

УДК: 616.314-089.23:615.465-77:546.821-032.9-07:616.151

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНО-ЛАБОРАТОРНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ ЖИВОТНЫХ ПРИ ВНУТРИМЫШЕЧНОЙ ИМПЛАНТАЦИИ ОПЫТНЫХ ОБРАЗЦОВ НАНОМОДИФИЦИРОВАННОГО ДИОКСИДА ТИТАНА

Шулятникова О. А.^{1,2}, Косарева П. В.¹, Рогожников Г. И.¹, Порозова С. Е.², Горячев П. А.³

¹ ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е. А. Вагнера» Минздрава России, г. Пермь, Россия

² ФГБОУ ВПО «Пермский национальный исследовательский политехнический университет», г. Пермь, Россия

³ ООО «Медицинский центр Диомид», г. Пермь, Россия

Резюме

В статье рассматривается вариант решения проблемы осложнений в форме переимплантитов после операции дентальной имплантации. Особенностью данного способа является нанесение на конструкционный материал (титан, диоксид титана) наномодифицированного поверхностного слоя диоксида титана в форме анатаза. Целью исследования была оценка общетоксического действия наномодифицированного диоксида титана на организм опытных животных. Проведено экспериментально-лабораторное изучение показателей периферической крови животных при внутримышечной имплантации образцов диоксида титана с наномодифицированной поверхностью. Результаты исследования не выявили влияния экспериментальных образцов на показатели красной крови и тромбоцитарные показатели. Внутримышечная имплантация без нанопокрывтия вызывает лейкоцитоз, в то время как имплантация с наноструктурированным покрытием не сопровождается увеличением количества лейкоцитов венозной крови экспериментальных животных. Способ ингибирования образования бактериальных пленок на поверхности предложенного наномодифицированного конструкционного материала может быть использован в клинической стоматологии для профилактики воспалительных осложнений после операции дентальной имплантации, в том числе у больных с приобретенными дефектами челюстно-лицевой области.

Ключевые слова: стоматология, диоксид титана, наномодифицированная поверхность, анатаз, эксперимент, имплантация, показатели крови, экспериментальные животные.

EXPERIMENTAL LABORATORY STUDY OF THE PERIPHERAL BLOOD VALUES IN ANIMALS SUBJECT TO INTRAMUSCULAR IMPLANTATION OF NANO-MODIFIED TITANIUM DIOXIDE PROTOTYPE

Shuliatnikova O.A.^{1,2}, Kosareva P.V.¹, Rogozhnikov G.I.¹, Porozova S.E.², Gorjachev P.A.³

Адрес для переписки:

Шулятникова Оксана Александровна
ФГБОУ ВО «ПГМУ им. академика Е. А. Вагнера» Минздрава
России
614990, Пермь, ул. Петропавловская, д. 26
Тел. +7 (342) 217-10-31
E-mail: anasko06@mail.ru

Correspondence address:

Shuliatnikova Oksana Aleksandrovna
Perm State Medical University Named After
Academician E. A. Wagner
614990, Perm, Petropavlovskaya str., 26
Phone: +7 (342) 217-10-31
E-mail: anasko06@mail.ru

Образец цитирования:

Шулятникова О. А., Косарева П. В., Рогожников Г. И., Порозова С. Е., Горячев П. А.
«Экспериментально-лабораторное исследование показателей периферической крови животных при внутримышечной имплантации опытных образцов наномодифицированного диоксида титана». Проблемы стоматологии, 2016, Т. 12, № 4. С. 61-66
doi: 10.18481/2077-7566-2016-12-4-61-66
© Шулятникова О. А. и соавт., 2016

For citation:

Shuliatnikova O. A., Kosareva P. V., Rogozhnikov G. I., Porozova S. E., Gorjachev P. A.
«Experimental laboratory study of the peripheral blood values in animals subject to intramuscular implantation of nano-modified titanium dioxide prototype». The actual problems in dentistry, 2016, Vol. 12, № 4, pp. 61-66
DOI: 10.18481/2077-7566-2016-12-4-61-66

¹ Perm State Medical University Named After Academician E. A. Wagner, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Perm, Russian Federation

² Perm National Research Polytechnic University, Perm, Russian Federation

³ «Medical center Diomid» LLC, Perm, Russian Federation

The summary

The article presents a way to address peri-implant complications after dental implant surgery. The main peculiarity of the said way is that nanomodified surface layer of the anatase form titanium dioxide is applied to the structural material (titanium, titanium dioxide). The study aimed at evaluating the systemic toxicity effect of the nanomodified titanium dioxide on the experimental animals organisms. There was carried out a laboratory experimental study of the peripheral blood of animals subject the intramuscular implantation of titanium dioxide samples having nanomodified surface. The study findings indicated no effect of the experimental samples on red blood and platelet values. Intramuscular implantation without nanocoating causes leukocytosis, whereas nanostructured coating implants trigger no venous blood leukocytes increase in the experimental animals. The way of inhibiting the formation of bacterial films on the surface of the proposed nanomodified structural material can be used in clinical dentistry for the prevention of inflammatory complications following dental implant surgery, including complications in the patients with acquired maxillofacial area defects.

Keywords: stomatology, titanium dioxide, nanomodified surface, anatase, experiment, implantation, blood values, experimental animals.

Актуальность исследования

Биоинертные и относительно легкие титановые имплантаты нашли широкое применение в качестве замены жестких тканей человеческого организма [1]. Особый интерес титановые сплавы представляют для стоматологов, которые они используют, в большинстве случаев, в качестве имплантационных систем [2, 3]. На современном этапе развития стоматологии постоянно совершенствуются конструкции имплантатов и их химическая структура, что связано с проблемой возникновения периимплантитов и периимплантитных мукозитов как осложнений операций имплантации [4, 5]. Так, развитие периимплантита описано у 28-56%, а мукозита — у 80% обследованных лиц, имеющих имплантаты [6, 7]. Основополагающую роль в развитии вышеперечисленных осложнений играет биопленка. Обстоятельность проблемы поддерживает и рост числа нозокомиальных инфекций, которые возникают в процессе ортопедического этапа лечения пациентов, возбудителями которых чаще всего являются коагулазонегативные стафилококки, обладающие отличительной особенностью — способностью организовывать микробные пленки на конструкционном материале [8]. Решением вопроса ингибирования образования микробной пленки занимался ряд отечественных и зарубежных авторов. В настоящее время представляется возможным увеличение антибактериальной активности поверхности титановых имплантатов посредством наносимых на их поверхность, методом

магнетронного распыления, компонентов, обладающих бактерицидными свойствами: ионов серебра или антибиотиков [9]. Особый интерес представляет наноструктурирование поверхности имплантационных систем [10].

Предварительно полученные нами результаты исследования в условиях *in vitro* о возможности ингибирования образования биопленки путем нанесения поверхностного наномодифицированного слоя диоксида титана на конструкционный материал требовали подтверждения экспериментальных исследований в условиях *in vivo* [11]. При этом возникла необходимость изучения и оценки общетоксического действия диоксида титана с наномодифицированной поверхностной обработкой на организм экспериментальных животных, что и явилось **целью данной работы**.

Материалы и методы исследования

Образцы для исследований (рис. 1) в форме таблеток диоксида титана (рутила) диаметром 5 мм и высотой 1,5 мм с нанесенным на их поверхность методом золь-гель технологии наноструктурированным слоем в виде наиболее активной низкотемпературной формы диоксида титана-анатаза [12] изготавливали на кафедре «Материалы, технологии и конструирование машин» Пермского национального исследовательского политехнического университета.

До начала эксперимента образцы для исследований помещали в стеклянные флаконы и подвергали стерилизации автоклавированием



Рис. 1. Экспериментальные образцы из диоксида титана



Рис. 2. Экспериментальные животные – белые нелинейные крысы



Рис. 3. Внутримышечное введение имплантируемого образца диоксида титана

при температуре 121°C и давлении 1 атм. в течение 60 мин.

В качестве экспериментальных животных использовали белых нелинейных крыс (самцы) четырехмесячного возраста, с массой тела 180-230 г (рис. 2), содержащихся в стандартных условиях экспериментально-биологической клиники — вивария, которые были разделены на три группы: одна контрольная и две экспериментальных:

1 группа (контрольная). Внутримышечная имплантация стерильного медицинского стекла (n=18);

2 группа (экспериментальная). Внутримышечная имплантация стерильных образцов, выполненных из диоксида титана (n=18);

3 группа (экспериментальная). Внутримышечная имплантация стерильных образцов, выполненных из диоксида титана (n=15) и нанесенным поверхностным наноструктурированным слоем.

Имплантацию экспериментальных образцов осуществляли следующим способом: заднюю внешнюю поверхность бедра животных очищали от шерсти, обрабатывали 70% этиловым спиртом, после 3-5 минут ингаляционного наркоза, дополненного местной анестезией «Ультракаином», в проекции линейного раз-

реза тканей размером 1 см до мышечного слоя вводили экспериментальные образцы стерильным инструментом в мышцу и послойно ушивали рану, после чего обрабатывали ее бриллиантовым зеленым (рис. 3).

Длительность эксперимента составила 28 дней, что соответствует международному стандарту ИСО/ДИС 10993 «Биологический контроль материалов и изделий медицинского назначения», в котором определена длительность имплантационного теста от 7 до 90 суток (Draft International Standard), и в соответствии с продолжительностью эксперимента ГОСТ Р ИСО 10993-6-2009 «Оценка биологического действия медицинских изделий», который соответствует ISO 10993-6:2007.

Забор крови проводили из полости сердца в пробирку с раствором гепарина (50 ЕД/мл) при выведении животных из эксперимента. При проведении анализа показателей периферической крови экспериментальных животных (выполнен на автоматическом гематологическом анализаторе Medonic M20, производство Boule Medical A. B., Швеция) мы пользовались международными нормами для крыс [13]. Определяли количество эритроцитов (10^{12} клеток в 1 л), лейкоцитов и лейкоформулу (10^9 клеток в 1 л), концентрацию гемоглобина (г/дл), гематокрит (%), количество тромбоцитов (10^9 клеток в 1 л), тромбокрит (%).

По окончании исследований животных выводили из эксперимента путем перерезки спинного мозга под ингаляционным наркозом с соблюдением правил эвтаназии, руководствуясь положением ISO 10993-2.

На проведение исследований получено разрешение этического комитета ФГБОУ ВО «ПГМУ им. академика Е. А. Вагнера» Минздрава России, все эксперименты выполнены в соответствии с «Правилами лабораторной практики в Российской Федерации», утвержденными приказом Министерства здравоохранения РФ № 708н от 23.08.2010 г., и «Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях» от 18.03.1986 (Текст изменен в соответствии с положениями Протокола (ETS № 170), после его вступления в силу 2 декабря 2005 года; Лиссабонский договор о внесении изменений в Договор о Европейском союзе и Договор об учреждении Европейского сообщества вступили в силу 1 декабря 2009 года).

Статистический анализ результатов эксперимента выполнен при помощи программного пакета Biostat и приложения Microsoft® Excel, полнофункционального офисного пакета Microsoft Office 2007. При проведении исследований, характеризую выборки, определяли выборочные средние величины, ошибку среднего и выборочное стандартное отклонение. Сравнение выборочных средних между собой осуществляли при помощи критерия Стьюдента. Для оценки различий между несколькими случайными выборками использовали метод однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Во время проведения эксперимента в течение 28 дней не отмечено случаев гибели животных. Поведение, аппетит, состояние

кожных покровов, физиологические функции у животных опытной группы не отличались от таковых у животных группы контроля.

Полученные и обработанные результаты экспериментального исследования представлены в таблицах 1-3.

Как видно из данных таблицы 1, по окончании эксперимента ни в одной из групп не отмечено снижения исследуемых показателей. Не отмечались статистически значимые различия между контрольной и опытными группами по количеству эритроцитов, концентрации гемоглобина и гематокриту, средние значения в этих группах находились в пределах нормальных величин (табл. 1).

Тромбоцитарные показатели 1-й и 2-й экспериментальных групп животных по своим значениям мало отличались от группы контроля и также находились в пределах уровня нормальных величин (табл. 2).

Таблица 1

Количество эритроцитов, гематокрит и концентрация гемоглобина в крови экспериментальных животных по окончании эксперимента (M±m)

Экспериментальная группа	Количество эритроцитов ($\times 10^{12}$ в 1 л крови, M±m)	Концентрация Hb (г/л, M±m)	Гематокрит, %, M±m
Контрольная группа 1 (стекло), n=18	6,89±0,22	130,55±3,52	39,74±1,18
Экспериментальная группа 2 (TiO ₂), n=18	7,21±0,14 p=0,228; t=-1,227	139,12±2,89 p=0,068; t=-1,882	41,51±1,15 p=0,290; t=-1,074
Экспериментальная группа 3 (TiO, nano), n=15	7,21±0,28 p=0,369; t=-0,911	138,87±4,47 p=0,648; t=-1,483	40,72±1,54 p=0,611; t=-0,513

* $p < 0,05$; Для проведения статистического анализа использован критерий Стьюдента, по отношению к контролю.

Таблица 2

Тромбоцитарные характеристики у экспериментальных животных (M±m)

Экспериментальная группа	Количество тромбоцитов ($\times 10^9$ в 1 л крови, M±m)	Тромбокрит, %, M±m
Контрольная группа 1 (стекло), n=18	674,44±32,95	38,0±1,0
Экспериментальная группа 2 (TiO ₂), n=18	707,62±89,72 p=0,731; t=-0,347	43,0±5,0 p=0,334; t=-0,981
Экспериментальная группа 3 (TiO ₂ nano), n=15	666,75±73,09 p=0,920; t=0,102	42,0±4,0 p=0,301; t=-1,052

* $p < 0,05$; Для проведения статистического анализа использован критерий Стьюдента, по отношению к контролю.

Таблица 3

Количество лейкоцитов и показатели лейкоцитарной формулы крови у экспериментальных животных по окончании эксперимента, M±m

Эксп-ная группа	Нейтрофилы, %	Лимфоциты, %	Моноциты	Эозинофилы, %	Лейкоциты $\times 10^9$ /л
Контрольная группа 1 (стекло), n=18	24,11±3,85	65,0±2,35	5,44±0,58	5,11±1,49	9,29±0,71
Эксп-ная группа 2 (TiO ₂), n=18	19,62±1,65 p=0,322	71,75±2,16 p=0,121	4,0±0,68 p=0,125	4,25±0,88 p=0,638	15,56±1,73 p=0,003*
Эксп-ная группа 3 (TiO ₂ nano), n=15	16,88±1,73 p=0,121	71,75±2,99 p=0,158	7,0±1,61 p=0,351	4,0±0,88 p=0,545	9,48±0,74 p=0,857

* $p < 0,05$; Для проведения статистического анализа использован критерий Стьюдента, по отношению к контролю.

При изучении количества лейкоцитов и лейкоцитарной формулы венозной крови животных в группе с наномодифицированным покрытием не отмечалось увеличения количества лейкоцитов по сравнению с контролем, в отличие от группы без такового покрытия. Изменений в лейкоформуле в 1-й и 2-й экспериментальных группах в сравнении с контрольной группой не отмечено.

При проведении однофакторного дисперсионного анализа ANOVA закономерности не получено во всех исследуемых группах. Таким образом, результаты ANOVA подтверждают результаты Стьюдент-теста, то есть во 2-й экспериментальной группе животных, которым имплантировали материал без наномодифицированного покрытия диоксида титана, отличного от полностью индифферентного стекла, отмечается незначительное нарастание общего количества лейкоцитов венозной крови. Этот тезис не противоречит современным данным — к настоящему времени фундаментальными исследованиями в области стоматологии показано, что лейкоцитоз может возникать при имплантации зубных протезов и как следствие оперативного вмешательства при их установке [14].

Выводы

Имплантация экспериментальных образцов диоксида титана как с наномодифицированным покрытием, так и без покрытия не оказывает влияния на показатели красной крови экспериментальных животных.

Исследуемые образцы диоксида титана, в том числе с наномодифицированной поверхностью, не приводят к изменениям тромбоцитарных показателей при их внутримышечной имплантации экспериментальным животным.

Литература

1. Хенч, Л. Биоматериалы, искусственные органы и инжиниринг тканей / Л. Хенч, Д. Джонс. – Москва: Техносфера, 2007. – 304 с. doi.org / 10.1533 / 9781845690861.
2. Трофимов, В. В. Титан, сплавы титана и их применение в стоматологии / В. В. Трофимов, О. В. Федчишин, В. А. Клименов // Сибирский медицинский журнал. – 2009. – № 7(90). – С. 10-12.
3. Ахмадова, М. А. Дентальная имплантация с применением навигационного имплантологического шаблона, изготовленного по технологии CAD / CAM / М. А. Ахмадова, А. Ю. Игнатов // Стоматология. – 2011. – № 2. – С. 49-52.
4. Акопян, Г. В. Ретроспективный анализ влияния заболеваний пародонта на приживление имплантатов и долгосрочный прогноз имплантации / Г. В. Акопян, А. Г. Хачатрян // Пародонтология. – 2011. – № 1. – С. 39-43.
5. Доклиническая диагностика дентального периимплантита / В. П. Глустенко, Ф. Н. Гильмиярова, Е. С. Головина [и др.] // Российский стоматологический журнал. – 2011. – № 2. – С. 28-29.
6. Lindhe, J. Peri-implant diseases: Consensus Report of the Sixth European. Workshop on Periodontology / J. Lindhe, J. J. Meyle // J Clin Periodontol. – 2008. – Vol. 35, Suppl. 8. – P. 282-285. doi: 10.1111 / j. 1600-051X. 2008.01283. x.
7. Zitzmann, N. U. Definition and prevalence of peri-implant diseases / N. U. Zitzmann, T. Berglundh // Journal of clinical periodontology. – 2008. – № 35. – P. 286-291. doi.org / 10.1111 / j. 1600-051x. 2008.01274. x
8. Ушакова, Р. В. Микрофлора полости рта и ее значение в развитии стоматологических заболеваний / Р. В. Ушакова, В. Н. Царева // Стоматология для всех. – 1998. – № 3. – С. 22-24.

Имплантированные образцы диоксида титана без наноструктурированного покрытия вызывают лейкоцитоз, в то время как имплантация с наномодифицированным покрытием не сопровождается статистически значимым увеличением количества лейкоцитов венозной крови экспериментальных животных.

Таким образом, полученные экспериментальные данные *in vivo* по изучению общетоксического действия наноструктурированного диоксида титана и ранее опубликованные нами данные экспериментов *in vitro* по изучению возможности ингибирования образования биопленки на конструкционном материале с нанесенным поверхностным наномодифицированным слоем из диоксида титана при оформлении соответствующих документов позволяют перейти к клиническим исследованиям.

В перспективе дальнейшей работы результаты проведенного исследования имеют практическое значение для использования полученных экспериментальных данных в клинической практике врача-стоматолога в качестве способа профилактики переимплантитов после операции дентальной имплантации путем ингибирования образования бактериальных пленок, на поверхностях конструкционных материалов из диоксида титана посредством наномодифицирования поверхности в виде анатаза [10].

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов и выражают благодарность аспиранту кафедры «Материалы, технологии и конструирование машин» Пермского национального исследовательского политехнического университета Гурову А. А. за помощь в изготовлении экспериментальных образцов диоксида титана.

9. Сухорукова, И. В. Влияние состава и шероховатости поверхности покрытия TiCaPCON-Ag на кинетику выхода Ag в физиологический раствор / И. В. Сухорукова, А. Н. Швейко, Д. В. Штанский // Известия вузов. Порошковая металлургия и функциональные покрытия. – 2015. – № 3. – С. 53-61. doi.org / 10.17073 / 1997-308x-2015-3-53-61.
10. Дентальный имплантат: пат. 153902 / Шулятникова О. А., Рогожников Г. И. [и др.]. – 10.07.2015.
11. Ингибирование образования микробной пленки при наноструктурировании поверхности конструкционного материала / О. А. Шулятникова, С. Е. Порозова [и др.] // Уральский медицинский журнал. – 2016. – № 7(140). – С. 20-24.
12. Гуров, А. А. Получение диоксида титана из водно-этанольных растворов с полимерными добавками / А. А. Гуров, С. Е. Порозова // Функциональные материалы и высокочистые вещества: сб. материалов III Всерос. молодежной конференции с элементами научной школы. – Москва, 2012. – С. 187-188. doi.org / 10.18481 / 2077-7566-2016-12-3-65-72.
13. Sharp, P. E. The laboratory rat / P. E. Sharp, M. C. La Regina. – CRC Press LLC, 1998. – 214 p. doi.org / 10.1201 / 9780849377198.

References

1. Hench, L. Biomaterials, artificial organs and tissue engineering / L. Hench, D. Dzhons. – Moscow: TheTechnosphere, 2007. – 304 p. doi.org / 10.1533 / 9781845690861.
2. Trofimov, V. V. Titanium, titanium alloys and their use in dentistry / V. V. Trofimov, O. V. Fedchishin, V. A. Klimenov // Siberian Journal of Medicine. – 2009. – № 7(90). – P. 10-12.
3. Ahmadova, M. A. Dental implantation using navigation template implant, manufactured by CAD / CAM technology / M. A. Ahmadova, A. Ju. Ignatov // Dentistry. – 2011. – № 2. – P. 49-52.
4. Akopjan, G. V. A retrospective analysis of the impact of periodontal disease on a long-term engraftment of implants and implant forecast / G. V. Akopjan, A. G. Hachatrjan // Periodontics. – 2011. – № 1. – P. 39-43.
5. Preclinical diagnosis of dental periimplantitis / V. P. Tlustenko, F. N. Gil'mijarova, E. S. Golovina [et al.] // Russian Journal of Dentistry. – 2011. – № 2. – P. 28-29.
6. Lindhe, J., Meyle, J. Peri-implant diseases: Consensus Report of the Sixth European Workshop on Periodontology. / J. Lindhe, J. Meyle // J Clin Periodontol // 2008. – № 35. – P. 282-285. doi: 10.1111 / j. 1600-051X. 2008.01283. x.
7. Zitzmann, N. U. Definition and prevalence of peri-implant diseases / N. U. Zitzmann, T. Berglundh // Journal of clinical periodontology. – 2008. – № 35. – P. 286-291. doi.org / 10.1111 / j. 1600-051x. 2008.01274. x
8. Ushakova, R. V. The microflora of the oral cavity and its role in the development of dental diseases / R. V. Ushakova, V. N. Careva // Dentistry for all. – 1998. – № 3. – P. 22-24.
9. Suhorukova, I. V. Influence of structure and roughness of a surface of a covering of TiCaPCON-Ag on Ag exit kinetics in physiological solution / I. V. Suhorukova, A. N. Shevejko, D. V. Shtanskij // News of higher education institutions. Powder metallurgy and functional coverings. — 2015. — № 3. — P. 53-61. doi.org/10.17073/1997-308x-2015-3-53-61
10. A dental implant: utility patent 153902/Shuliatnikova O.A., Rogozhnikov G.I. [et al.]. — 10.07.2015.
11. Gurov, A. A. Receiving dioxide of the titan from a water etanolnykh of solutions with polymeric additives / A. A. Gurov, S. E. Porozova // Functional materials and high-pure substances: The collection of materials III of the All-Russian youth conference with elements of school of sciences. — Moscow, 2012. — P. 187-188.
12. Inhibition of formation of a microbic film when nanostructuring a surface of constructional material / O. A. Shuliatnikova, S. E. Porozova, V. P. Korobov [et al.] // Ural medical magazine. — 2016. — № 8. — P. 20-24. doi.org/10.18481/2077-7566-2016-12-3-65-72.
13. Sharp, P. E. The laboratory rat / P. E. Sharp, M. C. La Regina. — CRC Press LLC, 1998. — 214 p. doi.org/10.1201/9780849377198.

Авторы:

Шулятникова О. А., к.м.н., доцент кафедры ортопедической стоматологии ФГБОУ ВО «ПГМУ им. академика Е. А. Вагнера» Минздрава России (г. Пермь)
Косарева П. В., д.м.н., зав. патоморфологическим отделом ФГБОУ ВО «ПГМУ им. академика Е. А. Вагнера» Минздрава России (г. Пермь)
Рогожников Г. И., д.м.н., профессор, Заслуженный деятель науки РФ, заведующий кафедрой ортопедической стоматологии ФГБОУ ВО «ПГМУ им. академика Е. А. Вагнера» Минздрава России (г. Пермь)
Порозова С. Е., д. т. н., профессор кафедры «Материалы, технологии и конструирование машин» Пермского национального исследовательского политехнического университета (г. Пермь)
Горячев П. А., врач стоматолог-ортопед ООО «Медицинский центр Диомид» (г. Пермь)

Authors:

Shuliatnikova O. A., Doctor of Philosophy of Medicine, Associate Professor of the Dentistry Department of the State Budgetary Institution of Higher Professional Education Perm State Medical University named after Academician E. A. Wagner of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Perm)
Kosareva P. V., MD, Head of the Pathomorphological department of the State Budgetary Institution of Higher Professional Education Perm State Medical University named after EA Wagner of Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Perm)
Rogozhnikov G. I., MD, Professor, Honored Scientist of the Russian Federation, Head of the Department of Prosthetic Dentistry of State Budgetary Institution of Higher Professional Education Perm State Medical University of the Academician E. A. Wagner of the Ministry of Healthcare of Russia (Perm)
Porozova S. E., Doctor of Engineering, Professor of the Materials, Technologies and Machine Construction Department of the Perm National Research Polytechnical University (Perm)
Gorjachev P. A., prosthodontist, «Medical center Diomid» LLC (Perm)

Поступила 01.11.2016
Принята к печати 07.11.2016

Received 01.11.2016
Accepted 07.11.2016

подробная
информация



ПРИМАКАИН:

БЕСПЛАТНАЯ ДОСТАВКА
ЛЮБОГО КОЛИЧЕСТВА
АНЕСТЕТИКА ПРИМАКАИН
ПРЯМО К ВАМ В КЛИНИКУ!

ПРИМАКАИН (ФРАНЦИЯ): АРТИКАИНА ГИДРОХЛОРИД 40 МГ, ЭПИНЕФРИНА ГИДРОТАРТАТ 0,0182 МГ



МОСКВА, 3-Я МЫТИЩИНСКАЯ, 16, 8-800-100-100-9, WWW.KRAFTWAYDENTAL.RU