцениваемые по частоте нежелательных явлений и местных реакций) были сопоставимы. Оценка врачами легкости проведения пластики и установки имплантата (по 10-балльной шкале) статистически значимо не различалась (8,78 и 8,27, $p = 0,2355$; 8,05 и 8,75, $p = 0,1118$ соответственно).

Выводы Клиническая безопасность и переносимость остеопластического материала на основе свиного дентина, и его эффективность при установке имплантата через 4 месяца после удаления зуба были по меньшей мере сопоставимы с коммерческим костным материалом.

Клиническая значимость Доступность остеопластического материала из свиного дентина позволяет более широко использовать материал на основе дентина, который до сих пор был доступен только в виде аутологичного дентина из собственных зубов пациента.

Ключевые слова Заменители костной ткани · Атрофия альвеолярного отростка · Дентин · Зубные имплантаты · Клиническое исследование

Первыми авторами следует считать совместно Lari Sapoznikov и Doron Haim.

✉ Martin F. Humphrey consulting@mhumphrey.de

¹ Частная практика, Тель-Авив, Израиль

² Медицинский центр Шамир, 70300 Зерифин, Израиль

³ Кафедра трансляционной медицины, Университет Феррары, 44121 Феррара, Италия

⁴ Программа базальной имплантологии, отделение челюстно-лицевой хирургии, Медицинский факультет, Университет Лазурного берега, 06000 Ницца, Франция

⁵ Частный консультант, Кеферштрассе 33, 80802 Мюнхен, Германия

Введение

Использование остеointегрированных зубных имплантатов стало стандартом для протезирования пациентов с полной или частичной адентией, обеспечивая отличные долгосрочные функциональные и эстетические результаты [1–5]. При необходимости для

оптимизации восстановления дефектов костной ткани и адекватной поддержки имплантатов был разработан широкий спектр остеопластических материалов, которые доступны на рынке [6]. Золотым стандартом является аутологичная кость, поскольку она содержит собственные клетки пациента, факторы роста и биомолекулы, необходимые для остеогенеза, и обладает самой высокой степенью биологической безопасности, биосовместимости и подходящими механическими свойствами [6–8]. Однако на практике для забора аутологичной костной ткани обычно требуется проведение второй операции, что часто неприемлемо в контексте стоматологических процедур. Кость также должна быть соответствующим образом подготовлена, что увеличивает сложность процедуры, а резорбция материала часто варьируется, вследствие чего не всегда выполняются требования для оптимального восстановления. В качестве практических альтернатив аутологичной кости был разработан ряд материалов, включая аллогенную кость, ксеногенную кость, синтетическую биокерамику и синтетические полимеры или композитные биоматериалы. Ни один из этих материалов не отвечает всем желаемым требованиям,

но у каждого из них есть свои сильные и слабые стороны [8]. В последнее время наблюдается значительный интерес к использованию материала, полученного из зубного дентина. Это обусловлено как уникальными свойствами дентина, так и клиническими данными, полученными при использовании аутологичного дентина из собственных зубов пациента, согласно которым он является эффективным материалом для костной пластики [9–17]. Дентин тверже кости и имеет равномерную пористую структуру из-за канальцев, а также способен образовывать тесный контакт с костью хозяина в процессе анкилоза, что приводит к образованию структурно стабильных контактов, которые очень медленно резорбируются путем внешней заместительной резорбции, при которой резорбируемый дентин заменяется костью в процессе естественного обновления без воспаления [18–20]. Клинический опыт применения аутологичного дентина показал, что это эффективный материал для костной пластики в стоматологии, однако во многих случаях его оказывается недостаточно. Поэтому авторы разработали материал на основе дентина из свиных зубов с сохраненной органной матрицей, при этом для обеспечения безопасности и биосовместимости они используют строгий контроль качества. Проблема определения сравнительной эффективности остеопластических материалов обычно заключается в отсутствии сравнительных рандомизированных контролируемых клинических исследований, которые бы обосновывали их применение и помогали врачу выбрать подходящий продукт [21]. Поэтому было проведено клиническое исследование, чтобы сравнить этот новый материал, полученный из свиного дентина, с клинически проверенным материалом, полученным из свиной кости.

В данной публикации описываются результаты перспективного, рандомизированного, частично слепого сравнительного исследования нового остеопластического материала Ivory Dentin Graft™ (далее — «Дентин») с точки зрения основных результатов количества новой костной ткани (процент площади незрелой костной ткани) и степени прямого контакта между трансплантатом и костью (качественная гистологическая оценка) в месте трансплантации через 4 месяца после вмешательства. В качестве вторичных конечных точек оценивали ряд других клинически значимых результатов. Ivory Dentin Graft™ — это новый ксеногенный, остеокондуктивный, остеоиндуктивный и медленно биорезорбируемый материал для костной пластики, предназначенный для устранения или augmentation дефектов костной ткани при стоматологических процедурах (таблица 1). Материал получают из зубов свиней, выращенных в условиях ветеринарного контроля, с применением строго контролируемого производственного процесса, исключающего возможность наличия инфекционных агентов. Он представляет собой стерильные пористые частицы или гранулы гидроксиапатита, сохраняющие природную структуру свиного дентина, включая регулярно расположенные дентинные каналы, а также естественную белковую матрицу, преимущественно состоящую из коллагена и потенциально содержащую факторы роста, важные для процессов регенерации [17, 22, 23]. Как в стандартных, так и в клинически значимых моделях костной пластики на животных было подтверждена эффективность и биосовместимость

материала Ivory Dentin Graft™; он изготавливается с использованием контролируемого процесса, обеспечивающего надлежащее качество и безопасность для применения у человека (таблица 1, неопубликованные данные). Ivory Dentin Graft™ сравнивали с Gen-Os® (упоминается в тексте как кость), поскольку Gen-Os® — это остеопластический материал, который присутствует на европейском рынке уже много лет, для него имеется большое количество публикаций, описывающих его клиническую эффективность и безопасность при различных показаниях, и он также является материалом свиного происхождения с некоторым количеством сохраненного коллагена, но полученным из кости. Остеопластические материалы исследовали у пациентов, которым перед установкой имплантата после удаления моляров или премоляров требовалась augmentation.

Целью исследования было продемонстрировать не меньшую эффективность Ivory Dentin Graft™ по сравнению с материалом сравнения с точки зрения объема образования новой костной ткани и интеграции остеопластического материала с костью хозяина в биопсийном образце, взятом непосредственно перед установкой имплантата через 4 месяца. Предполагается проследить успех имплантации в долгосрочной перспективе, но в данной публикации основное внимание уделяется событиям, предшествовавшим установке имплантата, поскольку они включают в себя наиболее важные события для оценки свойств остеопластического материала.

Материалы и методы

Дизайн исследования и терапия

Исследование представляет собой рандомизированное, проводимое в параллельных группах, частично слепое клиническое исследование для оценки безопасности и эффективности остеопластического материала Ivory Dentin Graft™ («Дентин», 1,0 г во флаконах или шприцах) по сравнению с активным продуктом сравнения OsteoBiol Gen-Os® («Кость», флаконы 1,0 г) у взрослых пациентов, которым требуется сохранение альвеолярного гребня после удаления нижних премоляров или моляров. Поскольку данное исследование проводили для получения регистрационного удостоверения, которое требует демонстрации не меньшей эффективности по сравнению с существующими методами лечения, что обеспечивает более высокий барьер, чем сравнение с отрицательной контрольной группой, в нем применяли коммерчески доступный активный материал сравнения. Дополнительная группа отрицательного контроля была рассмотрена вне рамок исследования, что было связано с этическими соображениями и проблемами с обеспечением сопоставимой группы пациентов. Исследование спонсировалось компанией Ivory Graft Ltd., Тель-Авив, Израиль, и проводилось в одном клиническом центре — медицинском центре «Ассаф Арофе» в Ришон ле-Ционе, Израиль, под руководством главного исследователя доктора Дорона Хаима. Исследование соответствует рекомендациям CONSORT и Кокрейновскому руководству.

Таблица 1 Свойства и характеристики материала Ivory Dentin Graft™

Параметры	Свойство/спецификация
-----------	-----------------------

Сырье	Источник Состав	Свиные зубы Гранулы гидроксиапатита, сохраняющие естественную форму свиного дентина, а также естественная белковая матрица, состоящая в основном из свиного коллагена.
Свойства материала	Физическая форма	Диаметр 80% канальцев – 0,7–1,5 мкм 20% крупнопористых канальцев диаметром 2–15 мкм
	Размер частиц	300–900 мкм
	Твердость по Виккерсу	73 HVO.3 ± 14 HVO.3
	Ca:PO ₄	1,59–1,67
	Микроструктура	При помощи сканирующей электронной микроскопии установлена пористая структура, соответствующая исходному дентину.
Свойства имплантата	Содержание органических веществ	89% коллагена I типа, 1% протеогликанов, 10% других компонентов (фосфо-, GLA-белки, гликопротеин, остеоонектин, остеоопонтин, сиалопротеин дентина), частичная денатурация
	Резорбция	Ожидается, что материал на основе дентина будет медленно резорбироваться (5–7 лет).
	Рост костной ткани	В сравнительном исследовании на свиньях <i>in vivo</i> (клинически релевантная модель), включающем трансплантацию в лунки удаленных зубов и поднадкостничные карманы, эффективность изучаемого материала и OsteoBiol Gen-Os® была аналогична. Через 10 недель участки трансплантации были плотными, стабильными, без признаков подвижных частиц. При рентгенологическом исследовании в местах трансплантации наблюдалась однородная рентгеноконтрастность. Гистологический анализ подтвердил рост новой костной ткани в непосредственной близости к частицам дентина.
	Биосовместимость	В свиной модели постэкстракционной лунки и поднадкостничного кармана наблюдалась плотная интеграция новой костной ткани с частицами дентина с наличием лишь умеренного воспаления, что соответствовало процессам заживления. Резорбция материала проходила медленнее, чем у Gen-Os® В комбинированном исследовании имплантации и системной токсичности при дефекте мыщелка бедренной кости кролика по сравнению с коммерческим материалом Gen-Os® как на 4-й, так и на 12-й неделе после имплантации не было обнаружено признаков неблагоприятных местных реакций, реакций дренирующих лимфатических узлов и признаков системной токсичности. В стандартной модели на мышинных фибробластах L929 не было выявлено никаких признаков цитотоксичности экстрактов <i>in vitro</i> (инкубация в среде в течение 72 часов при 37 °C) при оценке морфологии клеток и результатов теста МТТ в качестве конечных точек. Все материалы имеют естественное биологическое происхождение, не подвергались существенным модификациям и, следовательно, их резорбция / деградация должна происходить аналогично компонентам тканей организма без риска токсичности, включая генотоксичность или репродуктивную токсичность. Таким образом, материал считается биосовместимым.
Использование		Одноразовое использование, повторная стерилизация запрещена
Период использования		Постоянный контакт (имплантация)
Срок годности		5 лет с даты стерилизации
Условия хранения		Хранить в сухом месте при температуре +5...+30°C, защищать от прямого солнечного света и нагрева.
Стерильность		Гамма-облучение, бионагрузка: макс. 220 колониеобразующих единиц/изделие, макс. 20 единиц эндотоксина/изделие

Протокол соответствовал Хельсинкской декларации с поправками, принятыми в Форталезе, ICH E6 (R2) и ISO 14155:2011 и был одобрен Экспертным советом организации по клиническим исследованиям в Медицинском центре Асаф Арофе (номер разрешения 0102–17-ASF) и Министерством здравоохранения Израиля (номер разрешения 20173907). От всех участников после подробного объяснения протокола, а также пользы и рисков участия было получено письменное информированное согласие. Исследование было зарегистрировано на ClinicalTrials.gov 12 мая 2017 года (идентификатор NCT03150472) до включения первого участника.

Данное исследование было частично двойным слепым. Только сотрудник центра, проводивший процедуру трансплантации, координатор исследования и CRO исследования были осведомлены о типе используемого остеопластического материала.

Специалисты по оценке результатов исследования находились за пределами исследовательского центра, были независимы от прочих сотрудников центра и не обладали информацией о распределении участников.

Процедуры трансплантации проводились после удаления премоляров или моляров нижней челюсти. Лунки должны были иметь 4 стенки с высотой альвеолярного гребня не менее 10 мм от десневого края до канала нижнечелюстного нерва и шириной не менее 5 мм от щечной до язычной кортикальной пластинки. После проверки соответствия критериям отбора пациентов, подходящих для участия в исследовании, планировалось рандомизировать в исследовательском центре в соотношении 1:1 в группы дентинного или костного трансплантата с использованием веб-программы электронного сбора данных (EDC) компании Castor и провести исходные обследования (рис. 1а).

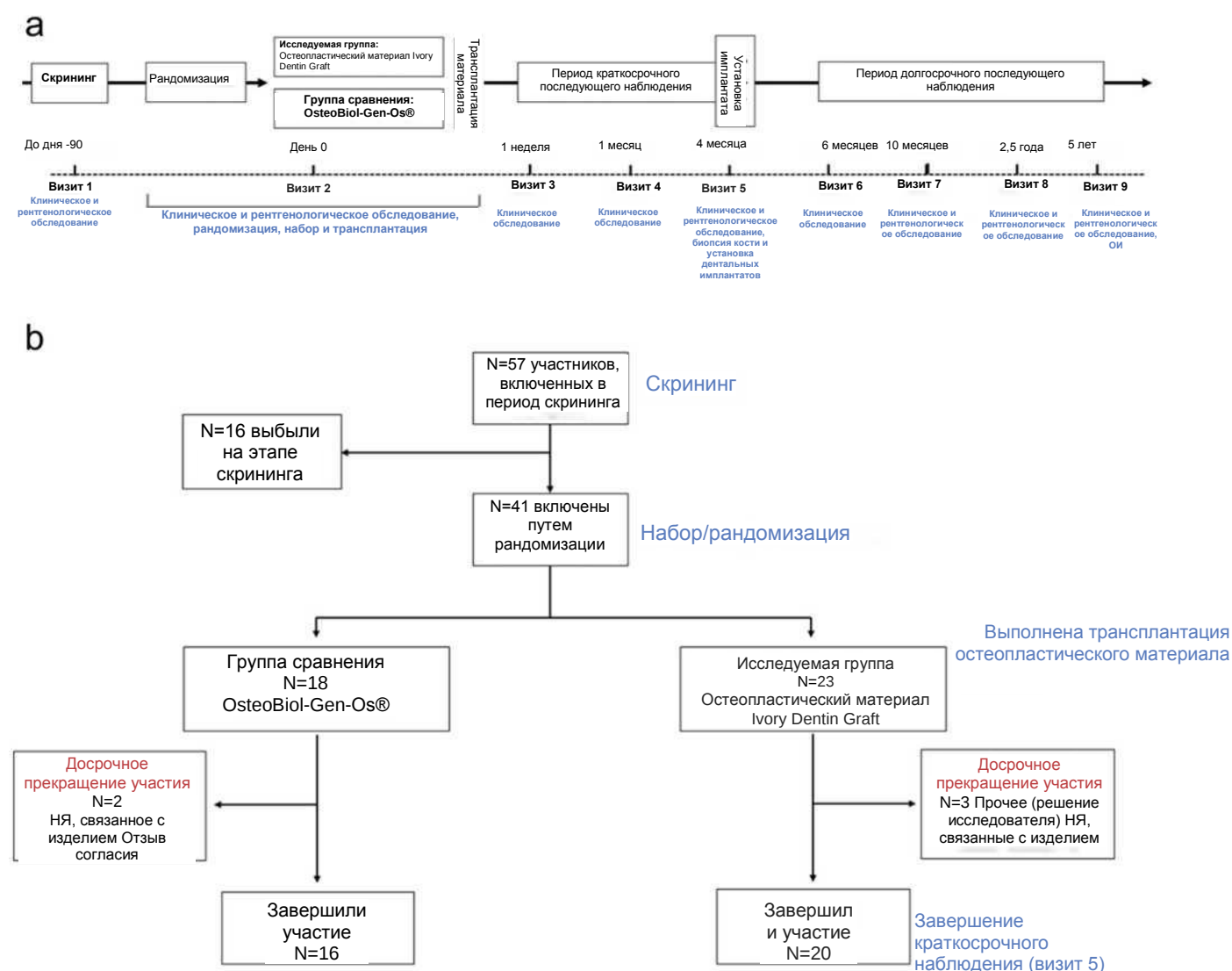


Рис. 1 а) Схема исследования и **б)** распределение участников. В данной публикации представлены результаты, полученные до момента установки имплантата через 4 месяца (визит 5). Тридцать шесть участников завершили визит 5 этого исследования.

Из-за ошибки ввода в систему данных о выбывании на этапе скрининга распределение вначале отклонялось от соотношения 1:1, но это было исправлено поправкой к протоколу до соотношения 4:1, что привело к общему равному распределению участников по группам. Костный и дентинный остеопластический материалы кости были подготовлены в соответствии с информацией по применению для каждого участника. Смесь гранул наносили на подготовленную лунку и закрывали коллагеновой мембраной того же типа (Janson®) для фиксации материала. Плановые клинические обследования проводили через 1 неделю и 1 месяц после операции (рис. 1а).

Дентальный имплантат устанавливали в конце краткосрочного периода наблюдения — через 4 месяца после костной пластики (рис. 1а). При недостаточном объеме костной ткани выполнялась повторная трансплантация тем же остеопластическим материалом (костным или дентинным) с тем же графиком наблюдения. Период наблюдения продолжительностью 4 месяца был выбран, поскольку, согласно консенсусным обзорам, 3–4 месяца — это минимальный период заживления после процедур консервации альвеолярного

ребра, но в зависимости от факторов, связанных с материалом и особенностями пациента, может потребоваться до 6 месяцев. Дентинный материал обеспечивает раннюю стабилизацию благодаря сохраненному коллагену и ангилоподобному контакту с костью. Костный материал с сохраненным коллагеном также способствует быстрой интеграции. В ряде опубликованных исследований оценивалась гистология места трансплантации через 3–4 месяца после помещения остеопластического материала. Кроме того, участки трансплантации находились в нижней челюсти, что также способствовало более раннему восстановлению места трансплантации из-за более высокой доли компактной кости и более быстрой васкуляризации.

Популяция

Критерии отбора пациентов были стандартными для данного типа исследования (таблица 2). Критерии были выбраны для обеспечения клинической значимости и чувствительности измерений конечных точек, а также для исключения имеющихся состояний, которые являлись

противопоказанием для таких процедур.

Конечные точки исследования

Первичными конечными точками этого исследования были количество новой костной ткани (процент площади

незрелой костной ткани) и степень прямого контакта между трансплантатом и костью (качественная гистологическая оценка) в месте трансплантации через 4 месяца после вмешательства. Все конечные точки исследования обобщены в таблице 2.

Таблица 2 Методы клинического исследования. Критерии отбора пациентов и конечные точки исследования

Критерии включения	1. Пациенты мужского или женского пола в возрасте от 18 до 80 лет 2. Необходимость установки как минимум одного имплантата после удаления премоляра или моляра нижней челюсти 3. Альвеолярный гребень нижней челюсти (пустая лунка): - Высота: не менее 10 мм от края десны до канала нижнечелюстного нерва — по данным скрининговой КТ - Ширина: не менее 5 мм от щечной до язычной кортикальной пластинки — по данным скрининговой КТ 4. Возможность предоставления информированного согласия на участие в исследовании пациентом или законным опекуном 5. Готовность пройти 7 контрольных визитов: через 1 неделю, 1, 4, 6 и 10 месяцев, 2,5 года и 5 лет после имплантации остеопластического материала, а также внеплановые визиты в случае болезни.
Критерии исключения	1. Беременность (все женщины детородного возраста будут опрошены и проинформированы врачом относительно данного критерия) 2. Известная или предполагаемая гиперчувствительность к компонентам остеопластического материала (например, свиному коллагену) 3. Патологии или состояния, являющиеся противопоказанием к хирургическому вмешательству или сопровождающиеся активными острыми или хроническими инфекциями, за исключением периапикальной гранулемы (например, остеомиелит, синусит), неконтролируемый сахарный диабет 4. Иммунологические нарушения или аутоиммунные патологии, особенно у лиц пожилого возраста 5. Тяжелые заболевания костей эндокринной этиологии 6. Серьезные нарушения костного метаболизма 7. Продолжающееся лечение глюко- или минералокортикоидами или препаратами, влияющими на метаболизм кальция (например, кальцитонином, бисфосфонатами) 8. Лучевая терапия, химиотерапия или иммуносупрессивная терапия в течение последних 5 лет 9. Злокачественные новообразования 10. Тяжелые парафункциональные привычки (бруксизм и сжатие зубов) 11. Плохая гигиена полости рта или активный пародонтит 12. Злостный курильщик (> 10 сигарет в день)
Первичные конечные точки эффективности	1. Объем новой костной ткани (средняя площадь минерализованной и неминерализованной ткани) в биоптатах альвеолярной кости — «незрелая кость» (соотношение 0–100%) через 4 месяца после вмешательства 2. Интеграция остеопластического материала с костью по результатам биопсии альвеолярного отростка через 4 месяца после вмешательства: - 1 — Плохая интеграция: отсутствие видимых признаков взаимодействия между новой костью и остеопластическим материалом - 2 — Умеренная интеграция: минимальные и локальные участки взаимодействия новой кости и остеопластического материала - 3 — Хорошая интеграция: выраженное взаимодействие между новой костью и остеопластическим материалом
Вторичные конечные точки эффективности	1. Прочность альвеолярной кости (измерение крутящего момента) через 4 месяца после вмешательства 2. Рентгеновская плотность альвеолярной кости (по шкале Хаунсфилда), рассчитанная с помощью объемной КТ через 4 месяца после вмешательства 3. Успешность установки дентального имплантата в лунке после аугментации, определяемая как немедленная стабильность дентального имплантата через 4 месяца после вмешательства (визит 5) 4. Изменения высоты альвеолярной кости (уменьшение глубины лунки) по сравнению с исходным уровнем через 4 месяца, измеренные по мезиальной и дистальной поверхности корня [в миллиметрах] на рентгенограмме в задне-передней проекции (РА) или на КТ 5. Изменения ширины альвеолярной кости по сравнению с исходным уровнем (горизонтальный прирост/потеря объема) (в миллиметрах) через 4 месяца на рентгенограмме в задне-передней проекции (РА) или на КТ
Конечные точки безопасности	1. Количество участников с нежелательными явлениями, связанными с лечением, согласно оценке по Общим терминологическим критериям для нежелательных явлений (СТСАЕ), версии 4.0 до завершения исследования (краткосрочный и долгосрочный периоды наблюдения) 2. Количество участников, которым потребовалось внеплановое посещение больницы в связи с процедурой исследования до его завершения (краткосрочный и долгосрочный периоды наблюдения) 3. Безопасность и переносимость после вмешательства (инфекция в месте трансплантации, недостаточное заживление в месте трансплантации, чрезмерное кровотечение и расхождение краев раны) по данным как краткосрочного, так и долгосрочного наблюдения
Конечные точки удобства применения	1. Оценка врачом легкости установки остеопластического материала по 10-балльной шкале удовлетворенности 2. Оценка врачом легкости установки имплантата по 10-балльной шкале удовлетворенности

Основные конечные точки эффективности [24–26], а также показатели размеров альвеолярного гребня [24, 25, 27, 28] были валидированы в предыдущих исследованиях с использованием различных заменителей костной ткани (синтетических, аутогенных, аллогенных, ксеногенных). Основной первичной конечной точкой, которая использовалась для расчета статистической мощности, был процент площади новообразованной костной ткани («незрелая кость») в

срезах биоптатов, полученных трепаном диаметром 4–5 мм через центр места трансплантации во время установки зубного имплантата через 4 месяца ($\pm$ 21 день) после вмешательства. Этот показатель отражает степень врастания кости реципиента в зону трансплантата. Второй первичной конечной точкой была оценка степени прямого контакта между костью реципиента и трансплантатом в биоптате с использованием 3-балльной качественной шкалы (см.

Таблицу 2). Это показатель интеграции кости и трансплантата, который важен для стабильности участка трансплантации [29, 30]. Гистологические оценки проводились компанией L.E.M Laboratory Ltd., Нес-Циона, Израиль.

Качество участка трансплантации также оценивали по крутящему моменту при установке имплантата. Известно, что крутящий момент при установке дентального имплантата коррелирует с плотностью кости и является одним из ключевых факторов успешной имплантации в участке кости после аугментации [31, 32]. Плотность кости оценивали с помощью стоматологического программного обеспечения для 3D-визуализации на основе КЛКТ (OnDemand3D™), которое измеряло рентгеновскую плотность в стержне альвеолярной кости с использованием изображений КЛКТ, полученных до установки зубного имплантата. Этот метод является объективным и надежным способом радиологической оценки морфологии и качества остаточной кости [31, 33–37].

Еще одной конечной точкой эффективности был успех процедуры установки зубного имплантата. Установка имплантата считалась успешной, если не требовалось дополнительного добавления остеопластического материала в момент установки или отсрочки процедуры из-за необходимости повторной аугментации остеопластическим материалом.

Эффективность также оценивали по изменениям размеров альвеолярного гребня в области аугментации. Высоту альвеолярной кости у мезиальной и дистальной поверхностей корня и ширину альвеолярного гребня измеряли на рентгенограммах в задне-передних (ЗП) проекциях с использованием конусно-лучевой компьютерной томографии (КЛКТ) до трансплантации и непосредственно перед установкой имплантата через 4 месяца, что позволяло точно оценить изменения размеров альвеолярного гребня за короткий срок. КЛКТ считается наилучшим методом для оценки изменений альвеолярных гребней и их морфологии после удаления зуба и трансплантации, а также для планирования имплантации и выбора диаметра имплантата. КЛКТ считается более точной, чем компьютерная томография (КТ), и более безопасной, поскольку пациенты подвергаются воздействию более низких доз излучения.

Также оценивались простота проведения процедуры трансплантации и установки имплантата, оцениваемые врачом по 10-балльной шкале удовлетворенности (10 — наименьшая сложность, 0 — наибольшая).

Параметры безопасности включали систематический сбор данных о нежелательных явлениях (НЯ), внеплановых визитах и локальной переносимости (см. таблицу 2). Все НЯ кодировались с использованием Медицинского словаря терминологии регуляторной деятельности (MedDRA).

Обоснование размера выборки

Для расчёта размера выборки нулевая гипотеза предполагала, что Ivory Dentin Graft™ и Gen-Os® неэквивалентны (Gen-Os® превосходит Ivory Dentin Graft™), а альтернативная гипотеза заключалась в том, что Ivory Dentin Graft™ не уступает Gen-Os® по конечной точке — объёму новообразованной кости. Расчёт статистической мощности был основан на демонстрации не меньшей эффективности при допустимой разнице в площади незрелой кости между группами до 30% и стандартном отклонении 32%.

При размере выборки 15 пациентов в каждой группе, разница до 30% между средними значениями площади незрелой кости считалась эквивалентной при уровне значимости 5% и мощности 80%.

Учитывая предполагаемую частоту выбывания ~30%, требовалось включить 41 пациента с рандомизацией для трансплантации дентинного материала или материала сравнения, чтобы обеспечить конечную выборку из 30 завершивших исследование пациентов (по 15 в каждой группе).

Результаты

Первый участник был включен в исследование 12 декабря 2017 г., а последний участник завершил визит 5 14 января 2020 г. Из 57 пациентов, включенных в период скрининга, в общей сложности 41 пациент был рандомизирован в группы лечения (рис. 1b). Возрастные диапазоны в группах были схожи (дентин: 35–66 лет, медиана 53; кость: 23–74 года, медиана 54). В группе дентина было немного больше мужчин, чем женщин (65% и 35%), тогда как в группе кости было немного больше женщин (56% и 44%). Профиль исходных заболеваний был сопоставим в обеих группах; наиболее частыми были сосудистые (~20%), иммунные (~20%), метаболические (~20%) и психиатрические (~17%) расстройства. Всего 36 пациентов завершили исследование до этапа установки имплантата (20 в группе дентина и 16 — кости). В группе дентина три пациента прекратили участие (два случая несостоятельности аугментации, один — по решению исследователя из-за предполагаемого несоблюдения режима). Два субъекта из костной группы прекратили участие, один из-за несостоятельности аугментации, а другой из-за отзыва согласия.

Средняя доля новообразованной кости («незрелая кость») в биоптатах из альвеолярной кости была выше в группе дентина по сравнению с группой кости (60,75% и 42,81%; см. таблицу 3), и это различие было статистически значимым ($p = 0,0084$). Кроме того, в большинстве образцов из группы дентина (85%) наблюдалась хорошая интеграция кости и трансплантата, тогда как в группе кости — менее чем в половине (40%) случаев (таблица 3, рис. 2); это различие также было статистически значимым ($p = 0,0066$).

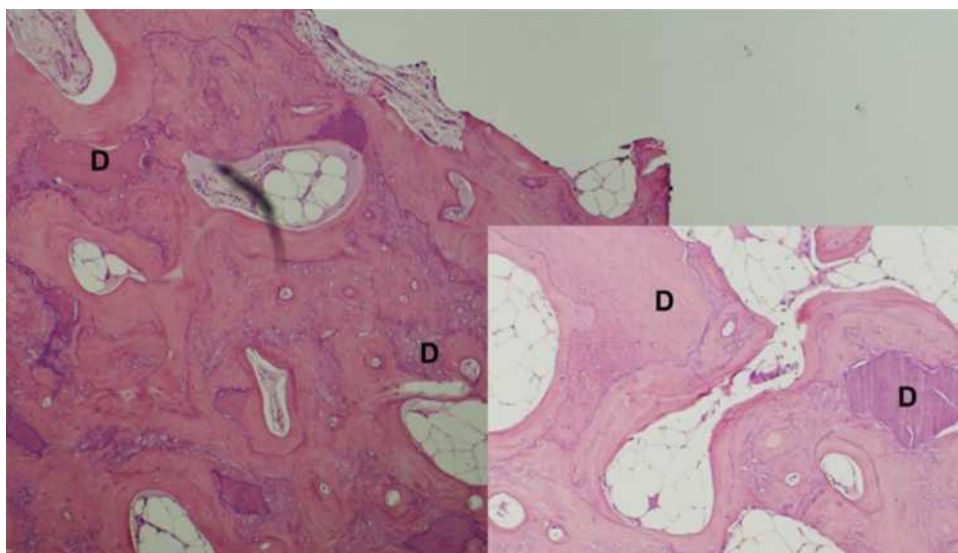
Таблица 3 Сравнительная эффективность

Конечная точка [единица измерения]	Ivory Dentin Graft™ (N = 20)	Gen-Os® (N = 16)
Образование новой кости [%; среднее значение (SD)]	60,750** (18,229)	42,812 (17,413)
Прочность альвеолярной кости [крутящий момент, Н·см, среднее значение (SD)]	34,750 (9,662)	34,062 (8,797)
Рентгеновская плотность альвеолярной кости [ед. Хаунсфилда (HU), среднее значение (SD)]	981,500** (233,968)	727,688 (193,464)

Изменение высоты альвеолярной кости [мм, среднее значение (SD)]	- 1,029 (2,213)	- 0,462 (1,897)
Изменение ширины альвеолярной кости [мм, среднее значение (SD)]	- 0,430 (1,235)	- 0,331 (1,411)
Интеграция кости и трансплантата	<i>N</i> = 20	<i>N</i> = 15
– Низкая	5% (1)	26,67% (4)
- Умеренная	10% (2)	33,33% (5)
- Высокая	85% (17)	40% (6)
Успешная установка имплантата	95% (19/20)	81,25% (13/16)

**Статистически значимые отличия от Gen-O при $p < 0,05$, критерий Манна-Уитни

Рисунок 2 Гистологическая структура участка дентинного трансплантата. Низкое увеличение с вставкой изображения с высоким увеличением. Частицы дентина тесно интегрированы с костью. На изображении с высоким увеличением виден прямой контакт, подобный анкилозу. D, дентин



Эти оценки проводились независимыми экспертами в слепом режиме. По данным гистологического исследования установлен тесный контакт частиц дентинного материала с большим количеством новой кости реципиента (рис. 2), в некоторых участках наблюдалось взаимное проникновение этих структур. Также подтверждено образование анкилоза (рис. 2).

Средняя рентгеновская плотность кости в месте трансплантации была статистически значимо выше ($p = 0,0011$) в группе дентина (981,5 HU) по сравнению с группой кости (727,7 HU) (таблица 3). Примеры рентгеновских снимков показаны на рисунке 3.

Средний крутящий момент при установке имплантата в месте трансплантации был аналогичным для дентина (34,75 Н·см) и кости (34,06 Н·см) (таблица 3).

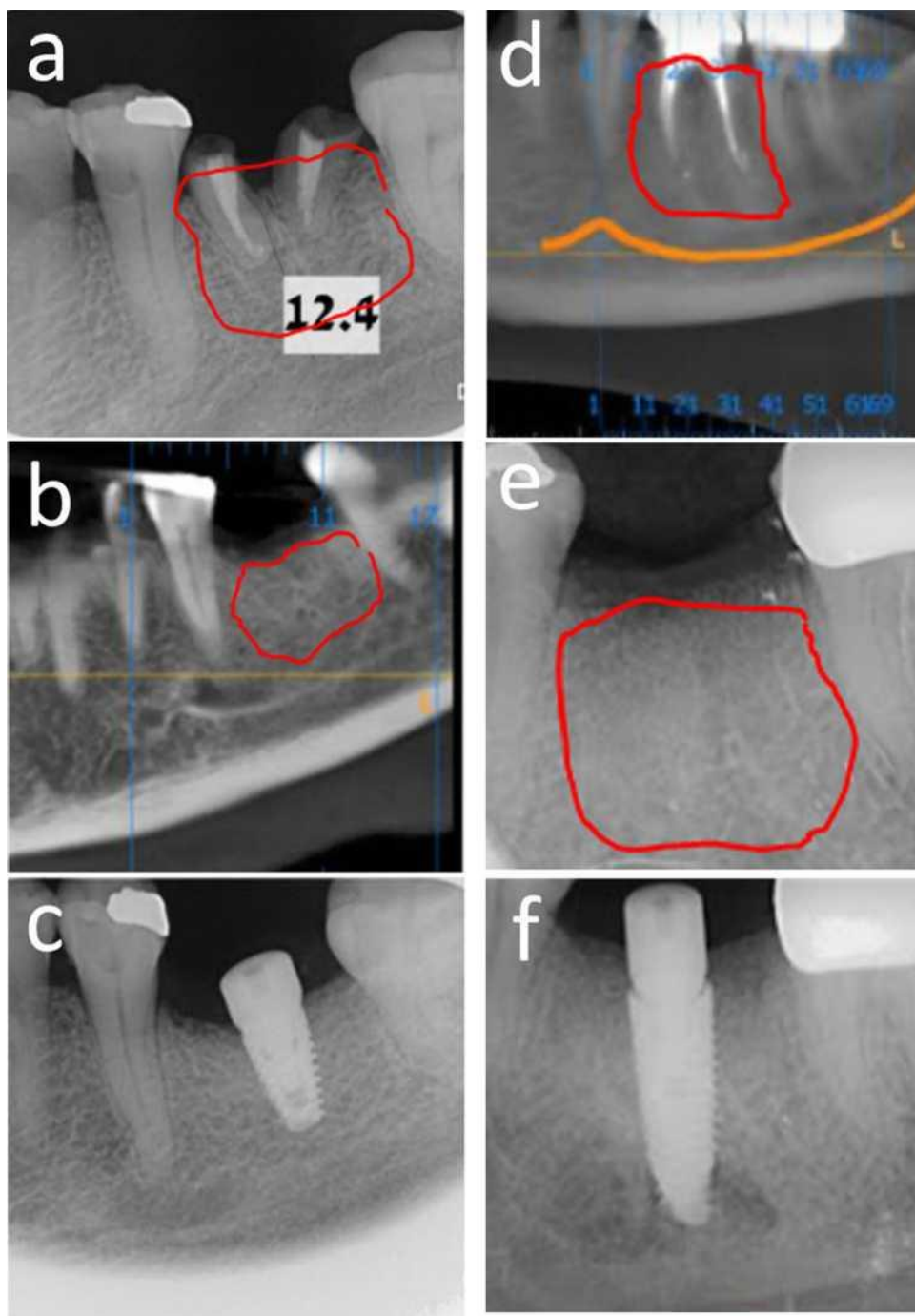
Установка стандартного титанового имплантата в зоне трансплантата из дентина была успешной у 95% пациентов, по сравнению с 81,25% в группе костного остеопластического материала. Отмечалась тенденция к большей частоте успешных случаев в группе дентина, однако эта разница не достигла статистической значимости, что было ожидаемо, поскольку мощность исследования не была рассчитана на выявление различий по данному параметру.

В течение периода последующего наблюдения серьезных нежелательных явлений (СНЯ) не зарегистрировано. Также не было зарегистрировано

тяжелых НЯ, тяжелых нежелательных реакций или подозреваемых непредвиденных серьезных нежелательных реакций (SUSAR). В общей сложности было зарегистрировано 28 нежелательных явлений у 16 пациентов с аналогичной частотой возникновения в обеих группах. Явления, связанные с трансплантацией, такие как несостоятельность аугментации и осложнения трансплантации, возникали с одинаковой частотой в обеих группах, классифицировались как легкие для дентина и умеренные для кости. Также не было отмечено различий в местных реакциях (боль, отёк, раздражение тканей, эритема), большинство которых были легкими и преходящими.

По результатам оценки врачом удобства использования дентинного остеопластического материала по сравнению с костным материалом, измеренная по 10-балльной шкале, с точки зрения либо простоты трансплантации ($8,78 \pm 0,79$ по сравнению с $8,27 \pm 1,44$, среднее и SD), либо простоты установки зубного имплантата ($8,05 \pm 1,43$ по сравнению с $8,75 \pm 1,12$, среднее и SD) не выявлено статистически значимых различий ($p = 0,2355$ и $0,1118$, соответственно, критерий Манна-Уитни). Это свидетельствует о том, что опыт врача при использовании Ivory Dentin Graft™ не уступает опыту при использовании аналогичного коммерческого продукта — Gen-Os®.

Рисунок 3 Примеры рентгенограмм участков трансплантации. **a** Gen-Os® до экстракции, **b** после трансплантации и **c** после установки имплантата. **d** Ivory Dentin Graft™ до экстракции, **e** после трансплантации и **f** после установки имплантата



Обсуждение

После удаления зуба кость альвеолярного гребня начинает резорбироваться, что приводит к уменьшению как высоты, так и ширины костных стенок, окружающих лунку, что может затруднить установку стабильного имплантата [38, 39]. Эти изменения наиболее активно происходят в течение первых трёх месяцев после удаления, но продолжаются и далее. С целью сохранения размеров альвеолярного гребня и создания стабильного костного ложа для установки имплантата применяются остеопластические материалы [7, 21, 38, 40].

Ivory Dentin Graft™ — это новый остеопластический материал, потенциально обладающий преимуществами по сравнению с существующими аналогами [41]. Это гранулированный материал с распределением частиц по

размерам (300–900 мкм), аналогичным таким продуктам, как Bio-Oss® или Gen-Os®. Однако его частицы изготавливаются не из кости, а из дентина свинных зубов. Дентин — сравнительно плотный материал, обеспечивающий хорошую структурную стабильность и подвергающийся более медленной резорбции, чем кость. Кроме того, дентин способен образовывать тесный контакт с вновь образующейся костью за счёт анкилоза, что позволяет быстро сформировать механически стабильный каркас с прорастающей костью, тем самым стабилизируя участок трансплантации и обеспечивая надёжное основание для установки имплантата [18, 19]. Физико-механические свойства дентина, такие как прочность на сжатие и растяжение и модуль упругости (модуль Юнга) [42–50], либо аналогичны кортикальной кости, либо даже превосходят ее (таблица 4), что способствует образованию стабильной опоры для

регенерирующей кости. Дентин отличается регулярной системой трубчатых пор диаметром 1–2 мкм — это оптимальный размер для взаимодействия с тканями реципиента, тогда как в кости поры чаще имеют размеры выше или ниже этого диапазона. Аутогенный дентин зубов успешно используется в качестве остеопластического материала при стоматологических вмешательствах [9–17, 51, 52], что подтверждает пригодность дентинных материалов для трансплантации, несмотря на ограниченность их объёма в клинических условиях. Ivory Dentin Graft™ обрабатывается при относительно низких температурах по сравнению с такими материалами, как Bio-Oss®, и, благодаря чему сохраняется белковый компонент дентина (около 34%), в основном представленный коллагеном, но также содержащий факторы роста [9, 17, 22, 23]. Это способствует прорастанию тканей реципиента. Исходя из комбинации быстрого тканевого ответа и формирования стабильного контакта между костью и материалом было выдвинуто предположение, что Ivory Dentin Graft™ позволяет создать стабильную основу для имплантации уже на раннем этапе после удаления зуба.

Одним из недостатков области остеопластических материалов в стоматологии является нехватка клинических исследований высокого качества, подтверждающих эффективность конкретных материалов [21, 38]. Настоящее клиническое исследование было проведено для оценки эффективности и безопасности Ivory Dentin Graft™ в сравнении с коммерчески доступным материалом, с соблюдением стандартов рандомизированного контролируемого исследования в соответствии с рекомендациями CONSORT.

Таблица 4 Физико-механические свойства дентина по сравнению с костью и другими структурами зуба

Анатомические структуры	Прочность на сжатие (МПа)	Прочность на растяжение (МПа)	Модуль упругости (модуль Юнга, ГПа)
Дентин	295	52 /103	18,6
Кортикальная кость	88–165	89–114	13,7
Губчатая кость	Н/П	Н/П	1,37
Кость (в целом)	167	123	Н/П
Эмаль	321/384	16,7	EX = 80 EY = EZ = 20
Пульпа	2,94	2,94	0,02

Продукт сравнения Gen-Os® (Tecnoss) был выбран, поскольку он представляет собой остеопластический материал, полученный из свиной кости с сохранённой органической матрицей, и его эффективность подтверждена рядом клинических исследований [38, 53], при этом он сопоставим с Bio-Oss®.

С учётом ожидаемой ранней стабильности трансплантата гистологическая оценка участка трансплантации и установка имплантата были проведены через 4 месяца после трансплантации — это относительно ранний срок. Статистическая мощность исследования была рассчитана для оценки не меньшей эффективности по сравнению с референтным материалом по таким параметрам, как площадь новообразованной кости (незрелой кости) и степень прямого контакта между костью и частицами трансплантата. Также были изучены дополнительные релевантные параметры. В исследование включались типичные для клинической практики пациенты; основные критерии исключения касались состояний, являющихся

противопоказанием к проведению костной аугментации. Процедура трансплантации была стандартизирована для всех пациентов и включала использование коллагеновой мембраны (Janson®) для фиксации материала и предотвращения прорастания мягких тканей. Исследование проводилось в полуслепем режиме: врач, выполняющий вмешательство, знал, какой материал используется, но клинические и гистологические оценки проводились вслепую.

Клиническое исследование, сравнивающее Ivory Dentin Graft™ и Osteobiol Gen-Os® (Tecnoss), достигло своей основной цели, продемонстрировав, что Ivory Dentin Graft™ не уступает референтному материалу по количеству и качеству новообразованной кости через 4 месяца после трансплантации. Фактически, средний процент новой костной ткани при использовании Ivory Dentin Graft™ составил 60,75%, что значительно превышало показатель сравниваемого материала (42,81%). Сравнение с другими исследованиями [24, 28, 38] показывает, что результаты для Gen-Os® соответствуют типичному диапазону для других материалов, наблюдаемому через 3–6 месяцев, и даже превосходят некоторые из них. Это позволяет предположить, что материал на основе дентина, сохраняющий белковый компонент, способствует лучшему росту новой кости по сравнению с синтетическими, ксеногенными и даже аутогенными костными материалами. Кроме того, качественная оценка степени контакта между трансплантатом и новой костью показала, что у 17 из 20 пациентов, получивших Ivory Dentin Graft™, наблюдалась хорошая интеграция с костью, тогда как в группе сравнения — лишь у 6 из 15. Эти гистологические данные подтверждают, что Ivory Dentin Graft™ позволяет сформировать стабильное ложе для имплантации уже через 4 месяца после трансплантации.

Участки исследуемого трансплантата имели значительно более высокую рентгеновскую плотность, чем у материала сравнения (981,5 HU по сравнению с 727,7 HU), что согласуется с превосходным ростом новой кости при применении Ivory Dentin Graft™. Однако эта разница не повлияла на среднюю силу крутящего момента при установке имплантата, которая была сопоставима между группами (34,75 Н·см и 34,06 Н·см). Более высокая рентгеновская плотность, вероятно, отражает более высокую плотность остеопластического материала, полученного из дентина. Известно, что в этом промежуточном диапазоне плотностей и моментов корреляция между ними статистически недостоверна [54], поэтому отсутствие различий не является неожиданным. Показатели выше 30 Н·см соответствуют стабильной установке имплантатов с благоприятным прогнозом, так что оба материала находятся в пределах приемлемых значений [55]. Тем не менее, более высокий процент новой костной ткани в участках, где применялся Ivory Dentin Graft™, может способствовать более быстрой интеграции имплантата.

Достаточная ширина и высота гребня считаются одним из ключевых требований для обеспечения долговечности и функциональности протезов, опирающихся на имплантаты [56]. Поскольку процесс резорбции кости начинается сразу после удаления зуба, приводя к среднему уменьшению горизонтальных и вертикальных размеров альвеолярного гребня на 40–60% в течение первых двух лет [57], крайне важно сохранить объём альвеолярной кости для успешной установки имплантата. Анализ изменений по сравнению с исходным уровнем через 4 месяца после

трансплантации показал, что между исследуемым и контрольным материалом нет статистически значимых различий в степени вертикальной и горизонтальной резорбции кости (изменение высоты: $p = 0,5881$; изменение ширины: $p = 0,61$).

Эти данные согласуются с результатами других клинических исследований, в которых оценивались изменения размеров альвеолярного гребня через 4 месяца после аугментации. Средняя вертикальная потеря через 4 месяца после удаления зуба и трансплантации с использованием свиных (Gen-Os® и депротеинизированной неорганической свиной кости — DPBM) и бычьих ксенотрансплантатов (Bio-Oss® и депротеинизированной неорганической бычьей кости — DBBM) варьировала от 0,5 до 1,45 мм [53, 54], а горизонтальная потеря через 4–8 месяцев после трансплантации DBBM или кортикально-губчатым свиным трансплантатом (Gen-Os®) составляла от 1,07 до 1,6 мм [55, 56]. Эти значения сопоставимы со средними показателями высоты и ширины, полученными для группы Ivory Dentin Graft™ в настоящем исследовании (среднее изменение высоты — 1,029 мм; среднее изменение ширины — 0,43 мм).

Хотя процесс ремоделирования кости продолжается в течение нескольких месяцев после процедуры трансплантации, эти краткосрочные данные по эффективности указывают на то, что Ivory Dentin Graft™ не уступает Gen-Os® в обеспечении достаточного объема кости для последующей установки имплантата. Кроме того, поскольку частицы дентина медленно резорбируются путем стерильной внешней замещающей резорбции, ожидается, что стабильность будет сохраняться на протяжении всего процесса резорбции.

Частота успешной установки имплантата составила 95% по сравнению с 81,25% для материала сравнения, что согласуется с отличными данными по Ivory Dentin Graft™, касающимися места трансплантации. Это указывает на то, что в большинстве случаев не требовалось какого-либо дополнительного вмешательства во время установки имплантата или отсрочки установки имплантата из-за несостоятельности аугментации.

По результатам оценки врачом удобства использования изделий по 10-балльной шкале удовлетворенности, материалы схожи с точки зрения простоты в использовании.

Параметры безопасности активно контролировались на протяжении всего исследования. Серьезных НЯ, тяжелых нежелательных явлений, тяжелых нежелательных реакций или подозреваемых непредвиденных серьезных нежелательных реакций ни для одного из материалов не было зарегистрировано. Важно отметить, что не было различий в частоте вероятных и возможных НЯ, связанных с продуктом.

Большинство НЯ соответствовали ожидаемым при проведении подобных стоматологических хирургических процедур, были лёгкими или умеренными по степени тяжести и разрешались без последствий. В целом, безопасность Ivory Dentin Graft™ была отличной, с профилем НЯ и переносимости, аналогичным профилю материала сравнения, что и следовало ожидать для этого вида терапии.

Таким образом, данное клиническое исследование подтвердило, что Ivory Dentin Graft™ является эффективным и безопасным материалом для формирования участка под установку имплантата через 4 месяца после удаления зуба и не уступает широко применяемому материалу Gen-Os® по таким критериям,

как образование новой кости и интеграция трансплантата с тканями реципиента. Ivory Dentin Graft™ обеспечивает надёжное сохранение альвеолярного гребня, позволяющее провести стабильную установку имплантата, и обеспечивает более высокий процент новой костной ткани и лучшую интеграцию трансплантата по сравнению с Gen-Os®. Эти свойства согласуются с уникальной природой материала Ivory Dentin Graft™, изготовленного на основе зубного дентина с сохранённой белковой матрицей. Высокий уровень образования новой кости к моменту установки имплантата, в сочетании с прочной структурой дентина и тесным контактом с костью реципиента, способствуют быстрой и стабильной интеграции имплантата, что, однако, требует подтверждения при более длительном наблюдении. Полученные ранние клинические данные позволяют предположить, что Ivory Dentin Graft™ подходит для расширения области применения остеопластических материалов на основе дентина за пределы аутогенных процедур.

Ограничения исследования Это исследование было разработано для чувствительного сравнения характеристик нового материала на основе дентина с уже зарекомендовавшим себя костным остеопластическим материалом в стандартизированных условиях. Критерии включения исключали пациентов с сопутствующими заболеваниями, которые могли бы повлиять на исход независимо от применяемого материала. Однако эти состояния в целом являются противопоказаниями к установке имплантата. Трансплантация проводилась только в участках после удаления нижнечелюстных зубов, и, следовательно, полученные результаты нуждаются в адаптации к другим клиническим ситуациям и анатомическим локализациям. Вместе с тем материал сравнения широко применялся и в других процедурах, включая синус-лифтинг, поэтому можно ожидать, что принципы роста кости реципиента и формирования стабильного ложа будут также применимы и к Ivory Dentin Graft™. Гистологическая оценка проводилась только в одной временной точке — при установке имплантата через 4 месяца. Была продемонстрирована хорошая стабильность участка трансплантации. Тем не менее необходимы дальнейшие клинические наблюдения, чтобы подтвердить, что это обеспечивает долгосрочную стабильность имплантатов.

Благодарности Мы хотели бы поблагодарить д-ра Tal Lavi и Liya Greenberg из компании Ivory Graft Ltd. за координацию многих аспектов этого исследования.

Авторский вклад LS и DH задумали проведение исследования, LS разработал материал, DH был главным клиническим исследователем, BZ и GS также внесли свой вклад в идеи, а MH участвовал в планировании исследования и руководил написанием рукописи.

Финансирование Это исследование проводилось при финансовой поддержке компании Ivory Dentin Graft Ltd., Тель-Авив, Израиль.

Заявления

Конфликт интересов Это исследование проводилось при финансовой поддержке компании Ivory Dentin Graft Ltd., Тель-Авив, Израиль. Д-р Sapoznikov является владельцем и сотрудником компании Ivory Dentin Graft Ltd., которая разрабатывает Ivory Dentin Graft для последующей реализации. Д-р Scortecchi является миноритарным акционером компании Ivory Dentin Graft Ltd. Martin Humphrey является независимым консультантом компании Ivory Dentin Graft Ltd. Доктора Haim и Zavan сообщают об отсутствии конфликтов интересов, связанных с этим исследованием.

Одобрение комитета по этике и согласие на участие Протокол соответствовал Хельсинкской декларации с поправками, принятыми в Форталезе, ICH E6 (R2) и ISO 14155:2011 и был одобрен Экспертным советом организации по клиническим исследованиям в Медицинском центре Асаф Арофе (номер разрешения 0102–17-ASF) и Министерством здравоохранения Израиля (номер разрешения 20173907). От всех участников после подробного объяснения протокола, а также пользы и рисков участия было получено письменное информированное согласие.

Конфликт интересов Д-р Sapoznikov является владельцем и сотрудником компании Ivory Dentin Graft Ltd., которая разрабатывает Ivory Dentin Graft для последующей реализации. Д-р Scortecchi является миноритарным акционером компании Ivory Dentin Graft Ltd. Martin Humphrey является независимым консультантом компании Ivory Dentin Graft Ltd. Доктора Haim и Zavan сообщают об отсутствии конфликтов интересов, связанных с этим исследованием.

Открытый доступ Эта статья распространяется в соответствии с условиями лицензии Creative Commons Attribution 4.0 International License, которая разрешает использование, совместное использование, адаптацию, распространение и воспроизведение на любом носителе или любом формате при условии надлежащего указания автора (авторов) и источника, предоставления ссылки на лицензию Creative Commons и указании внесенных изменений, если они были сделаны. Изображения или другие материалы третьих лиц в этой статье включены в лицензию Creative Commons, если иное не указано в строке с указанием автора материала. Если материал не включен в лицензию Creative Commons и предполагаемое использование не разрешено законодательными актами или превышает объем разрешенного использования, необходимо получить разрешение непосредственно от правообладателя. Копия лицензии представлена по адресу: <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

Список литературы

1. Buser D, Sennerby L, De Bruyn H (2017) Modern implant dentistry based on osseointegration: 50 years of progress, current trends and open questions. *Periodontol* 2000 73(1):7–21. <https://doi.org/10.1111/prd.12185>
2. Duong HY, Rocuzzo A, Stähli A, Salvi GE, Lang NP, Sculean A (2022) Oral health-related quality of life of patients rehabilitated with fixed and removable implant-supported dental prostheses. *Periodontol* 2000 88(1):201–237
3. Schmid E, Morandini M, Rocuzzo A, Ramseier CA, Sculean A, Salvi GE (2020) Clinical and radiographic outcomes of implant-supported fixed dental prostheses with cantilever extension. A retrospective cohort study with a follow-up of at least 10 years. *Clin Oral Implants Res* 31(12):1243–1252. <https://doi.org/10.1111/clr.13672>
4. Schmid E, Rocuzzo A, Morandini M, Ramseier CA, Sculean A, Salvi GE (2021) Clinical and radiographic evaluation of implant-supported single-unit crowns with cantilever extension in posterior areas: a retrospective study with a follow-up of at least 10 years. *Clin Implant Dent Relat Res* 23(2):189–196. <https://doi.org/10.1111/cid.12973>
5. Rocuzzo A, Imber JC, Marruganti C, Salvi GE, Ramieri G, Rocuzzo M (2022) Clinical outcomes of dental implants in patients with and without history of periodontitis: a 20-year prospective study. *J Clin Periodontol* 49(12):1346–1356. <https://doi.org/10.1111/jcpe.13716>
6. Haugen HJ, Lyngstadaas SP, Rossi F, Perale G (2019) Bone grafts: which is the ideal biomaterial? *J Clin Periodontol* 46(Suppl 21):92–102. <https://doi.org/10.1111/jcpe.13058>
7. Sanz M, Dahlin C, Apatzidou D, Artzi Z, Bozic D, Calciolari E, De Bruyn H, Dommisch H, Donos N, Eickholz P, Ellingsen JE, Haugen HJ, Herrera D, Lambert F, Layrolle P, Montero E, Mustafa K, Omar O, Schliephake H (2019) Biomaterials and regenerative technologies used in bone regeneration in the cranio-maxillofacial region: consensus report of group 2 of the 15th European Workshop on Periodontology on Bone Regeneration. *J Clin Periodontol* 46(Suppl 21):82–91. <https://doi.org/10.1111/jcpe.13123>
8. Yamada M, Egusa H (2018) Current bone substitutes for implant dentistry. *J Prosthodont Res* 62(2):152–161. <https://doi.org/10.1016/j.jpor.2017.08.010>
9. Binderman I, Hallel G, Nardy C, Yaffe A, Sapoznikov L (2014) A novel procedure to process extracted teeth for immediate grafting of autogenous dentin. *J Interdiscipl Med Dent Sci* 2(6). <https://doi.org/10.4172/jimds.1000154>
10. Cervera-Maillo JM, Morales-Schwarz D, Morales-Melendez H, Mahesh L, Calvo-Guirado JL (2022) Autologous tooth dentin graft: a retrospective study in humans. *Medicina* 58(1):56. <https://doi.org/10.3390/medicina58010056>
11. Kabir MA, Murata M, Shakya M, Yamada K, Akazawa T (2021) Bio-absorption of human dentin-derived biomaterial in sheep critical-size defects. *Materials* 14(1):223. <https://doi.org/10.3390/ma14010223>
12. Kim YK, Kim SG, Byeon JH, Lee HJ, Um IU, Lim SC, Kim SY (2010) Development of a novel bone grafting material using autogenous teeth. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 109(4):496–503. <https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2009.10.017>
13. Kim YK, Lee J, Um IW (2013) Tooth-derived bone graft material. *J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg* 39:103–111. <https://doi.org/10.5125/jkaoms.2013.39.3.103>
14. Gual-Vaqués P, Polis-Yanes C, Estrugo-Devesa A, Ayuso-Montero R, Mari-Roig A, López-López J (2018) Autogenous teeth used for bone grafting: a systematic review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 23(1):e112–e119. <https://doi.org/10.4317/medoral.22197>
15. Murata M, Akazawa T, Mitsugi M, Um I, Kim K, Kim Y (2011) Human dentin as novel biomaterial for bone regeneration. In (Ed.), *Biomaterials - Physics and Chemistry*. IntechOpen. <https://doi.org/10.5772/25071>
16. Sánchez-Labrador L, Martín-Ares M, Ortega-Aranegui R, López-Quiles J, Martínez-González JM (2020) Autogenous dentin graft in bone defects after lower third molar extraction: a split-mouth clinical trial. *Materials* 13(14):3090. <https://doi.org/10.3390/ma13143090>
17. Um IW, Lee JK, Kim JY, Kim YM, Bakhshalian N, Jeong YK, Ku JK (2021) Allogeneic dentin graft: a review on its osteoinductivity and antigenicity. *Materials (Basel)* 14(7):1713. <https://doi.org/10.3390/ma14071713>
18. Andersson L, Ramzi A, Joseph B (2009) Studies on dentin grafts to bone defects in rabbit tibia and mandible; development of an experimental model. *Dent Traumatol* 25(1):78–83. <https://doi.org/10.1111/j.1600-9657.2008.00703.x>
19. Andersson L (2010) Dentin xenografts to experimental bone defects in rabbit tibia are ankylosed and undergo osseous replacement. *Dent Traumatol* 26(5):398–402. <https://doi.org/10.1111/j.1600-9657.2010.00912.x>
20. Mancini G, Francini E, Vichi M, Tollaro I, Romagnoli P (1995) Primary tooth ankylosis: report of case with histological analysis. *ASDC J Dent Child* 62(3):215–219
21. Atieh MA, Alsabeeha NHM, Payne AGT, Ali S, Faggion CM Jr, Esposito M (2021) Interventions for replacing missing teeth: alveolar ridge preservation techniques for dental implant site development. *Cochrane Database Syst Rev* 4:CD010176. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010176.pub3>
22. Kim Y-K, Lee J, Kim K-W, Um I-W, Murata M, Ito K (2013) Analysis of organic components and osteoinductivity in autogenous tooth bone graft material. *J Korean Assoc Maxillofac Plast Reconstr Surg* 35(6):353–359. <https://doi.org/10.14402/jkampr.2013.35.6.353>
23. Smith AJ, Scheven BA, Takahashi Y, Ferracane JL, Shelton RM, Cooper PR (2012) Dentine as a bioactive extracellular matrix. *Arch Oral Biol* 57(2):109–121. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2011.07.008>
24. Barone A, Todisco M, Ludovichetti M, Gualini F, Aggostaller H, Torres-Lagares D et al (2013) A prospective, randomized, controlled, multicenter evaluation of extraction socket preservation comparing two bovine xenografts: clinical and histologic outcomes. *Int J Periodontics Restorative Dent* 33(6):795–802. <https://doi.org/10.11607/prd.1690>
25. Mahesh L, Venkataraman N, Shukla S, Prasad H, Kotsakis GA (2015) Alveolar ridge preservation with the socket-plug technique utilizing an alloplastic putty bone substitute or a particulate xenograft: a histological pilot study. *J Oral Implantol* 41(2):178–183. <https://doi.org/10.1563/AAID-JOI-D-13-00025>
26. Ortiz-Vigón A, Martínez-Villa S, Suarez I, Vignoletti F, Sanz M (2017) Histomorphometric and immunohistochemical evaluation of collagen containing xenogeneic bone blocks used for lateral bone augmentation in staged implant placement. *Int J Implant Dent* 3(1):24. <https://doi.org/10.1186/s40729-017-0087-1>
27. Cook DC, Mealey BL (2013) Histologic comparison of healing following tooth extraction with ridge preservation using two different xenograft protocols. *J Periodontol* 84(5):585–594. <https://doi.org/10.1902/jop.2012.120219>

28. Lai VJ, Michalek JE, Liu Q, Mealey BL (2020) Ridge preservation following tooth extraction using bovine xenograft compared with porcine xenograft: a randomized controlled clinical trial. *J Periodontol* 91(3):361–368. <https://doi.org/10.1002/JPER.19-0211>
29. Mercado-Pagán ÁE, Stahl AM, Shanjani Y, Yang Y (2015) Vascularization in bone tissue engineering constructs. *Ann Biomed Eng* 43(3):718–729. <https://doi.org/10.1007/s10439-015-1253-3>
30. Atasoy A, Kose GT (2016) Biology of cancellous bone graft materials and their usage for bone regeneration. *JSM Biotechnol Bioeng*. <https://doi.org/10.47739/2333-7117/1051>
31. Beer A, Gahleitner A, Holm A, Tschabitscher M, Homolka P (2003) Correlation of insertion torques with bone mineral density from dental quantitative CT in the mandible. *Clin Oral Implants Res* 14(5):616–620. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0501.2003.00932.x>
32. Venkatakrishnan CJ, Bhuminathan S, Chandran CR (2017) Dental implant insertion torque and bone density – short review. *Biomed Pharmacol J* 10(3). Available at <https://doi.org/10.13005/bpj/1234>
33. Norton MR, Gamble C (2001) Bone classification: an objective scale of bone density using the computerized tomography scan. *Clin Oral Implants Res* 12(1):79–84. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0501.2001.012001079.x>
34. Ikumi N, Tsutsumi S (2005) Assessment of correlation between computerized tomography values of the bone and cutting torque values at implant placement: a clinical study. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 20(2):253–60
35. Turkyilmaz I, Tözüm TF, Tumer C, Ozbek EN (2006) Assessment of correlation between computerized tomography values of the bone, and maximum torque and resonance frequency values at dental implant placement. *J Oral Rehabil* 33(12):881–888. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2842.2006.01692.x>
36. Lee S, Gantes B, Riggs M, Crigger M (2007) Bone density assessments of dental implant sites: 3. Bone quality evaluation during osteotomy and implant placement. *Int J Oral Maxillofac Implants* 22(2):208–12
37. Turkyilmaz I, McGlumphy EA (2008) Influence of bone density on implant stability parameters and implant success: a retrospective clinical study. *BMC Oral Health* 8(1):32. <https://doi.org/10.1186/1472-6831-8-32>
38. Barallat L, Ruiz-Magaz V, Levi PA Jr, Mareque-Bueno S, Galindo-Moreno P, Nart J (2014) Histomorphometric results in ridge preservation procedures comparing various graft materials in extraction sockets with nongrafted sockets in humans: a systematic review. *Implant Dent* 23(5):539–554. <https://doi.org/10.1097/ID.0000000000000124>
39. Sculean A, Stavropoulos A, Bosshardt DD (2019) Self-regenerative capacity of intra-oral bone defects. *J Clin Periodontol* 46(Suppl 21):70–81. <https://doi.org/10.1111/jcpe.13075>
40. Pommer B, Zechner W, Watzek G, Palmer R (2012) To graft or not to graft? In: Zorzi A (ed) Evidence-based guide to decision making in oral bone graft surgery, bone grafting. InTech. Available from: <http://www.intechopen.com/books/bonegrafting/evidence-based-guide-to-decision-making-in-oral-bone-augmentation-surgery>
41. Scortecchi G (Ed) Basal implantology. Springer Nature. ISBN 978–3–319–44871–8. 2019. P181
42. Festa VM, Addabbo F, Laino L, Femiano F, Rullo R (2013) Porcine-derived xenograft combined with a soft cortical membrane versus extraction alone for implant site development: a clinical study in humans. *Clin Implant Dent Relat Res* 15(5):707–713. <https://doi.org/10.1111/j.1708-8208.2011.00398.x>
43. Lee JS, Cha JK, Kim CS (2018) Alveolar ridge regeneration of damaged extraction sockets using deproteinized porcine versus bovine bone minerals: a randomized clinical trial. *Clin Implant Dent Relat Res* 20(5):729–737. <https://doi.org/10.1111/cid.12628>
44. Barone A, Ricci M, Tonelli P, Santini S, Covani U (2013) Tissue changes of extraction sockets in humans: a comparison of spontaneous healing vs. ridge preservation with secondary soft tissue healing. *Clin Oral Implants Res* 24(11):1231–7. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0501.2012.02535.x>
45. Gholami GA, Najafi B, Mashhadiabbas F, Goetz W, Najafi S (2012) Clinical, histologic and histomorphometric evaluation of socket preservation using a synthetic nanocrystalline hydroxyapatite in comparison with a bovine xenograft: a randomized clinical trial. *Clin Oral Implants Res* 23(10):1198–1204. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0501.2011.02288.x>
46. Orlovskii VP, Komlev VS, Barinov SM (2002) Hydroxyapatite and hydroxyapatite-based ceramics. *Inorg Mater* 38:973–984. <https://doi.org/10.1023/A:1020585800572>
47. Tanaka M, Naito T, Yokota M, Kohno M (2003) Finite element analysis of the possible mechanism of cervical lesion formation by occlusal force. *J Oral Rehabil* 30(1):60–67. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2842.2003.00959.x>
48. Ko CC, Chu CS, Chung KH, Lee MC (1992) Effects of posts on dentin stress distribution in pulpless teeth. *J Prosthet Dent* 68(3):421–427. [https://doi.org/10.1016/0022-3913\(92\)90404-X](https://doi.org/10.1016/0022-3913(92)90404-X)
49. Rees JS, Hammadeh M (2004) Undermining of enamel as a mechanism of abfraction lesion formation: a finite element study. *Eur J Oral Sci* 112(4):347–352. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0722.2004.00143.x>
50. Farah JW, Craig RG (1974) Finite element stress analysis of a restored axisymmetric first molar. *J Dent Res* 53(4):859–866. <https://doi.org/10.1177/00220345740530041701>
51. Del Canto-Díaz A, de Elío-Oliveros J, Del Canto-Díaz M, Alobera-Gracia MA, Del Canto-Pingarrón M, Martínez-González JM (2019) Use of autologous tooth-derived graft material in the post-extraction dental socket. Pilot study. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 24(1):e53–e60. <http://www.medicinaoral.com/medoralfree/e01/v24i1/medoralv24i1p53.pdf>
52. De Biase A, Mazzucchi G, Di Nardo D, Lollobrigida M, Serafini G, Testarelli L (2020) Prevention of periodontal pocket formation after mandibular third molar extraction using dentin autologous graft: a split mouth case report. *Case Rep Dent* 2020:1762862. <https://doi.org/10.1155/2020/1762862>
53. Marconcini S, Giammarinaro E, Derchi G, Alfonsi F, Covani U, Barone A (2018) Clinical outcomes of implants placed in ridge-preserved versus nonpreserved sites: a 4-year randomized clinical trial. *Clin Implant Dent Relat Res* 20(6):906–914. <https://doi.org/10.1111/cid.12682>
54. Herekar M, Sethi M, Ahmad T, Fernandes AS, Patil V, Kulkarni H (2014) A correlation between bone (B), insertion torque (IT), and implant stability (S): BITS score. *J Prosthet Dent* 112(4):805–810. <https://doi.org/10.1016/j.prosdent.2014.02.011>
55. Mahajan A, Asi K, Bansal S, Rayast D (2018) Impact of implant insertion torque on success of implant - an evidence based review. *IP Int J Periodontol Implantol* 3(1):12–16. <https://doi.org/10.18231/2457-0087.2018.0003>
56. Mittal Y, Jindal G, Garg S (2016) Bone manipulation procedures in dental implants. *Indian J Dent* 7(2):86–94. <https://doi.org/10.4103/0975-962X.184650>
57. Pagni G, Pellegrini G, Giannobile WV, Rasperini G (2012) Postextraction alveolar ridge preservation: biological basis and treatments. *Int J Dent* 2012:151030. <https://doi.org/10.1155/2012/151030>

Примечание издателя Springer Nature сохраняет нейтралитет по отношению к заявлениям, связанным с юрисдикцией, и относящимся к опубликованным картам и сведениям о принадлежности учреждений.