

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования «Российский университет дружбы народов
имени Патриса Лумумбы»

На правах рукописи

МУРЗАБЕКОВ АХМЕД ИСРОПИЛОВИЧ

**Клинико-экспериментальное обоснование применения дентальных
имплантатов с поверхностью, модифицированной плазменным
электролитическим оксидированием**

3.1.7. Стоматология

Диссертация
на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, доцент
Мураев Александр Александрович

Москва – 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	12
1.1. Металлы и сплавы, применяемые для изготовления дентальных имплантатов.....	12
1.2. Методы модификации поверхности дентальных имплантатов и их значение в клинической практике	16
1.3. Методы исследования остеоинтеграции дентальных имплантатов ...	24
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	32
2.1. Экспериментальные методы исследования покрытия, сформированного плазменным электролитическим оксидированием	35
2.1.1. Аппаратные методы изучения поверхности титановых дисков и имплантатов.....	36
2.1.2. Исследование пролиферации мезенхимальных стволовых клеток на поверхности, подвергнутой различным режимам ПЭО <i>in vitro</i>	39
2.1.3. Исследования титановых имплантатов <i>in vivo</i>	43
2.1.4. Компьютерная рентгеновская микротомография.....	45
2.2. Клинические методы исследования и характеристика пациентов.....	46
2.2.1. Распределение исследуемых пациентов на клинические группы	48
2.2.2. Рентгенологические методы исследования	50
2.2.3. Оценка стабильности дентальных имплантатов.....	50
2.2.4. Методы статистической обработки данных.....	52
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ	53
3.1. Результаты исследования поверхности титановых дисков	53
3.2. Результаты изучения поверхности имплантатов	57
3.3. Расчёт площади поверхности имплантатов.....	62
3.4. Результаты измерения микротвердости по Виккерсу	62
3.5. Результаты <i>in vitro</i> исследования цитотоксичности титановых дисков	

Grade 4, сформированных разными режимами ПЭО	63
3.6. Результаты <i>in vivo</i> имплантации и микрофотографического исследования остеоинтеграции	64
ГЛАВА 4. Результаты клинических исследований	71
4.1. Результаты лечения пациентов.....	72
4.2. Результаты измерения стабильности дентальных имплантатов.	79
4.3. Результаты статистической обработки данных	80
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	87
ВЫВОДЫ.....	97
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	98
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	99
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	100

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования

Дентальная имплантация относится к одному из самых высокотехнологичных разделов современной стоматологии. Применение дентальных имплантатов для замещения дефектов зубных рядов значительно повышает качество жизни пациентов с потерей зубов [19].

Плотное соединение костной ткани с титановым имплантатом обозначается термином остеоинтеграция. Дословно термин звучит как «процесс, при котором имплантат фиксируется в костной ткани через прямой контакт с ней на клеточном уровне без промежуточной ткани, такой как хрящ или фиброзная ткань» и был сформулирован П.-И. Бранемарком. [119]. Определяющими факторами остеоинтеграции являются атравматичность установки, форма имплантата и характеристики его поверхности: химическая чистота, микро- и макрошероховатость [119; 165; 168].

При изготовлении дентальных имплантатов в основном используют титан или его сплавы, на поверхности которого образуется стойкий и инертный оксид титана и его модификации, определяющие биоинертность и биосовместимость [6; 17, 38]. Поверхность имплантата подвергают различным типам обработки для повышения остеоинтегративных свойств. Так, в ряде работ продемонстрировано, что шероховатость поверхности имплантата в пределах 0.3-1.7 мкм оказывает положительное влияние на остеоинтеграцию и её поддержание отдаленные сроки функционирования [41, 167, 155].

Наиболее распространёнными методами обработки поверхности титановых имплантатов являются пескоструйная обработка и травление высококонцентрированными растворами кислот, оксидирование, плазменное напыление. Для травления используются следующие кислоты: соляная (HCl), серная (H₂SO₄), азотная (HNO₃) и плавиковая (HF). Кислотное травление приводит к образованию на поверхности имплантата микроскопических пор, размер которых от 0,5 до 3 мкм в диаметре [143].

Тем не менее даже после травления на поверхности имплантатов могут оставаться инородные тела: частицы оксида алюминия от пескоструйной обработки или фрагменты металлического резца после фрезерования имплантата (частицы стали). Эти инородные частицы могут стать причиной токсического воздействия на окружающие ткани и потери остеоинтеграции имплантата. Исследования последних лет подтверждают наличие такой проблемы даже у современных систем имплантатов [137, 128]. Также существует мнение, что возможна коррозия оксидного слоя поверхности имплантата, с образованием частиц титана и свободных ионов, что в присутствии микроорганизмов провоцирует воспаление окружающих тканей и в итоге приводит к периимплантиту [100]. В случае применения имплантатов из сплава Grade 5 у пациентов отмечается повышение уровня алюминия в крови [50].

Учитывая вышесказанное, не вызывает сомнения факт того, что процесс обработки поверхности имплантатов определяет не только морфологию и шероховатость поверхности, но также её химическую чистоту. Поэтому поиск новых методов обработки поверхности и/или создания покрытий на поверхности дентальных имплантатов, позволяющих преодолеть проблемы контаминации и снизить коррозионные процессы имеют большие перспективы. Плазменное электролитическое оксидирование (ПЭО) относится к перспективным методикам модификации поверхности дентальных имплантатов, позволяющее создать прочное и развитое покрытие на дентальном имплантате с заданным химическим составом и морфологией, зависящим от состава раствора в котором проводится ПЭО и режима обработки [1, 8, 27, 37, 16]. Настоящая работа посвящена исследованию новых режимов ПЭО для обработки дентальных имплантатов.

Цель исследования

Обоснование применения дентальных имплантатов с поверхностью, модифицированной методом плазменного электролитического оксидирования, для повышения эффективности лечения пациентов с потерей зубов.

Задачи исследования:

1. Охарактеризовать и провести сравнение микроструктуры и элементного состава поверхностей дентальных имплантатов из сплава Grade 4, модифицированных различными методами плазменного электролитического оксидирования для дальнейших *in vitro* и *in vivo* исследований.
2. Оценить цитотоксичность поверхности титановых дисков из сплава Grade 4, модифицированных плазменным электролитическим оксидированием в натрий и в кальцийсодержащих растворах на мезенхимальных стволовых клетках человека.
3. Исследовать контакт костной ткани и дентальных имплантатов, модифицированных ПЭО на различных сроках после их имплантации методом микрокомпьютерной томографии.
4. Внедрить в клиническую практику дентальные имплантаты с поверхностью, модифицированной плазменным электролитическим оксидированием, и оценить их эффективность при лечении пациентов с потерей зубов.

Научная новизна исследования:

1. Сравнительные исследования элементного состава поверхности изделий из титана Grade 4 (дисков и дентальных имплантатов) подвергнутых ПЭО, продемонстрировали следующие отличия: после обработки поверхности методом ПЭО в растворе гидроксида натрия с концентрацией 2 г/литр («ПЭО Ti») атомный процент ионов железа, по сравнению необработанной поверхностью, снижается с 0.13 до 0.07 атом.%; при проведении ПЭО в растворе дигидрофосфата кальция с концентрацией 1 г/литр («ПЭО Ca») атомы железа не определяются.
2. Толщина покрытия «ПЭО Ti» составила 2-3 мкм, толщина покрытия «Ca» – 8-9 мкм. Согласно данным сканирующей электронной микроскопии микрошероховатость поверхности «ПЭО Ti» обладает мономодальным распределением размеров пор в пределах 0.1-3 мкм с максимумом вблизи 0,23 мкм. Поверхность «ПЭО Ca», обладает широким распределением размеров пор в диапазоне от 0,2 до 7 мкм. Распределение пор носит бимодальный характер с

основным максимумом в районе 1,05 мкм и сопутствующим максимумом вблизи 2,45 мкм.

3. В исследовании *in vitro* на фибробластах показана различная пролиферативная активность клеток на поверхностях «ПЭО Ti» и «ПЭО Са». На поверхности ПЭО Ti, клеточная активность была на 18.1% выше, чем на «ПЭО Са».

4. Продемонстрировано в динамике (2 недели, 1 месяц и 2 месяца) увеличение минерализации костной ткани и площадь её контакта вокруг дентальных имплантатов из сплава Grade 4, модифицированных методом «ПЭО Ti» и «ПЭО Са» у экспериментальных животных.

5. При проведении клинических исследований дентальных имплантатов с поверхностью, модифицированной методом «ПЭО Са», показано сокращение сроков остеоинтеграции и достижение имплантатами достаточной стабильности для функциональной нагрузки: на нижней челюсти с 3 до 2 месяцев, на верхней челюсти с 6 до 4 месяцев.

Теоретическая и практическая значимость работы

1. Теоретическая значимость исследования заключается в том, что продемонстрированы качественные отличия между методами плазменного-электролитического оксидирования (ПЭО), а именно: в щелочном растворе гидроксида натрия («ПЭО Ti») и растворе дигидрофосфата кальция («ПЭО Са»). Формируемые поверхности отличаются морфологией, ионным составом, реакцией клеточных культур фибробластов и остеоинтеграцией.

2. Метод ПЭО, независимо от применяемого раствора, позволяет комплексно модифицировать поверхность дентальных имплантатов сразу в нескольких направлениях: повышает биоинертность за счёт изоляции ионов железа и формирует развитую микрошероховатость; при наличии раствора дигидрофосфата кальция ПЭО формирует покрытие с ионами кальция и фосфора и более выраженной шероховатости.

3. Нарботанный в результате исследования фактический материал и теоретические выводы имеют патентную чистоту и могут быть использованы в

разработке технологии серийной обработки дентальных имплантатов методом ПЭО.

4. Практическая значимость исследования заключается в повышении остеоинтегративных свойств дентальных имплантатов из сплава Grade 4 с поверхностью, модифицированной ПЭО Са, и сокращении сроков реабилитации пациентов с частичной и полной потерей зубов.

Методология и методы исследования

При планировании и реализации данного диссертационного исследования соблюдались принципы и правила экспериментальной биологии и доказательной медицины.

В экспериментальной части работы использовали диски и имплантаты из медицинского сплава титана Grade 4, из которого производится большая часть дентальных имплантатов, это позволило адекватно интерпретировать результаты и соотнести их с данными литературы, а также внедрить разработанную технологию в клиническую практику.

Объектом лабораторного исследования были титановые диски из сплава Grade 4, модифицированные двумя режимами ПЭО: в растворе гидроксида натрия и растворе дигидрофосфата кальция; объектом *in vivo* исследования были мезенхимальные стволовые клетки, культивируемые на титановых дисках с различными модификациями поверхностей; объектом *in vivo* исследования были овцы (15 животных).

Предметом исследования в лабораторной части являлись морфология и элементный состав поверхности дентальных имплантатов, который оценивали методом сканирующей электронной микроскопии со спектральным анализом и атомно-силовой микроскопии. Предметом *in vitro* исследования была цитотоксичность титановых дисков, модифицированных двумя режимами ПЭО, и пролиферативная активность мезенхимальных стволовых клеток, культивируемых на этих дисках. Предметом *in vivo* исследования на животной модели были дентальные имплантаты, установленные в челюсть, изучали их остеоинтеграцию

методом микрокомпьютерной томографии по площади контакта с костью и количеству вновь образованной кости на поверхности.

Объектом клинического исследования являлись пациенты с диагнозом «частичная потеря зубов» (K08.1 по МКБ) верхней или нижней челюсти. Все пациенты подписывали добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Предметом исследования были дентальные имплантаты, модифицированных методом ПЭО в растворе дигидрофосфата кальция (ПЭО Са). Для оценки их клинической эффективности изучали стабильность дентальных имплантатов методом определения резонансной частоты, измеряли уровень пришеечной резорбции и количество дезинтегрированных имплантатов через год после протезирования и функциональной нагрузки на имплантаты.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Плазменное электролитическое оксидирование в растворе дигидрофосфата кальция с концентрацией 1 г/литр в течение 40 мин, создает покрытие на поверхности имплантатов толщиной 9 нм, при этом на поверхности имплантата не определяются ионы железа.

2. Активность остеогенеза на поверхности дентальных имплантатов из Grade 4 с модифицированной поверхностью ПЭО Са выше, по сравнению с поверхностью модифицированной двойным кислотным травлением (DAE), что выражается в более высоких показателях костно-имплантатного контакта через 2 месяца после имплантации на нижней челюсти овец: ПЭО Са - 49,8%; ПЭО Ti - 42,4%; DAE – 39,8 %.

3. Функциональная нагрузка на дентальные имплантаты из титана Grade 4 с модифицированной поверхностью ПЭО Са возможна через 2 месяца после установки на нижней челюсти и через 4 месяца на верхней челюсти при установке имплантатов с 35-50 Н/см².

Степень достоверности и апробация результатов

Количество экспериментального материала позволило полноценно и всесторонне изучить новые виды модификации поверхности титановых имплантатов, полученные при различных режимах плазменного

электролитического оксидирования, и выбрать из них оптимальные для дальнейшего клинического исследования.

Достоверность полученных клинических результатов определяется достаточным количеством и репрезентативностью клинического материала. Автором проделана большая работа по хирургическому лечению пациентов с частичной потерей зубов. Полученные результаты являются обоснованным решением поставленных задач.

Сформулированные в диссертационной работе положения и выводы достоверны, подтверждены полученными данными и результатами статистического анализа проведенных исследований.

Материалы работы доложены на:

1) Симпозиуме «Инновации в стоматологии» в рамках XLV Всероссийской научно-практической Конференции СтАР «Стоматология XXI века» 29 сентября 2021г., г. Москва. Доклад: «Плазменное оксидирование – инновационный метод обработки поверхности Российской системы дентальных имплантатов «ИРИС»;

2) Международном молодёжном форуме «НЕДЕЛЯ НАУКИ – 2021» Ставрополь 22-26 ноября 2021 года. Доклад: «Модификация поверхности дентальных имплантатов методом электро-плазменного оксидирования»;

3) V-ом Национальном конгрессе по Регенеративной медицине (<http://congress.regenerative-med.ru/>) 23-25 ноября 2022 года, Московский государственный университет им. Ломоносова. Секция 25 ноября 2022 года «Клеточные и тканевые ответы на имплантационные материалы и покрытия». Доклад: «Модификация поверхности дентальных имплантатов методом плазменного электролитического оксидирования: возможности и преимущества метода».

Диссертация апробирована 19 сентября 2024 г. на заседании кафедры челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии медицинского института федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» (протокол № 0300-34-БУП-3).

Внедрение результатов исследования

Результаты исследований используются в работе кафедры челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии медицинского института РУДН; в Центре оказания медицинской помощи при стоматологических заболеваниях поликлиники ФГБУ «ЦКБ с поликлиникой» Управления Делами Президента Российской Федерации, стоматологической клинике им. Доктора Горинова (ООО «Авангард»).

Личный вклад автора

Автор провел анализ зарубежной и отечественной литературы по теме диссертационного исследования. Автором разработан дизайн проводимого исследования. Автор принимал участие в лабораторных исследованиях титановых дисков и имплантатов и интерпретации результатов. Автор проводил имплантацию экспериментальным животным. Лично проводил обследование и лечение пациентов, находившихся в рамках данного исследования. Научные результаты, обобщенные в диссертационной работе, получены автором самостоятельно. Автором проведен анализ, в том числе и статистический, результатов всех исследований, включая лабораторные, рентгенологические и клинические, на основании которого сделаны обоснованные и достоверные выводы. Автором были разработаны практические рекомендации.

Публикации

По теме диссертации опубликованы 5 научных работ, в том числе 2 – в изданиях, рекомендуемых ВАК Минобрнауки Российской Федерации, 1 – индексируемая в международной базе данных SCOPUS, 1 – в журнале, входящем в базу данных RSCI.

Диссертация изложена на 120 страницах текста компьютерного набора, состоит из введения, обзора литературы, главы материалы и методы исследования, глав с результатами исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Приведено описание 1 клинического примера. Содержит 16 таблиц, иллюстрирована 60 рисунками. Библиографический список состоит из 178 научных публикаций, в том числе 39 отечественных, 139 зарубежных источников.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Металлы и сплавы, применяемые для изготовления дентальных имплантатов

Титан (Ti) – основной материал, используемый для изготовления дентальных имплантатов (ДИ). Он способен выдерживать сложные условия окружающей среды полости рта [81] (бактерии, кислая или щелочная среды и т. д.), жевательную нагрузку. [11, 4, 45, 82, 49, 86]. Так же титан совместим с другими материалами, используемыми для производства имплантатов и протезирования на них [99, 177, 43, 40, 162].

Титан и его сплавы – это биоматериалы с высокой коррозионной стойкостью, благоприятным соотношением веса и механических свойств [139]. Марки технически чистого титана демонстрируют превосходные антикоррозионные свойства по сравнению, например, с нержавеющей сталью, что делает эти материалы привлекательными для использования в самых разных отраслях, включая биомедицинские приложения [11]. В современной имплантологии медицинский титан является золотым стандартом для изготовления дентальных и других имплантатов [9].

Механические свойства сплавов Ti сильно зависят от их химического состава. Так механические свойства наиболее чистого титана Grade 4 (близкий российский аналог BT1-0с) ниже, по сравнению с Grade 5 (российский аналог BT-6), последний имеет формулу Ti6Al4V. Однако Grade 4 не имеет в своём составе алюминий и ванадий, что обеспечивает очень низкую токсичность для человеческого организма. Поэтому именно Grade 4 и его модификации являются очень хорошо зарекомендовавшим себя материалом для биомедицинского применения. Сплав Ti марки Grade 4, обычно используется для изготовления медицинских имплантатов, так как имеет максимальное содержание 0,40% O и 0,50% Fe. Промежуточный элемент кислород ответственен за упрочнение структуры сплава. Предел прочности на разрыв и предел усталостной выносливости чистого Ti относительно низкие. В связи с этим, легирование может

значительно улучшить механические свойства Ti, но в случае сплава Grade 5 много вопросов по поводу неблагоприятного воздействия высвобождаемых ионов алюминия и ванадия, которые приводят к цитотоксичности и влияют на клеточный метаболизм и дифференцировку остеобластов, и даже на повреждение ДНК и ядер клеток. Одним из недостатков титановых имплантатов является его металлический цвет, что при тонком биотипе или погрешности установки приводит к его просвечиванию через мягкие ткани вокруг имплантата [79, 178, 133].

Цирконий (Zr). Цирконий в дентальной имплантологии применяется как в виде металлических сплавов, так и в виде керамики.

В литературе продемонстрирована долговечность циркониевых имплантатов, подверженных длительной циклической эксплуатации [Howe M., 2019]. Это важно, так как дентальный имплантат может подвергаться низкотемпературному разложению в водных растворах, встречающихся в ротовой полости, что может привести к значительному снижению прочности и ударной вязкости.

Имплантаты из циркония могут быть, собственно, из металлического циркония, в качестве примера приводим имплантат DIVA (Россия, г. Москва), изготовленные из сплавов Э125 (цирконий 97,3%, ниобий 2,6%), без примесей железа, алюминия и ванадия. Циркониевый сплав Э125 – это сплав, в котором свойством биоинертности обладает как основа Zr, так и легирующий материал Nb.

Другой вариант применения циркония для изготовления имплантата – это циркониевая керамика. В качестве примера выступают имплантаты Straumann (Швейцария), AWI (Германия) [151, 60].

Тетрагональный поликристалл диоксида циркония приобретает все большее значение благодаря своим механическим, эстетическим свойствам [10, 99, 160, 117, 51, 65, 152]. Также стоит отметить высокую биосовместимость дентальных имплантатов из диоксида циркония [90, 169, 55, 146, 174]. В недавних обзорах сообщается, что имплантаты из диоксида циркония являются многообещающей альтернативой Ti по остеointegrативным свойствам, реакции мягких тканей [13, 66, 64].

Титановый сплав с содержанием циркония. Титан, из-за его коррозионной стойкости и биосовместимости, используется при изготовлении имплантатов, титановые сплавы, содержащие цирконий, показывают более высокую прочность на растяжение и усталость, чем у чистого титана [130, 70, 87, 71]. Для увеличения прочности двухкомпонентных имплантатов малого диаметра используется титан-циркониевый (TiZr) сплав (Roxolid) [149, 172]. Сообщалось о высокой эффективности имплантатов Roxolid в течение 36 месяцев для съемных протезов нижней челюсти (НЧ) в многоцентровом исследовании [150].

Исследование Müller F. И. и др. (2015) продемонстрировали, что имплантаты из сплава Roxolid безопасны и обладают длительным сроком службы. После 60 месяцев использования у пациентов со съемными протезами, фиксированными на 2-х имплантатах, сохранялось стабильное состояние периимплантных тканей, как клинически, так и рентгенологически. Из 91 пациента с установленными дентальными имплантатами 75 успешно завершили 36-месячный период наблюдения, а 49 пациентов приняли участие в мониторинге, продолжавшемся до 60 месяцев. При сравнении было установлено, что характеристики и результаты за первые 36 месяцев у этой группы были сопоставимы с данными участников, выбывших из исследования. За период после 36-месячного мониторинга потерь дентальных имплантатов не наблюдалось. В совокупности выживаемость имплантатов составила 98,9% для группы TiZr и 97,8% для группы Ti Grade 4. Изменения уровня альвеолярного гребня через 60 месяцев не различались в опытной и контрольной группах (TiZr $-0,60 \pm 0,69$ мм и Ti Grade 4 $-0,61 \pm 0,83$ мм). Суммарный показатель успешности имплантации через 60 месяцев составил 95,8% и 92,6% для TiZr и Ti Grade 4 соответственно. Через 60 месяцев были подтверждены положительные результаты 36-месячных пациентов для имплантатов TiZr и Ti Grade 4 без существенных различий в отношении изменения уровня альвеолярного гребня, клинических параметров и выживаемости имплантатов. Имплантаты из TiZr работают одинаково хорошо по сравнению с обычными имплантатами Ti Grade 4 с уменьшенным диаметром 3,3 мм для съемных протезов нижней челюсти [149].

Тантал также относится к биоинертным материалам. Тантал применяют в виде пористого покрытия на титановых имплантатах. Производство дентальных имплантатов из пористого тантала направлено на создание биомиметического каркаса, способного поддерживать адекватное костеобразование на поверхности [102, 141]. Пористый тантал имитирует открытую губчатую структуру вещества кости, обладает высокой биосовместимостью, образует сетчатую структуру с соединенными между собой порами 400-600 мкм в диаметре и общей пористостью 75-85% [168, 54, 140, 144, 163, 39, 53].

Превращение тантала из твердой в пористую структуру позволяет приблизиться модулю упругости имплантата из тантала к значениям губчатой и кортикальной кости, а также размер пор благоприятной для прорастания сосудов кости [127]. Оценка пористых имплантатов из тантала на доклинических моделях продемонстрировала формирование кости в пористой структуре тантала [176]. Некоторые авторы называют это открытие «остеоинкорпорацией» [114]. Значение остеоинкорпорации как отдельного феномена остеоинтеграции имплантатов – новое направление в дентальной имплантологии. Тем не менее, имплантат, содержащий биосовместимый каркас, такой как пористый тантал, может усилить остеоинтеграцию [Wauthle R., 2015; 164, 169, 120], особенно при нарушении репаративных процессов из-за системных заболеваний в анамнезе и при сложных клинических ситуациях. В случае немедленной установки имплантата во время костнопластических операций либо при удалении зуба, пористый биоматериал может обеспечить остеокондуктивную поверхность для улучшения образования кости в промежутке между костными краями лунки удаленного зуба и поверхностью имплантата.

В экспериментальной работе Fraser D. et al. (2019) был определен остеогенный потенциал титановых имплантатов с модификацией пористого тантала или без нее при установке с зазором между имплантатом и костью. Экспериментальная работа проводилась на моделях остеоинтеграции в большеберцовой кости кролика. 48 кроликам установили 96 имплантатов, 48 из которых содержали пористую среднюю часть из тантала, а остальные 48

имплантатов были изготовлены из титана. После 4, 8 и 12 недель заживления биомеханическая стабильность была измерена с помощью выкручивания и измерения усилия. Клетки с поверхности имплантата были выделены для анализа экспрессии остеогенного потенциала. Так же был проведен гистоморфометрический анализ срезов имплантатов и окружающей кости. Было выяснено, что повышенная остеогенная активность через 4 недели была продемонстрирована активацией ключевых остеогенных генов на имплантатах, содержащих пористый тантал, что сопровождалось усилением контакта кости и имплантата через 4, 8 и 12 недель и значительно большим моментом удаления через 8 и 12 недель. Можно сделать вывод, что имплантаты, содержащие пористый тантал, продемонстрировали повышенное образование костной ткани вокруг имплантата в рамках этой модели остеоинтеграции, о чем свидетельствуют значительные различия в биомеханических и гистоморфометрических результатах. Такие имплантаты могут представлять собой альтернативу титановым дентальным имплантатам в клинически сложных случаях [54].

1.2. Методы модификации поверхности дентальных имплантатов и их значение в клинической практике

Поскольку материалы имплантатов контактируют с костной и мягкими тканями, эти материалы должны иметь оптимальные характеристики совместимости поверхности с костной и мягкими тканями организма [20, 2, 177, 57], а также быть устойчивыми к образованию бактериальной биопленки [96, 135]. Такие материалы можно создавать под хорошо контролируемыми условиями путем изменения поверхностей материалов, которые контактируют с этими тканями [Smeets R., 2016; 147, 47, 167].

Химический состав [62] и топография поверхности [31, 48] титановых имплантатов играют важную роль в скорости и степени остеоинтеграции, а также в адгезии костных клеток к модифицированной поверхности. Чистый титан (Ti) был впервые применен для создания дентальных имплантатов компанией Brånemark [118]. Выяснилось, что оксидный слой на поверхности титана,

обладающий коррозионной устойчивостью и инертностью, способен вступать в контакт с альвеолярной костью, стимулируя остеоинтеграцию. Титановые сплавы обладают биосовместимостью и высокими механическими характеристиками [156]. Топография поверхности оказывает заметное влияние на поведение клеток [170, 121, 113, 11]. Как правило, адгезия клеток выше на шероховатых поверхностях, чем на гладких [172], но на самом деле скорость адгезии зависит еще от типа клетки [125]. Физико-химические свойства поверхности в первую очередь направлены на адсорбцию белков и клеток. Адсорбционные характеристики создаются под влиянием электрокинетического потенциала, который отражает поверхностные электрические заряды согласно изоэлектрической точке, и смачиваемости поверхности, которую можно определить, измеряя поверхностную энергию аминокислот.

Площадь контакта кости с имплантатом зависит от конкретных характеристик, таких как ионный состав металлического сплава, топография поверхности, шероховатость и заряд на поверхности имплантата. Наиболее распространенным методом обработки поверхности имплантатов и придание ей шероховатости является дробеструйный метод частицами диоксида кремния с последующим кислотным травлением [69]. Изменения в результирующей энергетической конфигурации на поверхности имплантата могут повысить адгезию белков и определенных клеток.

Обработка поверхности имплантатов может быть разделена на три типа: субтрактивные, аддитивные и комбинированные методы, в зависимости от характера создаваемой поверхности. Для улучшения биологической активности в диоксид титана (TiO) можно вводить органические соединения, такие как пептиды, белки, ферменты и лекарственные препараты, а также неорганические, например магний (Mg), фосфат кальция и гидроксиапатит (НА). Магний (Mg) является важным биосовместимым металлическим элементом. Ранее было установлено, что Mg может стимулировать остеогенную дифференцировку и усиливать минерализацию мезенхимальных стволовых клеток (МСК) через множество сигнальных путей [156]. В связи с этим в некоторых исследованиях использовались

различные подходы для интеграции ионов магния (Mg^{2+}) или магнийсодержащих соединений в поверхность титана (Ti) с целью увеличения его поверхностной биологической активности.

Имплантаты с поверхностью, обработанной пескоструйным методом с крупной зернистостью и кислотным травлением (SLA), в последнее время стали международным стандартом благодаря их способности улучшать шероховатость поверхности и способствовать увеличению остеинтегративных свойств дентальных имплантатов. Исследования также показали, что углеродные примеси скапливаются на поверхности имплантатов, постепенно снижая их биологическую активность [41, 106].

Одним из важных свойств поверхности ДИ является гидрофильность [21, 132]. Гидрофильность поверхности повышается, если после обработки имплантата технологией кислотного травления, кислородной плазмой или ультрафиолетом, образец сразу помещают в дистиллированную воду. Поверхность имплантата после данных этапов показывает хорошие результаты гидрофильности, т.е. краевой угол смачивания воды почти равен нулю. Рентгеновская фотоэлектронная спектроскопия (РФС) выявила заметное уменьшение содержания углерода и увеличение гидроксильной группы. Гидрофильная обработка влияет на начальное прикрепление остеобластоподобных клеток и изменение в морфологии клеток. Смачиваемость поверхности имплантата – это важный фактор, который регулирует адгезию белков и последующее поведение клеток. Фибронектин намного больше адсорбируется на гидрофильной поверхности, в то время как альбумин – на гидрофобной.

В работе Yoshinari M. et al. (2020) была продемонстрирована модификация поверхности ультрафиолетом и кислородной плазмой. Показаны хорошие результаты в эксперименте на клеточных культурах с использованием человеческих кератиноцитов полости рта. Была зафиксирована экспрессия ламинина 332-специфической цепи $\gamma 2$, а интегрин $\beta 4$ усиливался только в образцах с плазменной обработкой. Гидрофильность поверхности была достигнута в обоих методах обработки. Интегрин $\alpha 6 \beta 4$ представляет собой молекулу клеточной

адгезии, который связывается с ламинином 332 во внеклеточном матриксе и инициирует образование гемидесмосом. В группе плазменной обработки, ламинин $\gamma 2$ распределялся более четко, полностью покрывая периферию клеток. Иммунофлуоресцентные изображения актиновых филаментов показали, что количество клеток явно больше на плазменно-обработанных поверхностях, чем на необработанных и обработанных ультрафиолетом поверхностях через 24 часа инкубации. Поверхность материала, обработанная кислородной плазмой, может ускорять обновление перимплантных клеток [175].

Что касается физико-химических свойств поверхности, модификация с тонким покрытием из фосфата кальция полезна для быстрого остеогенеза и удовлетворительной остеоинтеграции.

В исследовании Arifagaoglu O. et al. (2019) оценивалась пролиферация клеток гингивиального фибробласта человека (HGF-1) на титановых дисках Grade 5 покрытых титаном Grade 23 с помощью технологии селективного лазерного плавления (СЛП). Основная цель состояла в том, чтобы предоставить новую поверхностную обработку, обеспечивающую более биосовместимую внешнюю структуру, увеличивающую пролиферацию клеток. Сорок восемь обработанных дисков из титана Grade 5 диаметром 5 мм были разделены на четыре группы. Группа 1, контрольная группа, не подвергалась какой-либо обработке поверхности. Во группе 2 была применена пескоструйная обработка, методом кислотного травления (МКТ) с большой сеткой, а группа 3 была обработана методом СЛП. Группа 4 лечилась как СЛП, так и МКТ. Топографию поверхности анализировали с помощью сканирующего электронного микроскопа, а шероховатость образцов оценивали с помощью оптического профилометра. Кроме того, для измерения смачиваемости поверхности использовали оптический тензиометр. Для получения дополнительных сведений о биосовместимости образцов жизнеспособность клеток HGF-1 через 48 часов оценивали с помощью анализа МТТ теста (колориметрический тест для оценки метаболической активности клеток). Эти результаты были также подтверждены флуоресцентным окрашиванием. В результате было продемонстрировано, что значение смачиваемости поверхности в

группе 4 были самыми высокими среди обработанных образцов, на основании результатов 48-часового МТТ и флуоресцентного окрашивания, самая высокая пролиферация клеток наблюдалась в группе 3. Было подтверждено, что топография поверхности, шероховатость и смачиваемость являются решающими факторами для здоровых популяций клеток. Таким образом, был сделан вывод, что диски, обработанные СЛП, оказались наиболее биосовместимыми [92].

В работе Jiang H. et al. (2018) описано формирование высоко гидрофильной оксидной плёнки на поверхности ДИ методом плазменного окисления и оценено влияние такой модификации поверхности на формирование новой кости и раннюю остеоинтеграцию. 20 титановых имплантатов, подвергнутых пескоструйной обработке и травлению кислотой, были модифицированы путем плазменного окисления с использованием системы химического осаждения из паровой фазы, усиленной плазменным излучением. 20 имплантатов, обработанных кислотным травлением без какой-либо дополнительной обработки, были использованы в качестве контрольной группы. Для оценки морфологии поверхности покрытия использовали сканирующую электронную микроскопию. Рентгеновская фотоэлектронная спектроскопия использовалась для определения химического состава поверхности имплантата, а смачиваемость была проверена с помощью расчета угла смачивания. Все имплантаты были случайным образом установлены в проксимальную часть большеберцовой кости 20 крыс по схеме разделения участков. Через четыре недели после имплантации ранняя остеоинтеграция двух групп была проанализирована с помощью теста крутящего момента удаления и гистологического анализа. Характеристики поверхности показали, что как поверхности имплантатов, обработанные кислотным травлением, так и поверхности, обработанные дополнительно плазменным окислением, имеют одинаковые типичные изотропные нерегулярные вмятины. Как показал анализ РФС, и TiO_2 , и Ti_2O_3 сосуществовали на поверхности имплантатов, обработанных дополнительно плазменным окислением. Измерение краевого угла продемонстрировало формирование супергидрофильной поверхности на имплантатах экспериментальной группы. Через 4 недели после имплантации в

экспериментальной группе наблюдалось более высокое значение крутящего момента при удалении по сравнению с контрольной группой ($12,68 \pm 1,07$ против $9,95 \pm 1,42$ Нсм) и более высокая скорость образования костной ткани. Контакт-имплант был также обнаружен в той же экспериментальной группе с ($47,79\% \pm 9,59\%$ против $39,41\% \pm 9,00\%$). Отношение площади кости также было выше в экспериментальной группе, чем в контрольной группе ($39,10\% \pm 10,01\%$ против $29,01\% \pm 7,24\%$) [75].

В экспериментальной работе Attarilar S. et al. (2019) технически чистый титан был обработан равноканальным угловым прессованием (РКУП) и обработан поверхностным механическим истиранием (ПМИ) с целью разработки функционально градуированного титана, используемого для изготовления имплантатов. На образцах была создана градиентная структура, включающая наноструктурированные, деформированные и недеформированные зоны. Было продемонстрировано создание градиентной структуры в титане с улучшенными свойствами путем образования 4 проходов методом РКУП для формирования объемной структуры из ультрамелких зерен и последующего воздействия ПМИ на поверхность образцов с РКУП для получения наноструктурированной поверхности. Микроструктурное исследование было выполнено методом дифракции обратного рассеивания электронов (ДОРЭ). Также оценивались микротвердость, топография, шероховатость и смачиваемость. Чтобы изучить биологический ответ, клетки остеосаркомы человека культивировали в контакте с образцами в различные периоды времени и изучали изменение морфологии, жизнеспособность клеток и активность щелочной фосфатазы, а также контролировали морфологию клеток. Дифракция обратного рассеивания электронов показала развитие ультрамелкозернистой структуры после 4 проходов равноканальным угловым прессованием, со средним размером зерна 500 нм. Применение поверхностного механического истирания привело к дополнительному уточнению образцов РКУП, особенно в подповерхностных областях до глубины 112 мкм. Кроме того, образцы, обработанные методом ПМИ, показали улучшение шероховатости, смачиваемости и твердости.

Жизнеспособность увеличилась, хотя наблюдались приемлемая клеточная адгезия, улучшенная дифференцировка и минерализация клеток. Совместное использование ПМИ и РКУП показало хороший потенциал для оптимизации конструкции современных дентальных имплантатов [83].

Альтернативным методом формирования заданной морфологии является обработка поверхности титановых имплантатов высокоэнергетическими лазерными лучами [12, 103, 118, 77]. Одним из преимуществ лазерной обработки является отсутствие примесей на поверхности после обработки, параллельно с сохранением существующих компонентов сплава [170, 118, 126].

По данным Belloni (2024) лазерная обработка позволяет увеличить площадь поверхности дентальных имплантатов, что позволяет добиться более эффективной остеоинтеграции [115]. Недавно разработанная методика, основанная на использовании современных лазерных технологий, продемонстрировала высокую эффективность в предварительных исследованиях [85, 93]. С помощью лазера происходит удаление методом сублимации поверхностного слоя оксида титана, формируя тысячи микрометрических пор с равномерным распределением, идентичных по форме и размеру.

В своем исследовании Ghinassi В. с соавторами использовали экспериментальные формователи десневой манжеты с различными методами обработки поверхности: методом лазерной обработки и SLA. Анализ мягких тканей вокруг формователей десны с помощью сканирующей электронной микроскопии показал, что вокруг поверхности, обработанной лазером, формируется больше мягких тканей, чем вокруг стандартной обработанной поверхности. Обнаруженное преимущество лазерной обработки в улучшении прилегания эпителиальных клеток по сравнению с необработанной поверхностью мотивировало авторов исследовать, может ли морфология заживляющего абатмента оказывать влияние на состояние окружающих мягких тканей. Результаты исследования показывают, что микроокружение слизистой оболочки вокруг поверхности обработанной лазером отличается меньшим уровнем воспаления по сравнению с тканями, контактирующими с поверхностью,

обработанной другими методами. Различия связаны с нанотопографическими характеристиками имплантатов, так как свойства биоматериала могут модулировать клеточные реакции и воспалительные процессы [85].

Согласно последним гистологическим данным, десна, прилегающая к лазерно обработанной поверхности, сохраняет регулярную структуру, тогда как области десны, контактирующие с иначе обработанными поверхностями, демонстрируют признаки воспаления, включая нейтрофильную инфильтрацию. Исследователи пришли к выводу, что использование лазерно обработанной поверхности формователя десны способствует лучшему заживлению мягких тканей и поддержанию целостности десневого эпителия. В то же время другие авторы отмечают, что такие поверхности трансгингивальной части могут снижать бактериальную адгезию, что уменьшает риск воспаления окружающих тканей [93].

Еще одним методом обработки поверхности дентальных имплантатов является плазменное электролитическое оксидирование (ПЭО) [101]. ПЭО, также называемое микродуговым оксидным покрытием, или искровым анодированием, может образовывать толстую оксидную пленку путем окисления металлической подложки в водном электролите через серию локализованных электрических токов [159, 123, 142]. Окисная пленка, образованная методом ПЭО, широко применяется для создания биофункциональной поверхности Ti, чтобы сделать пористое биоактивное оксидное покрытие [72, 84]. Преимуществом этого метода является возможность получить покрытие однородной толщины, это покрытие будет со сложной формой поверхности разного размера, толщины и архитектоники [97, 124, 97, 122, 76].

При проведении ПЭО используются растворы, содержащие соединения кальция (например, кальций фосфат, кальций гидроксид), что способствует формированию пористого покрытия, богатого кальцием и фосфором [116]. В исследовании Kyrylenko S. с соавторами показали, что использование растворов на основе гидроксида кальция ($\text{Ca}(\text{OH})_2$) в сочетании с этилендиаминтетрауксусной кислотой (ЭДТА) позволяет формировать покрытия, способствующие активной кристаллизации апатитов на поверхности титана [76]. Апатиты активно

используются в дентальной имплантологии благодаря своей способности стимулировать остеоинтеграцию — процесс срастания имплантата с костью.

Раствор с содержанием $\text{Ca}(\text{OH})_2$ служит основным источником ионов кальция, необходимых для образования кальций-фосфатных соединений. Добавление ЭДТА (этилендиаминтетрауксусная кислота), обладающей свойствами хелатирующего агента, обеспечивает равномерное распределение ионов кальция и фосфора, что значительно улучшает процесс кристаллизации. Такое сочетание компонентов раствора ускоряет образование биомиметических покрытий и позволяет получать поверхности с высокой степенью биологической активности. Образование апатитов на поверхности титана имеет первостепенное значение для улучшения остеоинтеграции. Кристаллическая структура апатитов по своим характеристикам приближена к природной костной ткани, что создаёт благоприятные условия для адгезии остеобластов и стимулирует процессы формирования новой костной ткани.

1.3. Методы исследования остеоинтеграции дентальных имплантатов

Первоначально остеоинтеграция была определена как прямая структурная и функциональная связь между костью и поверхностью имплантата. На сегодняшний день имплантат считается остеоинтегрированным, если отсутствует движение между имплантатом и костью, с которой он находится в прямом контакте. Хотя термин остеоинтеграция первоначально использовался в отношении титановых имплантатов, в настоящее время эта концепция применяется ко всем биоматериалам, которые обладают способностью к остеоинтеграции. Объективная оценка границы между костной тканью и имплантатом имеет важное значение для клинического успеха имплантации [59, 158].

Золотым стандартом диагностики пациентов с запланированной дентальной имплантацией являются различные рентгенологические методы. Последние помогают визуализировать условия костной ткани для проведения дентальной имплантации и оценить интраоперационные риски [136].

В клинической и экспериментальной медицине применяются различные методы исследования остеоинтеграции:

Рентгенологический метод. Рентгенография – широко используемый диагностический метод для оценки количества и качества кости вокруг имплантата [76]. Он помогает оценить остеоинтеграцию, и, следовательно, стабильность имплантата за счёт анализа контакта костной ткани с контурами имплантата.

Точность измерения при прицельных рентгеновских снимках составляет приблизительно 0,1 мм (от 0,01 до 0,51 мм). Однако этот метод в силу своей 2-х мерности позволяет оценить контакт имплантата с костью только в мезиодистальном направлении. Оценить вестибуло-оральный контакт внутриротовая рентгенография не позволяет. Для этого применяют компьютерную томографию.

Мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) и конусно-лучевая компьютерная томография (КЛКТ) широко используются при имплантации для предоперационной диагностики при планировании. Также КТ позволяет определять плотность костной ткани (7), что важно для выбора дизайна имплантата и хирургического протокола его установки.

После протезирования на имплантатах КЛКТ используется для оценки остеоинтеграции имплантатов на этапах функционирования имплантатов. В тоже время КЛКТ имеет серьёзный недостаток при оценке состояния уже установленных в кость имплантатов в виде артефактов изображения, мешающих провести адекватную интерпретацию рентгенологической картины костно-имплантатного контакта (33). Рентгенологические артефакты — это отсутствующие объекты: области повышенной или сниженной рентгенологической плотности, возникающие из-за физических эффектов рассеивания, исходящих от металла – имплантата или зубных протезов.

В экспериментальной медицине активно применяется **микрокомпьютерная томография (микро-КТ)** для изучения костной регенерации и остеоинтеграции имплантатов. Предыдущие исследования в основном изучали общую массу костной ткани, поэтому недостаточно сведений о том, какая из областей кости

вокруг имплантата (трабекулярная зона, кортикальная часть или костный мозг) является наиболее информативной для оценки остеоинтеграции. К тому же микрокомпьютерная томография способна определять различные гистоморфометрические параметры кости [134]. Микро-КТ позволяет комплексно оценивать трехмерную микроструктуру кости с разрешением до 9 мкм. Данная технология дает возможность выполнять неинвазивную визуализацию костной архитектуры на субмикронном уровне и проводить точный количественный анализ микроструктурных параметров, критически важных для успешного функционирования имплантата [46, 56, 109]. Размеры рабочей области микротомографов отличаются, что влияет на размер исследуемого образца. Так рабочая камера микротомографа XIMEA MH110XC-KK-FA составляет 63х63х63 мм. Томограф Bruker SkyScan 1273 позволяет работать с образцами длиной до 500 мм, диаметром до 300 мм и весом до 20 кг.

Микро-КТ используется для измерения микроархитектуры кости как новый золотой стандартный метод [80, 153]. Микро-КТ позволяет анализировать множество параметров микроструктуры кости, которые являются решающими для остеоинтеграции и первичной стабильности имплантата. В их число входят: объемная фракция кости (BV/TV [%]), костная поверхность (BS/TV), параметры трабекулярной кости ($Tb.$ Th , $Tb.$ N , $Tb.$ Sp , $Tb.$ Pf), плотность связности ($Conn.$ D [$1/мм^3$]), индекс структурной модели (SMI) и степень анизотропии (DA) [154, 131, 61].

Показатель объемной фракции костной ткани (BV/TV) рассчитывается как отношение объема костной ткани (BV) к общему объему (TV) и используется в качестве основного индикатора плотности костной структуры [Poilliot A., 2023].

Микрокомпьютерная томография демонстрирует высокую эффективность при использовании, однако ее клиническое применение затруднено из-за таких факторов, как временные затраты, высокая стоимость и потребность в значительных дозах облучения [110].

Периотестометрия. Аппарат периотест, разработанный в 1993 году Schulte W., служит для измерения подвижности зубов. Он позволяет оценить жесткость и

амортизирующие свойства как естественного зуба, так и имплантата. Также прибор можно применять для исследования поверхности абатмента или протезной конструкции, при условии, что измерительный стержень установлен под правильным углом и на подходящем расстоянии. Для точности измерений угол между периотестом и исследуемой поверхностью должен составлять 90°.

Ограничениями периотеста являются невозможность использования для измерения мезиодистальной подвижности, возможное влияние положения и угла стержня при наклоненных зубах и имплантатах, а также при плохой первичной стабильности, использование периотеста может ухудшить ситуацию.

Частотно-резонансный анализ. Необходимость в неинвазивном, клинически применимом методе, который удобен для измерения стабильности имплантатов, привел к созданию частотно-резонансного анализа (ЧРА). При ЧРА используется принцип камертона, то есть, когда имплантат и окружающая костная ткань откликаются на электромагнитный импульс резонансными колебаниями. Чем выше стабильность, тем выше колебания. Критерием оценки является шкала КСИ (коэффициент стабильности имплантата, от английского ISQ – implant stability quotient). Он измеряется от 1 до 100. Чем выше значения КСИ, тем выше стабильность имплантата [108, 148].

Впервые были получены данные об использовании частотно-резонансного анализа для оценки стабильности имплантата и доказана на ранних этапах *in vitro* способность оценки изменения жесткости поверхности в работе Meredith N и его коллег [108].

Сообщалось, что на КСИ влияют такие факторы как диаметр, поверхность, форма имплантата, коэффициент контакта с костью, локализация имплантата, хирургическая процедура установки, качество кости и объемные характеристики кости.

Гистоморфологические исследования показывают, что значение КСИ имеет корреляцию между КСИ и прочностью контакта кость-имплантат. Напротив, в других данных утверждается, что нет корреляции между плотностью костей и КСИ. Следовательно, ЧРА демонстрирует стабильность имплантата в кости, при

этом не сообщает о качественных характеристиках кости вокруг имплантата. Следует отметить, что прослеживаются разные данные КСИ при использовании ЧРА на разных этапах после установки дентального имплантата. Эти изменения могут быть связаны с разными потенциалами репаративной регенерации костной ткани, а также ремоделирования, например, физиологическая резорбция маргинальной альвеолярной кости [105].

ЧРА удобный в использовании и надежный неинвазивный метод, который можно использовать в клинической практике, как диагностический инструмент для измерения стабильности имплантата на любых стадиях заживления. Тем не менее, необходимы дальнейшие исследования в виде рандомизированных клинических испытаний.

Токсикологический метод. В рамках комплексного исследования свойств дентальных имплантатов был проведён анализ стабильности оксидного слоя их поверхности и изучены наноразмерные металлсодержащие частицы, выделенные из окружающих тканей. Оценка стабильности оксидного слоя осуществлялась методом ультразвукового воздействия с частотой 35 кГц и мощностью 50 Вт. В процессе обработки, проводимой в течение 5, 10 и 20 минут (суммарно 35 минут), формировались супернатанты, содержащие частицы, отделившиеся с поверхности имплантатов. Анализ размера и частоты встречаемости частиц показал, что стабильный оксидный слой характеризуется содержанием частиц менее 325 кспс и их размером менее 160 ± 10 нм. Данный подход предоставляет объективные данные о прочности, целостности и биосовместимости оксидных покрытий, применяемых в дентальной имплантологии [23].

Параллельно с этим изучались наноразмерные частицы, обнаруженные в тканях, окружающих имплантаты. Для их анализа применялись высокоточные методы, включая рентгеновскую томографию, рентгенофлуоресцентный анализ, а также просвечивающую и растровую электронную микроскопию. Исследование выявило присутствие частиц микронного и субмикронного размеров, чей элементный и фазовый составы оказались значительно более разнообразными, чем материалы имплантатов, заявленные производителем. Среди обнаруженных

элементов были идентифицированы Si, P, S, Ca, Ti, Co, Ni, Zn, Sr, Br и другие [29]. Проведённый анализ с использованием методов рентгеновской микротомографии, рентгенофлуоресцентного анализа и электронной микроскопии подтвердил эмиссию нано- и микрочастиц с поверхности окисного слоя дентальных имплантатов при физической нагрузке. Накопление этих частиц в мягкотканых структурах костного ложа повышает риск развития воспалительных осложнений, что требует усовершенствования поверхности имплантатов и разработки протоколов их профилактики.

Полученные результаты указывают на сложные процессы взаимодействия имплантатов с биологическими тканями, включая возможные коррозионные процессы, износ или перераспределение элементов. Эти данные подчёркивают необходимость комплексной оценки стабильности оксидных покрытий и их поведения в условиях длительной эксплуатации. Сочетание методов ультразвукового анализа и высокоточной электронной микроскопии позволяет выявить ключевые характеристики материалов имплантатов, что имеет важное значение для повышения их биосовместимости и долговечности в клинической практике.

Гистологические методы исследования относятся к экспериментальным инвазивным методам, так как для данного метода требуется биопсия. По этой причине его текущее использование ограничено экспериментальными исследованиями. Сам термин «остеоинтеграция» был определен П. И. Бранемарком в отношении контакта имплантата с костью, наблюдаемого в световой микроскоп [119].

Гистоморфологические исследования недеминерализованных срезов кости с установленными имплантатами позволяет наиболее точно охарактеризовать контакт кость-имплантат (22)

Испытание на выталкивание/вытягивание. При данном тесте на выталкивание или вытягивание имплантат, ранее интегрированный с костной тканью, удаляется силой, приложенной параллельно поверхности имплантата. Максимальная допустимая нагрузка (или отказоустойчивая нагрузка)

характеризуется как максимальное усилие, необходимое для смещения имплантата. Однако испытания на выталкивание и вытягивание применимы только для имплантатов цилиндрического типа без резьбы, тогда как большинство современных клинических имплантатов имеют резьбу [88].

Сила закручивания и выкручивания имплантата. «Торк» это усилие при котором имплантат устанавливается в подготовленное костное ложе. Торк является первым фактором, прогнозирующим благоприятную остеоинтеграцию. В большинстве случаев данный параметр указывается на экране физиодиспенсера во время установки дентального имплантата. Одним из недостатков данного метода клинической оценки является анализ только первичной стабильности во время операции, но он не может оценивать долгосрочную остеоинтеграцию [166].

В этой методике остеоинтеграция проверяется на втором этапе дентальной имплантации. Производится выкручивание дентального имплантата силой 20 Н/см. Торк адекватно стабилизированного имплантата равен 45-60 Н/см. Выкручивание имплантата при торке ниже адекватного является критерием плохой стабильности имплантата. Одними из отрицательных моментов данного метода являются травматичность, а также риски поломки имплантата, либо окружающей кости. Также данный метод не дает компромиссную информацию, точнее, если торк установленного имплантата равен 40 Н/см, это не означает его полную нестабильность в силу индивидуальности клинического случая [98].

Обобщая вышесказанное, можно с уверенностью сказать, что медицинский титан сплава Grade 4 остаётся основным конструкционным материалом для изготовления дентальных имплантатов. В то же время сохраняется необходимость модификации поверхности имплантатов для придания им большей химической чистоты, однородной микрошероховатости, упрочнению поверхности и уменьшения её коррозии. Помимо микрошероховатости многие авторы отмечают позитивное влияние на остеоинтеграцию наличия пористости на поверхности имплантатов. В связи с чем, разработка новых и оптимизация известных методов модификации поверхности дентальных имплантатов является актуальной. В арсенале современных исследователей имеется большое количество

доклинических методов изучения поверхности дентальных имплантатов, что позволяет выбирать оптимальные технологические решения. Настоящее исследование посвящено изучению нового вида биоинертного покрытия – плазменного электролитического оксидирования – для модификации поверхности дентальных имплантатов из сплава Grade 4. Технология ПЭО с кальцием позволяет получить покрытия с равномерной толщиной и высокой степенью шероховатости, что усиливает механическую связь между имплантатом и костью.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В настоящей работе проведён комплекс экспериментальных исследований титановых дисков и имплантатов из сплава Grade 4, модифицированных двумя режимами плазменного электролитического оксидирования (ПЭО): «ПЭО Ti» - плазменное электролитическое оксидирование в растворе гидроксида натрия (концентрация 2 г/литр); «ПЭО Ca» – плазменное электролитическое оксидирование в растворе дигидрофосфата кальция (концентрация 1 г/литр). Исследования включали лабораторные аппаратные методы изучения поверхности, *in vitro* и *in vivo* исследования, клинические исследования дентальных имплантатов. Общая структура работ с указанием объектов исследования и их количества, а также методы исследования представлены в таблице 1.

Как представлено в таблице 1, для исследования были изготовлены титановые диски диаметром 6 мм и толщиной 1 мм в количестве 30 штук для исследования поверхности (15 с поверхностью ПЭО Ti, 15 с поверхностью ПЭО Ca); 10 имплантатов для исследования поверхности (5 с поверхностью ПЭО Ti, 5 с поверхностью ПЭО Ca) и 30 дисков для *in vitro* исследований на клетках (10 с поверхностью ПЭО Ti, 10 с поверхностью ПЭО Ca, 10 с поверхностью DAE).

Для *in vivo* исследований были подготовлены 45 дентальных имплантатов диаметром 4 мм, высотой 10 мм (15 с поверхностью ПЭО Ti, 15 с поверхностью ПЭО Ca, 15 с поверхностью DAE). По геометрии имплантаты соответствовали системе ИРИС ЛМ (Россия).

Для клинического исследования были подготовлены 50 имплантатов ПЭО Ca и имплантаты ИРИС DAE.

Таблица 1. Этапы и содержание экспериментальных и клинического этапов исследования с указанием объектов и методов исследования

1 ЭТАП Доклинические исследования				
Объект исследования	Титановые диски – 30 образцов	Диски с поверхностью ПЭО Ti** - №15	Диски с поверхностью ПЭО Ca*** - №15	
	Дентальные имплантаты – 10 образцов	Имплантаты с поверхностью ПЭО Ti** - №5	Имплантаты с поверхностью ПЭО Ca*** - №5	
Метод исследования		1. Сканирующая электронная микроскопия (SEM) с энергодисперсионной рентгеновской спектрометрией EDX поверхности и сечения дисков 2. Атомно-силовая микроскопия поверхности 3. Исследование прочности поверхности по Виккерсу		
Задача этапа		1. Охарактеризовать морфологические свойства покрытия ПЭО, элементный состав, оценить толщину и прочность 2. Продемонстрировать идентичность и повторяемость обработки поверхности на дисках и имплантатах 3. Подготовить диски для лабораторных исследований 4. Подготовить имплантаты для <i>in vivo</i> исследований		
2 ЭТАП Доклинические <i>in vitro</i> исследования титановых дисков на культуре мезенхимальных стволовых клеток человека				
Объект исследования	Титановые диски Grade 4	Диски с поверхностью DAE* - №10	Диски с поверхностью ПЭО Ti** - №10	Диски с поверхностью ПЭО Ca*** - №10
Метод исследования		1. Культивация мезенхимальных стволовых клеток в присутствии титановых дисков		
Задача этапа		1. Оценка цитотоксичности дисков и пролиферативной активности клеток в присутствии дисков		

3. ЭТАП Доклинические <i>in vivo</i> исследования на овцах				
Объект исследования	Титановые имплантаты из сплава Grade 4.	Имплантаты с поверхностью DAE №15	Имплантаты с поверхностью ПЭО Ti №15	Имплантаты с поверхностью ПЭО Ca №15
Метод исследования		1. Операция имплантации в основание нижней челюсти овцы. Срок наблюдения 15 дней, 30 дней, 60 дней 2. Микрорентгеновская компьютерная томография		
Задача этапа		1. Установить ДИ экспериментальным животным и подготовить образцы костной ткани с имплантатами для микро-КТ- исследования 2. По данным микро-КТ определить на выбранных сроках BIC, %- костно-имплантатный контакт (от англ. Bone-to-implant contact), BV/TV, % - объёмный процент костной ткани (от англ. Percent bone volume)		
Задача доклинического исследования – обоснование и выбор одного из видов поверхности ПЭО для дальнейших клинических исследований				
4. Этап - Клинические исследования				
Дентальные имплантаты Grade 4		Основная группа – имплантаты с поверхностью ПЭО Ca №50	Контрольная группа – имплантаты с поверхностью образованной двойным кислотным травлением	
Метод исследования		1. Клинические методы исследования 2. Рентгенологические методы исследования 3. Оценка стабильности имплантатов по их резонансной частоте, в единицах ISQ через 2 мес на НЧ и 4 мес на ВЧ		
Задача этапа		1. Доказать возможность протезирования на имплантатах с поверхностью ПЭО через 2 мес на НЧ и 4 мес на ВЧ		

*DAE – двойное кислотное травление; **ПЭО Ti - плазменное электролитическое оксидирование в растворе гидроксида натрия; ***ПЭО Ca – плазменное электролитическое оксидирование в растворе дигидрофосфата кальция;

2.1. Экспериментальные методы исследования покрытия, сформированного плазменным электролитическим оксидированием

Плазменное электролитическое оксидирование (ПЭО) титановой поверхности - специальный технологический процесс обработки титановых изделий (в нашем исследовании это были диски и имплантаты из сплава Grade 4), позволяющий создать на его поверхности покрытие с развитой микроструктурой и прогнозируемым химическим составом.

Изделие, которое покрывается ПЭО погружается в раствор. Далее подается импульсный электрический ток, и на поверхности титанового образца возникают плазменные разряды. За счёт протекания электрохимических процессов в плазме разряда создается покрытие на поверхности. В состав покрытия частично включаются атомы из раствора, за счёт чего можно управлять его химическим составом. Обработка титановых дисков и имплантатов методами ПЭО для их комплексного исследования и имплантатов для клинического этапа работы проводилось на базе компании ООО «Бета-Тех Медицина», Инновационный центр Сколково.

Исследованы 2 вида поверхности, модифицированные методом ПЭО:

1. «ПЭО Ti» – поверхность, сформированная в водном растворе гидроксида натрия.
2. «ПЭО Ca» – поверхность, сформированная в растворе с содержанием дигидрофосфата кальция, метод позволяет получать покрытие с формулой: $\text{TiCa}_{(0.28)}\text{Na}_{(0.06)}\text{P}_{(0.21)}\text{O}_{(2.91)}$.

В обоих случаях время покрытия диска или имплантата в установке составляло 40 минут. Далее образцы троекратно отмывали в бидистиллированной воде и высушивали. Модифицированные таким образом диски и имплантаты проходили дальнейшие исследования.

Распределение образцов в зависимости от вида поверхности и количеству образцов представлено в таблице №2.

Таблица 2 Характеристика и распределение исследованных образцов с двумя видами покрытий ПЭО.

Название поверхности	ПЭО Ti	ПЭО Ca
Раствор, в котором проводится ПЭО	Щелочной раствор - гидроксид натрия	Раствор - дигидрофосфат кальция для формирования Ca-P-покрытия
Титановые диски Диаметр 6 мм, толщина 1 мм	25 образцов (15 шт для исследования поверхности (5 – СЭМ и АСМ, 5 – толщина поверхности, 5 - микротвёрдость) и 10 шт для <i>in vitro</i> исследования)	25 образцов (15 шт для исследования поверхности (5 – СЭМ и АСМ, 5 – толщина поверхности, 5 - микротвёрдость) и 10 шт для <i>in vitro</i> исследования)
Дентальные имплантаты диаметр 4 мм, высота 10 мм	5 образцов для исследования поверхности 15 образцов для <i>in vivo</i> исследований	5 образцов для исследования поверхности 15 образцов для <i>in vivo</i> исследований 50 образцов для клинических исследований

2.1.1. Аппаратные методы изучения поверхности титановых дисков и имплантатов

Сканирующая электронная микроскопия (СЭМ) с энергодисперсионной рентгеновской спектроскопией

Исследование морфологии поверхности титановых дисков и имплантатов осуществлялось с использованием сканирующего электронного микроскопа Tescan Mira 3 LMN при величине ускоряющего напряжения 20 кВ в режиме регистрации вторичных электронов с помощью детектора Эверхарта-Торнли. Элементный анализ проводился с помощью системы AZtecEnergy Standard/X-max 20, установленной на сканирующем электронном микроскопе Tescan Mira 3 LMN, при величине ускоряющего напряжения 20 кВ и величине рабочего расстояния 15 мм. Образцы крепились на предметный столик при помощи двухстороннего электропроводящего углеродного скотча.

На дисках измерения проводили на лицевой гладкой поверхности при увеличении в 2000 и 10000 раз, на имплантатах измерения проводили в четырех областях образца, включая апекс имплантата (участок 1), основное тело имплантата (участки 2 и 3) и область шейки имплантата (участок 4) при увеличении в 500, 2000, 8000, 16000 и 64000 раз.

Исследовали по 5 дисков и 5 имлантатов с каждым видом поверхности: ПЭО Ti и ПЭО Ca. Размер и распределение пор по размерам в исследуемых образцах анализировали с использованием специального программного обеспечения **AZtec 3.1..** Поверхностная концентрация пор определялась как отношение числа пор к площади образца на СЭМ. Среднее значение параметров и среднеквадратичное отклонение определяли с помощью пакета программ Microsoft Excel 2017.



Рисунок 1 – Сканирующий электронный микроскоп «Mira 3 LMN» с энергодисперсионным рентгеновским спектрометром «AZtecEnergy Standard/X-max 20Tescan»

Для изучения толщины поверхности, диски распиливали пополам и исследовали торец диска: по 5 образцов каждого вида поверхности.

Атомно-силовая микроскопия поверхности

После СЭМ микроскопии те же диски исследовали на атомно-силовом микроскопе (АСМ, от англ. Atomic-force microscopy). Метод АСМ возможен к применению только для фиксированных образцов с гладкой поверхностью, поэтому его проводили на титановых дисках. АСМ это метод исследования поверхности имплантата зондом высокого разрешения, способного определять рельеф поверхности с разрешением от нанометра и выше. В нашей работе применялось оборудование центра коллективного пользования НОИЦ НМНТ ТПУ Томского технологического университета (Рис. 2). Исследовали по 5 дисков с каждым видом поверхности: ПЭО Ti и ПЭО Ca.

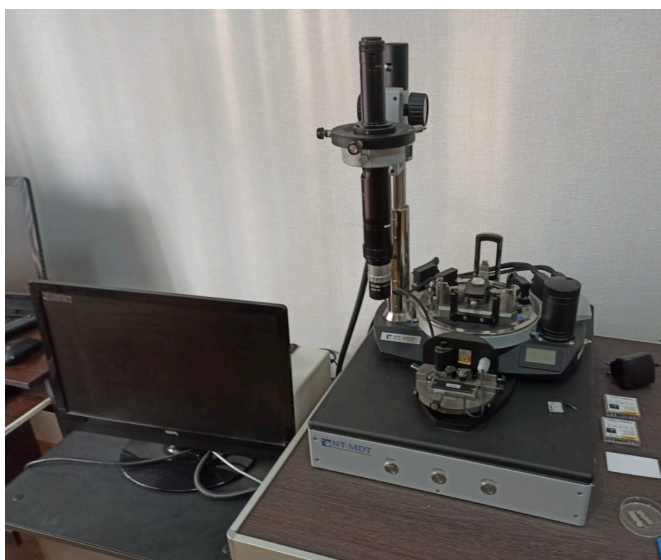


Рисунок 2 – Атомно-силовой микроскоп NT-MDT

Определение микротвёрдости поверхности

Микротвердость поверхности титановых дисков определялась по Виккерсу (HV). Для этого использовали наноиндентометр NanoTest 600 Platform 3; Micro Materials LTD, Великобритания). Исследовали по 5 дисков с каждым видом поверхности: ПЭО Ti и ПЭО Ca, микротвёрдость гладкой поверхности титана составила 280 HV, модифицированной поверхности методом ПЭО - 400-800 HV.

2.1.2. Исследование пролиферации мезенхимальных стволовых клеток на поверхности, подвергнутой различным режимам ПЭО *in vitro*

Задачей данного этапа работы являлось получение данных о влиянии титановых дисков из сплава Grade 4 с различными вариантами модификации поверхности на живые клетки. Была использована клеточная линия DF-2, это фибробластоподобные клетки, имеющие экспрессию поверхностных антигенов, характерных для мезенхимных стволовых клеток человека: CD44, CD73, CD90, CD105 и HLA-ABC (26). Оценивалась пролиферативная активность клеток и цитотоксическое влияние присутствия титановых дисков. Для этого сравнивали количество живых клеток в пробах, инкубированных в присутствии дисков, с количеством живых интактных клеток в пластиковых лунках (т.е. клеток, инкубированных в отсутствие каких-либо посторонних материалов). Подобное сравнение используется для демонстрации наличия или отсутствия цитотоксического влияния материалов на клетки различного типа.

Образцы и их подготовка к исследованию. В исследовании участвовали 2 вида образцов титановых дисков из сплава Grade 4, с двумя видами поверхности: 1- ПЭО Ti; 2- ПЭО Ca. (Таблица 3).

Клеточные линии. Оценку цитотоксических свойств титановых дисков производили на клетках перевиваемой клеточной линии DF-1, которая представляет собой, мезенхимные стволовые клетки (дермальные фибробласты), выделенные из кожи век живого 45-летнего донора мужского пола. (26; <https://incras-ckp.ru/catalog/df-2/>)

Таблица 3. Образцы дисков для исследования на культурах клеток

№ п/п	Вариант обработки поверхности титанового диска
1	10 дисков из сплава Grade 4, поверхность ПЭО Ti - в водном растворе гидроксида натрия без применения дополнительных модификаторов
2	10 дисков из сплава Grade 4, ПЭО Ca - в насыщенном растворе дигидрофосфата кальция
3	Пустая лунка с культуральной средой

Выбор данной линии клеток для проведения исследования рекомендуется ГОСТ ISO 10993-5-2011 «Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 5 Исследования на цитотоксичность: методы *in vitro*».

Культивирование клеток производили в питательной среде DMEM с высоким содержанием глюкозы (4,5 г/л D-глюкозы, 4 мМ L-глутамина и 1 мМ пирувата натрия, Gibco®, Thermo Fisher Scientific, США), дополненной 10% телячьей эмбриональной сыворотки FBS (Gibco®, Thermo Fisher Scientific, США). Клеточную линию культивировали в стерильных пластиковых чашках Петри со специализированным покрытием для адгезионных культур (Corning Inc., США) при +37°C в атмосфере 5% CO₂.

Подготовка образцов. В соответствии с требованиями ГОСТ 10993-5-2011 при исследовании цитотоксичности материалов методом прямого контакта площадь исследуемого образца должна составлять около 1/10 от площади поверхности, на которой производится культивирование клеток. Анализ цитотоксичности производили в 24-луночных культуральных платах «Corning Inc.» (США), площадь поверхности каждой лунки составляет 1,9 см².

Отобранные для анализа образцы представляли собой исходно нестерильные металлические диски диаметром 6 мм. Соответственно, площадь такого диска составляла 0,2 см², что примерно соответствует 1/10 площади лунки.

Для проведения анализа от дисков, каждый тип образцов упаковывали в фольгу, наклеивали индикатор стерилизации и стерилизовали методом автоклавирования. Далее работа со стерильными дисками проводилась в асептических условиях. Стерильные диски стерильными медицинскими инструментами помещали в лунки платы для анализа.

Подготовка клеток. Поскольку клеточная линия DF-2 является адгезионной, то перед проведением анализа производили диссоциацию клеток инкубированием в течение 5 минут в 0,05% растворе трипсина с этилендиаминтетрауксусной кислотой (ЭДТА) (HyClone, США). После ингибирования активности трипсина добавлением эквивалентного объема ростовой среды, диссоциированную суспензию клеток осаждали

центрифугированием, осадок клеток тщательно ресуспендировали в ростовой среде, аликвоту суспензии наносили в камеру Горяева и подсчитывали количество клеток во всех 25 больших квадратах камеры. Для вычисления концентрации клеток в суспензии использовали формулу (1):

$$C = \frac{n \times D \times 1000}{4 \times 0,1} \quad (1)$$

где C – искомая концентрация клеток в 1 мл клеточной суспензии, штук/мл;

n – количество клеток в 25 больших квадратах (разделенных на 4 квадрата второго порядка) камеры;

D – фактор разведения клеточной суспензии;

1000 – число пересчёта объема из мм³ в см³;

4 – количество малых квадратов в одном большом;

0,1 – глубина камеры (мм).

Для анализа цитотоксичности использовали суспензию клеток, содержащую 30×10^3 клеток в объеме 400 мкл ростовой среды (10% DMEM) на одну лунку 24-луночной платы. На основе полученных данных о концентрации клеток подготавливали требуемое количество суспензии с нужной концентрацией клеток. Для проведения анализа в лунки 24-луночной платы вносили металлические диски и сверху добавляли по 400 мкл приготовленной клеточной суспензии или среды для контрольных лунок.

Контрольные пробы. Всего для каждого анализа было сформировано 3 вида контрольных проб:

1. Контроль – клетки в той же концентрации – 30×10^3 клеток на лунку в объеме 400 мкл ростовой среды без каких-либо материалов.

2. Отрицательный контроль – ростовая среда в объеме 400 мкл без добавления клеток или исследуемых материалов.

Все контрольные пробы запускали в анализ одновременно с исследуемыми. Платы с контрольными и аналитическими пробами инкубировали при +37°C в атмосфере 5% CO₂ в течение 48 часов.

Оценка пролиферации клеток. Количество живых клеток в лунках платы определяли по их функциональной активности в пролиферативном тесте с использованием реагента CellTiter 96[®] AQueous One Solution Cell Proliferation Assay (Promega, США). Известно, что живые клетки восстанавливают входящее в состав реагента химическое соединение MTS [3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-5-(3-карбоксиметоксифенил)-2-(4-сульфофенил)-2Н-тетразолий, внутренняя соль] с образованием окрашенного продукта восстановления – формазана, который растворяется в среде для культивирования клеток и окрашивает её. Оптическую плотность (ОП) раствора, содержащего растворенный формазан, измеряют при основной длине волны 490 нм и корректирующей длине волны 650 нм. Количество восстановленного формазана прямо пропорционально количеству живых клеток в среде.

Среднее время одного удвоения клеточной популяции DF-2 составляет 35 ч; время активной (логарифмической) фазы роста на 6-м пассаже составляет 72 ч. Оценку пролиферации клеток производили через 72 часа инкубации контрольных и аналитических проб, для чего за два часа до окончания времени инкубации в раствор вносили по 60 мкл реагента MTS и продолжали культивирование в исходных условиях (+37°C, 5% CO₂).

После окончания инкубации содержимое каждой лунки платы аккуратно ресуспендировали и 100 мкл суспензии переносили в отдельную лунку 96-луночной плоскодонной платы (Corning Inc., США). ОП раствора измеряли сразу же при длине волны 490 нм с коррекцией при 650 нм с помощью спектрофотометра «Multiscan» (Thermo Fisher Scientific, США).

Обработка результатов каждого анализа. При обработке результатов каждого анализа вычисляли процент живых клеток по отношению к интактным клеткам (положительному контролю). Для этого действовали последовательно по следующей схеме: для каждой контрольной и аналитической пробы из значения ОП при длине волны 490 нм вычитали соответствующее значение ОП при длине волны 650 нм (коррекция ОП).

Вычисляли среднее арифметическое из значений ОП, полученной для каждой контрольной и аналитической пробы.

Оценивали коэффициент вариации значений ОП раствора для каждой контрольной и аналитической пробы. Допустимым считали коэффициент вариации, не превышающий 20%.

Из всех значений средней ОП, вычитали среднее значение ОП среды (коррекция на уровень фона среды/негативный контроль).

Из значения средней ОП, для каждой аналитической пробы (клетки с дисками) вычитали соответствующее значение контрольной пробы диска без клеток (= коррекция на уровень фона диска).

Процент живых клеток для аналитической пробы (клетки с диском) вычисляли по формуле (2):

$$N (\%) = \frac{\text{ОП матрицы}}{\text{ОП положит.конт.}} \times 100\% \quad (2)$$

где N (%) – искомое количество живых клеток в аналитической пробе в процентах;

ОП матрицы – значение ОП аналитической пробы (клетки с диском), вычисленное в п.3.2.1.5;

ОП положит.конт. – значение ОП положительного контроля (интактных клеток), вычисленное в п. 3.2.1.4.

Статистическая обработка результатов. Всего для каждого типа диска было проведено по одному эксперименту по анализу цитотоксичности.

После лабораторных исследований мы перешли к установке дентальных имплантатов животным – овцам в область основания нижней челюсти.

2.1.3. Исследования титановых имплантатов *in vivo*

Были подготовлены 45 экспериментальных имплантатов (диаметром 4 мм, высотой 10 мм) с поверхностью ПЭО. Соответственно виду покрытия на поверхности исследуемые имплантаты были названы ПЭО Ti и ПЭО Ca. В качестве группы сравнения были взяты имплантаты ИРИС ЛМ, аналогичной геометрии с коммерческой поверхностью DAE (двойное кислотное травление). Все имплантаты

были установлены экспериментальным животным по 3 имплантата каждого типа одному животному: ПЭО Ti, ПЭО Ca, ИРИС ЛМ (поверхность DAE, группа сравнения).

Непосредственно исследование проводили на базе станции Всероссийского научно-исследовательского института овцеводства и козоводства. В данном исследовании были использованы 15 половозрелых овец Северо-Кавказской мясошерстной породы, в возрасте от 1,5 до 2 лет. Вес овец был равен 35-40 кг. Все имплантаты были установлены экспериментальным животным по 3 имплантата каждого типа одному животному: ПЭО Ti, ПЭО Ca, ИРИС ЛМ (поверхность DAE, группа сравнения).

При проведении эксперимента с участием животных соблюдались Международные рекомендации по проведению медико-биологических исследований с использованием животных, приказ Минздрава России от 01.04.2016 г. №199н «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики», постановление Правительства РФ от 13 июня 2020 года №857 и приложения к нему. Также получено разрешение этического комитета РУДН на проведение исследования (выписка из протокола №24 заседания Комитета по Этике Медицинского института РУДН им. Патриса Лумумбы от 18 января 2024 г.).

Все манипуляции проводили под наркозом и местной анестезией (Sol. Ultracaini DS 4% cum Sol. Adrenalini 0,1% 1:200 000) – 1.5 мл. Препаратом для общей анестезии был раствор тиопентала натрия, который вводился внутримышечно, из расчета 50 мг на 1 кг массы тела опытного животного. За 24 часа перед установкой имплантатов животным не давали еду, оставляя доступ только к воде. Во время нахождения подопытной овцы на хирургическом столе в лежачем положении на спине, была сбрита шерсть под челюстью, затем обрабатывалась зона вмешательства раствором антисептика. Далее устанавливали дентальные имплантаты в области тела нижней челюсти наружным доступом. Каждому животному устанавливали по 3 имплантата слева. Дистальный имплантат был с поверхностью ПЭО Ca, средний имплантат с поверхностью ПЭО Ti, самый

мезиальный имплантат имел поверхность, модифицированную кислотным травлением (ИРИС DAE). Этапы имплантации представлены на рисунках 3-6.

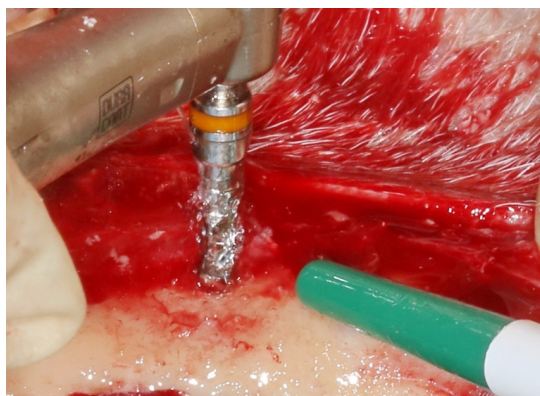


Рисунок 3 – Скелетировано основание тела нижней челюсти. Этап формирования ложа имплантата фрезой диаметром 3 мм

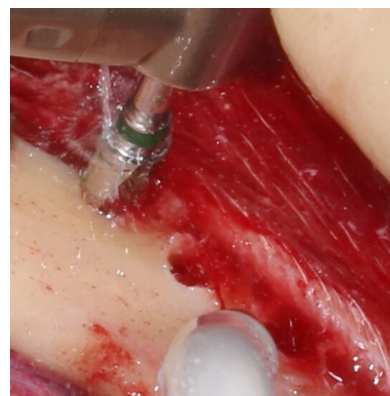


Рисунок 4 – Этап финального препарирования ложа имплантата кортикальной фрезой диаметром 4 мм

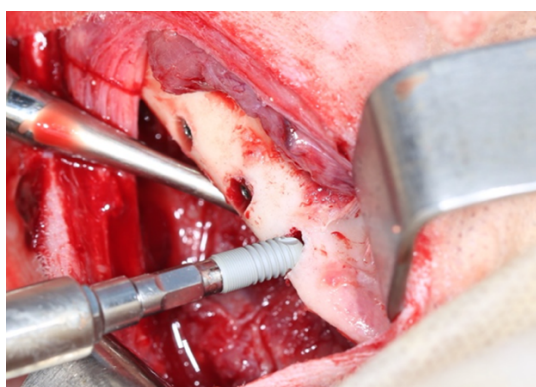


Рисунок 5 – Операционная рана, скелетировано основание нижней челюсти. Установка имплантата с поверхностью ПЭО Са

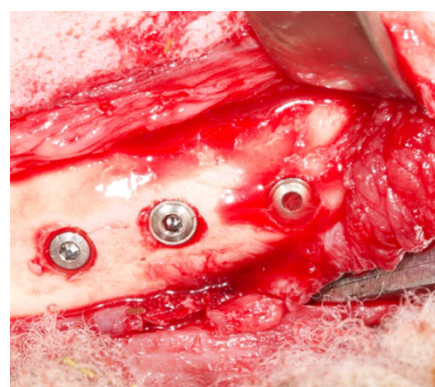


Рисунок 6 – Установленные имплантаты, справа налево: 1 – поверхность ПЭО Са, 2 – поверхность ПЭО Ti, 3 – кислотное травление поверхности

Животным через сутки вводили в рацион мягкий корм. Каждый день производился визуальный осмотр.

2.1.4. Компьютерная рентгеновская микротомография.

Через 14 дней, 1 месяца и 2 месяца из эксперимента последовательно выводили по 5 животных и выполняли забор материала для микрокомпьютерной томографии. Исследование проводили на медико-биологическом факультете

СКФУ в МНОЛ "Экспериментальной иммуноморфологии, иммунопатологии и иммунобиотехнологии". (35, 14, 7)

Для изучения остеоинтеграции использовали рентгеновский компьютерный микротомограф Skyscan 1176 (Bruker microCT, Бельгия). Параметры сканирования в программе Skyscan 1176, v. 10.0.0.0: напряжение рентгеновского снимка – 90 кВ; ток рентгеновского снимка – 270 мкА; диаметр фильтра – 0,1 мм; размер пикселя изображения – 17,74 мкм; поворот томографа – 360°; шаг поворота – 0,2; усреднение кадра – 4. Сканированные объекты реконструировали в программе Nrecon, v. 1.7.4.2 (Bruker microCT, Бельгия) со следующими основными параметрами реконструкции: сглаживание – 2, уменьшение окружности – 20, жесткость луча – 41, диапазон контрастности всех изображений – 0,015–0,11. Ориентацию в пространстве (x, y, z) и выделение отдельных областей реконструированных материалов проводили в программе DataViewer, v. 1.5.6.2 (Bruker microCT, Бельгия).

Визуализация, анализ данных и получение 3D моделей проводились в программах CT-analyser (1.18.4.0, Bruker-microCT, Бельгия), Ctvox (3.3.0r1403, Bruker-microCT, Бельгия) и Ctvол (2.3.2.0, Bruker-microCT, Бельгия).

При исследовании оценивали состояние окружающей имплантаты костной ткани, площадь её контакта с поверхностью имплантата. Проводили измерение минеральной плотности костной ткани вокруг имплантатов, что позволило оценить динамику и качество остеоинтеграции имплантатов.

2.2. Клинические методы исследования и характеристика пациентов.

В клиническом исследовании участвовало 50 человек. Срок наблюдения составил 1 год после протезирования. Планирование хирургического и ортопедического этапов комплексного лечения пациентов с частичной потерей зубов с использованием имплантатов системы ИРИС с поверхностью ПЭО Са включало в себя клинические, дополнительные рентгенологические и лабораторные исследования. Группой сравнения служили пациенты, которым в

сходных клинических условиях устанавливали имплантаты ИРИС с коммерческой поверхностью DAE.

Основной задачей предоперационного обследования было выявление абсолютных и относительных, общих и местных противопоказаний к использованию имплантатов и исключению части пациентов из исследования. Уровень здоровья пациентов оценивался по данным расширенного медицинского анамнеза и заключениям врачей по имеющимся общесоматическим заболеваниям, общим и частным анализам крови с определением уровня глюкозы, гемосиндрома, маркеров гепатита В, С, сифилиса, ВИЧ. В исследование включали пациентов не имеющих сахарного диабета, остеопороза, нарушений свёртываемости крови, заболеваний щитовидной железы, онкологических заболеваний и указанных инфекций.

Исследуя стоматологический статус пациента, особое внимание обращали на гигиену полости рта, оценивали состояние тканей пародонта. Отмечали вид окклюзии, наличие пломб и протезов, состояние слизистой оболочки полости рта. Полученные данные вносились в амбулаторную карту пациента.

К относительным противопоказаниям для дентальной имплантации мы относили такие общие и местные факторы, устранение которых позволяло устанавливать имплантаты с максимальным уровнем успеха.

К местным относительным противопоказаниям были отнесены: неудовлетворительный уровень гигиены полости рта, заболевания зубов (кариес, пульпит, периодонтит и его осложнения), заболевания пародонта, бруксизм.

К общим относительным противопоказаниям относили обострения течения компенсированных общесоматических заболеваний, после коррекции которых возвращались к вопросу о проведении имплантации.

К абсолютным противопоказаниям для проведения имплантации отнесли наличие декомпенсированных общесоматических заболеваний (ишемическая болезнь сердца II, III стадии, обострение язвенной болезни, острый гепатит, заболевания крови, онкологические заболевания и состояния после химио- и лучевой терапии, проведенной менее 2-х лет назад; перенесённый инфаркт

миокарда или инсульт, менее чем год назад; сахарный диабет). При выявлении абсолютных противопоказаний к проведению внутрикостной имплантации пациенты исключались из исследования.

В конце консультации пациент подписывал информированное согласие на предстоящее лечение и назначалась дата операции.

2.2.1. Распределение исследуемых пациентов на клинические группы

В диссертационном исследовании принимали участие практически здоровые пациенты, не имеющие хронических заболеваний. Все пациенты имели санированную полость рта. Стоматологический диагноз по МКБ 10 соответствовал K08.1 «потеря зубов вследствие несчастного случая, удаления или локальной периодонтальной болезни».

Пациентов разделяли методом фиксированной рандомизация, т.е. пациент попадал в группу вмешательства или контроля строго на основании заранее принятого принципа. Мужчин и женщин равномерно распределяли через одного в исследуемую и контрольную группы. Распределение пациентов по группам и полу представлено в таблице 4.

1 группа – 25 пациентов (*12 женщин, 13 мужчин*) с включёнными и концевыми дефектами зубного верхней и нижней челюсти, достаточным объемом костной ткани для установки дентальных имплантатов (ширина более 7 мм, высота более 10). Пациентам устанавливали имплантаты ИРИС ЛМ с поверхностью ПЭО Са (далее «имплантаты ПЭО Са»)

2 группа (группа сравнения) - 25 пациентов (*14 женщин, 11 мужчин*) с включёнными и концевыми дефектами зубного верхней и нижней челюсти, достаточным объемом костной ткани для установки дентальных имплантатов (ширина более 7 мм, высота более 10). Пациентам устанавливали имплантаты ИРИС ЛМ с поверхностью ПЭО Са (далее «имплантаты ПЭО Са»). Данная группа была организована для сравнения, в ней использовались имплантаты ИРИС с поверхностью DAE, сформированной кислотным травлением (Табл.4). В обеих подгруппах применяли имплантаты длиной 10 мм и диаметром 4.0 или 4.5 мм.

Таблица 4 – Распределение исследуемых пациентов по полу и возрасту, количество установленных имплантатов

Группа	1 группа		2 группа (сравнение)	
Характеристика поверхности имплантата	ИРИС ПЭО Са		ИРИС DAE	
Пол	Мужчины	Женщины	Мужчины	Женщины
Распределение по полу	13 человек	12 человек	11 человек	14 человек
Распределение по возрасту:				
Молодой возраст (18-44 года)	2	3	4	3
Средний возраст (45-59 лет)	8	7	6	6
Пожилой возраст (60-74 года)	3	2	4	2
Всего пациентов	25 человек		25 человек	
	50 человек			

Все операции проводили амбулаторно, под местной инфильтрационной анестезией Sol. Articaini D-S cum Sol. Adrenalin 0,01% 1:200 000. Перед операцией однократно назначали антибиотик Амоксиклав 875 мг per os за 40 мин до операции. Проводили двухэтапную методику имплантации. Все имплантаты устанавливали на 1 мм ниже края альвеолярного гребня с усилием от 35 до 50 Н/см², имплантат закрывали формирователем десны. Временного протезирования и непосредственной нагрузки на установленные имплантаты не проводилось.

Если усилие при установке имплантата было ниже 35 Н/см² имплантаты ушивали с винтом заглушкой или невысоким формирователем десны 3 мм. В таком случае в обеих группах протезирование всегда проводили отсрочено.

Протезирование пациентов в 1 группе на нижней челюсти начинали через 2 месяца после имплантации, на верхней челюсти – через 4 месяца; пациентов в группе 2 протезировали через 3 месяца на НЧ и 6 через месяцев на ВЧ после имплантации (общепринятый протокол). У пациентов обеих подгрупп перед протезированием оценивали стабильность имплантатов с использованием аппарата

Penguin (описание методики см. далее в пункте 2.2.3). Коронки и мостовидные протезы имели винтовую фиксацию.

2.2.2. Рентгенологические методы исследования

В работе применяли конусно-лучевую компьютерную томографию, внутриротовую рентгенографию и ортопантомографию (ОПТГ).

КЛКТ использовалось для отбора пациентов для исследования по критерию объёма доступной для имплантации костной ткани, как было сказано выбирали пациентов со следующими параметрами альвеолярной кости: ширина более 7 мм, высота более 10.

ОПТГ применяли для общей оценки состояния челюстей, зубов и установленных имплантатов через год после протезирования. Внутриротовые рентгеновские снимки имплантатов использовали для оценки пришеечной резорбции через год после протезирования.

2.2.3. Оценка стабильности дентальных имплантатов

Для объективной оценки стабильности дентальных имплантатов применяли аппарат Penguin RFA. Прибор Penguin измеряет магнитно-резонансную частоту колебаний (RFA – Resonance Frequency Analysis) при помощи бесконтактной техники. В имплантат вкручивается специальный штифт MulTipegs™ и к нему на расстояние 1–2 мм подносится рабочая часть аппарата Penguin (Рис. 7-10). Штифты MulTipegs™ сделаны из титана, покрытого магнитным слоем, и представляют из себя пьезокерамический элемент. При измерении реакции пьезокерамического элемента, прикрепленного к имплантату, на вибрационный стимул, состоящий из небольших синусоидальных сигналов в диапазоне 5–15 кГц, с шагом 25 Гц на другом элементе. Пиковая амплитуда отклика затем кодируется в параметр, называемый коэффициентом стабильности имплантата в единицах ISQ (от англ. Implant Stability Quotient – Коэффициент стабильности имплантата) по шкале от 1 до 99. Частота колебаний штифта зависит от плотности контакта в области кости и поверхности имплантата. Чем лучше качество кости и выше степень остеоинтеграции, тем выше уровень стабильности (Рис. 11).

Аппарат Penguin RFA является общепризнанным объективным мировым стандартом для измерения стабильности имплантата. Клинический диапазон ISQ обычно составляет 55–80. Шкала ISQ имеет нелинейную корреляцию с микромобильностью. Более высокие значения чаще наблюдаются в нижней челюсти, чем в верхней челюсти. Согласно инструкции высокую стабильность имплантатов характеризует $ISQ > 70$, среднюю стабильность $ISQ 60-69$. При $ISQ < 60$ стабильность имплантатов является низкой. На рисунках 7-11 представлена процедура измерения стабильности имплантата.



Рисунок 7 – Выкручивание формирователя десны из имплантата через 4 месяца после его установки



Рисунок 8 – Внешний вид полости имплантата и окружающей имплантат десны



Рисунок 9 – Фиксация штифта MultiTeg в имплантате



Рисунок 10 – Дотягивание штифта в имплантате с использованием накидного ключа усилием пальцев

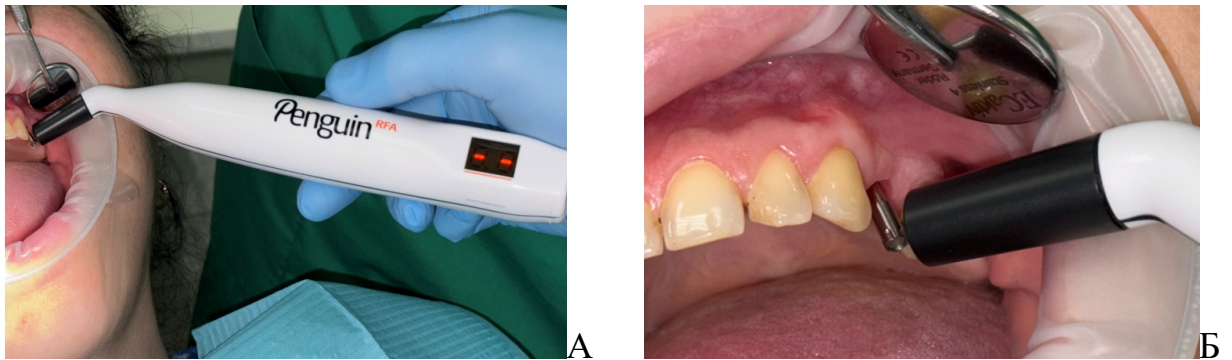


Рисунок 11 – Процесс измерение стабильности имплантата аппаратом Penguin: А – общий вид аппарата, Б – взаимодействие штифта и датчика аппарата

2.2.4. Методы статистической обработки данных

Статистические расчёты проводили на языке Python с использованием библиотек pandas, numpy, matplotlib, scipy. Оценивался показатель стабильности имплантатов (ISQ), измеряемый у имплантатов сразу после установки у пациентов обеих групп, при закручивании с торком 35-50 Н/см². В 1 группе (имплантаты ПЭО Са) на имплантатах нижней челюсти измерения проводили через 2 месяца, на имплантатах верхней челюсти – через 4 месяца. Во 2 группе (Имплантаты ИРИС ЛИКО М с поверхностью DAE) на имплантатах нижней челюсти измерения проводили через 3 месяца, на имплантатах верхней челюсти – через 6 месяцев. Данные ISQ заносили для каждого имплантата в таблицу. Полученные данные обрабатывали методами описательной статистики: проверяли нормальность распределения данных тестом Шапиро-Уилка, среднее значение, стандартное отклонение, 95% доверительный интервал, медиану, нижний и верхний квартили, минимальное и максимальное значения. Такие расчёты были запланированы для сравнения сроков остеоинтеграции имплантатов с поверхностью ПЭО Са и ИРИС DAE (поверхность сформирована кислотным травлением).

При нормальном распределении данных исследовали t-критерий Стьюдента и достоверность p (достоверными принимали данные при $p < 0,05$) Визуализация выполнена при помощи boxplot. Дополнительно использовали непараметрический теста Манна-Уитни для малых групп, для их попарного сравнения.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Результаты исследования поверхности титановых дисков

Результаты исследования поверхности титановых дисков методом сканирующей электронной микроскопии со спектрометрией. При анализе данных сканирующей электронной микроскопии со спектрометрией как титановых дисков, так и дентальных имплантатов были выявлены отличия в строении микроструктуры поверхности ПЭО при различных режимах обработки.

Как видно на рисунках 12А, 13А, поверхность исследуемых дисков с поверхностью ПЭО Ti представляет собой развитую пористую поверхность, характеризующуюся наличием большого числа открытых пор. Размеры пор распределены в широких пределах от 200 нм до 2 мкм. Поры обладают цилиндрической формой и демонстрируют канальный характер.

На рисунках 12Б, 13Б представлена поверхность образцов ПЭО Са, она также представляет собой развитую пористую поверхность. Форма пор цилиндрическая, характер пор – канальный. Размеры пор варьируются в широких пределах от ~ 80 нм до ~ 2,5 мкм. В некоторых местах выхода пор на поверхность наблюдаются торообразные выпуклые наросты. Также на поверхности наблюдаются трещины, толщиной ~ 55 нм. Также при многократном увеличении на поверхности образцов наблюдается значительное количество частиц игольчатой и пластинчатой формы. Размеры этих частиц лежат в пределах от ~ 20 до ~ 150 нм. По всей видимости, эти частицы являются твердым остатком, образовавшемся после высыхания раствора.

На рисунках 12-13 представлены изображения СЭМ поверхности титановых дисков с поверхностью ПЭО Ti и ПЭО Са при увеличении в 2000 и в 10 000 раз.

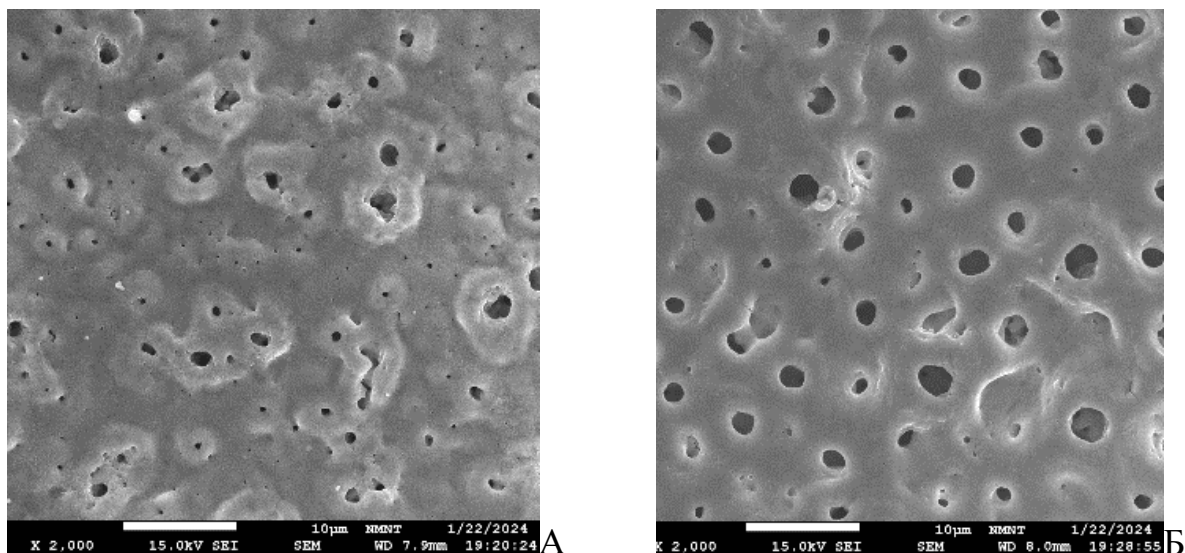


Рисунок 12 – Изображение поверхностей ПЭО: А – ПЭО Ti, Б – ПЭО Са
увеличение в 2000

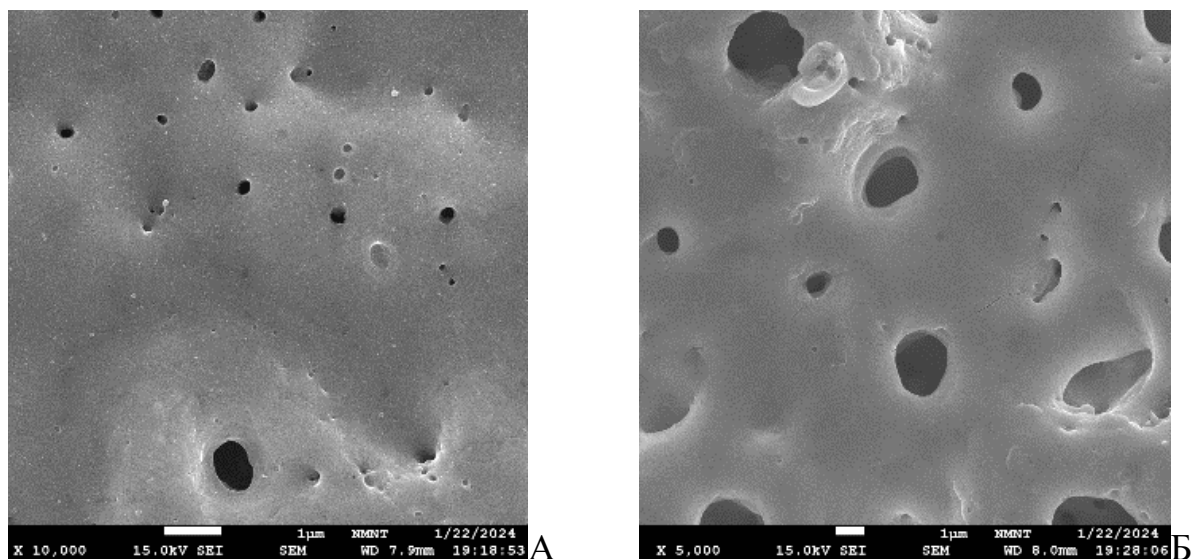


Рисунок 13 – Изображение поверхностей ПЭО: А – ПЭО Ti, Б – ПЭО Са.
Увеличение в 10.000

Толщина полученного покрытия ПЭО на поверхности титановых дисков имела различную толщину, в зависимости от режима. Так, на образцах ПЭО Ti, толщина покрытия составила 2-3 мкм, на образцах ПЭО Са – 8-9 мкм. (рис. 14)

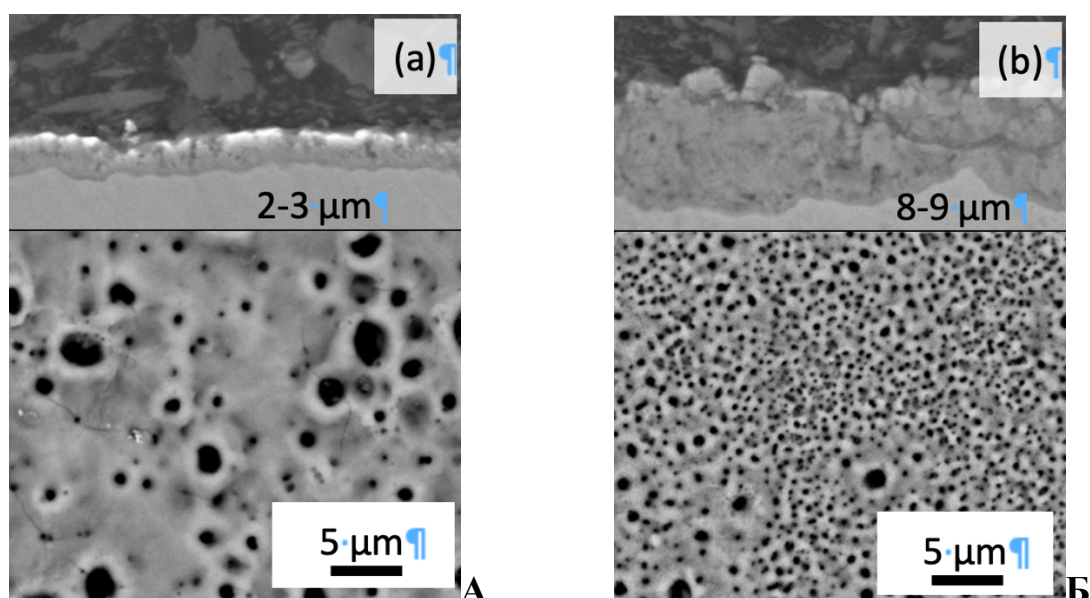


Рисунок 14 – СЭМ бокового шлифа титановых дисков с покрытием: А - ПЭО Ti, Б – ПЭО Ca.

Усреднённые данные элементного состава поверхностей изучаемых имплантатов, полученные методом ЭДС-спектроскопии на увеличении в 2000 раз, представлены в таблице 5.

Таблица 5 – Элементный состав дисков из Grade 4 с разными видами поверхностей при увеличении 1 000 раз;

Элемент	Вид поверхности/Вес. %			Вид поверхности/Атом. %		
	Без обр. Grade 4	ПЭО Ti	ПЭО Ca	Без обр. Grade 4	ПЭО Ti	ПЭО Ca
C	1.78	0.94	1.86	5.92	2.03	3.84
O	7.30	40.77	42,24	18.24	66.19	65.45
Ti	90.74	57.96	46.97	75.71	31.71	24.31
Fe	0.18	0.15	-	0.13	0.07	-
P	-	-	3.47	-	-	2.78
Ca	-	-	4.93	-	-	3.05
Na	-	-	0.53	-	-	0.57
Сумма	100.0	100.0	100.0	100.00	100.0	100.0

Результаты изучения поверхности титановых дисков методом атомно-силовой микроскопии.

Поверхность дисков с поверхностью ПЭО Ti покрыта характерными порами диаметром 2-4 мкм глубиной до 1,5 мкм. Средняя шероховатость поверхности (S_a) – 433 нм. На поверхности дисков ПЭО Ca присутствуют поры (диаметром до 10 мкм), крупные поры (на снимках АСМ – черные области), а также микрочастицы размером до 500 нм. Средняя шероховатость поверхности S_a , определенная без учёта крупных пор – 785 нм (Рис. 15-16).

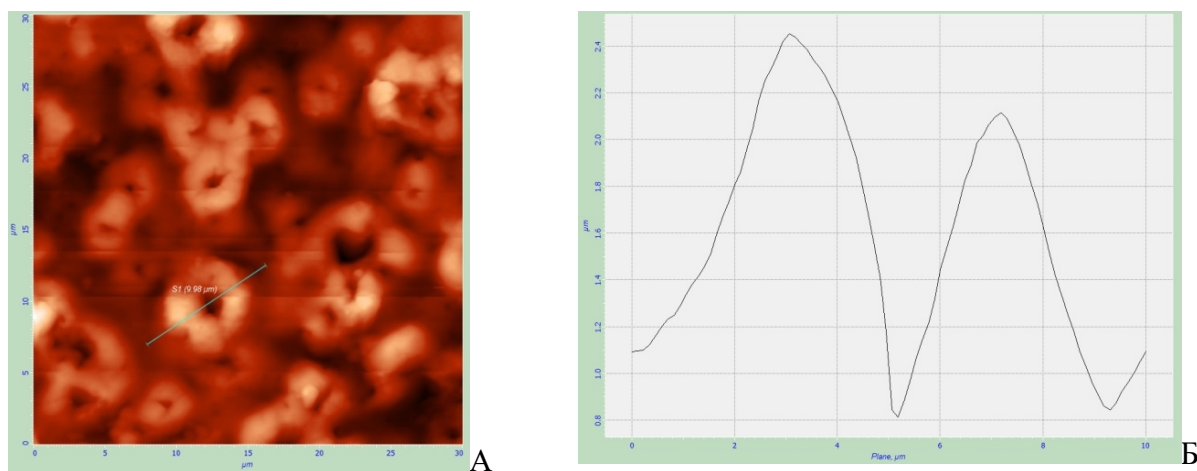


Рисунок 15 – Картина АСМ поверхности ПЭО Ti: А – изображение микрорельефа, Б – гистограмма распределения пор

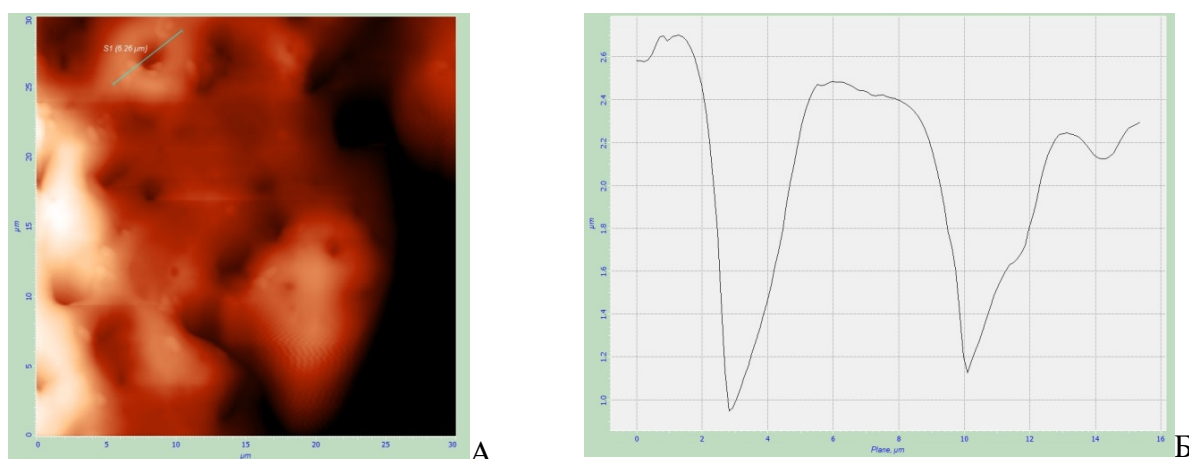


Рисунок 16 – Картина АСМ поверхности ПЭО Ca: А – изображение микрорельефа, Б – гистограмма распределения пор

3.2. Результаты изучения поверхности имплантатов

Распределение пор на поверхностях имплантатов. Для анализа распределения пор по размерам использовались СЭМ-изображения с увеличением $3 \times$ и видимым полем в 82 мкм. Распределение пор по размерам у образцов с поверхностью ПЭО Ti в отличие от образцов ПЭО Ca, обладает мономодальным распределением размеров пор с максимумом вблизи 0,23 мкм. При этом диаметр пор варьируется в широких пределах: от 0,1 до 3 мкм.

Поверхность имплантатов, обработанных «ПЭО Ca», обладает широким распределением размеров пор, диаметр которых лежит в диапазоне от 0,2 до 7 мкм. Распределение пор носит бимодальный характер с основным максимумом в районе 1,05 мкм и сопутствующим максимумом вблизи 2,45 мкм [18].

Как видно из рисунков 17-26, исследуемый образец имеет достаточно развитую поверхность, характеризующуюся наличием большого числа открытых пор. Размеры пор распределены в широких пределах от 0,2 до 3 мкм. Поры обладают цилиндрической формой и демонстрируют канальный характер. При больших увеличениях (от $16 \times$) на поверхности образца можно наблюдать кристаллиты размером порядка 50 нм. В случае малых увеличений наблюдаются отдельные инородные частицы микрометрового диаметра (порядка 10 мкм).

Как видно из рисунков 17-26, исследуемый образец характеризуется крупнобугристым рельефом с явно выраженными открытыми порами. Чередование вершин и впадин редкое и неравномерное. Поры глубокие и демонстрируют канальный характер. Размеры пор распределены в широких пределах от 0,2 до 2 мкм. Следует отметить наличие в структуре имплантата микротрещин шириной порядка 50 нм. В случае малых увеличений наблюдаются отдельные инородные частицы микрометрового диаметра (порядка 10 мкм).

На рисунках 17-26 представлены микрофотографии поверхности образцов имплантатов с поверхностями ПЭО Ti и ПЭО Ca при различных увеличениях.



Рисунок 17 – Микрофотография образца №2 ПЭО Ti при увеличении 23 × (внешний вид)

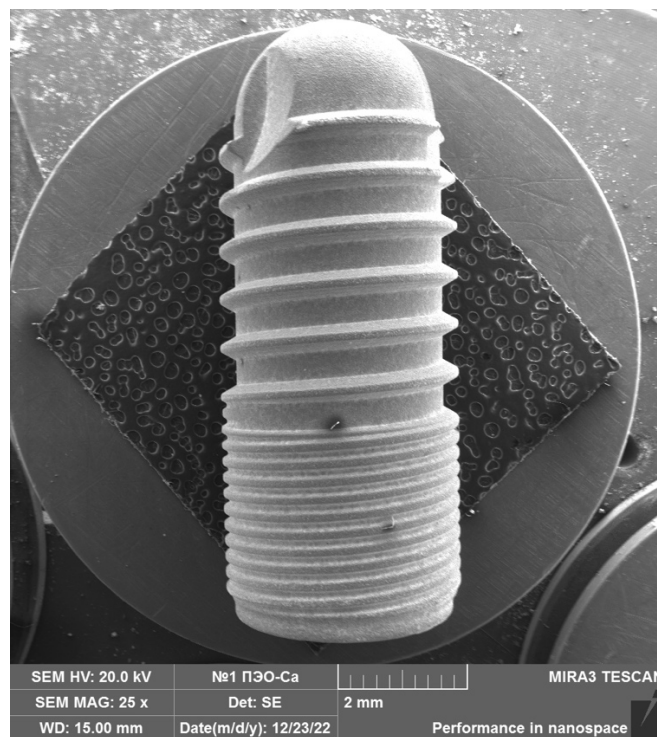


Рисунок 18 – Микрофотография образца №1 ПЭО Ca при увеличении 25 × (внешний вид)

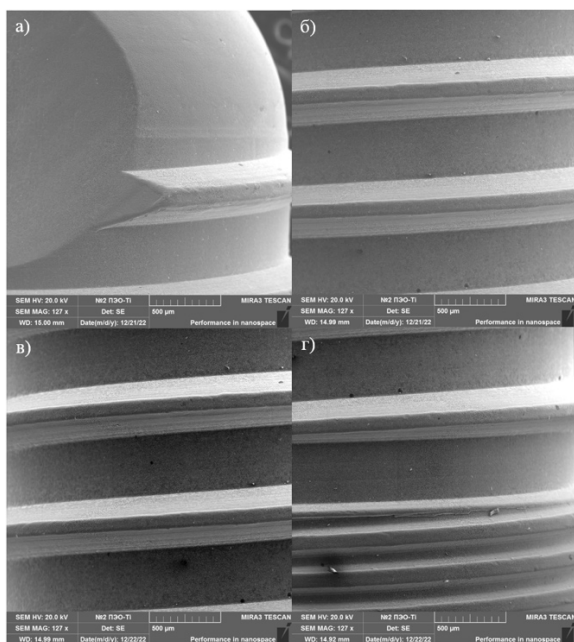


Рисунок 19 – Микрофотографии образца №2 ПЭО Ti для участков 1 (а), 2 (б), 3(в) и 4(г) при увеличении 127 ×

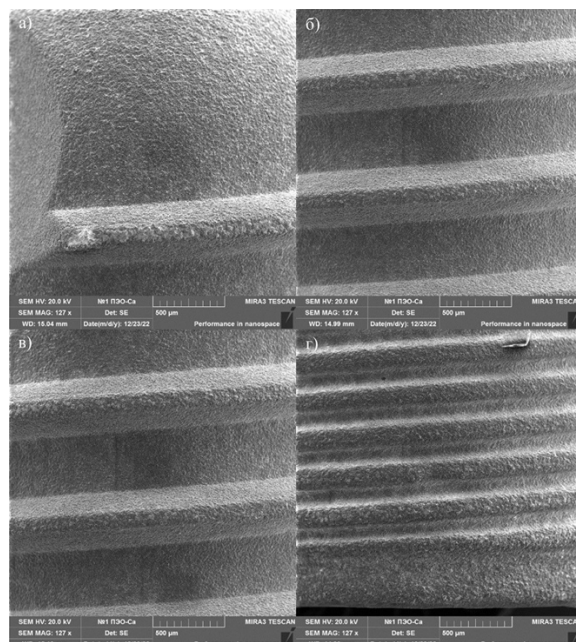


Рисунок 20 – Микрофотографии образца №1 ПЭО Ca для участков 1(а), 2(б), 3(в) и 4(г) при увеличении 127 ×

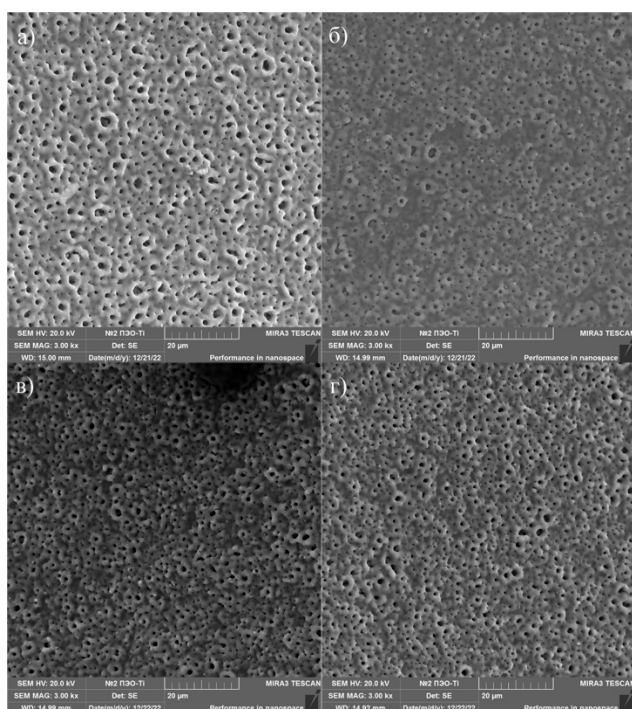


Рисунок 21 – Микрофотографии образца №2
ПЭО Тi для участков 1 (а), 2 (б), 3(в) и 4(г)
при увеличении 3 к×

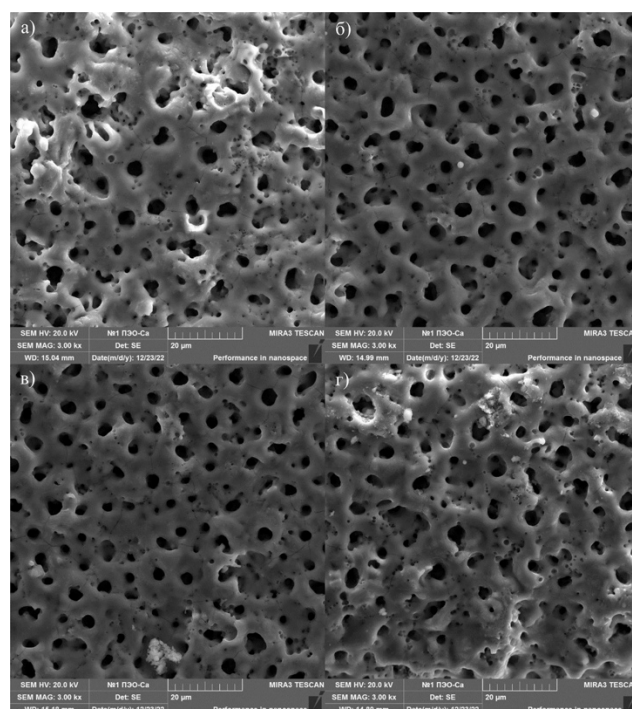


Рисунок 22 – Микрофотографии образца №1
ПЭО Са для участков 1(а), 2(б), 3(в) и 4(г)
при увеличении 3 К×

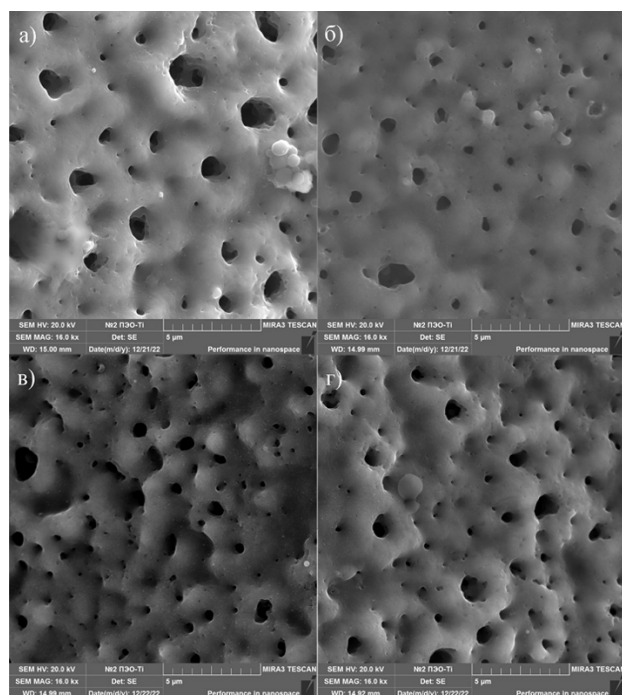


Рисунок 23 – Микрофотографии образца №2
ПЭО Тi для участков 1 (а), 2 (б), 3(в) и 4(г)
при увеличении 16 к×

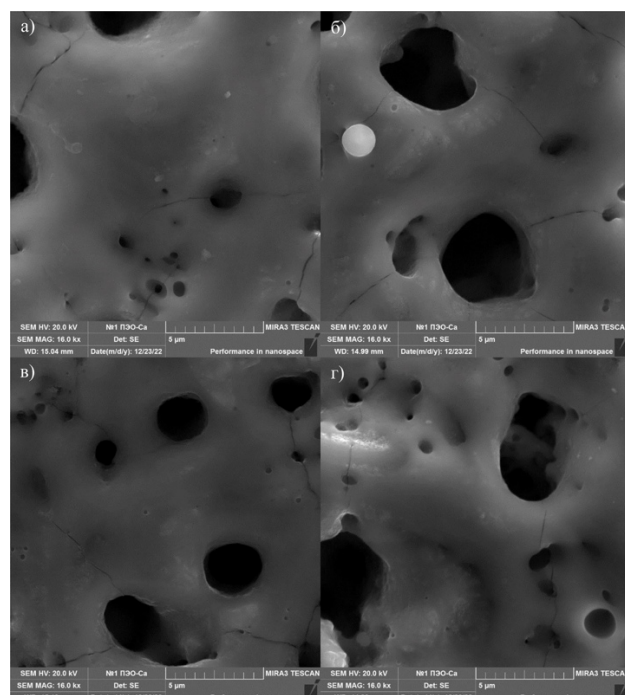


Рисунок 24 – Микрофотографии образца №1
ПЭО Са для участков 1(а), 2(б), 3(в) и 4(г)
при увеличении 16 к×

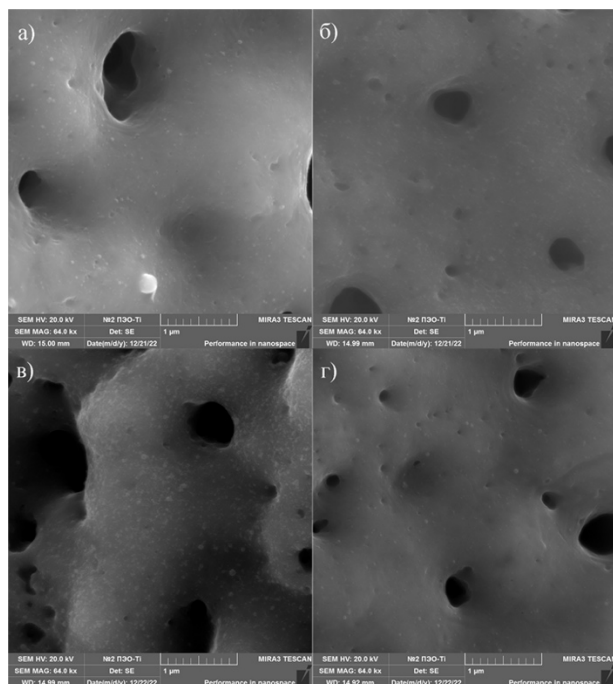


Рисунок 25 – Микрофотографии образца №2 ПЭО Ti для участков 1 (а), 2 (б), 3(в) и 4(г) при увеличении 64 к

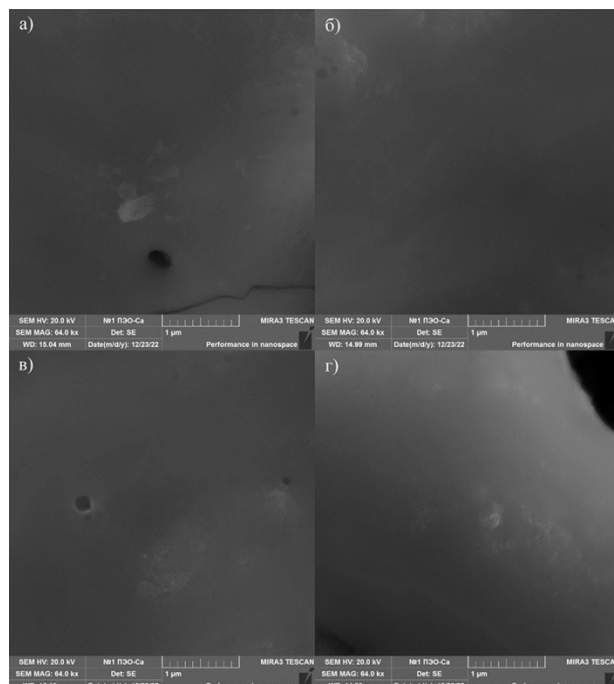


Рисунок 26 – Микрофотографии образца №1 ПЭО Ca для участков 1(а), 2(б), 3(в) и 4(г) при увеличении 64 к× (видимое поле составляет ~ 4 мкм)

Исследование элементного состава образцов проводились при увеличениях в 1000, 5000 и 64000 раз. Результаты количественного элементного анализа и результаты статистической оценки неопределённости результатов измерений Δ представлены в таблицах 6 и 7.

Таблица 6 – Элементный состав образца ПЭО Ti при увеличении в 1000 раз

Элемент	Тип линии	Вес. %					Δ , вес. %	Атом. %					Δ , атом. %
		Участок 1	Участок 2	Участок 3	Участок 4	Среднее значение		Участок 1	Участок 2	Участок 3	Участок 4	Среднее значение	
C	К серия	0,94	0	1,86	0,97	0,94	1,21	2,09	0	3,86	2,16	2,03	2,53
O	К серия	38,41	40,51	43,06	38,14	40,03	3,65	63,99	66,86	67,16	63,65	65,42	2,96
P	К серия	0,59	1,14	1	0,85	0,90	0,38	0,51	0,97	0,8	0,73	0,75	0,30
Cl	К серия	0,06	0,02	0	0,01	0,02	0,04	0,05	0,01	0	0,01	0,02	0,04
Ti	К серия	59,8	58,19	53,99	59,87	57,96	4,41	33,27	32,08	28,13	33,38	31,72	3,94
Fe	К серия	0,2	0,14	0,1	0,16	0,15	0,07	0,09	0,07	0,04	0,08	0,07	0,03
	Сумма	100	100	100	100	100		100	100	100	100	100	

Таблица 7 – Элементный состав образца *ПЭО Са* при увеличении в 1000 раз.

Элемент	Тип линии	Вес. %					Δ , вес. %	Атом. %					Δ , атом. %
		Участок 1	Участок 2	Участок 3	Участок 4	Среднее значение		Участок 1	Участок 2	Участок 3	Участок 4	Среднее значение	
С	К серия	2,10	1,66	1,74	2,04	1,89	0,35	4,26	3,40	3,58	4,08	3,83	0,65
О	К серия	43,16	43,24	42,50	44,75	43,41	1,52	65,9	66,56	65,82	67,38	66,43	1,14
Na	К серия	0,59	0,52	0,53	0,61	0,56	0,07	0,63	0,56	0,57	0,64	0,60	0,07
Р	К серия	3,03	2,94	2,96	2,93	2,97	0,07	2,40	2,34	2,37	2,28	2,35	0,08
Са	К серия	6,66	5,93	6,10	6,49	6,30	0,54	4,06	3,64	3,77	3,90	3,84	0,29
Ti	К серия	44,46	45,71	46,18	43,19	44,89	2,15	22,7	23,50	23,89	21,72	22,95	1,54
	Сумма	100	100	100	100	100		100	100	100	100	100	

Основным элементом, содержащимся в поверхностном слое образца *ПЭО Ti*, является титан (Ti) – более 58 вес.% и кислород (O) – ~ 40 вес.%. Кроме того, обнаружены фосфор (P) – порядка 0.9 вес.% и углерод (C) – менее 1 вес.%, а также незначительное количество железа (Fe) – менее 0.15 вес.% и хлора (Cl) – менее 0.02 вес.%. По всей видимости, наличие железа связано с механической обработкой поверхности образца.

Основными элементами, содержащимися в поверхностном слое образца *ПЭО Са*, являются титан (Ti) – более 45 вес.% и кислород (O) – ~ 43 вес.%. Кроме того, были обнаружены ~ 6,3 вес.% кальция (Ca), 3 вес.% фосфора (P) и около 2 вес.% углерода (C), а также незначительное количество натрия (Na) – менее 0,6 вес.%.

3.3. Расчёт площади поверхности имплантатов

Площадь поверхности исследуемых имплантатов диаметром 4 мм и длиной 10 мм после фрезерования и до любой обработки составляет 216, 92 мм². Значение получено автоматически в программе SolidWorks на основе чертежа и 3Д модели имплантата.

Далее площадь поверхности имплантатов ПЭО Ti и ПЭО Са рассчитывалась эмпирически на основе характеристик поверхностей (Табл. 8).

Таблица 8 – площадь поверхности имплантатов ПЭО Ti и ПЭО Са

Параметр	ПЭО Ti	ПЭО Са	Единица измерения
Площадь поверхности имплантата до обработки ПЭО	216 920 017,00	216 920 018,00	мкм ²
Пористость	15%	15%	(%)
Радиус поры	1,50	1,50	мкм
Толщина покрытия (средняя)	2,5	8.5	мкм
Средняя площадь поры	7,07	7,07	мкм ²
Средняя площадь поверхности поры	77,75	134,30	мкм ²
Площадь поверхности имплантата	351 385 202,35	606 938 079,58	мкм ²
Увеличение площади поверхности	1,619883712	2,7979809571	

3.4. Результаты измерения микротвердости по Виккерсу

Микротвёрдость гладкой поверхности титана Grade 4 составила 280 HV, поверхности, модифицированной методом ПЭО Ti – 400-800 HV, ПЭО Са – 360-480 HV.

3.5. Результаты *in vitro* исследования цитотоксичности титановых дисков Grade 4, сформированных разными режимами ПЭО

Проведена оценка цитотоксического эффекта образцов титановых дисков на мезенхимальных фибробластах человека линии DF-2. На основе диаметра предоставленных для анализа дисков (5 мм) была рассчитана площадь диска – 0,2 см². Данная площадь примерно соответствует 10,5% площади лунки 24-луночной платы, использованной для анализа (1,9 см²), что согласуется с требованиями ГОСТ 10993-5-2011 (1/10 площади лунки).

Культивирование фибробластов в присутствии дисков типа «Grade 4 ПЭО Ti», «Grade 4 ПЭО Ca» также показало, что количество живых клеток для всех типов дисков было меньше, чем для контроля: у «Grade 4 ПЭО Ti» – на 30,7%, у дисков «Grade 4 ПЭО Ca» – на 41,3 %. При этом морфологически клетки не отличались от контрольных (Рис. 27)



Рисунок 27 – Клетки, культивированные в присутствии дисков типа «Grade 4».

А – диски «Grade 4 ПЭО Ti», Б – диски «Grade 4 ПЭО Ca», В – контроль, пустая лунка. Микроскоп Nikon Eclipse Ts2, увеличение x40

При исследовании влияния на живые клетки материалов, использованных для изготовления титановых дисков было показано, на дисках с поверхностью «Grade 4 ПЭО Ca» имелась меньшая пролиферативная активность, при этом морфология клеток не менялась, что свидетельствует об отсутствии цитотоксичности. Общие результаты приведены в таблице 9.

Таблица 9 – Результаты оценки пролиферативной активности на поверхности исследуемых дисков.

№ п\п	Вид матрицы	Площадь диска, доли	Количество живых клеток, среднее (%) $\pm$ SD
1	Диск «Grade 4 ПЭО Ti»	1/10	69,3%
2	Диск «Grade 4 ПЭО Ca»	1/10	58,7%
3	Диск «Grade 4 контроль»	1/10	77,2%

3.6. Результаты *in vivo* имплантации и микротомографического исследования остеоинтеграции

После операции проведения дентальной имплантации раны у всех животных заживали первичным натяжением, швы не снимали, так как они резорбировались самостоятельно в течение месяца. К моменту получения биоптатов изменений со стороны мягких тканей в области проведённых вмешательств воспалительных явлений выявлено не было.

Отторжения и потери имплантатов также не наблюдалось в течение всего периода наблюдения. При заборе костной ткани с имплантатами на микроКТ-исследование отмечено, что все установленные имплантаты были погружены в костную ткань, оголенных частей не обнаружено (Рис. 29).

После выведения животных из эксперимента выделяли нижнюю челюсть и резецировали фрагмент с имплантатами, очищали его от мягких тканей и помещали в изопропиловый спирт. Образцы хранили в бытовом холодильнике. Для сканирования в микротомографе образец вынимали из раствора, высушивали бумажными салфетками и размещали в камере томографа.



Рисунок 29 – Макропрепарат. Фрагмент нижней челюсти экспериментального животного с интегрированными имплантатами

На рисунках 30-32 представлены реформаты микрокомпьютерной томографии имплантатов в трёх плоскостях через 1 месяц после установки в челюсть экспериментального животного.

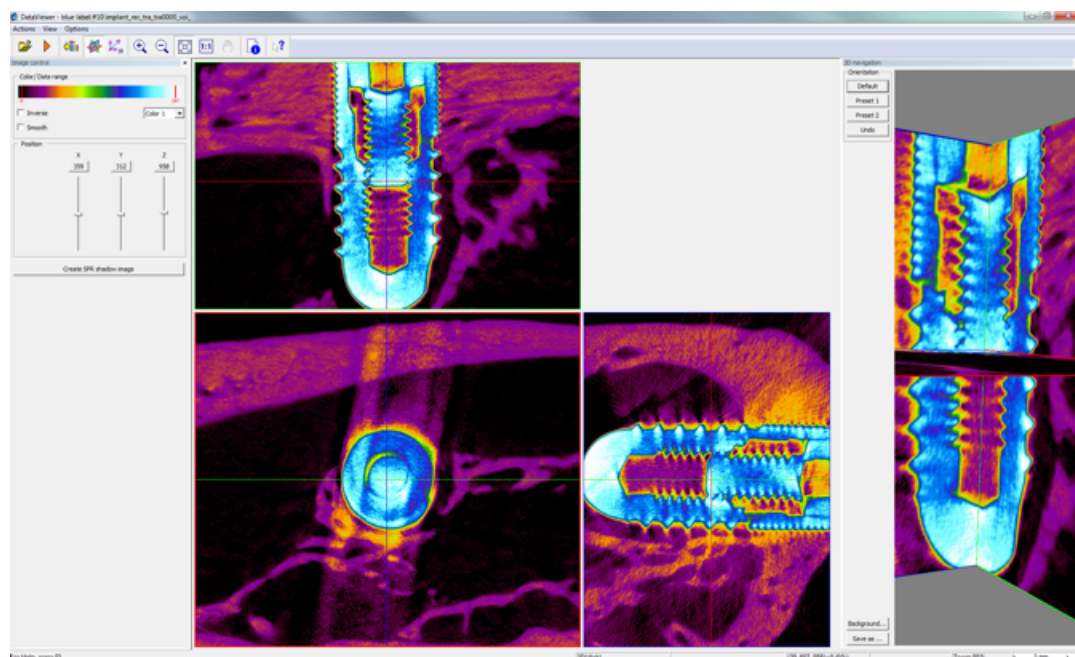


Рисунок 30 – Визуализация данных микроКТ имплантата ИРИС ЛМ поверхностью DAE в программе DataViewer, мультипланарная реформация, 1 месяц. Жёлто-оранжевый цвет – кортикальная кость в области шейки и апекса имплантата, фиолетовый цвет – губчатая кость в области тела имплантата

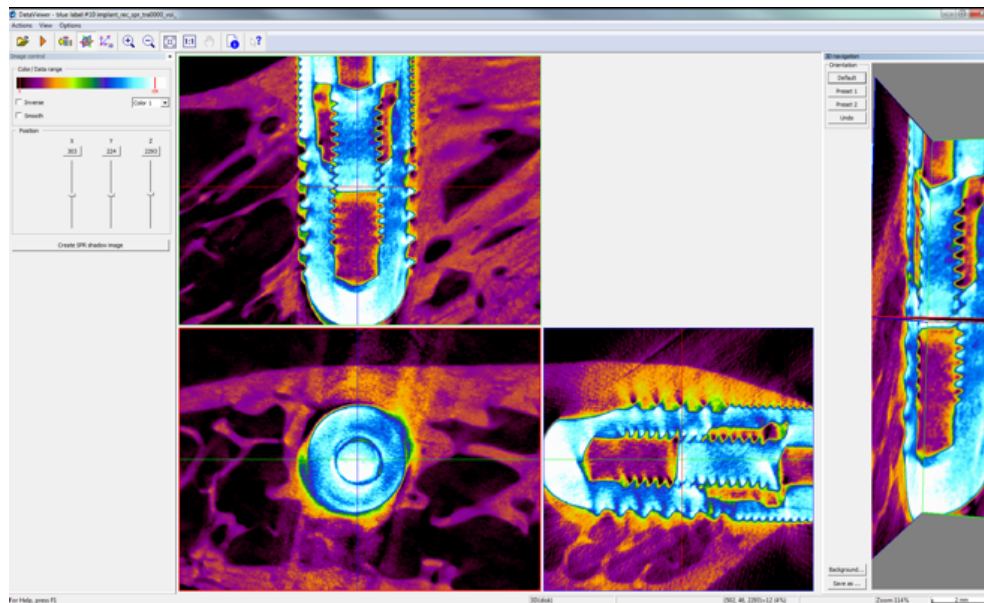


Рисунок 31 – Визуализация данных микроКТ имплантата с поверхностью $P\bar{T}O$ Ti в программе DataViewer, мультипланарная реформация, 1 месяц после установки. Жёлто-оранжевый цвет – кортикальная кость в области шейки и апекса имплантата, фиолетовый цвет – губчатая кость в области тела имплантата

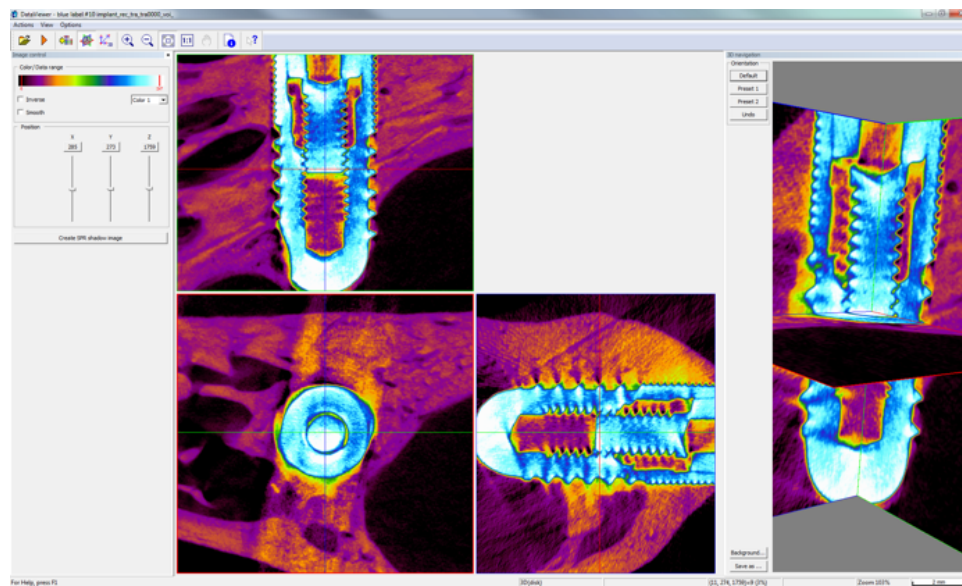


Рисунок 32 – Визуализация данных микроКТ имплантата с поверхностью $P\bar{T}O$ Ca в программе DataViewer, мультипланарная реформация, через 1 месяц после имплантации. Жёлто-оранжевый цвет – кортикальная кость в области шейки и апекса имплантата, фиолетовый цвет – губчатая кость в области тела имплантата

На рисунке 33 представлена реконструкция минерализованной ткани окружающей поверхность имплантатов через 1 месяц после имплантации

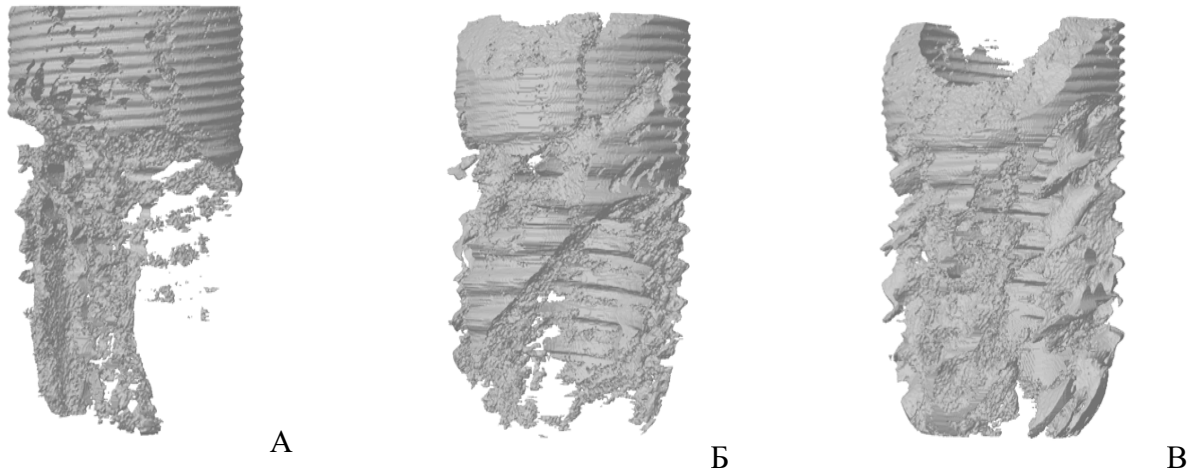


Рисунок 33 – Программная реконструкция BV/TV (%) вокруг имплантатов через 1 месяц после установки: А – ИРИС DAE, Б–ПЭО Ti, В – ПЭО Са

На рисунках 34-36 представлены реформаты микрокомпьютерной томографии имплантатов через 2 месяца после установки в челюсть экспериментального животного. На рисунке 37 представлен реформат вновь образованного объёма костной ткани вокруг имплантата (BV/TV, %) через 2 месяца после имплантации.

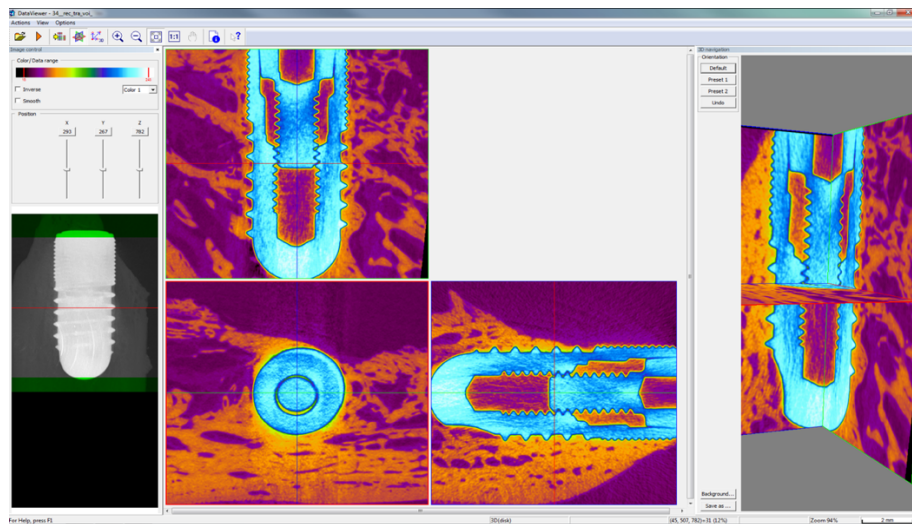


Рисунок 34 – Визуализация данных микроКТ имплантата ИРИС ЛМ с поверхностью DAE, в программе DataViewer, мультипланарная реформация, 2 месяца после установки. Жёлто-оранжевый цвет – кортикальная кость в области шейки и апекса имплантата, фиолетовый цвет – губчатая кость в области тела имплантата

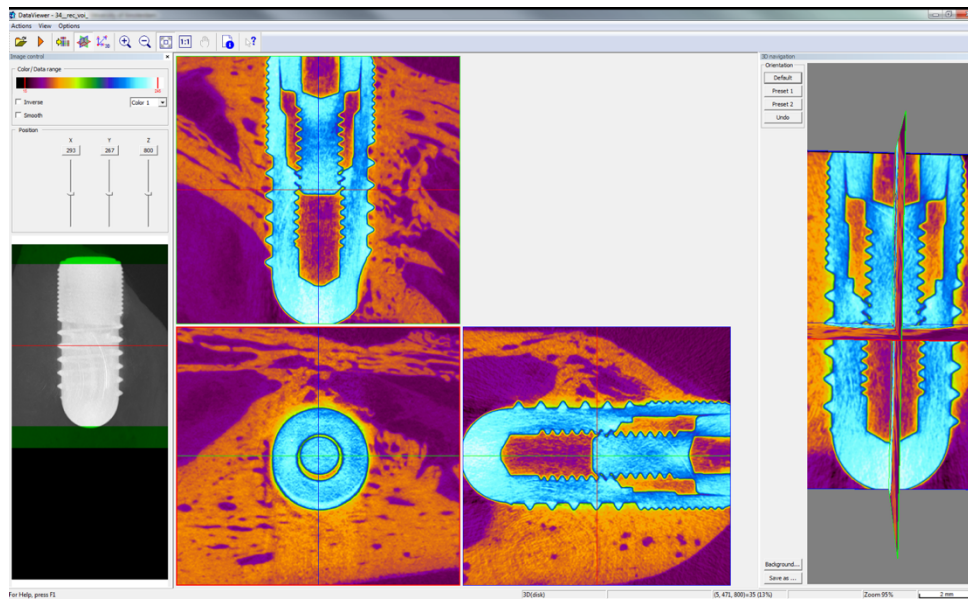


Рисунок 35 – Визуализация данных микроКТ имплантата с *поверхностью ПЭО Ti* в программе DataViewer, мультипланарная реформация, 2 месяца после установки. Жёлто-оранжевый цвет – кортикальная кость в области шейки и апекса имплантата, фиолетовый цвет – губчатая кость в области тела имплантата

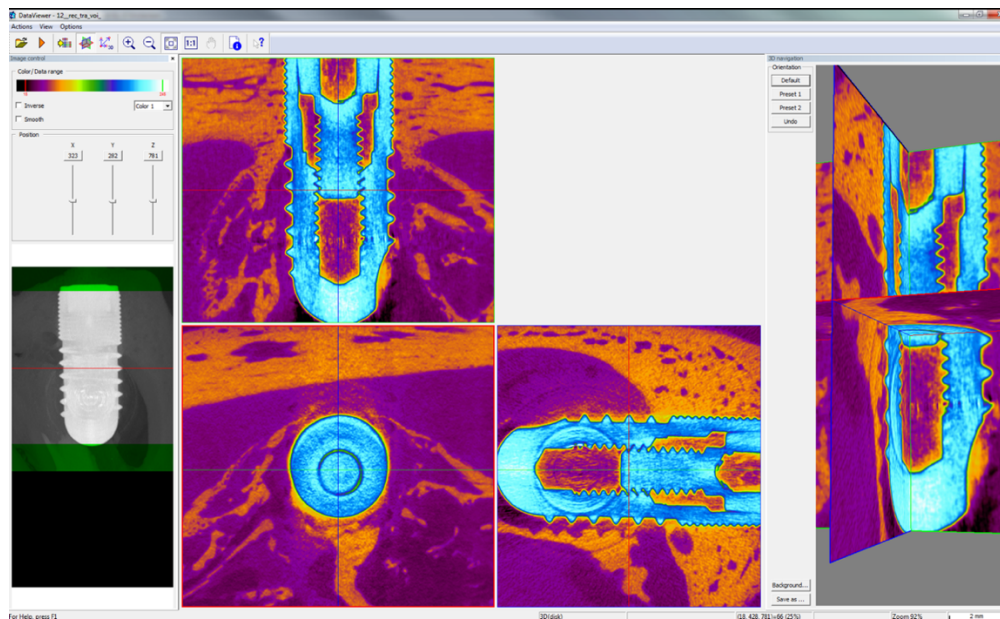


Рисунок 36 – Визуализация данных микроКТ имплантата с *поверхностью ПЭО Ca* в программе DataViewer, мультипланарная реформация, 2 месяца после установки. Жёлто-оранжевый цвет – кортикальная кость в области шейки и апекса имплантата, фиолетовый цвет – губчатая кость в области тела имплантата.

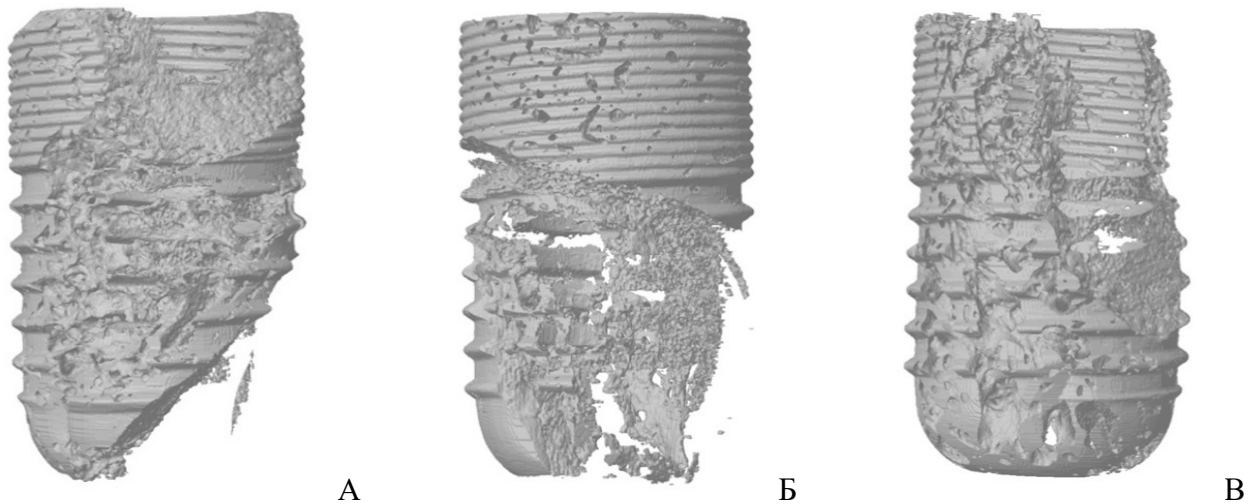


Рисунок 37 – программная реконструкция BV/TV(%), вокруг имплантатов через 2 месяца после установки: А – ИРИС ЛМ DAE, Б – ПЭО Ti, В – ИРИС Са

Результаты микроКТ-исследования продемонстрировали различные показатели вновь образованного объема костной ткани, окружающей имплантат (BV/TV, %) и костно-имплантатного контакта (BIC, %).

Так, к 15-м суткам BV/TV вокруг имплантата ПЭО Са составил 52,6% против 46,9% у имплантата ПЭО Ti. К 30-м суткам этот показатель уменьшался более чем в 2 раза в обоих случаях и возрастал к концу 2-го месяца (60 суток), составляя 32,6% (ПЭО Са) и 32,9% (ПЭО Ti) соответственно.

Сходная динамика наблюдалась у костно-имплантатного контакта (BIC, %). Показатель BIC (%) к 15-м суткам вокруг имплантата ПЭО Са составил 52,4% против 46,2% у имплантата ПЭО Ti. К 30-м суткам показатель также уменьшался в обоих случаях и повторно возрастал к концу 2-го месяца, достигая 49,8% (ПЭО Са) и 42,4% (ПЭО Ti) соответственно (18).

Следует отметить, что изменения BV/TV и BIC имели похожую динамику для имплантата ИРИС DAE, показатели были близки к таковым имплантата ПЭО Ti. Для имплантата ИРИС DAE через 15 дней BV/TV составил 45,4% и BIC – 42,7%, через месяц BV/TV – 18,5% и BIC – 28,1%, к концу 2-го месяца (60 суток) составили: BV/TV – 30,2% и BIC – 39,8%. (таблица 10)

Таблица 10. Показатели вновь образованного объема костной ткани, окружающей имплантат (BV/TV, %) и костно-имплантатного контакта (BIC, %) на 15, 30 и 60 сутки наблюдения.

	Занимаемый вновь образованной костной тканью объем окружающей имплантат области (≈ 900 мкм от пограничного слоя по всей области имплантата), BV/TV, %			Костно-имплантатный контакт (BIC) имплантата, %		
	15-е сутки	30-е сутки	60-е сутки	15-е сутки	30-е сутки	60-е сутки
Имплантаты ИРИС DAE	33,3	16,5	30,2	43,7	22,1	39,8
ПЭО Ti	46,9	20,0	32,9	46,2	30,9	42,4
ПЭО Ca	52,6	18,3	32,6	52,4	40,8	49,8

ГЛАВА 4. Результаты клинических исследований

В период с 2019 по 2023 гг. проведено хирургическое и ортопедическое лечение с последующим динамическим наблюдением 50 пациентов (24 мужчин, 26 женщины) с диагнозом частичная потеря зубов (K08.1), в возрасте от 35 до 65 лет. Клинические исследования проведены на кафедре челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии, базе медицинского центра РУДН и Центра оказания медицинской помощи при стоматологических заболеваниях ФГБУ «ЦКБ с поликлиникой» Управления Делами Президента Российской Федерации. По данным клинического и лабораторного обследования противопоказаний к проведению стоматологической имплантации у исследуемых пациентов выявлено не было.

Были сформированы две группы исследования по 25 человек в каждой группе. У всех пациентов имплантаты были установлены в области премоляров и моляров. В 1 группе применяли имплантаты ИРИС ЛИКО-М с поверхностью ПЭО Са, 31 имплантат располагался на нижней челюсти, 10 на верхней. Во второй группе (контрольная группа) применяли имплантаты ИРИС ЛИКО-М с коммерческой поверхностью DAE (двойное кислотное травление), 35 имплантатов располагались на нижней челюсти, 16 имплантатов – на верхней челюсти.

В обеих группах при имплантации на нижней челюсти все имплантаты имели торк 35-50 Н*см, во все имплантаты устанавливали формирователь десны. В 1 группе на верхней челюсти 4 имплантата имели торк ниже 35 Н*см, их закрывали винтом заглушкой или низким формирователем десны (3 мм высотой) и ушивали на 3 месяца. Во 2 группе на верхней челюсти 3 имплантата имели торк ниже 35 Н*см, их также закрывали винтом заглушкой или низким формирователем десны (3 мм высотой) и ушивали на 6 месяцев. Затем имплантаты раскрывали и устанавливали формирователи десны на 4 недели до начала протезирования.

В таблице 11 – приведены сводные данные по распределению пациентов по группам и количеству установленных имплантатов.

Таблица 11 – Распределение исследуемых пациентов по группам, количество установленных имплантатов и их распределение по челюстям

Разделение на группы	1 группа Имплантаты ПЭО Са		2 группа Имплантаты ИРИС DAE	
	Имплантация на НЧ	Имплантация на ВЧ	Имплантация на НЧ	Имплантация на ВЧ
Количество пациентов	15	10	15	10
Количество имплантатов	31 имплантат	19 имплантатов	35 имплантатов	16 имплантатов
Усилие при установке	31 имплантат – 35-50 Н/см ²	15 имплантатов – 35-50 Н/см ² 4 имплантата – 15-30 Н/см ²	35 имплантатов 35-50 Н/см ²	13 имплантатов 35-50 Н/см ² 3 имплантата 15-30 Н/см ²

4.1. Результаты лечения пациентов.

У всех пациентов независимо от группы исследования после проведённых операций заживление слизистой оболочки в области проведённой операции проходило без инфекционного воспаления. Швы снимали на 7 сутки после операции.

При адаптации лоскутов и их ушивании вокруг формирователей, через неделю сохранялось незначительная гиперемия, местами отмечался фибринозный налёт, через 14 дней края лоскутов вокруг формирователей десны полностью эпителизовались, экссудации, гиперемии, отёка не наблюдалось. К 10-14 суткам слизистая оболочка приобретала бледно-розовый цвет

В случае ушивания имплантатов под слизистую оболочку, раны заживали первичным натяжением.

Через год после окончания лечения все ортопедические конструкции отвечали функциональным и эстетическим требованиям. Показатели стабильности

имплантатов составили 72-81 ISQ, что относится к высоким показателям стабильности имплантатов.

Резорбция костной ткани в пришеечной области имплантатов через 1 год после окончания лечения не отмечалась.

Далее представлен клинический пример лечения пациента 1 группы.

Пациент Ч., 50 лет, обратился в центр дентальной имплантологии КДЦ РУДН, с жалобами на потерю зубов, затруднённое пережёвывание пищи. При осмотре: конфигурация лица не изменена, открывание рта свободное, регионарные лимфатические узлы не пальпируются. При осмотре полости рта: слизистая оболочка бледно-розового цвета, умеренно увлажнена, выявлена потеря зубов 1.8, 1.7, 1.6, 1.5, 1.4, 3.4, 3.5, 3.6, 3.7, 3.8, 4.4, 4.5, 4.6, 4.7, 4.8. После клинорентгенологического обследования был поставлен диагноз K08.1 (частичная потеря зубов). Пациенту было предложено восстановление отсутствующих зубов мостовидными протезами с опорой на дентальных имплантатах. После санации полости рта, запланирована и проведена имплантация в проекции 1.7, 1.5, 1.4, 3.4, 3.6, 3.7, 4.4, 4.5, 4.7.

На рисунках 38-56 продемонстрировано планирование лечения, этапы операций, контрольные рентгеновские снимки и результат протезирования.

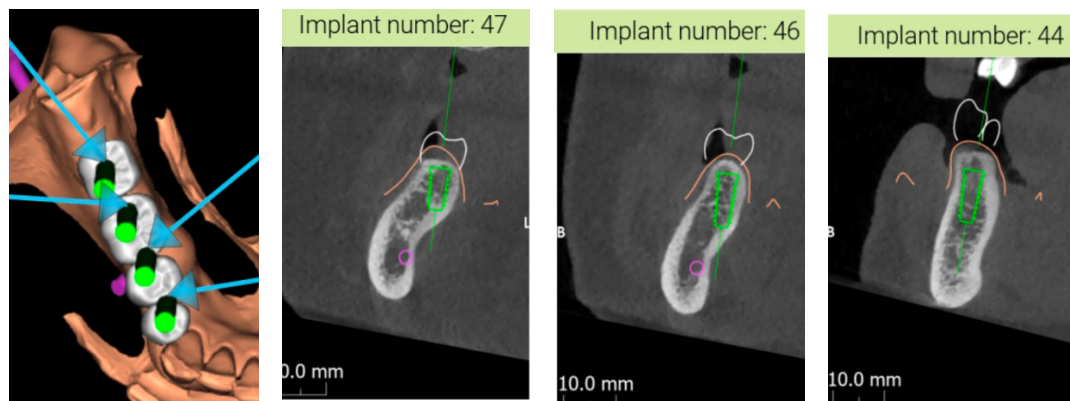


Рисунок 38 – Планирование положения имплантатов на основе совмещения данных КЛКТ и внутриротового сканирования. Запланирована имплантация в проекции 4.4, 4.6, 4.7

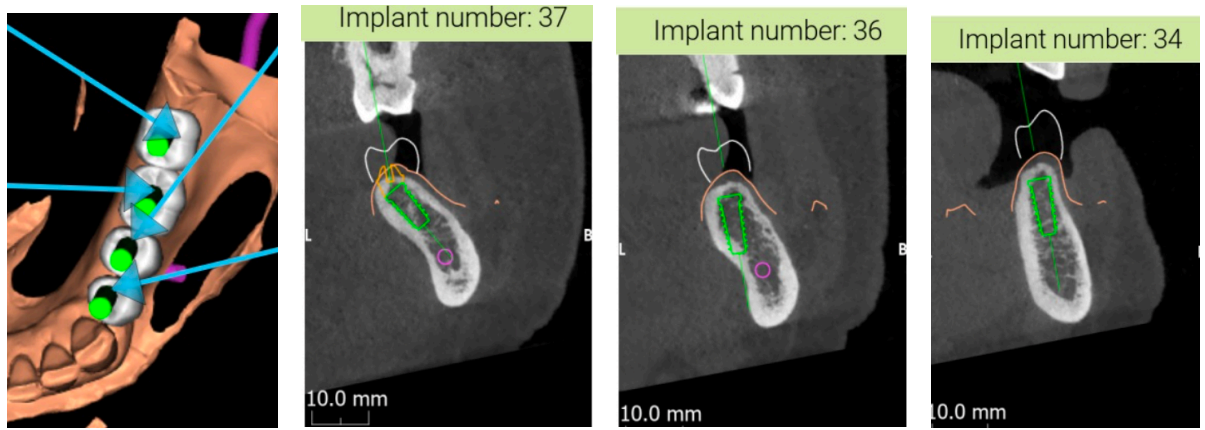


Рисунок 39 – Планирование положения имплантатов на основе совмещения данных КЛКТ и внутриротового сканирования. Запланирована имплантация в проекции 3.4, 3.6, 3.7



Рисунок 40 – 1 сегмент. Вид в полости рта

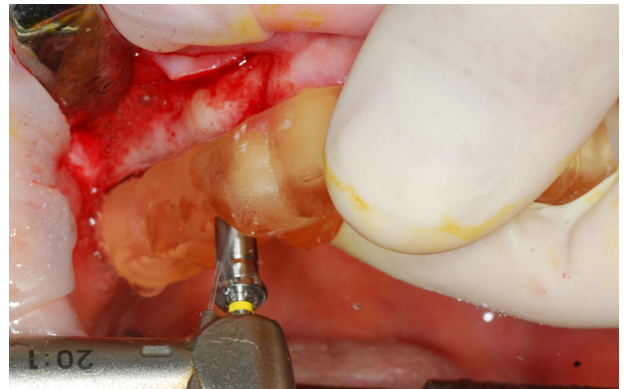


Рисунок 41 – Этап операции. Формирование ложа имплантата в позиции 1.5 по хирургическому шаблону

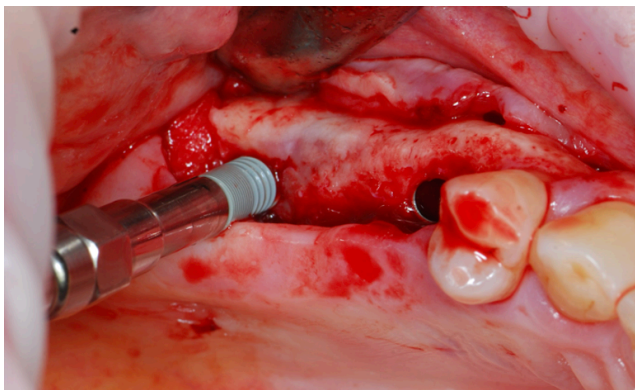


Рисунок 42 – Этап операции. Установлен имплантат 1.5 с усилием 40 Н/см, этап введение имплантата 1.7 ИРИС ПЭО

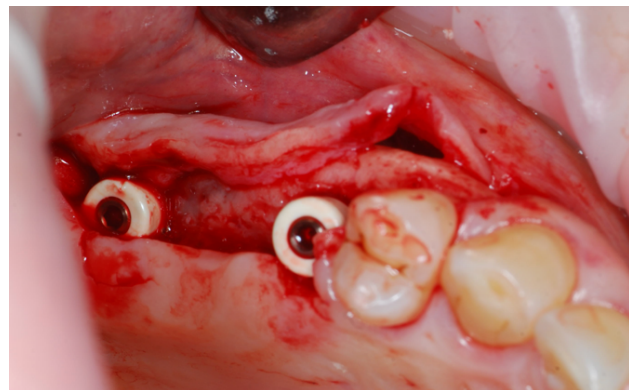


Рисунок 43 – В имплантатах фиксированы формирователи десны

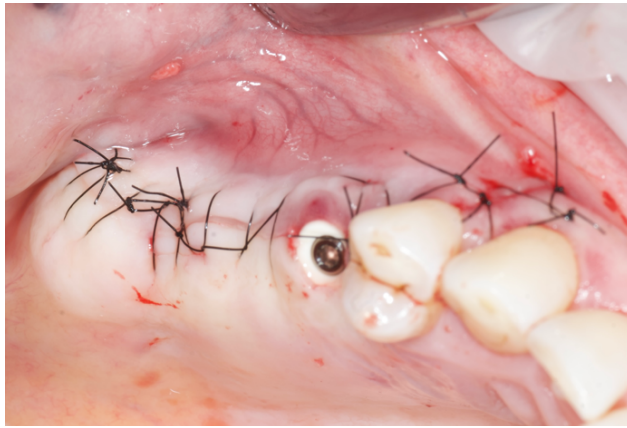


Рисунок 44 – Рана ушита. Формирователь в имплантате 1.7 под лоскутом, 1.5 – между лоскутами

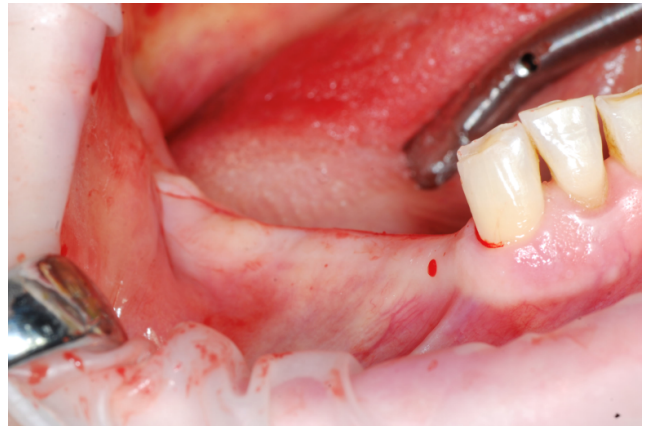


Рисунок 45 – 4 сегмент. Этап операции, проведён разрез слизистой оболочки до кости по центру альвеолярного гребня



Рисунок 46 – Начальный этап формирования костного ложе в проекции имплантата 4.4 по на зубному хирургическому шаблону пилотной фрезой



Рисунок 47 – Установка дентального имплантата в проекции 4.4 с использованием динамометрического ключа



Рисунок 48 – Установлены дентальные имплантаты в проекции 4.4, 4.6, 4.7 и фиксированы формирователи десны



Рисунок 49 – Лоскуты адаптированы вокруг формирователей десны



Рисунок 50 – 3 сегмент, примерка назубного хирургического шаблона



Рисунок 51 – Имплантат ИРИС ПЭО Са на имплантоводе



Рисунок 52 – Этап операции, установка имплантата 3.4 с использованием динамометрического ключа. Установлены имплантаты 3.6, 3.7, фиксированы формирователи десны

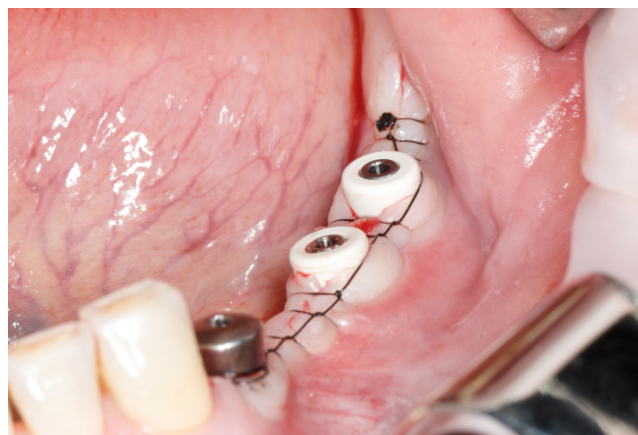


Рисунок 53 – Лоскуты адаптированы вокруг формирователей десны, рана ушита непрерывным швом «Dacron» 5-0

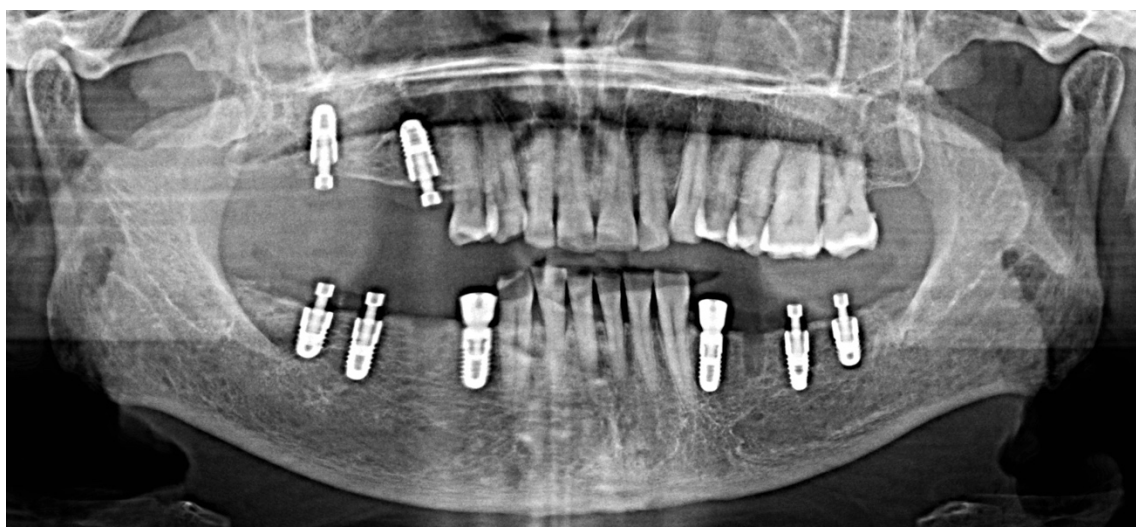


Рисунок 54 – Ортопантомограмма через 4 месяца после имплантации



А



Б



В

Рисунок 55 – Зубные ряды после протезирования: А – окклюзионный вид нижнего зубного ряда, Б – окклюзионный вид верхнего зубного ряда, В – фронтальный вид зубных рядов в прикусе



1.7

1.5

3.5

3.6



3.7

4.5

4.6

4.7

Рисунок 56 – Контрольное КЛКТ исследование через год после протезирования.
Реформаты в проекции каждого имплантата

4.2. Результаты измерения стабильности дентальных имплантатов.

Измерение стабильности имплантатов проводили сразу после установки у имплантатов, имеющих торк в пределах 35-50 Н/см в обеих группах. Если торк был ниже, то измерения не проводили и эти имплантаты не включали в межгрупповое сравнение. Повторные измерения стабильности в 1 группе на НЧ проводились через 2 месяца, на ВЧ – через 4 месяца; во 2 группе на НЧ - через 3 месяца, на ВЧ – через 6 месяца. Результаты измерений приведены в таблице 12.

Таблица № 12 – Количество исследованных имплантатов и значения их стабильности в единицах ISQ в различные сроки

	Имплантаты ИРИС ЛИКО-М с поверхностью ПЭО Са				Имплантаты ИРИС ЛИКО-М с поверхностью DAE			
Количество имплантатов	НЧ 31		ВЧ 15		НЧ 35		ВЧ 13	
Срок наблюдения	0	2 мес.	0	4 мес.	0	3 мес.	0	6 мес.
Значение ISQ через запяту	75,65,81,	79,76,78,	83,55,	71,69,	70,77,78,	81,76,84,	61,75,	77,73,
	76,58,75,	74,80,78,	68,78,	75,76,	65,75,68,	75,81,75,	55,71,	71,75,
	84,78,83,	76,78,73,	59,68,	77,73,	76,66,68,	86,76,77,	67,58,	75,80,
	65,78,69,	78,78,81,	68,64,	68,71,	80,76,85,	82,85,81,	71,69,	71,75,
	71,76,90,	84,81,77,	54,59,	76,80,	78,66,71,	77,84,77,	54,71,	73,68,
	83,78,76,	79,75,82,	71,64,	76,80	77,77,68,	76,85,73,	71,74,	80,81,
	77,83,70,	76,81,76,	68, 57,	72, 67	69,70,70,	79,81,77,	70	73
	71,74,73,	78,80,81,	73	70	66,69,74,	83,81,83,		
	70,73,79,	81,84,78,			80,77,76,	81,84,81,		
	76,75,79,	82,75,78,			75,82,73,	80,78,77,		
	77	80			69,76,72,	72,77,79,		
					81, 72	77,80		

4.3. Результаты статистической обработки данных

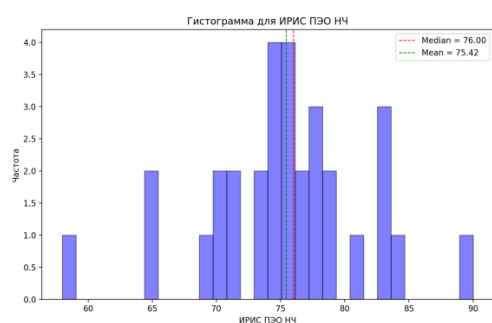
В результате клинических исследований для статистической обработки были получены данные ISQ имплантатов на верхней и нижней челюсти. Измерения проводили у всех имплантатов сразу после установки, при достижении торка 35-50 Н/см², через 2 месяца на нижней (Имплантаты ИРИС ПЭО, группа 1), через 3 месяца на нижней (Имплантаты ИРИС DAE, группа 2); через 4 месяца (ИРИС ПЭО в группе 1 на ВЧ) и через 6 месяцев (ИРИС DAE в группе 2 на ВЧ). В таблице 13 представлены значения p , характеризующие распределение данных ISQ на каждый срок наблюдения по результатам теста Шапиро-Уилка.

Таблица 13 – Результат значения p теста Шапиро-Уилка и интерпретация

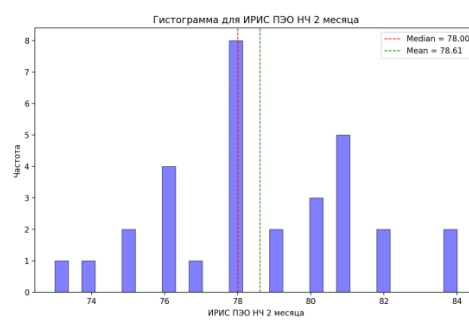
Характеристика данных	Значение p	Заключение
ПЭО Са НЧ	0.3777	Распределена нормально (не отклоняем H_0)
ПЭО Са НЧ 2 месяца	0.3646	Распределена нормально (не отклоняем H_0)
ИРИС DAE НЧ	0.5384	Распределена нормально (не отклоняем H_0)
ИРИС DAE НЧ 3 месяца	0.1585	Распределена нормально (не отклоняем H_0)
ПЭО Са ВЧ	0.6330	Распределена нормально (не отклоняем H_0)
ПЭО Са ВЧ 4 месяца	0.4919	Распределена нормально (не отклоняем H_0)
ИРИС DAE	0.0530	Распределена нормально (не отклоняем H_0)
ИРИС DAE 6 месяцев	0.6449	Распределена нормально (не отклоняем H_0)

* p -значение теста больше, чем $\alpha = 0,05$, то предполагается, что данные распределены нормально.

На рисунках 57-60 представлены гистограммы, демонстрирующие распределение данных, среднее значение и медиану ISQ для имплантатов на разных сроках наблюдения.



А



Б

Рисунок 57 – Гистограмма распределения значений ISO имплантатов, значение медианы и среднего значения у имплантатов «ПЭО Са» на нижней челюсти сразу после установки и через 2 месяца

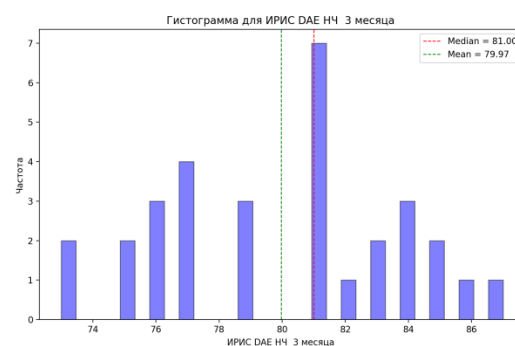
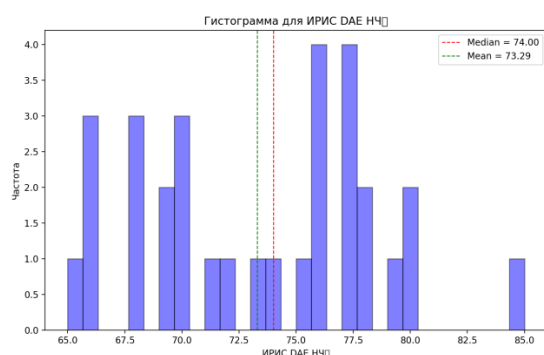


Рисунок 58 – Гистограмма распределения значений ISO имплантатов, значение медианы и среднего значения у имплантатов «ИРИС DAE» на нижней челюсти сразу после установки и через 3 месяца

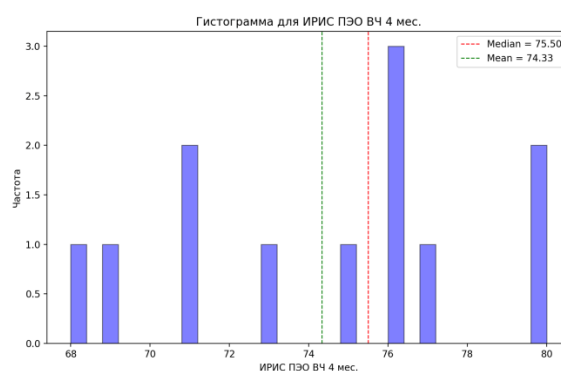
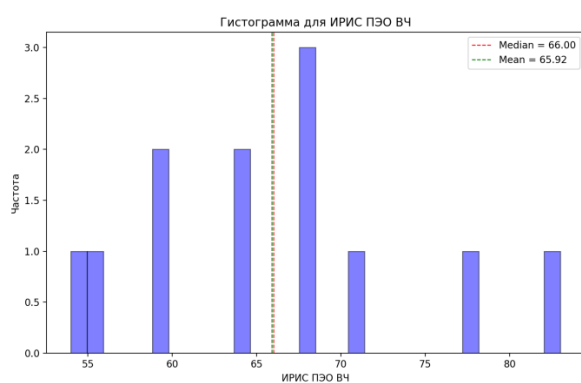


Рисунок 59 – Гистограмма распределения значений ISO имплантатов, значение медианы и среднего значения у имплантатов «ПЭО Са» на верхней челюсти сразу после установки и через 4 месяца

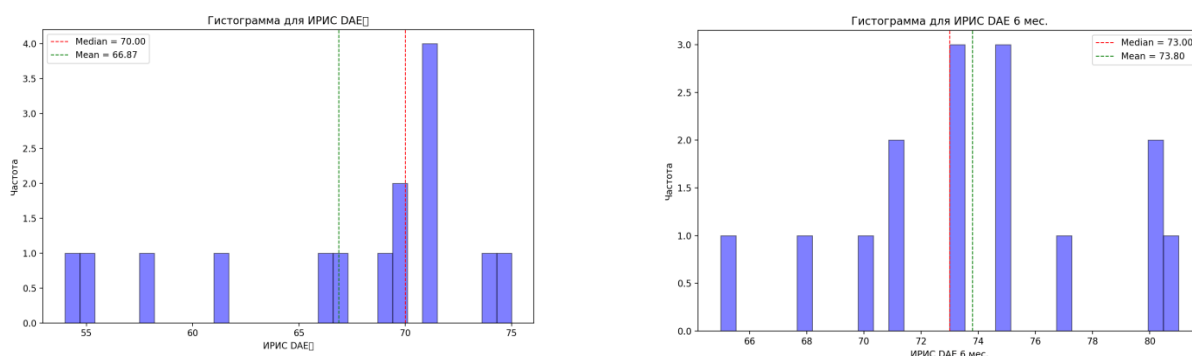


Рисунок 60 – Гистограмма распределения значений ISO имплантатов, значение медианы и среднего значения у имплантатов «ИРИС DAE» на верхней челюсти сразу после установки и через 6 месяцев

Результаты расчёта описательной статистики значений ISQ для исследованных имплантатов были следующие. ИРИС ПЭО Са на НЧ сразу после установки: количество наблюдений: 31; среднее значение ISQ: 75.42; стандартная ошибка: 1.143; 95% доверительный интервал: (73.09, 77.75); медиана: 76.0; первый квартиль (Q1): 72.0; третий квартиль (Q3): 78.5; минимум: 58, максимум: 90, стандартное отклонение: 6.37; среднее отклонение: 4.64. Медиана и среднее значение достаточно близки, что указывает на нормальное распределение значений. Однако, стандартное отклонение относительно высоко, что свидетельствует о значительной дисперсии данных. Через 2 месяца получены следующие показатели: Среднее значение ISQ: 78.61, Стандартная ошибка: 0.494, 95% доверительный интервал: (77.60, 79.62), Медиана: 78.0, Первый квартиль (Q1): 76.5, Третий квартиль (Q3): 81.0, Минимум: 73, Максимум: 84, Стандартное отклонение: 2.75, Среднее отклонение: 2.22. Интерпретация: медиана и среднее значение практически совпадают, что указывает на симметричное распределение значений. Низкое стандартное отклонение говорит о низкой дисперсии данных, что подтверждает надежность этих измерений.

Для имплантатов ИРИС DAE расчёты в аналогичные временные этапы были следующие: в момент установки – количество наблюдений: 31 НЧ, Среднее значение ISQ: 73.29, Стандартная ошибка: 0.92, 95% доверительный интервал: (71.42, 75.16), Медиана: 74.0, Первый квартиль (Q1): 69.0, Третий квартиль (Q3): 77.0, Минимум: 65, Максимум: 85, Стандартное отклонение: 5.1, Среднее

отклонение: 4.41. Медиана немного выше среднего, что может указывать на наличие выбросов в нижней части данных. Стандартное отклонение умеренное, что указывает на средний уровень дисперсии данных. Через 3 месяца: Среднее значение ISQ: 79.968, Стандартная ошибка: 0.693, 95% доверительный интервал: (78.552, 81.384), Медиана: 81.0, Первый квартиль (Q1): 77.0, Третий квартиль (Q3): 83.0, Минимум: 73, Максимум: 87, Стандартное отклонение: 3.860, Среднее отклонение: 3.261. Интерпретация: Медиана и среднее значение близки, что указывает на нормальное распределение. Низкое стандартное отклонение говорит о малой дисперсии данных и высоком уровне консистентности измерений.

На верхней челюсти ПЭО Са: количество наблюдений: 15, Среднее значение ISQ: 65.917, Стандартная ошибка: 2.524, 95% доверительный интервал: (60.36, 71.47), Медиана: 66.0, Первый квартиль (Q1): 59.0, Третий квартиль (Q3): 68.75, Минимум: 54.0, Максимум: 83.0, Стандартное отклонение: 8.74, Среднее отклонение: 6.75. Интерпретация: Медиана и среднее значение практически совпадают, что свидетельствует о нормальном распределении. Однако высокое стандартное отклонение указывает на значительную дисперсию значений. Это может означать потенциальные разнородности в данных. Через 4 месяца: среднее значение ISQ: 74.33, Стандартная ошибка: 1.14, 95% доверительный интервал: (71.82, 76.85), Медиана: 75.5, Первый квартиль (Q1): 71.0, Третий квартиль (Q3): 76.25, Минимум: 68.0, Максимум: 80.0, Стандартное отклонение: 3.96, Среднее отклонение: 3.278. Интерпретация: Среднее значение немного ниже медианы, что может указывать на некоторое смещение в данные. Однако стандартное отклонение является умеренным, показывая среднюю вариативность.

Значение ISQ имплантаты ВЧ ИРИС DAE, продемонстрировали следующие показатели: количество наблюдений: 13, Среднее значение: 66.87, Стандартная ошибка: 1.73, 95% доверительный интервал: (63.15, 70.58), Медиана: 70.0, Первый квартиль (Q1): 63.5, Третий квартиль (Q3): 71.0, Минимум: 54.0, Максимум: 75.0, Стандартное отклонение: 6.71, Среднее отклонение: 5.38. Интерпретация: среднее значение значительно ниже медианы, что может говорить о наличии выбросов в данных. Высокое стандартное отклонение подтверждает значительную дисперсию.

Через 6 месяцев: Среднее значение: 73.80 ISQ, Стандартная ошибка: 1.168, 95% доверительный интервал: (71.3, 76.31), Медиана: 73.0, Первый квартиль (Q1): 71.0, Третий квартиль (Q3): 76.0, Минимум: 65.0, Максимум: 81.0, Стандартное отклонение: 4.523, Среднее отклонение: 3.52. Интерпретация: Медиана и среднее значение близки, что указывает на симметричное распределение данных. Умеренное стандартное отклонение говорит о средней вариативности данных (Таблица 14).

Таблица 14 – Результаты расчёта описательной статистики значений ISQ для исследованных имплантатов*

Параметры	НЧ				ВЧ			
ДИ	ПЭО Са сразу после имплантации	ПЭО Са через 2 месяца	ИРИС DAE сразу после имплантации	ИРИС DAE через 3 месяца	ПЭО Са сразу после имплантации	ПЭО Са через 4 месяца	ИРИС DAE сразу после имплантации	ИРИС DAE через 6 мес.
Количество	31	31	35	35	15	15	13	13
Среднее значение ISQ	75	79	73	80	66	74	67	74
Стандартная ошибка	1.143	0.494	0.916	0.693	2.524	1.144	1.732	1.168
95% доверительный интервал	73-78	78-80	71-75	79-81	60-72	72-77	63-71	71-76
Медиана	76	78	74	81	66	76	70	73
Первый квартиль Q1	72	77	69	77	59	71	64	71
Третий квартиль Q3	79	81	77	83	69	76	71	76
Минимум	58	73	65	73	54.0	68.0	54.0	65.0
Максимум	90	84	85	87	83.0	80.0	75.0	81.0

Стандартное отклонение	6.37	2.75	5.1	3.86	8.74	3.96	6.71	4.523
Среднее отклонение	4.637	2.221	4.410	3.261	6.75	3.278	5.378	3.52

*Значения ISQ округлены до целого значения. t-критерий Стьюдента и достоверность p значений

Так как все данные имели нормальное распределение мы применили **t-критерий Стьюдента и определение достоверность p** для сравнения между собой показатели ISQ имплантатов, установленных на нижней челюсти (имплантаты ПЭО Са– 31, имплантаты ИРИС DAE – 35) (Таблица 15).

Таблица 15 – Внутри и внегрупповые сравнения средних значений ISQ

Тип сравнения	Сравниваемые данные	t-критерий	p-значение	Интерпретация
Внутри-групповые сравнения	ПЭО Са сразу и через 2 месяца после имплантации на НЧ	-2,56	0,0129	Значительное различие ($p < 0,05$) между значениями ISQ сразу после установки и через 2 месяца, указывающее на улучшение стабилизации имплантатов
	ИРИС DAE сразу и через 3 месяца после имплантации на НЧ	-5,81	$0,025 \cdot 10^{-05}$	Сильное значительное различие ($p < 0,01$), указывает на значительное улучшение стабилизации имплантатов через 3 месяца
Меж-групповые сравнения	ПЭО НЧ и ИРИС DAE НЧ сразу после установки	1,45	0,15	Нет значимого различия между двумя группами имплантатов сразу и после их установки и через 2 и 3 месяца соответственно ($p > 0,05$)
	ПЭО Са через 2 мес и ИРИС DAE через 3 мес после их установки	1,59	0,12	

Результаты теста Манна-Уитни для оценки ISQ имплантатов на ВЧ

На верхней челюсти для сравнения показателей ISQ имплантатов ПЭО Са через 4 месяца и ИРИС DAE через 6 месяцев был применён критерий Манна-Уитни (Рис. 61).

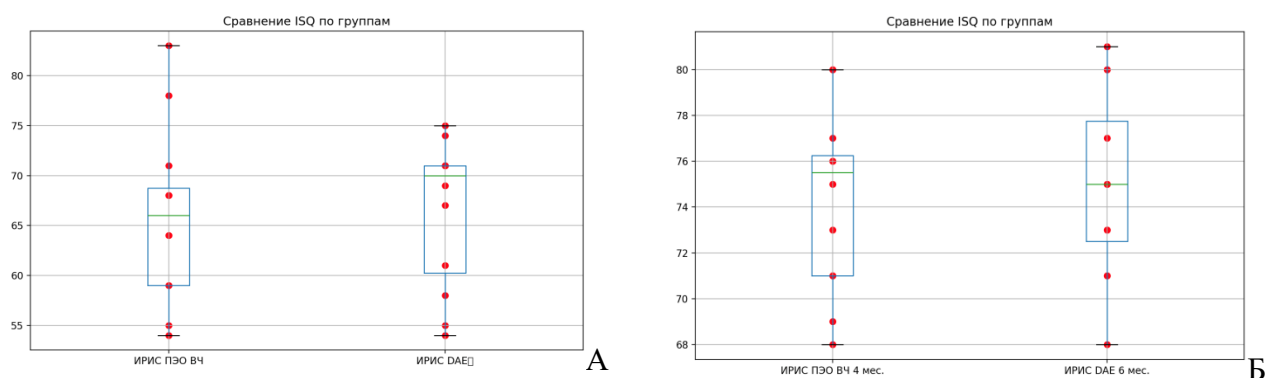


Рисунок 61 – Сравнительные диаграммы распределения значений ISQ между имплантатами ПЭО Са и ИРИС DAE на верхней челюсти. А – сразу после установки, Б – через 4 и 6 месяцев соответственно

Высокое значение $p=0.621$ для ISQ сразу после установки имплантатов указывает на то, что нет оснований считать различия между двумя группами статистически значимыми. Это означает, что с высокой вероятностью, различия значений ISQ между двумя группами (ИРИС ПЭО ВЧ и ИРИС DAE) на верхней челюсти не являются значимыми на этапе установки или являются случайными через 4 и 6 месяцев (p -значение 0.861) соответственно.

Заключение по результатам статистического исследования

На основании предоставленных медиан, средних значений, стандартных отклонений, t -критериев и p -значений можно сделать следующие выводы. Увеличение стабильности имплантатов ПЭО Са через 2 месяца и ИРИС DAE через 3 месяца статистически достоверно. При этом значения стабильности имплантатов ПЭО Са на нижней челюсти через 2 месяца сравнимы с таковыми значениями для имплантатов ИРИС DAE через 3 месяца, значения стабильности имплантатов ПЭО Са на верхней челюсти через 4 месяца сравнимы с таковыми значениями для имплантатов ИРИС DAE через 6 месяцев. С клинической точки зрения это имеет большое значение, так как позволяет провести дальнейшее протезирование на 1 месяца раньше на нижней челюсти и на 2 месяца на верхней челюсти.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработка новых методов модификации поверхности титановых дентальных имплантатов и сравнительные исследования имплантатов с различными видами модификации и обработки поверхности сохраняют научный и практический интерес. Остеоинтеграция относится к прямой структурной и функциональной связи между упорядоченной, живой костью и поверхностью несущего нагрузку дентального имплантата. Успех остеоинтеграции зависит от свойств поверхности имплантата, в первую очередь от химического состава, поскольку это может обуславливать токсическое воздействие на кость и организм (ионы железа, ванадия, алюминия), и от морфологии поверхности имплантата, так как шероховатость влияет на контакт имплантата с костью, скорость и качество интеграции.

Медицинские сплавы титана (Grade 4 и Grade 5) являются наиболее часто используемыми для изготовления дентальных имплантатов. Одним из методов модификации поверхности имплантатов для придания им наибольшей инертности, прочности, коррозионной стойкости и создания оптимальной шероховатости является плазменное электролитическое оксидирование (ПЭО).

В настоящей работе проведён комплекс лабораторных исследований титановых дисков из сплава Grade 4, *in vitro*, *in vivo* и клинических исследований дентальных имплантатов, обработанных по технологии плазменного электролитического оксидирования в присутствии различных видов растворов.

Для лабораторных и *in vitro* исследований различных вариантов поверхности ПЭО были подготовлены диски из сплава Grade 4 ($d=6$ мм, $h=1$ мм). В зависимости от химического состава раствора были подготовлены два вида титановых дисков с поверхностью: «ПЭО Ti» - в растворе гидроксида натрия и «ПЭО Ca» - в растворе дигидрофосфата кальция. Были подготовлены 25 дисков с поверхностью ПЭО Ti и 25 дисков с поверхностью ПЭО Ca.

На дисках проводили методы исследования, которые невозможно осуществить на имплантатах: атомно-силовую микроскопию, распиливание и измерение толщины покрытия ПЭЛ, цитотоксичность на клетках. Часть методов, в

частности сканирующую электронную микроскопию проводили и на дисках, и на имплантатах, чтобы проверить повторяемость обработки ПЭО на имплантатах.

Вначале поверхность дисков изучали методом сканирующей электронной микроскопии с энергодисперсионной рентгеновской спектроскопией (СЭМ с ЭДС), затем дополнительно методом атомно-силовой микроскопии (АСМ). Для этого использовали по 5 дисков каждого типа. Изображения АСМ в основном имеют визуальные топографические характеристики. Дополнительно по 5 дисков каждого вида распиливали и измеряли толщину покрытия поверхности. Так же по 5 дисков каждого вида использовали для определения прочности поверхности ПЭО и сравнения её с немодифицированной поверхностью.

Согласно данным СЭМ, полученных при различных увеличениях (в 1000, 2000, 5000, 8000, 16000 и 64000 раз) поверхность дисков и имплантатов имела одинаковое строение для каждого вида обработки - ПЭО Ti и ПЭО Са соответственно. Так распределение пор по размерам у образцов с поверхностью ПЭО Ti в отличие от ПЭО Са обладает мономодальным распределением размеров пор с максимумом вблизи 0,23 мкм, при этом диаметр пор варьируется от 0,1 до 3 мкм. По данным АСМ на поверхности ПЭО Ti диаметр пор варьирует от 2-4 мкм, глубина 1,5 мкм, средняя шероховатость 0,43 мкм. Поверхность имплантатов, обработанных ПЭО Са, обладает более широким распределением размеров пор, диаметр которых лежит в диапазоне от 0,2 до 7 мкм. Распределение пор носит бимодальный характер с основным максимумом в районе 1,05 мкм и сопутствующим максимумом вблизи 2,45 мкм. По данным АСМ на поверхности ПЭО Са диаметр пор может достигать 10 мкм, глубина 3-5 мкм, средняя шероховатость 0,79 мкм. Данные двух методов исследования в настоящей работе подтверждают друг друга.

Распределение элементного состава на поверхности образцов (имплантатах и титановых дисках) с поверхностями ПЭО Ti и ПЭО Са при различных увеличениях по данным СЭМ с ЭДС на среднем и большом увеличении в атомных % представлены в таблице 16.

Таблица 16 – Распределение элементов на поверхности образцов (имплантатах и титановых дисках) ПЭО Ti и ПЭО Са при различных увеличениях по данным ЭДС в атомных %.

Элементы	Дентальный имплантат						Титановые диски	
	Вид поверхности							
	ПЭО Ti	ПЭО Ca	ПЭО Ti	ПЭО Ca	ПЭО Ti	ПЭО Ca	ПЭО Ti	ПЭО Ca
	увеличение							
	x1000	x1000	x5000	x5000	x64000	x64000	x1000	x1000
C	2,03	3,83	0,97	3,86	-	3,98	2.03	3.84
O	65,42	66,43	66,16	64,66	67,17	60,12	66.17	65.45
Na	-	0,60	-	0,60	-	0,76		0.57
P	0,75	2,35	0,73	2,52	0,71	3,62		2.78
Ti	31,74	22,95	32,07	24,11	32,05	25,82	31.71	24.31
Fe	0,07		0,08	-	0,08	-	0.07	
Ca	-	3,84	-	4,26		5,71		3.05
Сумма	100	100	100	100	100	100	100	100

Обращает на себя внимание, что преобладающим элементом на поверхности как ПЭО Ti, так и ПЭО Са является кислород, что свидетельствует о наличии выраженной оксидной плёнки на поверхности. Инородные элементы: Na, Cl, Fe присутствуют в следовых количествах (десятые и сотые доли процента). Важно отметить, что Fe вообще не определяется на поверхности ПЭО Са, возможно это связано с большей толщиной поверхности ПЭО Са – 8-9 мкм, в отличие от ПЭО Ti, которая имеет толщину 2 - 3 мкм. Отличительной особенностью поверхности ПЭО Са является наличие кальция (Са) и фосфора (Р). Таким образом поверхность ПЭО Са представляет собой композитный оксидный слой, который включает в себя оксид титана (TiO_2) и фосфат кальция ($Ca_3(PO_4)_2$), который аналогичен минералам костной ткани человека. В нашем исследовании *in vivo* продемонстрировано, что имплантаты с поверхностью модифицированной технологией ПЭО Са имеют

лучшие показатели минерализации костной ткани и её контакта с имплантатом, свидетельствующие о более активном процессе остеоинтеграции (см. далее). Ряд авторов также публикуют данные, что имплантаты с поверхностями содержащими кальций-фосфатные соединения, демонстрируют лучшую биосовместимость и остеоинтегративные свойства (36, 3)

Завершающим этапом лабораторных исследований было измерение прочности поверхности. Так прочность по Виккерсу поверхности титановых дисков Grade 4 с поверхностью ПЭО Ti составила 400-800 HV, ПЭО Ca – 360-480 HV. Немодифицированная поверхность титанового диска составляет 280 HV, следовательно о твердость поверхности ПЭО Ti превышает твердость немодифицированной поверхности титана на 120 HV (42.86%) при минимальном значении и на 520 HV (185.71%) при максимальном значении. Твердость поверхности ПЭО Ca превышает твердость немодифицированной поверхности титана на 80 HV (28.57%) при минимальном значении и на 200 HV (71.43%) при максимальном., у которой данный показатель имеет значение 280 HV.

Повышение прочности оксидного слоя на поверхности имплантатов за счёт ПЭО придаёт имплантатам дополнительные положительные свойства. Во-первых, это позволяет надёжно изолировать возможные остатки инородных тел на поверхности имплантата (137, 128) после его фрезеровки, что снижает риски нарушения остеоинтеграции в ранний период функционирования имплантата. Во-вторых, упрочнение поверхностного оксидного слоя должно снижать коррозионные процессы, которые сами по себе имеют негативное влияние на остеоинтеграцию в отдалённые сроки функционирования имплантата (100). И хотя в нашей работе не проводили исследование коррозионных свойств покрытий ПЭО, ряд современных работ свидетельствует о высоких коррозионно устойчивых свойствах поверхностей ПЭО (15, 5, 161).

После лабораторных мы перешли к *in vitro* и *in vivo* исследованиям. Задачей *in vitro* этапа работы являлось получение данных о влиянии на живые клетки дисков из сплава Grade 4 с различными вариантами модификации поверхности ПЭО. Оценивали цитотоксичность дисков на человеческие мезенхимные

стволовые (МСК) клетки DF-2 . Инкубировали и сравнивали количество живых клеток в пробах, инкубированных без дисков в пластиковых лунках. Так же проведена оценка пролиферативной активности этих же клеток. Культивирование МСК в присутствии дисков ПЭО Ti и ПЭО Са показало, что количество живых клеток для всех типов дисков было меньше, чем для пустого контроля: у ПЭО Ti на 30,7%, у дисков ПЭО Са – на 41,3 %. Однако, морфологически клетки не отличались от контрольных клеток, что свидетельствовало об отсутствии цитотоксического эффекта.

Для *in vivo* исследований были подготовлены дентальные имплантаты диаметром 4 мм и высотой 10 мм, всего 45 имплантатов: 15 имплантатов ИРИС ЛИКО-М с поверхностью ПЭО Ti (далее просто ПЭО Ti), 15 имплантатов ИРИС ЛИКО-М с поверхностью ПЭО Са (далее просто ПЭО Са), 15 имплантатов ИРИС ЛИКО-М с поверхностью DAE (далее просто ИРИС DAE). Имплантаты были установлены 15 овцам (по 3 имплантата на каждому животному) под наркозом и местной анестезией. Животные случайным образом были разделены на 3 группы, по 5 животных в каждой группе. После операции проводилась антибиотикопрофилактика 5 дней. Заживление ран проходило первичным натяжением. Швы резорбировались самостоятельно. Осложнений в послеоперационном периоде не наблюдалось. Через 15, 30 и 60 дней после установки животных выводили из эксперимента и проводилась микрокомпьютерная томография биоптатов.

Результаты микроКТ-исследования продемонстрировали различные показатели вновь образованного объема костной ткани (BV/TV, %) и костно-имплантатного контакта (BIC, %) в области установленных имлантатов с разлизными видами поверхности.

Результаты микроКТ-исследования продемонстрировали различные показатели вновь образованного объема костной ткани, окружающей имплантат (BV/TV, %) и костно-имплантатного контакта (BIC, %).

Так, к 14-м суткам BV/TV вокруг имплантата ПЭО Са составил 52,6% против 46,9% у имплантата ПЭО Ti. К 30-м суткам этот показатель уменьшался более чем

в 2 раза в обоих случаях до 18.3% и 20% соответственно, в последующем возрастал к концу 2-го месяца до 32,6% (ПЭО Са) и 32,9% (ПЭО Ti) соответственно.

Сходная динамика наблюдалась у костно-имплантатного контакта (BIC, %). Показатель BIC (%) к 14-м суткам вокруг имплантата ПЭО Са составил 52,4% против 46,2% у имплантата ПЭО Ti. К 30-м суткам значение BIC уменьшалось до 40.8% и 30.9% соответственно; к концу 2-го месяца BIC достигал 49,8% (ПЭО Са) и 42,4% (ПЭО Ti) соответственно (18).

Следует отметить, что изменения BV/TV(%) и BIC(%) имели похожую динамику для имплантата ИРИС DAE, показатели были близки к таковым имплантата ПЭО Ti. Для имплантата ИРИС DAE через 15 дней BV/TV составил 45,4% и BIC – 42,7%, через месяц BV/TV – 18,5% и BIC – 28,1%, к концу 2-го месяца составили: BV/TV – 30,2% и BIC – 39,8%.

Полученные данные свидетельствуют о том, что имплантаты с поверхностью ПЭО Са, имеют преимущество в начале заживления по сравнению с ПЭО Ti, что выражается в меньшем на 9.9% снижении BIC к 30-м суткам: 40.8% для ПЭО Са и 30.9% для ПЭО Ti. К концу 2-го месяца оба типа покрытия показывают близкие значения BIC, хотя BIC у ПЭО Са (49,8%) на 7.4% превышает и BIC у ПЭО Ti (42,4%).

Ряд авторов считает, что параметр BIC (%) может быть не достоверным при исследовании остеоинтеграции имплантатов из-за артефактов в зоне, ближайшей к поверхности имплантата [He T., 2017]. Авторы использовали показатель BV/TV (%) для оценки уровня остеоинтеграции имплантатов, установленных бедренную кость крыс. Авторы показали, что имплантаты с покрытием ПЭО в растворе пентагидрат динатриевой соли глицерофосфата $C_3H_7Na_2O_6P \times 5H_2O$ имели значительно более высокие показатели BV/TV в сравнении с обычной титановой поверхностью.

Заключительным этапом работы были клинические исследования имплантатов с поверхностью ПЭО Са. Выбор обоснован следующим. Во-первых, на поверхности имплантатов ПЭО Са не было выявлено ионов железа. Во-вторых, в *in vivo* исследовании имплантаты с покрытием ПЭО Са продемонстрировали

более высокие показатели контакта имплантата с костной тканью. В-третьих, данные литературы также свидетельствуют о большем остеоинтегративном потенциале имплантатов, имеющих на поверхности кальцийсодержащие соединения (гидроксиапатит)

В клиническом исследовании участвовало 50 человек с диагнозом частичная потеря зубов (K08.1). Пациенты были разделены на 2 группы: 1 группа (основная), пациентам этой группы устанавливали имплантаты с поверхностью ПЭО Са; 2 группа (контрольная) пациентам этой группы устанавливали имплантаты ИРИС с поверхностью DAE.

Планирование хирургического и ортопедического этапов лечения пациентов включало в себя клинические и дополнительные методы исследования: рентгенологические и лабораторные.

Установка имплантатов проводилась по хирургическому протоколу системы ИРИС. Имплантаты заглубляли на 1 мм ниже альвеолярного гребня. В обеих группах имплантаты на верхней и нижней челюсти при установке имели торк 35-50 Н*см. Во все имплантаты устанавливали формирователи десны, десну адаптировали и ушивали вокруг формирователей. В 1 группе на верхней челюсти 4 имплантата имели торк ниже 35 Н*см, их закрывали винтом заглушкой или низким формирователем десны (3 мм высотой) и ушивали на 3 месяца. Во 2 группе на верхней челюсти 3 имплантата имели торк ниже 35 Н*см, их также закрывали винтом заглушкой и ушивали на 6 месяцев. Затем имплантаты раскрывали и устанавливали формирователи десны на 4 недели до начала протезирования.

Всего было установлено 50 имплантатов в 1 группе (31 имплантат на нижней челюсти и 19 имплантатов на верхней челюсти) и 51 имплантат во 2 контрольной группе (35 имплантатов на нижней челюсти и 16 имплантатов на верхней челюсти). Заживление после проведённых операций проходило без инфекционно-воспалительных осложнений. Раны заживали первичным натяжением. При адаптации лоскутов и их ушивании вокруг формирователей, через 14 дней края лоскутов вокруг формирователей десны полностью эпителизировались. Экссудации, гиперемии, отёка не наблюдалось.

Сразу после установки у всех имплантатов, имеющих торк в интервале 35-50 Н/см проводили измерение стабильности аппаратом Penguin и получали значение в единицах ISQ. Если торк был ниже, то измерения не проводили и эти имплантаты не включали в межгрупповое сравнение. Повторные измерения ISQ проводились в 1 группе на НЧ через 2 месяца, на ВЧ – через 3 месяца; во 2 группе на НЧ - через 3 месяца, на ВЧ – через 6 месяца.

Согласно тесту Шапиро-Уилка полученные значения ISQ в 1 и 2 группах на обоих сроках наблюдения имели нормальное распределение (p больше, чем значение $\alpha = 0,05$). На основании полученных средних значений, медианы, стандартных отклонений, t -критериев и p -значений можно сделать заключение, что увеличение стабильности имплантатов ПЭО Са через 2 месяца и ИРИС DAE через 3 месяца статистически достоверно. При этом значения стабильности имплантатов ПЭО Са на нижней челюсти через 2 месяца стали сравнимы с таковыми значениями для имплантатов ИРИС DAE через 3 месяца. Значения стабильности имплантатов ПЭО Са на верхней челюсти через 4 месяца стали сравнимы с таковыми значениями для имплантатов ИРИС DAE через 6 месяцев. С клинической точки зрения это имеет большое значение, так как при использовании имплантатов с поверхностью ПЭО Са, позволяет провести протезирование на 1 месяца раньше на нижней челюсти и на 2 месяца раньше на верхней челюсти.

На рисунках 60 и 61 – представлена диаграмма значений медианы и границы значений ISQ исследованных имплантатов ПЭО Са и ИРИС DAE, установленных на нижней и верхней челюстях в различные сроки.

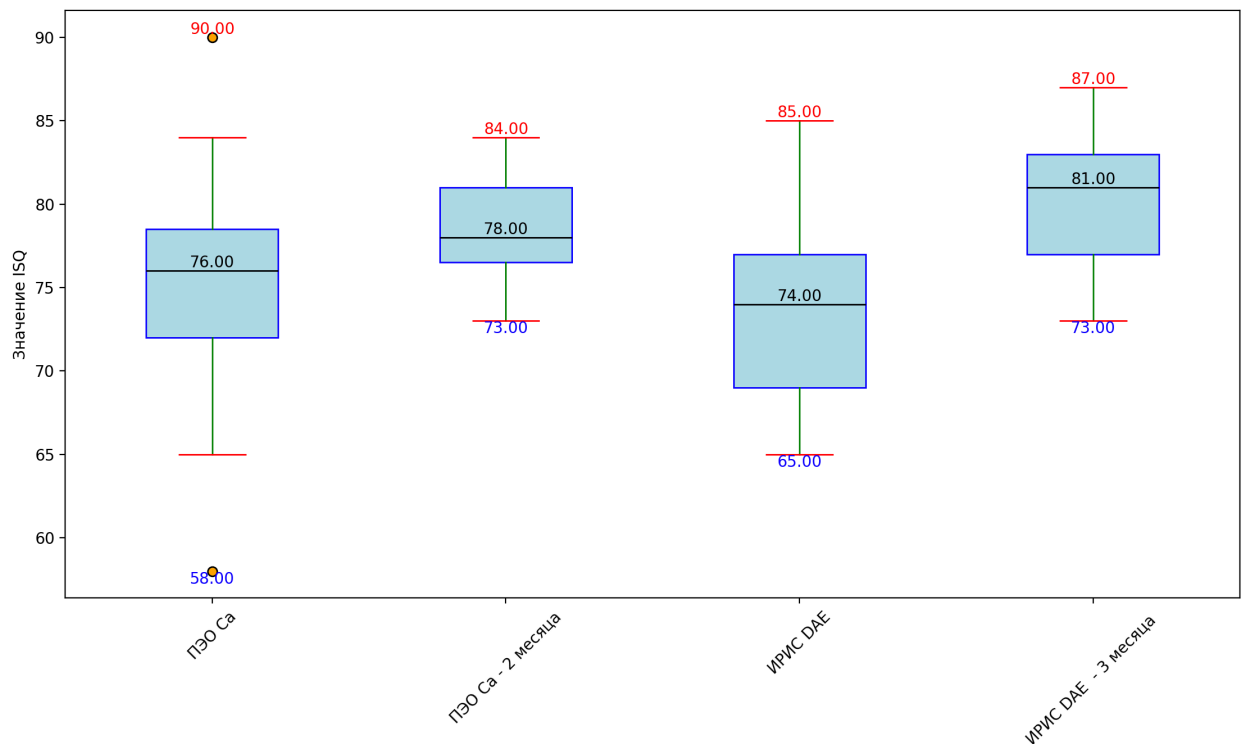


Рисунок 60 – Боксовая диаграмма разбега со средними значениями и значениями границ ISQ имплантатов на нижней челюсти сразу после установки (ПЭО Са и ИРИС DAE) и через 2 и 4 месяца соответственно (ПЭО Са – 2 месяца; ИРИС DAE – 3 месяца).

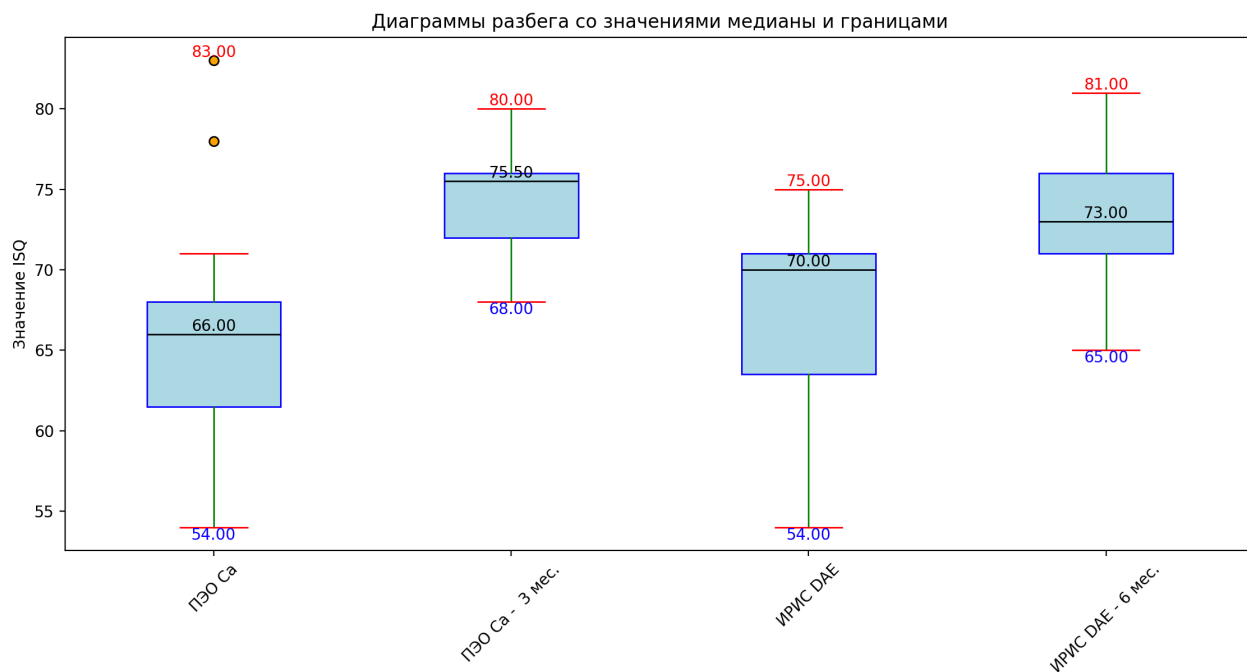


Рисунок 60 – Боксовая диаграмма со средними значениями и значениями границ ISQ имплантатов на верхней челюсти сразу после установки (ПЭО Са и ИРИС DAE) и через 3 и 6 месяцев соответственно (ПЭО Са – 3 месяца; ИРИС DAE – 6 месяцев).

Через год после окончания лечения все ортопедические конструкции отвечали функциональным и эстетическим требованиям. Резорбция костной ткани в пришеечной области имплантатов через 1 год после окончания лечения не отмечалась.

В доступной литературе мы нашли публикации со схожими результатами. Так в работах [91, 113] подтверждают эффективность поверхностей для костеобразующих клеток, что соотносится с нашими результатами ПЭО-поверхностей.

В клинической работе Milena R. K. (2016), продемонстрированы более высокие скорости интеграции и лучший долгосрочный прогноз при использовании этих ПЭО покрытий по сравнению с контрольными образцами [171].

ВЫВОДЫ

1. С использованием методов электронной и атомно-силовой микроскопии охарактеризованы поверхности дентальных имплантатов из сплава Grade 4, модифицированных различными методами плазменного электролитического оксидирования в 2-х видах раствора: «ПЭО Ti» - в растворе гидроксида натрия с концентрацией 2 г/литр и «ПЭО Са» – в растворе дигидрофосфата кальция с концентрацией 1 г/литр. Микрошероховатость поверхности «ПЭО Ti» имеет распределение микропор от 0,1 до 3 мкм, «ПЭО Са» - 0,2 до 7 мкм. Толщина поверхности «ПЭО Ti» – 2-3 мкм, ПЭО Са 8-9 мкм. На поверхности имплантатов «ПЭО Са» не определялись ионы железа.

2. В эксперименте *in vitro* продемонстрировано, что поверхность титановых дисков из сплава Grade 4: «ПЭО Са» и «ПЭО Ti» не обладают цитотоксичным действием, все культивированные клетки имели нормальную морфологию, погибших клеток не выявлено. При этом активность роста клеток на дисках с покрытием «ПЭО Ti» составляет 69,3%, а для дисков с покрытием «ПЭО Са» – 58,7%.

3. При изучении остеоинтеграции имплантатов из сплава Grade 4 с двумя типами модификации ПЭО их поверхности у экспериментальных животных было выявлено, что оба рассмотренных вида обработки ПЭО продемонстрировали сходный остеоинтегративный потенциал, тем не менее поверхность «ПЭО Са», очевидно, благодаря наличию кальция в составе поверхности, показала больший контакт с поверхностью имплантата 49,8%, чем ПЭО Ti – 42,4%.

4. Клинические исследования имплантатов из сплава Grade 4 с поверхностью «ПЭО Са», сформированной методом плазменного электролитического оксидирования в дигидрофосфате кальция, при лечении пациентов с частичной потерей зубов продемонстрировали, что при установке данных имплантатов с усилием 35-50 Н/см² доказана возможность их открытого ведения с формирователем десны и протезирование через 2 месяца на нижней челюсти и 4 месяца на верхней челюсти. Пришеечной резорбции через год после протезирования не наблюдалось.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Рекомендуется использовать раствор дигидрофосфата кальция в концентрации 2 г/ литр для проведения плазменного электролитического оксидирования при обработке поверхности дентальных имплантатов.
2. Дентальные имплантаты с поверхностью, модифицированной плазменном электролитическим оксидированием в электролите дигидрофосфата кальция, являются более предпочтительными для клинического использования по сравнению с имплантатами других видов обработки.
3. Рекомендуется соблюдать торк (усилие) в $35-50\text{Н/см}^2$ при установке имплантатов с поверхностью «ПЭО Са». Такой подход позволит устанавливать имплантаты одновременно с формирователями десны, что исключает необходимость проведения дополнительной операции по раскрытию имплантата, после его интеграции.
4. При установке имплантатов с поверхностью «ПЭО Са» с усилием $35-50\text{Н/см}^2$ рекомендовано протезирование на установленных имплантатах на нижней челюсти через 2 месяца после операции, на верхней челюсти через 4 месяца.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АСМ - атомно-силовая микроскопия (от англ. Atomic-force microscopy)
- ВЧ - верхняя челюсть
- ДИ - дентальный имплантат
- ДОРЭ - метод дифракции обратного рассеивания электронов
- КЛКТ - конусно-лучевая компьютерная томография
- КСИ - коэффициент стабильности имплантата
- КТ - компьютерная томография
- НЧ - нижняя челюсть
- ОП - оптическая плотность клеток
- ОПТГ - ортопантомограмма
- ПМИ - поверхностное механическое истирание
- ПЭО - плазменное электролитическое оксидирование
- РКУП - равноканальное угловое прессование
- РФС - рентгенофлуоресцентная спектрометрия (XRF, от англ. X-ray fluorescence)
- СЭМ - сканирующая электронная микроскопия (от *англ.* Scanning electron microscopy)
- ЧРА - частотно-резонансный анализ
- ЭДТА - этилендиаминтетрауксусная кислота
- ВІС, % - костно-имплантатный контакт (от англ. Bone-to-implant contact)
- BV/TV, % - объёмный процент костной ткани (от англ. Percent bone volume)
- DICOM - англ. *Digital Imaging and Communications in Medicine* – отраслевой стандарт создания, хранения, передачи и визуализации медицинских изображений и документов обследованных пациентов
- EDX - энергодисперсионной рентгеновской спектроскопией (от *англ.* Energy-dispersive X-ray spectroscopy)
- МТТ-тест - колориметрический тест для оценки метаболической активности клеток
- Sa - Средняя шероховатость поверхности имплантата

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аубакирова В. Р. Исследование процесса роста ПЭО-покрытия на циркониевом сплаве в электролите на основе ацетата кальция / В. Р. Аубакирова, Р. Г. Фаррахов, Е. В. Парфенов // Быстрозакаленные материалы и покрытия: Материалы XIX Международной научно-технической конференции, Москва, 18–19 октября 2022 года. – Москва: Издательство Пробел-2000, 2022. – С. 248-252.
2. Анитуа Альдекоа Э. Патент № 2607525 Российская Федерация, МПК А61L 27/30. Имплантат с поверхностью с кальцием и способы модификации поверхности имплантата для обеспечения указанной поверхности с кальцием // Э. Анитуа Альдекоа, Р. Техеро Кантеро; № 2013111769: заявл. 08.09.2011: опубл. 10.01.2017; заявитель БАЙОТЕКНОЛОДЖИ ИНСТИТЮТ, И МАС Д, С.Л.
3. Биосовместимость и костная интеграция титановых имплантатов различной пористости с кальций-фосфатным покрытием и без покрытия / А. А. Корыткин, Н. Ю. Орлинская, Я. С. Новикова [и др.] // Современные технологии в медицине. – 2021. – Т. 13, № 2. – С. 52-58.
4. Блинова А. В. Нанотехнологии: поиски новых решений для профилактической стоматологии / А. В. Блинова // Вестник Авиценны. – 2021. – Т. 23. – № 1. – С. 78-84.
5. Влияние параметров ПЭО титана на защитные свойства формируемых композиционных покрытий / А. А. Касач, А. А. Ширвель, Е. О. Богдан [и др.] / Химическая технология и техника: Материалы 87-й научно-технической конференции профессорско-преподавательского состава, научных сотрудников и аспирантов (с международным участием), Минск, 31 января – 17 2023 года // Отв. за издание И.В. Войтов. – Минск: Белорусский государственный технологический университет. – 2023. – С. 158-162. – EDN ZCYJYE.
6. Влияние пескоструйной обработки и плазменно-электролитического оксидирования на качество поверхности дентальных имплантатов / Л. И. Зайнуллина, Р. Г. Фаррахов, И. А. Рамазанов [и др.] // Современные технологии в медицине. – 2023. – Т. 15, № 6. – С. 40-48.

7. Возможности лучевой компьютерной микротомографии при исследовании твердых тканей зубов / А. А. Долгалев, И. В. Ржепаковский, А. Б. Данаев [и др.] // Вестник молодого ученого. – 2022. – Т. 11, № 3. – С. 78-81.
8. Волохова А. А. Применение электролитов с растворенными биodeградируемыми полимерами для получения биоактивных кальций-фосфатных покрытий методом микродугового оксидирования / А. А. Волохова, Е. А. Солдатова, Е. Г. Чурина [и др.] // Вестник Томского государственного университета. Химия. – 2020. – № 19. – С. 21-36.
9. Готь С. Р. Использование оксида циркония и титана в дентальной имплантологии на современном этапе (обзор литературы) / Готь С. Р. // Вестник стоматологии. – 2017. – № 2 (99). – С. 65-71.
10. Джалалова М. В. Изучение поверхности циркониевого зубного имплантата в наномасштабе атомно-силовым микроскопом / М. В. Джалалова, А. Г. Степанов // Российский журнал биомеханики. – 2020. – Т. 24. – № 4. – С. 469-474.
11. Динамика остеоинтеграции конструкционных материалов дентальных имплантатов, по данным электронно-микроскопической оценки и элементного анализа состава костной ткани / В. Н. Олесова, Р. Г. Хафизов, К. В. Шматов [и др.] // Российский стоматологический журнал. – 2018. – Т. 22. – № 4. – С. 172-175.
12. Изучение вопроса модификации интерфейса дентальных имплантатов / Е. Н. Ярыгина, С. Н. Хвостов, Е. А. Родионова [и др.] // Медико-фармацевтический журнал «Пульс». – 2018. – Т. 20. – № 6. – С. 28-31.
13. Имитационное компьютерное моделирование напряженно-деформированного состояния систем "кость-имплантат" при применении имплантатов из циркониевых сплавов / О. Н. Мищенко, А. В. Копчак, Н. Г. Крищук [и др.] // Современная стоматология. – 2017. – № 2 (67). – С. 62-68.
14. Использование микроКТ для фенотипирования и анализа архитектуры костной ткани овец / И. В. Ржепаковский, А. А. Долгалев, А. А. Чагаров [и др.] // Гены и Клетки. – 2019. – Т. 14, № S1. – С. 195. – EDN BWKIV.

15. Исследование защитных свойств покрытий, полученных методом микродугового оксидирования в щелочных растворах электролитов / Ж. М. Рамазанова, М. Г. Замалитдинова, К. Ж. Киргизбаева [и др.] // Перспективные материалы. – 2022. – № 5. – С. 58-68.
16. Исследование режимов формирования покрытий методом плазменно-электролитического оксидирования на титане Grade 4 / А. Г. Стоцкий, В. Р. Мукаева, Р. Г. Фаррахов [и др.] // Вестник Уфимского государственного авиационного технического университета. – 2019. – Т. 23, № 4(86). – С. 57-64. – EDN VRFGHL.
17. Левенец С. В. Реакция биологических тканей на имплантацию металлических конструкций / С. В. Левенец, Н. А. Никитенко, И. В. Довбня // Современные исследования: теория, практика, результаты: Сборник материалов Международной научно-практической конференции, Москва, 29 декабря 2023 года. – Москва: Центр развития образования и науки, ООО "Издательство АЛЕФ", 2023. – С. 188-196.
18. Модификация поверхности дентальных имплантатов с помощью плазменного электролитического оксидирования / А. А. Мураев, А. И. Мурзабеков, С. Ю. Иванов [и др.] // Современные технологии в медицине. – 2023. – Т. 15, № 3. – С. 18-25.
19. Мураев, А. А. Инновационная российская система дентальных имплантатов: разработка, лабораторные исследования и клиническое внедрение : специальность 14.01.14 "Стоматология" : диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Мураев Александр Александрович. – Москва, 2019. – 294 с
20. Наумович С. А. Анализ факторов, влияющих на процесс остеоинтеграции дентальных имплантатов при планировании ортопедического лечения / С. А. Наумович, А. И. Головкин // Современная стоматология. – 2019. – № 3 (76). – С. 44-50.
21. Немедленная установка имплантатов с ультра-гидрофильной поверхностью в мягкую кость с последующим немедленным протезированием / Я. Чхунмо, С. М.

- Соколов, С. Н. Гонтарев [и др.] // Стоматология славянских государств: Сборник трудов по материалам VIII Международной научно-практической конференции, Белгород, 27 октября – 01 ноября 2015 года / под. ред. А. В. Цимбалистова, Б. В. Трифонова, А. А. Копытова. – Белгород: ИД "Белгород", 2015. – С. 329-332.
22. Новая морфометрическая номенклатура для оценки остеоинтеграции внутрикостных имплантатов / А. В. Волков, Б. С. Смбатян, Д. Н. Назарян [и др.] // Современные технологии в медицине. – 2018. – Т. 10. – №. 3. – С. 7-13.
23. Патент № 2795653 С1 Российская Федерация, МПК А61С 8/02, А61L 27/04, В02С 19/18. Способ оценки стабильности окисного слоя поверхности дентального имплантата: № 2021121105: заявл. 16.07.2021: опубл. 05.05.2023 / В. В. Лабис, С. В. Сизова, Э. А. Базилян [и др.].
24. Перспективы применения сверхупругих безникелевых сплавов титана в дентальной имплантологии по результатам экспериментальных исследований / В. Н. Олесова, А. Я. Лернер, Р. С. Заславский [и др.] // Медицина экстремальных ситуаций. – 2018. – Т. 20. – № 2. – С. 153-158.
25. Плазменное электролитическое оксидирование для формирования поверхности дентальных имплантатов / А. А. Мураев, А. И. Мурзабеков, Е. А. Орлов [и др.] // Гены и Клетки. – 2022. – Т. 17, № 3. – С. 156-157.
26. Получение и характеристика неиммортизированных клеточных линий дермальных фибробластов человека, выделенных из кожи век взрослых доноров разного возраста / Т. А. Крылова, А. С. Мусорина, В. В. Зенин [и др.] // Цитология 2016. 58 (11): 850-864
27. Рамазанова Ж. М. Исследование процесса модифицирования титана и его сплавов плазменно-электролитическим оксидированием / Ж. М. Рамазанова, М. Г. Замалитдинова М. М. Жангабыл // Вестник Евразийского национального университета имени Л.Н.Гумилева. Серия: Технические науки и технологии. – 2019. – № 2(127). – С. 64-69.
28. Результаты применения дентальных имплантатов ИРИС с поверхностью, модифицированной методом плазменного электролитического оксидирования /

- А. И. Мурзабеков, А. А. Мураев, Р. Ф. Мухаметшин [и др.] // Медицинский алфавит. – 2024;(1):77-82.
- 29.Рентгеновские и электронно-микроскопические исследования эмиссии металлических частиц с поверхностей дентальных имплантатов / Д. А. Золотов, И. Г. Дьячкова, О. М. Жигалина [и др.] // Взаимодействие излучений с твердым телом: материалы 15-й Международной конференции, Минск, 26–29 сентября 2023 года. – Минск: Белорусский государственный университет, 2023. – С. 504-506.
 - 30.Ржепаковский И. В. Потенциал микротомографа Skyscan 1176 для оценки костной ткани при экспериментальных исследованиях / И. В. Ржепаковский, Л. Д. Тимченко, С. И. Писков // Актуальные вопросы ветеринарной и зоотехнической науки и практики: Международная научно-практическая Интернет-конференция, Ставрополь, 01 ноября – 15 2015 года. Том 1. – Ставрополь: Ставропольский государственный аграрный университет, 2015. – С. 113-118.
 - 31.Рубникович С. П. Исследование влияния низкоинтенсивного импульсного ультразвука на смачиваемость поверхности титановых дентальных имплантатов в эксперименте / С. П. Рубникович, И. С. Хомич, В. Т. Минченя // Доклады Белорусского государственного университета информатики и радиоэлектроники. – 2016. – № 7 (101). – С. 213-217.
 - 32.Сверхупругие безникелевые сплавы титана как материалы для дентальных имплантатов (экспериментальное обоснование) / В. Н. Олесова, Н. А. Узунян, Р. Г. Хафизов [и др.] // Клиническая практика. – 2018. – Т. 9. – № 2. – С. 68-73.
 - 33.Современные подходы к устранению артефактов данных конусно-лучевой компьютерной томографии челюстно-лицевой области / А. А. Долгалев, А. Б. Данаев, Ш. Д. Хоссаин [и др.] // Медицинский алфавит. – 2021. – № 38. – С. 14-20.
 - 34.Сравнительное исследование влияния микрорельефа поверхности дентальных имплантатов на его первичную стабильность костной ткани / А. И. Мурзабеков,

- К. М. Салех, И. А. Добрынин [и др.] // Проблемы стоматологии. – 2024. – Т. 20, № 2. – С. 127-134. – DOI 10.18481/2077-7566-2024-20-2-127-134.
35. Титановые имплантаты с наноструктурированной поверхностью как материал-носитель для трансплантации стволовых клеток производных нервного гребня (NCSC) на модели стандартизированного костного дефекта / А. А. Долгалев, В. И. Зеленский, И. В. Ржепаковский [и др.] // Гены и Клетки. – 2019. – Т. 14, № 5. – С. 79.
36. Фазовый состав и биосовместимость кальцийфосфатных покрытий на титане, обогащенных гидроксиапатитом / А. Е. Дорошенко, В. К. Крутько, О. Н. Мусская [и др.] // Физико-химические аспекты изучения кластеров, наноструктур и наноматериалов. – 2023. – № 15. – С. 708-717.
37. Формирование покрытий методом плазменно-электролитического оксидирования на сверхупругом сплаве Ti-18Zr-15Nb в кальцийсодержащих электролитах / Р. Г. Фаррахов, В. Р. Аубакирова, М. В. Горбатков [и др.] // Frontier Materials & Technologies. – 2022. – № 3-2. – С. 56-67.
38. Шмаков И. М. Повышение долговечности деталей из титановых сплавов с защитными покрытиями путем применения предварительной термоактивации тлеющим разрядом с частичной реализацией эффекта полого катода / И. М. Шмаков, Е. В. Преображенская // Перспективные материалы и технологии (ПМТ-2024): Сборник докладов Международной научно-технической конференции ИПТИП РТУ МИРЭА, Москва, 12–16 апреля 2024 года. – Москва: МИРЭА - Российский технологический университет, 2024. – С. 164-167.
39. Шмидт Е. Ю. Структура поверхностных слоев никелида титана после имплантации ионами тантала / Е. Ю. Шмидт, С. Л. Гирсова // Перспективы развития фундаментальных наук: Сборник научных трудов XII Международной конференция студентов и молодых ученых, Томск, 21–24 апреля 2015 года / Национальный исследовательский Томский политехнический университет. – Томск: Национальный исследовательский Томский политехнический университет, 2015. – С. 317-319.

40. A possible relationship between peri-implantitis, titanium hypersensitivity, and external tooth resorption: metal-free alternative to titanium implants / A. E. Borgonovo, R. Censi, V. Vavassori [et al.] // *Case Reports in Dentistry*. – 2021. – Vol. 2021. – P. 8879988.
41. Albrektsson T. On osseointegration in relation to implant surfaces. / T. Albrektsson, A. Wennerberg // *Clin Implant Dent Relat Res*. – 2019. – Vol. 21[1]. – P. 4-7.
42. Almas K. What is the Best Micro and Macro Dental Implant Topography? / K. Almas, K. Smith, A. Kutkut // *Dent Clin North Am*. – 2019. – Vol. 63[3]. – P. 447-460.
43. All-ceramic versus titanium-based implant supported restorations: Preliminary 12-months results from a randomized controlled trial / P. Weigl, G. Trimpou, E. Grizas [et al.] // *The Journal of Advanced Prosthodontics*. – 2019. – Vol. 11[1]. – P. 48-54.
44. An experimental study of Zn/Ca/P-containing coatings on titanium implant surface modified by plasma electrolytic oxidation / W. Feng, B. H. Zhao, W. Zhang [et al.] // *Zhonghua kou qiang yi xue za zhi. Chinese journal of stomatology*. – 2019. – Vol. 54[1]. – P. 46-51.
45. Analysis of stress distribution in ceramic and titanium implants in alveolar sockets of the anterior region of the maxilla / C. C. Ferraz, R. M. Barros, F. C. Ferraz [et al.] // *Journal of Clinical and Experimental Dentistry*. – 2019. – Vol. 11[10]. – P. 850-857.
46. Are Artificial Intelligence-Assisted Three-Dimensional Histological Reconstructions Reliable for the Assessment of Trabecular Microarchitecture? / J. Báskay, D Péntzes, E. Kontsek [et al.] // *J. Clin. Med*. – 2024. – Vol. 13. – P. 1106
47. Arya G. Evaluation of osseointegration between traditional and modified hydrophilic titanium dental implants–Systematic analysis / G. Arya, V. Kumar // *National Journal of Maxillofacial Surgery*. – 2020. – Vol. 11[2]. – P. 176.
48. Asensio G. Achievements in the topographic design of commercial titanium dental implants: towards anti-peri-implantitis surfaces / G. Asensio, B. Vázquez-Lasa, L. Rojo // *Journal of clinical medicine*. – 2019. – Vol. 8[11]. – P. 1982.
49. Associations between sleep bruxism and (peri-) implant complications: lessons learned from a clinical study / M. Thymi, C. M. Visscher, D. Wismeijer [et al.] // *BDJ open*. – 2020. – Vol. 6. – P. 2.

50. Altay B. Dental Implant Corrosion Products May Accumulate in the Human Body. / B. Altay, E. Çoban // *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. – 2024 – Vol. 82[1] – P. 56-64.
51. Bethke A. Fracture Resistance of Zirconia Oral Implants In Vitro: A Systematic Review and Meta-Analysis / A. Bethke, S. Pieralli, R. J. Kohal // *Materials (Basel)*. – 2020. – Vol. 13[3]. P. 562.
52. Binary titanium alloys as dental implant materials—a review / X. Liu, S. Chen, J. K. H. Tsoi [et al.] // *Regenerative biomaterials*. – 2017. – Vol. 4[5]. – P. 315-323.
53. Biomechanical analysis of the osseointegration of porous tantalum implants / D. Fraser, P. Funkenbusch, C. Ercoli [et al.] // *The Journal of Prosthetic Dentistry*. – 2020. – Vol. 123[6]. – P. 811-820.
54. Bone response to porous tantalum implants in a gap healing model / D. Fraser, G. Mendonca, E. Sartori [et al.] // *Clinical oral implants research*. – 2019. – Vol. 30[2]. – P. 156-168.
55. Bone response to functionally loaded, two piece zirconia implants: A preclinical histometric study / S. F. M. Janner, M. Gahlert, D. D. Bosshardt [et al.] // *Clinical oral implants research*. – 2018. – Vol. 29[3]. – P. 277-289.
56. Campioni I. Ten Years of Micro-CT in Dentistry and Maxillofacial Surgery: A Literature Overview / I. Campioni, R. Pecci, R. Bedini // *Appl. Sci.* – 2020. – Vol. 10. – P. 4328
57. Coating doxycycline on titanium-based implants: Two in vivo studies / M. Rahmati, S. P. Lyngstadaas, J. E. Reseland [et al.] // *Bioactive Materials*. – 2020. – Vol. 5[4]. – P. 787-797.
58. Cobalt Chromium molybdenum surface modifications alter the osteogenic differentiation potential of human mesenchymal stem cells / B. Lohberger, N. Eck, D. Glaenger [et al.] // *Materials*. – 2020. – Vol. 13[19]. – P. 4292.
59. CoCrMo surface modifications affect biocompatibility, adhesion, and inflammation in human osteoblasts / B. Lohberger, N. Eck, D. Glaenger [et al.] // *Sci Rep*. – 2020. – Vol. 10[1]. – P. 1682.

60. Chacun D. Histologic and histomorphometric evaluation of new zirconia-based ceramic dental implants: A preclinical study in dogs. / D. Chacun, A. Lafon, N. Courtois [et al.] // Dental materials: official publication of the Academy of Dental Materials. – 2021. – 37 [9] – P. 1377–1389.
61. Characterization of microarchitectures, stiffness and strength of human trabecular bone using micro-Computed Tomography (micro-CT) scans / A. S. El-Gizawy, X. Ma, F. Pfeiffer [et al.] // BioMed. – 2023. – Vol. 3. – P. 89–100.
62. "Chemical Vapor Deposition coatings for dental implant applications" by X. Liu et al (2017) "Effect of electroplating on the osseointegration of dental implants" by H.H. Kim et al (2015)
63. "Chemical Vapor Deposition of Advanced Materials" edited by B.S. Yilbas (2015)
64. Chewing simulation of zirconia implant supported restorations / N. Rohr, M. Balmer, J. A. Müller [et al.] // Journal of prosthodontic research. – 2019. – Vol. 63[3]. – P. 361-367.
65. Chopra D. Towards clinical translation: optimized fabrication of controlled nanostructures on implant-relevant curved zirconium surfaces / D. Chopra, K. Gulati, S. Ivanovski // Nanomaterials. – 2021. – Vol. 11[4]. – P. 868.
66. Clinical outcomes of zirconia dental implants: a systematic review / S. Pieralli, R. J. Kohal, R. E. Jung [et al.] // Journal of dental research. – 2017. – Vol. 96[1]. – P. 38-46.
67. Comparable responses of osteoblast lineage cells to microstructured hydrophilic titanium–zirconium and microstructured hydrophilic titanium / E. M. Lotz, R. Olivares Navarrete, S. L. Hyzy [et al.] // Clinical oral implants research. – 2017. – Vol. 28[7]. – P. 51-59.
68. Comparison of 3D-printed porous tantalum and titanium scaffolds on osteointegration and osteogenesis / H. Wang, K. Su, L. Su [et al.] // Materials Science and Engineering. – 2019. – Vol. 104. – P. 109908.
69. Corrosion resistance of coupled sandblasted, large-grit, acid-etched (SLA) and anodized Ti implant surfaces in synthetic saliva / A. Al. Otaibi, E. S. M. Sherif, M. Q.

- Al-Rifaiy [et al.] // Clinical and Experimental Dental Research. – 2019. – Vol. 5[5]. – P. 452-459.
70. Coskunes F. M. Clinical performance of narrow-diameter titanium–zirconium implants in immediately loaded fixed full-arch prostheses: a 2-year clinical study / F. M. Coskunes, Ö. Tak // International Journal of Implant Dentistry. – 2021. – Vol. 7[1]. – P. 1-11.
71. Cytocompatibility of Ti–xZr alloys as dental implant materials / P. Ou, C. Hao, J. Liu [et al.] // Journal of Materials Science: Materials in Medicine. – 2021. – Vol. 32[5]. – P. 50.
72. Data on the surface morphology of additively manufactured Ti-6Al-4V implants during processing by plasma electrolytic oxidation / I. A. J. van Hengel, M. Riool, L. E. Fratila-Apachitei [et al.] // Data in brief. – 2017. – Vol. 13. – P. 385-389.
73. Dental Imaging – A basic guide for the radiologist / Max Masthoff, Mirjam Gerwing, Malte Masthoff [et al.] // Rofo. – 2019. – Vol. 191[3]. – P. 192-198.
74. Dental implant surface chemistry and energy alter macrophage activation in vitro / K. M. Hotchkiss, N. B. Ayad, S. L. Hyzy [et al.] // Clinical Oral Implants Research. – 2017. – Vol. 28[4] – P. 414-423.
75. Effect of Plasma Oxidation-Treated TiOx Film on Early Osseointegration / H. Jiang, T. Zhang, W. Zhou [et al.] // International Journal of Oral & Maxillofacial Implants. – 2018. – Vol. 33[5]. – P. 1011-1018.
76. Effects of the sources of calcium and phosphorus on the structural and functional properties of ceramic coatings on titanium dental implants produced by plasma electrolytic oxidation / S. Kyrylenko, F. Warchoń, O. Oleshko [et al.] // Materials Science and Engineering. – 2021. – Vol. 119. – P. 111607.
77. Enhanced osseointegration by the hierarchical micro-nano topography on selective laser melting Ti-6Al-4V dental implants / T. Shu, Y. Zhang, G. Sun [et al.] // Frontiers in Bioengineering and Biotechnology. – 2021. – Vol. 8. – P. 621601.
78. Enhanced osteoblast response to porosity and resolution of additively manufactured Ti-6Al-4V constructs with trabeculae-inspired porosity / A. Cheng, A. Humayun, B. D.

- Boyan [et al.] // 3D printing and Additive Manufacturing. – 2016. – Vol. 3[1]. – P. 10-21.
79. Esthetic Evaluation of Maxillary Single-Tooth Zirconia Implants in the Esthetic Zone / K. Kniha, H. Kniha, I. Grunert [et al.] // International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry. – 2019. – Vol. 39[5]. – P. 195-201.
80. Evaluation of maxillary trabecular microstructure as an indicator of implant stability by using 2 cone beam computed tomography systems and micro-computed tomography / K. Kulah, A. Gulsahi, K. Kamburoğlu [et al.] // Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. – 2019. – Vol. 127[03]. – P. 247-256.
81. Evaluation of oral microbial corrosion on the surface degradation of dental implant materials / D. A. Siddiqui, L. Guida, S. Sridhar [et al.] // Journal of Periodontology. – 2019. – Vol. 90[1]. – P. 72-81.
82. Fracture and fatigue of titanium narrow dental implants: New trends in order to improve the mechanical response / E. Velasco-Ortega, A. Flichy-Fernández, M. Punset [et al.] // Materials. – 2019. – Vol. 12[22]. – P. 3728.
83. Functionally graded titanium implants: Characteristic enhancement induced by combined severe plastic deformation / S. Attarilar, M. T. Salehi, K. J. Al-Fadhalah [et al.] // PLoS One. – 2019. – Vol. 14[8]. – P. 0221491.
84. Functionality-packed additively manufactured porous titanium implants / I. A. J. Van Hengel, F. S. A. Gelderman, S. Athanasiadis [et al.] // Materials Today Bio. – 2020. – Vol. 7. – P. 100060.
85. Gingival Response to Dental Implant: Comparison Study on the Effects of New Nanopored Laser-Treated vs. Traditional Healing Abutments / B. Ghinassi, A. Di. Baldassarre, G. D'Addazio [et al.] // Int J Mol Sci. – 2020. – Vol. 21[17]. – P. 6056.
86. Glied A. Implant material sciences / A. Glied, J. Mundiya // Dental Clinics. – 2021. – Vol. 65[1]. – P. 81-88.
87. Greater Osseointegration Potential with Nanostructured Surfaces on TiZr: Accelerated vs. Real-Time Ageing / A. Stavropoulos, R. Sandgren, B. Bellon [et al.] // Materials. – 2021. – Vol. 14[7]. – P. 1678.

- 88.Greenstein G. Implant Insertion Torque: Its Role in Achieving Primary Stability of Restorable Dental Implants / G. Greenstein, J. Cavallaro // Compendium of continuing education in dentistry (Jamesburg, N.J. 1995). – 2017. – Vol. 38[2]. – P. 88–96.
- 89.Hanawa T. Zirconia versus titanium in dentistry: A review. / T. Hanawa // Dent Mater J. – 2020. – Vol. 39[1]. – P. 24-36
- 90.Hafezeqoran A. Effect of zirconia dental implant surfaces on bone integration: a systematic review and meta-analysis / A. Hafezeqoran, R. Koodaryan // BioMed research international. – 2017. – Vol. 2017. – P. 9246721.
- 91.He T. et al. A comparison of micro-CT and histomorphometry for evaluation of osseointegration of PEO-coated titanium implants in a rat model / He, T., Cao, C., Xu, Z., Li, G. et al. //Scientific Reports. – 2017. – Vol. 7[1]. – P. 16270.
- 92.HGF-1 proliferation on titanium dental implants treated with laser melting technology / O. Arifagaoglu, S. Oncul, A. Ercan [et al.] // Nigerian Journal of Clinical Practice. – 2019. – Vol. 22[2]. – P. 251-257.
- 93.Immunohistochemical Results of Soft Tissues Around a New Implant Healing-Abutment Surface: A Human Study / B. Ghinassi, G. D'Addazio, A. Di. Baldassarre [et al.] // Journal of Clinical Medicine. – 2020. – Vol. 9[4]. – P. 1009.
- 94.Impact of a Hydrophilic Dental Implant Surface on Osseointegration: Biomechanical Results in Rabbit / Y. Jinno, M. Stocchero, S. Galli [et al.] // J. Oral Implantol. – 2021. – Vol. 47[2]. – P. 163-168.
- 95.Improvement of osseointegration efficacy of titanium implant through plasma surface treatment / Ch. Pk. Wadhwani, T. Albrektsson, T. R. Schoenbaum [et al.] // Int J Oral Maxillofac Implants. – 2024. – Vol. 0[0]. – P. 1-15.
- 96.Implant soft-tissue attachment using 3D oral mucosal models—A pilot study / E. Barker, L. AlQobaly, Z. Shaikh [et al.] // Dentistry Journal. – 2020. – Vol. 8[3]. – P. 72.
- 97.In Vivo Effect of Titanium Implants with Porous Zinc-Containing Coatings Prepared by Plasma Electrolytic Oxidation Method on Osseointegration in Rabbits / J. He, W. Feng, B. H. Zhao [et al.] // International Journal of Oral & Maxillofacial Implants. – 2018. – Vol. 33[2]. – P. 298–310.

98. Influence of low insertion torque values on survival rate of immediately loaded dental implants: A systematic review and meta-analysis / I. Darriba, A. Seidel, F. Moreno [et al.] // J. Clin Periodontol. – 2023. – Vol. 50[2]. – P.158-169.
99. Is zirconia a viable alternative to titanium for oral implant? A critical review / K. Sivaraman, A. Chopra, A. I. Narayan [et al.] // Journal of Prosthodontic Research. – 2018. – Vol. 62[2]. – P. 121-133.
100. Kandaswamy E. Titanium corrosion products from dental implants and their effect on cells and cytokine release: A review. / E. Kandaswamy, M. Harsha, V.M. Joshi. // Journal of Trace Elements in Medicine and Biology. – 2024. – Vol. 84. – P. 127464.
101. Kim S. P. Functional elements coatings on the plasma electrolytic oxidation-treated Ti–6Al–4V alloy by electrochemical precipitation method / S. P. Kim, H. C. Choe // Journal of Nanoscience and Nanotechnology. – 2019. – Vol. 19[7]. – P. 4344-4349.
102. Kubasiewicz-Ross P. Osseointegration of zirconia implants with 3 varying surface textures and a titanium implant: A histological and micro-CT study / P. Kubasiewicz-Ross, J. Hadzik, M. Dominiak // Advances in Clinical and Experimental Medicine. – 2018. – Vol. 27[9]. – P. 1173-1179.
103. Laser and electron-beam powder bed additive manufacturing of metallic implants: A review on processes, materials and designs / S. L. Sing, J. An, W. Y. Yeong [et al.] // Journal of Orthopaedic Research. – 2016. – Vol. 34[3]. – P. 369-385.
104. Laser-sintered constructs with bio-inspired porosity and surface micro/nano-roughness enhance mesenchymal stem cell differentiation and matrix mineralization in vitro / A. Cheng, D. J. Cohen, B. D. Boyan [et al.] // Calcified tissue international. – 2016. – Vol. 99[6]. – P. 625-637.
105. Liu Y. Challenges of Using Resonance Frequency Analysis to Identify Stability of a Dental Implant Placed in the Mandible / Y. Liu, J. A. Sorensen, I. Y. Shen // The International journal of oral & maxillofacial implants. – 2021. – Vol. 36[2]. – P. 7-21.
106. Long-term progressive degradation of the biological capability of titanium / H. Minamikawa, W. Att, T. Ikeda [et al.] // Materials. – 2016. – Vol. 9[2]. – P. 102.

107. Metal Ions Supported Porous Coatings by Using AC Plasma Electrolytic Oxidation Processing / K. Rokosz, T. Hryniewicz, S. Raaen [et al.] // *Materials*. – 2020. – Vol. 13[17]. – P. 3838.
108. Meredith N. Quantitative determination of the stability of the implant tissue interface using resonance frequency analysis / N. Meredith, D. Alleyne, P. Cawley // *Clinical oral implants research*. – 1996. – Vol. 7[3]. – P. 261-267.
109. Micro-ct for Biological and Biomedical Studies: A Comparison of Imaging Techniques / K. Keklikoglou, C. Arvanitidis, G. Chatzigeorgiou [et al.] // *J. Imaging*. – 2021. – Vol. 7. – P. 172.
110. Microstructural Evaluation of Dental Implant Success Using Micro-CT: A Comprehensive Review / K. Setiawan, R. S. Primarti, S. Sitamv [et al.] // *Applied Sciences*. – 2024. – Vol. 14[23]. – P. 11016.
111. Misch C. E. An implant is not a tooth: a comparison of periodontal indices / C. E. Misch // *Dental Implant Prosthetics-E-Book*. – 2014. – Vol. 46. – P. 18-3.
112. Multi-scale surface treatments of titanium implants for rapid osseointegration: a review / Q. Wang, P. Zhou, S. Liu [et al.] // *Nanomaterials*. – 2020. – Vol. 10[6]. – P. 1244.
113. Nano-scale modification of titanium implant surfaces to enhance osseointegration / J. C. M. Souza, M. B. Sordi, M. Kanazawa [et al.] // *Acta biomaterialia*. – 2019. – Vol. 94. – P. 112-131.
114. New bone formation and trabecular bone microarchitecture of highly porous tantalum compared to titanium implant threads: A pilot canine study / J. W. Lee, H. B. Wen, P. Gubbi [et al.] // *Clinical Oral Implants Research*. – 2018. – Vol. 29[2]. – P. 164-174.
115. New insights on collagen structural organization and spatial distribution around dental implants: a comparison between machined and laser-treated surfaces / A. Belloni, G. Argentieri, G. Orilisi [et al.] // *J Transl Med*. – 2024. – Vol. 22[1]. – P. 120
116. Niobium treated by Plasma Electrolytic Oxidation with calcium and phosphorus electrolytes / Bruno Leandro Pereira, Aline Rossetto da Luz, Carlos Maurício Lepienski [et all] // *J Mech Behav Biomed Mater*. – 2018. – Vol. 77. – P. 347-352

117. Nishihara H. Current status of zirconia implants in dentistry: preclinical tests / H. Nishihara, M. H. Adanez, W. Att // Journal of prosthodontic research. – 2019. – Vol. 63[1]. – P. 1-14.
118. Novel hydrophilic nanostructured microtexture on direct metal laser sintered Ti–6Al–4V surfaces enhances osteoblast response in vitro and osseointegration in a rabbit model / S. L. Hyzy, A. Cheng, D. J. Cohen [et al.] // Journal of biomedical materials research Part A. – 2016. – Vol. 104[8]. – P. 2086-2098.
119. Osseointegrated implants in the treatment of the edentulous jaw: experience from a 10-year period / P. I. Brånemark, B. O. Hansson, R. Adell [et al.] // Scand. J. Plast. Reconstr. Surg. – 1977. – Vol. 16. – P. 1-132.
120. Osteogenic parameters surrounding trabecular tantalum metal implants in osteotomies prepared via osseodensification drilling / L. Witek, A. M. Alifarag, N. Tovar [et al.] // Medicina Oral, Patologia oral y cirugía bucal. – 2019. – Vol. 24[6]. – P. 764-769.
121. Osteogenic response of human MSCs and osteoblasts to hydrophilic and hydrophobic nanostructured titanium implant surfaces / E. M. Lotz, R. Olivares Navarrete, S. Berner [et al.] // Journal of Biomedical Materials Research, Part A. – 2016. – Vol. 104[12]. – P. 3137-3148.
122. Park M. G. Corrosion behaviors of Zn, Si, and Mn-doped hydroxyapatite coatings formed on the Ti–6Al–4V alloy by plasma electrolytic oxidation / M. G. Park, H. C. Choe // Journal of Nanoscience and Nanotechnology. – 2020. – Vol. 20[9]. – P. 5618-5624.
123. Park M. G. Functional Elements Coatings on Ti–6Al–4V Alloy by Plasma Electrolytic Oxidation for Biomaterials / M. G. Park, H. C. Choe // Journal of Nanoscience and Nanotechnology. – 2019. – Vol. 19[2]. – P. 1114-1117.
124. Park S. Y. Bone-Like Apatite Formation on the Plasma Electrolytic Oxidation-Treated Ti-6Al-4V Alloy in Solution Containing Si and Mg Ions / S. Y. Park, H. C. Choe // Journal of Nanoscience and Nanotechnology. – 2018. – Vol. 18[2]. – P. 1439-1441.

125. Particle release from implantoplasty of dental implants and impact on cells / F. N. Barrak, S. Li, A. M. Muntane [et al.] // International journal of implant dentistry. – 2020. – Vol. 6. – P. 1-9.
126. Performance of laser sintered Ti–6Al–4V implants with bone-inspired porosity and micro/nanoscale surface roughness in the rabbit femur / D. J. Cohen, A. Cheng, K. Sahingur [et al.] // Biomedical Materials. – 2017. – Vol. 12[2]. – P. 025021.
127. Peron C. Immediate loading of tantalum-based implants in fresh extraction sockets in patient with Sjogren syndrome: a case report and literature review / C. Peron, F. Javed, G. E. Romanos // Implant Dentistry. – 2017. – Vol. 26[4]. – P. 634-638.
128. Pettersson M. Metallic Nanoparticles as a Risk Factor for Peri-implant Diseases. / M. Pettersson, G.E. Romanos // Saving Dental Implants. – 2024. – Jul 19. – P.51-70.
129. Physical Vapor Deposition coatings on titanium dental implants: a review" by G.M. Silva et al (2019)
130. Pilot Study with Randomised Controlled Design Comparing TiZr Alloy Dental Implants to Ti Implants / K. Hultin, A. Eriksson, C. Backe, [et al.] // Journal of oral & maxillofacial research. – 2020. – Vol. 11[4]. – P. 3.
131. Poilliot A. The quantification of 3D-trabecular architecture of the fourth cervical vertebra using CT osteoabsorptiometry and micro-CT // A. Poilliot, M. H. P. Gay-Dujak, M. Müller-Gerbl // J. Orthop. Surg. Res. – 2023. – Vol. 18. – P. 297.
132. Preparation and bioactive response of super-hydrophilic surface on selective laser melting titanium. / Zhang X, Wan Y, Liu Z et al. // Procedia CIRP. – 2020. - Jan 1;89. - P: 222-227.
133. Prospective controlled clinical study investigating long term clinical parameters, patient satisfaction, and microbial contamination of zirconia implants / J. Lorenz, N. Giulini, W. Hölscher [et al.] // Clinical implant dentistry and related research. – 2019. – Vol. 21[2]. – P. 263-271.
134. Putri A. Micro Computed Tomography and Immunohistochemistry Analysis of Dental Implant Osseointegration in Animal Experimental Model: A Scoping Review / A. Putri 1, F. Pramanik, A. Azhari // Eur J Dent. – 2023. – Vol. 17[3]. – P. 623-628.

135. Race to invade: Understanding soft tissue integration at the transmucosal region of titanium dental implants / T. Guo, K. Gulati, H. Arora [et al.] // *Dental Materials*. – 2021. – Vol. 37[5]. – P. 816-831.
136. Radiographic Evaluation in Implant Patients: A Review / S. S. Salian, C. P. Subhadarsanee, R. T. Patil [et al.] // *Cureus*. – 2024. – Vol. 16. – P. 54783
137. Residual Debris within Internal Features of As-received New Dental Implants / C. P. Wadhvani, T. Albrektsson, T. R. Schoenbaum [et al.] // *Int J Oral Maxillofac Implants*. – 2024. – Vol. 0(0) – P. 1-15.
138. Resonance frequency analysis of dental implants placed at the posterior maxilla varying the surface treatment only: A randomized clinical trial / M. M. Novellino, N. Sesma, P. R. Zanardi [et al.] // *Clin Implant Dent Relat Res*. – 2017. – Vol. 19[5]. – P. 770-775.
139. Review of metallic biomaterials in dental applications / S. T. Kumar, S. P. Devi, C. Krithika [et al.] // *Journal of Pharmacy & Bioallied Sciences*. – 2020. – Vol. 12 [1]. – P. 14-19.
140. Retrospective analysis of porous tantalum trabecular metal-enhanced titanium dental implants / A. R. Edelmann, D. Patel, R. K. Allen [et al.] // *The Journal of Prosthetic Dentistry*. – 2019. – Vol. 121[3]. – P. 404-410.
141. Rodríguez-Contreras A. Antimicrobial PHAs coatings for solid and porous tantalum implants / A. Rodríguez-Contreras, J. Guillem-Marti // *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. – 2019. – Vol. 182. – P. 110317.
142. Rokosz K. Phosphate porous coatings enriched with selected elements via PEO treatment on titanium and its alloys: A review / K. Rokosz, T. Hryniewicz, Ł. Dudek // *Materials*. – 2020. – Vol. 13[11]. – P. 2468.
143. Sadati Tilebon S.M., Intelligent modeling and optimization of titanium surface etching for dental implant application. // S. M. Sadati Tilebon, S. A. Emamian, H. Ramezanpour [et al.] // *Sci Rep*. – 2022. – Vol. 12[1]. – P. 7184.
144. Safety of use of tantalum in total hip arthroplasty / A. Brüggemann, H. Mallmin, M. Bengtsson [et al.] // *JBJS*. – 2020. – Vol. 102[5]. – P. 368-374.

145. Schulte W. Periotest to monitor osseointegration and to check the occlusion in oral implantology / W. Schulte, D. Lukas // *The Journal of Oral Implantology*. – 1993. – Vol. 19[1]. – P. 23-32.
146. Schünemann F. H. Zirconia surface modifications for implant dentistry / F. H. Schünemann, M. E. Galárraga-Vinueza // *Materials Science and Engineering*. – 2019. – Vol. 98. – P. 1294-1305.
147. Schupbach P. Al₂O₃ Particles on Titanium Dental Implant Systems following Sandblasting and Acid-Etching Process / P. Schupbach, R. Glauser, S. Bauer // *International journal of biomaterials*. – 2019. – Vol. 2019. – P. 6318429.
148. Silva R. Effect of macro-design in the primary stability of short and extra-short implants using resonance frequency analysis. An ex vivo study / R. Silva, P. Villalón, F. Cáceres // *Journal of Oral Biology and Craniofacial Research*. – 2020. – Vol. 10[4]. – P. 603-607.
149. Small-diameter titanium Grade 4 and titanium-zirconium implants in edentulous mandibles: five-year results from a double-blind, randomized controlled trial / F. Müller, B. Al-Nawas, S. Storelli [et al.] // *BMC Oral Health*. – 2015. – Vol. 15[1]. – P. 123.
150. Small diameter titanium Grade IV and titanium–zirconium implants in edentulous mandibles: three year results from a double blind, randomized controlled trial / M. Quirynen, B. Al Nawas, H. J. A. Meijer [et al.] // *Clinical oral implants research*. – 2015. – Vol. 26[7]. – P. 831-840.
151. Spitznagel F. A. Clinical outcomes of all-ceramic single crowns and fixed dental prostheses supported by ceramic implants: A systematic review and meta-analyses. / F. A. Spitznagel, M. Balmer, D. B. Wiedemeier [et al.] // *Clinical oral implants research*. – 2022. – Vol. 33[1]. – P. 1–20.
152. Spitznagel F. A. Failure load and fatigue behavior of monolithic translucent zirconia, picn and rapid-layer posterior single crowns on zirconia implants / F. A. Spitznagel, S. Röhrig, R. Langner [et al.] // *Materials*. – 2021. – Vol. 14[8]. – P. 1990.

153. Steiner L. Comparison of different micro CT-based morphology assessment tools using human trabecular bone / L. Steiner, A. Synek, D. H. Pahr // *Bone Rep.* – 2020. – Vol. 12. – P. 100261.
154. Structural characteristics of the bone surrounding dental implants placed into the tail-suspended mice / Y. Otsu, S. Matsunaga, T. Furukawa [et al.] // *Int. J. Implant Dent.* – 2021. – Vol. 7[1]. – P. 89.
155. Surface Modification and Functionalities for Titanium Dental Implants. / X. D. Sun, T. T. Liu, Q. Q. Wang [et al.] // *ACS Biomater Sci Eng.* – 2023. – Vol. 9[8]. – P. 4442-4461.
156. Surface modification of titanium implants with Mg-containing coatings to promote osseointegration / S. Wang, X. Zhao, Y. Hsu [et al.] // *Acta Biomater.* – 2023. – Vol. 169. – P. 19-44.
157. Surface modifications of titanium implant materials: A review" by A. K. Mittal et al (2015)
158. Surface modifications of titanium aluminium vanadium improve biocompatibility and osteogenic differentiation potential / B. Lohberger, N. Eck, D. Glaenger [et al.] // *Materials.* – 2021. – Vol. 14[6]. – P. 1574.
159. Surface modification of valve metals using plasma electrolytic oxidation for antibacterial applications: A review / M. Rizwan, R. Alias, U. Z. Zaidi [et al.] // *Journal of Biomedical Materials Research, Part A.* – 2018. – Vol. 106[2]. – P. 590-605.
160. Surrounding tissue response to surface-treated zirconia implants / Y. Iinuma, M. Hirota, T. Hayakawa [et al.] // *Materials.* – 2019. – Vol. 13[1]. – P. 30.
161. Systematic optimization of corrosion, bioactivity, and biocompatibility behaviors of calcium-phosphate plasma electrolytic oxidation (PEO) coatings on titanium substrates / M. Molaei, A. Fattah-alhosseini, Nouri M [et al.] // *Ceramics International.* – 2022. – Vol. 48[5]. – P. 6322-6337.
162. Taking hydroxyapatite-coated titanium implants two steps forward: surface modification using graphene mesolayers and a hydroxyapatite-reinforced polymeric scaffold / A. M. Fathi, M. K. Ahmed, M. Afifi [et al.] // *ACS biomaterials science & engineering.* – 2020. – Vol. 7[1]. – P. 360-372.

163. Tantalum implants for posterior lumbar interbody fusion: A safe method at medium-term follow-up? / J. Lebharr, P. Kriegel, P. Chatellier [et al.] // *Orthopaedics & Traumatology: Surgery & Research*. – 2020. – Vol. 106[2]. – P. 269-274.
164. Tantalum-incorporated hydroxyapatite coating on titanium implants: its mechanical and in vitro osteogenic properties / R. J. Lu, X. Wang, H. X. He [et al.] // *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*. – 2019. – Vol. 30[10]. – P. 111.
165. Tao B. Zn-incorporation with graphene oxide on Ti substrates surface to improve osteogenic activity and inhibit bacterial adhesion. / B. Tao, M. Chen, C. Lin // *J Biomed Mater Res A*. – 2019. – Vol. 107[10]. – P. 2310-2326.
166. The evaluation of the reliability of Periotest for implant stability measurements: an in vitro study / H. Bilhan, A. Cilingir, C. Bural [et al.] // *Journal of Oral Implantology*. – 2015. – Vol. 41[4]. – P. 90-95.
167. The impact of dental implant surface modifications on osseointegration and biofilm formation / S. Kligman, Z. Ren, C. H. Chung [et al.] // *Journal of clinical medicine*. – 2021. – Vol. 10[8]. – P. 1641.
168. The physicochemical/biological properties of porous tantalum and the potential surface modification techniques to improve its clinical application in dental implantology / Y. Liu, C. Bao, D. Wismeijer [et al.] // *Materials Science and Engineering*. – 2015. – Vol. 49. – P. 323-329.
169. Three year analysis of zirconia implants used for single tooth replacement and three unit fixed dental prostheses: A prospective multicenter study / M. Balmer, B. C. Spies, K. Vach [et al.] // *Clinical oral implants research*. – 2018. – Vol. 29[3]. – P. 290-299.
170. Titanium surface characteristics, including topography and wettability, alter macrophage activation / K. M. Hotchkiss, G. B. Reddy, S. L. Hyzy [et al.] // *Acta biomaterialia*. – 2016. – Vol. 31. – P. 425-434.
171. Titanium dental implant surfaces obtained by anodic spark deposition – From the past to the future / R. K. Milena, M. R. Kaluđerović, J. P. Schreckenbach [et al.] // *Materials Science and Engineering*. – 2016. – Vol. 69. – P. 1429-1441.

172. Wetting properties of blood lipid fractions on different titanium surfaces / R. B. Koca, O. Güven, M. S. Çelik [et al.] // International journal of implant dentistry. – 2020. – Vol. 6[1]. – P. 16.
173. Wound Healing in Dental Implant Surgery in Patients with or without Antibiotic Prophylaxis / S. V. Shinde, S. Chansoria, M. Limaye [et al.] // J. Contemp. Dent Pract. – 2018. – Vol. 19[9]. – P. 1111-1116.
174. Wilson N. H. F. Performance of zirconia implants / N. H. F. Wilson, I. R. Blum // Evidence-Based Dentistry. – 2019. – Vol. 20[3]. – P. 92-93.
175. Yoshinari M. Future prospects of zirconia for oral implants – A review / M. Yoshinari // Dental Materials Journal. – 2020. – Vol. 39[1]. – P. 37-45.
176. Zhou X. Coating of sandblasted and acid-etched dental implants with tantalum using vacuum plasma spraying / X. Zhou, X. Hu, Y. Lin // Implant Dentistry. – 2018. – Vol. 27[2]. – P. 202-208.
177. Zirconia compared to titanium dental implants in preclinical studies – A systematic review and meta analysis / S. Roehling, K. A. Schlegel, H. Woelfler [et al.] // Clinical oral implants research. – 2019. – Vol. 30[5]. – P. 365-395.
178. Zirconia Dental Implants: Investigation of Clinical Parameters, Patient Satisfaction, and Microbial Contamination / J. Holländer, J. Lorenz, S. Stübinger [et al.] // International Journal of Oral & Maxillofacial Implants. – 2016. – Vol. 31[4]. – P. 855-864.