



MD 2877 G2 2005.10.31

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) 2877 (13) G2

(51) Int. Cl.: A61K 35/32 (2006.01)
A61K 35/14 (2006.01)
A61K 36/05 (2006.01)
A61K 36/26 (2006.01)
A61F 2/28 (2006.01)

(12) BREVET DE INVENȚIE

<p>(21) Nr. depozit: a 2005 0097 (22) Data depozit: 2005.04.05</p>	<p>(45) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului: 2005.10.31, BOPI nr. 10/2005</p>
<p>(71) Solicitanți: FALA Valeriu, MD; FALA Valentina, MD (72) Inventatori: FALA Valeriu, MD; RUDIC Valeriu, MD; FALA Valentina, MD (73) Titulari: FALA Valeriu, MD; FALA Valentina, MD</p>	

(54) Material pentru osteoplastie (variante)

(57) Rezumat:

1
 Invenția se referă la medicină, și anume la
 materiale pentru restabilirea oaselor și poate fi
 aplicată pentru chirurgia osteoreparatorie în stoma-
 tologie, precum și în traumatologie și ortopedie.

Esența invenției constă în aceea că materialul
 pentru restabilirea oaselor include următoarele
 componente în raportul, % mas.: extract uscat din
 biomasa cianobacteriei *Spirulina platensis* 0,1...0,5,
 extract uscat din flori de gălbenele (*Calendula
 officinalis*) 0,5...2,5 și material osteogen restul.
 Materialul osteogen este selectat din grupa ce
 include aloimplantul osului liofilizat demineralizat,

2
 aloimplantul osului liofilizat, osul autogen, alogen și
 xenogen, hidroxiapatit, material de collagen-hidro-
 xiapatit. În calitate de cianobacterie *Spirulina
 platensis* poate fi utilizată tulpina CNM-CB-02. În
 plus, materialul poate conține substanțe fiziologic
 active ce stimulează osteogeneza selectate din grupa
 constituită din factorul de creștere trombocitar
 (PDGF), factorul de creștere transformator β1
 (TGF- β1) și proteine morfogenetice osoase, precum
 și combinațiile lor.

Revendicări: 7

15

MD 2877 G2 2005.10.31

MD 2877 G2 2005.10.31

3

Descriere:

Invenția se referă la medicină, și anume la materiale pentru restabilirea oaselor și poate fi aplicată pentru chirurgia osteoreparatorie în stomatologie, precum și în traumatologie și ortopedie.

5 Este cunoscută utilizarea țesutului osos cadaveric liofilizat pentru umplerea defectelor osului [1]. Dezavantajele acestui material le constituie omogenitatea implantului și durata biodistrucției lui, ceea ce după cum se știe împiedică formarea osului propriu, care se produce doar în procesul resorbției transplantului; absența activității fiziologice și a proprietăților antimicrobiene.

10 Este cunoscut de asemenea procedeul de obținere a implanturilor osoase [2]. Aceste implanturi în scopul asigurării penetrării organice în ele a țesuturilor osoase se obțin prin flambarea fragmentului diafizei osului tubular cu umplerea ulterioară a canalelor și tracturilor cu adeziv cianacrilic resorbabil bioinert. Însă implanturile de acest fel posedă rezistență mecanică joasă. Mai mult decât atât, densitatea țesutului osos în stratul cortical cu un număr năsemnat de perforații, durata resorbției atât a matricei osoase cât și a cianacrilatului, precum și lipsa componentelor bioactive în implant

15 tărăgănează considerabil procesele de revascularizare a lui și de substituie cu țesutul osos complet propriu.

Mai este cunoscută o compoziție pentru stimularea regenerării țesuturilor osoase [3]. Aplicarea acestui material de compoziție asigură accelerarea regenerării țesutului osos datorită conținutului în matricea polimerică a țesuturilor fetale liofilizate, a substanțelor medicamentoase, capabile să regenereze țesuturile, și a substanțelor ce conțin calciu fixat. A fost obținut un efect curativ bine pronunțat la umplerea cavitațiilor osoase mici. Cu toate acestea, cantitatea calciului fixat în compoziție este insuficientă pentru tratamentul defectelor osoase vaste. Materialul propus practic nu posedă formă, are caracteristici rezistente joase și nu poate, în caz de necesitate, să fixeze poziția fragmentelor osoase la corecția operativă. Mai mult decât atât, materialul propus nu posedă acțiune imunostimulatoare locală, moment care este foarte important la operațiile reparatorii în stomatologie.

20 Este cunoscut de asemenea un material pentru substituie osului, utilizat în chirurgia osteoreparatorie, precum și în traumatologie și ortopedie [4]. Materialul constă din țesut osos spongios liofilizat, prelucrat și degresat, cu dimensiunile porilor de 0,05...0,50 mm, pe suprafața căruia se aplică o compoziție din copolimer biocompatibil și substanțe fiziologic active în următorul raport al componentelor, în % mas.: copolimer biocompatibil de vinilpirolidonă cu acrilate 50...99, substanțe fiziologic active 1...50, totodată raportul dintre țesutul osos spongios și compoziția fiziologic activă polimerică constituie, în % mas.: țesut osos 60,0...99,3, compoziție fiziologic activă polimerică 0,7...40,0.

25 Dezavantajul materialului cunoscut constă în aceea că în calitate de substanțe fiziologic active se aplică preparate antimicrobiene: gentamicină, dioxidină, cefamizină, care inhibă imunitatea locală. În plus, materialul nu posedă activitate antivirală și antimicotică, precum și acțiune antiinflamatoare pronunțată. Aceste materiale pot servi ca bază pentru dezvoltarea complicațiilor inflamatorii în perioada postoperatorie și nu pot fi utilizate în cazurile proceselor inflamatorii latente.

30 Problema pe care o soluționează invenția revendicată constă în crearea unui material ce stimulează imunitatea locală și posedă activitate regeneratoare, antivirală, antiinflamatoare și antimicrobiană înaltă.

35 Problema preconizată se soluționează prin aceea că materialul pentru restabilirea oaselor include următoarele componente în raportul, % mas.: extract uscat din biomasa cianobacteriei *Spirulina platensis* 0,1...0,5, extract uscat din flori de gălbenele *Calendula officinalis* 0,5...2,5 și material osteogen restul. Materialul osteogen este selectat din grupa ce include aloimplantul osului liofilizat demineralizat, aloimplantul osului liofilizat, osul xenogen, aloigen și autogen, hidroxilapatit, material de collagenhidroxilapatit. În calitate de cianobacterie *Spirulina platensis* poate fi utilizată tulpina CNM-BB-02. În plus, materialul poate conține substanțe fiziologic active ce stimulează osteogeneza, selectate din grupa constituită din factorul de creștere trombocitar (PDGF), factorul de creștere transformator $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) și proteine morfogenetice osoase, precum și combinațiile lor.

40 Pentru restabilirea țesutului osos în practica medicală se folosesc diferite materiale osteogene de origine artificială sau naturală, și anume autogene (donorul este însuși pacientul), alogene (donorul este o altă persoană), xenogene (donorul este un animal, numai nu omul), aloplastice (sintetice, inclusiv cele obținute din minerale naturale, corali). Toate materialele au indicațiile și contraindicațiile proprii pentru aplicare. Pentru a extinde aplicarea lor este necesar ca ele să posedă capacitatea de a îndura pronunțat osteogeneza, de a stimula imunitatea locală și de a fi rezistente la acțiunea florei patogene și a fenomenelor inflamatorii. Pentru a obține acest lucru s-a propus de a adăuga la materialul osteogen de orice origine extract uscat din biomasa cianobacteriei *Spirulina platensis* și extract uscat din flori de gălbenele. S-a dovedit că extractul din biomasa *Spirulina platensis* în compoziția materialului osteogen favorizează ridicarea imunității nespecifice, ameliorarea imunității celulare locale, asigură activitatea antivirală și antimicrobiană a materialului, precum și

45

50

55

60

MD 2877 G2 2005.10.31

4

5 accelerează considerabil procesele osteoregeneratoare, contribuie la resorbția materialului cu
substituirea concomitentă a lui cu osul propriu. Probabil, aceasta este legat de stimularea
osteoblastelor și preosteoblastelor, precum și a celulelor tronculare dispersate uniform în țesutul osos.
Adăugarea extractului uscat din flori de gălbenele la materialul osos intensifică considerabil
proprietățile lui antiseptice și face vădit efectul antiedematos al extractului din biomasa cianobacteriei
Spirulina platensis. Acțiunea bactericidă asupra microflorei cocice (stafilococ, streptococ) o asigură
carotinoidele și flavonoidele extractului din flori de gălbenele.

10 Stimularea osteoblastelor, preosteoblastelor, precum și a celulelor tronculare se intensifică vizibil
la adăugarea în materialul osteogen a substanțelor fiziologic active, cum ar fi factorul de creștere ales
din grupa constituită din factorul de creștere trombocitar (PDGF), factorul de creștere transformator
β1 (TGF-β1) și/sau proteinele izolate din os, precum și combinația lor (descrise în brevetul
US2004019132). Proteina morfogenetică osoasă (PMO) constituie una din reprezentanții acestei
grupe, totodată există 13 feluri de diverse proteine morfogenetice osoase. Datorită PMO procesele de
15 sinteză și resorbție a țesutului osos sunt strâns legate între ele. Această proteină stimulează mitoză și
diferențierea celulelor tronculare, adiacente zonei de resorbție, în osteoblastele funcționabile, ce
secretă matricea osoasă.

Utilizarea extractului din biomasa cianobacteriei *Spirulina platensis* și a extractului din flori de
gălbenele în combinație cu substanțele fiziologic active conduce la accelerarea formării osului și la
sporirea densității lui.

20 Interacțiunea componentelor sus-menționate în materialul revendicat a permis obținerea unui efect
sinergic, ce asigură accelerarea considerabilă a regenerării țesutului osos în regiunea intervenției
chirurgicale datorită stimulării osteoblastelor, preosteoblastelor, precum și a celulelor tronculare,
intensificării imunității nespecifice, ameliorării troficii țesuturilor, intensificării efectului antiviral și
antimicrobian în lipsa oricăror efecte secundare negative. Proprietățile antiinflamatorii și
25 antiedematoase ale materialului osos propus permit utilizarea lui în operațiile cu proces inflamator
latent.

Rezultatul invenției constă în stimularea osteoblastelor, preosteoblastelor, celulelor tronculare și a
celulelor imunocompetente responsabile de imunitatea umorală și celulară, precum și în atribuirea
materialului osos a proprietăților antiinflamatorii și antiedematice.

30 Invenția se realizează în felul următor. Se confecționează un alotransplant osos. Preliminar, se
efectuează separarea mecanică minuțioasă a alotransplantului inițial din os spongios de țesuturile moi.
Apoi în scopul eliminării componentelor sângelui, ultimul se amplacează într-o soluție de peroxid de
hidrogen de 3%. Ulterior se scufundă în soluție de amestec de cloroform cu alcool etilic de 96% (1:1),
pentru eliminarea componentului lipidic, pentru 3...5 zile în funcție de dimensiunile modelului.
35 Activitatea soluției va fi menținută prin schimbul zilnic al acesteia. Va urma uscarea osului la aer și
congelarea lui până la -30°. În procesul demineralizării și degresării osului se eliberează matricea de
colagen și proteinele inductive (în particular, proteina morfogenetică osoasă), care îndură
osteogeneza. Apoi transplantul se impregnează cu extract din biomasa cianobacteriei *Spirulina
platensis* din calculul 0,1...0,5 g de substanță uscată la 100 g de material osteogen și cu extract din
40 flori de gălbenele din calculul 0,5...2,5 g de substanță uscată la 100 g de material osteogen. După
aceasta se efectuează liofilizarea timp de 24 de ore. Prepararea materialului pentru osteoplastie se
finisează cu ambalarea implanturilor în pachete din masă plastică și sterilizarea lor în fluxul de
electroni rapizi cu doza de absorbție de 20+5 kGy (kilogray). Extractele uscate din biomasa
cianobacteriei *Spirulina platensis* și din flori de gălbenele pot fi adăugate în condiții sterile la
45 materialele deja preparate pentru substituirea osului amestecându-le minuțios. În caz de necesitate
anticipat amestecării componentelor în materialul osteogen se adaugă substanțe fiziologic active:
factorul de creștere trombocitar (PDGF), factorul de creștere transformator β1 (TGF-β1) și proteinele
izolate din os, precum și combinațiile lor.

50 În timpul efectuării intervenției chirurgicale materialul obținut se transplantează în regiunea
defectului.

Celulele cu receptori la factorii de creștere, celulele tronculare în special, se află în spațiul
perivascular, după cum și presupun mulți autori. În interiorul osului aceste celule sunt reprezentate de
osteoblaste și preosteoblaste, care, după cum se știe, sunt activate de PDGF și TGF-β1. În fine,
celulele tronculare sunt uniform dispersate în măduva osoasă. Materialul pentru transplantare, de
55 exemplu osul spongios, se amplacează în defectul osos la *Sinus-lifting* sau la defectul vast al
maxilarului inferior, sau la oricare alt defect, umplut cu cheag de sânge. Regiunea defectului de plagă
se caracterizează prin tensiunea joasă a oxigenului ($pO_2=5...10$ mm Hg), acidoză (pH=4...6) și
conține trombocite, leucocite, eritrocite, fibrină, precum și osteocite, osteoblaste și celule tronculare,
care migrează în cheagul de sânge din țesutul osos adiacent. Celulele tronculare constituie sursa de
60 regenerare, cu toate acestea ele sunt într-o concentrație foarte mică (la o persoană de 50 de ani
aproximativ 1 celulă tronculară la 400 mii de celule diferențiate). Regenerarea osoasă se începe din

MD 2877 G2 2005.10.31

5

momentul acțiunii PDGF și TGF- β 1 asupra osteoblastelor, preosteoblastelor și celulelor tronculare. PDGF și TGF- β 1 sunt prezente în materialul osteogen propus, totodată se eliberează în timpul degranulării trombocitelor. PDGF stimulează mitoză celulelor tronculare și a osteoblastelor, care se află în regiunea grefei osoase, sporind numărul lor cu câteva ordine. De asemenea, el stimulează angiogeneza (infiltrarea vaselor în regiunea intervenției) datorită stimulării mitozei endotelului vaselor. TGF- β 1 activează fibroblastele, stimulează mitoză și diferențierea predecesorilor osteoblastelor. Secreția continuă a TGF- β 1 stimulează sinteza matricei osoase de către osteoblaste și a matricei colagene de către fibroblaste, grație căreia se creează suportul pentru vasele infiltrate. Substanțele biologice active, conținute în extractul biomasei cianobacteriei *Spirulina platensis*, contribuie esențial la sporirea activității celulare și stimulează toate procesele sus-menționate și favorizează resorbția rapidă a materialului osos cu substituirea lui cu osul propriu. Vasele infiltrate pot fi depistate în regiunea intervenției deja la a 3-a zi, iar vascularizarea completă se produce la 12...15 zile. Perioada influenței nemijlocite a factorilor de creștere asupra regenerării constituie 5 zile. Menținerea activității regenerării mai sus de acest termen se asigură prin două mecanisme. Primul – transformarea celulelor tronculare în osteoblaste, care singure sintetizează TGF- β 1. Al doilea, mult mai puternic – chemotaxia în regiunea intervenției macrofagilor în timpul substituirii lor cu trombocitele, ca sursă a factorilor de creștere. A treia zi anume macrofagii devin sursa principală a factorilor de creștere. Chemoattractant pentru macrofagi este PDGF. Mai mult decât atât, ei se deplasează pe gradientul de tensiune al oxigenului mai mult de 20 mm Hg. Tensiunea oxigenului în țesuturile sănătoase constituie 45...55 mm Hg, iar în regiunea intervenției – doar 5...10 mm Hg. Astfel, gradientul de tensiune al oxigenului dintre regiunea intervenției și țesuturile adiacente constituie 30...40 mm Hg. Pe măsură ce influența PDGF se reduce, influența factorilor de creștere macrofagi și a factorilor de creștere a vaselor sporește. Totuși, acțiunea factorilor de creștere macrofagi și a factorilor de creștere a vaselor poate fi identică cu PDGF, doar că ei se sintetizează nu prin trombocite, ci prin macrofagi. Celulele tronculare sintetizează TGF- β 1 și stimulează, astfel, activitatea sa proprie. Peste 4 săptămâni regiunea intervenției se dovedește a fi revascularizată complet, iar gradientul de tensiune al oxigenului, necesar pentru menținerea activității macrofagilor, dispăre. Macrofagii părăsesc această regiune, deoarece osul, deși nematur încă, singur poate menține procesul continuu de regenerare. Am demonstrat că amestecarea extractului uscat din biomasa cianobacteriei *Spirulina platensis*, a extractului uscat din flori de gălbenele și a factorilor de creștere cu materialul osos permite de a obține un rezultat cantitativ și calitativ. Formarea osului matur cu sistemul canalelor Havers include participarea grupei a treia de factori de creștere, și anume proteina morfogenetică osoasă. Pe măsură ce osteoblastele formează și mineralizează matricea osoasă, în ultima se depune proteina morfogenetică osoasă. Această proteină rezistentă la acizi se eliberează la resorbția osului de către osteoblaste în procesul de remodelare normală a osului. Procesul dat se produce și în osul matur cu o viteză de 0,7% din volumul osului pe zi, dar în osul care se maturează în regiunea intervenției el se produce mai intensiv – de la 5 până la 8% pe zi. Datorită PMO procesele de sinteză și resorbție a țesutului osos sunt strâns legate între ele. Această proteină stimulează mitoză și diferențierea celulelor tronculare, adiacente cu sectorul resorbției, în osteoblastele funcționale, care secretă matricea osoasă.

Astfel, procesul de formare a osului în regiunea intervenției se finisează și trece într-un ciclu de resorbție și remodelare a osului matur care se menține de la sine.

Exemplu de realizare a intervenției

A fost experimentat materialul revendicat la 15 iepuri, care au fost divizați în 3 grupe:

- a) de control (5 iepuri);
- b) experimentală (5 iepuri) cu material osteogen, extract uscat din biomasa cianobacteriei *Spirulina platensis* plus extract uscat din flori de gălbenele;
- c) experimentală (5 iepuri) cu material osteogen, extract uscat din biomasa cianobacteriei *Spirulina platensis*, substanțe fiziologic active plus extract uscat din flori de gălbenele.

A fost efectuată operația de augmentare în regiunea corpului maxilarului inferior.

La grupa de control operația a fost efectuată cu utilizarea țesutului osos spongios degresat și liofilizat tratat (Bio-OSS) cu adăugarea masei trombocitare.

La prima grupă experimentală operația a fost efectuată cu utilizarea țesutului osos spongios degresat și liofilizat tratat (Bio-OSS), cu adăugarea extractului uscat din biomasa *Spirulina platensis* 0,1...0,5% și a extractului uscat din flori de gălbenele 0,5...2,5%.

La a doua grupă experimentală operația a fost efectuată cu utilizarea țesutului osos spongios degresat și liofilizat tratat (Bio-OSS), cu adăugarea extractului uscat din biomasa *Spirulina platensis* 0,1...0,5%, a substanțelor fiziologic active și a extractului uscat din flori de gălbenele 0,5...2,5%.

La prima grupă experimentală defectul țesutului osos la primul iepure a fost substituit cu materialul osteogen propus cu conținut de extract uscat din biomasa cianobacteriei *Spirulina platensis* 0,1% și de extract uscat din flori de gălbenele 0,5%; defectul țesutului osos a fost substituit la al

MD 2877 G2 2005.10.31

6

doilea iepure cu materialul osteogen propus cu un conținut de extract uscat din biomasa cianobacteriei *Spirulina platensis* 0,2% și de extract uscat din flori de gălbenele 1%; defectul țesutului osos a fost substituit la al treilea iepure cu un conținut de extract din biomasa cianobacteriei *Spirulina platensis* 0,3% și de extract uscat din flori de gălbenele 1,5%. Defectul țesutului osos la al patrulea iepure a fost substituit cu materialul osteogen propus cu un conținut de extract uscat din biomasa cianobacteriei *Spirulina platensis* 0,4% și de extract uscat din flori de gălbenele 2,0%, iar la al cincilea iepure – cu un conținut de extract din biomasa cianobacteriei *Spirulina platensis* egal cu 0,5% și de extract uscat din flori de gălbenele 2,5%.

La a doua grupă experimentală defectul țesutului osos la primul iepure a fost substituit cu materialul osteogen propus cu conținut de extract uscat din biomasa cianobacteriei *Spirulina platensis* 0,1%, extract uscat din flori de gălbenele 0,5% cu adăugarea substanțelor fiziologic active 0,01%; la al doilea iepure cu materialul osteogen propus cu un conținut de extract uscat din biomasa cianobacteriei *Spirulina platensis* 0,5%, extract uscat din flori de gălbenele 1,0% cu adăugarea substanțelor fiziologic active 0,05%, la al treilea – cu un conținut de extract din biomasa cianobacteriei *Spirulina platensis* 0,7%, extract uscat din flori de gălbenele 1,5% cu adăugarea substanțelor fiziologic active 0,15%. Defectul țesutului osos la al patrulea iepure a fost substituit cu materialul osteogen propus cu un conținut de extract uscat din biomasa cianobacteriei *Spirulina platensis* 0,8%, extract uscat din flori de gălbenele 2,0% cu adăugarea substanțelor fiziologic active 0,3%, iar la al cincilea iepure – cu un conținut de extract din biomasa cianobacteriei *Spirulina platensis* 1,0%, extract uscat din flori de gălbenele 2,5% cu adăugarea substanțelor fiziologic active 0,5%.

Experimentele au fost efectuate în scopul depistării acțiunii extractului din biomasa *Spirulina platensis* 0,1...1,0% pentru prevenirea complicațiilor apărute în perioada postoperatorie.

S-a observat că în prima grupă experimentală vindecarea plăgii postoperatorii se produce mai rapid cu 1...2 zile, practic, fără complicații.

În a doua grupă experimentală vindecarea se produce mai rapid cu 2...3 zile și fără complicații.

În grupa de control au apărut complicații la 2 iepuri și vindecarea plăgii postoperatorii s-a produs într-un termen mai îndelungat.

30

(57) Revendicări:

1. Material pentru osteoplastie pe baza materialului osteogen, **caracterizat prin aceea că** suplimentar include extract uscat din biomasa cianobacteriei *Spirulina platensis* și extract uscat din flori de gălbenele în următorul raport al componentelor, % mas.:

extract uscat din biomasa cianobacteriei	
<i>Spirulina platensis</i>	0,1...0,5
extract uscat din flori de gălbenele	0,5...2,5
material osteogen	restul.

2. Material, conform revendicării 1, **caracterizat prin aceea că** materialul osteogen este selectat din grupa ce include aloimplantul osului liofilizat demineralizat, aloimplantul osului liofilizat, osul xenogen, alogen și autogen, hidroxiapatit, material de collagen-hidroxiapatit.

3. Material, conform revendicării 1, **caracterizat prin aceea că** în calitate de cianobacterie *Spirulina platensis* se folosește tulpina CNM-CB-02.

4. Material pentru osteoplastie pe baza materialului osteogen ce include substanțe fiziologic active care stimulează osteogeneza, **caracterizat prin aceea că** suplimentar include extract uscat din biomasa cianobacteriei *Spirulina platensis* și extract uscat din flori de gălbenele în următorul raport al componentelor, % mas.:

extract uscat din biomasa cianobacteriei <i>Spirulina platensis</i>	0,1...1,0
extract uscat din flori de gălbenele	0,5...2,5
substanțe fiziologic active ce stimulează osteogeneza	0,01...0,5
material osteogen	restul.

MD 2877 G2 2005.10.31

7

5. Material, conform revendicării 4, **caracterizat prin aceea că** materialul osteogen este selectat din grupa ce include aloimplantul osului liofilizat demineralizat, aloimplantul osului liofilizat, osul xenogen, alogen și autogen, hidroxiapatit, material de colagen-hidroxiapatit.

5 6. Material, conform revendicării 4, **caracterizat prin aceea că** substanțele fiziologic active care stimulează osteogeneza sunt selectate din grupa constituită din factorul de creștere trombocitar (PDGF), factorul de creștere transformator $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) și proteine morfogenetice osoase, precum și combinațiile lor.

10 7. Material, conform revendicării 4, **caracterizat prin aceea că** în calitate de cianobacterie *Spirulina platensis* se folosește tulpina CNM-CB-02.

(56) Referințe bibliografice:

1. Кузьменко В. А., Резван А. Ф., Гуляева С. В., Лифанова Н. В. Наш опыт пластического закрытия дефектов костей черепа лиофилизированными аллотрансплантатами. Сб. тезисов. Биоимплантология на пороге XXI века, с. 82,83
2. SU 990193 A 1983.01.23
3. RU 146928 C2 2000.03.27
4. RU 2227073 C2 2004.04.20

Șef Secție: GUȘAN Ala

Examinator: TIMONIN Alexandr

Redactor: LOZOVANU Maria