



Статья

# Преимущества ксенотрансплантата свиного происхождения по сравнению с аутоотрансплантатом при синус-лифтинге: рандомизированное клиническое исследование

Francisco Correia<sup>1,\*</sup>, Daniel Humberto Pozza<sup>2,3,4</sup>, Sonia Gouveia<sup>5</sup>, Antonio Campos Felino<sup>1</sup> и Ricardo Faria-Almeida<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Отделение хирургической стоматологии и пародонтологии, стоматологический факультет, Университет Порту, 4200-135 Порту, Португалия; antonioccfelino@gmail.com (A. C. F.); gfarerio@gmail.com (R. F.-A.).

<sup>2</sup> Кафедра биомедицины, медицинский факультет, Университет Порту, 4200-319 Порту, Португалия; dhpozza@gmail.com.

<sup>3</sup> Кафедра гистологии, факультет диетологии и нутрициологии, Университет Порту, 4150-177 Порту, Португалия.

<sup>4</sup> Институт исследований и инноваций в здравоохранении—I3s, Университет Порту, 4200-135 Порту, Португалия.

<sup>5</sup> Кафедра электроники, телекоммуникаций и информатики (DETI), Институт электроники и информатики Авейру (IEETA), Университет Авейру, 3810-193 Авейру, Португалия; sonia.gouveia@ua.pt.

\* Копреценденция: franciscodcorreia@gmail.com; тел.: +351-916113727



**Для цитирования:** Correia, F.; Pozza, D.H.; Gouveia, S.; Felino, A.C.; Faria-Almeida, R. Advantages of Porcine Xenograft over Autograft in Sinus Lift: A Randomised Clinical Trial. *Materials* **2021**, *14*, 3439.

<https://doi.org/10.3390/ma14123439>

Научный редактор:

Eugenio Velasco-Ortega

Получено: 25 мая 2021 г.

Принято к публикации: 17 июня 2021 г.

Опубликовано: 21 июня 2021 г.

**Примечание издательства:** MDPI сохраняет нейтральную позицию в отношении юрисдикционных претензий по опубликованным картам и принадлежности к организациям.



**Авторское право:** © 2021, авторы. Держатель лицензии: MDPI, Базель, Швейцария. Эта статья находится в открытом доступе и распространяется в соответствии с условиями лицензии Creative Commons Attribution (CC BY) (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

**Аннотация.** Целью данного исследования было сравнение эффективности интраоральных аутогенных костных трансплантатов и ксенотрансплантатов свиного происхождения при двухэтапном открытом синус-лифтинге. В это рандомизированное контролируемое исследование с разделением полости рта было последовательно включено 12 пациентов; продолжительность периода последующего наблюдения составила 6 месяцев. У каждого пациента выполняли одновременный двусторонний синус-лифтинг на верхней челюсти в соответствии с рандомизацией, с замещением аутогенной костной тканью из нижней челюсти (контрольная группа) или ксенотрансплантатом свиного происхождения (основная группа). Биопсийные образцы костной ткани отбирали во время имплантации для гистологического и гистоморфометрического анализа. КТ-исследование проводили в начале и в конце исследования для оценки рентгенологической динамики. Сравнение результатов КТ-исследования, полученных на исходном уровне и через 6 месяцев, свидетельствовало о статистически значимом повышении уровня кости для обоих материалов (7,8 мм ± 2,4 мм для аутогенного материала и 8,7 мм ± 2,2 мм для ксенотрансплантата,  $p < 0,05$ ). Статистически значимые различия в эффективности двух материалов с течением времени выявлены не были ( $p = 0,26$ ). Гистологический анализ позволил оценить различные этапы процесса ремоделирования; в обеих группах не были выявлены клеточные или другие признаки воспаления или инфекции. Ксенотрансплантаты свиного происхождения продемонстрировали аналогичные результаты для исследуемых переменных по сравнению с аутогенной костной тканью, что подтвердило возможность их использования в качестве альтернативного метода для синус-лифтинга.

**Ключевые слова:** костная трансплантация; синус-лифтинг; заменители костной ткани; регенерация костной ткани; рандомизированное клиническое исследование с разделением полости рта

## 1. Введение

Двунаправленная резорбция костной ткани верхней челюсти, обусловленная центрипетальной потерей объема альвеолярной кости и пневматизацией синуса, наряду с тонкой надкостницей и низкой плотностью трабекулярного вещества, усложняет стоматологическую реабилитацию с использованием дентальных имплантатов [1, 2]. Процесс резорбции зависит от количества отсутствующих зубов [3] и может стать причиной остаточной высоты кости менее 1 мм [4]. Ограниченная высота альвеолярной кости может привести к отсутствию первичной стабильности и трудностям в достижении остеоинтеграции. В этом контексте для восстановления объема кости обязательны дополнительные хирургические процедуры [5–7].

Перед установкой имплантатов или одновременно с ней может быть выполнен синус-лифтинг на верхней челюсти путем латеральной остеотомии или с использованием остеотомов [8, 9]. В зависимости от риска заболеваемости, а также временных и финансовых затрат, связанных с этими видами лечения, следует рассматривать другие варианты, такие как использование коротких имплантатов и (или) скуловых имплантатов [10]. Синус-лифтинг на верхней челюсти с использованием боковой остеотомии и костного трансплантата — предпочтительный метод при высоте кости < 5 мм [5, 11–14]. Кроме того, когда высота кости варьируется от 3 до 5 мм, возможна одновременная установка имплантатов стандартной длины [7, 11].

Выбор метода лечения должен быть в первую очередь основан на анатомии, состоянии синусов, желаемой аугментации костной ткани, размерах кости, общем состоянии здоровья, статусе курения, уровне гигиены полости рта и предпочтениях [5, 13, 15].

Оптимальный костный трансплантат должен быть биосовместимым, остеоиндуктивным и остеокондуктивным, обладать способностью полностью замещаться новообразованной костной тканью и поддерживать стабильный объем трансплантированной ткани и иметь благоприятные механические свойства. Кроме того, он должен быть получен из безопасного для пациента источника, а также должен быть удобным в применении [10, 13, 16–19]. Несмотря на то, что аутогенная костная ткань считается «золотым стандартом» [20–27], ее применение имеет ряд ограничений, таких как повышенная заболеваемость и ограниченная доступность [21]. В этом контексте в ряде экспериментальных исследований на животных и у человека ксенотрансплантаты свиного происхождения с 10 % коллагена продемонстрировали благоприятные свойства с точки зрения применения, биосовместимости и остеокондуктивности, высокой скорости абсорбции гранул ксенотрансплантата и ремоделирования аутогенной костной тканью через 6 месяцев [28–31].

В ограниченном числе рандомизированных исследований оценивали свойства ксенотрансплантатов на основе коллагенсодержащего кортикально-губчатого костного материала свиного происхождения [32], биоматериала из свиной кости [33] и заменителя костной ткани лошадиного происхождения [34]. Согласно литературным данным, заменители костной ткани и аутогенная костная ткань демонстрируют сопоставимые клинические характеристики, что свидетельствует об успешном применении заменителей для регенерации костной ткани. Кроме того, несколько исследований продемонстрировали отличную биосовместимость ксенотрансплантата с новообразованной костью при синус-лифтинге на верхней челюсти, без признаков воспалительного процесса [32–34].

Целью данного рандомизированного клинического исследования с разделением полости рта было сравнение аутогенной костной ткани и ксенотрансплантата свиного происхождения при двусторонних процедурах синус-лифтинга на основании результатов клинической, рентгенографической, гистологической и гистоморфометрической оценки. Основной целью была оценка свойств ксенотрансплантата свиного происхождения Osteobiol MP3<sup>®</sup>, Tecness<sup>™</sup>, Турин, Италия (OMP3) по указанным выше критериям.

## 2. Материалы и методы

### 2.1. Дизайн исследования

Это было тройное слепое рандомизированное клиническое исследование с разделением полости рта, утвержденное экспертным советом организации / независимым этическим комитетом стоматологического факультета Университета Порту, Португалия, номер 00977, и зарегистрированное на [trial.gov](https://clinicaltrials.gov) под номером NCT01836744. Исследование проводили в соответствии с рекомендациями CONSORT и Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации [29].

В исследование были последовательно включены 12 пациентов в период с марта 2013 года по июнь 2017 года. Был выполнен синус-лифтинг с использованием аутогенной костной ткани из нижней челюсти и ксенотрансплантата свиного происхождения Osteobiol MP3® (OMP3) с каждой стороны полости рта, в общей сложности 24 синуса с разделением на две группы (аутогенная костная ткань и ксенотрансплантат). В этом исследовании оценивали применение обоих материалов у одного и того же пациента, чтобы обеспечить максимальную статистическую мощность анализа. Критерии исключения: лучевая терапия области головы и шеи; иммуносупрессия или иммунодефицит; предшествующее или текущее лечение бисфосфонатами для внутривенного введения; нелеченный периодонтит; плохая гигиена полости рта и низкая мотивация; неконтролируемый сахарный диабет; беременность или грудное вскармливание; психические заболевания; синусит.

### 2.2. Хирургические процедуры

Хирургическая подготовка включала профессиональную чистку зубов за 10 дней до процедуры синус-лифтинга, применение амоксициллина в дозе 2 г за 1 час до процедуры и полоскание рта с использованием 0,2 % хлоргексидина за 1 минуту до процедуры.

Все операции выполнял один и тот же хирург. Перед операцией проводили местную анестезию (Артикаин 4 мг/мл + Артинибса™ 0,01 мг/л, Барселона, Испания), с последующим выполнением разреза по альвеолярному гребню верхней челюсти и двух дополнительных вертикальных разрезов. Отслоение и подъем лоскута проводили по общей толщине, обнажая боковую костную стенку верхнечелюстного синуса [10].

Боковую овальную остеотомию проводили с помощью пьезоэлектрического инструмента (NSK VarioSurg™, Токио, Япония) или сферического алмазного наконечника (NSK™, Токио, Япония). Слизистую оболочку синуса осторожно поднимали, используя соответствующие кюреты (Nu-Friedy®, Чикаго, Иллинойс, США). После подъема слизистой оболочки синуса вскрывали непрозрачные запечатанные стерилизованные конверты, содержащие коды рандомизации: (1) основная группа: кортико-медуллярный ксенотрансплантат свиного происхождения Osteobiol MP3® (TecnoSS™, Турин, Италия, размер частиц от 600 до 1000 мкм, с 10 % коллагена типа I и III) [29, 30]; и (2) контрольная группа: интраоральный аутогенный костный трансплантат.

Аутогенную костную ткань получали из тела нижней челюсти или подбородочного симфиза и измельчали с помощью костной мельницы (Ace™, Pearl St. Brockton, Массачусетс, США). Заполняли полости синуса до нужной высоты. Затем область боковой остеотомии закрывали коллагеновой мембраной (Osteobiol by TecnoSS™, Турин, Италия), а лоскуты ушивали полиамидом 4.0 (Supramida™, В Braun, Мельзунген, Германия).

Послеоперационный протокол включал следующее: амоксициллин в дозе 1 г в течение недели; хлоргексидин 0,2 %, гель, в течение 2 недель; ибупрофен в дозе 400 мг при наличии боли; мягкая пища в течение 2 недель; холодные компрессы (лед) в течение первых 48 часов. Кроме того, пациентам было рекомендовано воздерживаться от сморкания и использования соломинок, чихать с открытым ртом и использовать съемный протез. Швы удаляли через 10 дней.

Через шесть месяцев после хирургического вмешательства повторно выполняли компьютерную томографию (КТ). Пациентов опрашивали на

предмет предпочтительного метода лечения, после чего тот же хирург выполнял второй этап хирургического вмешательства под местной анестезией; разрез и подъем лоскута выполняли по общей толщине. Образцы костной ткани отбирали с обеих сторон полости рта перед использованием первого сверла системы имплантата. Процедуру проводили трансальвеолярно на участках имплантации, используя трепан с внутренним диаметром 2 мм и общим диаметром 3 мм (Hager & Meisinger™, Нойс, Германия). Образцы немедленно помещали в колбы, содержащие забуференный формальдегид. После сбора образцов костной ткани устанавливали дентальные имплантаты погружного типа (Osseo Speed TX™, Astra Tech™, Мельндал, Швеция) в соответствии с рекомендациями производителя. Лоскуты ушивали шовным материалом из полиамида 4.0 (Supramida™, В Braun™, Мельзунген, Германия). Через десять дней швы удаляли и выполняли клиническую оценку и регистрацию возможных послеоперационных осложнений.

### 2.3. Рентгенографический анализ

Рентгенографический анализ (КТ) включал оценку уровней твердой ткани на исходном уровне (во время набора пациентов) и через 6 месяцев. Уровни твердой ткани количественно оценивали на каждой КТ с использованием программного обеспечения Blue Sky Plan® (Blue Sky Bio®, LL Грейслейк, Иллинойс, США); также измеряли расстояние между уровнем кости в корональной и апикальной проекциях в области, где проводилась процедура регенерации. Было получено и проанализировано десять последовательных снимков в сагитальной проекции с интервалом 1 мм на каждой стороне (рисунок 1).

### 2.4. Гистологическое исследование и гистоморфометрический анализ

Образцы для гистологического анализа обрабатывали и окрашивали (гематоксилин и эозин) в соответствии с процедурами, описанными в предыдущих исследованиях [28, 34, 35]. Для гистологического и гистоморфометрического анализа использовали 10 срезов из центральной, наиболее репрезентативной части образца.

Фотографии делали с помощью оптического микроскопа (Zeiss Axisoskop 40™, Carl Zeiss, Берлин, Германия) при увеличении 50x для гистоморфометрического анализа, с использованием соответствующего программного обеспечения (ImageJ™ 1.5.0, National Institutes of Health, Бетесда, Мэриленд, США). Общую площадь, площадь твердой ткани (кости и трансплантата) и площадь мягких тканей (коллаген, фибробласты, кровеносные сосуды, адипоциты и пустоты) измеряли в пикселях. Результаты были преобразованы в проценты для статистического анализа. Также были сделаны фотографии при увеличении 200x и 400x для дополнительного гистологического анализа стоматологом с опытом работы в этой области, с применением слепого метода.

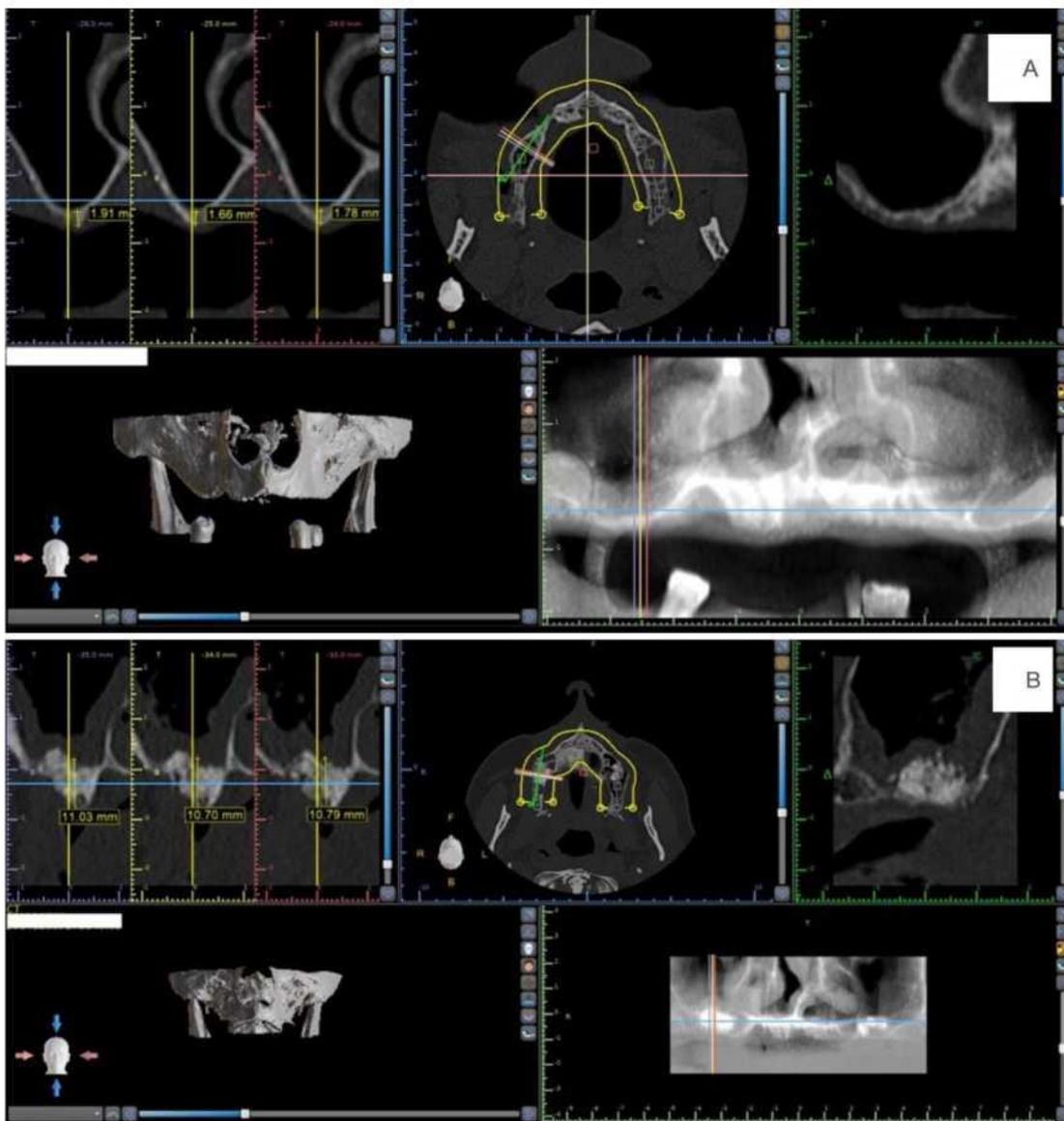


Рисунок 1. (А) Пример измерений на исходном уровне. (В) Пример измерений через 6 месяцев.

### 2.5. Статистический анализ

Статистический анализ, обработка данных и визуализация были выполнены с использованием программного обеспечения Microsoft Excel™ 16.10 и IBM™ SPSS™ (25.0, IBM Corp., Армонк, Нью-Йорк, США), с уровнем значимости 5 %, другим независимым экспертом с применением слепого метода. Для статистических сравнений применяли парный критерий Стьюдента, односторонний дисперсионный анализ (ANOVA) или двусторонний ANOVA, в зависимости от цели анализа. При необходимости нормальность распределения проверяли с помощью критерия Шапиро — Уилка. Во всех случаях наблюдалось нормальное распределение, что позволило применить вышеупомянутые параметрические статистические сравнения. Числовые результаты в данной статье представлены как среднее значение ± стандартное отклонение (СО).

## 3. Результаты

### 3.1. Характеристики пациентов и вмешательства

Была выполнена оценка 24 процедур синус-лифтинга у 12 пациентов (шесть мужчин и шесть женщин) со средним возрастом 59,7 года ± 8,7 года. Количество некурящих, заядлых курильщиков, бывших курильщиков составило 6, 3, 1 и 2 соответственно. Большинство пациентов имели до одной патологии (9 из 12) и принимали по крайней мере один лекарственный препарат (11 из 12).

Аутогенную костную ткань получали из ветви нижней челюсти в 83,3 % случаев и из подбородка только в 16,7 % случаев. Одиннадцать из 12 пациентов

(91,6 %) не отметили превосходства какой-либо из двух процедур, и лишь один пациент (8,3 %) указал «увеличенный участок с заменителем костной ткани» в качестве предпочтительной процедуры (таблица 1). Серьезные осложнения во время или после операции отсутствовали, за исключением незначительной перфорации слизистой оболочки (<2 мм) в 5 из 24 синусов, где применяли рассасывающуюся коллагеновую мембрану (таблица 1).

**Таблица 1.** Клиническое наблюдение и рентгенографическая оценка

ID	Пол	Возраст	Уровни твердой ткани (мм)					
			АГТ			Ксенотрансплантат		
			Исходная высота кости (среднее)	Среднее 6 месяцев	Различия, мм (6 месяцев — исходный уровень)	Исходная высота кости (среднее)	Среднее 6 месяцев	Различия, мм (6 месяцев — исходный уровень)
1	Ж	63,74	2,10	11,30	9,2	4,80	10,15	5,4
2	Ж	42,23	2,60	11,05	8,5	2,85	12,00	9,2
3	М	58,66	3,15	6,80	3,7	2,55	9,65	7,1
4	М	63,70	4,70	10,15	5,5	2,85	11,55	8,7
5	Ж	67,83	3,30	9,90	6,6	3,60	10,40	6,8
6	М	75,04	1,30	8,83	7,5	1,20	9,83	8,6
7	М	59,56	4,10	16,56	12,5	3,91	15,11	11,2
8	М	54,14	2,59	11,98	9,4	1,54	12,40	10,9
9	М	65,54	3,43	9,86	6,4	2,50	15,00	12,5
10	Ж	61,05	3,67	13,13	9,5	4,90	12,44	7,5
11	Ж	55,48	3,88	9,87	6,0	2,67	9,21	6,5
12	Ж	49,49	3,50	12,63	9,1	3,30	13,40	10,1
<b>Всего</b>	М = 6 Ж = 6	$\bar{x}$ — 59,70	3,20 ± 0,93	11,02 ± 2,45	7,81 ± 2,34	3,06 ± 1,13	11,76 ± 2,01	8,71 ± 2,15

Условные обозначения: ID — идентификационный код; среднее ± стандартное отклонение;  $\bar{x}$  — среднее; М — мужской пол; Ж — женский пол; АГТ — аутогенный трансплантат.

### 3.2. Результаты рентгенографического исследования

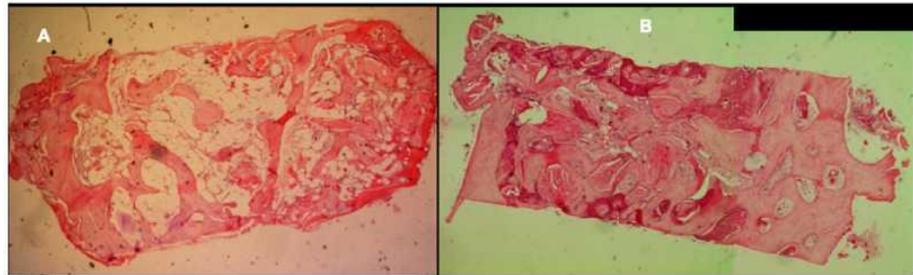
Значения высоты ткани на исходном уровне статистически значимо не различались для аутогенной костной ткани и ксенотрансплантата ( $[3,20 \pm 0,93]$  и  $[3,06 \pm 1,13]$  мм,  $p = 0,69$ ), обеспечивая сходство для обеих групп (таблица 1). Увеличение высоты ткани варьировалось от 3,7 до 12,5 мм для аутогенного трансплантата и от 5,4 до 12,5 мм для ксенотрансплантата, что позволяло устанавливать дентальные имплантаты длиной от 9 до 11 мм. Парный анализ значений исходной и конечной высоты ткани также не показал статистически значимой корреляции между временем наблюдения (исходный уровень и 6 месяцев после вмешательства) для обоих материалов ( $r = 0,149$ ,  $p > 0,05$  и  $r = 0,298$ ,  $p > 0,05$  соответственно для аутогенного трансплантата и ксенотрансплантата).

В 75 % случаев наблюдалось большее увеличение высоты ткани при использовании ксенотрансплантата. Хотя увеличение высоты ткани было несколько выше при использовании ксенотрансплантата, по сравнению с аутогенным трансплантатом, разница в эффективности материалов не достигла статистической значимости ( $7,81 \text{ мм} \pm 2,34 \text{ мм}$  и  $8,71 \text{ мм} \pm 2,15 \text{ мм}$ ,  $p = 0,26$ ). Наконец, при двухстороннем ANOVA для взаимосвязи между высотой ткани с течением времени и материалами было выявлено статистически значимое влияние для времени ( $p < 0,001$ ), но не для материала ( $p = 0,240$ ). Статистически значимая взаимосвязь между временем и материалом также отсутствовала ( $p = 0,261$ ).

### 3.3. Результаты гистологического исследования

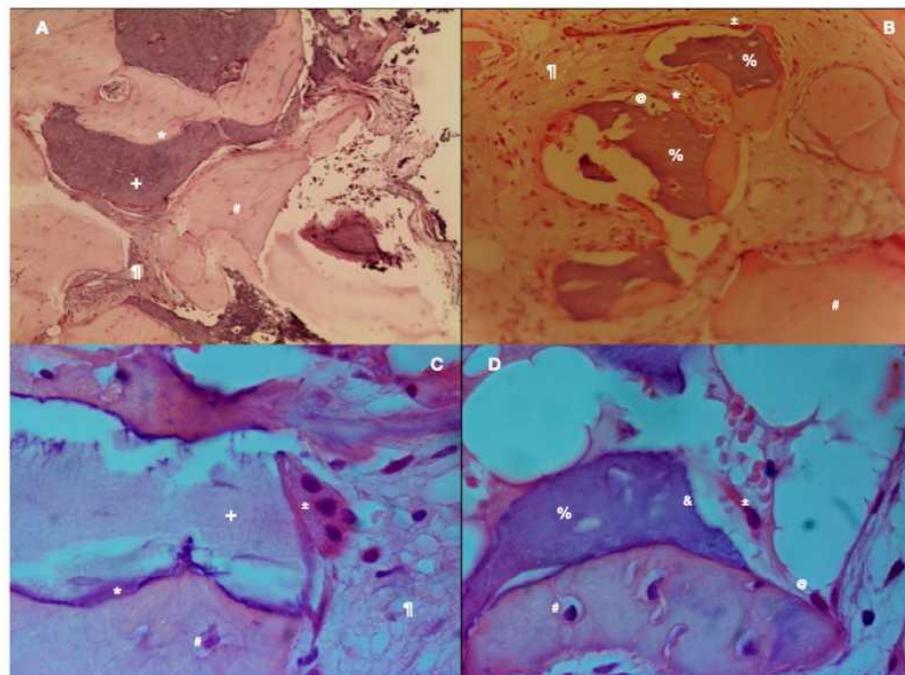
Гистологическое исследование 240 срезов позволило оценить различные этапы процесса ремоделирования. При этом как аутологичная костная ткань, так и ксенотрансплантат интегрировались в новообразованную костную ткань и частично в васкуляризованную ткань. Признаков воспаления или инфекции не наблюдалось ни в одном из образцов.

Оценка биопсийных образцов ксенотрансплантата продемонстрировала remodelирование костной ткани за счет остеокластов и аппозицию новообразованной кости остеобластами и, впоследствии, остеоцитами. Эти сильно васкуляризированные участки активного остеогенеза чередовались с участками зрелой костной ткани. Также было отмечено, что частицы обоих трансплантатов были хорошо интегрированы в новообразованную костную ткань. На рис. 2А (контрольная группа) и рис. 2В (основная группа) показаны участки мягких тканей в области контакта с участками твердых тканей.



**Рисунок 2.** (А) Пример синус-лифтинга с использованием аутотрансплантата, окрашивание гематоксилином-эозином, 50х. (В) Пример синус-лифтинга с использованием ксенотрансплантата, окрашивание гематоксилином-эозином, 50х.

В экспериментальной группе наблюдались активные зоны с остаточными частицами ксенотрансплантата, хорошо интегрированными в новообразованную костную ткань и остеокласты (рис. 3 В, D). В контрольной группе аутогенный костный трансплантат почти полностью рассасывался. Гистологический анализ показал лишь незначительное количество остаточных частиц, полностью интегрированных в новообразованную витальную кость (рисунок 3 А, С). Костномозговые полости между костью и частицами трансплантата были заполнены мягкими тканями с большим количеством кровеносных сосудов.



**Рис. 3.** (А) Пример аутогенного костного трансплантата, окрашивание гематоксилином-эозином, 200х. (В) Пример частиц ксенотрансплантата, окрашивание гематоксилином-эозином, 200х. (С). Образец аутогенного костного трансплантата, окрашивание гематоксилином-эозином, 400х. (D) Пример частицы ксенотрансплантата при большом увеличении, окрашивание гематоксилином-эозином, 400х. Условные обозначения: \* — незрелая костная ткань; + — аутогенный костный трансплантат; # — остеоцит; % — ксенотрансплантат; || — мягкие ткани; @ — остеобласт; ± — остеокласт; & — лакуны Гаушипа.

На рисунке 3 С (аутогенный трансплантат) показана жизнеспособность кости, представленная остеокластической реабсорбцией аутогенного костного трансплантата, а также аппозицией новообразованной костной ткани остеобластами. На рис. 3 D (ксенотрансплантат) показаны мягкие ткани, частично окружающие фрагменты трансплантата и зрелые костные фрагменты, в дополнение к наличию остеокластов и остеобластов. Частицы ксенотрансплантата имеют неоднородные лакуны из-за резорбции под действием остеокластов и незрелого процесса отложения костной ткани под действием остеобластов. Наличие остецитов через 6 месяцев свидетельствовало о созревании регенерированной костной ткани. Остаточные частицы трансплантата выявляли и идентифицировали по атипичному цвету, структуре и наличию лакун, находящихся в непосредственном контакте с витальной костью.

#### 3.4. Результаты гистоморфометрического исследования

Результаты гистоморфометрического исследования, представленных как общий объем твердых тканей (ТНТ) и общий объем мягких тканей (ТСТ), были схожими в обеих группах (таблица 2).

**Таблица 2.** Результаты гистоморфометрического исследования: среднее и стандартное отклонение (СО) для 10 срезов для одной стороны у каждого пациента (ID) в зависимости от группы, в процентах от общего объема твердых и мягких тканей.

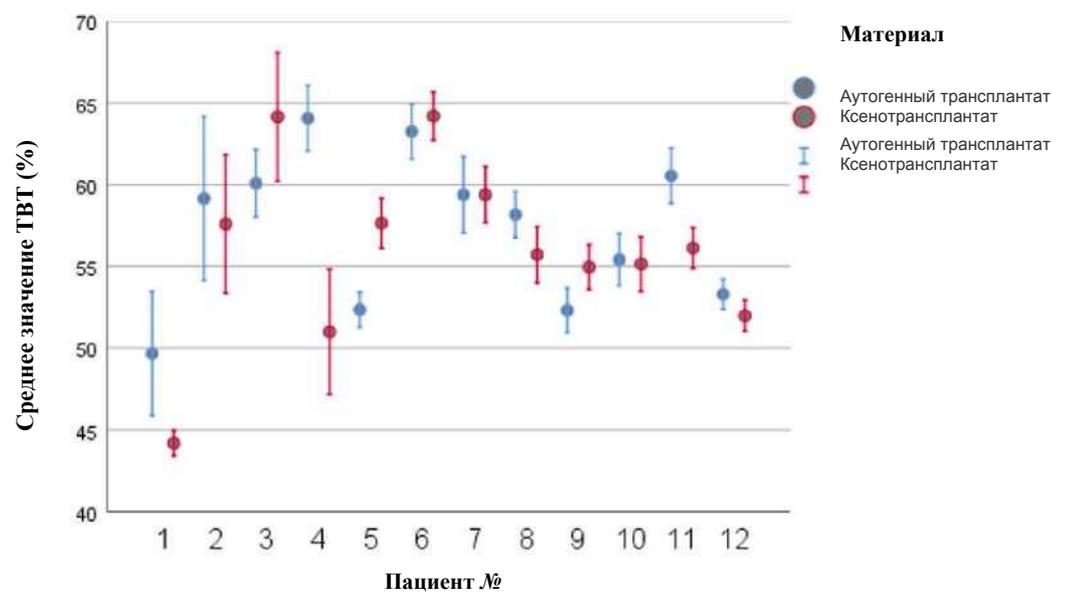
ID	Общий объем твердых тканей (ТНТ, %)				Общий объем мягких тканей (ТСТ, %)			
	Аутогенный трансплантат		Ксенотрансплантат		Аутогенный трансплантат		Ксенотрансплантат	
	Среднее	СО	Среднее	СО	Среднее	СО	Среднее	СО
1	49,67	5,33	44,19	1,08	50,33	5,33	55,81	1,08
2	59,15	7,03	57,60	5,94	40,85	7,03	42,40	5,94
3	60,09	2,90	64,15	5,51	39,91	2,90	35,85	5,51
4	64,07	2,79	51,00	5,36	35,93	2,79	49,00	5,36
5	52,35	1,52	57,65	2,14	47,65	1,52	42,35	2,14
6	63,26	2,35	64,19	2,07	36,74	2,35	35,81	2,07
7	59,39	3,27	59,39	2,41	40,61	3,27	40,61	2,41
8	58,16	1,99	55,72	2,40	41,84	1,99	44,28	2,40
9	52,31	1,91	54,96	1,94	47,69	1,91	45,04	1,94
10	55,42	2,22	55,15	2,33	44,58	2,22	44,85	2,33
11	60,55	2,37	56,12	1,75	39,45	2,37	43,88	1,75
12	53,29	1,29	51,98	1,33	46,71	1,29	48,02	1,33
среднее	57,31	2,91	56,01	2,86	42,69	2,91	43,99	2,86

Среднее значение ТНТ составило 57,31 %  $\pm$  2,91 % для аутогенного трансплантата и 56,01 %  $\pm$  2,86 % для ксенотрансплантата ( $p = 0,376$ ); таким образом, данный показатель зависит от пациента. В этом контексте минимальные значения ТНТ (49,67 % против 44,19 %) и максимальные значения ТНТ (64,07 % против 64,19 %) были схожими и наблюдались у одного и того же пациента.

Стандартное отклонение (СО) для аутогенного трансплантата варьировалось от 1,29 до 7,03 %, а среднее СО в образце составило 2,91 %. Относительно низкие значения СО указывают, что дисперсия соотношений для аутогенного трансплантата, полученных для нескольких срезов, относительно соответствующего среднего соотношения является относительно низкой. Это подтверждает достоверность среднего значения в качестве показателя.

Корреляция между значениями ТНТ для обоих трансплантатов (таблица 2) была положительной, хотя статистическая значимость не была достигнута ( $r = 0,546$ ,  $p = 0,066$ ). Положительная корреляция указывает на то, что пациенты демонстрируют более высокие (или более низкие) значения ТНТ для обоих трансплантатов. Следовательно, результаты также могут зависеть от пациента, а не только от трансплантата. С одной стороны, в двустороннем анализе ANOVA статистически значимого влияния типа трансплантата на гистоморфометрические характеристики не наблюдалось ( $p = 0,376$ ). С другой

стороны, наблюдалось статистически значимое влияние пациента ( $p = 0,029$ ). Это подтверждает, что эффективность трансплантата зависит от пациента (и, следовательно, от индивидуальных особенностей пациента). Наконец, наблюдалось статистически значимое взаимодействие между влиянием материала и влиянием пациента ( $p < 0,001$ ). Таким образом, результаты гистоморфометрического исследования одного и того же материала также зависят от пациента (рисунок 4). Перекрывание 95 % доверительных интервалов для обоих материалов для каждого пациента наблюдалось у семи пациентов (т. е. различия между материалами отсутствовали). Кроме того, в 3 из 12 случаев среднее значение ТНТ было выше для аутогенного трансплантата, а в 2 из 12 случаев наблюдалась обратная ситуация (более высокое среднее значение ТНТ для ксенотрансплантата).



**Рисунок 4.** Сгруппированные 95 % доверительные интервалы для среднего значения ТНТ по пациентам и материалам, полученные для 10 срезов в каждом состоянии.

#### 4. Обсуждение

В данном исследовании было установлено, что через шесть месяцев после открытого синус-лифтинга ксенотрансплантат свиного происхождения и аутогенная костная ткань продемонстрировали аналогичные результаты с точки зрения рентгенографических, клинических, гистологических и гистоморфометрических показателей. Эти результаты подтверждаются тем фактом, что это двойное слепое рандомизированное клиническое исследование типа IV, в котором пациентов тщательно отбирали, чтобы обеспечить адекватные сравнения после применения слепого метода и рандомизации лечения [36, 37].

Результаты гистологической оценки показали наличие различных стадий ремоделирования костной ткани как на тканевом, так и на клеточном уровнях. Примечательно, что ремоделирование костной ткани было более очевидным на стороне применения ксенотрансплантата, вероятно, из-за присущей ему высокой биосовместимости и остеокондуктивных свойств. Ramirez-Fernandez M. P. и соавт. [38] также наблюдали значительную реабсорбцию материала трансплантата через 9 месяцев, что подтверждает результаты настоящего исследования. Кроме того, наблюдалась аппозиция новообразованной пластинчатой кости, содержащей остециты в костных интервалах. Эти сильно васкуляризованные участки активного остеогенеза чередовались с участками зрелой костной ткани. В предыдущих исследованиях отмечена высокая скорость резорбции гранул Osteobiol MP3®, представляющих собой фрагменты, окруженные аутогенной костной тканью и недавно васкуляризованными тканями и демонстрирующими высокую биосовместимость и остеокондуктивность [29, 30]. Помимо кортико-медуллярного свиного происхождения, добавление в матрицу геля на основе коллагена I и III типов облегчало применение OMP3,

обеспечивая высокую биосовместимость, как показано в настоящем и предыдущих исследованиях [28–31, 39].

Однако одним из основных недостатков в долгосрочной перспективе, описанных в гистологических исследованиях для других биоматериалов, таких как бычьи ксенотрансплантаты, является то, что рассасывание происходит медленно. Иногда полное рассасывание отсутствует даже спустя много лет [40]. Это считается недостатком, поскольку большая часть объема бычьего трансплантата не замещается новой витальной костью [18], как показано для ОМРЗ в настоящем исследовании. Более эффективное замещение ксенотрансплантатов витальной костью, вероятно, обусловлено влиянием коллагена на клеточную и молекулярную активность, индуцирующую адгезию остеокластов к поверхности биоматериала [29, 38]. Этот эффект коллагена имеет важное значение, поскольку при использовании костного трансплантата свиного происхождения наблюдалась минимальная резорбция трансплантата или ее отсутствие через 6 месяцев [33, 34].

При трансплантации аутогенной костной ткани также наблюдались высокие биологические показатели, хотя изменения были менее выраженными, чем для ОМРЗ. Эти результаты гистологического исследования через шесть месяцев были ожидаемыми. Считается, что остаточные частицы трансплантата могут быть следствием большего размера измельченных частиц аутогенной костной ткани, что приводит к более длительному ремоделированию. Это согласуется с результатами недавнего метаанализа [23], где выявили статистически значимо более высокую долю минерализованной аутогенной костной ткани на ранней стадии заживления по сравнению с различными заменителями костной ткани, используемыми отдельно или в комбинации с аутогенной костной тканью. Однако после периода заживления более 9 месяцев статистически значимых различий между методами лечения не обнаружено.

Значительный рост новой кости вокруг частиц наблюдался при высоком увеличении при гистологическом анализе, с признаками активной резорбции костных трансплантатов (как аутогенных, так и ксенотрансплантатов) [27, 29, 38]. Соотношение костной ткани и мягких тканей было аналогичным для аутологичной костной ткани и ксенотрансплантата. Полученные значения были близки к полученным в предыдущих исследованиях [28, 32, 41]. Однако в серии случаев [30] общие значения сформированной костной ткани были несколько ниже ( $42,3\% \pm 9,7\%$ ), чем в настоящем клиническом исследовании. Кроме того, в байесовском сетевом метаанализе [42] было установлено, что диапазон новообразованной костной ткани варьировался от 10,41 до 50,23%. С другой стороны, в исследованиях наблюдалась более высокая процентная доля костной ткани по сравнению с мягкими тканями [43]. Эти более высокие результаты могут быть связаны с методикой как таковой, а также со способом проведения гистоморфометрического анализа.

Кроме того, было трудно различить поверхности контакта между твердыми тканями остаточной кости и трансплантатов, что согласуется с предыдущими исследованиями [29, 41]. Таким образом, остаточные объемы трансплантата не измеряли индивидуально, поскольку они были незначительными, и их оценка была нецелесообразной. Также важно отметить, что целью хирургической процедуры, лежащей в основе этого исследования, было достижение высоты кости около 8 мм для установки имплантатов стандартной длины. Аналогичные результаты были ранее получены в исследовании серии случаев [30], в котором также использовали ОМРЗ, с достижением средней высоты кости  $9,6\text{ мм} \pm 3,8\text{ мм}$ . Результаты этого исследования были также схожи с результатами байесовского сетевого исследования, с точки зрения увеличения высоты кости [44], а также с результатами метаанализа [45] при продолжительности периода последующего наблюдения от 4,5 до 9 месяцев.

Наблюдалось статистически значимое влияние характеристик пациента, независимо от материала, а также статистически значимое взаимодействие между характеристиками пациента и материалом. Это позволяет предположить, что эффективность материала зависит от пациента. Это различие может быть связано с местом отбора и размером образца для гистологического исследования, который содержал большее количество остаточной костной ткани, так как

альвеолярный гребень служит основным источником мезенхимальных стволовых клеток, участвующих в ангиогенезе [46, 47]. Были рассмотрены другие гипотезы и проведен статистический анализ, чтобы связать этот фактор с другими, такими как возраст или пол («Пожилые женщины демонстрируют сниженную способность к регенерации костной ткани после синус-лифтинга по сравнению с молодыми пациентами») [47] или перфорация слизистой оболочки синуса [48]. Однако из-за небольшого размера выборки сделать выводы не удалось.

Еще один важный статистический вывод заключался в том, что эффективность двух материалов с течением времени была схожей, без статистически значимого влияния материала на уровне 5 % и взаимосвязи между временем и материалом. Этот вывод подтверждает, что увеличение высоты костной ткани мало зависит от исходного значения, и позволяет предположить, что существуют другие детерминанты увеличения высоты костной ткани в конце вмешательства, такие как количество трансплантата, анатомическая форма верхнечелюстного синуса и (или) способность хирурга правильно поднять слизистую оболочку синуса. С клинической точки зрения ожидается большее увеличение при использовании биоматериалов, по сравнению с аутогенной костной тканью, поскольку в первом случае отсутствует ограничение по количеству доступного материала трансплантата.

Клинические результаты, в том числе отсутствие инфекции или воспаления, были подтверждены результатами гистологического исследования, поскольку ни в одном из образцов не наблюдались воспалительные клетки, изменения тканей или реакций на чужеродные тела. Это согласуется с результатами предыдущих исследований, в которых также использовали ОМРЗ [28, 43]. Это чрезвычайно важно, поскольку применение других биоматериалов, таких как кортикальная кость крупного рогатого скота, сульфат кальция, гидроксипатит кораллов и биоактивное стекло в некоторых случаях связано с риском воспалительных осложнений [43]. Например, в недавнем рандомизированном клиническом исследовании с разделением полости рта [49], в котором в качестве материала трансплантата при синус-лифтинге использовали двухфазный фосфат кальция, наблюдались гистологические признаки легкого и хронического воспалительного инфильтрата.

Было установлено, что оба материала подходят для двухэтапного открытого синус-лифтинга, но ксенотрансплантат свиного происхождения обладает рядом преимуществ по сравнению с аутогенным трансплантатом. Ограничения этого исследования включали небольшой размер выборки, учитывая неоднородность, наблюдаемую среди пациентов, которую следует тщательно оценить для статистических выводов. Полученные результаты подчеркивают, что разница между материалами меньше, чем вариабельность характеристик пациентов (значительная неоднородность, например, в анамнезе курения и других патологий), что могло повлиять на результат эксперимента.

## 5. Выводы

На основании результатов гистологической и гистоморфометрической, а также клинической и рентгенографической оценки можно сделать вывод, что ксенотрансплантат ОМРЗ может служить альтернативой аутогенным костным трансплантатам при открытом синус-лифтинге на верхней челюсти за счет высокой остеокондуктивности и биосовместимости, а также отсутствия реакций на чужеродные тела или инфекций.

**Вклад авторов:** F. C. участвовал в разработке концепции, рентгенографическом анализе и интерпретации, сборе данных, анализе, подготовке и критическом обзоре рукописи; D. H. P. участвовал в разработке концепции, гистологическом и гистоморфометрическом анализе, сборе данных, анализе, интерпретации, подготовке и критическом обзоре рукописи; S. G. участвовала в разработке концепции, статистическом анализе, интерпретации данных, подготовке и критическом обзоре рукописи; A. C. F. участвовал в разработке концепции и критическом обзоре рукописи; R. F.-A. участвовал в разработке концепции, хирургических процедурах, подготовке и критическом обзоре рукописи. Все авторы дали окончательное одобрение и согласились нести ответственность за все аспекты работы. Все авторы прочли и одобрили опубликованную версию данной рукописи.

**Финансирование:** данное исследование выполнено при финансовой поддержке Португальского фонда науки и техники (FCT), в рамках проекта IEETA/UA (UIDB/00127/2020, [www.ieeta.pt](http://www.ieeta.pt), дата последнего обращения: 17 июня 2021 г.) и проекта «Португалия-2020» в рамках Операционной программы конкурентоспособности и интернационализации. Имплантаты Osseospeed (Dentsply™, Швеция) и различные компоненты, необходимые для их установки и протезирования, были получены на условиях гранта Astra Tech Grant под номером D-2012-024.

Данное исследование было проведено в соответствии с руководящими принципами Хельсинкской декларации и одобрено экспертным советом организации /независимым этическим комитетом стоматологического факультета Университета Порту (Португалия), номер 00977, и зарегистрировано на сайте [trial.gov](http://trial.gov) под номером D-2012-024.

**Информированное согласие:** все пациенты, участвовавшие в исследовании, предоставили информированное согласие. **Заявление о доступности данных:** неприменимо.

**Благодарности:** мембраны Evolution® и Osteobio1®, используемые в ходе исследования, были любезно предоставлены компанией Tecnosss™ SRL, Италия.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Список литературы

- Jaffin, R.A.; Berman, C.L. The excessive loss of Branemark fixtures in type IV bone: A 5-year analysis. *J. Periodontol.* **1991**, *62*, 2-4. [[CrossRef](#)]
- Lekholm, U.; Zarb, G.A. Patient Selection. In *Tissue Integrated Protheses*; Branemark, P.-I., Zarb, G.A., Albrektsson, T., Eds.; Quibtesence: Chicago, IL, USA, 1985.
- Sharan, A.; Madjar, D. Maxillary sinus pneumatization following extractions: A radiographic study. *Int. J. Oral Maxillofac. Implants* **2008**, *23*, 48-56.
- Small, S.A.; Zinner, I.D.; Panno, F.V.; Shapiro, H.J.; Stein, J.I. Augmenting the maxillary sinus for implants: Report of 27 patients. *Int. J. Oral Maxillofac. Implants* **1993**, *8*, 523-528.
- Sanz, M.; Donos, N.; Alcoforado, G.; Balmer, M.; Gurbawska, K.; Mardas, N.; Milinkovic, I.; Nisand, D.; Rocchietta, I.; Stavropoulos, A.; et al. Therapeutic concepts and methods for improving dental implant outcomes. Summary and consensus statements. The 4th EAO Consensus Conference 2015. *Clin. Oral Implants Res.* **2015**, *26* (Suppl. 11), 202-206. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Rapani, M.; Rapani, C.; Ricci, L. Schneider membrane thickness classification evaluated by cone-beam computed tomography and its importance in the predictability of perforation. Retrospective analysis of 200 patients. *Br. J. Oral Maxillofac. Surg.* **2016**, *54*, 1106-1110. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Seong, W.J.; Barczak, M.; Jung, J.; Basu, S.; Olin, P.S.; Conrad, H.J. Prevalence of sinus augmentation associated with maxillary posterior implants. *J. Oral Implantol.* **2013**, *39*, 680-688. [[CrossRef](#)]
- Stacchi, C.; Spinato, S.; Lombardi, T.; Bernardello, F.; Bertoldi, C.; Zaffe, D.; Nevins, M. Minimally Invasive Management of Implant-Supported Rehabilitation in the Posterior Maxilla, Part I. Sinus Floor Elevation: Biologic Principles and Materials. *Int. J. Periodontics Restor. Dent.* **2020**, *40*, e85-e93. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Raghoebar, G.M.; Onclin, P.; Boven, G.C.; Vissink, A.; Meijer, H.J.A. Long-term effectiveness of maxillary sinus floor augmentation: A systematic review and meta-analysis. *J. Clin. Periodontol.* **2019**, *46* (Suppl. 21), 307-318. [[CrossRef](#)]
- Esposito, M.; Grusovin, M.G.; Felice, P.; Karatzopoulos, G.; Worthington, H.V.; Coulthard, P. Interventions for replacing missing teeth: Horizontal and vertical bone augmentation techniques for dental implant treatment. *Cochrane Database Syst. Rev.* **2009**, CD003607. [[CrossRef](#)]
- Yin, L.; Yu, Z.; Chen, Z.; Huang, B.; Zhang, K.; Zhou, A.; Li, X. Analysis of Bone Height Changes after Maxillary Sinus Augmentation with Simultaneous and Delayed Placement of Dental Implants: A Clinical and Radiographic Study. *J. Prosthodont. Off. J. Am. Coll. Prosthodont.* **2016**, *25*, 440-445. [[CrossRef](#)]
- van Den Bergh, J.P.; Ten Bruggenkate, C.M.; Disch, F.J.; Tuinzing, D.B. Anatomical aspects of sinus floor elevations. *Clin. Oral Implants Res.* **2000**, *11*, 256-265. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- McAllister, B.S.; Haghighat, K. Bone augmentation techniques. *J. Periodontol.* **2007**, *78*, 377-396. [[CrossRef](#)]
- Delilbasi, C.; Gurler, G. Comparison of piezosurgery and conventional rotative instruments in direct sinus lifting. *Implant Dent.* **2013**, *22*, 662-665. [[CrossRef](#)]
- Testori, T.; Weinstein, T.; Taschieri, S.; Wallace, S.S. Risk factors in lateral window sinus elevation surgery. *Periodontol.* **2000** **2019**, *81*, 91-123. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Correia, F.; Faria Almeida, R.; Lemos Costa, A.; Carvalho, J.; Felino, A. Levantamento do seio maxilar pela técnica da janela lateral: Tipos enxertos. *Rev. Port. de Estomatol. Med. Dentaria e Cir. Maxilofac.* **2012**, *53*, 190-196. [[CrossRef](#)]
- Benic, G.I.; Hammerle, C.H. Horizontal bone augmentation by means of guided bone regeneration. *Periodontol.* **2000** **2014**, *66*, 13-40. [[CrossRef](#)]
- Yip, I.; Ma, L.; Mattheos, N.; Dard, M.; Lang, N.P. Defect healing with various bone substitutes. *Clin. Oral Implants Res.* **2015**, *26*, 606-614. [[CrossRef](#)]
- Zizzari, V.L.; Zara, S.; Tete, G.; Vinci, R.; Gherlone, E.; Cataldi, A. Biologic and clinical aspects of integration of different bone substitutes in oral surgery: A literature review. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol.* **2016**, *122*, 392-402. [[CrossRef](#)]
- Al-Dajani, M. Recent Trends in Sinus Lift Surgery and Their Clinical Implications. *Clin. Implant Dent. Relat. Res.* **2016**, *18*, 204-212. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Danesh-Sani, S.A.; Loomer, P.M.; Wallace, S.S. A comprehensive clinical review of maxillary sinus floor elevation: Anatomy, techniques, biomaterials and complications. *Br. J. Oral Maxillofac. Surg.* **2016**, *54*, 724-730. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Nasr, S.; Slot, D.E.; Bahaa, S.; Dorfer, C.E.; Fawzy El-Sayed, K.M. Dental implants combined with sinus augmentation: What is the merit of bone grafting? A systematic review. *J. Cranio Maxillofac. Surg.* **2016**, *44*, 1607-1617. [[CrossRef](#)]

23. Starch-Jensen, T.; Aludden, H.; Hallman, M.; Dahlin, C.; Christensen, A.E.; Mordenfeld, A. A systematic review and meta-analysis of long-term studies (five or more years) assessing maxillary sinus floor augmentation. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* **2018**, *47*, 103-116. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
24. Soardi, C.M.; Suarez-Lopez del Amo, F.; Galindo-Moreno, P.; Catena, A.; Zaffe, D.; Wang, H.L. Reliability of Cone Beam Computed Tomography in Determining Mineralized Tissue in Augmented Sinuses. *Int. J. Oral Maxillofac. Implants* **2016**, *31*, 352-358. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
25. Suarez-Lopez Del Amo, F.; Ortega-Oller, I.; Catena, A.; Monje, A.; Khoshkam, V.; Torrecillas-Martinez, L.; Wang, H.L.; Galindo-Moreno, P. Effect of barrier membranes on the outcomes of maxillary sinus floor augmentation: A meta-analysis of histomorphometric outcomes. *Int. J. Oral Maxillofac. Implants* **2015**, *30*, 607-618. [[CrossRef](#)]
26. Xavier, S.P.; Santos Tde, S.; Sehn, F.P.; Silva, E.R.; Garcez-Filho Jde, A.; Martins-Filho, P.R. Maxillary sinus grafting with fresh frozen allograft versus bovine bone mineral: A tomographic and histological study. *J. Cranio Maxillofac. Surg.* **2016**, *44*, 708-714. [[CrossRef](#)]
27. Iezzi, G.; Piattelli, A.; Giuliani, A.; Mangano, C.; Barone, A.; Manzon, L.; Degidi, M.; Scarano, A.; Filippone, A.; Perrotti, V. Molecular, Cellular and Pharmaceutical Aspects of Bone Grafting Materials and Membranes During Maxillary Sinus-lift Procedures. Part 2: Detailed Characteristics of the Materials. *Curr. Pharm. Biotechnol.* **2017**, *18*, 33-44. [[CrossRef](#)]
28. Barone, A.; Ricci, M.; Covani, U.; Nannmark, U.; Azarmehr, I.; Calvo-Guirado, J.L. Maxillary sinus augmentation using prehydrated corticocancellous porcine bone: Hystomorphometric evaluation after 6 months. *Clin. Implant Dent. Relat. Res.* **2012**, *14*, 373-379. [[CrossRef](#)]
29. Silvestri, M.; Martegani, P.; D'Avenia, F.; Farneti, M.; Capri, D.; Paolantoni, G.; Landi, L. Simultaneous sinus augmentation with implant placement: Histomorphometric comparison of two different grafting materials. A multicenter double-blind prospective randomized controlled clinical trial. *Int. J. Oral Maxillofac. Implants* **2013**, *28*, 543-549. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
30. Pagliani, L.; Andersson, P.; Lanza, M.; Nappo, A.; Verrocchi, D.; Volpe, S.; Sennerby, L. A collagenated porcine bone substitute for augmentation at Neoss implant sites: A prospective 1-year multicenter case series study with histology. *Clin. Implant Dent. Relat. Res.* **2012**, *14*, 746-758. [[CrossRef](#)]
31. Nannmark, U.; Sennerby, L. The bone tissue responses to prehydrated and collagenated cortico-cancellous porcine bone grafts: A study in rabbit maxillary defects. *Clin. Implant Dent. Relat. Res.* **2008**, *10*, 264-270. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
32. Barone, A.; Ricci, M.; Grassi, R.F.; Nannmark, U.; Quaranta, A.; Covani, U. A 6-month histological analysis on maxillary sinus augmentation with and without use of collagen membranes over the osteotomy window: Randomized clinical trial. *Clin. Oral Implants Res.* **2013**, *24*, 1-6. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
33. Orsini, G.; Scarano, A.; Piattelli, M.; Piccirilli, M.; Caputi, S.; Piattelli, A. Histologic and ultrastructural analysis of regenerated bone in maxillary sinus augmentation using a porcine bone-derived biomaterial. *J. Periodontol.* **2006**, *77*, 1984-1990. [[CrossRef](#)]
34. Tete, S.; Zizzari, V.L.; Vinci, R.; Zara, S.; Di Tore, U.; Manica, M.; Cataldi, A.; Mortellaro, C.; Piattelli, A.; Gherlone, E. Equine and porcine bone substitutes in maxillary sinus augmentation: A histological and immunohistochemical analysis of VEGF expression. *J. Craniofacial Surg.* **2014**, *25*, 835-839. [[CrossRef](#)]
35. Wolf, M.; Wurm, A.; Heinemann, F.; Gerber, T.; Reichert, C.; Jager, A.; Gotz, W. The Effect of Patient Age on Bone Formation Using a Fully Synthetic Nanocrystalline Bone Augmentation Material in Maxillary Sinus Grafting. *Int. J. Oral Maxillofac. Implant.* **2014**, *29*, 976-983. [[CrossRef](#)]
36. Antczak-Bouckoms, A.A.; Tulloch, J.F.; Berkey, C.S. Split-mouth and cross-over designs in dental research. *J. Clin. Periodontol.* **1990**, *17*, 446-453. [[CrossRef](#)]
37. Lesaffre, E.; Philstrom, B.; Needleman, I.; Worthington, H. The design and analysis of split-mouth studies: What statisticians and clinicians should know. *Stat. Med.* **2009**, *28*, 3470-3482. [[CrossRef](#)]
38. Ramirez-Fernandez, M.P.; Calvo-Guirado, J.L.; Mate-Sanchez Del Val, J.E.; Delgado-Ruiz, R.A.; Negri, B.; Barona-Dorado, C. Ultrastructural study by backscattered electron imaging and elemental microanalysis of bone-to-biomaterial interface and mineral degradation of porcine xenografts used in maxillary sinus floor elevation. *Clin. Oral Implants Res.* **2013**, *24*, 523-530. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
39. Scarano, A.; Piattelli, A.; Assenza, B.; Quaranta, A.; Perrotti, V.; Piattelli, M.; Iezzi, G. Porcine bone used in sinus augmentation procedures: A 5-year retrospective clinical evaluation. *J. Oral Maxillofac. Surg.* **2010**, *68*, 1869-1873. [[CrossRef](#)]
40. Younes, F.; Cosyn, J.; De Bruyckere, T.; Cleymaet, R.; Eghbali, A. A 2-year prospective case series on volumetric changes, PROMs, and clinical outcomes following sinus floor elevation using deproteinized bovine bone mineral as filling material. *Clin. Implant Dent. Relat. Res.* **2019**, *21*, 301-309. [[CrossRef](#)]
41. Corbella, S.; Taschieri, S.; Weinstein, R.; Del Fabbro, M. Histomorphometric outcomes after lateral sinus floor elevation procedure: A systematic review of the literature and meta-analysis. *Clin. Oral Implants Res.* **2016**, *27*, 1106-1122. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
42. Trimmel, B.; Gede, N.; Hegyi, P.; Szakacs, Z.; Mezey, G.A.; Varga, E.; Kivovics, M.; Hanak, L.; Rumbus, Z.; Szabo, G. Relative performance of various biomaterials used for maxillary sinus augmentation: A Bayesian network meta-analysis. *Clin. Oral Implants Res.* **2021**, *32*, 135-153. [[CrossRef](#)]
43. Barone, A.; Crespi, R.; Aldini, N.N.; Fini, M.; Giardino, R.; Covani, U. Maxillary sinus augmentation: Histologic and histomorphometric analysis. *Int. J. Oral Maxillofac. Implants* **2005**, *20*, 519-525.
44. Merli, M.; Moscatelli, M.; Mariotti, G.; Pagliaro, U.; Bernardelli, F.; Nieri, M. A minimally invasive technique for lateral maxillary sinus floor elevation: A Bayesian network study. *Clin. Oral Implants Res.* **2016**, *27*, 273-281. [[CrossRef](#)]
45. Danesh-Sani, S.A.; Engebretson, S.P.; Janal, M.N. Histomorphometric results of different grafting materials and effect of healing time on bone maturation after sinus floor augmentation: A systematic review and meta-analysis. *J. Periodontol. Res.* **2017**, *52*, 301-312. [[CrossRef](#)]
46. Soardi, C.M.; Clozza, E.; Turco, G.; Biasotto, M.; Engebretson, S.P.; Wang, H.L.; Zaffe, D. Microradiography and microcomputed tomography comparative analysis in human bone cores harvested after maxillary sinus augmentation: A pilot study. *Clin. Oral Implants Res.* **2014**, *25*, 1161-1168. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
47. Reich, K.M.; Huber, C.D.; Heimel, P.; Ulm, C.; Redl, H.; Tangl, S. A quantification of regenerated bone tissue in human sinus biopsies: Influences of anatomical region, age and sex. *Clin. Oral Implants Res.* **2016**, *27*, 583-590. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
48. Froum, S.J.; Khoully, I.; Favero, G.; Cho, S.C. Effect of maxillary sinus membrane perforation on vital bone formation and implant

- survival: A retrospective study. *J. Periodontol.* **2013**, *84*,1094-1099. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
49. Kolerman, R.; Nissan, J.; Rahmanov, M.; Vered, H.; Cohen, O.; Tal, H. Comparison between mineralized cancellous bone allograft and an alloplast material for sinus augmentation: A split mouth histomorphometric study. *Clin. Implant Dent. Relat. Res.* **2017**, *19*, 812-820. [[CrossRef](#)]