

УДК 616.314-089.843

DOI 10.21685/2072-3032-2018-4-19

П. В. Иванов, Н. И. Макарова, Н. В. Булкина, Л. А. Зюлькина

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ОСТЕОИНТЕГРАЦИИ ДЕНТАЛЬНЫХ ИМПЛАНТАТОВ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Аннотация.

Популярность стоматологической реабилитации с использованием метода дентальной имплантации обуславливает интерес исследователей к изучению интеграции имплантатов в костной ткани. Целью настоящей работы является проведение анализа и систематизация данных российских и зарубежных публикаций по проблеме остеоинтеграции титановых имплантатов.

Анализ литературы показывает, что совершенствование технологий исследования и междисциплинарный подход к изучению феномена остеоинтеграции дентальных имплантатов в последние годы привели к изменению традиционных представлений по данной проблеме. Обобщаются сведения о физиологических процессах и клеточных взаимодействиях, протекающих на границе «имплантат – костная ткань» на разных этапах интеграции. Приводятся результаты исследований, свидетельствующие о необходимости пересмотра представлений о биоинертности титановых имплантатов и рассмотрения процесса интеграции в иммунологическом аспекте.

Ключевые слова: остеоинтеграция, дентальная имплантация, остеобласт, контактный остеогенез.

P. V. Ivanov, N. I. Makarova, N. V. Bulkina, L. A. Zyl'kina

MODERN VIEWS ON THE OSSEOINTEGRATION OF DENTAL IMPLANTS (LITERATURE REVIEW)

Abstract.

The popularity of orthopedic treatment using the method of dental implantation causes the interest of researchers to study the integration of implants in bone tissue. The purpose of this work is to analyze and systematize the data of Russian and foreign publications on the problem of osseointegration of titanium implants.

Analysis of the literature shows that the improvement of research technology and interdisciplinary approach to the study of the phenomenon of osseointegration of dental implants has led to a change in traditional concept in recent years. This article summarizes information about the physiological processes and cellular interactions occurring on the border "implant-bone tissue" in various stages of integration. The results of studies indicate the need for revision notions of bioinertness of titanium implants and consideration of the integration process in the immunological aspect.

Keywords: osseointegration, dental implantation, osteoblast, contact osteogenesis.

Сегодня дентальная имплантация успешно применяется для ортопедической реабилитации пациентов при различных вариантах дефектов зубных

© Иванов П. В., Макарова Н. И., Булкина Н. В., Зюлькина Л. А., 2018. Данная статья доступна по условиям всемирной лицензии Creative Commons Attribution 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), которая дает разрешение на неограниченное использование, копирование на любые носители при условии указания авторства, источника и ссылки на лицензию Creative Commons, а также изменений, если таковые имеют место.

рядов. Актуальность данного метода стоматологического лечения продиктована высокой распространенностью частичного и полного отсутствия зубов и потребностью пациентов в эффективном восстановлении целостности зубочелюстной системы в условиях возрастающих требований к эстетике и комфорту. Мировой опыт использования протезирования с опорой на дентальные имплантаты демонстрирует возможность применять этот метод в различных клинических ситуациях (как для несъемного протезирования, так и для улучшения фиксации съемных конструкций) и при этом добиваться прогнозируемого успеха в лечении [1–5].

Неуклонный рост популярности дентальной имплантации в последние десятилетия обуславливает все больший интерес исследователей к изучению механизмов интеграции имплантата в костной ткани. Традиционно наиболее благоприятным способом интеграции считается остеоинтеграция, которую Per-Ingvar Branemark, основоположник современной дентальной имплантологии, определил как «очевидное прямое (непосредственное) прикрепление или присоединение живой костной ткани к поверхности имплантата без внедрения прослойки соединительной ткани» [6]. Ее достижение считается необходимым условием успеха протезирования с опорой на имплантаты в долгосрочной перспективе [1, 7, 8].

Феномен остеоинтеграции был открыт Р.-И. Branemark случайно, при изучении микроциркуляции в костной ткани с помощью маленькой оптической камеры, хирургически внедренной в большеберцовую кость кролика. Более чем за четыре десятилетия, следующих за этим открытием, была накоплена и продолжает пополняться обширная научная база данных, описывающих механизмы интеграции имплантата в костной ткани [9–14].

А. А. Кулаков с соавт. (2012) предлагает рассматривать интеграцию имплантата в костную ткань как динамический процесс взаимодействия живого и неживого при условии достижения равновесия компенсаторно-приспособительных и гомеостатических механизмов, что позволяет живому и мертвому сосуществовать в единой системе. Критериями успеха такого взаимодействия является отсутствие воспалительных, некротических и аллергических процессов в периимплантатных тканях, т.е. отсутствие реакций отторжения; формирование морфофункциональных детерминант интеграционного процесса в зоне контакта между имплантатом и окружающей тканью (в случае дентальной имплантации – остеоподобного или костного вещества); относительная стабильность указанных детерминант во времени [15].

Согласно литературным источникам, выделяют следующие способы организации тканей на границе имплантат/кость:

- остеоинтеграция, как следует из определения Р. И. Branemark, – это непосредственный контакт кости с поверхностью имплантата;
- фиброостеоинтеграция подразумевает наличие соединительнотканной прослойки между собственно костью и имплантатом, состоящей из коллагеновых волокон и грубоволокнистой соединительной ткани;
- соединительнотканная интеграция, возникающая в случае, когда поверхность имплантата окружена волокнистой соединительной тканью.

В литературе первые два варианта описываются как нормальная реакция кости на внедрение имплантата, а последний рассматривается как его отторжение.

Длительное время общепризнанной теорией остеоинтеграции остается теория ретракции кровяного сгустка «Blood clot retraction theory» [10, 16].

Согласно данной теории первой фазой процесса остеоинтеграции является остеокондукция, суть которой сводится к миграции и прилипанию мезенхимальных клеток и остеобластов к поверхности имплантата через остаток кровяного тромба. Вторая фаза, остеоиндукция, подразумевает непосредственное образование кости, отложение минеральных солей во вновь сформированном костном матриксе. Завершающим этапом регенерации кости вокруг имплантата является ремоделирование, – длительный процесс перестройки, складывающийся из чередующихся циклов резорбции и образования костной ткани.

Введение имплантата в кость является хирургической травмой для ткани, вследствие которой развиваются воспаление, начальные проявления резорбции и запускается каскад сосудисто-тканевых реакций с последующей регенерацией. Важную роль в этом процессе играют состояние сосудистого русла и уровень кровоснабжения в зоне повреждения. В условиях ишемии возникает тенденция к образованию фиброзной и хрящевой тканей вместо формирования костных структур [1, 7, 17, 18].

Установлено, что даже при закручивании имплантата на высоких оборотах и достижении хорошей первичной стабильности во время позиционирования имплантата, между ним и окружающей костью имеется зазор до 60 мкм. В зависимости от степени травматичности операции в последующем он может увеличиваться до 100–500 мкм на некоторых участках. Это пространство заполнено кровью и тканевой жидкостью, которые являются источниками биологически активных веществ и белков, необходимых для инициации процесса остеоинтеграции имплантата. Хотя различные свойства поверхности имплантата могут влиять на состав и конформацию связывающих белков, рецепторы мембран клеток взаимодействуют с поверхностью титана, и в конечном итоге происходит первоначальное прикрепление к ней клеточных элементов [19, 20].

На начальном этапе остеоинтеграции в процессе распознавания и адгезии клеток на поверхности имплантата активное участие принимают внеклеточный белок фибронектин и трансмембранные гетеродимеры – интегрины [21, 22].

Из крови, излившейся из сосудов костного ложа имплантата, формируется сгусток, включающий тромбоциты, фибрин, сосудистые факторы роста, трансформирующий фактор роста, инсулиноподобный фактор роста и др. Данные компоненты стимулируют образование новых сосудов и заживление костной ткани [18, 23].

Сеть волокон фибрина обеспечивает возможность миграции остеогенных клеток под действием факторов роста, синтезируемых тромбоцитами, на поверхность имплантата. Факторы роста привлекают фибробласты и другие недифференцированные клетки в зону фибриновой матрицы, а также стимулируют их дифференциацию [24].

Особенности течения этого этапа во многом определяют дальнейшую интеграцию имплантата. Плотное прикрепление кровяного сгустка к поверхности имплантата и образование фибриновых «мостиков» между ним и жизнеспособной костью создают условия для пролиферации остеогенных клеток вдоль нитей фибрина по направлению к имплантату и образования кости *de*

ного на поверхности самого имплантата – контактного остеогенеза, основного механизма остеоинтеграции [25].

Учитывая значимость площади и плотности прикрепления компонентов крови и элементов костной ткани к поверхности имплантата на инициальных стадиях интегративного процесса, необходимость наличия развитой топографии и микрорельефа поверхности внутрикостной части дентального имплантата на сегодня не подвергается сомнению. Для создания сложной топографии поверхности с оптимальными показателями шероховатости применяются различные методы обработки, которые можно разделить на два принципиальных подхода:

1) обработка поверхности имплантата с помощью физических или химических факторов (пескоструйная обработка, протравливание кислотами, лазерная обработка и др.);

2) напыление на поверхность биологически активных компонентов, стимулирующих костеобразование (гидроксиапатит, трикальцийфосфат, аминокислоты и др.) [26–32].

Однако интеграция имплантата только путем контактного остеогенеза представляется своеобразной идеальной моделью. Вероятнее всего, на разных участках интерфейса «кость – имплантант» параллельно протекают процессы контактного и дистантного остеогенеза. При этом для последнего характерно образование костной ткани не на поверхности дентального имплантата, а на поверхности окружающей его кости. Остеогенные клетки имплантатного ложа продуцируют костный матрикс в направлении поверхности имплантата [18, 33].

Прикрепление остеобластов к поверхности имплантата наблюдается уже в первые дни после его установки. Остеобласты синтезируют ряд белков-маркеров остеогенеза, таких как остеопонтин, остеокальцин, сиалопротеин, способствующих адгезии остеогенных клеток на поверхности имплантата, а также закреплению минеральных соединений во вновь образованном органическом матриксе кости. Затем начинается построение коллагеновой матрицы непосредственно на поверхности имплантата, отложение остеоподобного вещества, в дальнейшем трансформирующегося в костное [34–36].

Минерализация кости связана с накоплением ионов кальция и фосфора во вновь образованном костном матриксе, и помимо кальций-связывающих белков в ней принимают участие фосфолипиды и хондроитинсульфат основного вещества [37].

Молодая костная ткань в дальнейшем подвергается длительной структурной перестройке. Данная стадия, ремоделирование кости, объединяет два разнонаправленных процесса – резорбцию костного вещества и образование новой кости.

Резорбция незрелой кости происходит преимущественно в результате воздействия матриксных металлопротеиназ, секретируемых остеокластами. При этом отмечается повышение активности фермента кислой фосфатазы. Построение новой кости в направлении имплантатной поверхности происходит благодаря высокой функциональной активности клеток остеобластического ряда и сопровождается экспрессией щелочной фосфатазы [38, 39].

Процесс ремоделирования тесно связан с условиями нагрузки имплантата и в итоге приводит к замещению незрелой костной ткани функционально более полноценной структурой. Результатом структурной перестройки явля-

ется соединение новообразованной кости с окружающим губчатым веществом [40].

Междисциплинарные исследования в иммунологии и имплантологии за два последних десятилетия существенно обогатили и углубили представления о механизмах репаративной регенерации костной ткани, в том числе при имплантации. В 2012 г. были опубликованы результаты работы L. Chen и K. Rahme, показавшие способность титана образовывать наночастицы в воде при комнатной температуре [41].

Растет количество публикаций, отражающих изменения рецепторного аппарата клеток иммунной системы, в результате воздействия наночастиц металлов [42, 43]. Экспериментально установлено, что частицы оксидов титана, железа, кремния могут подвергаться фагоцитозу. Данное исследование, а также целый ряд публикаций [44–49] демонстрируют необходимость рассмотрения сплавов металлов не с позиции «биоинертности», а с точки зрения их иммунологической совместимости с тканями организма.

Опираясь на зарубежные и собственные исследования, В. В. Лабис, Э. А. Базилян (2016) показали, что имеет место эмиссия наноразмерных частиц с окисного слоя поверхности дентальных имплантатов различных фирм-производителей (Nobel Replace, Astra Tech, Straumann, MIS, Alfa-Bio и др.). Образуя конъюгаты с белками плазмы крови, данные наночастицы затем представляются иммунокомпетентным клеткам. Взаимодействия клеток в периимплантатных тканях в дальнейшем определяют адаптивную иммунную реакцию, которой отводится регуляторная функция в определении хода репаративного остеогенеза. Также авторами предложена методика проведения теста активации базофилов периферической крови супернатантами наночастиц металлов с поверхности дентального имплантата, что позволит в каждом клиническом случае производить выбор имплантационной системы исходя из индивидуальной чувствительности пациента к тому или иному материалу [50].

Имунокомпетентным клеткам отводится важная роль в регуляции процесса остеоинтеграции на разных стадиях. Синтезируемые клетками миелоидного ряда интерлейкины, хемокины, фактор некроза опухоли участвуют в регуляции взаимодействий клеток и межклеточного вещества с поверхностью имплантата, стимулируют ангиогенез [33, 51].

При миграции лимфоцитов в коллагеновом матриксе происходит накопление селективной группы клеток, способной оказывать влияние на пролиферацию фибробластов и секрецию коллагеновых белков [52].

Репаративная регенерация костной ткани вокруг имплантата является сложным многоэтапным процессом, в координации которого участвуют не только локальные клеточные элементы и сигнальные молекулы. Регуляторная функция также осуществляется с участием нервной и эндокринной систем, чье действие реализуется посредством таких биологически активных веществ, как серотонин, β -эндорфин и др. [53].

Объективной оценке параметров остеоинтеграции имплантатов посвящено немало исследований. Группой ученых с участием доктора Т. Albrektsson проведено морфологическое исследование 33 извлеченных остеоинтегрированных имплантатов системы Nobel Pharma. В ходе работы было обнаружено в среднем 70–80 % контактов костной ткани с поверхностью имплантата на протяжении всего интерфейса. По мнению авторов, для надежной остеоинте-

грации имплантата необходимо, чтобы не менее 60 % периимплантационной плотности составляло костное вещество [26, 54].

Профессором Т. Albrektsson, представителем шведской имплантологической школы, работавшим над проблемой остеоинтеграции совместно с Р.-И. Branemark, названы основные факторы, влияющие на процесс интеграции:

- материал, из которого изготовлен имплантат;
- конструкция имплантата;
- качество поверхности имплантата;
- условия нагрузки;
- хирургическая техника при установке имплантата;
- состояние костной ткани вокруг имплантата.

В различных отечественных и зарубежных изданиях можно встретить и другие факторы, однако при ближайшем рассмотрении суть их сводится к вышеперечисленным [14, 55, 56]. В последние десятилетия работа по совершенствованию методик дентальной имплантации направлена на оптимизацию процесса по данным шести направлениям.

Таким образом, большое количество проводимых в данном направлении исследований свидетельствует о высокой актуальности проблемы остеоинтеграции и стабильно высоком интересе стоматологов к поиску способов достижения прогнозируемого успеха при дентальной имплантации. Открываются новые горизонты в изучении интеграции имплантата в костную ткань с применением междисциплинарного подхода к проблеме. Представляется, что раскрытие иммунных, гуморальных и нервных механизмов регуляции процесса интеграции создаст дополнительные возможности целенаправленного воздействия на них и сделает дентальную имплантацию еще более предсказуемой и эффективной методикой.

Библиографический список

1. **Воробьев, А. А.** Взгляд на проблему дентальной имплантации в свете современных научных представлений / А. А. Воробьев, В. И. Шемонаев, Д. В. Михальченко, А. С. Величко // Волгоградский научно-медицинский журнал. – 2009. – № 2 (22). – С. 19–24.
2. **Сирак, С. В.** Непосредственная дентальная имплантация у пациентов с включенными дефектами зубных рядов / С. В. Сирак, А. А. Слетов, К. С. Гандылян, М. В. Дагуева // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2011. – Т. 21, № 1. – С. 51–54.
3. **Esposito, M.** Interventions for replacing missing teeth: different types of dental implants / M. Esposito, Y. Ardebili, H. V. Worthington // Cochrane Database Syst. Rev. – 2014. – Vol. 22. – P. 7.
4. Dental implants are a viable alternative for compensating oligodontia in adolescents / S. Heuberger, G. Dvorak, C. Mayer, G. Watzek, W. Zechner // Clin. Oral Implants Res. – 2015. – Vol. 26, № 4. – P. 22–27.
5. Immediate loading implants: review of the critical aspects / L. Tettamanti, C. Andrisani, M. A. Bassi, R. Vinci, J. Silvestre-Rangil, A. Tagliabue // Oral Implantol. – 2017. – Vol. 10, № 2. – P. 129–139.
6. Intra-osseous anchorage of dental prostheses. I. Experimental studies / P.-I. Branemark, R. Adell, U. Breine, B. O. Hansson, J. Lindstrom, A. Ohlsson // Scand. J. Plast. Reconstr. Surg. – 1969. – Vol. 3, № 2. – P. 81–100.

7. **Параскевич, В. Л.** Дентальная имплантология: основы теории и практики / В. Л. Параскевич. – Минск : Юнипресс, 2002. – 368 с.
8. **Бер, М.** Устранение осложнений имплантологического лечения / М. Бер, П. Миссика, Ж.-Л. Джованьоли. – М. : Азбука стоматолога, 2007. – 356 с.
9. **Park, J. Y.** Platelet interactions with titanium: modulation of platelet activity by surface topography / J. Y. Park, C. H. Gemmell, J. E. Davies // *Biomaterials*. – 2001. – Vol. 22. – P. 2671–2682.
10. **Gruber, R.** Platelets stimulate proliferation of bone cells: involvement of platelet-derived growth factor, microparticles and membranes / R. Gruber, F. Varga, M. B. Fischer // *Clin Oral Implants Res*. – 2002. – Vol. 13, № 5. – P. 529–535.
11. Surface-induced modulation of human mesenchymal progenitor cells. An in vitro model for early implant integration / W. Baschong, C. Jaquiere, I. Martin et al. // *Schweiz Monatsschr Zahnmed*. – 2007. – Vol. 117, № 9. – P. 906–910.
12. **Stanford, C. M.** Surface modification of biomedical and dental implants and the processes of inflammation, wound healing and bone formation / C. M. Stanford // *Int J Mol Sci*. – 2010. – Vol. 11, № 1. – P. 354–369.
13. **Лабис, В. В.** Роль бактериального фактора и иммунной системы в процессе репаративного остеогенеза при дентальной имплантации / В. В. Лабис, Э. А. Базилян, И. Г. Козлов // *Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН*. – 2013. – № 3. – С. 1–18.
14. Bone healing at functionally loaded and unloaded screw-shaped implants supporting single crowns: a histomorphometric study in humans / D. Yonezawa, A. Piattelli, R. Favero, M. Ferri, G. Iezzi, D. Botticelli // *Int J Oral Maxillofac Implants*. – 2018. – Vol. 33, № 1. – P. 181–187.
15. **Кулаков, А. А.** Влияние различных способов модификации поверхности дентальных имплантатов на их интеграционный потенциал / А. А. Кулаков, А. С. Григорьян, А. В. Архипов // *Стоматология*. – 2012. – № 6. – С. 75–77.
16. **Davies, J. E.** Mechanisms of endosseous integration / J. E. Davies // *Int. J. Prosthodont*. – 1998. – Vol. 11. – P. 391–401.
17. **Иванов, С. Ю.** Стоматологическая имплантология / С. Ю. Иванов, А. Ф. Бизяев, М. В. Ломакин, А. М. Панин. – М. : ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2000. – 96 с.
18. К вопросу об остеоинтеграции дентальных имплантатов и способах ее стимуляции / С. В. Поройский, Д. В. Михальченко, Е. Н. Ярыгина, С. Н. Хвостов, А. В. Жидовинов // *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. – 2015. – № 3 (55). – С. 6–9.
19. **Chang, P. C.** Evaluation of functional dynamics during osseointegration and regeneration associated with oral implants: a review / P. C. Chang, N. P. Lang, W. V. Gianobile // *Clin. Oral Implants Res*. – 2010. – Vol. 21, № 1. – P. 1–12.
20. **Hasan, A.** Surface functionalization of Ti6Al4V via self-assembled monolayers for improved protein adsorption and fibroblast adhesion / A. Hasan, V. Saxena, L. M. Pandey // *Langmuir*. – 2018. – Vol. 34. – № 11. – P. 3494–3506.
21. Integrin and chemokine receptor gene expression in implant-adherent cells during early osseointegration / O. Omar, M. Lenneras, S. Svensson et al. // *J Mater Sci: Mater Med*. – 2010. – Vol. 21, № 1. – P. 1–12.
22. Enhancement of peri-implant bone osteogenic activity induced by a peptidomimetic functionalization of titanium / F. Ravanetti, F. Gazza, D. D'Arrigo, G. Graiani, A. Zamuner, M. Zedda, E. Manfredi, M. Dettin, A. Cacchioli // *Annals of Anatomy*. – 2018. – Vol. 218. – P. 165–174.
23. **Перикова, М. Г.** Оценка влияния биоактивного покрытия винтовых дентальных имплантатов на сроки остеоинтеграции (экспериментально-морфологическое исследование) / М. Г. Перикова, С. В. Сирак, И. Э. Казиева, А. К. Мартиросян // *Современные проблемы науки и образования*. – 2013. – № 2. – С. 35.

24. **Алейникова, Е. В.** Современная концепция остеоинтеграции дентальных имплантатов / Е. В. Алейникова, А. Б. Шабанович // Медицинский журнал. – 2006. – № 4 (18). – С. 26–28.
25. **Параскевич, В. Л.** Дентальная имплантология / В. Л. Параскевич. – 3-е изд. – М. : Медицинское информационное агентство, 2011. – 400 с.
26. Влияние физико-химических свойств поверхности титановых имплантатов и способов их модификации на показатели остеоинтеграции / Г. А. Воложин, А. П. Алехин, А. М. Маркеев, Д. В. Тетюхин, Е. Н. Козлов, М. А. Степанова // Институт стоматологии. – 2009. – № 44. – С. 100–108.
27. **Лясников, В. Н.** Научные основы разработки дентальных имплантатов / В. Н. Лясников, А. В. Лепилин, Н. В. Протасова // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2013. – Т. 9, № 3. – С. 431–434.
28. **Загорский, В. А.** Дентальная имплантация. Материалы и компоненты / В. А. Загорский // Символ науки. – 2016. – № 9. – С. 132–136.
29. Engineered protein coatings to improve the osseointegration of dental and orthopaedic implants / J. Raphael, J. Karlsson, S. Galli, A. Wennerberg, C. Lindsay, M. G. Haugh, J. Pajarinen, S. B. Goodman, R. Jimbo, M. Andersson, S. C. Heilshorn // Biomaterials. – 2016. – № 83. – P. 269–282.
30. Остеоинтеграция инновационных кастомизированных имплантатов в трубчатой кости (экспериментальное исследование) / Е. Н. Горбач, А. А. Еманов, Е. Н. Овчинников, В. П. Кузнецов, А. С. Фёфелов, В. Г. Горгоц, Д. Ю. Борзунов, А. В. Губин // Современные технологии в медицине. – 2017. – Т. 9, № 1. – С. 78–84.
31. Plasma assisted surface treatments of biomaterials / L. Minati, C. Migliaresi, L. Lunelli, G. Viero, Dalla Serra M., G. Speranza // Biophys Chem. – 2017. – Vol. 229. – P. 151–164.
32. Osteogenic nanostructured titanium surfaces with antibacterial properties under conditions that mimic the dynamic situation in the oral cavity / S. Bierbaum, S. Mulansky, E. Bognár, I. Kientzl, P. Nagy, N. Engin Vrana, M. Wenzl, Boschke E., D. Scharnweber, C. Wolf-Brandstetter // Biomater. Sci. – 2018. – № 6. – P. 1390–1402.
33. **Кулаков, А. А.** Интеграция имплантатов в костную ткань: теоретические аспекты проблемы / А. А. Кулаков, А. С. Григорьян, А. В. Архипов // Стоматология. – 2010. – Т. 89, № 5. – С. 4–8.
34. **Davies, J. E.** Understanding peri-implant endosseous healing / J. E. Davies // J Dent Educ. – 2003. – Vol. 67, № 8. – P. 932–949.
35. Ultrastructural characterization of the implant/bone interface of immediately loaded dental implants / U. Meyer, U. Joos, J. Mythili, et al. // Biomaterials. – 2007. – Vol. 25. – P. 1959–1967.
36. **Palmquist, A.** A multiscale analytical approach to evaluate osseointegration / A. Palmquist // J Mater Sci Mater Med. – 2018. – Vol. 29, № 5. – P. 60.
37. **Порошин, А. В.** Методика изучения процесса остеогенеза в эксперименте / А. В. Порошин, А. А. Воробьев, В. Ф. Михальченко, К. А. Саргсян // Современные наукоемкие технологии. – 2011. – № 1. – С. 104–105.
38. **Shubayev, V.** Titanium implants induce expression of matrix metalloproteinases in bone during osseointegration / V. Shubayev, R. Brånemark, J. Steinuer, R. R. Myers // J Rehabil Res Dev. – 2004. – Vol. 41, № 6A. – P. 757–766.
39. **Дедух, Н. В.** Моделирование и ремоделирование кости / Н. В. Дедух, Д. М. Пошелок, С. В. Малышкина // Український морфологічний альманах. – 2014. – Т. 12, № 1. – С. 107–111.
40. **Котенко, М. В.** Особенности морфологии периимплантатных тканей при имплантации дентальных устройств в лунку удаленного зуба / М. В. Котенко // Сибирский медицинский журнал. – 2010. – № 2. – С. 53–56.
41. Non-solvolytic synthesis of aqueous soluble TiO₂ nanoparticles and real-time dynamic measurements of the nanoparticle formation / L. Chen, K. Rahme, J. D. Holmes et al. //

- Nanoscale Res Lett. Department of Chemical Engineering and Biotechnology. – University of Cambridge. UK. – 2012. – Vol. 7 (1). – P. 297.
42. Effects of subtoxic concentrations of TiO₂ and ZnO nanoparticles on human lymphocytes, dendritic cells and exosome production / B. Andersson-Willman, U. Gerhmann, Z. Cansu et al. // *Toxicology and Applied Pharmacology*. – 2012. – Vol. 264. – P. 94–103.
 43. **Auttachoat, W.** Route-dependent systemic and local immune effects following exposure to solutions prepared from titanium dioxide nanoparticles / W. Auttachoat, C. E. McLoughlin, White K. L. Jr., M. J. Smith // *J Immunotoxicol*. – 2014. – Vol. 11 (3). – P. 273–282.
 44. Proteomic analysis of early response lymph node proteins in mice treated with titanium dioxide nanoparticles / Y. Gao, N. V. Gopee et al. // *J. Proteomics*. – 2011. – Vol. 74 (12). – P. 2745–2759.
 45. **Лабис, В. В.** Новый взгляд на биоинертность дентальных имплантатов / В. В. Лабис // *Медицинская иммунология*. – 2011. – № 13 (4-5). – С. 484–485.
 46. **Лабис, В. В.** Роль RAMPs, DAMPs и RAMPs в механизме остеоинтеграции дентальных имплантатов / В. В. Лабис, Э. А. Базикян, И. Г. Козлов // *Медицинский академический журнал*. – 2012. – Т. 12, № 55. – С. 391–392.
 47. **Базикян, Э. А.** Прошлое и будущее в понимании механизма остеоинтеграции дентальных имплантатов / Э. А. Базикян, В. В. Лабис // *Медицина катастроф*. – 2012. – № 2. – С. 57–61.
 48. **Базикян, Э. А.** Иммунологические аспекты механизма остеоинтеграции дентальных имплантатов / Э. А. Базикян, В. В. Лабис // *Медицина катастроф*. – 2013. – № 2. – С. 59–63.
 49. Pro-inflammatory analysis of macrophages in contact with titanium particles and *Porphyromonas gingivalis* / C. G. Dodo, L. Meirelles, A. Aviles-Reyes, K. G. S. Ruiz, J. Abranches, A. A. D. B. Cury // *Braz Dent J*. – 2017. – Vol. 28, № 4. – С. 428–434.
 50. Наноразмерные частицы – участники остеоинтеграции / В. В. Лабис, Э. А. Базикян, И. Г. Козлов, С. В. Сизова, С. В. Хайдуков // *Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН*. – 2016. – № 1. – С. 1–18.
 51. **Stanford, C. M.** Surface modification of biomedical and dental implants and the processes of inflammation, wound healing and bone formation / C. M. Stanford // *Int J Mol Sci*. – 2010. – Vol. 11, № 1. – P. 354–369.
 52. **Козлов, И. Г.** Коллаген как фактор функционального микроокружения клеток иммунной системы : дис. ... д-ра. мед. наук / Козлов И. Г. – М., 2000. – 226 с.
 53. **Порошин, А. В.** Влияние транскраниальной стимуляции на процесс остеоинтеграции дентальных имплантатов / А. В. Порошин, В. П. Лебедев, В. Ф. Михальченко, Д. В. Михальченко // *Фундаментальные исследования*. – 2013. – № 9. – С. 1125–1128.
 54. Histologic investigations on 33 retrieved Nobelpharma implants / T. Albrektsson, A. R. Eriksson, B. Friberg, U. Lekholm, L. Lindahl, M. Nevins, V. Oikarinen, J. Roos, L. Sennerby, P. Astrand // *Clinical Implants*. – 1993. – Vol. 12 (1). – P. 1–9.
 55. **Mohajerani, H.** The risk factors in early failure of dental implants: a retrospective study / H. Mohajerani, R. Roozbayani, S. Taherian, R. Tabrizi // *J Dent*. – 2017. – Vol. 18, № 4. – P. 298–303.
 56. Chronological age as factor influencing the dental implant osseointegration in the jaw bone / J. Papež, T. Dostálová, K. Chleborád, P. Kříž, J. Strnad // *Prague Medical Report*. – 2018. – Vol. 119, № 1. – P. 43–51.

References

1. Vorob'ev A. A., Shemonaev V. I., Mikhal'chenko D. V., Velichko A. S. *Volgogradskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal* [Volgograd scientific and medical journal]. 2009, no. 2 (22), pp. 19–24.

2. Sirak S. V., Sletov A. A., Gandylyan K. S., Dagueva M. V. *Meditinskiy vestnik Severnogo Kavkaza* [Medical bulletin of the North Caucasus]. 2011, vol. 21, no. 1, pp. 51–54.
3. Esposito M., Ardebili Y., Worthington H. V. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014, vol. 22, p. 7.
4. Heuberger S., Dvorak G., Mayer C., Watzek G., Zechner W. *Clin. Oral Implants Res.* 2015, vol. 26, no. 4, pp. 22–27.
5. Tettamanti L., Andrisani C., Bassi M. A., Vinci R., Silvestre-Rangil J., Tagliabue A. *Oral Implantol.* 2017, vol. 10, no. 2, pp. 129–139.
6. Branemark P.-I., Adell R., Breine U., Hansson B. O., Lindstrom J., Ohlsson A. *Scand. J. Plast. Reconstr. Surg.* 1969, vol. 3, no. 2, pp. 81–100.
7. Paraskevich V. L. *Dental'naya implantologiya: osnovy teorii i praktiki* [Dental implantology: basics of theory and practice]. Minsk: Yunipress, 2002, 368 p.
8. Ber M., Missika P., Dzhovan'oli Zh.-L. *Ustranenie oslozhneniy implantologicheskogo lecheniya* [Elimination of complications of implant treatment]. Moscow: Azbuka stomatologa, 2007, 356 p.
9. Park J. Y., Gemmell C. H., Davies J. E. *Biomaterials.* 2001, vol. 22, pp. 2671–2682.
10. Gruber R., Varga F., Fischer M. B. *Clin Oral Implants Res.* 2002, vol. 13, no. 5, pp. 529–535.
11. Baschong W., Jaquiere C., Martin I. et al. *Schweiz Monatsschr Zahnmed* [Swiss dental journal]. 2007, vol. 117, no. 9, pp. 906–910.
12. Stanford C. M. *Int J Mol Sci.* 2010, vol. 11, no. 1, pp. 354–369.
13. Labis V. V., Bazikyan E. A., Kozlov I. G. *Byulleten' Orenburgskogo nauchnogo tsentra UrO RAN* [Bulletin of Orenburg science center of RAS]. 2013, no. 3, pp. 1–18.
14. Yonezawa D., Piattelli A., Favero R., Ferri M., Iezzi G., Botticelli D. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2018, vol. 33, no. 1, pp. 181–187.
15. Kulakov A. A., Grigor'yan A. S., Arkhipov A. V. *Stomatologiya* [Dentistry]. 2012, no. 6, pp. 75–77.
16. Davies J. E. *Int. J. Prosthodont.* 1998, vol. 11, pp. 391–401.
17. Ivanov S. Yu., Bizyaev A. F., Lomakin M. V., Panin A. M. *Stomatologicheskaya implantologiya* [Dental implantology]. Moscow: GOU VUNMTs MZ RF, 2000, 96 p.
18. Poroyskiy S. V., Mikhail'chenko D. V., Yarygina E. N., Khvostov S. N., Zhidovinov A. V. *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta* [Bulletin of Volgograd State Medical University]. 2015, no. 3 (55), pp. 6–9.
19. Chang P. C., Lang N. P., Giannobile W. V. *Clin. Oral Implants Res.* 2010, vol. 21, no. 1, pp. 1–12.
20. Hasan A., Saxena V., Pandey L. M. *Langmuir.* 2018, vol. 34, no. 11, pp. 3494–3506.
21. Omar O., Lenneras M., Svensson S. et al. *J Mater Sci: Mater Med.* 2010, vol. 21, no. 1, pp. 1–12.
22. Ravanetti F., Gazza F., D'Arrigo D., Graiani G., Zamuner A., Zedda M., Manfredi E., Dettin M., Cacchioli A. *Annals of Anatomy.* 2018, vol. 218, pp. 165–174.
23. Perikova M. G., Sirak S. V., Kazieva I. E., Martirosyan A. K. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya* [Modern problems of science and education]. 2013, no. 2, p. 35.
24. Aleynikova E. V., Shabanovich A. B. *Meditinskiy zhurnal* [Medicine journal]. 2006, no. 4 (18), pp. 26–28.
25. Paraskevich V. L. *Dental'naya implantologiya* [Dental implantology]. 3d ed. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo, 2011, 400 p.
26. Volozhin G. A., Alekhin A. P., Markeev A. M., Tetyukhin D. V., Kozlov E. N., Stepanova M. A. *Institut stomatologii* [Institute of Dentistry]. 2009, no. 44, pp. 100–108.
27. Lysanikov V. N., Lepilin A. V., Protasova N. V. *Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal* [Saratob scientific and medical journal]. 2013, vol. 9, no. 3, pp. 431–434.
28. Zagorskiy V. A. *Simvol nauki* [Symbol of science]. 2016, no. 9, pp. 132–136.

29. Raphael J., Karlsson J., Galli S., Wennerberg A., Lindsay C., Haugh M. G., Pajarinen J., Goodman S. B., Jimbo R., Andersson M., Heilshorn S. C. *Biomaterials*. 2016, no. 83, pp. 269–282.
30. Gorbach E. N., Emanov A. A., Ovchinnikov E. N., Kuznetsov V. P., Fefelov A. S., Gorgots V. G., Borzunov D. Yu., Gubin A. V. *Sovremennye tekhnologii v meditsine* [Modern technologies in medicine]. 2017, vol. 9, no. 1, pp. 78–84.
31. Minati L., Migliaresi C., Lunelli L., Viero G., Dalla Serra M., Speranza G. *Biophys Chem*. 2017, vol. 229, pp. 151–164.
32. Bierbaum S., Mulansky S., Bognár E., Kientzl I., Nagy P., N. Engin Vrana, Weszl M., Boschke E., Scharnweber D., Wolf-Brandstetter C. *Biomater. Sci*. 2018, no. 6, pp. 1390–1402.
33. Kulakov A. A., Grigor'yan A. S., Arkhipov A. V. *Stomatologiya* [Dentistry]. 2010, vol. 89, no. 5, pp. 4–8.
34. Davies J. E. *J Dent Educ*. 2003, vol. 67, no. 8, pp. 932–949.
35. Meyer U., Joos U., Mythili J. et al. *Biomaterials*. 2007, vol. 25, pp. 1959–1967.
36. Palmquist A. *J Mater Sci Mater Med*. 2018, vol. 29, no. 5, p. 60.
37. Poroshin A. V., Vorob'ev A. A., Mikhal'chenko V. F., Sargsyan K. A. *Sovremennye naukoemkie tekhnologii* [Modern science intensive technologies]. 2011, no. 1, pp. 104–105.
38. Shubayev V., Brånemark R., Steinauer J., Myers R. R. *J Rehabil Res Dev*. 2004, vol. 41, no. 6A, pp. 757–766.
39. Dedukh N. V., Poshelok D. M., Malyshkina S. V. *Ukrains'kiy morfologichniy al'manakh* [Ukrainian morphological almanac]. 2014, vol. 12, no. 1, pp. 107–111.
40. Kotenko M. V. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal* [Siberian medical journal]. 2010, no. 2, pp. 53–56.
41. Chen L., Rahme K., Holmes J. D. et al. *Nanoscale Res Lett. Department of Chemical Engineering and Biotechnology, University of Cambridge. UK*. 2012, vol. 7 (1), p. 297.
42. Andersson-Willman B., Gerhmann U., Cansu Z. et al. *Toxicology and Applied Pharmacology*. 2012, vol. 264, pp. 94–103.
43. Auttachoat W., McLoughlin C. E., White K. L. Jr., Smith M. J. *J Immunotoxicol*. 2014, vol. 11 (3), pp. 273–282.
44. Gao Y., Gopee N. V. et al. *J. Proteomics*. 2011, vol. 74 (12), pp. 2745–2759.
45. Labis V. V. *Meditsinskaya immunologiya* [Medical immunology]. 2011, no. 13 (4-5), pp. 484–485.
46. Labis V. V., Bazikyan E. A., Kozlov I. G. *Meditsinskiy akademicheskiy zhurnal* [Medical academic journal]. 2012, vol. 12, no. 55, pp. 391–392.
47. Bazikyan E. A., Labis V. V. *Meditsina katastrof* [Emergency Medicine]. 2012, no. 2, pp. 57–61.
48. Bazikyan E. A., Labis V. V. *Meditsina katastrof* [Emergency Medicine]. 2013, no. 2, pp. 59–63.
49. Dodo C. G., Meirelles L., Aviles-Reyes A., Ruiz K. G. S., Abranches J., Cury A. A. D. B. *Braz Dent J*. 2017, vol. 28, no. 4, pp. 428–434.
50. Labis V. V., Bazikyan E. A., Kozlov I. G., Sizova S. V., Khaydukov S. V. *Byulleten' Orenburgskogo nauchnogo tsentra UrO RAN* [Bulletin of Orenburg science center of RAS]. 2016, no. 1, pp. 1–18.
51. Stanford C. M. *Int J Mol Sci*. 2010, vol. 11, no. 1, pp. 354–369.
52. Kozlov I. G. *Kollagen kak faktor funktsional'nogo mikrookruzheniya kletok immunnoy sistemy: dis. d-ra. med. nauk* [Collagen as a factor in the functional microenvironment of immune system cells: dissertation to apply for the degree of the doctor of medical sciences]. Moscow, 2000, 226 p.
53. Poroshin A. V., Lebedev V. P., Mikhal'chenko V. F., Mikhal'chenko D. V. *Fundamental'nye issledovaniya* [Fundamental researches]. 2013, no. 9, pp. 1125–1128.

54. Albrektsson T., Eriksson A. R., Friberg B., Lekholm U., Lindahl L., Nevins M., Oikarinen V., Roos J., Sennerby L., Astrand P. *Clinical Implants*. 1993, vol. 12 (1), pp. 1–9.
55. Mohajerani H., Roozbayani R., Taherian S., Tabrizi R. *J Dent*. 2017, vol. 18, no. 4, pp. 298–303.
56. Papež J., Dostálová T., Chleborád K., Kříž P., Strnad J. *Prague Medical Report*. 2018, vol. 119, no. 1, pp. 43–51.

Иванов Петр Владимирович

доктор медицинских наук, профессор,
кафедра стоматологии, Медицинский
институт, Пензенский государственный
университет (Россия, г. Пенза,
ул. Красная, 40)

E-mail: stomatologfs@yandex.ru

Ivanov Petr Vladimirovich

Doctor of medical sciences, professor,
sub-department of dentistry, Medical
Institute, Penza State University
(40 Krasnaya street, Penza, Russia)

Макарова Надежда Игоревна

старший преподаватель, кафедра
челюстно-лицевой хирургии,
Медицинский институт, Пензенский
государственный университет (Россия,
г. Пенза, ул. Красная, 40)

E-mail: zidanzinedin@yandex.ru

Makarova Nadezhda Igorevna

Senior lecturer, sub-department
of maxillofacial surgery, Medical
Institute, Penza State University
(40 Krasnaya street, Penza, Russia)

Булкина Наталия Вячеславовна

доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой терапевтической
стоматологии, Саратовский
государственный медицинский
университет имени В. И. Разумовского
(Россия, г. Саратов, ул. Большая
Казачья, 112)

E-mail: navo@bk.ru

Bulkina Nataliya Vyacheslavovna

Doctor of medical sciences, professor,
head of the sub-department of therapeutic
dentistry, Saratov State Medical
University named after V. I. Razumovsky
(112 Bolshaya Kazachia
street, Saratov, Russia)

Зюлькина Лариса Алексеевна

кандидат медицинских наук, доцент,
декан факультета стоматологии,
Медицинский институт, Пензенский
государственный университет (Россия,
г. Пенза, ул. Красная, 40)

E-mail: sto-kafedra@yandex.ru

Zyul'kina Larisa Alekseevna

Candidate of medical sciences, associate
professor, dean of dentistry faculty,
Medical Institute, Penza State University
(40 Krasnaya street, Penza, Russia)

УДК 616.314-089.843

Иванов, П. В.

Современные представления об остеоинтеграции дентальных имплантатов / П. В. Иванов, Н. И. Макарова, Н. В. Булкина, Л. А. Зюлькина // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2018. – № 4 (48). – С. 191–202. – DOI 10.21685/2072-3032-2018-4-19.