

Замещение костных дефектов посредством персонализированной тканеинженерной конструкции in vivo

И.И. Тарба

Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова,
Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Актуальность. Восстановление объема костной ткани челюстей при дентальной имплантации и реконструктивной хирургии полости рта является актуальной проблемой современной стоматологии. Поиск новых остеопластических материалов, обладающих заданными свойствами, направленными на стимуляцию регенерации костной ткани и ускорение остеорепаративных процессов, в том числе с применением клеточных технологий, в последние годы обусловлен необходимостью их применения в повседневной стоматологической практике.

Материалы и методы. В исследовании при создании тканеинженерных конструкций для заселения костных матриц использовали десневые биоптаты из области третьих моляров, которые подвергались экспансии in vitro. В качестве матрикса носителя были использованы материалы на основе октакальцийфосфата (ОКФ), отличающиеся большей площадью поверхности гранул за счет более развитого микрорельефа, скоростью биорезорбции и гидрофильной поверхностью. Готовая тканеинженерная конструкция, состоящая из мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток, заселенных на мактริกс, была имплантирована в искусственно созданный дефект большеберцовой кости восьми кроликов самцов породы шиншилла. Эксперименты на животных проводились с применением этических норм. Кроликов выводили из эксперимента на 8 и 12 сутки для проведения гистологического анализа.

Результаты. На ранних сроках наблюдения (8 недель) отмечались участки зрелой костной ткани с включениями остеобластов. Кроме этого, также присутствовали зоны примитивной костной ткани с линиями склеивания. На более поздних сроках (12 недель) такие гранулы полностью интегрировались в кортикальную часть диафиза. Полученные результаты показали сохранение между гранулой октакальцийфосфата и костной тканью пояса низкоминерализованной костной ткани, являющейся остеоидом – предшественником формирования костного вещества.

Заключение. Результаты экспериментального исследования позволяют сделать вывод о том, что разработанная нами персонализированная тканеинженерная конструкция способствует замещению дефектов костной ткани.

Ключевые слова: тканеинженерная конструкция, регенерация костной ткани, дентальная имплантация, костный матрикс.

Для цитирования: Тарба ИИ. Замещение костных дефектов посредством персонализированной тканеинженерной конструкции in vivo. *Пародонтология*. 2023;28(1):49-54. <https://doi.org/10.33925/1683-3759-2023-28-4-49-54>.

Customized in-vivo tissue engineering for bone grafting

I.I. Tarba

A. I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Relevance. Jaw bone volume restoration during dental implantation and reconstructive oral surgery is a relevant problem in modern dentistry. In recent years, the needs of daily dental practice determined the search for new osteoplastic materials with desired properties, including cellular technologies, to stimulate bone regeneration and accelerate bone repair processes.

Materials and methods. The study used third molar area gingival specimens to create tissue-engineered constructs for bone matrix colonization, subject to in vitro expansion. Octacalcium-phosphate-based materials (OCP), used as the carrier matrix, were characterized by a larger particle surface area for a more developed microrelief, a bio-resorption rate, and a hydrophilic surface. The finished tissue-engineered construct, consisting of multipotent mesenchymal stromal cells colonized on the matrix, was implanted into an artificially created tibial defect in 8 Chinchilla male rabbits. Animal experiments were conducted according to ethical standards. Rabbits were sacrificed on days 8 and 12 for histological testing.

Results. In the early follow-up period (8 weeks), there were areas of mature bone with incorporated osteoblasts. Besides, there were areas of primary bone with adhesion lines. Later (12 weeks), such granules fully integrated into the diaphysis cortical part. The results showed the preservation of the low-mineralized bone girdle, osteoid - a bone substance formation precursor, between the octacalcium phosphate granule and the bone.

Conclusion. The results of the experimental study allow us to conclude that the customized tissue-engineered construct developed by us contributes to bone grafting.

Key words: tissue-engineered construct, bone regeneration, dental implantation, bone matrix.

For citation: Tarba II. Customized in-vivo tissue engineering for bone grafting. *Parodontologiya*. 2023;28(1):49-54 (in Russ.). <https://doi.org/10.33925/1683-3759-2023-28-1-49-54>.

АКТУАЛЬНОСТЬ

С развитием дентальной имплантации как одного из основных методов восстановления зубных рядов проблема дефицита костной ткани верхней и нижней челюстей становится все более актуальной в современной стоматологии [1, 8, 13]. Удаление зубов, травмы челюстно-лицевой области, остеопороз, резекционные хирургические вмешательства являются основными причинами развития дефектов костной ткани челюстных костей [2, 3]. В этой связи особенно актуален поиск оптимального костнопластического материала для восстановления костных дефектов челюстных костей [1, 3, 4, 14].

Методы клеточной инженерии на основе остеогенных клеток, полученных из слизистой оболочки полости рта, костного мозга, хрящевой и жировой ткани, получили в последнее время достаточное распространение. Разработка тканеинженерных конструкций, имеющих максимально приближенные свойства к костной ткани, является одной из важных задач тканевой инженерии. [2, 4, 5, 11]. Важными свойствами тканеинженерных конструкций являются тканеспецифичность, отсутствие токсического действия, наличие высокого регенеративного потенциала [6, 10, 12]. Требования, предъявляемые к костным матрицам, имеют очень важное значение. Наиболее значимыми являются отсутствие токсичности, способность к обеспечению адгезии необходимого количества клеток, возможность обеспечения их последующей пролиферации и дифференцировки, а также способности миграции прогениторных клеток [7, 9, 15]. Материал матрикса должен обладать способностью к биодеградации, чтобы обеспечить постепенное замещение имплантированной конструкции тканью организма.

Цель исследования: разработка и применение в эксперименте in vivo персонализированной тканеинженерной конструкции с использованием культур мультипотентных мезенхимальных стромальных

клеток прикрепленной десны и биodeградируемых синтетических материалов нового поколения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Экспериментальное исследование проводили на животных – кроликах породы советская шиншилла. Средний вес животных был 2,5 кг, использовали самцов в количестве восемь голов, исследование проводили с соблюдением этических норм и правил по работе с экспериментальными животными. Для изучения возможности использования персонализированных тканеинженерных костных графтов и выяснения механизмов остеорегенерации в зоне костного дефекта было принято решение использовать в качестве экспериментальной модели зону бурности большеберцовой кости кроликов.

В исследовании при создании тканеинженерных конструкций для заселения костных матриц использовали десневые биоптаты из области третьих моляров, которые подвергались экспансии in vitro. В качестве матрикса носителя были использованы материалы на основе октакальцийфосфата (ОКФ), отличающиеся большей площадью поверхности гранул за счет более развитого микрорельефа, скоростью биорезорбции и гидрофильной поверхностью. Данный материал обладает свойствами остеокондукторов. Октакальцийфосфат является инертным материалом, поэтому способен служить матрицей для формирования костных структур. Кроме этого, октакальцийфосфат обладает остеокондуктивными свойствами за счет способности к инициации митогенеза стволовых клеток костного мозга хемотаксиса клеток-предшественников, а также их дифференцировки в остеобластном направлении. Способы получения десневых имплантатов, состав тканеинженерной конструкции, а также методы ее получения подробно описаны ранее в нашем изобретении (Патент РФ № 2729365 Тканеинженерная конструкция для восполнения объема костной ткани челюстно-лицевой области).

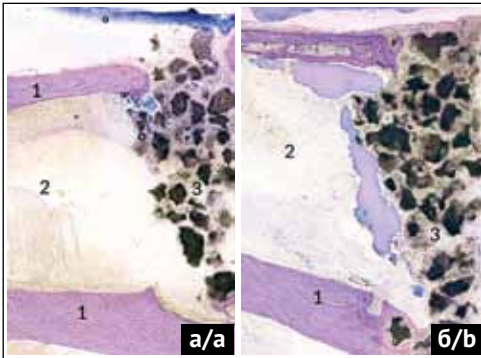


Рис. 1. Гистограмма трепанобиоптата трубчатой кости: заживление костного дефекта, заполненного тканеинженерной конструкцией: а) 8 недель после операции; б) 12 недель после операции.

1 – компактная костная ткань диафиза; 2 – костномозговой канал; 3 – гранулы ОКФ; *границы дефекта.

Окраска:

«небесный трихром» по А.В. Волкову

Fig. 1. Histology of a tubular bone trephine biopsy specimen: healing of a bone defect filled with a tissue-engineered construct: а) 8 weeks post-op; б) 12 weeks post-op. 1 – diaphysis compact bone; 2 – medullary cavity; 3 – OCP granules; *defect borders. "Sky-blue trichrome" staining according to A.V. Volkov



Рис. 2. Гистограмма трепанобиоптата трубчатой кости, 8 недель после операции:

1 – компактная костная ткань диафиза; 2 – костномозговой канал, заполненный жировым костным мозгом с островками гемопоэза; 3 – свободная гранула ОКФ, окруженная новообразованной трабекулой костной ткани со своими сосудами. Окраска:

«небесный трихром» по А.В. Волкову

Fig. 2. Histology of a tubular bone trephine biopsy specimen 8 weeks post-op: 1 – diaphysis compact bone; 2 – medullary cavity filled with yellow bone marrow with blood islands; 3 – free OCP granule surrounded by a newly formed bone trabecula with its vessels. "Sky-blue trichrome" staining according to A.V. Volkov

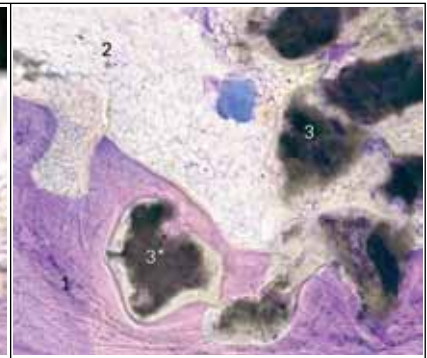


Рис. 3. Гистограмма трепанобиоптата трубчатой кости, 12 недель после операции:

1 – компактная костная ткань диафиза; 2 – костномозговой канал, заполненный жировым костным мозгом с островками гемопоэза; 3 – гранулы ОКФ; 3* – гранула, инкрустирующая костный регенерат с ободком остеоида. Окраска:

«небесный трихром» по А.В. Волкову

Fig. 3. Histology of a tubular bone trephine biopsy specimen 12 weeks post-op: 1 – diaphysis compact bone; 2 – medullary cavity filled with yellow bone marrow with blood islands; 3 – OCP granules; 3* – granule in the regenerated bone surrounded by osteoid. "Sky-blue trichrome" staining according to A.V. Volkov

Готовая тканеинженерная конструкция, представленная мультипотентными мезенхимальными стромальными клетками, заселенными на мактрикс, была имплантирована в искусственно созданный дефект большеберцовой кости кроликов. После обезболивания в области бугристости большеберцовой кости формировался цилиндрический дефект глубиной 8 мм, который заполнялся готовой тканеинженерной конструкцией. Рана ушивалась послойно наглухо. Послеоперационный период протекал без особенностей.

Кролики выводились из экспериментального исследования на сроках 8 и 12 недель после операции посредством передозировки препарата «Золетил-100». Далее выполнялась резекция части большеберцовой кости с зоной костной пластики. Полученные образцы фиксировали в 10% растворе формалина, затем обрабатывали для проведения дальнейших гистологических или рентгенологических исследований.

Полученные образцы исследовали с использованием компьютерной томографии. Изучение и анализ компьютерных томограмм проводили с использованием программного обеспечения Planmeca Romexis viewer (Planmeca, Финляндия).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При качественном анализе было выявлено, что на всех сроках наблюдения в зоне дефекта кортикальной пластинки и на всю глубину костномозгового канала определялся регенерат с гранулами остеопластического материала.

Фрагменты большеберцовых костей кроликов фиксировали в 10% растворе формалина. После этого осуществляли обезжиривание и обезвоживание. Блоки фиксировали в метилметакрилате и затем изготавливали шлифы толщиной 40-50 мкм, окрашивали с использованием окраски «небесный хром» по Волкову А. В.

На микроскопических препаратах в поле зрения микроскопа оценивали выраженность остеогенеза в области компактной пластинки и в объеме костного дефекта, а также наличие гигантоклеточной реакции, кровоизлияния и других признаков воспаления.

Исследование было проведено через 8 и 12 недель после экспериментальной операции.

На всех сроках наблюдения отмечено сохранение дефекта кортикальной части диафиза (рис. 1). Большое количество разнокалиберных гранул материала препятствует врастанию между ними элементов грануляционной ткани – кровеносных сосудов, что,

вероятно, приводит к более медленной перестройке костнопластического материала. Костномозговой канал заполнен жировым костным мозгом, в котором отмечается большее число кроветворных зон ближе к областям активного остеогенеза.

На ранних сроках наблюдения (8 недель) отмечались участки зрелой костной ткани с линиями остеобластов в ней, расположенными регулярно, чередующиеся с участками примитивной костной ткани. Расположение остеобластов в незрелой костной ткани нерегулярное, окружающие цепочками единичные костные структуры в поле зрения микроскопа, с продолжающимся активным процессом остеогенеза.

Интересно, что вокруг части трабекул, без какой-либо связи с исходной костью, выявлено формирование индуцированных тканеинженерными конструкциями участков костной ткани непосредственно на поверхности гранул ОФК (рис. 2).

На более поздних сроках (12 недель) такие гранулы полностью интегрировались в кортикальную часть диафиза (рис. 3). Полученные результаты показали сохранение между гранулой октакальцийфосфата и костной тканью пояса низкоминерализованной костной ткани, являющейся остеоидом – предшественником формирования костного вещества. Остеоид в настоящем эксперименте был богат клеточными элементами соединительнотканного и остеогенного ряда, а также кровеносными сосудами. Такая картина свидетельствовала о том, что даже на крайнем сроке наблюдения (к концу 12 недели) процесс перестройки тканей в области имплантации еще не был завершен.

Полное устранение дефектов наблюдалось во всех случаях при использовании материала с аутологич-

ными клетками из биоптата десны. Парагранулярное формирование остеоида свидетельствует о полноценной регенерации костного дефекта. Балочное строение костной ткани с расположением вокруг балок остеобластов способствует пролонгированному остеогенезу за счет формирования между костными структурами очагов костного мозга.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты экспериментального исследования позволяют сделать вывод о том, что разработанная нами персонализированная тканеинженерная конструкция способствует замещению дефектов костной ткани. Сочетание синтетического материала на основе октакальция фосфата и остеопрогенеторных клеток десневого происхождения, характеристики структуры поверхности матрикса-носителя обеспечивают высокую адгезию клеток, а также пролиферацию мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток из биоптата десны. В состав матрикса может введен фибриновый сгусток, насыщенный лейкоцитами и тромбоцитами с факторами роста. Факторы роста будут способствовать инициации реваскуляризации и остеогенеза в зоне внесения тканеинженерного графта в костную рану. Трансплантаты, обладающие описанными свойствами, способствуют ускорению замещения костных дефектов морфогенетически идентичной костной тканью. Протокол создания тканеинженерных конструкций, разработанный нашей исследовательской группой для замещения костных дефектов, является обладает высокой значимостью для хирургической стоматологии и может быть весьма эффективным для практического здравоохранения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абрамян КД, Базилян ЭА, Чунихин АА, Клиновская АС. Перспективы применения биоинженерных конструкций на основе наноматериалов в хирургической стоматологии. *Российская стоматология*. 2022;15(1):25-26.

doi:10.17116/rosstomat20221501125

2. Базилян ЭА, Смбалян БС. Направленная тканевая регенерация в дентальной имплантологии. *Клиническая стоматология*. 2008;3(47):42-48.

3. Базилян ЭА, Смбалян БС. Восстановление костной ткани методом пересадки костных блоков (часть 2). *Клиническая стоматология*. 2009;1(49):44-52. Режим доступа:

elibrary_22796129_47572915.pdf

4. Вахрушев ИВ, Антонов ЕН, Суббот АМ, Новиков ИА, Раева ОС, Ярыгин НВ, и др. Тканеинженерные конструкции для регенеративной медицины на основе мезенхимальных клеток пульпы молочного зуба и полимерных матриксов нового поколения. *Человек и его здоровье*. 2017;2:106-111.

doi: 10.21626/vestnik/2017-2/18

5. Воложин ГА, Базилян ЭА, Тарба ИИ. Перспективы применения тканеинженерных костных графтов при реконструктивных вмешательствах на челюстных костях. *Dental Forum*. 2019;3(74):26-30.

6. Воложин ГА, Базилян ЭА, Деев РВ, Бозо ИЯ, Пресняков ЕВ. Оценка регенерации костной ткани пациентов после имплантации биоинженерного остеозамещающего материала на основе синтетического октакальцийфосфата, активированного плазмидной ДНК с геном сосудистого эндотелиального фактора роста. *Эндодонтия Today*. 2021; 19(4): 343-349.

doi: 10.36377/1683-2981-2021-19-4-343-349

7. Бозо ИЯ, Деев РВ, Волков АВ, Еремин ИИ, Корсаков ИН, Ясиновский МИ, и др. Оценка влияния тканеинженерных конструкций на основе октакальцийфосфата и стромальных клеток десны на остеоинтеграцию дентальных имплантатов. *Гены и Клетки*. 2018;13(4):24-30.

doi: 10.23868/201812043

8. Зайдман АМ, Иванова НА, Косарева ОС, Сухих АВ, Корель АВ. Регенерация костной ткани

нижней челюсти методом тканевой инженерии. *Современные проблемы науки и образования*. 2015;6. Режим доступа:

<https://science-education.ru/ru/article/view?id=23234>

9. Лабис ВВ, Базикиан ЭА. Иммунологические аспекты механизма остеоинтеграции дентальных имплантатов. *Медицина критических состояний*. 2013;2:59-63.

10. Лабис ВВ, Базикиан ЭА, Козлов ИГ. Бактериальный фактор как участник инфекционно-воспалительного процесса полости рта. *Российский стоматологический журнал*. 2013;4:19-21. Режим доступа:

[bakterialnyy-faktor-kak-uchastnik-infektsionno-vospalitelnogo-protssessa-v-polosti-rta.pdf](#)

11. Jensen SS, Terheyden H. Bone augmentation procedures in localized defects in the alveolar ridge: clinical results with different bone grafts and bone-substitute materials. *The International journal of oral and maxillofacial implants*. 2009;24:218-236. Режим доступа:

[BoneaugmentationproceduresreviewIJOMIJensen-Terheyden2009 \(1\).pdf](#)

REFERENCES

1. Abrahamyan KD, Bazikyan EA, Chunikhin AA, Klinovskaya AS. Prospects for the use of bioengineering structures based on nanomaterials in surgical dentistry. *Russian Stomatology*. 2022;15(1):25-26 (In Russ.).

doi: 10.17116/rosstomat20221501125

2. Bazikyan EA, Smbatyan BS. Directed tissue regeneration in dental implantology. *Clinical dentistry*. 2008;3(47):42-48 (In Russ.).

3. Bazikyan EA, Smbatyan BS. Restoration of bone tissue by bone block transplantation (part 2). *Clinical Dentistry*. 2009;1(49):44-52 (In Russ.). Available from: [elibrary_22796129_47572915.pdf](#)

4. Vakhrushev IV, Antonov EN, Subbot AM, Novikov IA, Raeva OS, Yarygin NV, et al. Tissue-engineered structures for regenerative medicine based on mesenchymal cells of milk tooth pulp and new generation polymer matrices. *Humans and their health*. 2017;2:106-111 (In Russ.).

doi: 10.21626/vestnik/2017-2/18

5. Volozhin GA, Bazikyan EA, Tarba II. Prospects for the use of tissue-engineered bone grafts in reconstructive interventions on the jaw bones. *Dental Forum*. 2019;3(74):26-30 (In Russ.).

6. Volozhin GA, Bazikyan EA, Deev RV, Bozo IYA, Presnyakov EV. Assessment of regeneration of the bone tissue of patients after implantation of the bioengineering osteoreplacing material on the basis of the synthetic octacalcium phosphate activated with plasmid DNA with vascular endothelial growth factor gene. *Endodontics Today*. 2021;19(4):343-349 (In Russ.).

doi: 10.36377/1683-2981-2021-19-4-343-349

7. Bozo IA, Deev RV, Volkov AV, Eremin II, Korsakov IN, Yasinovskiy MI, et al. Evaluation of the effect of tissue

12. Merli M, Bernardelli F, Esposito M. Horizontal and vertical ridge augmentation: a novel approach using osseosynthesis microplates, bone grafts, and resorbable barriers. *The International journal of periodontics & restorative dentistry*. 2006;26(6):581-587. Режим доступа: [Merli.qxd \(coimplante.odo.br\)](#)

13. Sakamoto F, Hashimoto Y, Kishimoto N, Honda Y, Matsumoto N. The utility of human dedifferentiated fat cells in bone tissue engineering in vitro. *Cytotechnology*. 2015;67(1):75-84.

doi: 10.1007/s10616-013-9659-y

14. Ozaki H, Hamai R, Shiwaku Y, Sakai S, Tsuchiya K, Suzuki O. Mutual chemical effect of autograft and octacalcium phosphate implantation on enhancing intramembranous bone regeneration. *Science and technology of advanced materials*. 2021;22(1):345-362.

doi: 10.1080/14686996.2021.1916378

15. Xie F, Teng L, Wang Q, Sun XJ, Cai L, Zeng HF, и др. Ectopic osteogenesis of allogeneic bone mesenchymal stem cells loading on β -tricalcium phosphate in canines. *Plastic and reconstructive surgery*. 2014;133(2):142e-153e.

doi: 10.1097/01.prs.0000436841.69752.37

engineering structures based on octacalcium phosphate and gingival stromal cells on dental implants osteointegration. *Genes & Cells*. 2018;13(4):24-30 (In Russ.).

doi: 10.23868/201812043

8. Zaidman AM, Ivanova NA, Kosareva OS, Sukhikh AV, Korel AV. Mandibular bone tissue regeneration by tissue engineering. *Modern Problems of Science and Education*. 2015;6. Available from:

<https://science-education.ru/ru/article/view?id=23234>

9. Labis VV, Bazikyan EA. Immunological aspects of the mechanism of osseointegration of dental implants. *Intensive and critical medicine*. 2013;2:59-63 (In Russ.).

10. Labis VV, Bazikyan EA, Kozlov IG. Bacterial factor as a participant in the infectious and inflammatory process of the oral cavity. *Russian Journal of Dentistry*. 2013;4:19-21 (In Russ.). Available from:

[bakterialnyy-faktor-kak-uchastnik-infektsionno-vospalitelnogo-protssessa-v-polosti-rta.pdf](#)

11. Jensen SS, Terheyden H. Bone augmentation procedures in localized defects in the alveolar ridge: clinical results with different bone grafts and bone-substitute materials. *The International journal of oral and maxillofacial implants*. 2009;24:218-236. Available from:

[BoneaugmentationproceduresreviewIJOMIJensen-Terheyden2009 \(1\).pdf](#)

12. Merli M, Bernardelli F, Esposito M. Horizontal and vertical ridge augmentation: a novel approach using osseosynthesis microplates, bone grafts, and resorbable barriers. *The International journal of periodontics & restorative dentistry*. 2006;26(6):581-587. Available from: [Merli.qxd \(coimplante.odo.br\)](#)

13. Sakamoto F, Hashimoto Y, Kishimoto N, Honda Y, Matsumoto N. The utility of human dedifferentiated fat

cells in bone tissue engineering in vitro. *Cytotechnology*. 2015;67(1):75-84.

doi: 10.1007/s10616-013-9659-y

14. Ozaki H, Hamai R, Shiwaku Y, Sakai S, Tsuchiya K, Suzuki O. Mutual chemical effect of autograft and octacalcium phosphate implantation on enhancing intramembranous bone regeneration. *Science and technology*

of advanced materials. 2021;22(1):345-362.

doi: 10.1080/14686996.2021.1916378

15. Xie F, Teng L, Wang Q, Sun XJ, Cai L, Zeng HF, et al. Ectopic osteogenesis of allogeneic bone mesenchymal stem cells loading on β -tricalcium phosphate in canines. *Plastic and reconstructive surgery*. 2014;133(2):142e-153e. doi: 10.1097/01.prs.0000436841.69752.37

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

Corresponding author:

Тарба Илона Ивановна, ассистент кафедры хирургии полости рта Московского государственного медико-стоматологического университета имени А. И. Евдокимова, Москва, Российская Федерация

Для переписки: dr.tarbailon@gmail.com

ORCID <https://orcid.org/0000-0001-6639-6966>

Илона И. Tarba, Assistant of the Department of Oral Surgery, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation

For correspondence: dr.tarbailon@gmail.com

ORCID <https://orcid.org/0000-0001-6639-6966>

Конфликт интересов:

Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов/ Conflict of interests:

The authors declare no conflict of interests

Поступила / Article received 04.02.03

Поступила после рецензирования / Revised 05.03.2023

Принята к публикации / Accepted 20.03.2023



НАЦИОНАЛЬНАЯ ШКОЛА ПАРОДОНТОЛОГИИ РПА

РЕГИСТРИРУЙТЕСЬ ПО ССЫЛКЕ
<https://perio-school.ru/>

Национальная Школа Пародонтологии ПА «РПА» 2021

www.rsparo.ru



Уникальная программа

Специализированная программа на основе международных стандартов подготовки специалистов в области стоматологии



Опыт экспертов

Практические рекомендации и уникальный опыт экспертов по ведению пациентов с патологией пародонта



Более 200 участников

Отличный повод познакомиться со своими коллегами