

МЕТОДЫ СТИМУЛЯЦИИ ОСТЕОИНТЕГРАЦИИ ДЕНТАЛЬНЫХ ИМПЛАНТАТОВ

Ущаповская Н. К., Приходько К. В., Остапович А.А.

Белорусский государственный медицинский университет (БГМУ)

Республика Беларусь, 220083, Минск, пр. Дзержинского, д. 83

Цель – выявить наиболее перспективные для дальнейшего изучения методы стимуляции остеointеграции дентальных имплантатов.

Материалы и методы. В работе был проведен анализ публикаций о возможных методах воздействия на организм для стимуляции остеointеграции дентальных имплантатов.

Результаты. В проанализированных работах были выявлены методики, потенциально способные стимулировать остеointеграцию дентальных имплантатов. В данном случае мелатонин используется в качестве антиоксиданта широкого спектра действия и паракринного фактора. Местно поочередно используются 10%-ый раствор глюконата кальция и 5%-ый раствор ретаболила. При использовании данного метода, рентгенологическая плотность костной ткани вокруг имплантата и содержание в ней кальция значительно быстрее достигают физиологических значений, чем в контрольной группе. Дополнительный метод лечения – рефлексотерапия, применение акупунктуры после дентальной имплантации уменьшает воспалительный ответ, что способствует более быстрому образованию костной ткани вокруг имплантата. Воздействие лазером низкой интенсивности на ткани, окружающие имплантат. Подобное воздействие увеличивает интенсивность синтеза белка и АТФ в клетках. Кроме того, в исследованиях было выявлено, что воздействие лазера стимулирует дифференцировку и пролиферацию остеобластов, ангиогенез, подавляет активность остеокластов. Воздействие низкочастотным ультразвуком на ткани, окружающие имплантат. Молекулярные механизмы влияния электромагнитного поля изучены не до конца, однако в исследованиях было показано, что его воздействие уменьшает воспалительный ответ, ускоряет пролиферацию остеобластов; увеличивает площадь новообразованной кости. Стимуляция импульсным электромагнитным полем. В экспериментах было выявлено, что данный метод стимулирует образование внеклеточного матрикса, синтез факторов роста, уменьшает воспалительный ответ. Однако большая часть исследований касалась операций на опорно-двигательном аппарате, не связанных с дентальной имплантацией, поэтому данный метод нуждается в исследованиях в стоматологии. Экстракт клеток остеосаркомы. Экстракт содержит в себе целый спектр морфогенетических белков кости, которые воздействуют на синтез костной ткани. Симвастатин в эксперименте на культуре клеток увеличивает активность щелочной фосфатазы, синтез морфогенетического белка кости (косвенные признаки образования костной ткани вокруг имплантата). Кроме того, сивастатин ингибирует синтез активаторов остеокластов.

Заключение. Указанные в обзоре литературы методики лечения нуждаются в дальнейших исследованиях для уточнения их эффектов, времени воздействия, для достижения необходимого эффекта, или необходимой дозировки.

Ключевые слова: дентальные имплантаты, остеointеграция, магнитофорез, рефлексотерапия, мелатонин, низкоинтенсивное лазерное излучение, низкочастотный ультразвук.

Ущаповская Надежда Кирилловна – студентка 3 курса стоматологического факультета, БГМУ, г. Минск. ORCID ID: 0009-0009-6024-0165. E-MAIL: NADIA210503@GMAIL.COM (автор, ответственный за переписку).

Приходько Ксения Витальевна – студентка 3 курса стоматологического факультета, БГМУ, г. Минск. ORCID ID: 0009-0008-8584-2966. E-MAIL: 787707KSENIYA450620@GMAIL.COM.

Остапович Алексей Андреевич – кандидат медицинских наук, доцент кафедры ортопедической стоматологии и ортодонтии, БГМУ, г. Минск. E-MAIL: ORTOPEDSTOM@BSMU.BY.

METHODS OF STIMULATION OF OSSEOINTEGRATION OF DENTAL IMPLANTS

USCHAPOVSKAIA N. K., PRIHODKO K. V., OSTAPOVICH A.A.

BELARUSIAN STATE MEDICAL UNIVERSITY (BSMU)

220083, 83, DZERZHINSKY AVE., MINSK, REPUBLIC OF BELARUS

OBJECTIVE: TO IDENTIFY THE MOST PROMISING METHODS FOR FURTHER STUDY TO STIMULATE OSSEOINTEGRATION OF DENTAL IMPLANTS.

MATERIALS AND METHODS. AN ANALYSIS OF PUBLICATIONS WAS CARRIED OUT ON POSSIBLE METHODS OF INFLUENCING THE BODY TO STIMULATE OSSEOINTEGRATION OF DENTAL IMPLANTS.

RESULTS. WHEN ANALYZING PUBLICATIONS, TECHNIQUES WERE IDENTIFIED THAT COULD POTENTIALLY STIMULATE OSSEOINTEGRATION OF DENTAL IMPLANTS. IN THIS CASE, MELATONIN IS USED AS A BROAD-SPECTRUM ANTIOXIDANT AND PARACRINE FACTOR. MAGNETOPHORESIS OF RETABOLIL AND CALCIUM GLUCONATE. LOCALLY, A 10% SOLUTION OF CALCIUM GLUCONATE AND A 5% SOLUTION OF RETABOLIL ARE USED ALTERNATELY. WHEN USING THIS METHOD, THE RADIOLOGICAL DENSITY OF BONE TISSUE AROUND THE IMPLANT AND THE CALCIUM CONTENT IN IT REACH PHYSIOLOGICAL VALUES FASTER THAN IN THE CONTROL GROUP. REFLEXOLOGY. THE USE OF ACUPUNCTURE AFTER DENTAL IMPLANTATION REDUCES THE INFLAMMATORY RESPONSE, WHICH PROMOTES FASTER BONE FORMATION AROUND THE IMPLANT. LOW-INTENSITY LASER EXPOSURE TO TISSUE SURROUNDING THE IMPLANT. THIS EFFECT INCREASES THE INTENSITY OF PROTEIN AND ATP SYNTHESIS IN CELLS. IN ADDITION, STUDIES HAVE FOUND THAT LASER EXPOSURE STIMULATES THE DIFFERENTIATION AND PROLIFERATION OF OSTEOBLASTS, ANGIOGENESIS, AND SUPPRESSES THE ACTIVITY OF OSTEOCLASTS. IMPACT OF LOW-FREQUENCY ULTRASOUND ON THE TISSUE SURROUNDING THE IMPLANT. THE MOLECULAR MECHANISMS OF THE INFLUENCE OF THE ELECTROMAGNETIC FIELD ARE NOT FULLY UNDERSTOOD, HOWEVER, STUDIES HAVE SHOWN THAT ITS EFFECT REDUCES THE INFLAMMATORY RESPONSE AND ACCELERATES THE PROLIFERATION OF OSTEOBLASTS; INCREASES THE AREA OF NEWLY FORMED BONE. STIMULATION BY PULSED ELECTROMAGNETIC FIELD. EXPERIMENTS REVEALED THAT THIS METHOD STIMULATES THE FORMATION OF THE EXTRACELLULAR MATRIX, THE SYNTHESIS OF GROWTH FACTORS, AND REDUCES THE INFLAMMATORY RESPONSE. HOWEVER, MOST OF THE STUDIES CONCERNED OPERATIONS ON THE MUSCULOSKELETAL SYSTEM NOT RELATED TO DENTAL IMPLANTATION, SO THIS METHOD NEEDS RESEARCH IN DENTISTRY. OSTEOSARCOMA CELL EXTRACT. THE EXTRACT CONTAINS A WHOLE RANGE OF BONE MORPHOGENETIC PROTEINS THAT AFFECT THE SYNTHESIS OF BONE TISSUE. SIMVASTATIN IN A CELL CULTURE EXPERIMENT, IT INCREASES THE ACTIVITY OF ALKALINE PHOSPHATASE AND THE SYNTHESIS OF BONE MORPHOGENETIC PROTEIN (INDIRECT SIGNS OF BONE TISSUE FORMATION AROUND THE IMPLANT). IN ADDITION, SIVASTATIN INHIBITS THE SYNTHESIS OF OSTEOCLAST ACTIVATORS.

CONCLUSION. THE TECHNIQUES IDENTIFIED IN THIS LITERATURE REVIEW REQUIRE FURTHER RESEARCH TO CLARIFY THEIR EFFECTS, THE EXPOSURE TIME REQUIRED TO ACHIEVE AN EFFECT, OR THE REQUIRED DOSAGE.

KEYWORDS: DENTAL IMPLANTS, OSSEOINTEGRATION, MAGNETOPHORESIS, REFLEXOTHERAPY, MELATONIN, LOW-INTENSITY LASER RADIATION, LOW-FREQUENCY ULTRASOUND.

USCHAPOVSKAIA NADEZHDA K. – 3 YEAR STUDENT OF THE FACULTY OF DENTISTRY, BSMU, MINSK, REPUBLIC OF BELARUS. ORCID ID: 0009-0009-6024-0165. E-MAIL: NADIA210503@GMAIL.COM (THE AUTHOR RESPONSIBLE FOR THE CORRESPONDENCE).

PRIHODKO KSENIYA V. – 3 YEAR STUDENT OF THE FACULTY OF DENTISTRY, BSMU, MINSK, REPUBLIC OF BELARUS. ORCID ID: 0009-0008-8584-2966. E-MAIL: 787707KSENIYA450620@GMAIL.COM.

OSTAPOVICH ALEXEY A. – CANDIDATE OF MEDICAL SCIENCES, ASSOCIATE PROFESSOR OF THE DEPARTMENT OF ORTHOPEDIC DENTISTRY AND ORTHODONTICS, BSMU, MINSK, REPUBLIC OF BELARUS. E-MAIL: ORTOPEDSTOM@BSMU.BY.

АКТУАЛЬНОСТЬ

При проведении двухэтапной имплантации, время от установки внутрикостной части имплантата до его протезирования составляет в среднем для верхней челюсти 6-12 месяцев, для нижней челюсти – 3-6 месяцев [1, 2, 4]. Такой длительный промежуток времени причиняет пациентам дискомфорт. Поэтому фирмы-производители имплантатов работают над изменением дизайна имплантатов, модификацией их поверхности для ускорения остеоинтеграции и улучшения ее качества. Однако существуют методы воздействия на сам организм для улучшения остеоинтеграции дентальных имплантатов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Был проведен анализ опубликованных исследований о возможных методах воздействия на организм для стимуляции остеоинтеграции дентальных имплантатов.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При анализе публикаций были выявлены следующие методы стимуляции остеоинтеграции дентальных имплантатов.

Внесение лиофилизированного мелатонина в ложе для имплантата. Выявлено, что мелатонин является не только гормоном-регулятором циркадных ритмов, но и паракринным фактором, влияющим на многие клетки и органы [3, 20, 21]. В данном случае мелатонин не поступает в системный кровоток, а воздействует на рядом расположенные клетки. Кроме того, мелатонин является антиоксидантом широкого спектра действия, нейтрализуя свободные радикалы клеток [22, 23, 24].

Однако исследования влияния мелатонина на клетки костной ткани дают противоречивые результаты. В одном случае мелатонин не увеличивал активность щелочной фосфатазы (маркер формирования

костной ткани), синтез остеокальцина, но стимулировал синтез коллагена 1 типа (в качестве маркера синтеза коллагена использовался С-терминальный пропептид проколлагена 1 типа) [16, 17, 19]. Другие исследования показали, что мелатонин увеличивает экспрессию генов не только коллагена 1 типа, но и костного сиалопротеина, щелочной фосфатазы, остеокальцина [14, 15, 18].

В экспериментах по установке дентальных имплантатов собакам внесение лиофилизированного мелатонина в ложе для имплантата достоверно увеличивало BIC (площадь контакта имплантат-кость), а также плотность костной ткани [18].

Магнитофорез ретаболила и глюконата кальция. В данном методе местно поочередно используются 2 раствора: 10%-ый раствор глюконата кальция (является источником ионов кальция) и 5%-ый раствор ретаболила (нандролона деканоат, анаболический стероид; ускоряет рост костей) поочередно [7, 8, 9]. 10 процедур магнитофореза проводились через 14 дней после дентальной имплантации каждые сутки или через сутки.

В данной методике магнитофорез применялся для ускорения диффузионных процессов, повышения сосудистой и эпителиальной проницаемости, увеличения биодоступности лекарственных средств [11, 12, 21].

Данная методика позволяет ускорить процесс минерализации органического матрикса кости, формирующейся вокруг импланта. Рентгенологическая плотность костной ткани в контрольной группе постепенно увеличивается и к 90-м суткам достигает нормальных значений, соответствующих показателям рентгенологической плотности компактной пластинки. В опытной группе рентгенологическая плотность костной ткани также постепенно увеличивается, однако достигает физиологических значений уже к 60-м суткам. Аналогичные закономерности наблюдаются в опытных и контрольных группах при исследовании уровня содержания кальция в кости, окружающей имплант.

Рефлексотерапия. Проводились клинико-лабораторные и экспериментальные исследования на животных. Рефлексотерапия в клинике была выполнена соглас-

но инструкции «Метод рефлексотерапии в составе комплексной реабилитации у пациентов с частичной вторичной адентией при дентальной имплантации» курсом из 10 процедур с четырнадцатых суток после установки дентальных имплантатов (период максимальной выраженности воспалительного процесса) [5, 6, 7].

Экспериментальные исследования на животных показали, что использование акупунктуры позволяет уменьшить выраженность воспалительной реакции, приводит к более быстрому ее купированию (это подтверждают более стабильные концентрация кальция и активность кислой фосфатазы в крови). Интенсивная воспалительная реакция в месте установки имплантата приводит к возникновению тканевого ацидоза и повышению осмотического давления. Продукты, которые накапливаются в контактной зоне «кость – имплантат» ведут к нарушениям гомеостаза, изменению проницаемости сосудов. Развивается артериальная сосудистая гиперемия, в результате чего может нарушаться отток крови и лимфы. При застое крови наблюдается локальный тромбоз.

Кроме того, при изучении гистологических препаратов тканей вокруг имплантата выявлено, что в опытной группе были менее выражены явления некроза и некробиоза остецитов по краю костной ткани, в более ранние сроки начинались процессы вторичной перестройки костной ткани.

В клинических исследованиях при использовании рефлексотерапии не наблюдалось признаков остеопороза, в отличие от контрольной группы [5, 10, 11].

Воздействие лазером низкой интенсивности на ткани, окружающие имплантат. Низкоинтенсивное лазерное излучение стимулирует метаболическую активность клетки, приводит к увеличению содержания ДНК, РНК (косвенный признак интенсификации синтеза белка), ускоряет синтез АТФ в митохондриях, имеет антиоксидантный эффект [2, 8, 12]. Подобные свойства воздействия лазера низкой интенсивности являются основанием для экспериментов по его использованию для стимуляции остеointеграции.

В эксперименте *in vitro* на культуре остеобластов использование низкоинтенсивного воздействия лазером стимулировало образование костного матрикса [11, 13, 26]. В эксперименте на животных по установке имплантатов из гидроксиапатита было показано, что подобная методика стимулирует образование новой костной ткани за счет стимуляции кровотока, активации остеобластов и подавления активности остеокластов [17, 23, 24].

Воздействие низкочастотным ультразвуком на ткани, окружающие имплантат. Ультразвуковое воздействие на ткани стимулирует ангиогенез за счет увеличения продукции фактора роста эндотелия, фактора роста фибробластов; стимулирует синтез внеклеточного коллагена, неколлагеновых белков; ускоряет клеточную пролиферацию и дифференцировку; увеличивает активность щелочной фосфатазы [13, 15, 20, 21]. Кроме того, ультразвуковое воздействие облегчает ток жидкости, что ускоряет доставку питательных веществ и удаление продуктов метаболизма из новообразующейся кости. Это стимулирует дифференцировку фибробластов и остеобластов. В исследованиях воздействие ультразвуком ускоряет заживление переломов, что показывает потенциал его использования для стимуляции остеointеграции дентальных имплантатов. [18, 19, 24]. В экспериментах по использованию ультразвука для стимуляции заживления переломов было показано, что имеет значение и фаза, в которую проводится процедура: ультразвуковое воздействие влияет не на фазу ремоделирования при заживлении переломов, а на более ранние фазы воспаления или образования костной мозоли, а также на ангиогенез.

По результатам исследования, площадь новообразованной ткани по периметру имплантационной полости была достоверно выше у животных, которым проводилось воздействие низкочастотным ультразвуком на имплантат и ткани вокруг него [7, 8, 9]. Однако авторы публикаций отмечают, что молекулярные механизмы влияния ультразвука изучены не до конца, методика нуждается в дальнейшем исследовании. Кроме того, требуют уточнения продолжительности и ин-

тенсивность воздействия [10, 11, 12].

Стимуляция импульсным электромагнитным полем. В исследованиях на культурах клеток было показано, что такое воздействие уменьшает продукцию супероксид-радикалов нейтрофилами (что уменьшает воспалительный ответ) и стимулирует пролиферацию остеобластов, рост сосудов, образование внеклеточного матрикса, синтез факторов роста. Однако в экспериментах методика не всегда показывала высокую эффективность; кроме того, большая часть исследований касалась операций, не связанных с дентальной имплантацией (лечение переломов, замена тазобедренного сустава) [13, 16, 26]. Поэтому использование электромагнитных полей в дентальной имплантации нуждается в дальнейших исследованиях.

Экстракт клеток остеосаркомы. Эксперимент проводился *in vitro* на культуре клеток остеосаркомы HOS58 (используются в качестве модели созревания остеобластов). Было показано, что экстракт увеличивает в клетках активность щелочной фосфатазы (является маркером дифференцировки остеобластов). Кроме того, экстракт действует синергично с бета-глицерол фосфатом (после гидролиза является источником свободных остатков фосфорной кислоты), инсулином [6, 7, 25]. Экстракт содержит целый спектр морфогенетических белков кости, его использование является экономически более выгодным (по соотношению цена-эффективность), чем применение отдельных рекомбинантных морфогенетических белков кости [8, 9, 25].

Симвастатин. В исследовании на стромальных клетках костного мозга человека (клетки были лишены эстрогена, что является моделью старческого остеопороза) симвастатин оказывал анаболическое действие: увеличивал активность щелочной фосфатазы, экспрессию гена морфогенетического белка кости, что косвенно указывает на ускорение образования новой кости. При этом рост клеток исследовался на титановых дисках [14].

Кроме того, известно, что пути синтеза холестерина и активаторов остеокластов имеет общие биохимические реакции, которые ингибируются статинами [1, 4, 8].

ВЫВОДЫ

При анализе публикаций были выявлены методики, потенциально способные стимулировать остеоинтеграцию дентальных имплантатов: магнитофорез растворов ретаболила и глюконата кальция, рефлексотерапия, воздействие лазером, низкочастотным ультразвуком, импульсными электромагнитными полями, применение экстракта клеток остеосаркомы и симвастатина. Однако, многие из вышеуказанных методик исследовались только на культурах клеток или же только в экспериментах на животных. Кроме того, необходимо учитывать индивидуальные особенности пациента, показания и противопоказания для использования той или иной методики. Все это указывает на необходимость проведения дальнейших исследований по стимуляции остеоинтеграции дентальных имплантатов.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИЧНЫЙ ВКЛАД АВТОРОВ

Ушаповская Н.К. – написание текста, обработка материала, форматирование текста;

Приходько К.В. – форматирование текста, редактирование, дизайн окончательного варианта статьи, перевод аннотации;

Остапович А.А. – редактирование и дизайн окончательного варианта статьи.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии финансирования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Анализ интервала QT в оценке электрической стабильности миокарда у детей с сахарным диабетом I типа [Электронный ресурс]. URL: <https://www.mednovosti.by/journal.aspx?article=4065> (Дата обращения: 18.05.2024).
2. Горчак Ю.Ю., Генс Г.П., Праздников Э.Н., Стаханов М.Л., Решетов Д.Н., Хланта Д.А., Князьков В.Б., Овчаров С.Э. Возможности низкоинтенсивного лазерного излучения в реабилитационно-восстановительном лечении онкологических больных. *Лазерная медицина*. 2021; 25(3):47-58. DOI: 10.37895/2071-8004-2021-25-3-47-58
3. Золотухина Е.И., Улащик В.С. Основы импульсной магнитотерапии. *Справочное пособие*. 2008: 379. ISBN 978-985-08-1853-9.
4. Остапович А.А., Ивашенко С.В., Чекан В.А. Стимуляция остеоинтеграции дентальных имплантатов с помощью магнитофореза ретаболила и глюконата кальция. *Медицина и инновации*. 2021; 2:70-74. EDN: JABDVZ.
5. Павлов О.М., Горбачёв Ф.А. *Дентальная имплантация: учебно-методическое пособие*. 2019;22:11-15. ISBN 978-985-21-0334-3.
6. Походенько-Чудакова И.О., Шевела Т.Л. Метод рефлексотерапии в составе комплексной реабилитации у пациентов с частичной вторичной адентией при дентальной имплантации. 2010;10(18): 136-138. EDN: BQXODM.
7. Рубникович С.П., Хомич И.С., Денисова Ю.Л. Морфологические изменения костной ткани вокруг дентальных имплантатов после воздействия низкочастотным ультразвуком низкой интенсивности. *Известия Национальной академии наук Беларуси. Серия медицинских наук*. 2020;17(1):20-27. DOI: 10.29235/1814-6023-2020-17-1-20-27.
8. *Справочник Видаль «Лекарственные препараты в Беларуси»* [Электронный ресурс]. URL: https://www.vidal.ru/drugs/retabolil_2036 (Дата обращения: 18.05.2024).
9. Шевела Т.Л. Клинико-лабораторные характеристики остеоинтеграции при дентальной имплантации и влияние на них рефлексотерапии. 2014;1(3): 111-120. DOI: 10.21685/2072-3032-2018-4-19.
10. Эндометриоз: диагностические, клинические, онкологические и лечебные аспекты [Электронный ресурс]. URL: <https://www.mednovosti.by/journal.aspx?article=4438> (Дата обращения: 18.05.2024).
11. ANDERSON H., HERSH D.S., KHAN Y. EFFECTS OF NEAR-FIELD ULTRASOUND STIMULATION ON NEW BONE FORMATION AND OSSEO-INTEGRATION OF DENTAL TITANIUM IMPLANTS IN VITRO AND IN VIVO. *ULTRASOUND MED BIOL*. 2011;37(3):13-16. PMID: 21276654.
12. CLAES L., WILLIE B. THE ENHANCEMENT OF BONE REGENERATION BY ULTRASOUND. *PROC BIOPHYS MOL BIOL*. 2007;93(1-3):384-398. DOI: 10.1016/j.pbiomolbio.2006.07.021.
13. CUTANDO A., GÓMEZ-MORENO G., ARANA C., MUNOZ F., LOPEZ-PEÑA M., STEPHENSON J. MELATONIN STIMULATES OSTEOINTEGRATION OF DENTAL IMPLANTS. *J PINEAL RES*. 2008; 45(2):174-179. DOI: 10.1111/j.1600-079X.2008.00573.x.
14. DIMITRIOU R., BABIS G.C. BIOMATERIAL OSSEOINTEGRATION ENHANCEMENT WITH BIOPHYSICAL STIMULATION. *J MUSCULOSKELET NEURONAL INTERACT*. 2007;7(3):53-65. PMID:17947809.
15. DING Q., LIU C., WU H. EFFECTS OF TITANIUM SURFACE MICROTOPOGRAPHY AND SIMVASTATIN ON GROWTH AND OSTEOGENIC DIFFERENTIATION OF HUMAN MESENCHYMAL STEM CELLS IN ESTROGEN-DEPRIVED CELL CULTURE. *INT J ORAL MAXILLOFAC IMPLANTS*. 2017; 32(1):35-46. DOI: 10.11607/jomi.4969.
16. DOAN N., REHEM P., MECHJI S., HARRIS M. IN VITRO EFFECTS OF THERAPEUTIC ULTRASOUND ON CELL PROLIFERATION, PROTEIN SYNTHESIS, AND CYTOKINE PRODUCTION BY HUMAN FIBROBLASTS, OSTEOBLASTS, AND MONOCYTES. *ORAL MAXILLOFAC SURG*. 1999; 57(4):409-419. DOI: 10.1016/s0278-2391(99)90281-1.
17. DÖRTBUDAK O., HAAS R., MAILATH-POKORNY G. BIOSTIMULATION OF BONE MARROW CELLS WITH A DIODE SOFT LASER. *CLIN ORAL IMPLANTS RES*. 2000;11(6):40-50. PMID: 11168247.
18. GUZZARDELLA G.A., TORRICELLI P., NICOLI ALDINI N., GIARDINO R. LASER TECHNOLOGY

IN ORTHOPEDICS: PRELIMINARY STUDY ON LOW POWER LASER THERAPY TO IMPROVE THE BONE-BIOMATERIAL INTERFACE. *INT J ARTIF ORGANS*. 2001;24(12):898-902. PMID: 11831596.

19. MAHARAJ D.S., GLASS B.D., DAYA S. ONE MOLECULE, MANY DERIVATIVES: A NEVER-ENDING INTERACTION OF MELATONIN WITH REACTIVE OXYGEN AND NITROGEN SPECIES? *J PINEAL RES*. 2007;42(1):28-42. DOI: 10.1111/j.1600-079X.2006.00407.x.
20. NAKADE O., KOYAMA H., ARIJI H., YAJIMA A., KAKU T. MELATONIN STIMULATES PROLIFERATION AND TYPE I COLLAGEN SYNTHESIS IN HUMAN BONE CELLS IN VITRO. *J PINEAL RES*. 1999;27(2):106-110. DOI: 10.1111/j.1600-079x.1999.tb00603.x.
21. SAIF A., WENDE K., LINDEQUIST U. THE SYNERGISTIC EFFECT OF SAOS-2 CELL EXTRACT AND OTHER BONE-INDUCING AGENTS ON HUMAN BONE CELL CULTIVATION. *DRUG DISCOV THER*. 2012;6(6):315-320. PMID: 23337819.
22. SCHWARTZ M., DORON A., ERLICH M., LAVIE V., BENBASAT S., BELKIN M., ROCHKIND S. EFFECTS OF LOW-ENERGY HE-NE LASER IRRADIATION ON POSTTRAUMATIC DEGENERATION OF ADULT RABBIT OPTIC NERVE. *LASERS SURG MED*. 1987;7(1):51-55. DOI: 10.1002/lsm.1900070109.
23. SHARRARD W.J., SUTCLIFFE M.L., ROBSON M.J., MACEACHERN A.G. THE TREATMENT OF FIBROUS NON-UNION OF FRACTURES BY PULSING ELECTROMAGNETIC STIMULATION. *J BONE JOINT SURG BR*. 1982;64(2):189-193. DOI: 10.1302/0301-620X.64B2.6978339.
24. TAN D.X., MANCHESTER L.C., REITER R.J., QI W.B., KARBOWNIK M., CALVO J.R. SIGNIFICANCE OF MELATONIN IN ANTIOXIDATIVE DEFENSE SYSTEM: REACTIONS AND PRODUCTS. *BIOL SIGNALS RECEPT*. 2000;9(3-4):137-149. DOI: 10.1159/000014635.
25. WANG A., MA X., BIAN J., JIAO Z., ZHU Q., WANG P., ZHAO Y. EFFECTS OF ELECTROMAGNETIC FIELD ON BONE HEALING AROUND COMMERCIAL PURE TITANIUM SURFACE: HISTOLOGIC AND MECHANICAL STUDY IN RABBITS. 2003;12(2):182-187. PMID: 12861888.
26. ZURA R., DELLA ROCCA GJ, MEHTA S, HARRISON A, BRODIE C, JONES J, STEEN RG. FRACTURE REPAIR WITH ULTRASOUND: CLINICAL AND CELL-BASED EVALUATION. 2008;1:138-144. DOI: 10.2106/JBJS.G.01218.