

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«САМАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

ЩЕРБОВСКИХ АЛЕКСЕЙ ЕВГЕНЬЕВИЧ

**ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ МОДИФИЦИРОВАННЫХ
ДЕНТАЛЬНЫХ ИМПЛАНТАТОВ НА ОСНОВЕ НЕТКАНОГО
ТИТАНОВОГО МАТЕРИАЛА СО СКВОЗНОЙ ПОРИСТОСТЬЮ
(КЛИНИКО-ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)**

14.01.14 – Стоматология

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
профессор Байриков И.М.

Самара — 2017

| | |
|--|-----|
| ВВЕДЕНИЕ | 4 |
| ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ | 13 |
| 1.1. Современное состояния проблемы остеоинтеграции в дентальной имплантологии..... | 13 |
| 1.2. Пути оптимизации процессов остеоинтеграции через структурное модифицирование дентальных имплантатов | 22 |
| ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ | 33 |
| 2.1. Материалы и методы доклинических исследований in vivo | 33 |
| 2.2. Материалы и методы клинических исследований..... | 44 |
| 2.2.1 Характеристика обследованных пациентов | 44 |
| 2.2.2 Методы клинических исследований | 49 |
| 2.2.3 Рентгенологические методы исследования..... | 50 |
| 2.2.4 Методы оценки стабильности дентальных имплантатов | 56 |
| 2.2.5 Методы статистической обработки..... | 58 |
| ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ | 61 |
| 3.1 Влияние аутологичного модифицирования дентальных имплантатов на основе нетканого титанового материала со сквозной пористостью и остеоинтеграции на показатели первичной стабильности в эксперименте...61 | |
| 3.2 Влияние аутологичного модифицирования дентальных имплантатов на основе нетканого титанового материала со сквозной пористостью на напряжённно-деформированное состояние в системе кость-имплантат.....67 | |
| 3.3 Результаты экспериментальных исследований | 73 |
| ГЛАВА 4. НОВЫЙ СПОСОБ ДЕНТАЛЬНОЙ ИМПЛАНТАЦИИ | 92 |
| 4.1. Аппаратно-технологическое обеспечение нового метода дентальной имплантации | 92 |
| 4.2. Новый метод дентальной имплантации..... | 97 |
| ГЛАВА 5. Результаты клинических исследований | 107 |
| ЗАКЛЮЧЕНИЕ | 124 |
| СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ..... | 140 |

Список принятых сокращений и условных обозначений:

- АК – аутологичная костная ткань;
- ВОЗ – Всемирная Организация Здравоохранения;
- ГА – гидроксиапатит;
- ДИ – диапазон колебаний истинных значений в популяции;
- КТ – компьютерная томограмма;
- МКЭ – метод конечных элементов;
- НДС – напряженно-деформированное состояние;
- НТМСП – нетканый титановый материал со сквозной пористостью;
- НТМСП+АК – нетканый титановый материал, модифицированный аутологичной костной тканью;
- ОПТГ – ортопантомограмма;
- ОШ – отношение шансов;
- ПП – показатель перитестометрии;
- ПЯЛ – палочкоядерные лейкоциты;
- САР – снижение абсолютного риска;
- СОР – снижение относительного риска;
- ЧБНЛ – число больных, которых необходимо лечить определенным методом;
- ЧИК – частота исходов в контрольной группе;
- ЧИЛ – частота исходов в группе лечения.

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Реабилитация больных с полным или частичным отсутствием зубов представляет собой одну из актуальных проблем в современной стоматологии [Воронин В.Ф. и др., 2013; Головина Е.С. и др., 2014]. Прогрессирование атрофических процессов костной ткани челюстей после удаления зубов приводит к развитию неблагоприятных клинических условий в полости рта, при которых традиционно используемые клинико-лабораторные этапы изготовления полных съемных пластиночных протезов оказываются малоэффективными [Онопа Е.Н. и др., 2012; Саввиди К.Г. и др., 2014; Садыков М.И. и др., 2015], а сами протезы вызывают патологические изменения слизистой оболочки протезного ложа [Садыков М.И. и др., 2015]. Частичная вторичная адентия по данным ВОЗ встречается в 40-75 % случаев. К настоящему времени в стоматологии накоплен значительный клинический опыт ортопедического лечения больных с дефектами зубных рядов с использованием дентальных имплантатов [Аванесян Р.А. и др., 2013; Кулаков А.А. и др., 2015; Никольский В.Ю. и др., 2011, 2012, 2013; Павленко А.В. и др., 2011, 2012].

Использование имплантатов в ортопедической реабилитации стоматологических больных на современном этапе развития стоматологии стало приоритетным методом лечения при частичном или полном отсутствии зубов [Архипов А.В., 2012; Кулаков А.А. и др., 2012; Никольский В.Ю. и др., 2013; Щерчков С.В. и др., 2012]. В сравнении с традиционными съемными ортопедическими конструкциями протезы с опорой на дентальные имплантаты имеют большую функциональность, значительно улучшая качество жизни пациента и обеспечивая ему больший комфорт. [Гарданова Ж.Р. и др., 2015; Головина Е.С. и др., 2011].

Применение дентальных имплантатов с керамическими биологически активными покрытиями заняло достойное место в современной имплантологии

[Леонова Л.А. и др., 2010; Новочадов В.В. и др., 2013; Перикова М.Г. и др., 2013; Шаркеев Ю.П. и др., 2014].

Одной из наиболее актуальных проблем в стоматологии является проблема остеоинтеграции дентальных имплантатов [Аванесян Р.А. и др., 2013; Акопян Г.В. и др., 2011]. В последнее время был достигнут большой прогресс в понимании процессов остеоинтеграции, что привело к созданию новых материалов для дентальной имплантации [Винников Л.И. и др., 2014, 2015; Григорьян А.С. и др., 2013; Жибарев А.М. и др., 2014; Иванов С.Ю. и др., 2013; Киселёв М.Г. и др., 2014; Лепилин А.В. и др., 2011; Радкевич А.А. и др., 2013; Рубштейн А.П. и др., 2014; Сирак С.В. и др., 2013; Смбатян Б.С. и др., 2014; Султанов М.Ш. и др., 2015]. Особым фактором, имеющим важное значение в процессах остеоинтеграции, является процесс биологического взаимодействия между имплантатом и окружающими его тканями [Кириллова И.А. и др., 2014; Курицын А.В. и др., 2014; Олесова В.Н. и др., 2014; Пантелеева А.И. и др., 2011; Порошин А.В. и др., 2013, 2014; Тимченко П.Е. и др., 2011; Хелминская Н.М. и др., 2015; Шевцов М.А. и др., 2012; Gittens R.A. et al., 2012, 2013, 2014; Mathieu V. et al., 2014; Wilmowsky C. et al., 2014].

В последние годы оптимизация процессов остеогенеза костной ткани на границе раздела имплантат-кость была достигнута модуляцией остеобластов, индуцированием их адгезии и пролиферации через модифицирование структур поверхности имплантата, в том числе и на наноразмерном уровне [Поройский С.В. и др., 2015]. Для достижения лучших результатов имплантации многие исследователи занимаются развитием технологий, направленных на химико-физическую модификацию поверхности дентальных имплантатов [Ballo A.M. et al., 2011, 2014; Cheng A. et al., 2014; Hong Y.S. et al., 2014].

Биологически модифицированные поверхности на имплантатах получают электрохимическими методами, методами плазменного, магнетронного, лазерного напыления различных структурных соединений [Сирак С.В. и др., 2013, 2015; Шубладзе Г.К., 2014]. При этом высокоэнергетические воздействия, характерные

для данных методов, приводят к частичной деструкции материалов и снижению их эффективности. Для нанесения покрытий используется сложное дорогостоящее оборудование, эксплуатация которого требует высококвалифицированного персонала, специально оборудованных помещений и т.д., что приводит к удорожанию готовой продукции [Леонова Л.А. и др., 2010]. При лечении больных особое внимание уделяется первичной стабильности имплантата. основополагающими факторами для стабильности имплантата является его дизайн, форма, шаг резьбы, текстурированность поверхности. Использование меньшего шага резьбы, более глубокого её профиля, сквозной пористости, более длинных и более крупных имплантатов увеличивает площадь поверхности в контакте с окружающей костной тканью [Bressan E. et al., 2013].

Одним из перспективных материалов для изготовления дентальных имплантатов является нетканый титановый материал со сквозной пористостью (НТМСП), представляющий собой упруго-демпферный пористый материал [Байриков И.М. и др., 2013]. Однако в литературе не описаны методы направленной регенерации костной ткани внутрь этого материала. Одной из перспективных технологий по оптимизации процессов остеоинтеграции является метод включения остеоиндуктора в состав НТМСП имплантата с помощью холодного прессования. Данная технология позволяет сохранить свойства биологического материала в неизменном виде.

Степень разработанности темы исследования

В настоящее время в отечественной и зарубежной литературе активно обсуждается проблема реабилитации больных с частичным или полным отсутствием зубов с применением дентальных имплантатов. За счёт усовершенствования конструктивных элементов имплантатов осуществляется оптимизация процессов их остеоинтеграции. Однако процент недостатков предлагаемых решений, по мнению разработчиков, достаточно высок. По-прежнему большой интерес и значимость представляет совершенствование

конструкции дентальных имплантатов и клинических этапов имплантации. Данные аспекты определили цель и задачи исследования.

Цель исследования

Повышение эффективности лечения больных с частичным или полным отсутствием зубов с использованием модифицированных дентальных имплантатов на основе нетканого титанового материала со сквозной пористостью.

Задачи исследования

1. Экспериментально обосновать применение моделей модифицированных дентальных имплантатов в условиях *in vivo*.

2. Изучить особенности напряжённо-деформированного состояния системы имплантат-кость при использовании аутологичного модифицированного нетканого титанового материала со сквозной пористостью.

3. Сравнить в эксперименте показатели первичной стабильности моделей модифицированных и немодифицированных имплантатов на основе нетканого титанового материала со сквозной пористостью.

4. Разработать и внедрить в клиническую практику методику дентальной имплантации с применением модифицированных дентальных имплантатов на основе нетканого титанового материала со сквозной пористостью.

5. Изучить в сравнительном аспекте при помощи дополнительных методов исследования результаты применения модифицированных и традиционных дентальных имплантатов на основе нетканого титанового материала со сквозной пористостью.

Научная новизна

Разработан способ оценки остеоинтеграции пористых материалов в эксперименте, позволяющий объективно оценить состояние тканей внутрипорового пространства, что повысило точность оценки интеграции исследуемых медицинских материалов (патент РФ на изобретение №2550974).

В эксперименте на животных изучены процессы ремоделирования костной ткани в области имплантата, модифицированного аутологичной костной тканью,

что расширило представление о остеоинтеграции имплантатов со сквозной пористостью (патент РФ на изобретение №2564917).

В условиях эксперимента научно обоснована модель оперативного вмешательства, что повысило объективность и достоверность оценки результатов при анализе процессов остеоинтеграции в эксперименте (патент РФ на изобретение №2550938).

Разработан способ внутривисочной рентгенографии челюстей, который позволяет позиционно проводить динамический анализ состояния костной ткани и процессы её ремоделирования (патент РФ на изобретение №2576873).

Изучены напряжённо-деформированные состояния внутрикостной части дентального имплантата со сквозной пористостью при его аутологичном модифицировании, что расширило представление о процессе остеоинтеграции пористых материалов с аутологичной костной тканью (патент РФ на изобретение №2544804).

Теоретическая и практическая значимость

Результаты доклинических исследований позволили теоретически обосновать применение модифицированных дентальных имплантатов на основе нетканого титанового материала со сквозной пористостью в стоматологии.

Расширены научные представления о значимости аутологичного костного модифицирования в дентальной имплантологии при реабилитации пациентов с частичным или полным отсутствием зубов.

Разработан новый модифицированный дентальный имплантат с использованием технологии аутологичного модифицирования пористых материалов, что позволило повысить эффективность лечения больных с частичным или полным отсутствием зубов и расширило арсенал стоматолога (патент РФ на полезную модель №143685).

Разработана фреза для формирования костного ложа с одновременным забором костной стружки, что оптимизировало сбор аутологичного материала (патент РФ на полезную модель №139356).

Разработаны пресс-формы для аутологичного модифицирования нетканого титанового материала, расширяющие практические возможности для использования аутологичных тканей в дентальной имплантологии и экспериментальных исследованиях (патенты РФ на полезную модель №157572 и №155499).

Разработано новое устройство для внутриротовой прицельной рентгенографии, расширяющее диагностические возможности лучевой диагностики в стоматологии (патент РФ на полезную модель №155190).

Методология и методы исследования

Для реализации поставленных в исследовании задач нами было прооперировано 74 пациента с частичным или полным отсутствием зубов на верхней и нижней челюсти. В ходе исследования нами было установлено 233 внутрикостных дентальных имплантата. В основной группе исследования мы проводили операции дентальной имплантации с аутологичным модифицированием нетканого титанового материала с установкой 115 внутрикостных дентальных имплантатов. В контрольной группе исследования провели операции дентальной имплантации с установкой 118 внутрикостных имплантатов на основе нетканого титанового материала со сквозной пористостью стандартной конструкции без аутологичного модифицирования материала.

Доклинические исследования производили на 144 лабораторных крысах линии Wistar. Из них 48 составили основную группу исследования. Группу сравнения составили 48 животных, которым имплантировали нетканый титановый материал со сквозной пористостью. Контрольную группу животных, на которых исследовали титан марки BT1-00, составило 48 животных.

В ходе выполнения диссертационной работы были использованы общеклинические и дополнительные методы исследования: рентгенологический, периотестометрия, методы конечно-элементного анализа.

Математическая обработка полученных результатов исследований проведена на персональном компьютере Intel® Core (TM) i7 CPU в среде Windows

10 с использованием программы Microsoft Office Excel 2016, статистического пакета SPSS Statistics 21.0 (лицензия № 20130626-3). Проведен анализ 229 литературных источников по вопросам модифицирования дентальных имплантатов и влияния различных факторов на процессы их остеоинтеграции.

Положения выносимые на защиту

1. Данные экспериментальных исследований по изучению интеграции и первичной стабильности аутологичных модифицированных дентальных имплантатов на основе нетканого титанового материала со сквозной пористостью.
2. Результаты анализа напряжённо-деформированного состояния системы имплантат-кость при аутологичном модифицировании нетканого титанового материала со сквозной пористостью.
3. Новый способ дентальной имплантации с использованием модифицированных дентальных имплантатов на основе нетканого титанового материала со сквозной пористостью.
4. Результаты лечения больных с частичным или полным отсутствием зубов с применением модифицированных дентальных имплантатов.

Степень достоверности

Степень достоверности обоснована проведением рандомизированного исследования с достаточным объемом выборки и наличием контрольной группы. Для оценки эффективности предлагаемого метода лечения были использованы данные дополнительных методов исследования с элементами статистической обработки количественных показателей и доказательной медицины.

Апробация результатов

Материалы диссертационного исследования были доложены на Всероссийской научной конференции молодых учёных-медиков РАМН (Москва, 2012); на конференции молодых учёных «Перспективы развития медицинской науки и практики» (Санкт-Петербург, 2014); на первом международном молодёжном медицинском форуме «Медицина будущего-Арктике» (Архангельск,

2014); на конференции с международным участием «Молодые учёные 21 века – от современных технологий к инновациям» (Самара, 2014); на международной конференции «Биосовместимые материалы и новые технологии в стоматологии» (Казань, 2014); на 89-й Всероссийской научно-практической конференции студентов и молодых учёных (Казань, 2015); на конференции «Актуальные проблемы современной медицины и фармации-2015» (Минск, 2015); на научно-практической конференции молодых учёных и студентов ТГМУ им. Абуали Ибни Сино с международным участием «Внедрение достижений медицинской науки в клинической практике» (Душанбе, 2015); на 73-й открытой научно-практической конференции молодых учёных и студентов ВолГМУ с международным участием, посвящённой 80-летию ВолГМУ «Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины» (Волгоград, 2015); на съезде молодых стоматологов «Россия-Армения» (Ереван, 2015); на научно-практической конференции с международным участием «Молодые учёные 21 века – от идеи к практике» (Самара, 2015).

Внедрение результатов исследования

Материалы диссертации внедрены в учебный процесс кафедр стоматологического института ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России для студентов, интернов и врачей практического здравоохранения. Разработанные устройства и способы внедрены в научно-практическую деятельность отделения челюстно-лицевой хирургии клинической больницы ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России (РФ, г. Самара), отделения челюстно-лицевой хирургии Самарской областной клинической больницы им. Середавина Минздрава России (РФ, г. Самара), ООО «ДЕНС» (РФ., г. Самара), ООО «Альфа Дент» (РФ, г. Сочи), государственного учреждения «Научно-клинический институт стоматологии и челюстно-лицевой хирургии» (Республика Таджикистан, г. Душанбе), ООО «Раддод» и стоматологической клиники «Евродент» (Республика Таджикистан, г. Душанбе).

Личный вклад автора

Автором лично проанализирована литература по теме диссертационного исследования; разработан дизайн и методики экспериментальных исследований на животных; автор лично проводил доклинические исследования с последующим самостоятельным анализом результатов; лично проводил обследование и хирургическое лечение больных контрольной и основной групп; в соавторстве разработаны медицинские устройства и способы и внедрены в практическое здравоохранение и экспериментальную медицину (10 патентов РФ на полезные модели и изобретения). Полученные результаты исследования, выполненные диссертантом, им же анализировались и статистически обрабатывались с учётом аспектов доказательной медицины.

Связь исследования с проблемными планами

Работа выполнена по плану научно-исследовательских работ ФГБОУ ВО Самарского государственного медицинского университета. Номер государственной регистрации – 01201067394 от 16.12.2010 г.

Публикации

По теме диссертационного исследования опубликовано 19 работ, из них 10 публикаций в журналах из перечня ВАК при Минобрнауки России, в том числе 4 в моноавторстве. Получено 5 патентов на полезную модель РФ и 5 патентов на изобретение РФ.

Объём и структура диссертации

Диссертация представлена на 169 страницах, состоит из введения, пяти глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Работа содержит 18 таблиц, 85 рисунков. Список литературы включает 231 источников, в том числе 63 отечественных и 168 иностранных авторов.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Современное состояние проблемы остеointеграции в дентальной имплантологии

С 1960-х годов большое количество исследований было посвящено инсталляции различных модификаций титановых имплантатов в костную ткань [Branemark P.I. et al., 2013]. Термин «остеоинтеграция» был разработан для того, чтобы описать биологическое взаимодействие имплантата в костном дефекте. В более широком смысле остеоинтеграция характеризуется как прямая структурная и функциональная связь между поверхностью имплантата, несущего функциональную нагрузку, и костной тканью. Остеоинтеграция подразумевает под собой структурную связь между аллопластическим материалом и костью [Berketa J.W. et al., 2014; Friedmann A. et al., 2014; Krieger E. et al., 2015; Maillet J.M. et al., 2012;].

Общим принципом для современных имплантационных внутрикостных конструкций, используемых в ортопедии, черепно-челюстно-лицевой хирургии и в стоматологии, является достижение оптимального биомеханического состояния, которое достигается соблюдением хирургического протокола инсталляции, обеспечением регенерации и ремоделирования костной ткани вокруг внутрикостного имплантата [Coehlo P.G. et al., 2010; Shigehara S. et al., 2014; Suzuki M. et al., 2010; Vervaeke S., 2013]. Остеоинтеграция в большинстве случаев была оптимизирована путём совершенствования множества отдельных конструктивных параметров имплантатов. Недавние клинические и лабораторные исследования показывают, что современная дентальная имплантология ещё далека от разработки систем имплантатов, обладающих бессрочной устойчивостью [Davaranah M. et al., 2015]. Максимально длительно сохраняющаяся стабильность внутрикостного имплантата является идеалом, так как это позволяет клиницистам манипулировать полным спектром вариантов лечения, обеспечивая адекватную реабилитацию в кратчайшие сроки [Derks J. et al., 2016; Jimbo N. et al., 2014;]. Совершенные устройства, которые обеспечивают

оптимизацию остеointеграции, но при этом обладают другими оптимизирующими характеристиками (например, объединение двух различных систем имплантатов, имеющих как отличную макрогеометрию, так и поверхность), такие примеры достаточно редко сообщаются в литературе [Alan R. et al., 2015; Coelho P.G. et al., 2010; Giro G. et al., 2011; Kumar V.V. et al., 2014]. Остеointеграция зависит от многочисленных факторов, таких, как хирургические протоколы и режимы препарирования костной ткани, макрогеометрия имплантата, конструктивные особенности на микро- и наноуровнях, состояния качества костной ткани пациента [Jimbo N. et al., 2014; Katsuta Y. et al., 2015; Le B. et al., 2015; Linkevicius T. et al., 2015; Penarrocha-Diago M.A. et al., 2013; Vouros I.D. et al., 2012;]. Отдельно некоторые из перечисленных параметров были изучены в многочисленных исследованиях на животных [Chowdhary R. et al., 2013; Giro G. et al., 2011; Halldin A. et al., 2011; Jimbo N. et al., 2014], но комбинированные эффекты различных параметров сложных многокомпонентных систем не были широко исследованы [Giro G. et al., 2011]. При этом негативное влияние данных факторов часто приводит к развитию осложнений в виде периимплантита [Albrektsson T. et al., 2012; Ata-Ali J. et al., 2015; Froum S.J. et al., 2012; Greenstein G. et al., 2014; Jepsen S. et al., 2015; Kadkhodazadeh M. et al., 2012; Konstantinidis I.K. et al., 2015; Padial-Molina M. et al., 2014; Sanz M. et al., 2012; Qian J. et al., 2012].

Таким образом, для обеспечения систематизации наиболее конструктивных факторов, потенциально влияющих на остеointеграцию, нами была проанализирована литература и наиболее актуальные данные систематизированы в данной подглаве.

Для успешной остеointеграции необходимо достижение первичной стабильности дентального имплантата. Существенно повлиять на успех дентальной имплантации могут качество и объём костной ткани, геометрия имплантата и хирургический протокол [Javed F. et al., 2010].

Начальная стабильность не может рассматриваться как остеоинтеграция, так как остеоинтеграция является результатом остеокондукции системы имплантата. Начальная (первичная) механическая стабильность определяется механической блокировкой между костью и имплантатом, без осуществления биологического взаимодействия. Она зависит от геометрии имплантата и топографии, а также протоколов остеотомии, которые регулируют напряжение, приложенное к костной ткани в непосредственной близости от имплантата [Gottlow J. et al., 2012]. Напрямую изучена связь межфазового напряжения (на границе кость-имплантат) и силы трения при внутрикостной имплантации, которая клинически выражается крутящим моментом [Halldin A. et al., 2011; Huang H.L. et al., 2011]. Увеличение силы момента имплантата увеличивает первичную стабильность, что позволяет применять немедленную нагрузку [Javed F. et al., 2010]. Теоретической основой этой концепции является то, что кость считается эластичным материалом. Поэтому напряжение и стабильность имплантата будут иметь линейную зависимость. Однако в действительности устойчивость имплантата будет уменьшаться за счёт деформации костной ткани из-за чрезмерного образования микротрещин и некроза сжатия. Оба явления вызывают ремоделирование костной ткани, хотя образование микротрещин рассматривается в качестве важного явления для интракортикального ремоделирования. Избыточное образование микротрещин имеет риск для возникновения макротрещины через соединения отдельных микротрещин [Halldin A. et al., 2011]. Некроз при компрессии возникает, когда костная ткань вокруг имплантата сталкивается с чрезмерной деформацией, в связи с чем циркуляция в капиллярах значительно нарушается. Ишемическое состояние костной ткани обеспечивается посредством сжатия кости, которое впоследствии приводит к некрозу и резорбции [Bashutski J.D. et al., 2009]. Образование микротрещин наблюдается в случае несоответствия между наружным диаметром резьбы имплантата и диаметром финальных хирургических инструментов. Таким образом, варьируя конструкцию резьбы и размер хирургических инструментов,

можно регулировать соотношение трения и блокировки между имплантатом и костью, повышая или понижая крутящий момент, являющийся клинически измеряемым параметром [Jimbo N. et al., 2014; Ling D. et al., 2015]. При этом выраженный крутящий момент оказывает отрицательное воздействие, поскольку чрезмерное напряжение не только приводит к снижению стабильности, но и провоцирует негативные биологические реакции. Крутящий момент зависит от конструкции резьбы имплантата, которая влияет на уровень компрессии костной ткани [Jimbo N. et al., 2014]. Резорбция костной ткани в области стенок костного ложа имеет обоснование в теоретических трудах и экспериментальных исследованиях [Gomes J.V. et al., 2013], где за основу была взята высокая стабильность имплантата. При этом степень начальной стабильности (первичная устойчивость), полученная благодаря несоответствию макрогеометрии имплантата и размера хирургических инструментов, теряется из-за межфазного ремоделирования, что впоследствии компенсируется аппозиционным ростом костной ткани [Jimbo N. et al., 2014].

В одном из исследований [Bonfante E.A. et al., 2013] резьбовые имплантаты были размещены в костных ложах, сформированных хирургическими фрезами размерами, соответствующими внутреннему диаметру резьбы имплантата. Исследователями были изучены оптические микрофотографии, полученные в области имплантатов, инсталлированных лабораторным собакам. Через 2 недели из-за высокой концентрации напряжений вследствие некроза сжатия происходило ремоделирование костной ткани между имплантатом и костным ложем. В 4-х недельный срок были обнаружены признаки ремоделирования из-за компактирования костной ткани, возникшего в результате компрессионного некроза или микротрещин [Bonfante E.A. et al., 2013]. Ряд исследователей подтверждает теоретическую и экспериментальную базу достижения первичной стабильности механической блокировкой имплантата в кости и её уменьшения между 2 и 4 неделями вследствие обширной резорбции [Gomes J.V. et al., 2013]. Впоследствии резорбируемый объем будет заполнен вновь сформированной

плотной костной тканью 1 типа, которая в конечном итоге восстановит контакт с поверхностью имплантата (достигая вторичной стабильности).

Множество поисковых исследований в области дентальной имплантологии показали, что костная ткань в непосредственной близости от имплантата претерпевает многократное ремоделирование до пластинчатой конфигурации, обеспечивая опору имплантату на протяжении всего срока функционирования [Coelho P.G. et al., 2010; Iezzi G. et al., 2012; Mangano C. et al., 2013; Marin C. et al., 2010; Piattelli A. et al., 2014].

На сегодняшний день ни одно исследование в имплантологии, в первую очередь при изучении результатов имплантации в плотных областях костной ткани, не представило достаточно большого размера выборки, чтобы определить сроки изменения гистоморфометрических и механических свойств тканей при остеointegrации.

Индукция микродвижений во время функциональной нагрузки может быть причиной нарушения процессов остеointegrации и, в конечном счете, дезинтеграции имплантата [Chang P.K. et al., 2012; Sakka S. et al., 2011]. Микроэкскурсия выше 50-100 микрометров вызывает образование волокнисто-соединительной ткани и резорбцию костной ткани на границе кость- имплантат, негативно влияя на остеointegrацию и костное ремоделирование. Следовательно, одним из самых важных аспектов в отношении достижения остеointegrации имплантата является клиническая первичная стабильность [Chowdhary R. et al., 2013; Coelho P.G. et al., 2010; Halldin A. et al., 2011; Javed F. et al., 2010; Lofai F. et al., 2015].

Гораздо меньше представлены в литературе процессы остеointegrации вокруг внутрикостных имплантатов в зависимости от двух основных конструктивных параметров имплантатов: макрогеометрии имплантата и размера костного ложа, связанного с параметрами хирургического инструментария [Coelho P.G. et al., 2010]. При этом их значение не может рассматриваться по отдельности [Coelho P.G. et al., 2010; Purushotham S. et al., 2016]. Серия

исследований показала, что количество этапов для формирования окончательного размера костного ложа не имеет никакого влияния на остеоинтеграцию [Jimbo R. et al., 2014]. Тем не менее влияние хирургических инструментов на остеоинтеграцию изучено в литературе недостаточно. Техника препарирования имеет крайне важное значение при моделировании влияния особенностей имплантата на степень первичной и вторичной устойчивости [Giro G. et al., 2011, 2013; Jimbo R. et al., 2014; Yeniyol S. et al., 2013]. Было установлено, что низкая скорость ротации фрезы при остеотомии увеличивает её колебания и ухудшает состояние костного ложа. Другие исследования показывают, что при низкой скорости ротации хирургического инструмента генерируется больше тепла, чем при высокой скорости [Augustin M. et al., 2008]. Эффект перегрева во время формирования костного ложа нарушает образование костной ткани вокруг имплантата из-за теплового остеонекроза. В одном исследовании показано, что перегрев в кости, превышающий 47°C градусов в течение одной минуты, провоцирует развитие необратимых биологических реакций, вызывающих некроз [Albrektsson T. et al., 1981]. Напротив, в другом исследовании продемонстрировали оптимизацию остеоинтеграции имплантатов, помещенных в костное ложе, отпрепарированное на высокой скорости формирования [Yeniyol S. et al., 2013]. Жиро и др. сообщили о менее выраженном некрозе костной ткани при низкой скорости остеотомии [Giro G. et al., 2011].

Таким образом, в то время как существует ряд исследований, показывающих, что более высокие скорости формирования костного ложа могут привести к некрозу из-за биения хирургического инструмента и высоких температур, недавние экспериментальные исследования показали, что более высокая степень остеоинтеграции и более низкая степень остеонекроза происходит, тогда когда используется более медленная скорость ротации (меньше 400 оборотов в минуту). Это служит основанием для дальнейшего исследования в отношении определения флогогенных механизмов костной ткани [Yeniyol S. et al., 2013].

При создании костного ложа одними из первых изменений, верифицированных методами световой и электронной микроскопией, является регистрация клеток крови в тканях, прилегающих к области травмы, из-за кровотечения. Вскоре, после подготовки костного ложа, кровеносные сосуды сужаются, и дальнейшее кровотечение останавливается [Maillet J.M. et al., 2012]. Это происходит в течение нескольких часов после подготовки костного ложа. Внесосудистые кровяные клетки образуют сгусток крови в ранней фазе остеоинтеграции. Формы фибрина служат в качестве каркаса для формирования капилляров, коллагеновых волокон, мезенхимальных стволовых клеток (МСК) и преостеобластов [Tuan R.S. et al., 2011].

Пространства, образованные между резьбой имплантата и стенками костного ложа, называют камерами регенерации, которые заполняются сгустком крови сразу после установки имплантата и не способствуют первичной стабильности. Однако по данным литературы они расцениваются как ключевой фактор средней стабильности [Coelho P.G. et al., 2010].

Подробно в литературе изучена кинетика формирования костной ткани в регенерационных камерах, эффект влияния размера анатомии камеры на формирование костной ткани [Maillet J.M. et al., 2012]. Тип камеры может иметь положительное влияние на остеоинтеграцию, так как кровь при контакте с имплантатом будет способствовать прямому образованию новой костной ткани, пропуская этап биологической реакции многоядерных клеток при элиминации некротически-измененной кости. Кроме того, заполнение костным регенератом происходит вдоль всех поверхностей, ограничивающих камеру регенерации (костного ложа и поверхности имплантата) через контактный остеогенез, а также по всему объему камеры [Coelho P.G. et al., 2010; Maillet J.M. et al., 2012; Suzuki M. et al., 2010]. Несколько исследований показали наличие остеогенных клеток в непосредственной близости к поверхности имплантата без наличия твердой или мягкой ткани на уровне оптической микроскопии. Эти исследования демонстрируют, что данный тип клеток может легко перемещаться через костную

ткань и кровяной сгусток к поверхности имплантата на ранних этапах после инсталляции и способствовать контактному остеогенезу [Coelho P.G. et al., 2010; Maillet J.M. et al., 2012].

Анализ клинических исследований, касающихся анализа морфологии в области имплантатов, показал, что основная масса костной ткани формируется в течение первых 6-12 месяцев после установки имплантата. В дальнейшем реорганизация происходит под действием функциональной нагрузки в направлении костной структуры с гаверсоподобными каналами [Baldassarri M. et al., 2012; Coelho P.G. et al., 2010]. По данным литературы камеры регенерации обеспечивают достаточный уровень первичной стабильности (низкую микроподвижность) [Suzuki M. et al., 2010]. Наиболее устойчивая механическая блокировка достигается при регенерации по прямому контакту системы кость-имплантат. После инсталляции на границе кость-имплантат происходит быстрое заполнение остеогенными элементами камер регенерации, что способствует инициации остеоинтеграции [Coelho P.G. et al., 2010]. Главное различие в эволюции двух путей остеоинтеграции заключается в том, что первичная остеогенная структура, присутствующая в камере регенерации из-за более высокой клеточности и большего количества сосудов лучше организована по сравнению со структурой, образующейся через межфазное ремоделирование [Baldassarri M. et al., 2012; Mangano C. et al., 2013].

Ряд разработчиков использовали экспериментальные и клинические проекты имплантатов с внешним дизайном резьбы, обеспечивающим стабильность, в то время как внутренняя резьба имплантата и размеры костного ложа позволяли создать камеры регенерации. Другие авторы шли по направлению изменения размера костного ложа при остеотомии, а также конструкции шага резьбы имплантата [Abrahamsson I. et al., 2009].

Проектирование костного ложа позволяет обеспечить высокую степень первичной стабильности за счёт изменения диаметра и формирования камер регенерации. Быстрый рост кости может компенсировать потерю устойчивости

имплантата из-за компрессии в областях, где имплантат контактирует с костной тканью [Campos F.E. et al., 2012; Coelho P.G. et al., 2010; Marin C. et al., 2010]. Ряд исследований показал, что такой тип регенерации происходит при постепенном увеличении костного ложа до размера меньше диаметра внутренней резьбы имплантата или при увеличении диаметра наружной резьбы имплантата [Campos F.E. et al., 2012; Coelho P.G. et al., 2010; Jimbo N. et al., 2014].

В тандеме с ремоделированием на границе кость-имплантат снижение уровня первичной стабильности имплантата достигается путем частичного контакта поверхности имплантата с костью, при этом формирование костной ткани в камере регенерации потенциально компенсирует потерю устойчивости имплантата. Концепция гибридной регенерации обеспечивает альтернативный путь интеграции имплантата в костном ложе, что, возможно, обеспечивает длительную стабильность устройства [Bonfante E.A. et al., 2011, 2013].

Широко известно влияние рельефа поверхности имплантата на начальные этапы остеоинтеграции. Макрорельеф оказывает существенное влияние на первичную стабильность, так как повышает трение между имплантатом и костью, а также увеличивает площадь поверхности соприкосновения [Elias C.N. et al., 2012; Yeo I.S. et al., 2014].

По данным экспериментальных и клинических исследований в литературе химическая структура имплантата и биологические изменения на его поверхности способны оптимизировать процессы остеоинтеграции [Albrektsson T. et al., 1981; Ananth H. et al., 2015; Anitua E. et al., 2015; Bonfante E. et al., 2012; Derksen R.B. et al., 2014; Felgueiras H.P. et al., 2015; Shayganpour A. et al., 2015; Tabassum A. et al., 2010]. С точки зрения биомеханики увеличение площади поверхности имплантата повышает коэффициент трения во время введения имплантата. Однако увеличение первичной стабильности происходит за счет сохранения целостности поверхности в зонах опосредованного межфазного контакта ткань-материал до остеоинтеграции [Paulo G., 2014]. И только после этого проявляется биологическое влияние макро- и наноповерхности имплантата на остеогенез [Dos

Santos M.V. et al., 2011]. Нанотопография не имеет никакой корреляции с первичной стабильностью и только имеет значение для достижения достижения общей (биологической) стабильности [Jimbo R. et al. 2014]. Было показано, что особенности микротопографии имплантата способствуют оптимизации остеоинтеграции и улучшению механических свойств окружающей костной ткани [Bucci-Sabattini V. et al., 2010; Coelho P.G. et al., 2010; Liu R. et al., 2013; Maillet J.M. et al., 2012; Thalji G.N. et al., 2013].

Таким образом, из литературных данных следует, что первичная стабильность влияет на процессы остеоинтеграции. Первичная стабильность повышается за счёт увеличения трения во время инсталляции конструкции, поэтому в настоящее время дизайн поверхности имплантата развивается по пути увеличения её площади и текстурированности. По мере функционирования имплантата под действием функциональной нагрузки происходит реорганизация костных структур в структуры с гаверсоподобными каналами. При увеличении площади соприкосновения кости и имплантата улучшаются биомеханические показатели системы «кость-имплантат». Поэтому в своей работе мы разработали имплантат, который имеет сквозную пористость и значительную текстурированность поверхности.

1.2 Пути оптимизации процессов остеоинтеграции через структурное модифицирование дентальных имплантатов

При имплантации материала в организм возникает биологический ответ, который определяется как опосредованное взаимодействие макроорганизма с имплантатом через его поверхность. Особенности структуры поверхности на микроуровне влияют на процессы остеоинтеграции через прямой контакт кости с имплантатом [Gandolfi M.G. et al., 2015; Stanford C.M., 2008]. В точках контакта между клетками и биоматериалом существует обмен информацией, который ведёт к активации определенных генов и процессов катаболизма и анаболизма тканей. Первым шагом в этом ответе происходит адсорбция специфических белков, липидов, сахаридов и ионов, которые могут активировать клеточные механизмы,

чтобы вызвать интеграцию имплантата, либо его дезинтеграцию. Данный процесс определяется количественным и качественным составом клеток, адгезирующих на поверхности материала [Bhawal U.K. et al., 2016; Kumar K. et al., 2011; Nagasawa M. et al., 2016; Shon W.J. et al., 2014; Silverwood R.K. et al., 2016; Yin G. et al., 2015]. Таким образом, по данным исследователей, необходимо создать максимальный контакт поверхности имплантата с костной тканью, который является определяющим фактором в остеоинтеграции [Seth S. et al., 2013]. Для того чтобы увеличить вероятность успеха при дентальной имплантации, большинство исследований были направлены на анализ поверхностных свойств, таких как морфология, топография, шероховатость, химический состав, поверхностная энергия, остаточные напряжения, наличие примесей, толщина оксидной пленки титана, и наличие металлических и неметаллических соединений на поверхности [Bonfante E.A. et al., 2012; Bosetti M. et al., 2013; Elias C.N., 2014; Esposito M. et al., 2015]. Эти свойства имеют глубокое влияние на контакт костной ткани с имплантатом, увеличивая или уменьшая время регенерации и остеоинтеграции.

Качество поверхности характеризуется тремя категориями: механические свойства, топографические свойства, физико-химические свойства [Elias C.N., 2014].

Двумя из наиболее важных факторов, влияющих на качество и скорость остеоинтеграции, являются физическая и химическая природа поверхности имплантата. Эти свойства также оказывают влияние на ткани, окружающие имплантат [Seth S. et al., 2013]. К топографическим особенностям поверхности относятся шероховатость и ориентация неровностей рельефа поверхности. Макроскопическая текстурированность связана с геометрией имплантата, например, структурой винта, и макропористой обработкой поверхности. Предыдущие исследования показали, что шероховатость позволила интегрироваться костной ткани при условии механической блокировки вскоре после имплантации [Albrektsson T. et al., 1981; Elias C.N., 2014]. Меньший размер

зерна на поверхности приводит к более высокой поверхностной энергии, которая является благоприятным условием для адгезии белков и клеток. Исследования показали, что остеобластические клетки более быстро адгезируют к шероховатым поверхностям, чем к гладким [Elias C.N., 2014]. Это свойство можно направить на ориентацию дифференцировки конкретных типов клеток и иметь возможность непосредственно влиять на их форму и функцию. Многие исследования на животных подтверждают, что костная регенерация и интеграция с макрошероховатыми поверхностями (2-3 мкм) увеличивает межфазные связи и прочность соединения системы кость-имплантат при сдвиге [Bonfante E.A. et al., 2013; Gupta A. et al., 2010]. Несмотря на многочисленные исследования, показывающие важность шероховатости в остеоинтеграции, на данный момент нет никакого стандарта текстурированности поверхности зубных имплантатов. Кроме того, потенциальные недостатки шероховатости поверхности имплантата включают в себя проблемы с периимплантитами и большим риском ионных утечек [Elias C.N., 2014].

Структура поверхности дентального имплантата, морфология и химический состав могут быть изменены двумя способами: химическими и физическими. Основными целями этих способов являются изменение характеристики поверхности имплантата для оптимизации остеогенеза, улучшение коррозионной и износостойкости, удаление поверхностных загрязнений [Milinkovic I. et al., 2012]. Авторы исследований в условиях *in vivo* и *in vitro* [Milinkovic I. et al., 2012; Smith L.J. et al., 2007] пришли к выводу, что площадь костного контакта с имплантатом зависит от шероховатости поверхности [Vandrovcova M. et al., 2014]. В исследованиях *in vivo* [Cecchinato F. et al., 2013; Ercan B. et al., 2010] и *in vitro* [Ercan B. et al., 2010; Milinkovic I. et al., 2012] представлена разница костного контакта в имплантатах с кислотным травлением и обработанным воздействием анодирования. Катионы кальция в качестве покрытия титана показали преимущества реакции костной ткани, чем на поверхность титана без покрытия.

В литературе есть данные о том, что нанотопография изменяет поверхность имплантата и его свойства [Sugita Y. et al., 2011]. В публикациях описаны методики для создания шероховатости на поверхности имплантатов. В исследованиях *in vitro* и *in vivo* предложены и описаны различные методики модификации поверхности, такие как электрохимический метод, ионизация, фторид модификация, химическое окисление, золь-гель метод, плазменная обработка, магнетронное распыление и ультрафиолетовое воздействие [Rautray T.R. et al., 2011].

Химический метод является наиболее часто используемым методом для изменения поверхности титана на наноуровне и включает в себя: анодное окисление (анодирование), кислотное травление, щелочное травление, сочетание анодирования и травления, обработку перекисью водорода, обработку золь-гель методом и химическое осаждение [Felgueiras H.P. et al., 2015; Mangano F.G. et al., 2016; Oliveira G.J. et al., 2016; Pimentel Lopes de Abdelrahim RA. et al., 2016]. Шероховатость поверхности, состав и смачиваемость изменяются в результате химической модификации поверхности титана [Ercan B. et al., 2010; Sartoretto S.C. et al., 2015; Vasak C. et al., 2014; Wennerberg A. et al., 2014; Yeo I.S., 2014].

Пескоструйная обработка – один из наиболее частых методов модификации поверхности при котором шероховатость создаётся путем проецирования твердых частиц (оксида алюминия или оксида титана) при больших скоростях на поверхность имплантата. Шероховатость зависит от размера частиц, времени, давления и расстояния от источника излучения до поверхности имплантата. Основное преимущество этого метода состоит в том, что при его применении улучшается адгезия, пролиферация и дифференцировка остеобластов. С другой стороны, одним из основных недостатков является то, что частицы остаются на поверхности после проведения обработки [Yao C. et al., 2008]. Текстурированность имплантатов обработанных Ti при размере шероховатости 1,5 мкм показали, большую реакцию костной ткани, определяющую увеличение крутящего момента при торке по сравнению с необработанным имплантатом

[Park J. et al., 2009]. Гладкие поверхности титана могут быть успешно преобразованы в нанопористые структуры с диаметром менее 100 нм при анодировании [Shon W.J. et al., 2014]. Изменяя параметры, такие как напряжение, плотность тока и химию одного электролита, можно контролировать физико-химические свойства поверхностей, размер и диаметр нанопор [Park J. et al., 2009]. На поверхности титана при анодировании образуются наноструктуры с размером 10 мкм [Sjöström T. et al., 2009]. Например, нескольких укрепленных наноразмерных трубок и нанопокровов гидроксиапатита (15-25 нм) были нанесены на титан, что привело к повышению биологической активности окружающих тканей [Elias C.N. et al., 2012; Gupta A. et al., 2010].

Кислотная обработка служит для создания равномерной и чистой поверхности имплантата путем удаления загрязнённого слоя и оксидов, образованных на поверхности имплантата. Этот метод позволяет увеличить толщину оксидного слоя и шероховатость путем погружения металлического имплантата в раствор HCl (или HF), который разрушает поверхность, производя микроуглубления в диапазоне размеров от 0,5-2 мкм. Основным преимуществом кислотной обработки является то, что она обеспечивает однородную шероховатость, увеличенную площадь активной поверхности и улучшает адгезию клеток и, следовательно, оптимальную остеоинтеграцию [Elias C.N. et al., 2012]. Протравленные кислотой имплантаты имеют более высокую стабильность по сравнению с имплантатами, обработанными полимерами [Dos Santos M.V. et al., 2011]. Метод плазменного напыления способен создавать наноразмерные поверхности менее 100 нм. Этот процесс включает в себя удаление поверхностных загрязнений с помощью вакуума с последующим осаждением заряженных ионов металлов или плазмы с помощью создания кинетической энергии на поверхности дентального имплантата. Это позволяет наносить покрытия из различных материалов, таких как Au, Ti, Ag, полимеров, металлов или керамики, фосфата кальция на поверхности стоматологических имплантатов, чтобы изменить их биологическую активность. Покрытие имплантатов

гидроксиапатитом приводит к высокому проценту контакта кости с имплантатом. Плазменное напыление – одна из наиболее распространенных технологий, в которой порошки различных веществ (титана или фосфаты кальция) нагревают до высоких температур, а затем проецируют на шероховатые поверхности имплантатов для формирования покрытия толщиной от 30 мкм до 50 мкм [Branemark P.I. et al., 2011(1977)]. Эта технология создаёт шероховатую поверхность со средним размером 7 мкм и увеличивает площадь поверхности имплантата до 6 раз от начальной площади [Coelho P.G. et al., 2010; Gupta A. et al., 2010]. Толщина покрытия зависит от размера частиц, скорости и времени воздействия, температуры и расстояния от наконечника сопла до поверхности имплантата. Размер частиц обычно составляет от 10-40 мкм для Ti и 50-70 мкм для ГА [Chang P.K. et al., 2012]. Тем не менее исследования показали, что эти покрытия могут быть частично растворены после длительной эксплуатации [Elias C.N. et al., 2012]. Независимо от клинического успеха есть и недостатки метода плазменного напыления, такие как вариации в составе покрытия, неравномерная толщина осажденного слоя и отсутствие долгосрочного сцепления покрытия с материалом подложки, которые могут представлять опасность для остеоинтеграции и влиять на долговременную стабильность зубных имплантатов [Ballo A.M. et al., 2011]. Биологический ответ также может быть увеличен путем термического окисления на поверхности биосовместимого металла. Метод термического окисления активно изменяет кристаллические структуры нанометрового слоя оксидов [Izman S. et al., 2012; Vandrovcova M. et al., 2014].

Последним достижением, которое позволяет изменять химию поверхности дентального имплантата без изменения биологических активных свойств рельефа поверхности, является лазерная обработка нанометровых тонких плёнок TiO_2 с синергетическим эффектом ультрафиолетового облучения с образованием наногибридной топографии на поверхности титана [Allegrini S. et al., 2014; Chang P.K. et al., 2012]. В целом, в большинстве рассмотренных статей, наноструктурные поверхности усиливают пролиферацию остеобластов по

сравнению с микроструктурой или гладкой поверхностью. Диэлектрический барьерный разряд модификаций Ti со сферическими наночастицами размером 50-125 нм существенно повышает пролиферацию клеток, адгезию и распространение без негативного влияния на дифференцировку [Bhawal U.K. et al., 2016; Felice P. et al., 2015; Pachauri P. et al., 2014; Wei N. et al., 2014].

Убедительные доказательства приведены в исследовании, в котором утверждается что кислотное травление образцов титана с наномодификацией 100 нм, 300 нм и 500 нм увеличивает пролиферацию клеток и наиболее оптимальной толщиной наномодифицированного покрытия является 300 нм [Cecchinato F. et al., 2013]. Пористая подложка из Ti_6Al_4V с зёрнами размером 10-20 нм является кондуктивной поверхностью для пролиферации клеток [Tsukimura N. Et al., 2011]. Полное покрытие поверхности имплантата было получено гальваническим процессом анодирования титана в фосфат-сульфате. Данный тип поверхности характеризуется уникальной регулярностью раковин и выступов с круглыми порами диаметром 700 нм и толщиной 10 мкм и показывает большее количество клеточной пролиферации, чем микро- и нанопористые покрытия толщиной 2 мкм и диаметром 150 нм [Han P. et al., 2011]. Рядом исследований доказано, что кристаллическая структура нанопористого слоя может передопределить клеточную пролиферацию, где диаметр нанопор составляет 80 нм [Yu W.Q. et al., 2014], в то же время другие исследователи сообщают, что число культивированных клеток сократилось при культивировании на подложке с диаметром пор в 130 нм [Zhao L. et al., 2010], а в другом исследовании того же автора никакой разницы между 80 нм и 130 нм найдено не было. Данные результаты были получены в экспериментальных исследованиях в условиях *in vitro* и в *in vivo* [Zhao L. et al., 2011]. Одним из наиболее выгодных диаметров нанопор для лучшей пролиферации клеток является 30 нм [Xia L. et al., 2012].

Интересные результаты были обнаружены в исследованиях *in vivo* и *in vitro*, когда более высокий коэффициент пролиферации клеток был обнаружен на наношероховатости размером 228 нм, чем на 60-80 нм нанодефектах и было

отмечено значительное уменьшение скорости пролиферации на наношероховатости размером 940 нм [Rani V.V. et al., 2012; Zhang W. et al., 2012].

Рядом разработчиков нанокompозитные материалы включаются в поверхность имплантата в виде ниобия (Nb_2O_5), легированного TiO_2 с образованием структуры нанопластин, которые способствуют клеточной адгезии и пролиферации [Zhang W. et al., 2012]. Убедительные доказательства приведены в двух исследованиях стронция, легированного гидроксиапатитом с морфологией зерна размером $21,6 \pm 3,7$ нм, который ускоряет клеточную пролиферацию [Zhao L. et al., 2010; Roy M. et al., 2011]. Спорные результаты были замечены при регистрации ГА в нанопорах у двух авторов [Gu Y.X. et al., 2012; Portan D.V. et al., 2012; Zhou J. et al., 2013]. Одно из исследований показывает более высокое количество клеток на ГА и TiO_2 , а именно на образце поверхности, покрытой 300 нм сферическим оксидом титана, и наностержнями диаметром 20-30 нм и длиной 50-100 нм.

Значительно улучшена миграция костных клеток на биомиметических нанопокpытиях по сравнению с поверхностями титана непокрытым Ti и наногидроксиапатитовым покрытием [Wang M. et al., 2012]. Структуры с 80 нм кластерами селена включенными на титановую поверхность имплантата, значительно увеличивают плотность здоровых клеток по сравнению с необработанным титаном, на котором были обнаружены дисморфичные остеобласты [Mazzola L. et al., 2011]. Нанокompозитным материалам TiO_2 CaSiO_3 удастся повысить скорость пролиферации и жизнеспособность клеток, которые адгезируют на поверхности CaSiO_3 , выполненном в виде кристаллов с зёрнами TiO_2 размером 20-10 нм [Hu H. et al., 2013]. Магний, содержащийся на нанокompозитных покpытиях, не имеет каких-либо преимуществ для адгезии и миграции остеобластов [Zhao L. et al., 2010].

Ультрафиолетовая фотомодификация является новым методом модификации поверхности. Этот метод включает удаление поверхностных загрязнений углеводов с помощью оксида титана, опосредованного

фотокатализа под ультрафиолетовым излучением [Miyachi T. et al., 2010]. Рядом исследователей рассмотрены синергетические эффекты ультрафиолетовой фотомодификации поверхностных факторов, ответственных за синергический эффект. Они пришли к выводу, что после ультрафиолетового облучения образуются микроуглубления глубиной 300 нм с текстурированностью и высокой биологической активностью [Roy M. et al., 2016; Tsukimura N. et al., 2011]. Оценка наномеханических свойств окружающей костной ткани по наноразмерному отступу показало, что качество костной ткани было значительно выше в области имплантатов с покрытием из гидроксиапатита в отличие от имплантатов, на поверхности которого отсутствовал данный структурный элемент [Jimbo R. et al., 2013]. В отличие от перечисленных публикаций, которые описывают положительный эффект наноструктурированных поверхностей, имеются и негативные результаты. Ряд исследователей описали низкую скорость пролиферации на 80 нм структурах наноразмерных пор по сравнению с гладкой поверхностью контрольной группы [Gittens R.A. et al.; 2014]. В одном исследовании описываются отрицательные результаты на микро- и наномодифицированных образцах по сравнению с гладкой поверхностью в отношении пролиферации остеобластов, возможно, из-за ограниченного транскрипционного перехода. Ограниченный переход между пролиферацией и дифференцировкой является процессом, который заставляет остеобласты, остановить деления, как только они начинают дифференцироваться [Miyachi T. et al., 2010]. Было установлено значительно меньшее число культивированных остеобластов на нанопорах размером 130 нм, чем на гладких образцах титана, при этом количество клеток стало еще меньше, когда к поверхности добавляли частицы Ag размером 10-20 нм [Zhao L. et al., 2010]. В других исследованиях авторы не находили никакого существенного различия в количестве клеток между полированным образцами, 25 нм наносетчатой текстурой и 80 нм нанопористой текстурой [Zhao L. et al., 2011]. В другой публикации описан немного улучшенный эффект по количеству клеток на анодированной поверхности по

сравнению с наномодификацией [Yu W.Q. et al., 2014]. При этом присутствие магния в наноструктурах представляет некоторую цитотоксичность [Goldman M., 2014]. Ряд авторов сообщают о превосходстве микроструктуры поверхности с размером пор 1-2 мкм над наноструктурированными образцами [Ross A.P. et al., 2013; Yu W.Q. et al., 2014].

Большинство достижений в модификации поверхности были сделаны для того, чтобы улучшить остеоинтеграцию имплантатов, однако они не решают проблему инфекции. Сам имплантат не мешает адгезии бактерий, которые могут привести к образованию биоплёнки и наконец к дезинтеграции имплантата [Lisa Actis et al., 2013; Yuan K. et al., 2014]. По существующим технологиям биологически активные покрытия на имплантатах получают электрохимическими методами, методами плазменного, магнетронного, лазерного напыления биоактивного материала. Высокоэнергетические воздействия, характерные для данных методов, приводят к частичной деструкции материалов и снижению их эффективности. Для нанесения покрытий используется сложное дорогостоящее оборудование, эксплуатация которого требует высококвалифицированного персонала, специально оборудованных помещений и т.д., что приводит к удорожанию готовой продукции [Леонова Л.А. и др., 2010]. Следовательно, одной из наиболее перспективных технологий по включению в состав имплантата остеоиндуктора или остеокондуктора является технология холодного прессования, позволяющая сохранить свойства биоактивного материала, в том числе аутологичного костного наполнителя. Пористые покрытия могут быть получены путем спекания однородного размера шариков или волокон на подложке путем изостатического прессования [Nickenig H.J. et al., 2009]. Эти методы имеют многочисленные недостатки. Имплантаты имеют низкую пористость (как правило, менее 50%), неуправляемый размер пор (которая определяется размером частиц) и неполное соединений между порами. Пористые покрытия также могут быть изготовлены как из монополимеров, так и путем смешивания порошка титана с органической матрицей [Deng Y. et al., 2015; Liu D.

et al., 2016; Lu T. et al., 2015]. Эту смесь наносят на поверхность имплантата и производят адгезию в контролируемых условиях температуры и давления. Органический материал затем удаляют, оставляя пористое металлическое покрытие на поверхности имплантата. Проблема этого метода состоит в том, что трудно контролировать взаимосвязанность пор, некоторые из которых остаются закрытыми. Третья методологическая категория включает в себя титановое плазменное напыление (TPS) поверхности. Чтобы подготовить эти поверхности, частицы титана нагревают до почти расплавленного состояния и распыляют на подложку через инертный газ плазмы. Полученная поверхность довольно нерегулярна и груба. Это увеличение текстуры поверхности, с относительно большим объемом пустот, в которые может расти костная ткань, приводит к увеличению значения крутящего момента удаления. К недостаткам этого метода относятся слабая взаимосвязанность пор и их небольшой размер. Рядом исследователей частицы титана были обнаружены в переимплантационных тканях. Данные поверхности также вызывают повышение подвижности имплантата и высокую частоту периимплантитов [Al-Nawas B. et al., 2003]. Одним из перспективных материалов для изготовления дентальных имплантатов технологией холодного прессования является нетканый титановый материал со сквозной пористостью (металлорезина), представляющий собой упруго-демпферную пористую систему [Байриков И.М. и др., 2013].

Таким образом, наиболее перспективными материалами для изготовления внутрикостных имплантатов являются пористые. Они могут увеличивать прочность на растяжение с помощью регенерации костной ткани в трех измерениях, а также обеспечивать равномерную нагрузку на костную ткань. Результаты проведенного нами информационно-аналитического обзора определили вектор направления исследования в представленной диссертационной работе.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Материалы и методы доклинических исследований *in vivo*

Весьма эффективными в изучении новых медицинских материалов в настоящее время считаются экспериментальные исследования на животных. Нами в качестве экспериментальных объектов были использованы лабораторные крысы, которые имеют ряд преимуществ, связанных с небольшими размерами. На грызунах, которые используются для исследований процессов остеоинтеграции в имплантологии, в основном применяются внеротовые модели оперативных доступов. Объектом исследования была лопатка крысы. По своему морфологическому строению лопатка крысы напоминает пластинчатую кость. В ходе исследования мы следили за процессами остеоинтеграции вокруг опытных образцов имплантатов, изготовленных из титана марки ВТ1-00, из нетканого титанового материала со сквозной пористостью и из модифицированного нетканого титанового материала со сквозной пористостью. Все имплантаты устанавливали в область ости лопаточной кости животных.

Модификация имплантатов заключалась в том, что на операционном столе стружку, полученную в момент формирования костного ложа, помещали методом холодного прессования внутрь НТМСП. Для изготовления всех групп имплантатов использовали титан марки ВТ1-00.

В исследование было включено 153 животных. Исключены из испытания было 5 животных в связи с интраоперационными и 4 с послеоперационными осложнениями.

Нами были включены в исследование 144 лабораторные крысы линии Wistar массой 180-200г. Из них 48 животных составили основную группу исследования. В группу сравнения было включено 48 животных, которым имплантировали нетканый титановый материал со сквозной пористостью. На 48 животных контрольной группы исследовали титан марки ВТ1-00.

Животных из эксперимента выводили на 7-е, 21-е, 90-е сутки. Дизайн эксперимента представлен на рисунке 1.

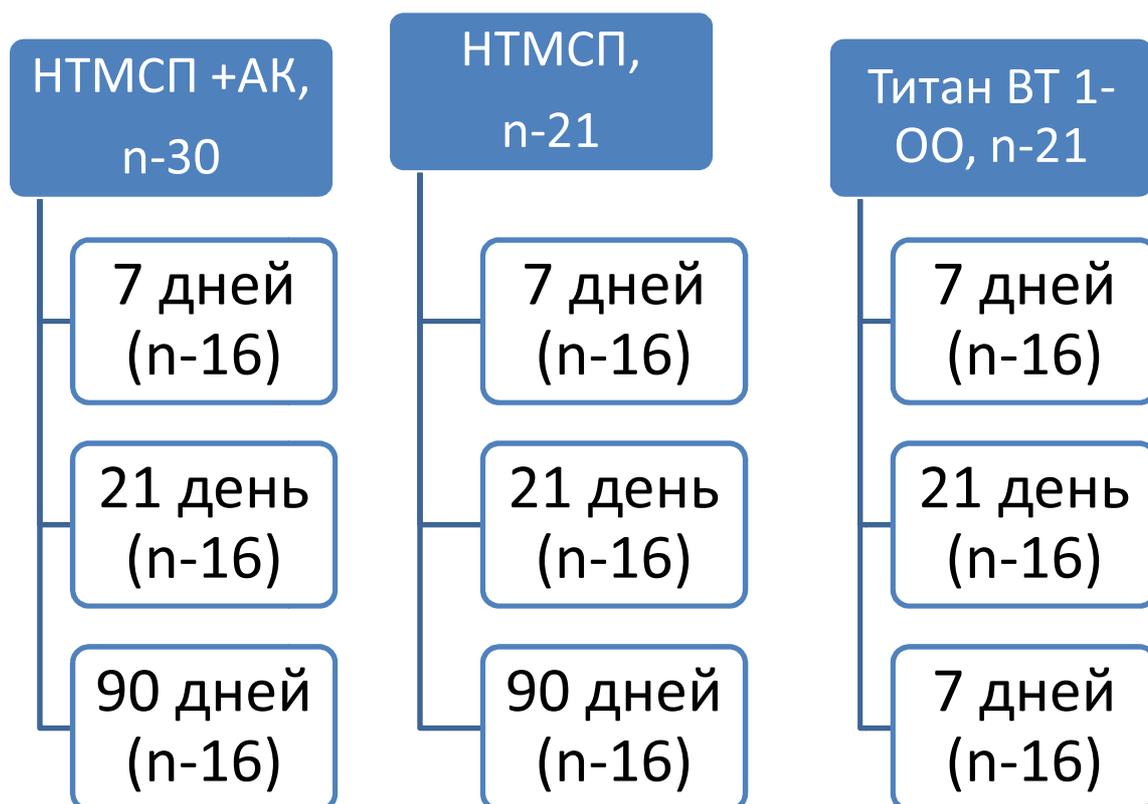


Рисунок 1. Дизайн экспериментального исследования

Образцы проволоки НТМСП, пресс-формы, дозаторы для проведения экспериментальных исследований были изготовлены на базе Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования "Самарский государственный аэрокосмический университет имени академика С.П. Королева (национальный исследовательский университет)" отраслевой научно-исследовательской лаборатории вибрационной прочности и надежности авиационных изделий и ООО «ПРОТОТИП» в рамках финансирования фондом содействия развитию малых форм предприятий в научно-технической сфере. Имплантаты основной группы исследования изготавливали интраоперационно из нетканого титанового материала со сквозной пористостью и аутологичной костной стружки методом холодного прессования. Данное решение было принято для того, чтобы приблизить эксперимент к клинической ситуации.

Для изготовления экспериментальных образцов имплантатов в рабочей группе исследования нами была разработана пресс-форма для холодного прессования (патент РФ на полезную модель №2015111309).

Пресс-форма была разработана таким образом, чтобы обеспечить возможность лёгкого извлечения имплантата из устройства, прессование аутологичных тканей в экспериментальных условиях и изготовление спрессованных изделий диаметром до 2 мм (рисунок 2).

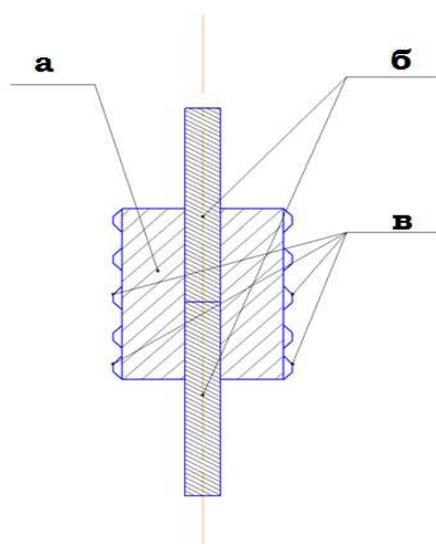


Рисунок 2. Схематическое изображение пресс-формы:
а – цилиндрическая матрица; б – пуансоны; в – кольцеобразные насечки

Пресс-форма выполнена из нержавеющей стали, состоит из цельных пуансонов равной длины, имеющих диаметр меньше внутреннего диаметра матрицы. Поверхность наружного диаметра матрицы имеет кольцеобразные насечки. Устройство использовали следующим образом. В условиях операционной производили забор костного аутотрансплантата в виде стружки (аутокость). Аутокостную стружку засыпали в цилиндрическую матрицу через торцевую часть и помещали проволочную спираль. В матрицу устанавливали два пуансона. В асептических условиях производили холодное прессование проволочной спирали с аутокостной стружкой путём давления на пуансоны рабочими частями гидравлического пресса, укрытыми стерильными чехлами. После прессования из матрицы выталкивали имплантат, представленный

спрессованной проволочной спиралью, внутри которой находилась костная стружка. Возможность лёгкого извлечения имплантата из пресс-формы обеспечивалась отсутствием центрального канала в пуансонах, что уменьшает площадь трения контактных пар. Наличие кольцеобразных насечек на поверхности наружного диаметра матрицы обеспечивает удобство фиксации пресс формы в руках оператора при выпрессовке имплантата. Меньший диаметр пуансонов обеспечивает лёгкость извлечения за счёт снижения трения между матрицей и пуансоном. При прессовании аутологичных тканей происходит конденсация биологических жидкостей в пресс-форме. Разница диаметров матрицы и пуансонов обеспечивает эвакуацию конденсата без возникновения вакуума в пресс-форме. Лёгкость стерилизации пресс-формы обеспечивается высокими манипуляционными и физико-химическими характеристиками нержавеющей стали, из которой выполнена пресс-форма. Изготовление изделий диаметром до 2 мм осуществляется за счёт отсутствия в пуансонах центрального канала, что увеличивает объём материала имплантата, минуя критическую массу, необходимую для прессования. Равная длина пуансонов обеспечивает возможность прессования аутологичных тканей за счёт создания равномерной нагрузки на имплантат.

Имплантаты группы сравнения были изготовлены до операции из титановой проволоки на основе нетканого титанового материала со сквозной пористостью методом холодного прессования. Имплантаты контрольной группы были изготовлены из титана марки ВТ 1-00 методом фрезерования. Все имплантаты были выполнены в форме цилиндров с диаметром 2 мм, высотой 6 мм. Методом морфометрических исследований была доказана оптимальность данной геометрии как для инсталляции имплантата, так и для его интеграции в условиях минимального объёма костной ткани.

Для очистки титановой проволоки НТМСР от органических загрязнений, полученных при протягивании материала через графит, нами был разработан оригинальный технологический алгоритм очистки, который заключается в

промывке в растворе H_2O_2 концентрации 33 %, с одновременным ультразвуковым воздействием и облучением ультрафиолетом. Для оценки эффективности предлагаемого способа обработки материала нами было произведено тестирование в условиях *in vivo* НТМСП на культурах мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток в 2 пассажа. Выделение биологического материала для тестирования проводили на базе ГБУЗСО «Клинический центр клеточных технологий», в лаборатории, оснащенной комплексом помещений класса ISO5, согласно ОСТ 42-510-98 и ISO 14644-1. В тестирование было включено 2 группы: 1) секции с культурами ММСК и НТМСП (12 образцов); 2) контрольная группа – секции с культурами ММСК, которые пассивировали и наблюдали без материала. Клеточные культуры были получены на базе ГУЗ СО «Клинический центр клеточных технологий» из пуповины новорождённых детей после подписания добровольного информированного согласия на медицинское вмешательство с целью получения материала для клинических и научно-исследовательских целей. Иммунофенотипирование проводилось по антигенам: CD90, 44, 106, 45, HLA-ABC, HLA-DR, 73, 34, 144, 105, 117, 62L, 133, 14 на проточном цитофлуорометре BD FACS Canto. Клетки культивировали в стандартных условиях в инкубаторе SANYO MCO-20AIC в режиме 37 °C, 5% CO_2 в течение 27 суток. Исследование проводили в ламинарном боксе «Thermo HERA safe». После обработки и стерилизации исследуемый материал помещали в лунки 24 луночного планшета (NUNC) с культуральной средой, куда через 10 минут помещали клетки (100.000 клеток на лунку). Морфологию оценивали при помощи инвертированного микроскопа проходящего света с системой видеонаблюдения «Carl ZEISS Observer. A1». Ежедневно проводили наблюдение в исследуемой и контрольной группах. Визуально оценивали морфологию, характер роста клеточной культуры, наличие слущенных клеток в культуральной среде, их форму, размер, цитотоксический эффект МР, адгезию ММСК к материалу.

В ходе проведённого эксперимента нами была доказана абсолютная индифферентность, отсутствие токсичности образцов нетканого титанового

материала со сквозной пористостью к культурам ММСК, высокая степень адгезии клеточной культуры ММСК к поверхности нетканого титанового материала со сквозной пористостью, активная миграция и пролиферация ММСК в порах и на поверхности исследуемого материала. Таким образом, была экспериментально доказана биологическая совместимость нетканого титанового материала со сквозной пористостью, полученного с использованием предложенного нами метода очистки на культурах ММСК.

Содержание животных и экспериментальные исследования проводили на базе института экспериментальной медицины и биотехнологий (ИЭМБ) СамГМУ под руководством доктора медицинских наук, профессора Л.Т. Воловой. Все животные проходили необходимый карантин в виварии, где они содержались в индивидуальных клетках в закрытом, отапливаемом, вентилируемом помещении при температуре 20-25°C. Пищевой режим сухой. Физиологический ритм светового режима «свет-темнота» поддерживали в соотношении 6-18 часов.

Состояние каждого животного регулярно оценивали в дооперационном и в послеоперационном периодах с целью документального протоколирования их состояния. Все опыты проводили в соответствии с положением приказа № 755 МЗ СССР от 12.08.1977 года.

С целью максимального приближения эксперимента к клинической ситуации при изготовлении имплантатов рабочей группы мы производили забор костной аутологичной стружки при помощи фрезы. Стружку помещали в дозатор, обеспечивающий заполнение объема внутрипорового пространства, составляющего 70% пористости от объема имплантата (рисунок 3).

Рассчитанный объем стружки в дозаторе позволял добиться оптимальной геометрии имплантата. Из дозатора аутологичную костную стружку переносили в пресс-форму, где находилась предварительно уложенная титановая проволока в виде спирали, изготовленная из титана марки ВТ1-00. В пресс-форму устанавливали пуансоны и методом холодного прессования при помощи

гидравлического пресса, укрытого стерильными чехлами, производили прессование заготовки.

По окончании прессования с помощью выпрессовывателя имплантат выводили из матрицы пресс-формы в костное ложе экспериментального животного (рисунок 4).

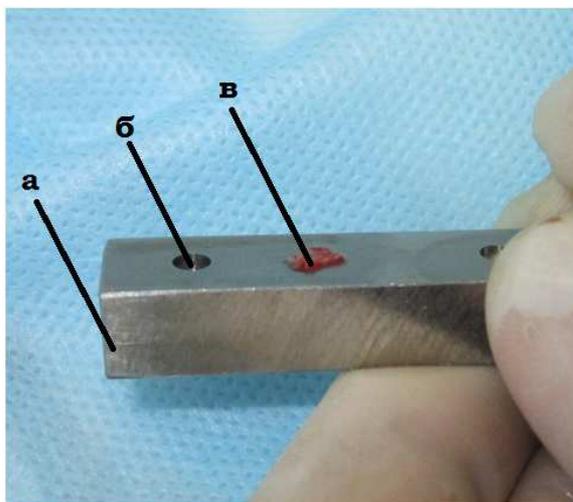


Рисунок 3. Дозатор с аутологичной костной тканью из костного ложа:
а – дозатор; б – лунка дозатора; в – аутокость в лунке дозатора



Рисунок 4. Крыса №45, протокол 12. Этап выведения имплантата из матрицы пресс-формы в костное ложе экспериментального животного: а – пресс-форма; б – пуансон; в – модифицированная втулка из НТМСП

Имплантаты рабочей группы и группы сравнения устанавливали при помощи имплантовода, который соответствовал диаметру установленного имплантата (рисунок 5). Фиксацию имплантата в имплантоводе осуществляли за

счёт эффекта смачивания поверхности торцевой части имплантовода и пористого материала.

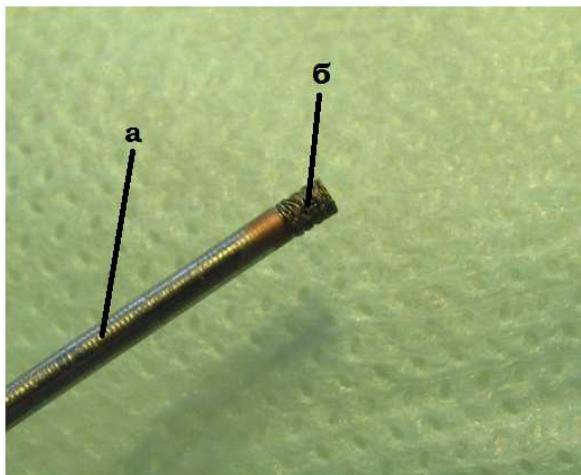


Рисунок 5. Имплантат рабочей группы на имплантоводе: а – имплантовод; б – экспериментальная модель имплантата из НТМСР

Ход эксперимента на лабораторных крысах линии Wistar проходил в следующем порядке. Оперативное вмешательство проводили под внутримышечным наркозом препаратом «Золетил» в дозировке 0,25 мг на 100 г животного. В качестве биологического объекта были выбраны ости правой и левой лопаток животного. Оперативный доступ к двум биологическим моделям животного осуществляли в одно вмешательство. По мере наступления наркоза проводили удаление волосяного покрова в области операционного поля, фиксировали животное на операционном столе, обрабатывали операционное поле раствором 70% раствором этилового спирта. Область вмешательства изолировали стерильным бельём.

Для обеспечения минимальной травматичности, уменьшения риска повреждения животными послеоперационной раны, проведения операции одновременно на противоположных костях, достаточного объёма и качества костной ткани в оперируемой зоне, достаточной фиксации имплантата, предупреждения нарушения непрерывности мышц на протяжении, предупреждения потери более 1 точки прикрепления мышц нами разработан способ оперативного доступа к лопатке в эксперименте на крысе. На данный способ получен патент РФ на изобретение №2550938 «Способ оперативного

доступа к лопатке в эксперименте на крысе». Длина разреза кожи не превышала 2 см. Разрез производили в проекции нижнего края подостной ямки лопаточной кости, повторяя его контуры. Тупо проходили в область нижнего края подостной ямки лопаточной кости. Производили отсечение мышц, прикрепляющихся к подостной ямке лопаточной кости в направлении ости. Скелетировали каудальную поверхность ости лопаточной (рисунок 6).



Рисунок 6. Крыса №24. Протокол №11. Этап скелетирования каудальной поверхности ости лопаточной кости

Формировали слепое костное ложе в области ости лопаточной кости под углом 45° (рисунок 7).

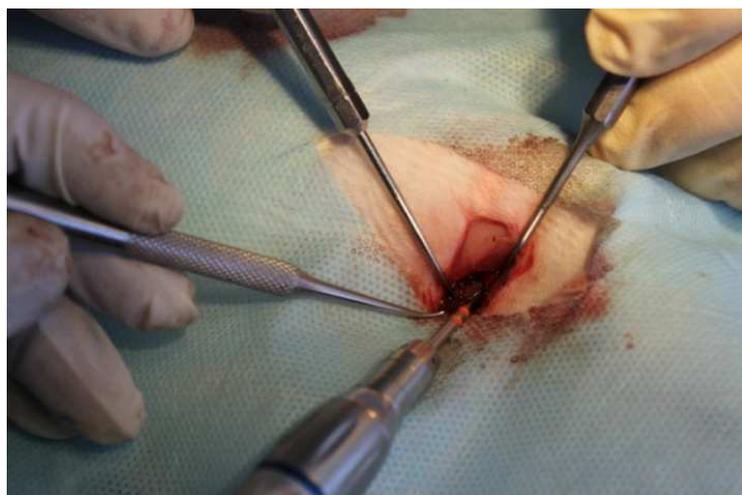


Рисунок 7. Крыса №23. Протокол №9. Этап формирования слепого костного ложа под углом 45°

В костное ложе устанавливали имплантат, достигая первичной стабильности (рисунок 8).

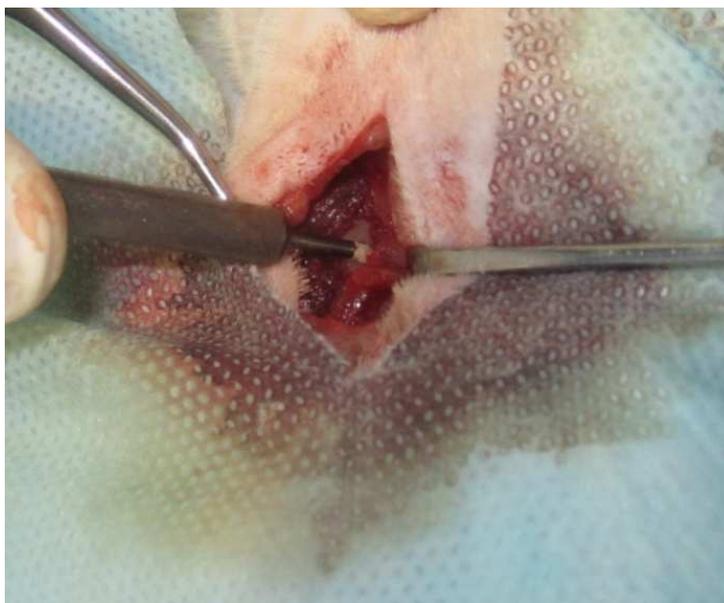


Рисунок 8. Крыса №37. Протокол №4. Этап установки имплантата в костное ложе

Рану послойно ушивали. Животное переводили в виварий. Выведение из эксперимента животных осуществляли путём передозировки препарата «Золетил» путём внутримышечного введения. На операционном столе проводили дезартикуляцию лопаточных костей.

Костные блоки животных фиксировали в 12% формалине не менее 3 суток, затем промывали под проточной водой в течение 18 часов. Препараты декальцинировали по стандартным методикам.

Макроскопическую картину зоны имплантации оценивали после дезартикуляции лопаток. Нами были разработаны балльные оценочные критерии макроскопической картины.

Для оценки подвижности имплантата в костном ложе нами была использована следующая градация признака в баллах:

- «4» – Отсутствие видимой подвижности имплантата в костном ложе;
- «3» – Подвижность имплантата в одной горизонтальной плоскости;
- «2» – Подвижность имплантата в двух горизонтальных плоскостях;
- «1» – Подвижность имплантата в вертикальной плоскости.

Для оценки макроскопической картины регенерата в области имплантации использовали следующие критерии в баллах:

- «4» – Костный регенерат полностью покрывает торцевую часть имплантата на уровне поверхности материнской кости;
- «3» – Костный регенерат частично покрывает торцевую часть имплантата с образованием костного козырька;
- «2» – Торцевая часть имплантата покрыта фиброзной тканью;
- «1» – Торцевая часть имплантата оголена, в пришеечной части имплантата, наблюдаются процессы резорбции костной ткани.

После выполнения оценки макроскопической картины, имплантаты аккуратно извлекали из костного ложа и подготавливали костные блоки для микроскопического исследования. Препараты декальцинировали по стандартным методикам, фиксировали в 10 % растворе нейтрального формалина, после чего извлекали имплантируемые материалы. При извлечении из костного ложа лопатки имплантатов на основе НТМСП возникала значительная потеря материала из зоны имплантации. Поэтому нами был разработан способ оценки интеграции имплантатов, на который получен патент РФ на изобретение №2550974 «Способ оценки остеоинтеграции пористых проволочных материалов в эксперименте». После фиксации и декальцинации костной ткани с пористым проволочным материалом, проводили поиск и фиксацию краевого проволочного элемента в костном блоке. Расплетание пористого проволочного материала из костного блока проводили методом вытягивания краевого элемента. Способ обеспечивал возможность аккуратного забора тканей из зоны имплантации, а также из освобождающихся поровых пространств проволочного материала для морфологического исследования, забора и анализа внутриворонковых фрагментов пористого проволочного материала.

После удаления имплантируемых материалов макропрепараты проводили через спирты возрастающей концентрации (70° спирт не менее 12 часов, 96° спирт от 4 до 18 часов, 100° спирт 3-4 часа), заливали в целлоидин-парафиновые блоки.

Изготавливали серийные срезы толщиной 5-10 мкм на всю глубину блока на роторном микротоме Sakura Accu-Cut SRM200 (Sakura Finetek, Япония). Для морфологической оценки гистологические препараты окрашивали по стандартным методикам: гематоксилином и эозином, пикрофуксином по Ван Гизон, крезильным фиолетовым. С целью получения достоверных данных и анализа окружающих тканей, окрашивали каждый третий срез. Анализ и фотосъемку полученных препаратов производили с помощью аппаратного комплекса «Видеотест» с программным обеспечением «Морфология 5.2». (ООО «Видеотест», Санкт-Петербург, Россия). Изготовлено 546 микропрепаратов. Результаты морфологических исследований будут представлены в главе 3.

2.2 Материалы и методы клинических исследований

2.2.1 Характеристика обследованных пациентов

Клиническое исследование проводили на базе отделения челюстно-лицевой хирургии клиник СамГМУ и ООО «ДЕНС». На основании подписанного пациентом письменного добровольного информированного согласия на проведение клинических исследований с дальнейшим применением их результатов в научно-исследовательской работе, в соответствии с Федеральным Законом №323 от 21 ноября 2011 года «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», выполняли обследование и лечение пациента. Обследование пациентов проводили в соответствии с протоколом, утверждённым Министерством Здравоохранения Российской Федерации от 16.09.2004г. «Протокол ведения больных с частичным отсутствием зубов». Дизайн исследования и разрешение на его проведение были утверждены этическим комитетом Самарского государственного медицинского университета (Протокол № 135 от 06.11.2013), и получено положительно заключение научно-образовательного центра доказательной медицины от 18.10.2013г.

Дизайн исследования – рандомизированное, сравнительное в параллельных группах, контролируемое, открытое. Способ рандомизации – метод запечатанных конвертов.

Критериями включения в группы исследования являлись следующие параметры: частичное или полное отсутствие зубов; тип костной ткани воспринимающего ложа в области дентальной имплантации D1- D2 (нижняя челюсть) и D2-D3 (верхняя челюсть); возраст 20-60 лет; факт подписания добровольного информированного согласия на проведение оперативного вмешательства и дальнейшие диагностические исследования.

Критериями исключения являлись следующие признаки: выраженная подтверждённая аллергическая реакция на медицинские материалы и медикаменты; эндокринные заболевания (сахарный диабет); декомпенсация хронических заболеваний сердечно-сосудистой системы; гематологические, онкологические и аутоиммунные заболевания; вирусные инфекционные заболевания (HIV, HBV, HCV), низкая плотность костной ткани.

Для оценки соответствия целям испытания было обследовано 83 человека. Исключены из испытания 4 человека в связи с несоответствием критериям включения (3 человека), и отказались от участия – 1 человек. Дизайн рандомизации и исследования отображён на рисунке 9.

В ходе этапа рандомизации количество включенных в исследование пациентов, у которых был проведён анализ данных, составило более 80,% а именно – 89,16%, что считается качественно выполненным исследованием [Котельников Г.П. и др., 2012].

Для реализации поставленных задач нами было проанализировано 74 пациента с частичным или полным отсутствием зубов на верхней или нижней челюсти. Возраст пациентов составлял от 18 до 60 лет, из них 50 женщин и 24 мужчины, проживающих на территории Самарской, Оренбургской и Ульяновской областей.

В ходе исследования нами было установлено 233 внутрикостных дентальных имплантата авторской конструкции. При этом 35 пациентам было установлено 116 имплантатов в области нижней челюсти и 39 пациентам установлено 117 имплантатов в области верхней челюсти. В основную группу

вошли 39 пациентов, которым была произведена операция дентальной имплантации с аутологичным модифицированием нетканого титанового материала и было уставлено 115 внутрикостных дентальных имплантатов. В контрольную группу было включено 35 пациентов, которым была произведена операция дентальной имплантации 118 внутрикостных имплантатов на основе нетканого титанового материала со сквозной пористостью стандартной конструкции без аутологичного модифицирования материала.

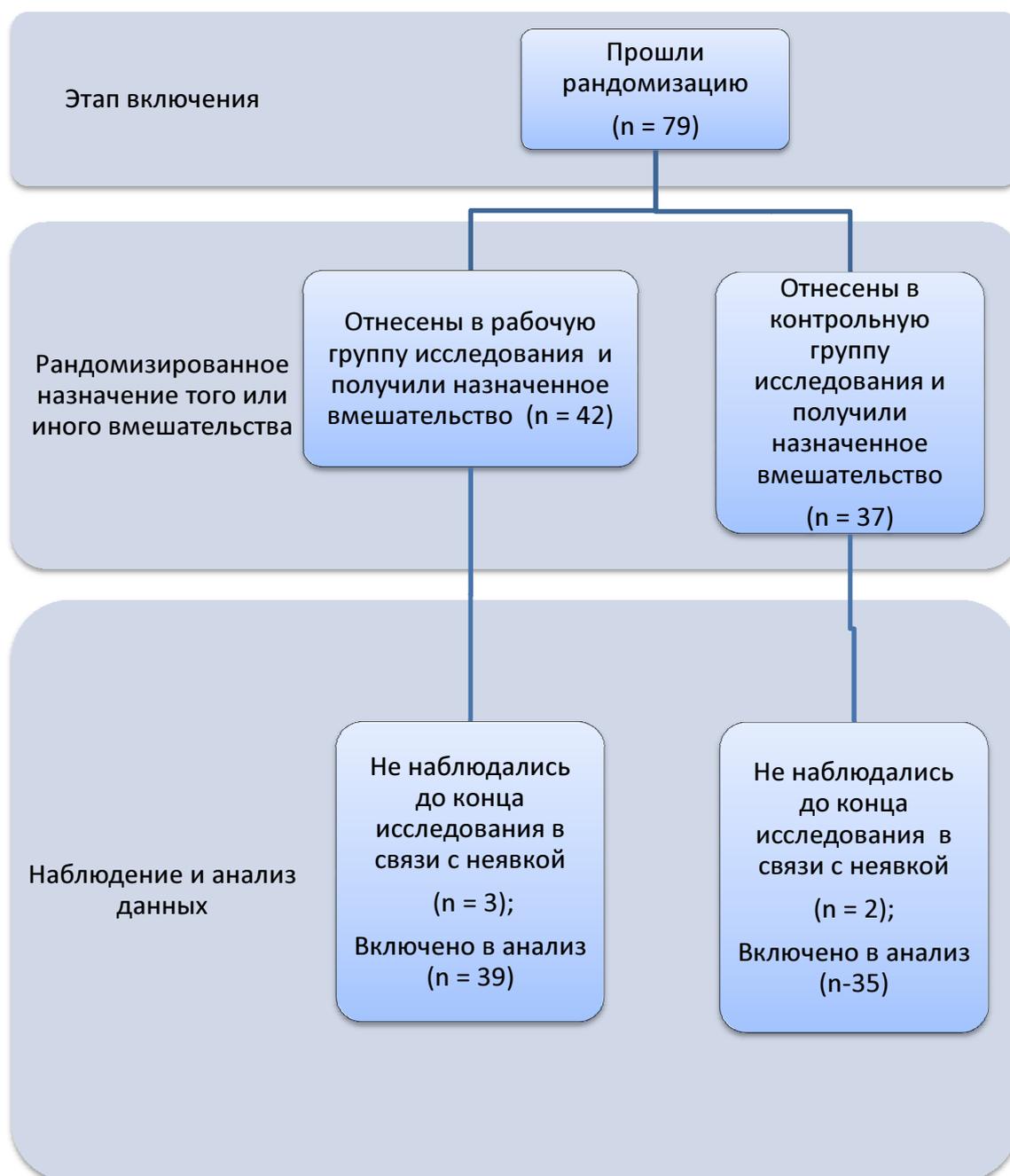


Рисунок 9. Дизайн исследования, n – количество пациентов

Соотношение количества пациентов в основной группе исследования в зависимости от возраста и пола отражено таблице 1.

Таблица 1– Распределение количества пациентов в основной группе исследования в зависимости от возраста и пола в абсолютных величинах

| Пол | Возраст, лет | | | | |
|---------|--------------|-------|-------|-------|-------|
| | 18-29 | 30-39 | 40-49 | 50-59 | 60-69 |
| Мужчины | 1 | 2 | 4 | 4 | - |
| Женщины | - | 4 | 11 | 7 | 4 |
| Всего | 1 | 6 | 15 | 13 | 4 |

Соотношение количества пациентов в контрольной группе исследования в зависимости от возраста и пола отражено таблице 2.

Таблица 2 – Распределение количества пациентов в контрольной группе в зависимости от возраста и пола в абсолютных величинах

| Пол | Возраст, лет | | | | |
|---------|--------------|-------|-------|-------|-------|
| | 20-29 | 30-39 | 40-49 | 50-59 | 60-69 |
| Мужчины | 1 | 3 | 5 | 2 | 2 |
| Женщины | 1 | 5 | 9 | 6 | 3 |
| Всего | 2 | 8 | 14 | 7 | 5 |

Соотношение количества имплантатов, установленных пациентам основной и контрольной групп на верхней и нижней челюстях, отражено в таблице 3.

Таблица 3 – Распределение количества имплантатов основной и контрольной групп на верхней и нижней челюстях в абсолютных величинах

| Количество имплантатов (верхняя челюсть) | |
|--|--------------------|
| Основная группа | Контрольная группа |
| 45 | 43 |
| Количество имплантатов (нижняя челюсть) | |
| Основная группа | Контрольная группа |
| 70 | 75 |

Количественное соотношение установленных дентальных имплантатов в зависимости от области замещаемых зубов представлено на рисунках 10 и 11.

При этом соотношение количества установленных имплантатов в боковых отделах как нижней, так и верхней челюстях превышало количество установленных имплантатов во фронтальных отделах.

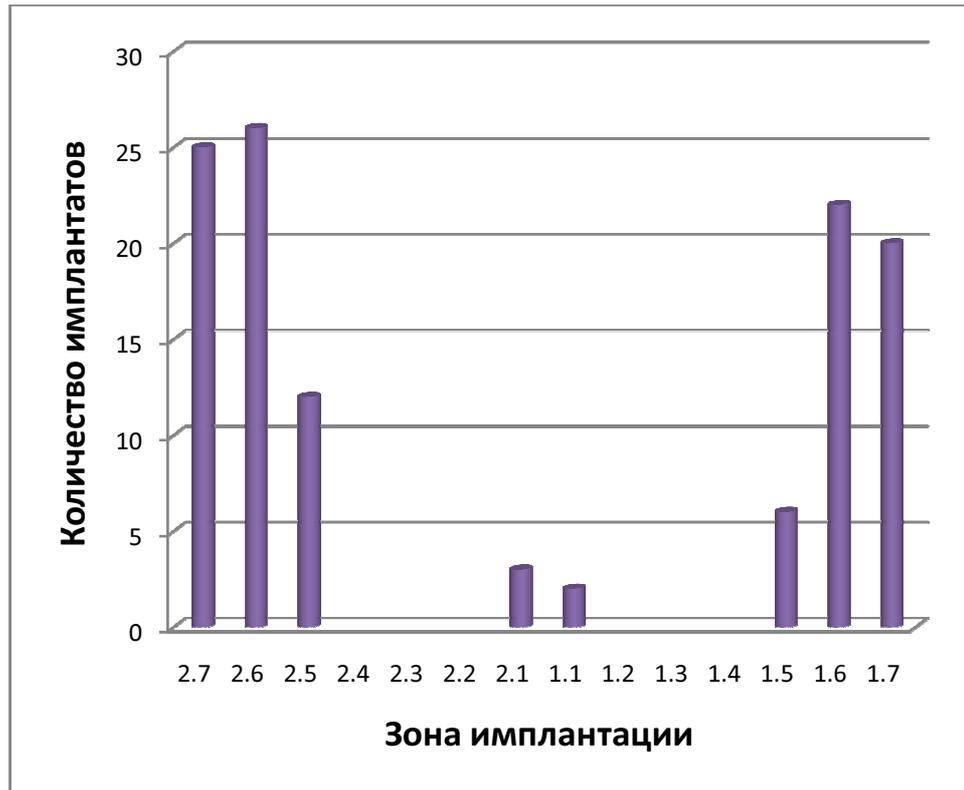


Рисунок 10. Распределение установленных имплантатов на верхней челюсти

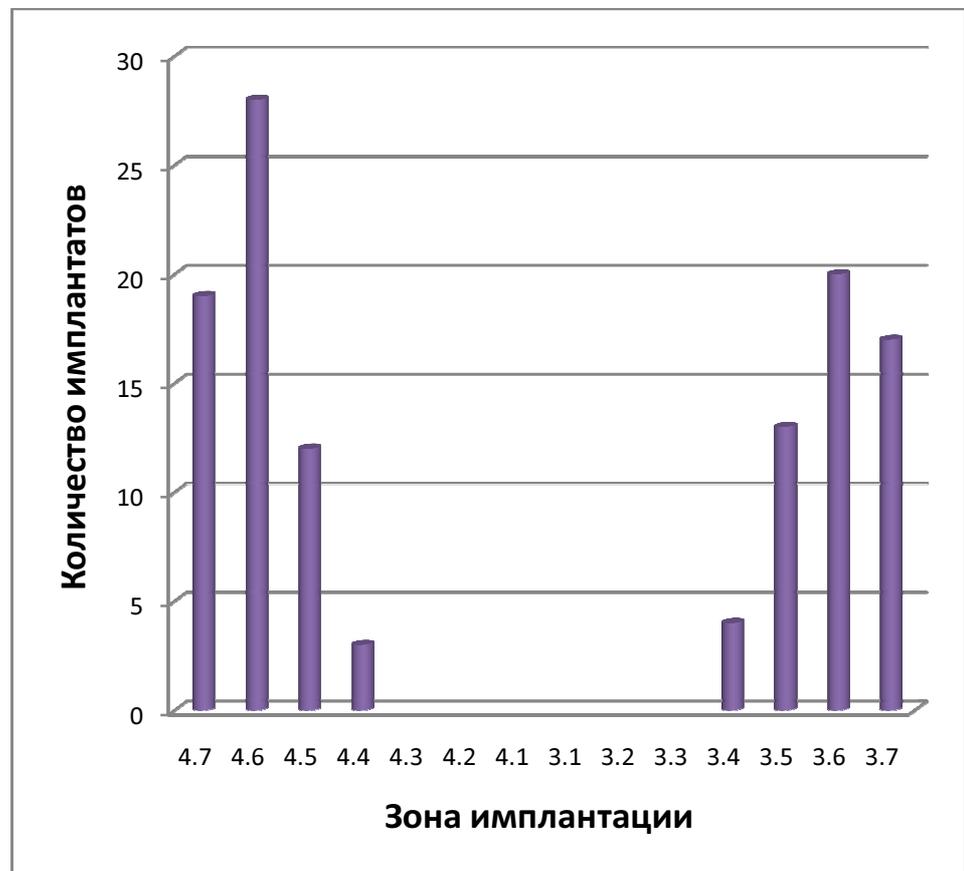


Рисунок 11. Распределение установленных имплантатов на нижней челюсти

2.2.2 Методы клинических исследований

Все пациенты проходили комплексное обследование. Все изменения фиксировали в медицинскую карту стоматологического больного (форма 043/у-4). Обследование включало сбор анамнеза, жалоб, вредных привычек, выяснение сопутствующих заболеваний, которые могут являться причиной осложнений и противопоказаний к операции дентальной имплантации. Для каждого пациента проводили общий диагностический лабораторный минимум, состоящий из следующих исследований: общий анализ крови, общий анализ мочи, кровь на RW, кровь на ВИЧ-антитела и HBsAG, ККФ, кровь на группу крови и Rh фактор, ЭКГ, биохимический анализ крови (креатинин, билирубин, холестерин, общий белок, остаточный азот), кал на яйца гельминтов. Определяли тип лица, высоту нижнего отдела, выраженность носогубных складок. Оценивали положение углов рта, соотношение губ, симметричность улыбки, взаимоотношение окклюзионной плоскости с краем верхней губы, тип обнажения зубов, степень обнажения зубов в профиль и анфас (линия улыбки). Методом пальпации фиксировали тонус жевательных мышц. Отмечали симметричность движения в височно-нижнечелюстных суставах и девиацию челюсти при открывании рта. При осмотре полости рта оценивали уровень гигиены и состояние тканей пародонта, которые фиксировали в индексах РМА (папиллярно-маргинальный-альвеолярный индекс, Parma 1960), GI (индекс гингивита, Лое Н., Silness J., 1963), CPI (коммунальный пародонтальный индекс). При обследовании оценивали состояние слизистой оболочки полости рта, биотип десны, прикус, наличие и состояние пломб и ортопедических конструкций, регистрировали степень подвижности зубов, ограничивающих дефект зубного ряда (Энтин Д.А.). Согласно классификации Kennedi определяли тип дефекта зубного ряда. Регистрировали потерю жевательной эффективности по Агапову. Атрофию альвеолярного отростка верхней челюсти или альвеолярной части нижней челюсти в области отсутствующего зуба определяли по классификациям Falschusells и Atwood. Планирование хирургического лечения решали комплексно совместно с

стоматологом-ортопедом, с целью дальнейшего ортопедического лечения и реабилитации пациентов. После установки дентальных имплантатов оценивали наличие жалоб, болевого синдрома, температуру тела, конфигурацию лица, клиническую картину тканей в периимплантационной области, экскурсию имплантата, состояние линии швов и формирователей десны.

2.2.3 Рентгенологические методы исследования

Для оценки состояния тканей периимплантационной зоны в послеоперационном периоде нами использовалась прицельная рентгенография. Данный диагностический метод позволяет производить динамический анализ состояния структуры костной ткани качественными и количественными методами оценки цифровых рентгенологических изображений, а также проводить локальную остеоденситометрию.

Одним из недостатков данного способа являются трудность сопоставления рентгенологических снимков в пространстве на этапах лечения. Данная проблема современных аппаратов для прицельной рентгенографии связана с невозможность точного позиционирования сенсора при повторных изометрических и проксимальных исследованиях. Несмотря на наличие держателя сенсора, исследователю трудно на всех этапах лечения устанавливать сенсор в зоне исследования в одно и то же положение. Данный недостаток не позволяет проводить сравнительный текстуральный анализ костной ткани челюстей в исследуемой области и стандартизировать изображения на этапах лечения [Garcia-Garcia M. et al., 2016; Kühl S. et al., 2016; Ritter L. et al., 2014].

С целью точного позиционирования сенсора при повторных рентгенологических исследованиях и обеспечения возможности проведения сравнительного текстурального анализа костной ткани челюстей в исследуемой области, обеспечения возможности стандартизации изображений одной области на разных этапах лечения нами разработан новый способ внутриротовой рентгенографии (патент РФ на изобретение №2576873) и устройство для внутриротовой рентгенографии (патент РФ на полезную №155190). Для фиксации

сенсора мы изготавливали шаблон с помощью клинических или лабораторных методов. На рисунках 12 и 13 изображён силиконовый шаблон сенсора, с пазом, размеры которого соответствуют размерам сенсора. Шаблон имеет адаптивную поверхность, выполненную с возможностью контакта с зубным рядом и слизистой альвеолярного отростка или альвеолярной частью челюсти. Держатель сенсора размещён в шаблоне.

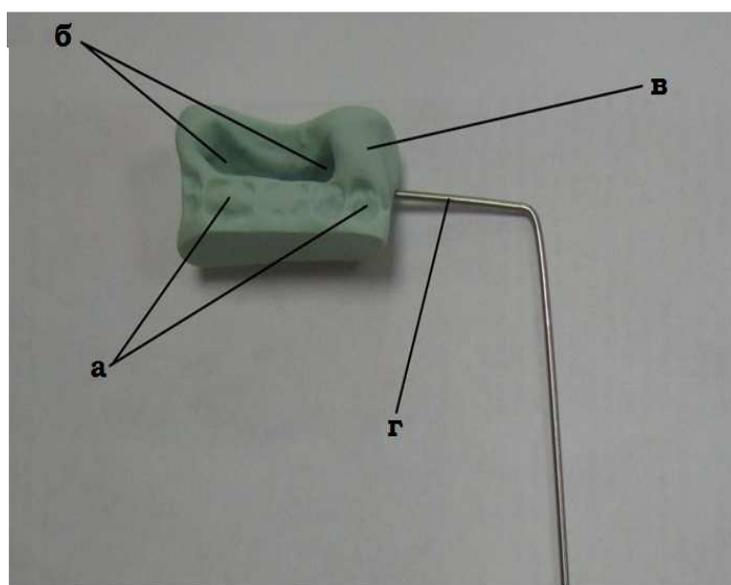


Рисунок 12. Шаблон сенсора: а – адаптивная поверхность; б – паз; в – шаблон сенсора, выполненный из силикона; г – держатель сенсора

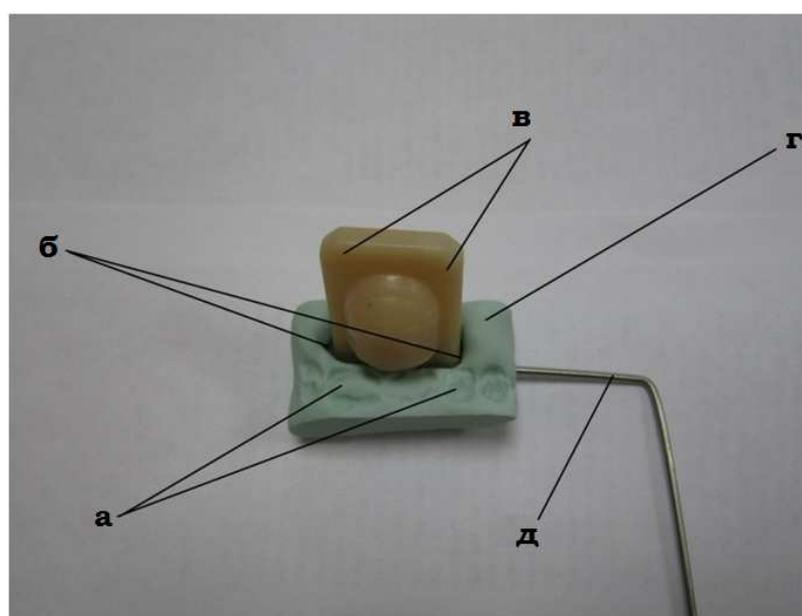


Рисунок 13. Шаблон сенсора: а – адаптивная поверхность; б – паз; в – аналог сенсора; г – шаблон сенсора, выполненный из силикона; д – держатель сенсора

На рисунке 14 изображён проволочный держатель сенсора, который состоит из двух петель, рабочей части и направителя.

Клинический способ изготовления шаблона внутриворотным методом состоит в том, что сенсор с держателем вводили в полость рта в проекции исследуемой области (рисунок 15).

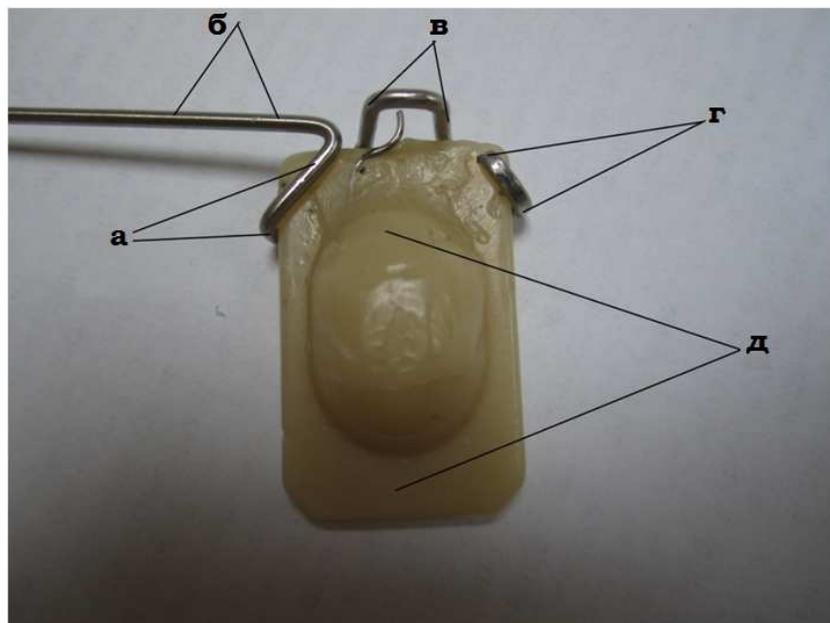


Рисунок 14. Держатель сенсора: а, г – петли держателя; б – направитель; д – сенсор; в – рабочая часть

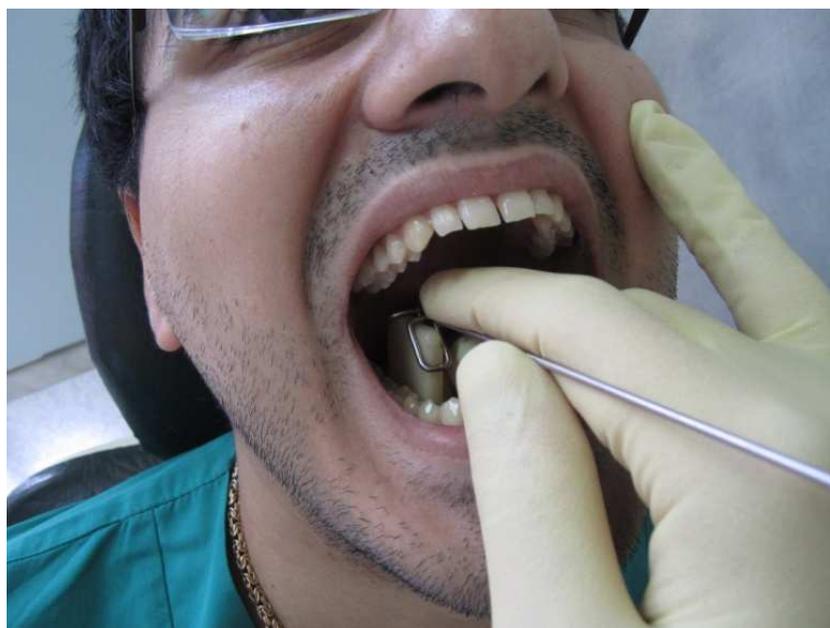


Рисунок 15. Фото пациента Д. – 27 лет. Амбулаторная карта №234/65. D.S.: Частичное отсутствие зубов на нижней челюсти – 2 класс по Кеннеди. Этап припасовки держателя сенсора в полости рта

Шаблон изготавливали из силиконового оттискного материала путём замешивания оттискной массы силикона типа А или С. Силиконовую оттискную массу вносили в полость рта, адаптируя к тканям исследуемого сегмента челюсти под контролем прикуса до полимеризации силикона, получая таким образом шаблон с пазом для фиксации сенсора (рисунок 16).



Рисунок 16. Фото пациента Д. – 27 лет. Амбулаторная карта №234/65. D.S.: Частичное отсутствие зубов на нижней челюсти – 2 класс по Кеннеди. Этап внесения и полимеризации силиконового материала шаблона сенсора в полости рта

Производили рентгенографию исследуемой области челюсти. По завершении исследования извлекали шаблон с держателем из полости рта (рисунок 17).



Рисунок 17. Шаблон сенсора с датчиком-аналогом пациента Д. – 27 лет. Амбулаторная карта стоматологического больного №234/65

Извлекали из паза сенсор. Производили антисептическую обработку, дезинфицировали и упаковывали шаблон с держателем в полимерный пакет для хранения. На этапах лечения с целью возможности проведения сравнительного текстурального анализа костной ткани челюстей в исследуемой области и обеспечения возможности стандартизации изображений производили повторную рентгенографию в различные временные промежутки путём внесения сенсора в паз шаблона с держателем в полость рта.

Для проведения внутриротовой рентгенографии челюстей шаблон сенсора изготавливали также клинично-лабораторным методом. Производили снятие оттиска с исследуемой челюсти. Проводили отливку модели челюсти из гипса. Изготавливали аналог сенсора путём снятия оттиска с сенсора рентгенологического аппарата.

Оттиск сенсора рентгенологического аппарата заполняли пластмассой до полимеризации. Удаляли оттискный материал с аналога сенсора. Производили установку аналога сенсора из пластмассы в проекции исследуемого сегмента челюсти на гипсовой модели. Устанавливали проволочный держатель на аналог сенсора для соотношения с направлением R-излучателя. Замешивали оттискную массу силикона типа А или С, которую адаптировали к контурам тканей на гипсовой модели в проекции исследуемого сегмента челюсти до полимеризации, получая таким образом силиконовый шаблон (рисунок 18).



Рисунок 18. Шаблон сенсора на модели

Шаблон с держателем удаляли с поверхности гипсовой модели. Из паза шаблона извлекали аналог сенсора, производили антисептическую обработку шаблона сенсора с держателем (рисунок 19).



Рисунок 19. Этап извлечения аналога сенсора из шаблона

Шаблон сенсора с держателем вводили в полость рта и припасовывали его к тканям в области исследуемого сегмента челюсти. В полость рта вносили сенсор до совпадения его с пазом шаблона. Производили рентгенографию исследуемой области челюсти. По завершении исследования извлекали шаблон с держателем из полости рта. Из паза шаблона удаляли сенсор. Производили антисептическую обработку. Шаблон сенсора с держателем упаковывали в полимерный пакет для хранения. На этапах лечения с целью возможности проведения сравнительного текстурального анализа костной ткани челюстей в исследуемой области и обеспечения возможности стандартизации изображений производили повторную рентгенографию при помощи изготовления нашего шаблона.

Предлагаемый способ позволяет обеспечить точное позиционирование сенсора при повторных изометрических и проксимальных исследованиях, обеспечивает возможность проведения сравнительного текстурального анализа костной ткани челюстей в исследуемой области, обеспечивает возможность стандартизации изображений.

В ходе исследования при помощи разработанного нами метода производили описательную двухмерную оценку костной ткани в области дентального имплантата. Проводили анализ резорбции костной ткани, положение апекса

имплантата по отношению к окружающим тканям челюстно-лицевой области и деформации внутрикостной части упругодеформированного элемента дентального имплантата. При оценке деформации внутрикостного пористого элемента дентального имплантата на основе НТМСП в качестве калибровочных исходных данных использовали межвитковое расстояние профиля метрической резьбы, которое в вертикальной плоскости составляло 0,72 мм. В горизонтальной плоскости рассматривали исходный диаметр имплантата, проходящий между выемками профиля резьбы, который равнялся 2,06 мм.

Для оценки плотности костной ткани при планировании дентальной имплантации, а также для визуализации важных анатомических структур челюстно-лицевой области (нижнечелюстной канал, верхнечелюстной синус, корни соседних зубов) нами использовалась компьютерная томография на аппарате «Toshiba aquilion 16». Проводили сканирование 55 срезов на каждую челюсть, со следующими параметрами: сила тока – 80 мА, напряжение – 120 кВ, тип сканирования – спиральный, полное время оборота трубки – 1,5 с, шаг подачи – 1,5 мм, толщина среза 1 мм, инкремент конструкции – 1 мм, тип реконструкции Bone.

Ортопантомографическое исследование проводили на аппарате Point 500 HD (Корея) для планирования оперативного вмешательства и контроля лечения.

2.2.4 Методы оценки стабильности дентальных имплантатов

Для оценки первичной и вторичной стабильности на этапах остеоинтеграции нами был использован прибор Periotest M Siemens (Medizintechnik Gulden). Данный прибор сертифицирован и представляет собой электромеханический поршень, который, осуществляя перкуссию в виде 16 зондирований на исследуемый объект в течение 4 секунд, показывает время контакта зонда с поверхностью, которое зависит от стабильности поверхности относительно исследуемой точки. Время контакта устройства с поверхностью может быть зарегистрировано и интерпретировано в условный показатель со значениями от -8 до 50, где меньшие значения характеризуют более высокую

стабильность объекта относительно точки исследования. В таблице 4 показана зависимость показателей стабильности прибора Periotest зубов и дентальных имплантатов от клинической стабильности (www.periotest.de).

Таблица 4 – Показатели прибора в зависимости от клинической степени подвижности

| Клиническая степень подвижности | Показатели прибора |
|---------------------------------|--------------------|
| 0 | -08 до +09 |
| 1 | +10 до +19 |
| 2 | +20 до +29 |
| 3 | +30 до+50 |

Из данных таблицы видно, что зубы и дентальные имплантаты с высокой степенью подвижности, характеризующиеся более длительным временем контакта зонда с поверхностью, показывают более высокие значения Periotest, а устойчивые зубы или хорошо остеоинтегрированные имплантаты имеют короткое время контакта, что приводит к низким значениям Periotest. Для дентальных имплантатов диапазон значений от -8 до 0 характеризуют хорошую остеоинтеграцию, имплантат интегрирован, и к нему может быть приложена нагрузка. Диапазон значений от 1 до 9 характеризуют относительную нестабильность дентального имплантата. Значения от 10 до 50 характеризуют недостаточную остеоинтеграцию, не позволяющую включать имплантат в функциональную нагрузку.

При исследовании объекта допустимая девиация оси прибора в вертикальной плоскости должна составлять $\pm 20^{\circ}$, по горизонтальной плоскости $\pm 45^{\circ}$ по отношению к продольной оси имплантата или зуба. Однако в нашем исследовании мы производили измерения под углом 90° как в вертикальной, так и в горизонтальной плоскостях. Расстояние от исследуемого объекта составляло от 0,6 до 2,0 мм, в пределах допустимых значений технической документации. Предварительно перед проведением исследования нами производилась оценка состояния прибора при помощи калибратора, настроенного на диапазон +10,0.

Неправильное положение прибора в момент исследования отменяет вывод информации на дисплей, тем самым обеспечивая надежность воспроизводимых

результатов измерений в течение 16 импульсов зондирования. Произведено 1864 исследования.

2.2.5 Методы статистической обработки

Сбор и хранение данных осуществляли в пакете Microsoft Excel. Для статистического анализа применяли программу SPSS Statistics 21.0 (лицензия № 20130626-3).

Оценку закона распределения количественных показателей производили с помощью гистограмм распределения, а также критериев Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка которые показали близкую к нормальной форму (значительных выбросов не наблюдали, показатели асимметрии и эксцесса были невысокими).

В то же время для ряда изученных показателей отмечены статистически значимые отклонения от нормальности по примененным критериям. Поэтому для проверки статистических гипотез применяли как критерии, основанные на параметрах распределения, так и непараметрические методах.

Сравнения двух независимых групп выполняли по критерию Стьюдента и Манна-Уитни-Вилкоксона. Для анализа признаков в динамике наблюдения применяли дисперсионный анализ повторных измерений в параметрическом и непараметрическом варианте (анализ Фридмана) и парный критерий Вилкоксона.

Для номинальных признаков выполняли анализ таблиц сопряженности с расчётом критерия χ^2 Пирсона. Для таблиц сопряженности размерностью 2×2 применяли поправку Йетса к статистике χ^2 .

Оценку эффективности проводимого лечения проводили согласно принципам доказательной медицины [Котельников Г.П., Шпигель А.С., 2012].

При оценке эффекта вмешательства составляли таблицу сопряженности, в которой приводили возможные неблагоприятные исходы, свидетельствующие о недостаточной эффективности вмешательства (таблица 5).

Затем рассчитывали рекомендованные ключевые показатели.

ЧИЛ – частота исходов в группе лечения $A / (A + B)$.

ЧИК – частота исходов в контрольной группе $C / (C + D)$.

СОР – (снижение относительного риска) – относительное уменьшение частоты неблагоприятных исходов в изучаемой группе по сравнению с контрольной группой, рассчитываемое как (ЧИЛ-ЧИК) / ЧИК. Значения более 50% всегда соответствуют клинически значимому эффекту, от 25 до 50% - очень часто соответствуют клинически значимому эффекту, приводится вместе с 95 % ДИ.

ДИ – диапазон колебаний истинных значений в популяции. ДИ означает, что истинное значение величины с вероятностью в 95% лежит в пределах рассчитанного интервала.

САР – (снижение абсолютного риска) – абсолютная арифметическая разница в частоте неблагоприятных исходов между группами лечения и контроля. Рассчитывалось как ЧИЛ-ЧИК.

ЧБНЛ – число больных необходимо лечить определенным методом в течение определенного времени, чтобы предотвратить неблагоприятный исход у одного больного. Рассчитывали как $1 / \text{САР}$.

ОШ – отношение шансов показывает, во сколько раз вероятность неблагоприятного исхода в основной группе выше (или ниже), чем в контрольной ($A/B)/(C/D)$. Значения ОШ от 0 до 1 соответствовало снижению риска, более 1 – его увеличению. ОШ равное 1, означает отсутствие эффекта.

Таблица 5 – Таблица сопряжённости

| Группы | Изучаемый эффект (исход), случаи недостаточной эффективности | | |
|-----------------|--|-----|-------|
| | Есть | Нет | Всего |
| Изучаемая (1) | A | B | A + B |
| Контрольная (2) | C | D | C + D |

В качестве описательных статистик в работе приведены среднее арифметическое (M) и его ошибка (m): $M \pm m$; среднее арифметическое (M) и среднеквадратическое отклонение (SD): $(M \pm SD)$. На графиках типа «коробчатая диаграмма» горизонтальной линией внутри прямоугольника является медиана, границы прямоугольника — квартили, усы (либо в случае превышения ими

полутора межквартальных размахов – окружности) — минимальное и максимальные значения. Критическое значение уровня значимости (p) принимали равным 0,05.

Таким образом, в данной главе нами представлен дизайн доклинического исследования, выполненный на 144 лабораторных животных (крысы линии Wistar), оригинальная экспериментальная модель оперативного доступа и способ оценки остеоинтеграции пористых материалов в эксперименте. Дана общая характеристика 74 пациентов с частичным или полным отсутствием зубов на верхней и нижней челюстях, которым были установлены дентальные имплантаты контрольной и рабочей групп. Описаны основные и дополнительные методы обследования (периметрия, рентгенография) и приведены методы статистической обработки полученного материала.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1 Влияние аутологичного модифицирования дентальных имплантатов на основе нетканого титанового материала со сквозной пористостью и остеоинтеграции на показатели первичной стабильности в эксперименте

Стабильность дентальных имплантатов является одним из основополагающих факторов, обеспечивающих оптимизацию процессов остеоинтеграции. Оптимальные показатели стабильности дентального имплантата должны поддерживаться на всех этапах реабилитации пациентов для предотвращения микроскопической экскурсии, которая способствует его дезинтеграции. Первичная стабильность имеет механистическую природу и зависит от клинической методики имплантации, качества костной ткани, размера и формы имплантата. В настоящее время существует большое количество клинических методов, направленных на оценку состояния комплекса имплантат-кость. Эти методы позволяют оценивать процессы остеоинтеграции и дезинтеграции дентальных имплантатов. Структурная и функциональная интеграция поверхности зубного имплантата, несущего функциональную нагрузку, с тканями костного ложа (остеоинтеграция) имеет важное значение для отдалённых результатов лечения.

Одним из современных приборов для оценки стабильности дентальных имплантатов является прибор «Periotest M» (Siemens). Данная система обеспечивает объективную количественную информацию о состоянии комплекса тканей на границе имплантат-кость. Тем не менее в настоящее время отсутствует информация о сравнительных тенденциях значений Periotest при применении технологии аутологичного модифицирования костной тканью нетканого титанового материала со сквозной пористостью и традиционного нетканого титанового материала в эксперименте.

Поэтому в своей работе мы провели сравнительную оценку показателей первичной стабильности моделей дентальных имплантатов на основе нетканого титанового материала со сквозной пористостью, установленных по традиционной

технологии и с применением технологии аутологичного модифицирования костной ткани. В рандомизированном исследовании использовали 18 макропрепаратов нижней челюсти свиньи. Животные имели возраст от 9 до 13 месяцев. Исследование препаратов осуществляли в течение 2 часов после забоя животного. Макропрепараты нижней челюсти после забоя животных очищали от мягких тканей и помещали в салфетки, орошённые физиологическим раствором. Использование в качестве увлажнителя физиологического раствора на всех подготовительных этапах и при препарировании костной ткани нижней челюсти обеспечило минимизацию процессов дегидратации тканей. В качестве зоны для проведения дентальной имплантации нами был использован нижний край подбородочного отдела макропрепарата нижней челюсти. В качестве модели разработанного дентального имплантата нами была предложена конструкция, состоящая из винта-распорки и внутрикостной пористой втулки из нетканого титанового материала со сквозной пористостью цилиндрической формы (патент РФ на полезную модель № 143685).

Включение аутологичной костной ткани в модели дентальных имплантатов на основе нетканого титанового материала со сквозной пористостью производили при формировании костного ложа. Костную аутологичную стружку, полученную при формировании костного ложа, собирали в дозатор, объём которого был равен объёму пористости дентального имплантата. Укладывали нетканый титановый материал со сквозной пористостью в торцевую часть пресс-формы. При укладке заготовки материала в пресс-форму костную аутологичную стружку помещали в воронку торцевой части пресс-формы, после чего данную композицию погружали в матрицу пресс-формы и производили холодное прессование (рисунок 20). Для обеспечения стабилизации макропрепаратов нижней челюсти свиньи их фиксировали на верстаке в слесарных тисках. Модели дентальных имплантатов состояли из винта-распорки и цилиндрической втулки на основе нетканого титанового материала со сквозной пористостью, выполненной из титановой проволоки толщиной 0,08 мм, марки ВТ1-00. Втулка имела внутренний диаметр –

1,6 мм, внешний диаметр – 3,5 мм, длину 7 мм с объёмом пористости $70\pm 2\%$. Объём пор цилиндрической втулки НТМСП был модифицирован аутологичной костной тканью (рисунок 21).

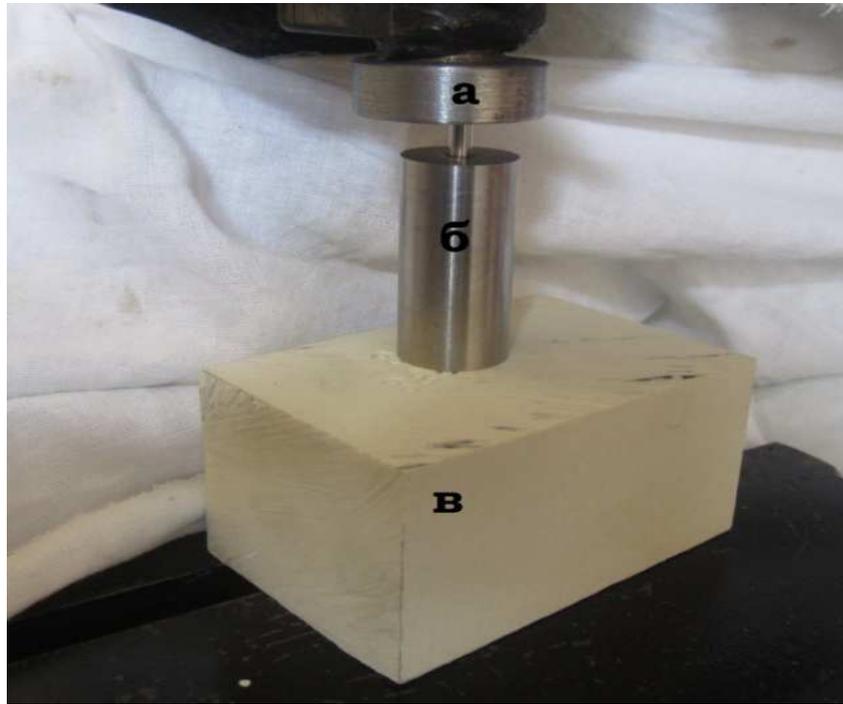


Рисунок 20. Этап холодного прессования нетканого титанового материала: а – гидравлический пресс; б – пресс-форма; в – опорный столик

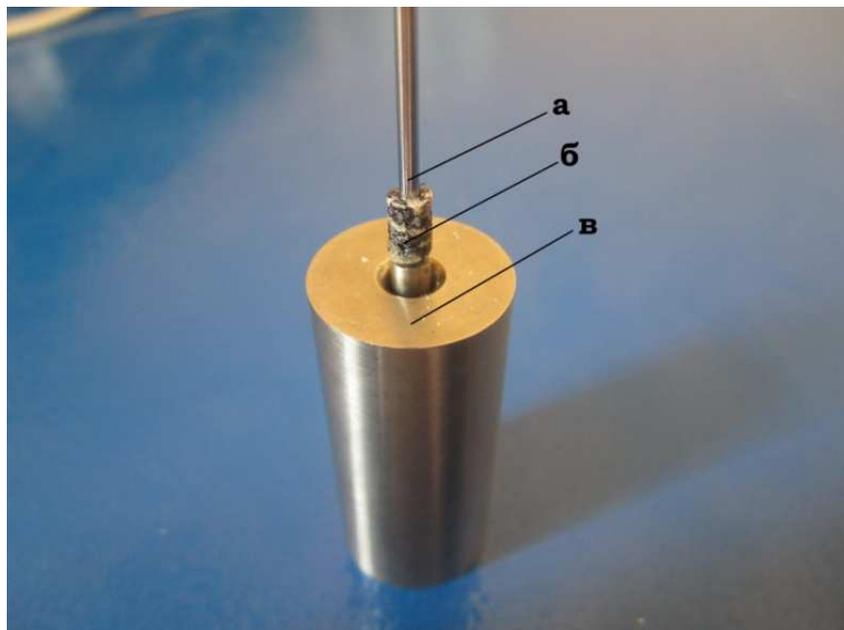


Рисунок 21. Внешний вид цилиндрической втулки, модифицированной аутологичной костной тканью: а – центральная игла; б – втулка НТМСП, модифицированная костной тканью; в – пресс-форма

В качестве винта-распорки использовали винты для остеосинтеза Stryker с диаметрами 1,8 мм, 2,0 мм, 2,3 мм. В области подбородочной части нижнего края нижней челюсти симметрично по отношению к средней линии с помощью шести хирургических фрез формировали поэтапно костные ложа глубиной 7 мм и диаметром 3,5 мм. (рисунок 22).



Рисунок 22. Протокол эксперимента №23. Внешний вид дезартикулированной нижней челюсти свиньи: а – втулка из НТМСП; б – винт-распорка; в – нижний край нижней челюсти

В исследование было включено 2 группы имплантатов. Имплантаты обеих групп располагали на одном макропрепарате нижней челюсти, разделяя их сагиттальной линией, которая проходила через середину подбородочной части нижнего края нижней челюсти. На одной половине челюсти в 3 костные ложа устанавливали модели дентальных имплантатов на основе нетканого титанового материала со сквозной пористостью. На другой – 3 модели дентальных имплантатов на основе нетканого титанового материала со сквозной пористостью модифицированных аутологичной костной тканью. В каждое костное ложе устанавливали втулки из НТМСП, во внутренний канал которых вкручивали винты-распорки диаметрами 1,8 мм, 2,0 мм, 2,3 мм. Первичную стабильность (ПП) оценивали с использованием аппарата PERIOTEST M (SIEMENS). Каждый

тест повторяли не менее 3 раз, после чего определяли среднестатистическое значение (рисунок 23).



Рисунок 23. Этап измерения стабильности модели дентального имплантата

В ходе исследования нами получена зависимость результатов периотестометрии моделей дентальных имплантатов от диаметра штифта-распорки и аутологичной модификации нетканого титанового материала со сквозной пористостью (таблица 6).

Таблица 6 – Результаты периотестометрии моделей дентальных имплантатов в зависимости от диаметра штифта – распорки и аутологичной модификации нетканого титанового материала со сквозной пористостью ($M \pm m$)

| Диаметр штифта-распорки, мм | Группа 1. Нетканый титановый материал со сквозной пористостью, единицы ПП | Группа 2. Нетканый титановый материал, модифицированный аутологичной костной стружкой, единицы ПП | Разница результатов ($M_1 - M_2$), единицы ПП |
|-----------------------------|---|---|---|
| 1,8 (n-18) | 40,33±0,24* | 29,06±0,19* | 11,27 |
| 2,0 (n-18) | 18,67±0,28* | 5,33±0,14* | 13,34 |
| 2,3 (n-18) | 5,17±0,17* | 2,89±0,14* | 2,28 |

Примечание.* — Различия показаний для группы 1 и группы 2 достоверны при $p < 0,001$

При статистической обработке результатов исследования вычисляли среднеарифметическое (M), среднюю ошибку средней арифметической (m).

Для оценки достоверности различий средних арифметических значений использовали непараметрический критерий Манна-Уитни для независимых групп. Различия уровня признака в сравниваемых группах статистически значимым считали при $p < 0,001$.

Данные, полученные нами при сравнении моделей дентальных имплантатов с винтами-распорками различных диаметров, показали, что увеличение диаметра винта-распорки обеспечивает повышение показателей стабильности моделей дентальных имплантатов как в 1-ой, так и во 2-ой группах. Сравнение моделей дентальных имплантатов с одинаковым диаметром штифтов-распорок как в 1-ой, так и во 2-ой группах показало, что во всех случаях показания прибора Periotest для нетканого титанового материала со сквозной пористостью, модифицированного аутологичной костной тканью, были выше, чем для нетканого титанового материала со сквозной пористостью. Эта закономерность справедлива для всех диаметров штифтов-распорок в моделях дентальных имплантатов (рисунок 24).

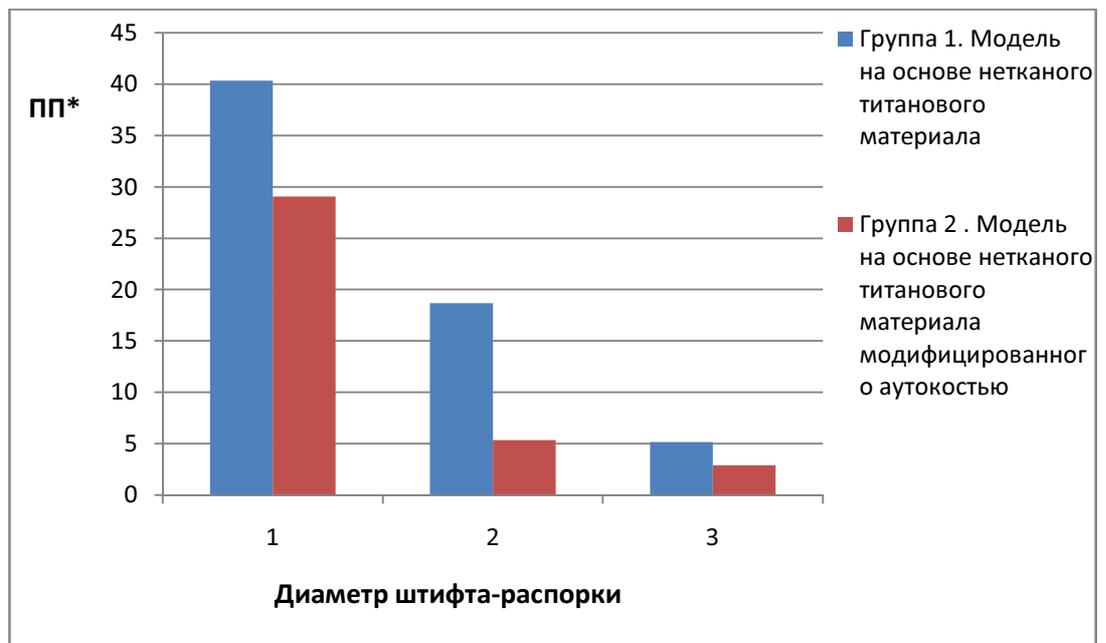


Рисунок 24. Графическое сравнение показателей прибора Periotest M для двух исследуемых групп; Примечание.* — ПП – условная единица измерения стабильности прибора Periotest M (показатель периотестометрии)

Увеличение диаметра винта-распорки с 1,8 мм до 2,3 мм в моделях дентальных имплантатов из нетканого титанового материала со сквозной пористостью увеличивает показатели стабильности в 7,8 раз, со втулкой из нетканого титанового материала, модифицированного аутологичной костной тканью, в 10,06 раз. Аутологичное модифицирование костной тканью нетканого титанового материала со сквозной пористостью увеличивает показатели стабильности имплантатов при диаметре штифта-распорки 1,8 мм в 1,39 раза, при 2,0 мм – в 3,5 раза, при 2,3 мм – в 1,79 раза.

В процессе экспериментального исследования изучена возможность применения технологии аутологичного модифицирования нетканого титанового материала со сквозной пористостью для достижения оптимизации параметров стабильности дентальных имплантатов. Полученные данные свидетельствуют о том, что показания прибора Periotest зависят от диаметра штифта-распорки внутрикостной части модели дентального имплантата и плотности нетканого титанового материала со сквозной пористостью, регулируемой через аутологичную костную модификацию или остеоинтеграцию. Результаты исследования позволяют шире использовать технологию аутологичного модифицирования дентальных имплантатов на основе нетканого титанового материала со сквозной пористостью в клинической практике. В то же время процессы остеоинтеграции позволяют оптимизировать показатели стабильности дентальных имплантатов на основе нетканого титанового материала со сквозной пористостью.

3.2 Влияние аутологичного модифицирования дентальных имплантатов на основе нетканого титанового материала со сквозной пористостью на напряжённно-деформированное состояние в системе кость-имплантат

В последнее время для определения напряжённно-деформированного состояния традиционно используется метод конечных элементов (МКЭ). В МКЭ модели конструкций сложных форм подразделяются на более мелкие части (конечные элементы) сравнительно простых форм, в пределах которых ищутся

приближенные решения. Результатами такого моделирования являются поля напряжений и смещений в единой конструкции. Из основной концепции МКЭ следует, что вся модель конструкции делится на множество различных конечных элементов, которые соединены между собой в вершинах (узлах).

Нами был проведён эксперимент, целью которого являлось обоснование аутологичного биомодифицирования нетканого титанового материала со сквозной пористостью с учётом исследования напряжённо-деформированного состояния в системе кость-дентальный имплантат. В качестве модели дентального имплантата нами был использован фрагмент конструкции, состоящий из втулки на основе нетканого титанового материала со сквозной пористостью высотой 0,8 мм, с внутренним диаметром 1,6 мм, наружным диаметром 3,5 мм. Нагрузку прикладывали к штифту-распорке в двух направлениях: вертикальном и горизонтальном. Горизонтальную нагрузку 20 Н прикладывали к штифту-распорке диаметром 2,3 мм. Она была направлена в сторону внутренней стенки втулки. Вертикальную нагрузку прикладывали к штифту-распорке силой 400 Н.

Высота стенок костного ложа составила 2 мм. Построенная модель состояла из двух тел: кость и имплантат. Имплантат состоял из стержня и втулки из НТМСП. Контакт между костным ложем, нетканым титановым материалом и штифтом-распоркой был задан в виде контактной пары. По внутреннему диаметру втулки было произведено жёсткое связывание, по наружному диаметру втулки выполнено жёсткое закрепление (рисунок 25).

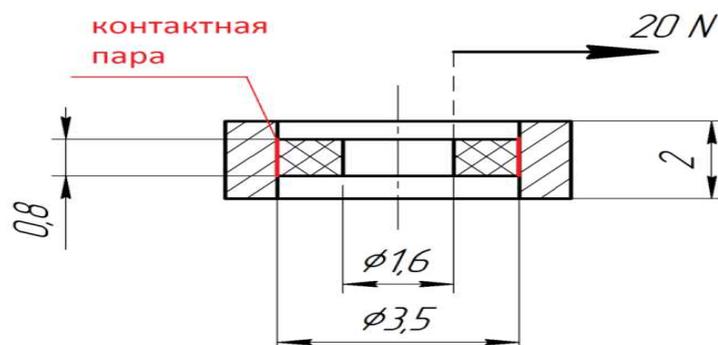


Рисунок 25. Схема эксперимента с внутрикостной втулкой дентального имплантата на основе НТМСП

Модуль Юнга (E) и коэффициент Пуассона (μ) костной ткани принят с учётом исследований [Misch С. et al., 1999] для усреднённых физико-механических параметров, характерных для 4 типов плотности костной ткани. При этом учитывали суммарные физико-механические свойства как губчатой, так и кортикальной пластинки. Для нетканого титанового материала (MP) со сквозной пористостью и титана марки BT1-00 использовали стандартные справочные данные (таблица 7).

Таблица 7 – Физико- механические характеристики материалов

| Характеристика | | Костная ткань | Титан | Материал MP |
|--------------------------------|-----------|---------------|--------|-------------|
| Модуль Юнга (E), ГПа | Область 1 | 107,36 | 108000 | 213 |
| | Область 2 | 83,86 | | |
| | Область 3 | 80,98 | | |
| | Область 4 | 96,23 | | |
| Коэффициент Пуассона (μ) | | 0,32 | 0,35 | 0,3 |

Для выполнения расчёта была построена параметрическая модель в программном комплексе ANSYS. Модель разбита на конечно-элементную упорядоченную сетку, состоящую из 8-узловых элементов типа SOLID185 (рисунок 26).

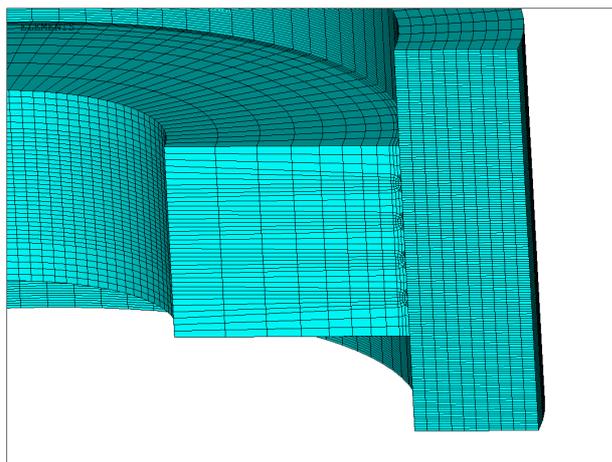


Рисунок 26. Конечно – элементная сетка модели внутрикостной втулки дентального имплантата

Напряжения в случае использования нетканого титанового материала со сквозной пористостью без наполнителя концентрировались точно на стенках костного ложа, в проекции витков проволоки и краевых элементов пор

имплантата. При суммарном перемещении, равном 0,213 мм, напряжение в проволоке составило 234 МПа, напряжение в костной ткани 26,3 МПа, напряжение в нетканом титановом материале составило 5,68 МПа (рисунки 27, 28).

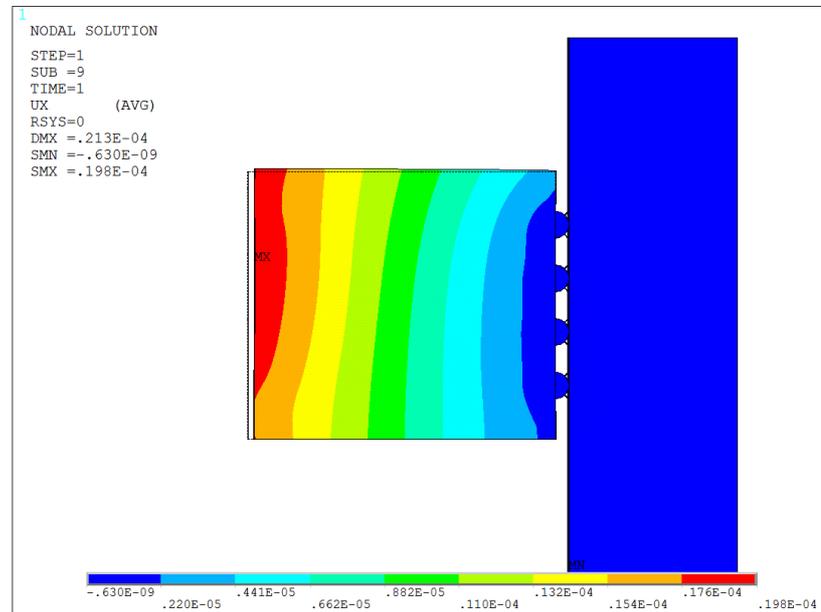


Рисунок 27. Суммарные перемещения в модели без наполнителя

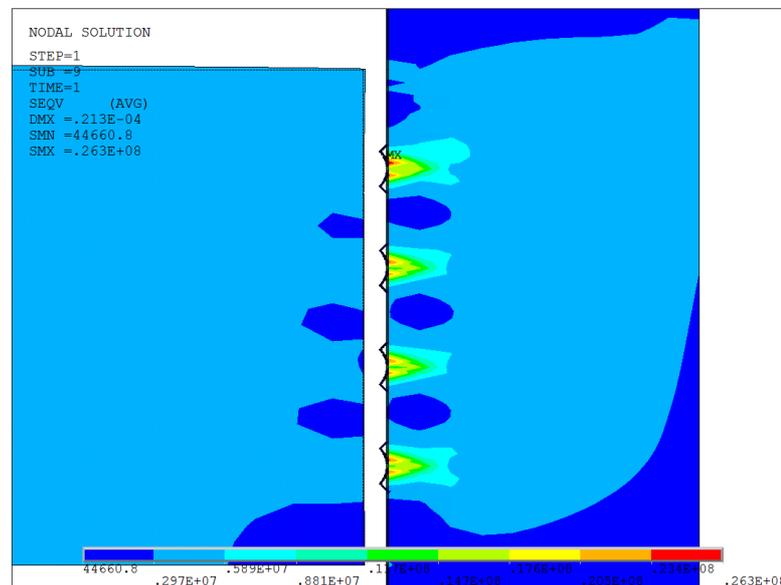


Рисунок 28. Эквивалентные напряжения в модели по Мизесу без наполнителя

Напряжения в случае использования нетканого титанового материала со сквозной пористостью с наполнителем в виде костного аутологичного трансплантата концентрировались на стенках костного ложа равномерно,

распределяясь по периметру имплантата. При суммарном перемещении, равном 0,209 мм, напряжение в проволоке составило 223 МПа, напряжение в костной ткани – 19,6 МПа, напряжение в нетканом титановом материале составило 8,21 МПа (рисунки 29, 30).

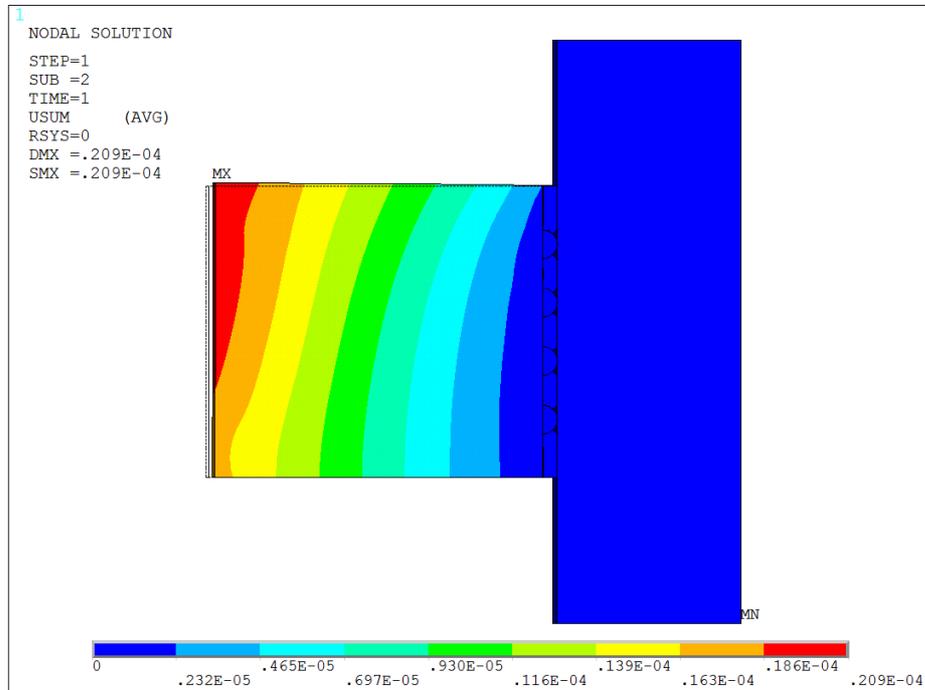


Рисунок 29. Суммарные перемещения в модели с наполнителем

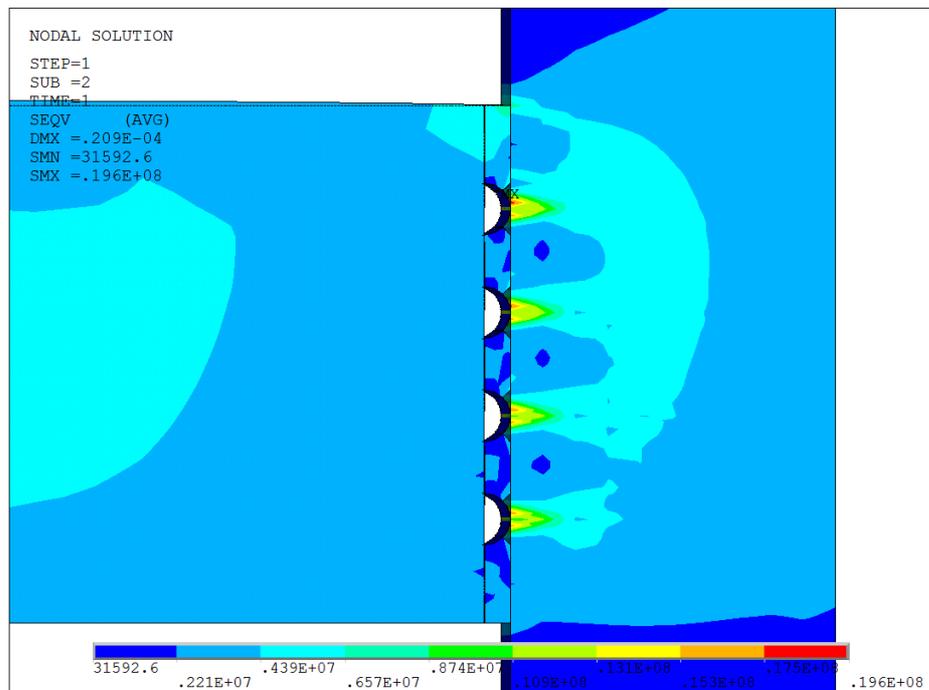


Рисунок 30. Эквивалентные напряжения в модели по Мизесу с наполнителем

В ходе эксперимента нами были получены следующие результаты в зависимости от плотности костной ткани (таблицы 8,9).

Таблица 8 – Результаты расчёта модели с наполнителем

| Область | Суммарное перемещение | Перемещение по ОХ | Напряжение в проволоке, МПа | Напряжение в кости, МПа | Напряжение в НТМСП, МПа |
|---------|-----------------------|-------------------|-----------------------------|-------------------------|-------------------------|
| 1 | 0,209 | 0,194 | 224 | 19,7 | 8,18 |
| 2 | 0,209 | 0,194 | 219 | 20 | 8,28 |
| 3 | 0,209 | 0,194 | 224 | 19,6 | 8,19 |
| 4 | 0,209 | 0,194 | 223 | 19,6 | 8,21 |

Таблица 9 – Результаты расчёта модели без наполнителя

| Область | Суммарное перемещение, мм. | Перемещение по ОХ, мм. | Напряжение в проволоке, МПа | Напряжение в кости, МПа | Напряжение в МР, МПа |
|---------|----------------------------|------------------------|-----------------------------|-------------------------|----------------------|
| 1 | 0,213 | 0,198 | 234 | 26,3 | 5,68 |
| 2 | 0,213 | 0,199 | 234 | 26,3 | 5,68 |
| 3 | 0,213 | 0,199 | 234 | 26,3 | 5,67 |
| 4 | 0,213 | 0,198 | 234 | 26,3 | 5,68 |

При этом напряжения в проволоке и в костной ткани при наличии наполнителя ниже, чем при отсутствии наполнителя при различных типах костной ткани по Carl E Misch (рисунки 31, 32).

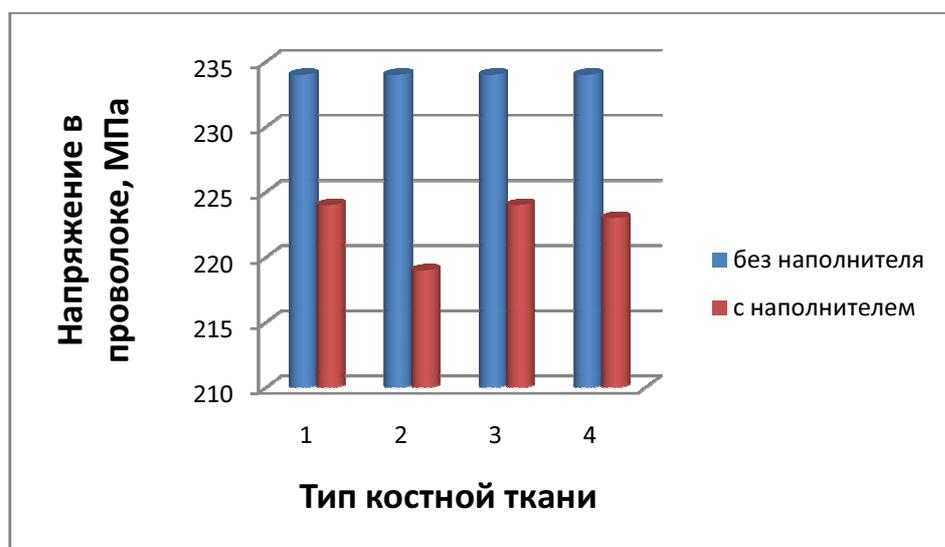


Рисунок 31. Графическое изображение напряжения в проволоке нетканого титанового материала, МПа

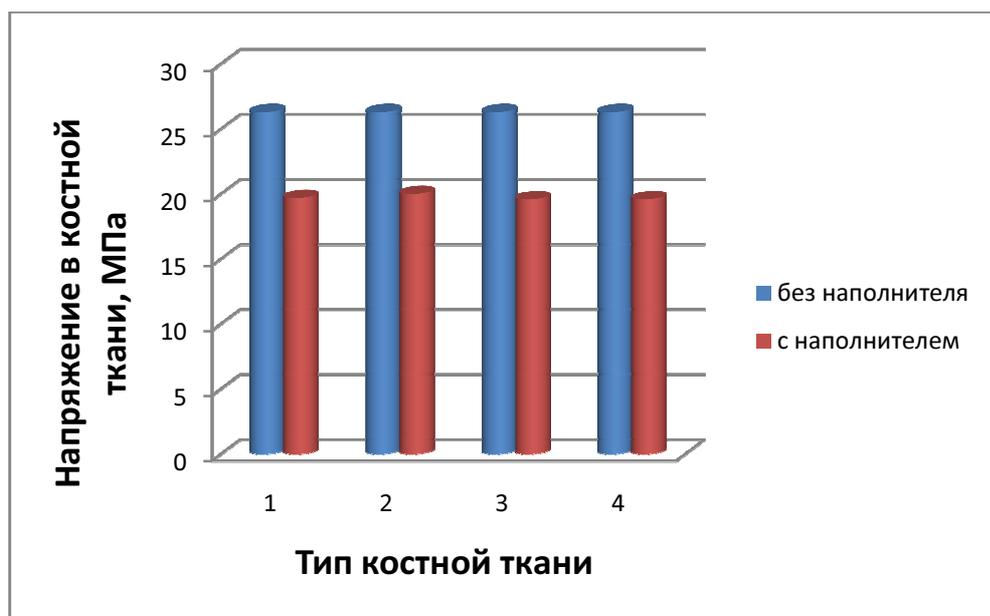


Рисунок 32. Графическое изображение напряжения в костной ткани костного ложа, МПа

Нами было установлено, что при введении в НТМСП какого-либо наполнителя упруго-гистерезисные характеристики материала изменяются, а его модуль упругости – увеличивается, что обеспечивает повышение стабильности винта-распорки. Биомодифицирование нетканого титанового материала со сквозной пористостью путём включения в его состав наполнителя в виде аутологичного трансплантата способствует равномерному распределению напряжений по стенкам костного ложа по сравнению с не модифицированным материалом, и уменьшает напряжения в проволоке нетканого титанового материала. Отсутствие наполнителя в нетканом титановом материале со сквозной пористостью увеличивает смещение втулки, что негативно влияет на стабильность имплантата.

3.3 Результаты экспериментальных исследований

В ходе выполнения исследования нами дана оценка процессов остеоинтеграции имплантатов в трёх экспериментальных группах животных.

В основную группу исследования вошли 48 животных, которым имплантировали НТМСП, модифицированный аутологичной костной тканью. В группу сравнения было включено 48 крыс, которым имплантировали

традиционный НТМСП. В контрольную группу нами были включены 48 животных, которым устанавливали фрезерованный титан марки ВТ1-00.

Проводили анализ макроскопической картины зоны имплантации и морфологическое исследование микропрепаратов.

При оценке макроскопической картины в зоне имплантации в контрольной группе на ранних сроках нередко отмечали нестабильность имплантатов, которые были подвижны в горизонтальных плоскостях и легко извлекались из костного ложа (рисунок 33).



Рисунок 33. Зона имплантации в контрольной группе (титан ВТ1-00), 7-е сутки. Макроскопическая картина (имплантат мигрировал из костного ложа)

В основной группе животных макроскопически подвижность имплантатов не выявляли. В то время как на ранних сроках имплантаты опытной группы с трудом извлекали из костного ложа.

Поверхность имплантатов основной группы в динамике покрывалась фиброзной тканью, которая постепенно замещалась костной тканью (рисунок 34).

У ряда животных основной группы к завершению эксперимента поверхность имплантата была полностью скрыта новообразованной костной тканью. Удалить имплантат на этих сроках из костного ложа было технически трудно



Рисунок 34. Зона имплантации материала НТМСР+АК, 21-е сутки. Макроскопическая картина (имплантат покрыт фиброзной тканью)

При анализе подвижности имплантата на макроскопических препаратах нами были получены результаты, которые представлены в таблице 10.

Таблица 10 – Оценка подвижности в трёх группах исследования в баллах

| | 7 сут. | 21 сут. | 90 сут. | p7-21 | p7-90 | p21-90 |
|---------------|-----------|-----------|-----------|----------------------------------|-------|--------|
| НТМСР (1) | 3,33±0,09 | 3,53±0,09 | 3,63±0,09 | 0,263 | 0,053 | 0,712 |
| Ti BT1-00 (2) | 3,07±0,07 | 2,97±0,10 | 2,87±0,13 | 0,776 | 0,367 | 0,776 |
| НТМСР +АК (3) | 3,60±0,09 | 3,70±0,09 | 3,87±0,06 | 0,656 | 0,056 | 0,314 |
| p1-2 | 0,063 | <0,001 | <0,001 | Эффект взаимодействия p=0,053 | | |
| p1-3 | 0,063 | 0,420 | 0,228 | | | |
| p2-3 | <0,001 | <0,001 | <0,001 | | | |

Анализ данных таблицы 10 показал, что положительная динамика в стабилизации имплантатов на макропрепаратах наблюдалась у животных в группах, где были установлены имплантаты на основе НТМСР (1) и НТМСР+АК (3), в сравнении с группой животных, которым были и установлены имплантаты из материала Ti BT 1 – 00 (2), соответственно на 7-е. сутки $p(1-2) = 0,063$ и $p(2-3) < 0,001$, на 21-е. сутки $p(1-2) < 0,001$ и $p(2-3) < 0,001$, на 90-е. сутки $p(1-2) < 0,001$ и $p(2-3) < 0,001$. При этом динамика в группах НТМСР(1) и НТМСР +АК(3) была параллельной с сохранением статистической значимости с более высокими показателями в группе НТМСР +АК (3) по отношению к группе сравнения (1). На 90-е сутки $p(1-3) = 0,228$.

При оценке состояния макроструктуры новообразованного комплекса тканей на макропрепарате в области инсталляции опытных образцов имплантатов нами были получены результаты в соответствии с таблицей 11.

Таблица 11 – Оценка макроструктуры новообразованного комплекса тканей в области имплантата в трёх группах исследования в баллах

| | 7 сут. | 21 сут. | 90 сут. | p7-21 | p7-90 | p21-90 |
|---------------|-----------|-----------|-----------|----------------------------------|--------|--------|
| НТМСП (1) | 1,97±0,03 | 2,07±0,07 | 2,57±0,09 | 0,557 | <0,001 | <0,001 |
| Ti BT1-00 (2) | 1,83±0,07 | 1,93±0,05 | 2,07±0,15 | 0,758 | 0,228 | 0,613 |
| НТМСП +АК (3) | 2,00±0,06 | 2,27±0,08 | 3,2±0,14 | 0,113 | <0,001 | <0,001 |
| p1-2 | 0,090 | 0,338 | 0,021 | Эффект взаимодействия p<0,001 | | |
| p1-3 | 0,856 | 0,091 | 0,002 | | | |
| p2-3 | 0,025 | 0,002 | <0,001 | | | |

Анализ данных таблицы 11 показал, что качественная динамика образования костного регенерата в области имплантатов на макропрепаратах наблюдалась у животных в группах, где были установлены имплантаты на основе НТМСП+АК (3), в сравнении с группой животных, которым были и установлены имплантаты из материала Ti BT1 – 00 (2) и НТМСП (1). Максимальная разница показателей составила на 90-е сутки соответственно $p(1-3) = 0,002$ и $p(2-3) < 0,001$.

Морфологические изменения тканей в области установленных имплантатов на 7-е сутки в группах исследования.

Титан BT1 – 00. На рисунке 35а хорошо визуализируется область дефекта, из которой удалён титановый материал. Видно аркообразное ложе расположения имплантата, представленное неповрежденной компактной костной тканью. На рисунке 35б у основания костной арки располагаются свободные фрагменты кости, окруженные массивом рыхлой неоформленной соединительной ткани, богатой клеточными элементами. Данные фрагменты костной ткани образовались, вероятно, при установке и извлечении имплантата. В костной ткани вблизи ложа расположения имплантата имеются признаки остеорезорбции. Так, на рисунке 36а видны множественные многоядерные остеокласты, резорбирующие костные балки. Параллельно происходит процесс восстановления

костной ткани за счет реакции периоста и формирования к этому сроку трабекул незрелой ретикуло-фиброзной костной ткани, среди которых визуализируются скопления хрящеподобных клеток (рисунок 36б).

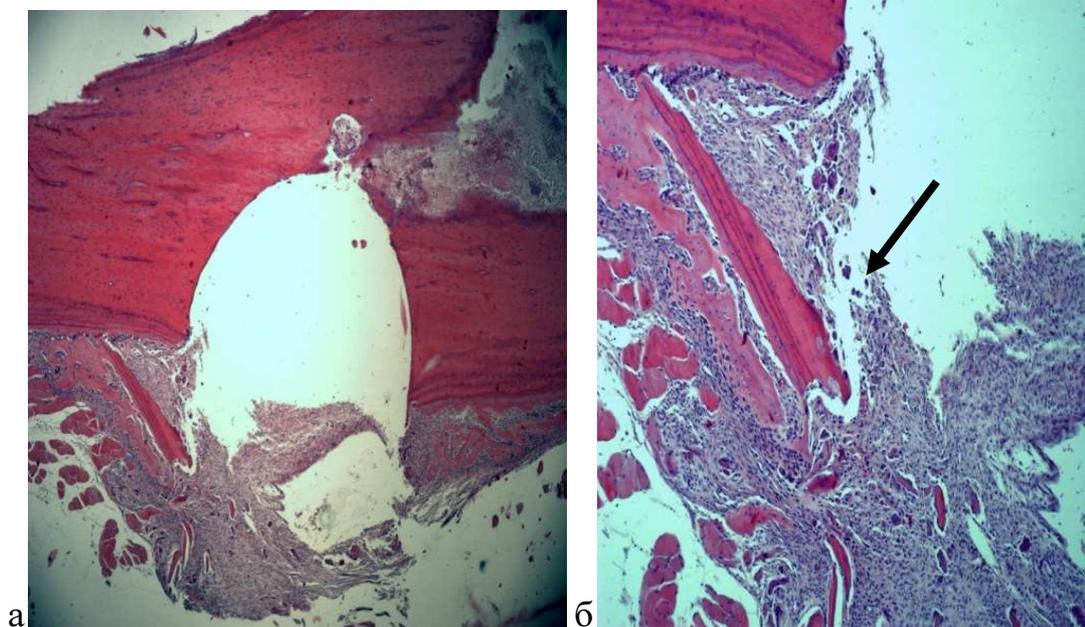


Рисунок 35. Микрофотография. Крыса № 7. Гематоксилин и эозин. Область дефекта после извлечения имплантата: а – общий вид дефекта, увеличение 40; б – край дефекта с фрагментами костной ткани в ложе имплантата, увеличение 100

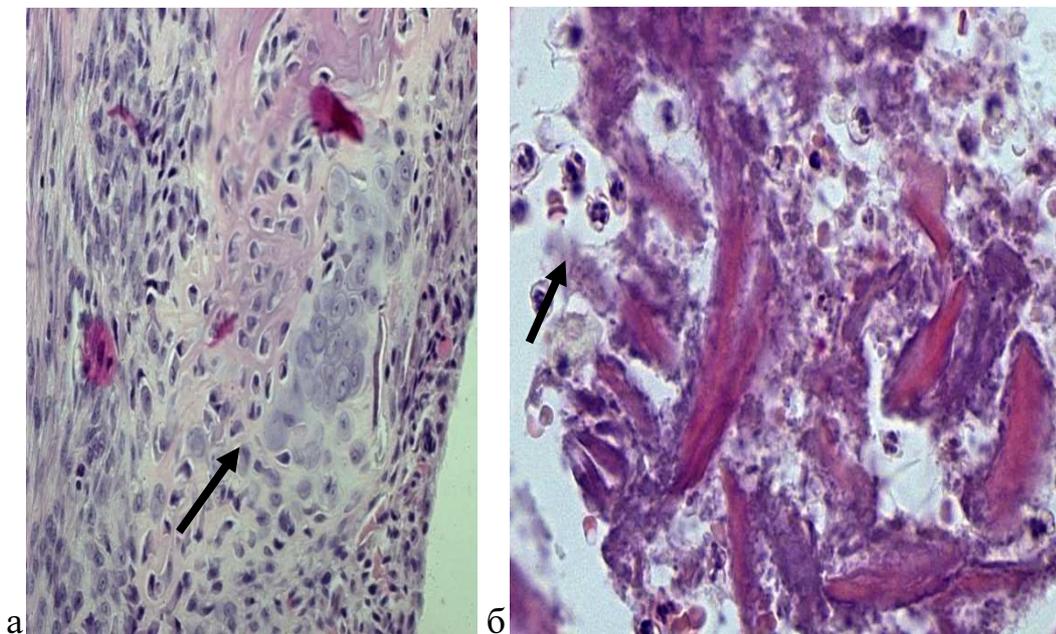


Рисунок 36. Микрофотография. Крыса № 7. Гематоксилин и эозин. Ремоделирование костной ткани в области дефекта: а – стрелкой указаны скопления хрящеподобных клеток, увеличение 400.; б – стрелкой указаны активные остеокласты между фрагментами кости, увеличение 400.

Нетканый титановый материал со сквозной пористостью. На рисунке 37а представлен общий вид дефекта, заполненный рыхлой неоформленной соединительной тканью, которая образует ложе для имплантата. Толщина этой соединительнотканной «подушки» значительна. Причём, рыхло прилегая к кости, она образует подобие капсулы, которая более богата клеточными элементами (рисунок 37б).

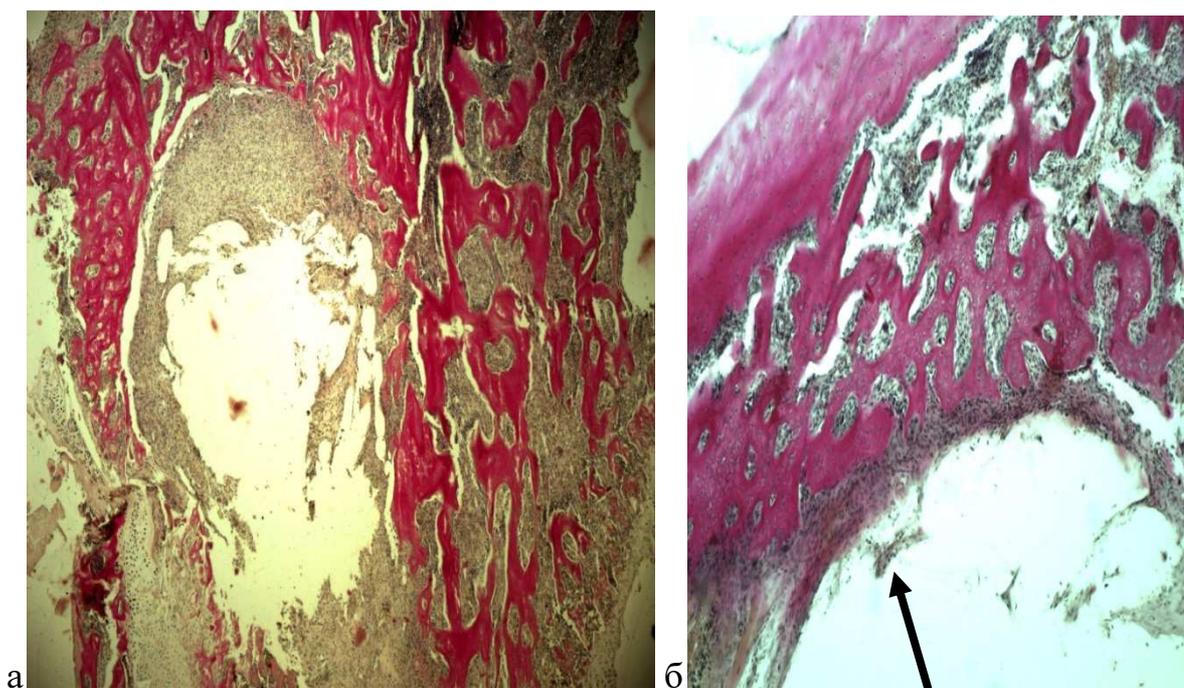


Рисунок 37. Микрофотография. Крыса № 42. Пикрофуксин по Ван Гизон. Область дефекта после извлечения имплантата: а – общий вид дефекта, увеличение 40; б – стрелкой указана соединительнотканная капсула в ложе имплантата, увеличение 100

Края капсулы неровные, деформированные при удалении имплантата. Отмечается хорошая васкуляризация капсулы без признаков нарушения гемодинамики. Капсула образует множественные соединительно-тканые тяжи, пронизывающие область дефекта. Часть фрагментов рыхлой неоформленной соединительной ткани располагается свободно в области дефекта, отделившись от имплантата, вероятно, в процессе его удаления (рисунок 38а). В месте прилегания материала к мышечной ткани отмечается формирование плотной соединительной ткани, богатой клетками (рисунок 38б).

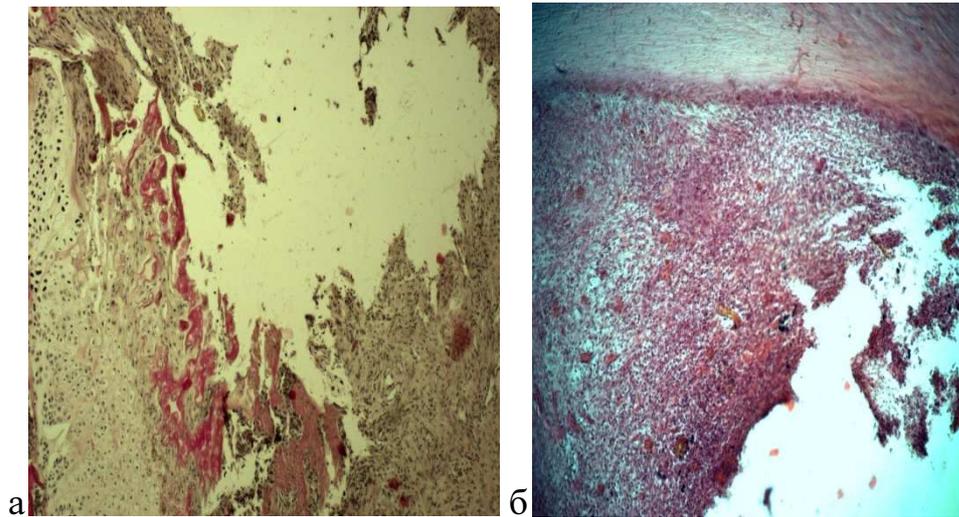


Рисунок 38. Микрофотография. Крыса № 42. Область дефекта после извлечения имплантата: а – капсула и рыхлая соединительная ткань в области дефекта, пикрофуксин по Ван Гизон, увеличение 100; б – зона прилегания материала к мышечной ткани, гематоксилин и эозин, увеличение 100.

Костная ткань, прилегающая к области дефекта, с явлениями ремоделирования на значительном протяжении сформированы новые трабекулы грубоволокнистой костной ткани, матрикс которой имеет слабое неравномерное окрашивание, лакуны широкие с полиморфными клетками в их составе (рисунок 39а). На периферии костных балочек видны цепочки активных остеобластов (рисунок 39б).

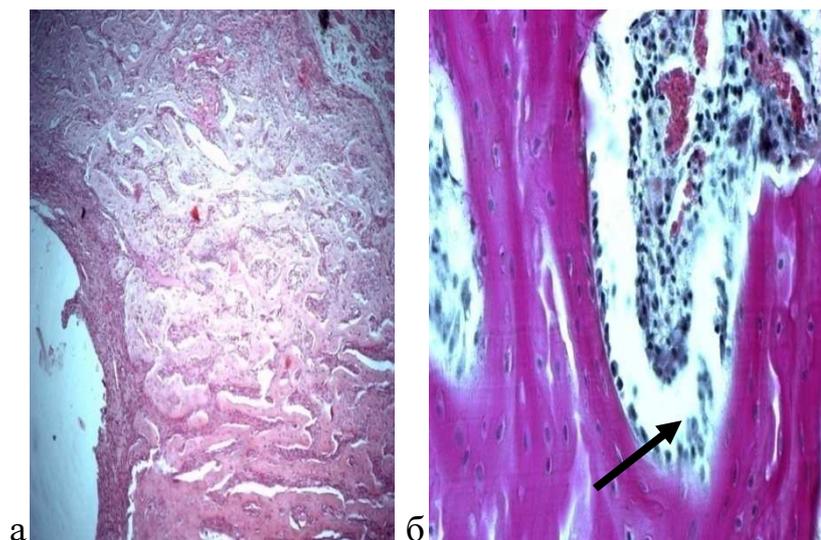


Рисунок 39. Микрофотография. Крыса № 22. Область дефекта после извлечения имплантата: а – ремоделирование костной ткани области дефекта гематоксилин и эозин, увеличение 100; б – цепочка активных остеобластов указана стрелкой, пикрофуксин по Ван Гизон, увеличение 400

Нетканый титановый материал со сквозной пористостью, модифицированный аутологичной костной тканью. На рисунке 40а представлен общий вид дефекта. По сравнению с предыдущими группами в области дефекта практически нет скоплений рыхлой соединительной ткани. Видны многочисленные переплетающиеся между собой костные балочки с признаками ремоделирования. Между балочками, а также в связи с ними располагаются более ярко окрашенные фрагменты аутологичной кости, которые также можно видеть свободно лежащими в области дефекта (рисунок 40б). Фрагменты аутокости представляют собой ацеллюлярные матриксы. Часть из них содержит остециты с выраженными признаками дистрофии. На поверхности фрагментов аутокости расположены единичные остеокласты, резорбирующие её матрикс.

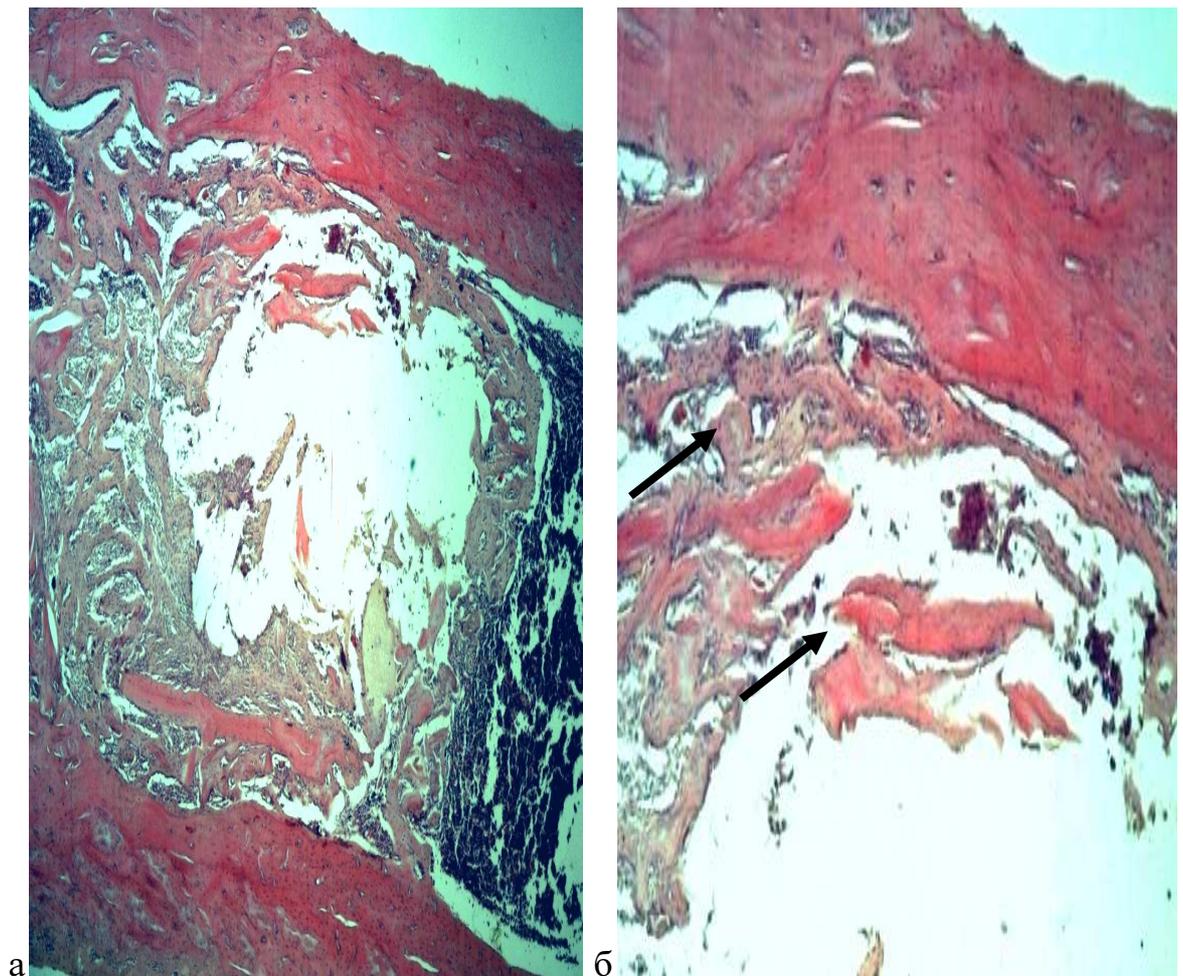


Рисунок 40. Микрофотография. Крыса № 29. Гематоксилин и эозин. Область дефекта после извлечения имплантата: а – общий вид дефекта, увеличение 40; б – край дефекта с фрагментами аутокости (указаны стрелками), увеличение 100

На рисунке 41а пристеночно к ложу имплантата располагается тонкая прерывистая капсула, заметная не на всем протяжении ложа. Капсула представлена рыхлой соединительной тканью с небольшим количеством фибробластоподобных клеток.

Зона имплантации на данном сроке представлена ретикуло-фиброзным регенератом, имеющим иррегулярное трабекулярное строение. Наблюдается активное ремоделирование костной ткани – на балках множественные активные остеобласты. Лакуны новообразованных трабекул широкие, в их структуре клетки с признаками полиморфизма (рисунок 41б).

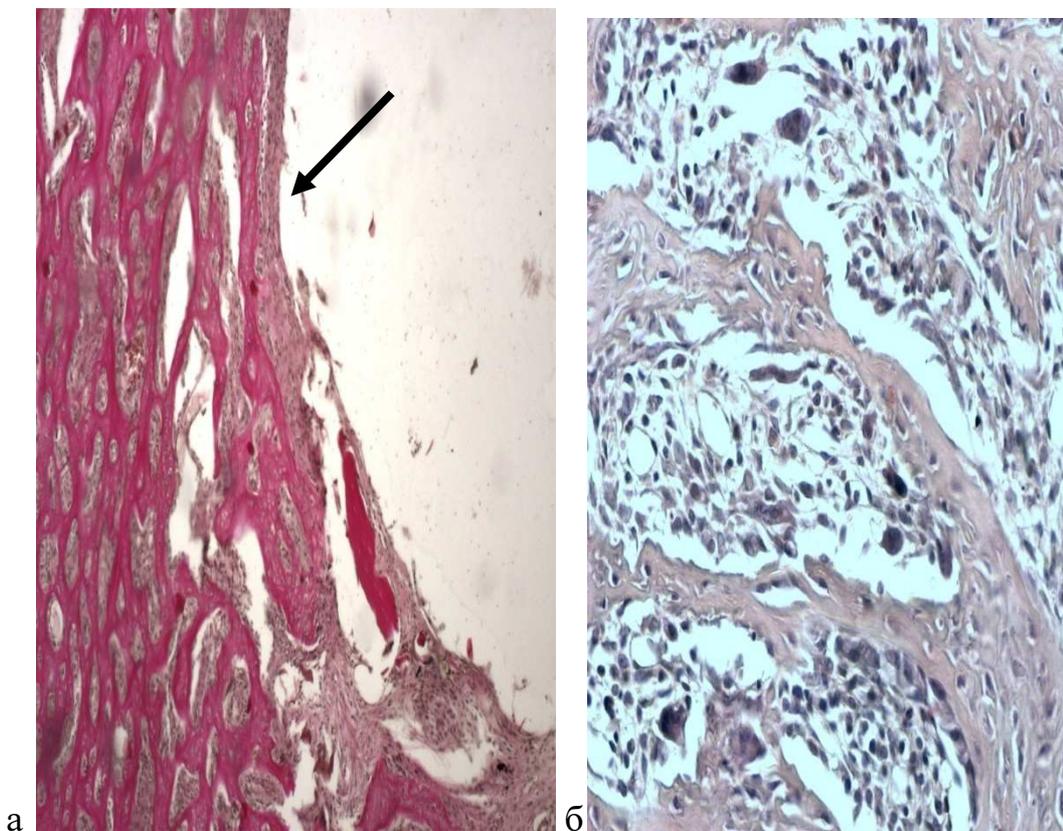


Рисунок 41. Микрофотография. Крыса № 48. Область дефекта после извлечения имплантата: а – тонкая прерывистая капсула по краю дефекта (указана стрелкой), пикрофуксин по Ван Гизон, увеличение 100; б – ремоделирование костной ткани, гематоксилин и эозин, увеличение 400

Морфологические изменения тканей в области установленных имплантатов на 21-е сутки в группах исследования.

Титан ВТ 1 – 00. На рисунке 42а показан общий вид области дефекта. С одной стороны ложем имплантата является арка толстой соединительнотканной

капсулы с чёткими краями. Капсула богата клеточными элементами. С другой стороны ложем имплантата является перестраивающаяся костная и хрящевая ткань. Гроздь дифференцирующихся хрящеподобных клеток выстоят в просвет дефекта (рисунок 42б).

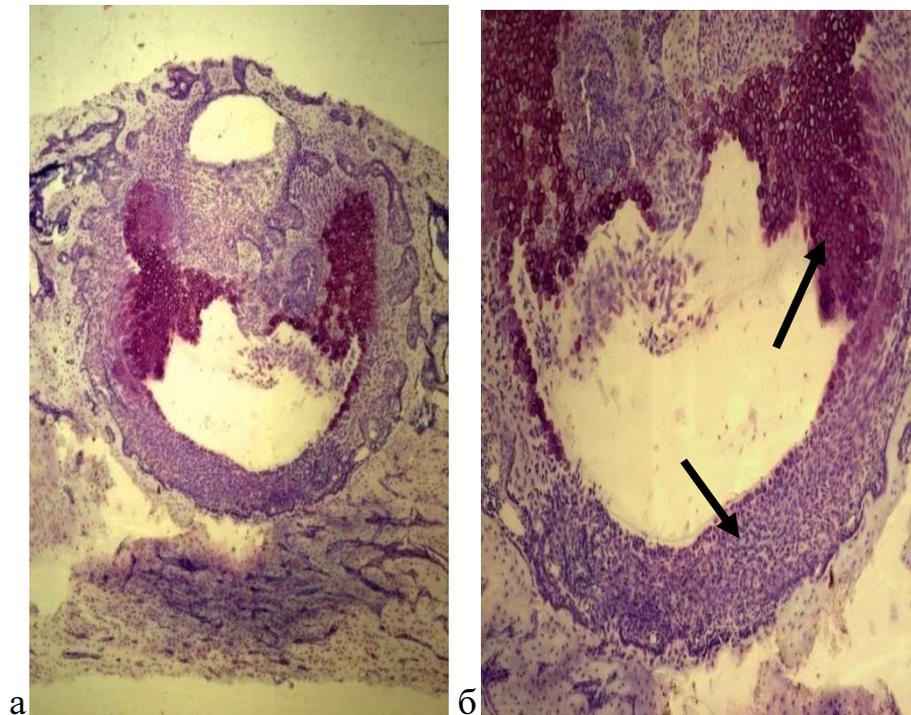


Рисунок 42. Микрофотография. Крыса № 4. Крезильовый фиолетовый. Область дефекта после извлечения имплантата: а – общий вид дефекта, увеличение 40; б – стрелками указана соединительнотканная капсула в нижней части дефекта и хрящеподобные клетки в верхней части ложа имплантата, увеличение 100.

На рисунке 43а ложе имплантата представлено прослойкой рыхлой неоформленной соединительной ткани с незначительной инфильтрацией ее лимфоцитами. За капсулой вокруг имплантата незрелая ретикуло-фиброзная костная ткань, имеющая трабекулярное строение – балочки. Формирование костной ткани продолжается за счет активных остеобластов, расположенных на периферии новообразованных трабекул. Регенерация протекает на фоне воспаления, сопровождающегося выраженным полнокровием сосудов с явлениями стаза в них эритроцитов и диффузной инфильтрацией полиморфно-ядерными лейкоцитами (ПЯЛ) (рисунок 43б).

Нетканый титановый материал со сквозной пористостью. На рисунке 44а края дефекта представлены костной тканью, в которой продолжают

процессы ремоделирования. Изредка по окружности дефекта визуализируются полосы рыхлой волокнистой соединительной ткани. В просвете дефекта располагаются свободнолежащие фрагменты сформированной костной ткани, поврежденные при удалении имплантата (рисунок 44б). Это косвенно свидетельствует о достаточно хорошей остеоинтеграции имплантата с новообразованной костной тканью уже на этом сроке наблюдения.

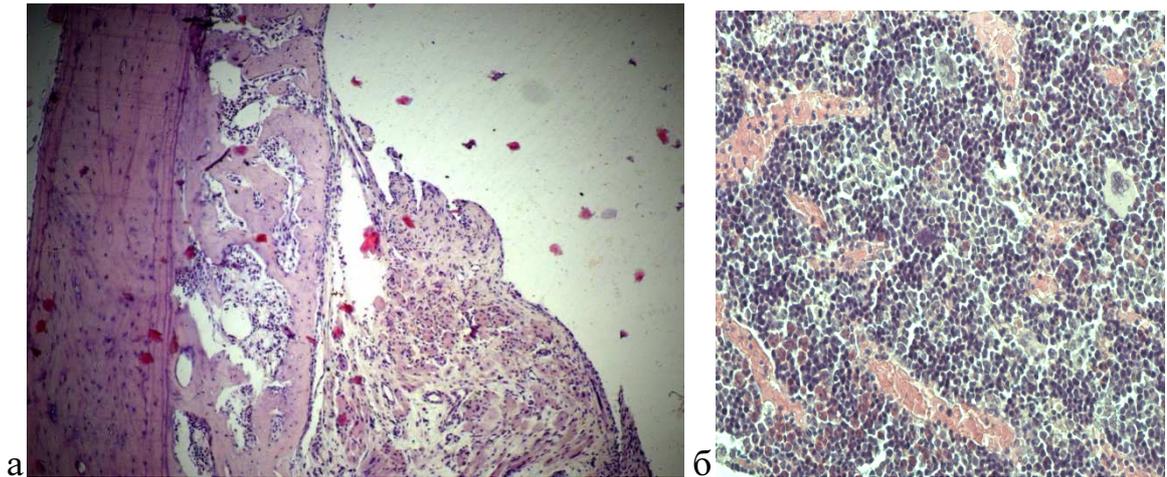


Рисунок 43. Микрофотография. Крыса № 3. Гематоксилин и эозин. Область дефекта после извлечения имплантата: а – ремоделирование костной ткани области дефекта, увеличение 100; б – полнокровие, инфильтрация ПЯЛ, увеличение 400

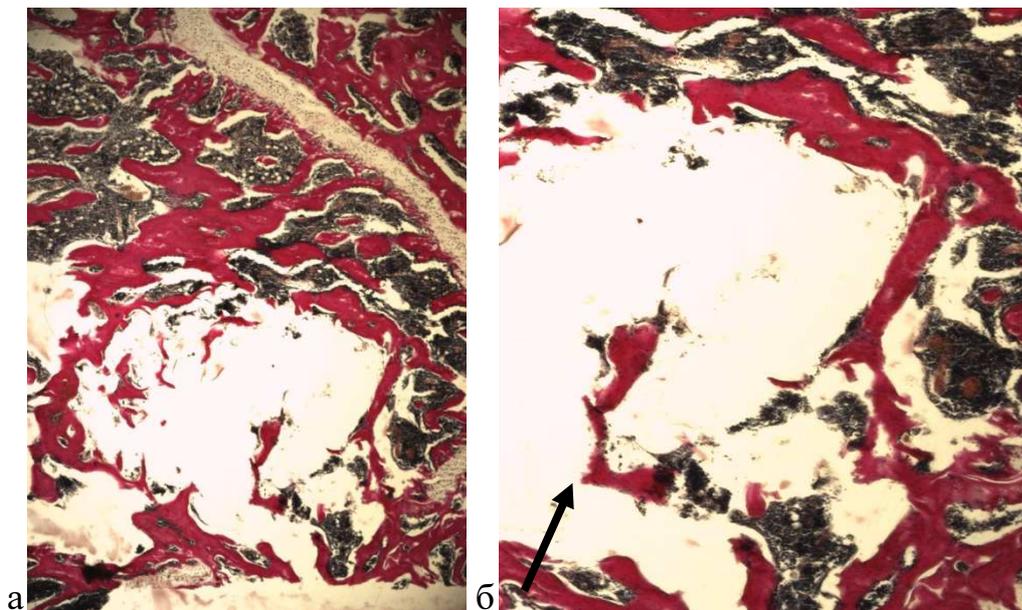


Рисунок 44. Микрофотография. Крыса № 41. Пикрофуксин по Ван Гизон. Область дефекта после извлечения имплантата: а – общий вид дефекта, увеличение 40; б – свободные фрагменты кости в области дефекта указаны стрелкой, увеличение 100

Новообразованная костная ткань представлена утолщенными балками с остеоцитами. Балки образуют широкие лакуны, в которых располагаются элементы костного мозга (рисунок 45).

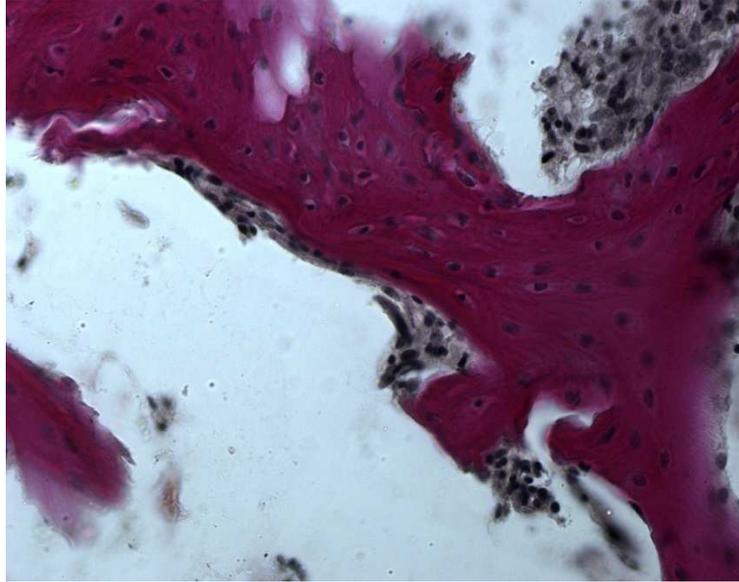


Рисунок 45. Микрофотография. Крыса №7. Пикрофуксин по Ван Гизон. Новообразованная костная ткань вблизи ложа имплантата, увеличение 400

Нетканый титановый материал со сквозной пористостью, модифицированный аутологичной костной тканью. На рис. 46а видно, что контуры дефекта на данном сроке наблюдения четкие и не отграничены от имплантата соединительнотканной капсулой. Хотя на некоторых участках по окружности дефекта имеется очень тонкая прерывистая полоска соединительной ткани. Фрагменты аутокости в просвете дефекта встречаются единичные и мелкие, прилежащие к краю дефекта (рисунок 46б). Большинство фрагментов аутокости обнаруживается в межбалочных пространствах новообразованной костной ткани. Продолжается их резорбция остеокластами.

Состояние костной ткани, прилежащей к зоне дефекта можно определить как фазу реверсии ремоделирования. Гаверсовы каналы пластинчатой костной ткани резко расширены, трабекулы губчатого компонента истончены. Со стороны эндоста визуализируются остеобласты. Мелкие фрагменты аутокости локализованы в костном мозге, поверхность их инфильтрирована лимфоцитами на фоне выраженного полнокровия сосудов костного мозга со стазом эритроцитов

в них (рисунок 47). Возможно, кровоизлияние сопряжено с травмой тканей при удалении имплантата из его ложа.

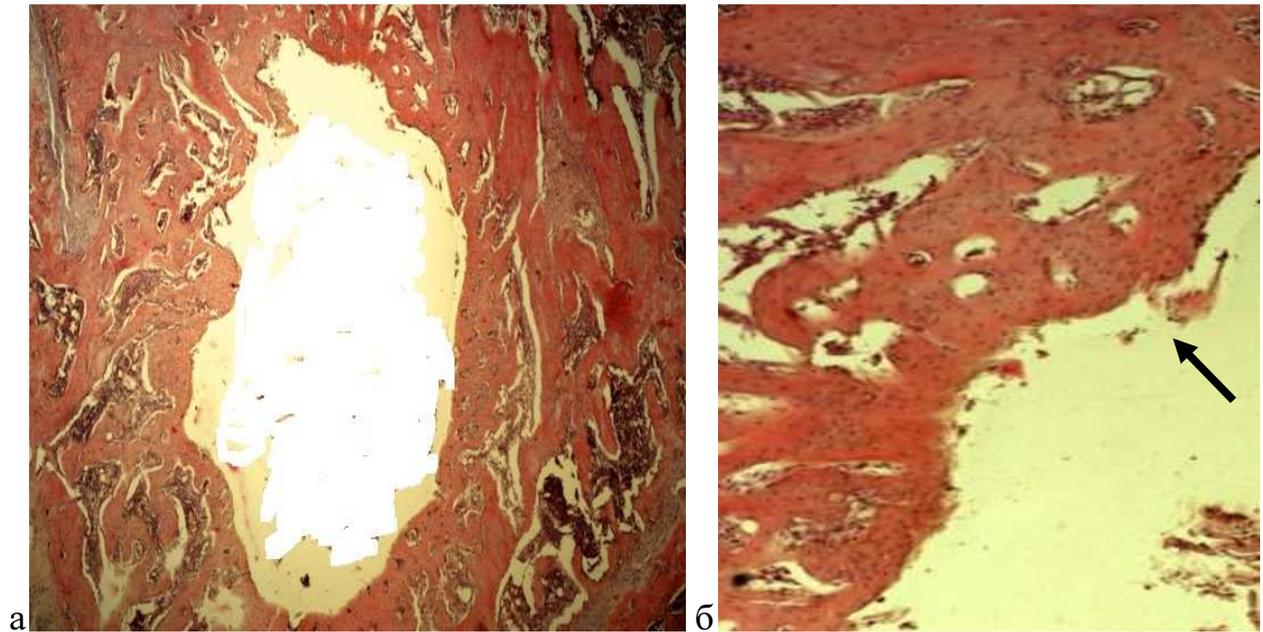


Рисунок 46. Микрофотография. Крыса № 47. Гематоксилин и эозин. Область дефекта после извлечения имплантата: а – общий вид дефекта, увеличение 40; б – край зоны дефекта с мелким фрагментом аутокости (указан стрелкой), увеличение 100

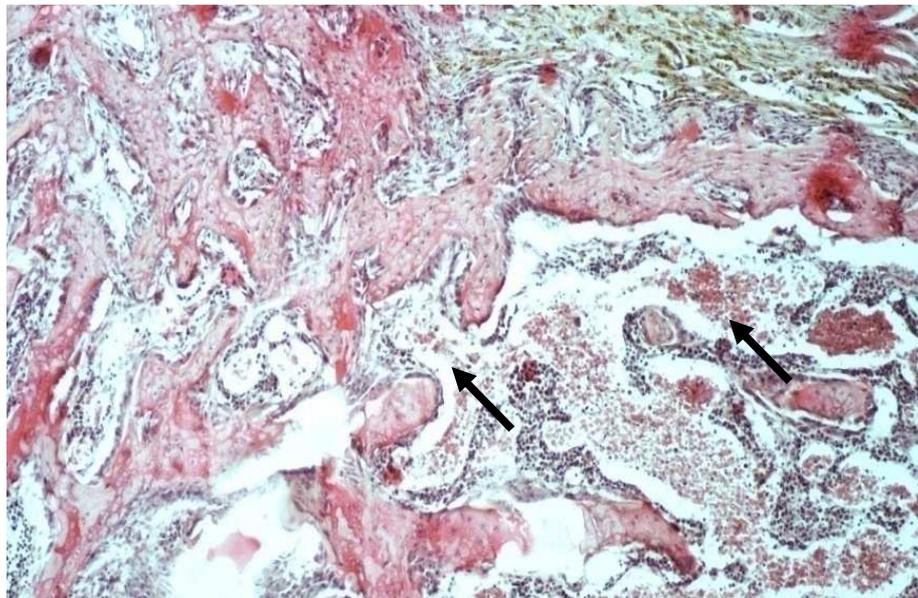


Рисунок 47. Микрофотография. Крыса № 24. Гематоксилин и эозин. Фрагменты аутокости (указаны стрелками) с явлениями лизиса, имбибицией эритроцитами и лимфоцитарной инфильтрацией, увеличение 100

В целом, процесс ремоделирования костной ткани в этой группе протекает более интенсивно. Балочки кости, тонкие и переплетающиеся ближе к краю

дефекта, постепенно вглубь от него утолщаются, создавая ёмкие лакуны для элементов костного мозга (рисунки 48а, 48б).

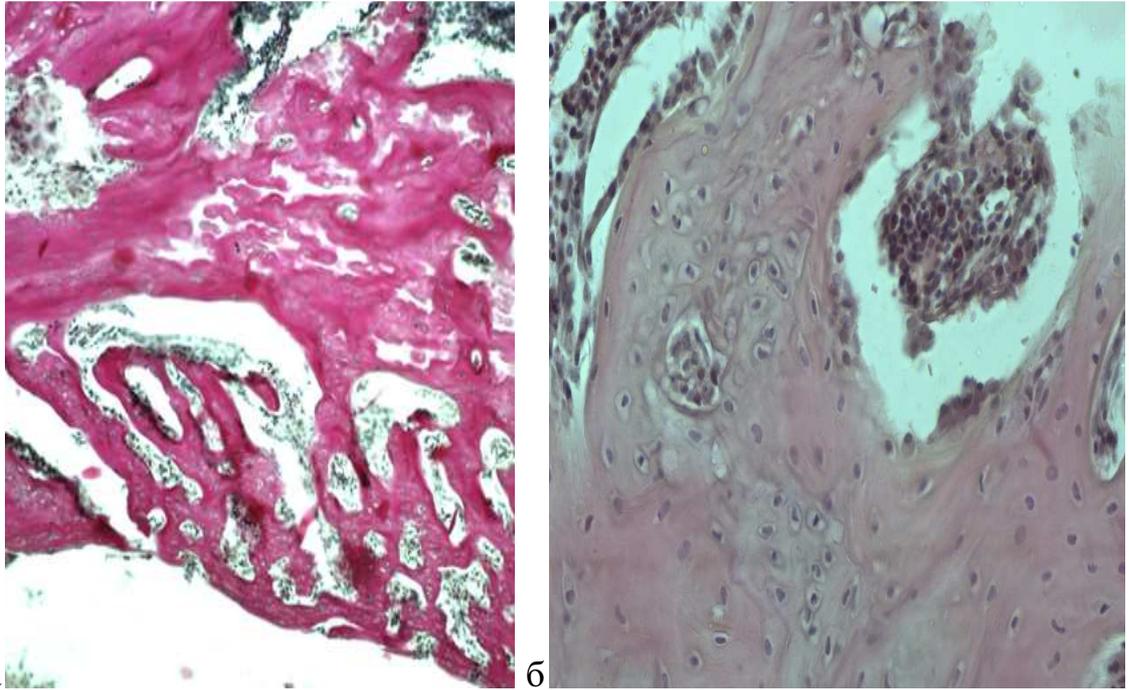


Рисунок 48. Микрофотография. Крыса № 47. Ремоделирование костной ткани: а – у края дефекта, пикрофуксин по Ван Гизон, увеличение 100; б – утолщённые балки и лакуны с элементами костного мозга, гематоксилин и эозин, увеличение 400

Морфологические изменения тканей в области установленных имплантатов на 90-е сутки в группах исследования.

Титан ВТ1-00. На данном сроке наблюдения имплантат плотно располагается в своём ложе. На рисунках 48а и 48б видно, что по краю дефекта сохраняется соединительнотканная капсула, толщина которой варьирует в разных отделах дефекта. При удалении имплантата капсула в основном не теряет своей связи с прилежащей костью. Это косвенно свидетельствует о слабой остеоинтеграции имплантата с новообразованной костной тканью. Ремоделирование костной ткани практически завершено. Встречаются единичные очаги незрелой кости, имеющие более светлую, неравномерную окраску, широкие лакуны с остеócитами в их структуре. Межтрабекулярное пространство заполнено элементами костного мозга. У некоторых животных на данном сроке наблюдали признаки хронического асептического воспалительного процесса

(рисунок 50а). Также нередко отмечали застойные явления в виде расширения сосудов, стаза эритроцитов (рисунок 50б).

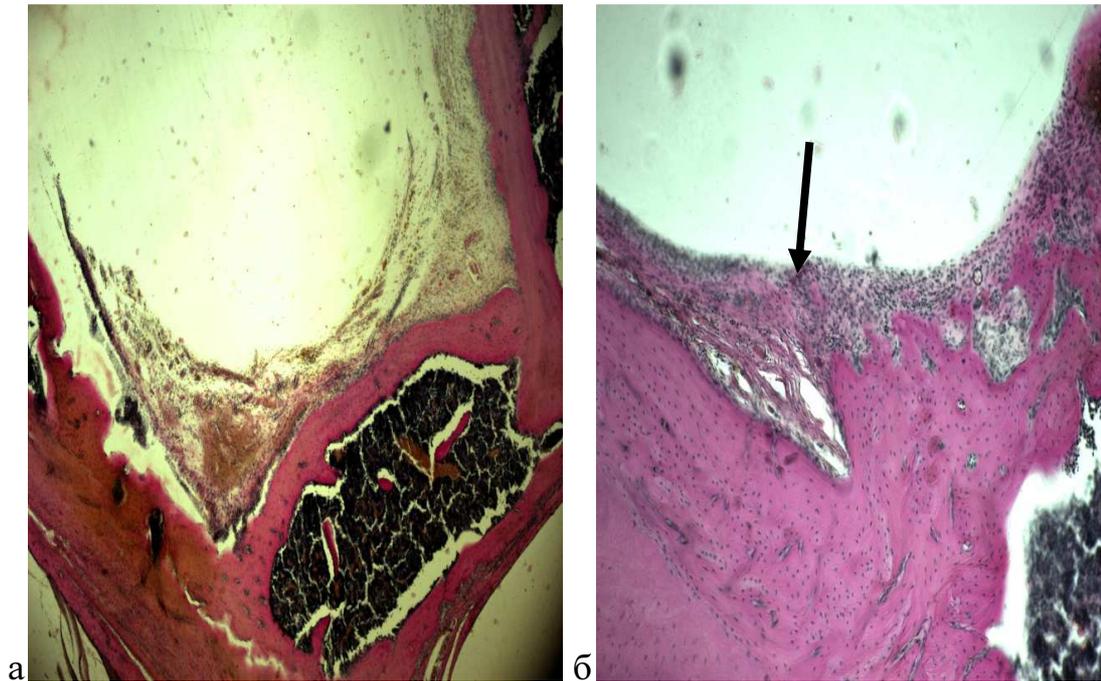


Рисунок 50. Микрофотография. Крыса № 2. Пикрофуксин по Ван Гизон. Область дефекта после извлечения имплантата: а – общий вид дефекта, увеличение 40; б – соединительнотканная капсула в ложе имплантата (указана стрелкой), увеличение 100

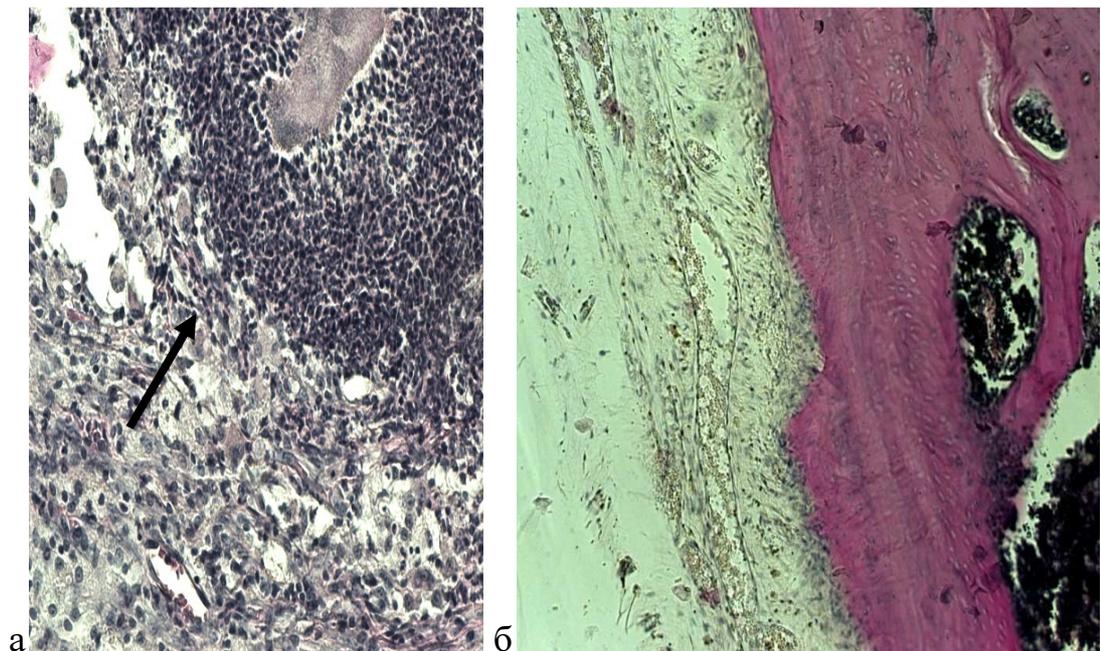


Рисунок 50. Микрофотография. Крыса № 1. Пикрофуксин по Ван Гизон, увеличение 400. Область костной ткани в области имплантации: а – гранулематозное воспаление; б – расширенный сосуд и стаз эритроцитов

Нетканый титановый материал со сквозной пористостью. На рисунках 51а и 51б зона дефекта окружена тонкой соединительнотканной капсулой, имеющей многокамерный вид. В ячейках капсулы располагаются мелкие фрагменты кости. Ремоделирование костной ткани практически завершено, она имеет пластинчатое строение. Миелоидная ткань, заполняющая межтрабекулярные пространства, имеет признаки жировой дегенерации. В просвете дефекта визуализируются более крупные фрагменты кости, оказавшиеся там, вероятно, после удаления имплантата. Это косвенно свидетельствует о хорошей остеоинтеграции имплантата с новообразованной костной тканью.

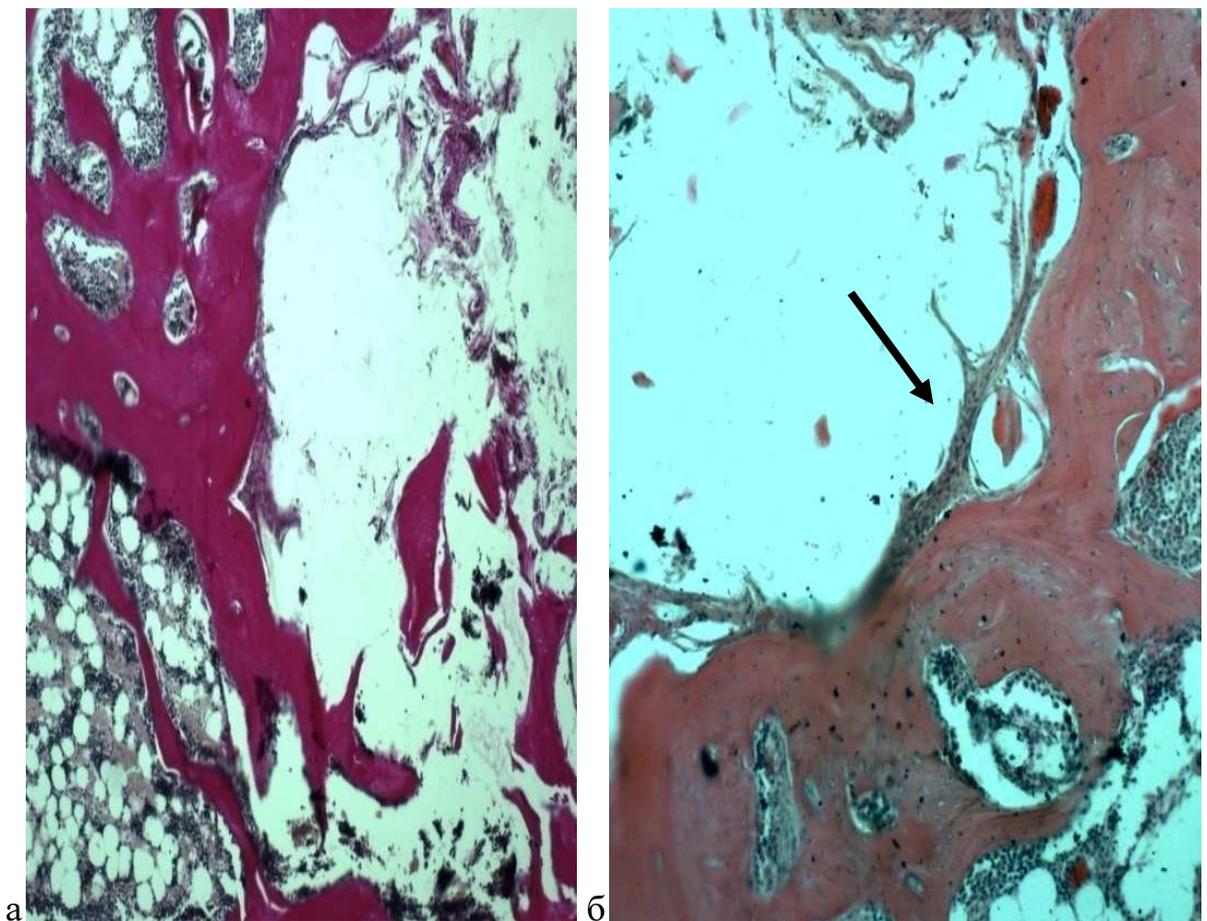


Рисунок 51. Микрофотография. Крыса № 28. Область дефекта после извлечения имплантата: а – общий вид дефекта, пикрофуксин по Ван Гизон, увеличение 40; б – многокамерная соединительнотканная капсула в ложе имплантата, гематоксилин и эозин, увеличение 100

На рисунках 52а и 52б показано практически завершившееся ремоделирование костной ткани. Причём, как вблизи дефекта, так и на отдалении

от него костные балки утолщены и образуют лакуны для элементов костного мозга.

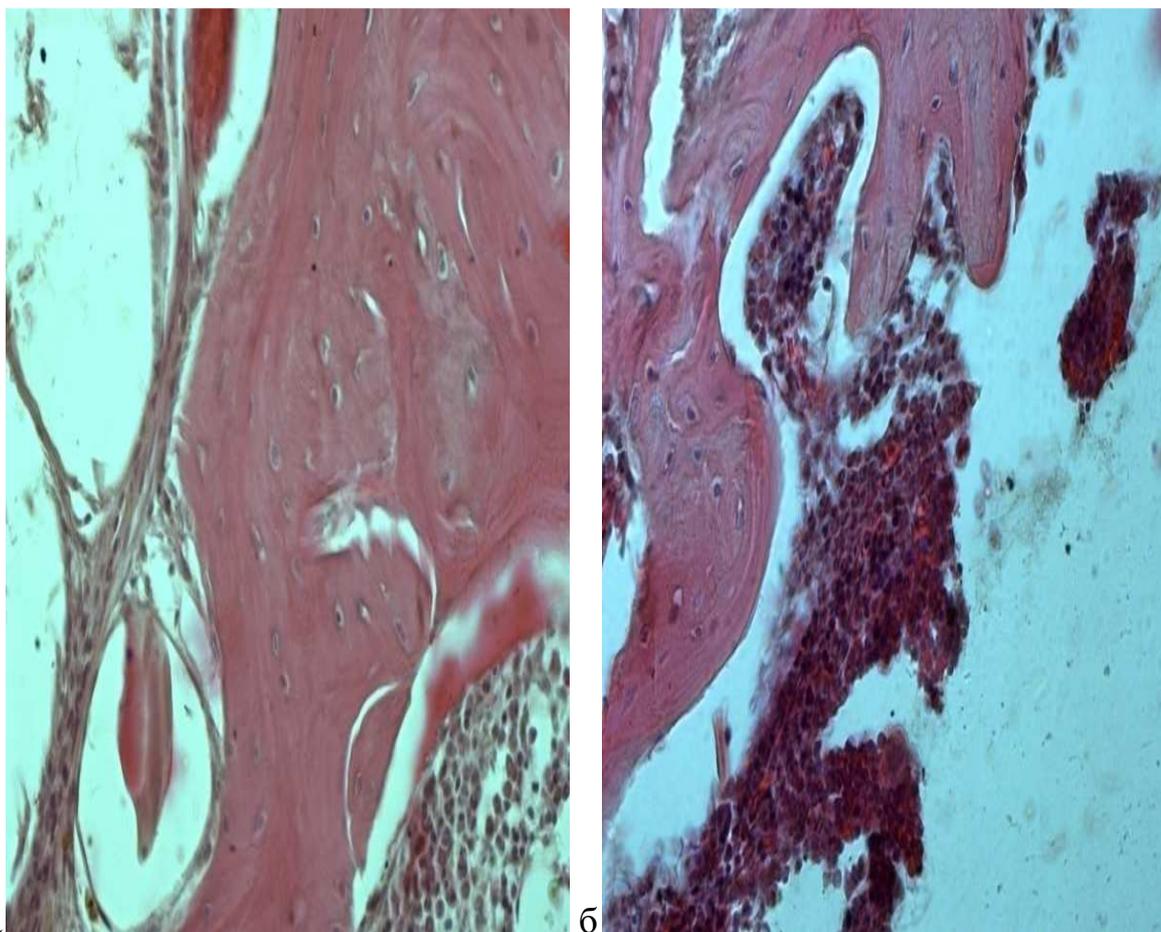


Рисунок 52. Микрофотография. Крыса №28. Ремоделирование костной ткани: а – у края дефекта, гематоксилин и эозин увеличение 400; б – утолщённые балки и лакуны с элементами костного мозга, пикрофуксин по Ван Гизон, увеличение 400

Нетканый титановый материал со сквозной пористостью, модифицированный аутологичной костной тканью. Зона имплантации тестируемого материала представлена зрелой пластинчатой костной тканью. Между имплантатом и сформированной костной тканью имеется незначительная прослойка оформленной соединительной ткани, которая встречается по краю дефекта. Миелоидная ткань присутствует в межтрабекулярных пространствах (рисунок 53а и рисунок 53б). В просвете дефекта имеются свободнолежащие крупные фрагменты сформированной костной ткани пластинчатого строения, попавшие туда при удалении имплантата. Это косвенно свидетельствует о хорошей остеоинтеграции имплантата с новообразованной костной тканью.

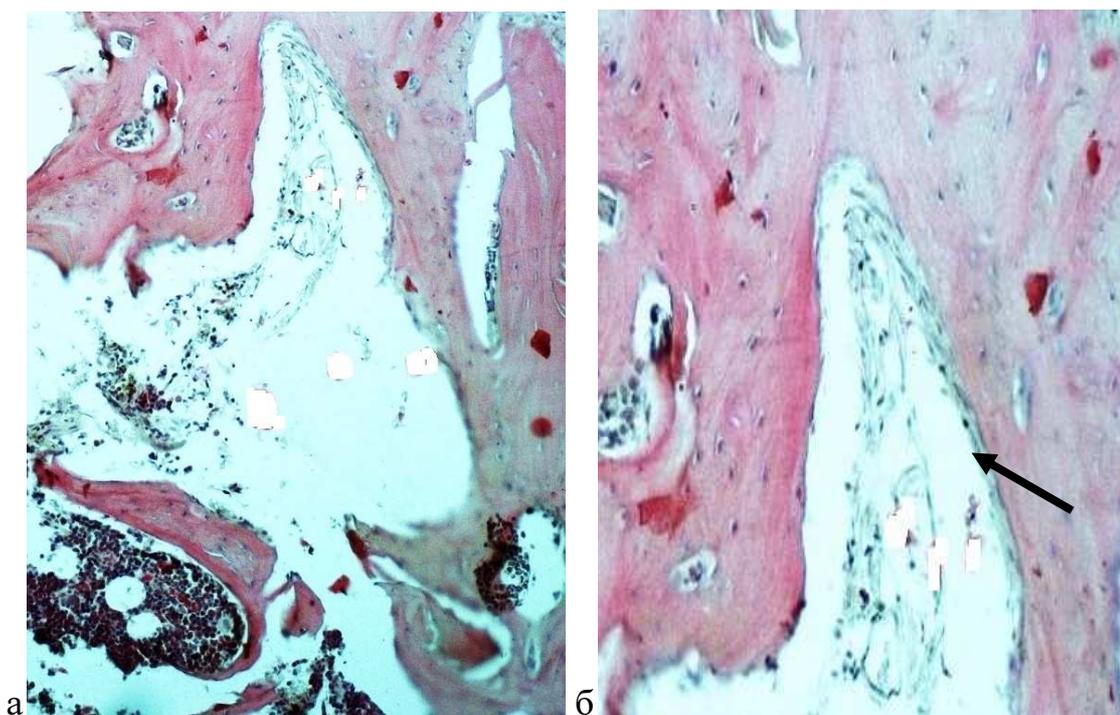


Рисунок 53. Микрофотография. Крыса № 33. Гематоксилин и эозин. Область дефекта после извлечения имплантата: а – общий вид дефекта, увеличение 40; б – тонкая соединительнотканная капсула по краю дефекта, увеличение 100

При размещении в костном дефекте всех заявленных материалов происходило remodelирование костной ткани. При этом при использовании НТМСП в комбинации с аутокостью процессы remodelирования происходили более интенсивно, чем в группе животных с титаном VT1 – 00 и НТМСП. Уже на ранних сроках наблюдения в этих группах отмечали активную остеобластическую реакцию вблизи зоны дефекта. Материал не ограничивался от прилежащей кости толстой соединительнотканной капсулой, как это происходило при имплантации титанового материала. Соединительнотканная прослойка в группе с НТМСП была тонкой и наблюдалась равномерно вдоль края дефекта. Причём в группе с НТМСП, модифицированным аутологичной костной тканью, соединительнотканная капсула или отсутствовала, или частично встречалась вдоль края дефекта. Уже к 21 суткам наблюдения имплантаты из НТМСП в комбинации с аутокостью плотно располагались в костной ткани. Их удаление было сопряжено с повреждением новообразованной ретикуло-фиброзной ткани, которую визуализировали на микропрепаратах в виде свободнолежащих костных

фрагментов. При использовании НТМСП с аутокостью процессы ремоделирования костной ткани области дефекта происходили параллельно с резорбцией аутологичного материала. Наблюдаемые на 21-е сутки явления в виде полнокрывия и стаза форменных элементов были временными компенсаторными реакциями, которые не сказались на качестве новообразованной костной ткани. Напротив, в группе животных, которым имплантировали титан марки ВТ1-00, даже на поздних сроках наблюдали признаки хронического асептического воспалительного процесса, нередко отмечали застойные явления в виде расширения сосудов, стаза форменных элементов в зоне имплантации. Таким образом, использование НТМСП в комбинации с аутокостью при его размещении в костном дефекте не препятствует процессам регенерации костной ткани. Аутологичное модифицирование нетканого титанового материала со сквозной пористостью способствует оптимизации процессов ремоделирования костной ткани и остеоинтеграции имплантата. Следовательно, данный материал может применяться в медицине для дентальной имплантации.

Глава 4. НОВЫЙ СПОСОБ ДЕНТАЛЬНОЙ ИМПЛАНТАЦИИ

4.1 Аппаратно-технологическое обеспечение нового метода дентальной имплантации

Для оптимизации процессов остеоинтеграции, обеспечения первичной стабильности дентальных имплантатов на основе нетканого титанового материала, повышения остеоиндуктивного и остеокондуктивного потенциалов нами разработан новый тип дентального имплантата. В основу действия имплантата концептуально положен «принцип дюбеля».

В качестве дюбеля использовали цилиндр, изготовленный из биологической смеси. Биологическую смесь получали путём смешивания костной аутологичной ткани, полученной во время формирования костного ложа, с НТМСП. На данную разработку получен патент РФ на изобретение №2554229 «Биоимплантационная смесь». Изобретение поясняется графическим материалом. На рисунке 54 изображена биоимплантационная смесь, состоящая из костной стружки и нетканого титанового материала со сквозной пористостью.

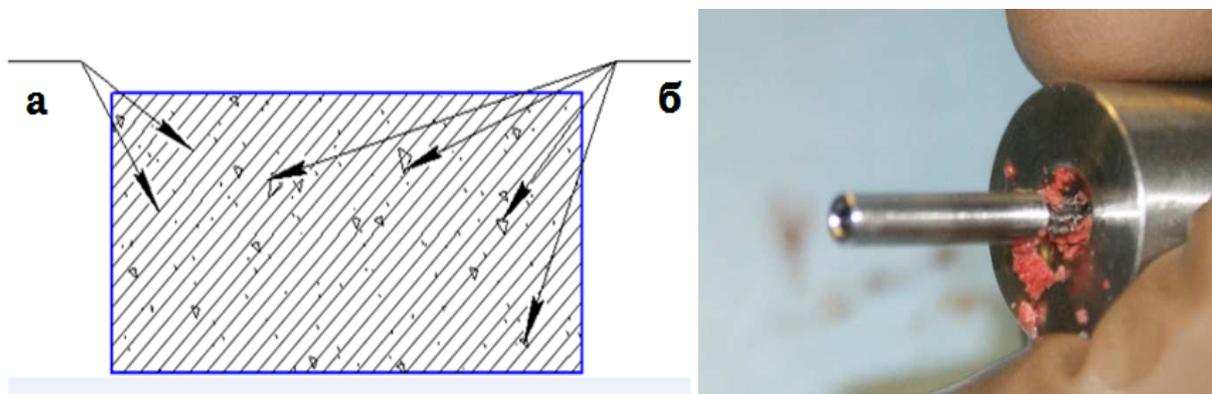


Рисунок 54. Этап получения биоимплантационной смеси: а – схематическое изображение нетканого титанового материала со сквозной пористостью с аутологичной костной стружкой; б – костная аутологичная стружка с НТМСП перед запрессовкой

Для изготовления дюбель-втулки биоимплантационную смесь прессовали в специальной пресс-форме в клинических условиях. На пресс-форму получен патент РФ на полезную модель № 145147 «Пресс-форма». Полезное устройство поясняется графическим материалом. На рисунке 55 изображена пресс форма для

холодного прессования медицинских имплантатов в разобранном состоянии, состоящая из цилиндрической матрицы, выполненной из титана. Торцевые части матрицы имеют воронкообразное расширение для засыпки наполнителя. Два пуансона изготовлены с центральным каналом. Цилиндрический стержень короче цилиндрической матрицы. Выталкиватель для имплантата состоит из рукоятки и рабочей части с диаметром, равным диаметру пуансона.

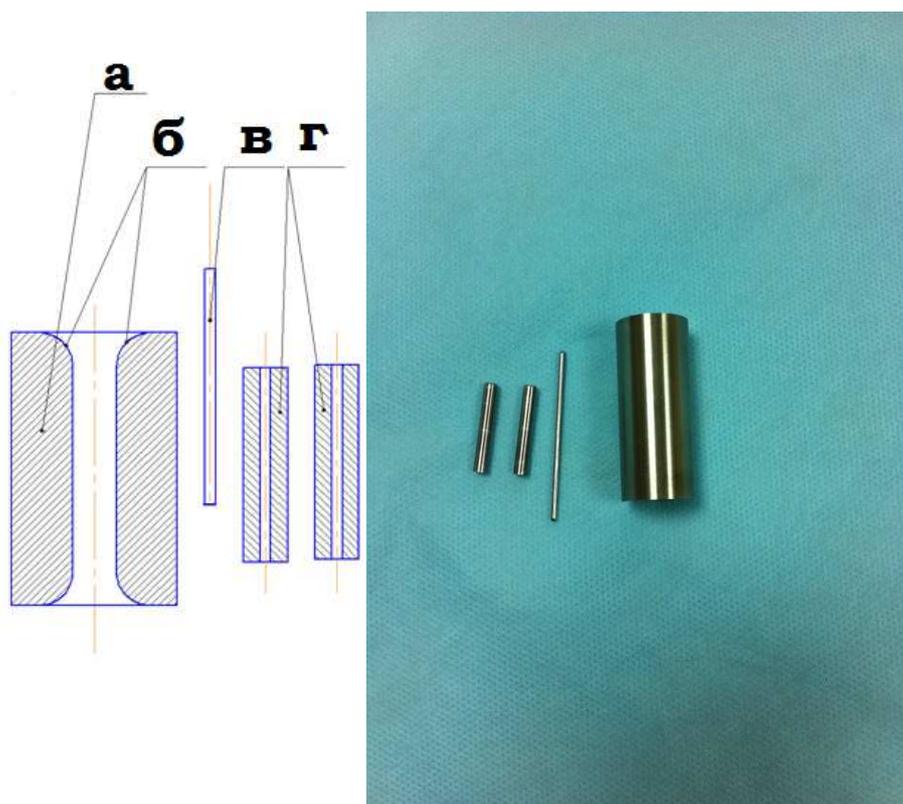


Рисунок 55. Пресс-форма: а – матрица; б – воронкообразные расширения; в – цилиндрический стержень; г – пуансоны

Конструктивные особенности устройства позволяют легко изготавливать методом холодного прессования дюбель-втулку и извлекать её из пресс-формы, обеспечивая возможность помещения имплантата в костное ложе.

В условиях операционной производили забор костного аутотрансплантата в виде стружки (аутокость), полученной в момент формирования костного ложа под имплантат. В цилиндрическую матрицу, выполненную из титана, через торцевую часть с воронкообразным расширением вводили цилиндрический стержень, на котором фиксирован проволочный материал.

Производили установку цилиндрического стержня с проволочным материалом в области торцевой части матрицы. В воронкообразное расширение засыпали наполнитель в виде аутокостной стружки, после чего проталкивали цилиндрический стержень с проволочным материалом в матрицу. При проталкивании цилиндрического стержня в матрицу на всю длину проволочный материал «захватывает» аутокостную стружку. После погружения в матрицу цилиндрического стержня в него устанавливали два пуансона.

В асептических условиях производили холодное прессование проволочного материала с аутокостной стружкой путём давления на пуансоны рабочими частями пресса, укрытыми стерильными чехлами. После прессования в матрицу устанавливали рабочую часть выталкивателя и через рукоятку выталкивали спрессованную дюбель-втулку. Производили её установку в костное ложе.

В работе при прессовании дюбель-втулки использовали пресс AP-1, который укрывали стерильными чехлами в операционной. Для определения оптимальных объёмных показателей аутокостного наполнителя, проволочной заготовки, давления прессования нами были произведены расчёты. Для расчёта объёма используемой титановой проволоки нами была взята плотность титана, равная $4,51\text{г/см}^3$.

Получив научное обоснование изготовления дюбель-втулки мы приступили к разработке винта-распорки.

На рисунке 56 изображён в разрезе винт-распорка для дентального имплантата. Предлагаемое устройство для дентальной имплантации состоит из резьбовой части, имеющей диаметр больше внутреннего диаметра дюбель-втулки, и самонарезной винтовой части. Апикальная часть имеет конусовидную форму с конусностью 60^0 и не имеет резьбы. Шаг резьбы самонарезной винтовой части увеличивается в апикальном направлении. Самонарезная винтовая часть выполнена в виде конуса. Резьбовая часть имеет цилиндрическую форму.

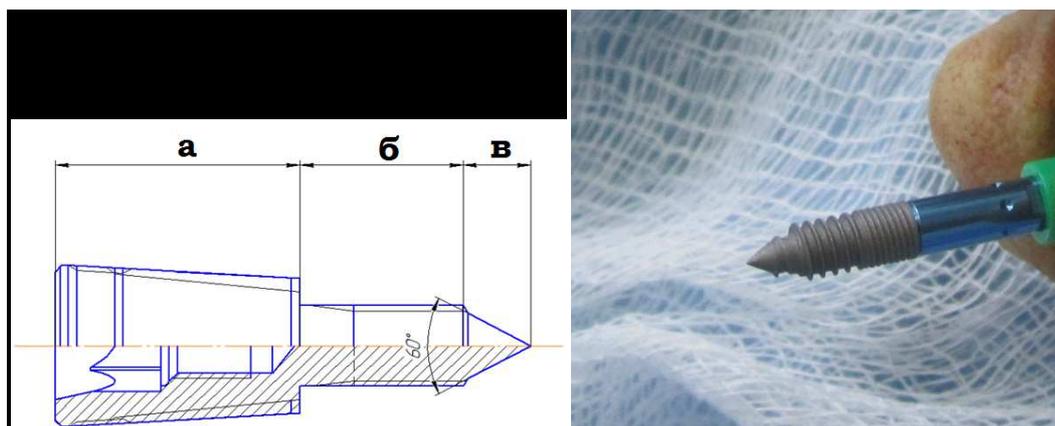


Рисунок 56. Винт-распорка: а – самонарезная винтовая часть; б – резьбовая часть; в – апикальная часть

Устройство используется следующим образом. В сформированное костное ложе вводится дюбель-втулка без винта-распорки. При помощи динамометрического ключа вкручивается винт-распорка внутрь дюбель-втулки до совпадения верхней границы его самонарезной винтовой части с гребнем альвеолярного отростка верхней челюсти или альвеолярной части нижней челюсти. Устанавливается формирователь десны. Конусность 60° апикальной части винта-распорки обеспечивает его оптимальное центрирование. Увеличение шага резьбы самонарезной винтовой части в апикальном направлении обеспечивает кортикальную фиксацию и увеличивает первичную стабильность. Самонарезная винтовая часть и резьбовая часть цилиндрической формы обеспечивают физиологичность и равномерность распределения функциональных нагрузок. Конусность самонарезной винтовой части и цилиндрическая форма резьбовой части обеспечивают равномерность распределения функциональных нагрузок в условиях с низким качеством костной ткани. На конструкцию дентального имплантата получен патент РФ на полезную модель №143685 «Дентальный имплантат (Варианты)».

С целью оптимизации забора костной аутологичной стружки при одновременном формировании костного ложа нами разработана фреза (патент РФ на полезную модель «Костная фреза» №139356). Фреза предназначена для обеспечения возможности формирования костного ложа под дентальный

имплантат с получением мелкой костной аутологичной стружки, повышения режущей эффективности.

Костная фреза имеет 1 или 2 ножа, расположенных перпендикулярно к продольной оси цилиндрического корпуса и радиально к диаметру цилиндрического корпуса. Ножи фиксируются к стенке в торцевой части. Режущие кромки ножей расположены по ходу левостороннего или правостороннего вращения устройства. Торцевая часть цилиндрического корпуса имеет по окружности режущую поверхность.

На рисунке 57 изображена костная фреза в разрезе, состоящая из хвостовика, цилиндрического полого корпуса, ножа с режущей кромкой, расположенного перпендикулярно к продольной оси цилиндрического корпуса и радиально к диаметру цилиндрического корпуса, фиксируясь к стенке торцевой части. Торцевая часть цилиндрического корпуса имеет по окружности режущую поверхность.

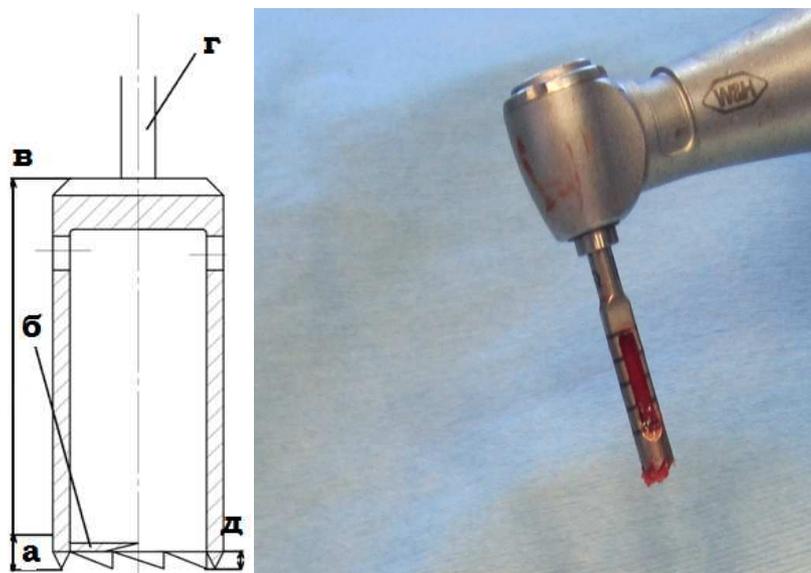


Рисунок 57. Костная фреза: а – торцевая часть; б – нож
в – цилиндрический полый корпус; г – хвостовик; д – режущая поверхность

Фреза используется следующим образом. При проведении операции дентальной имплантации с забором аутологичного костного материала выкраивают слизисто-надкостничный лоскут. Фиксируют костную фрезу в наконечник. Производят трепанацию кости челюсти при оборотах от 10 до 100

об/мин. При препарировании костной ткани костной фрезой происходит нарезка костной аутологичной стружки одним или двумя ножами при их горизонтальном вращении и сбор костной аутологичной стружки в цилиндрический полый корпус. Режущая поверхность, параллельная продольной оси цилиндрического корпуса, способствует углублению костной фрезы в костную ткань. В процессе препарирования костного ложа собирают костную стружку, которую впоследствии используют для получения биоимплантационной смеси и установки дентальных имплантатов. В сформированное костное ложе устанавливают дентальные имплантаты нашей конструкции. Рану послойно ушивают. Накладывают асептическую повязку.

4.2 Новый метод дентальной имплантации

С целью оптимизации процессов остеоинтеграции и обеспечения первичной стабильности дентальных имплантатов на основе нетканого титанового материала со сквозной пористостью, расширения показаний к дентальной имплантации, повышения остеоиндуктивного и остеокондуктивного потенциалов нами разработан новый метод дентальной имплантации (патент РФ на изобретение №2544804 «Способ дентальной имплантации (Варианты)»). В рамках диссертационного исследования нами использовалась аутологичная костная ткань в виде костной стружки, полученной при формировании костного ложа. Под местной анестезией обнажали гребень альвеолярной кости. Шаровидным бором намечали точку установки имплантата. При помощи пилотного и направляющего свёрл формировали направление и глубину костного ложа. Число оборотов составило 500 ± 50 об/мин. В обязательном порядке использовали струйное охлаждение. Далее поэтапно формировали костное ложе, при этом используя разработанную нами фрезу (см. глава 4.1). Направляющий стержень, который располагается в центре фрезы, перпендикулярно поверхности ножа, помещали в сформированный костный канал. Направляющий стержень не позволял фрезе скользить по кости и обеспечивал правильное сверление костного ложа. Струйное охлаждение при этом отсутствовало. Поэтому обороты вращения фрезы снижали

до 300 ± 50 об/мин. При этом мы не обнаружили признаков ожога тканей костного ложа и некроза костной стружки. При использовании данного устройства вся костная стружка в момент препарирования костного ложа оставалась внутри фрезы, тем самым обеспечивая оптимизацию сбора аутологичного материала для биомодифицирования НТМСП (рисунок 58).



Рисунок 58. Этап формирования костного ложа фрезой нашей конструкции: а – костная фреза; хирургический наконечник

Аутологичную кость извлекали в виде стружки из полой фрезы, нашей конструкции, серповидной гладилкой и помещали в специальный дозатор (рисунок 59).

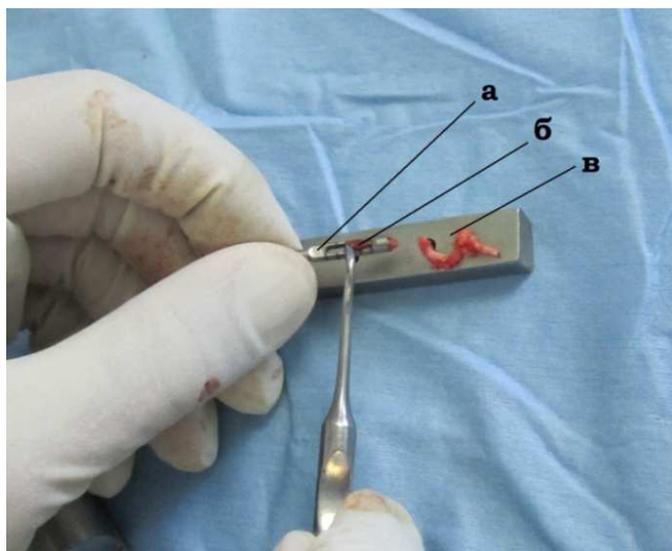


Рисунок 59. Этап извлечения костной стружки из фрезы нашей конструкции: а – костная фреза; б – костная аутологичная стружка; в – дозатор

Дозатор представляет собой лунку в титановой планшете с рассчитанным объёмом для дозированного заполнения пористой части дентального имплантата из НТМСП. Для избегания осмотического шока аутологичных тканей в дозаторе производили ресуспендирование аутокостной стружки с помощью физиологического раствора или 30 % раствора линкомицина.

В условиях операционной методом холодного прессования производили модифицирование спирали нетканого титанового материала со сквозной пористостью аутологичной костной стружкой. Для этого на центральный стержень пресс-формы навивали спираль из титановой проволоки. Спираль несколько растягивали на расстояние между витками, равное диаметру спирали. Полученную заготовку помещали внутрь пресс-формы. В операционной в торцевую часть пресс-формы помещали заготовленную аутологичную кость. При погружении спиралевидной заготовки в пресс-форму аутологичная костная стружка, попадая между витками спирали, погружалась в матрицу пресс-формы. После погружения заготовки в пресс-форму устанавливали пуансоны. Помещали пресс-форму между рабочими поверхностями гидравлического пресса. Предварительно пресс стерилизовали под парами формальдегида и накрывали двойными стерильными чехлами (рисунок 60).

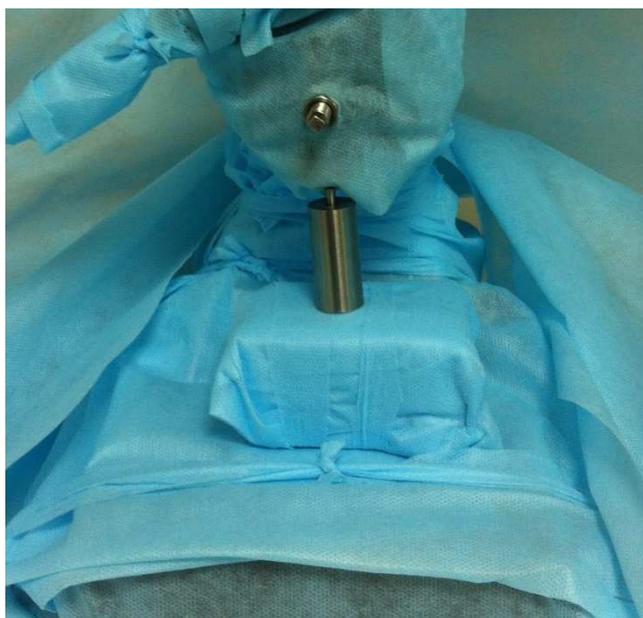


Рисунок 60. Пресс, укрытый стерильными чехлами с гидравлическим приводом

Усилия в момент прессования в соответствии с экспериментальными данными контролировали динамометром. Спрессованную втулку извлекали из пресс-формы с помощью выпрессовывателя. При помощи данного инструмента оказывали давление на торцевую часть матрицы пресс-формы и пуансон. При этом в дальнейшем пуансон пресс-формы фиксировался в рабочей части имплантовода вместе с имплантатом. В результате чего получали внутрикостную втулку на основе НТМСП, модифицированную аутологичной костной тканью (рисунок 61).

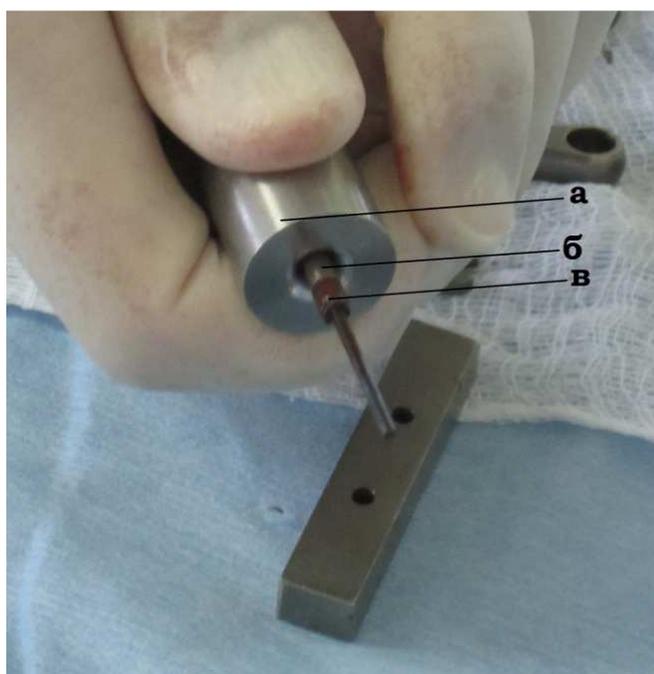


Рисунок 61. Этап извлечения втулки НТМСП, модифицированной аутологичной костной тканью: а – матрица пресс-формы; б – пуансон; втулка НТМСП, модифицированная аутологичной костной тканью

После формирования костного ложа и изготовления внутрикостной втулки приступали непосредственно к установке имплантата.

Для этого на рабочую часть имплантовода надевали пуансон с втулкой в виде цилиндра из НТМСП, модифицированного аутологичной костной тканью. Погружение втулки из НТМСП осуществляли до дна костного ложа. Винт-распорку вкручивали при помощи стандартного ключа-трещотки (рисунок 62). Формирование десны и ушивание раны осуществляли стандартно.



Рисунок 62. Этапы дентальной имплантации: а – установка втулки при помощи имплантовода; б – вкручивание винта – распорки

В качестве примера приводим выписку из медицинской карты стоматологического больного №2104/07. Пациентка Ш. 62 года, обратилась в отделение челюстно-лицевой хирургии клиник Самарского государственного медицинского университета с жалобами на отсутствие зубов, затруднённый приём пищи, плохую фиксацию частичного съёмного протеза. Пациентка обследована при помощи дополнительных методов обследования (рисунок 63).



Рисунок 63. Ортопантомография пациентки Ш., 62 года, медицинская карта стоматологического больного №2104/07, в момент обращения

Был поставлен диагноз: частичное отсутствие зубов на нижней челюсти 1 класс по Кеннеди. Потеря жевательной эффективности по Агапову: 44%.

Этиологический фактор кариес и его осложнения. Произведено оперативное вмешательство: Дентальная имплантация в области нижней челюсти с применением технологии аутологичного костного модифицирования. Протокол операции №67 ОЖ14.

Под местной анестезией Sol.Ultracaini – 3,6 ml. произведено выкраивание слизисто-надкостничного лоскута трапециевидной формы в области нижней челюсти в проекции интервала отсутствующих зубов 3.5-3.7 и 4.4-4.7, с основанием у переходной складки. Произведено скелетирование альвеолярной части нижней челюсти. При помощи шаровидной и направляющей фрез сформировано направляющее костное ложе. При применении фрезы конструкции автора произведено формирование костного ложа в области альвеолярной части нижней челюсти в проекции отсутствующих зубов 3.5, 3.6, 4.4, 4.6. Произведён забор костной аутологичной стружки (рисунок 64).

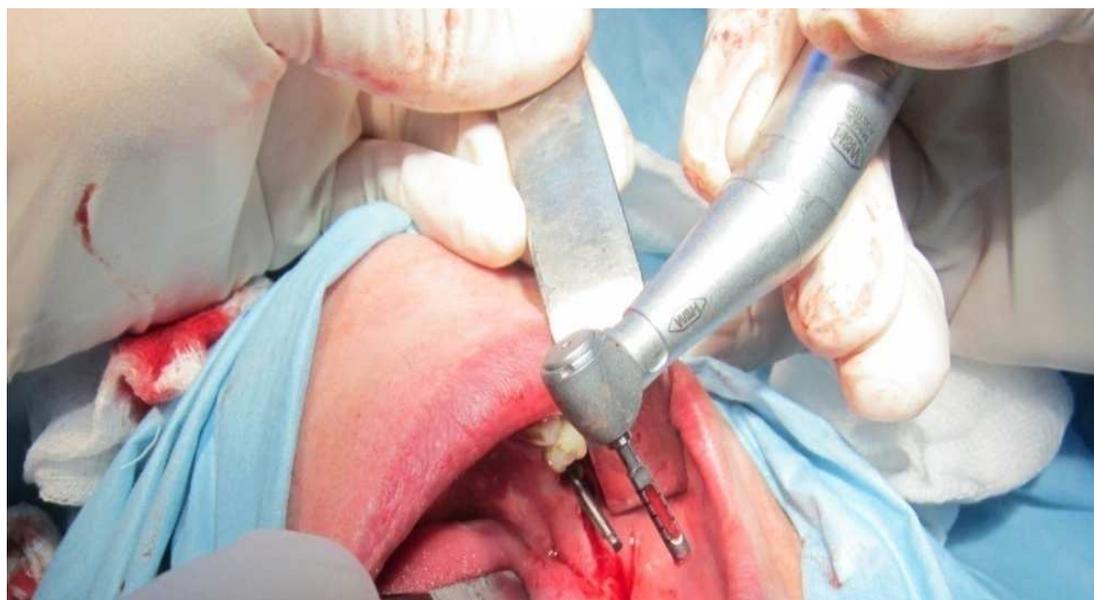


Рисунок 64. Этап сбора аутологичной стружки

Параллельность препарирования определяли при помощи параллелометра. Полученную в ходе препарирования аутологичную костную стружку собирали в дозатор и ресуспендировали в физиологическом и 30% растворе линкомицина. После этого аутологичный материал помещали в дозатор из нержавеющей медицинской стали с рассчитанным объёмом наполнителя (рисунок 65).



Рисунок 65. Этап помещения аутологичной костной стружки в дозатор

В условиях операционной методом холодного прессования производили модифицирование нетканого титанового материала со сквозной пористостью аутологичной костной стружкой. Заготовку внутрикостной пористой части из нетканого титанового материала вносили в пресс-форму из нержавеющей медицинской стали. В нагнетатель торцевой части пресс-формы помещали аутологичный костный материал. При погружении заготовки в пресс-форму аутологичная костная стружка, контактируя с петлями нетканого титанового материала, погружалась в матрицу пресс-формы (рисунок 66).



Рисунок 66. Этап модифицирования НТМСП аутологичной стружкой

Устанавливали пуансоны. Для модификации нетканого титанового материала использовали гидравлический пресс с усилием в 600 Н (рисунок 67).



Рисунок 67. Этап прессования НТМСП аутологичной костной стружкой

При помощи выпрессовывателя внутрикостную часть извлекали из матрицы пресс-формы. В ходе технологии холодного прессования получали внутрикостную втулку на основе нетканого титанового материала со сквозной пористостью, модифицированную аутологичной костной тканью (рисунок 68).



Рисунок 68. Втулка установленная на имплантоводе

Втулку устанавливали в костное ложе при помощи имплантовода до первичной стабильности (рисунок 69).



Рисунок 69. Этап установки внутрикостной втулки

При помощи динамометрического ключа производили инсталляцию внутрикостного винта-распорки авторской конструкции (рисунок 70) во втулку с усилием 35 н/см. Винт-распорка инсталлирована до уровня кортикальной пластинки альвеолярного отростка (рисунок 71).



Рисунок 70. Винт-распорка

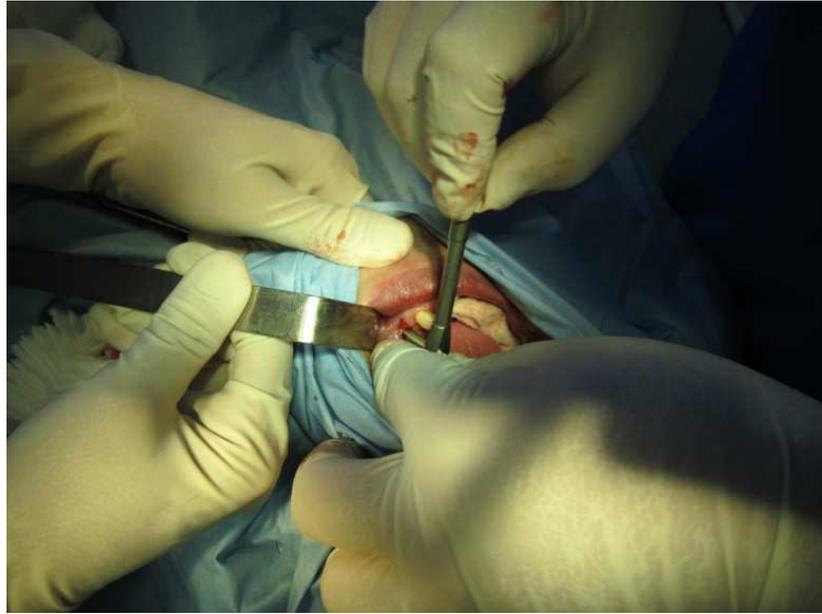


Рисунок 71. Этап установки винта-распорки

Производили установку формирователей десны. Гемостаз. Рану ушивали узловыми швами. Асептическая повязка. Произведена контрольная рентгенография (рисунок 72).

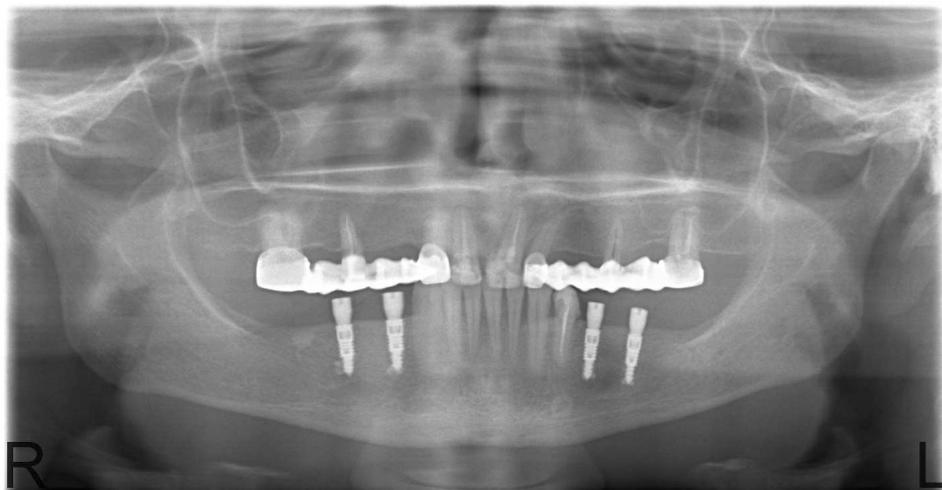


Рисунок 72. Ортопантомография пациентки Ш., 62 года, медицинская карта стоматологического больного №2104/07, после проведённого лечения.

Таким образом, нами разработан новый способ дентальной имплантации и его аппаратно-технологическое обеспечение, позволяющие оптимизировать процессы остеоинтеграции нетканого титанового материала со сквозной пористостью за счёт включения в состав внутрипорового пространства аутологичного остеоиндуктора и остеокондуктора в виде костной ткани.

ГЛАВА 5. РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Рабочая группа. На первые сутки после оперативного вмешательства трое больных предъявляли жалобы на наличие болей в области инсталляции имплантата. Отёк мягких тканей послеоперационной области наблюдали у 7 больных. Температура тела была повышена у трёх больных. Локально отмечали коллатеральный отёк мягких тканей лица в области оперативного вмешательства у 7 больных. Слизистая оболочка полости рта в области оперативного вмешательства гиперимирована, отёчна по переходной складке была у 10 больных. Гематому наблюдали у 1 больного. Швы были состоятельны у всех пациентов. Формирователи десны чистые, незначительно покрыты фибриновым налётом в пришеечной области у всех больных. Пальпация послеоперационной области была безболезненна у 6 больных и вызывала незначительный дискомфорт у 4 больных. Среднее значение показателей ПП на нижней челюсти составило $-3,20 \pm 0,12$ (M \pm SD), при этом максимальные показатели составляли $-3,37$, минимальные показатели соответствовали $-3,04$, стандартная ошибка средней составила $-0,014$. Среднее значение показателей ПП на верхней челюсти составило $-2,85 \pm 0,11$ (M \pm SD), при этом максимальные показатели составляли $-2,99$, минимальные показатели соответствовали $-2,66$, стандартная ошибка средней составила $-0,016$. На контрольных ортопантомограммах отмечали запланированное позиционирование дентальных имплантатов относительно анатомических структур на нижней и верхней челюстях. В области одного дентального имплантата наблюдали вестибулярный наклон в области наружной кортикальной пластины с выступанием пришеечной части в мягкие ткани. В области других имплантатов отклонений положения не выявили.

На вторые сутки после операции трое больных продолжали предъявлять жалобы на боль в области инсталляции имплантатов. Отёк мягких тканей сохранился у 6 больных. Температура тела была повышена у 2-х больных. Коллатеральный отёк мягких тканей лица в области оперативного вмешательства сохранился у 6 больных. Слизистая оболочка полости рта в области оперативного

вмешательства была гиперимирована, отёчна по переходной складке у 8 больных. Гематома сохранялась у 1 пациента. Швы у всех больных были состоятельны. Формирователи десны были покрыты незначительным количеством пищевого налёта у 10 больных. Пальпация послеоперационной области была безболезненна у 3 больных и вызывала незначительный дискомфорт у 7 больных. Среднее значение показателей ПП на нижней челюсти составило $-3,08 \pm 0,11 (M \pm SD)$, при этом максимальные показатели составляли $-3,24$ минимальные показатели $-2,9$, стандартная ошибка средней составила $-0,013$. Среднее значение показателей ПП на верхней челюсти составило $-2,74 \pm 0,11 (M \pm SD)$, при этом максимальные показатели составляли $-2,89$, минимальные показатели $-2,56$, стандартная ошибка средней составила $-0,017$

На 10-е сутки после операции все пациенты жалоб не предъявляли. Отёк мягких тканей у всех больных отсутствовал. Температура тела была в пределах физиологической нормы. Слизистая оболочка полости рта в области оперативного вмешательства бледно-розового цвета без изменений. Гематому остаточного характера и бурового цвета наблюдали у одного больного. Швы были состоятельны у всех больных. Формирователи десны покрыты незначительным количеством пищевого налёта у 4 больных. Пальпация послеоперационной области была безболезненна у всех больных. Среднее значение показателей ПП на нижней челюсти к 10-м суткам составило $-2,92 \pm 0,10 (M \pm SD)$, при этом максимальные показатели составляли $-3,09$, минимальные показатели $-2,76$, стандартная ошибка средней составила $-0,011$; к 14-м суткам $-2,76 \pm 0,11 (M \pm SD)$, при этом максимальные показатели составляли $-2,91$, минимальные показатели $-2,58$, стандартная ошибка средней составила $-0,013$; к 21-м суткам $-2,61 \pm 0,12 (M \pm SD)$, при этом максимальные показатели составляли $-2,77$, минимальные показатели $-2,44$, стандартная ошибка средней составила $-0,014$; к 60-м суткам $-3,37 \pm 0,10 (M \pm SD)$, при этом максимальные показатели составляли $-3,55$, минимальные показатели $-3,22$, стандартная ошибка средней составила $-0,012$; к 90-м суткам $-3,61 \pm 0,10 (M \pm SD)$, при этом максимальные показатели составляли $-$

3,78, минимальные показатели -3,45, стандартная ошибка средней составила – 0,012

Среднее значение показателей ПП на верхней челюсти к 10-м суткам составило $2,57 \pm 0,11$ (M \pm SD), при этом максимальные показатели составляли -2,74, минимальные показатели -2,41, стандартная ошибка средней составила – 0,017; к 14-м суткам $-2,41 \pm 0,11$ (M \pm SD), при этом максимальные показатели составляли -2,58, минимальные показатели -2,25, стандартная ошибка средней составила – 0,016; к 21-м суткам $-2,27 \pm 0,11$ (M \pm SD), при этом максимальные показатели составляли -2,43, минимальные показатели -2,10, стандартная ошибка средней составила – 0,016; к 60-м суткам $-3,01 \pm 0,14$ (M \pm SD), при этом максимальные показатели составляли -3,17, минимальные показатели -2,84; к 90-м суткам $-3,26 \pm 0,13$ (M \pm SD), при этом максимальные показатели составляли -3,41, минимальные показатели -3,10, стандартная ошибка средней составила – 0,019.

При этом первичная стабильность учитывалась нами до момента увеличения общей стабильности, достигая своего минимума на 21-е сутки. Нами был произведён расчёт первичной стабильности дентальных имплантатов на верхней и нижней челюстях в зависимости от величины на первые сутки, в процентах. Графически данный расчёт отображен на рисунке 73. При этом за 100% взята стабильность на 1-е сутки после оперативного вмешательства. На 2-е сутки первичная стабильность составила – 96,3%, на 10-е сутки – 91,2%, на 14-е сутки – 86,1%, на 21-е сутки – 81,3%. Доля потери показателей периотестометрии от предыдущих временных точек измерения составила: на 2-е сутки – 3,7%, на 10-е сутки – 5,1 %, на 14-е сутки – 5,1%, на 21-е сутки – 4,8%.

Расчёт вторичной стабильности в период наблюдения в процентах от первоначальной величины в первые сутки отображён на рисунке 74. При этом за период вторичной стабильности нами взят промежуток от 21-х до 90-х суток, в течение которых идёт рост показателей стабильности имплантатов. За 100% взята стабильность в 1-е сутки после операции. На 21-е сутки она составила – 81,3%, на 60-е сутки – 105,2%, на 90-е сутки – 112,7%. Доля повышения показателей

периотестометрии от предыдущих временных точек измерения составила: на 60-е сутки – 23,9%, на 90-е сутки – 7,5%.

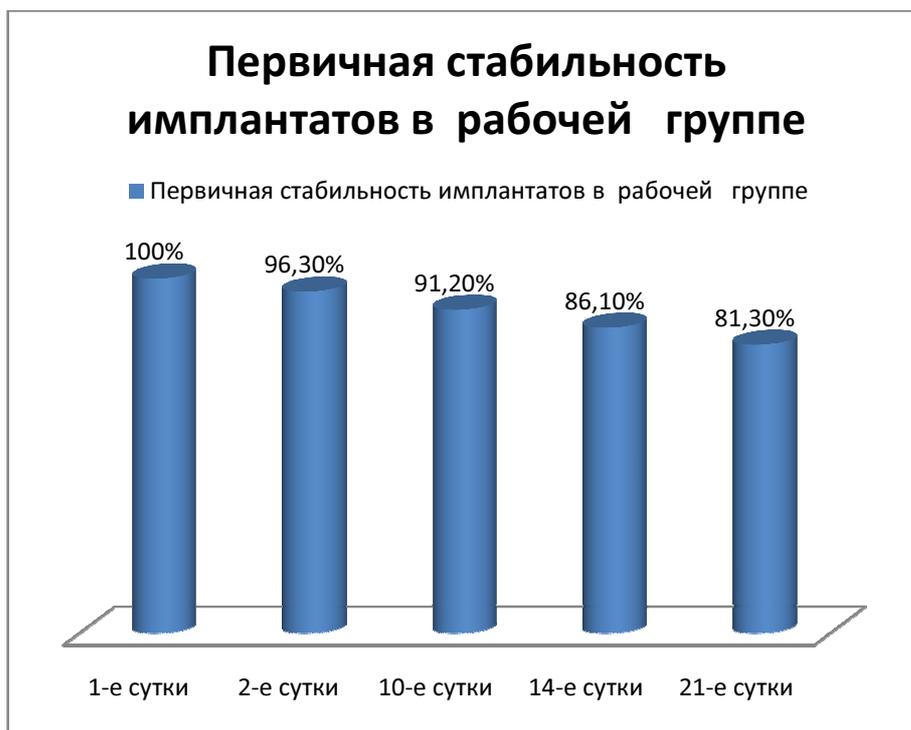


Рисунок 73. Показатели первичной стабильности в зависимости от величины на первые сутки в процентах (рабочая группа)



Рисунок 74. Показатели вторичной стабильности в зависимости от величины на первые сутки в процентах (рабочая группа)

Динамика изменения общей стабильности дентальных имплантатов в единицах измерения ПП на верхней и нижней челюстях отражена на рисунках 75 и 76.

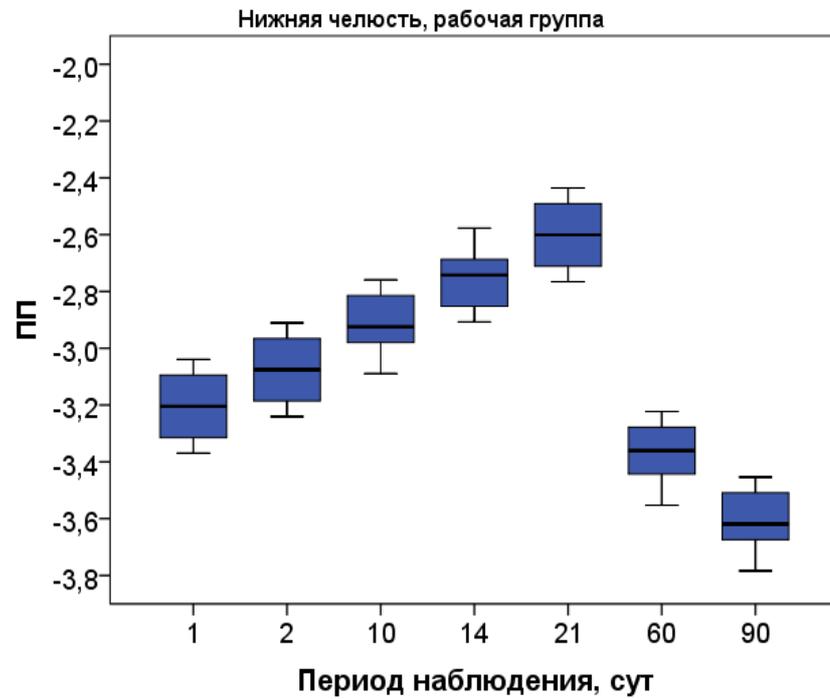


Рисунок 75. Динамика общей стабильности в рабочей группе на нижней челюсти

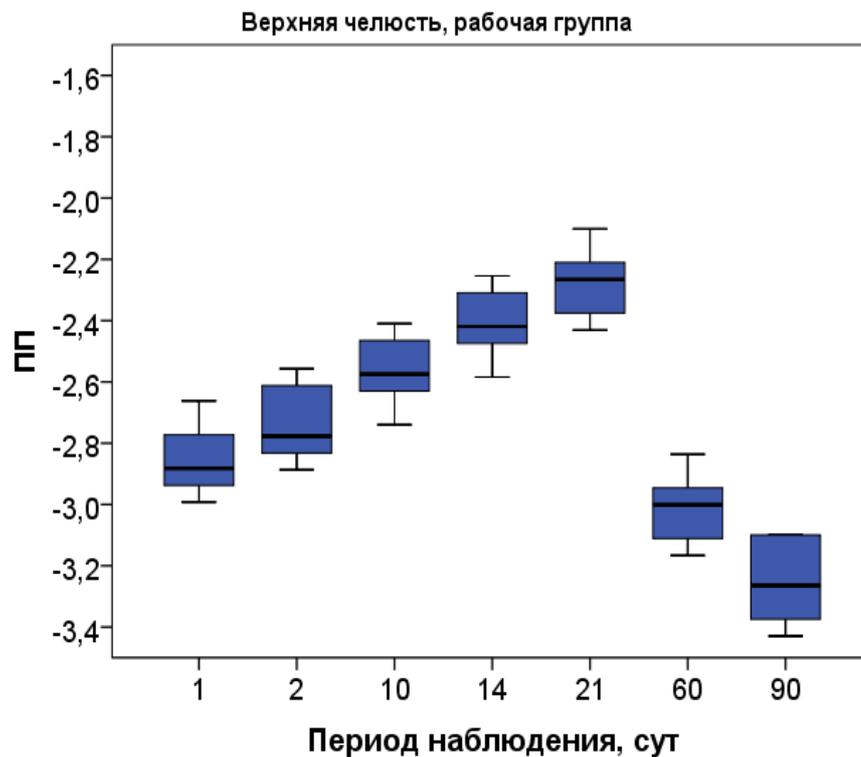


Рисунок 76. Динамика общей стабильности в рабочей группе на верхней челюсти

На прицельных рентгенограммах на 14-е сутки отмечали деформацию пористого внутрикостного элемента на основе нетканого титанового материала, модифицированного аутологичной костной тканью в соответствии с рисунком 77.

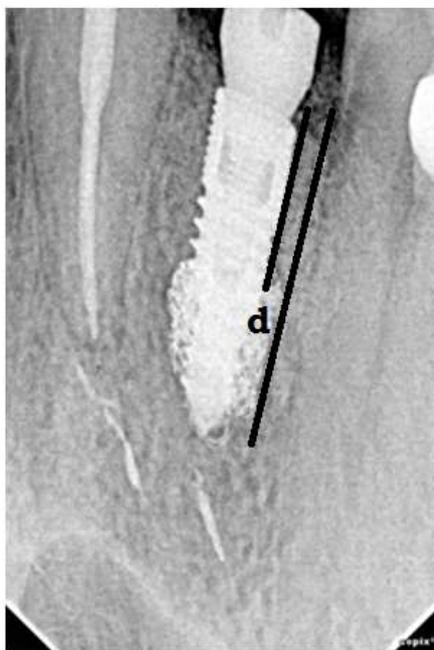


Рисунок 77. Деформация пористого внутрикостного элемента на основе нетканого титанового материала, модифицированного аутологичной костной тканью, d-деформация

Деформация (d) в плоскости, перпендикулярной продольной оси внутрикостного винта-распорки при измерении составила $0,72 \pm 0,004$ мм от края винта-распорки ($M \pm m$), что в процентном отношении составило (M) – 35% от диаметра винта-распорки. Максимальные показатели составили – 0,78 мм, минимальные – 0,64 мм.

На контрольных повторных снимках на 90-е сутки изменений верифицировано не было.

Контрольная группа. В контрольной группе на нижней челюсти на первые сутки после инсталляции дентальных имплантатов трое больных предъявляли жалобы на наличие боли в области оперативного вмешательства. Отёк мягких тканей наблюдался у 6 больных. Температура тела была повышена у 4 больных. Коллатеральный отёк мягких тканей лица в области оперативного вмешательства был отмечен у 6 больных. Слизистая оболочка полости рта в области

оперативного вмешательства была гиперимирована, отёчна по переходной складке у 9 больных. Гематому наблюдали у одного пациента. Швы были частично состоятельны у девяти больных. Формирователи десны чистые, без налёта наблюдали у 8 больных. Пальпация послеоперационной области была безболезненна у 5 пациентов и вызывала незначительный дискомфорт у 4. Среднее значение показателей ПП на нижней челюсти составило $-2,51 \pm 0,11$ ($M \pm SD$), при этом максимальные показатели составляли $-2,69$, минимальные показатели соответствовали $-2,36$, стандартная ошибка средней составила $-0,013$. Среднее значение показателей ПП на верхней челюсти составило $-2,0 \pm 0,11$ ($M \pm SD$), при этом максимальные показатели составляли $-2,26$, минимальные показатели соответствовали $-1,93$, стандартная ошибка средней составила $-0,017$. На контрольных панорамных рентгенологических снимках отмечали правильное расположение дентальных имплантатов относительно атомических структур нижней челюсти. В области двух дентальных имплантатов отмечали конвергенцию в сторону включённого дефекта в боковом отделе нижней челюсти.

На 2-е сутки после операции 3 больных продолжили предъявлять жалобы на наличие боли в области инсталляции имплантатов. Отёк мягких тканей сохранялся у 6 больных. Температура тела была повышена у 3-х больных. Коллатеральный отёк мягких тканей лица в области оперативного вмешательства сохранился у 5 больных. Слизистая оболочка полости рта в области оперативного вмешательства была гиперимирована, отёчна по переходной складке у 8 больных. Гематома сохранялась у 1 пациента. Швы были состоятельны у всех больных. Формирователи десны были покрыты незначительным количеством пищевого налёта у 9 больных. Пальпация послеоперационной области была безболезненна у 6 больных и вызывала незначительный дискомфорт у 3-х больных. Среднее значение показателей ПП на нижней челюсти составило $-2,46 \pm 0,11$ ($M \pm SD$), при этом максимальные показатели составляли $-2,63$ минимальные показатели $-2,30$, стандартная ошибка средней составила $-0,013$. Среднее значение показателей ПП на верхней челюсти составило $-2,04 \pm 0,10$ ($M \pm SD$), при этом максимальные

показатели составляли -2,23 минимальные показатели -1,90, стандартная ошибка средней составила – 0,016.

На 10-е сутки после операции все пациенты жалоб не предъявляли. Отёк мягких тканей у всех больных отсутствовал. Температура тела была в пределах физиологической нормы. Слизистая оболочка полости рта в области оперативного вмешательства была бледно-розового цвета без изменений. Гематома у одного пациента остаточного характера, бурового цвета. Швы состоятельны у всех больных. Формирователи десны были покрыты незначительным количеством пищевого налёта у трёх больных. Пальпация послеоперационной области была безболезненна у всех больных. Среднее значение показателей ПП на нижней челюсти к 10-м суткам составило $-2,39 \pm 0,11$ (M \pm SD), при этом максимальные показатели составляли -2,56, минимальные показатели -2,23; к 14-м суткам $-2,26 \pm 0,10$ (M \pm SD), при этом максимальные показатели составляли -2,44, минимальные показатели -2,11, стандартная ошибка средней составила – 0,012; к 21-м суткам $-2,19 \pm 0,11$ (M \pm SD), при этом максимальные показатели составляли -2,35, минимальные показатели -2,02, стандартная ошибка средней составила – 0,013; к 60-м суткам $-2,44 \pm 0,11$ (M \pm SD), при этом максимальные показатели составляли -2,62, минимальные показатели -2,29, стандартная ошибка средней составила – 0,013; к 90-м суткам $-2,48 \pm 0,12$ (M \pm SD), при этом максимальные показатели составляли -2,64, минимальные показатели -2,31, стандартная ошибка средней составила – 0,013.

Среднее значение показателей ПП на верхней челюсти к 10-м суткам составило $-1,97 \pm 0,13$ (M \pm SD), при этом максимальные показатели составляли -2,13, минимальные показатели -1,75, стандартная ошибка средней составила -0,02; к 14-м суткам $-1,85 \pm 0,12$ (M \pm SD), при этом максимальные показатели составляли -2,02, минимальные показатели -1,69, стандартная ошибка средней составила – 0,018; к 21-м суткам $-1,76 \pm 0,11$ (M \pm SD), при этом максимальные показатели составляли -1,94, минимальные показатели -1,61, стандартная ошибка средней составила – 0,016; к 60-м суткам $-2,03 \pm 0,12$ (M \pm SD), при этом максимальные

показатели составляли $-2,18$, минимальные показатели $-1,85$, стандартная ошибка средней составила $-0,018$; к 90-м суткам $-2,07 \pm 0,08$ ($M \pm SD$), при этом максимальные показатели составляли $-2,24$, минимальные показатели $-1,91$, стандартная ошибка средней составила $-0,019$.

Первичная стабильность учитывалась нами до момента увеличения общей стабильности, достигая своего минимума на 21-е сутки.

Нами был произведён расчёт изменения первичной стабильности дентальных имплантатов на верхней и нижней челюстях, в зависимости от её величины на первые сутки, в процентах.

Графически данный расчёт отображен на рисунке 78. За 100% взята стабильность на 1-е сутки после операции. На 2-е сутки она составила $98,1\%$, на 7-е сутки $93,87\%$, на 14-е сутки $90,10\%$, на 21-е сутки $87,3\%$. Доля потери показателей периотестометрии от предыдущих временных точек измерения составила: на 2-е сутки $1,9\%$, на 10-е сутки $4,23\%$, на 14-е сутки $3,77\%$, на 21-е сутки $2,8\%$.



Рисунок 78. Первичная стабильность на различные сутки в зависимости от величины на первые сутки в процентах (контрольная группа)

Расчёт изменения вторичной стабильности отображён на рисунке 79. За период вторичной стабильности нами был взят период от 21-х до 90-х суток,

когда шёл рост показателей стабильности имплантатов. При этом за 100% была взята стабильность имплантата на 1-е сутки после операции. На 21-е сутки она составила – 87,3%, на 60-е сутки – 97,1%, на 90-е сутки – 98,9%.



Рисунок 79. Вторичная стабильность на различные сутки в зависимости от величины на первые сутки в процентах (контрольная группа)

Динамика изменения общей стабильности дентальных имплантатов в единицах измерения ПП отражена на рисунках 80,81.

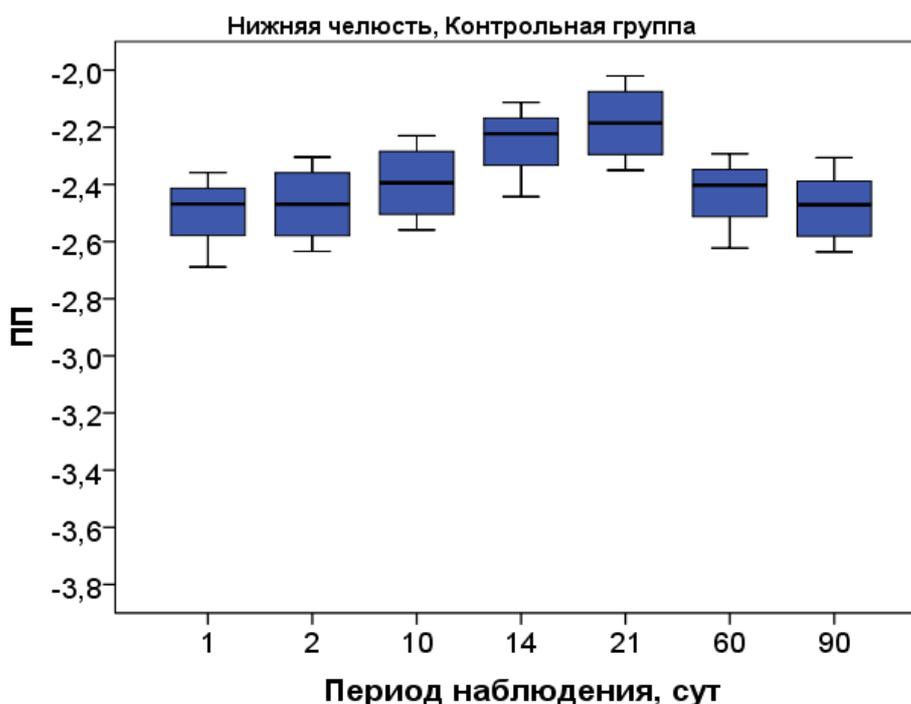


Рисунок 80. Динамика общей стабильности в контрольной группе на нижней челюсти

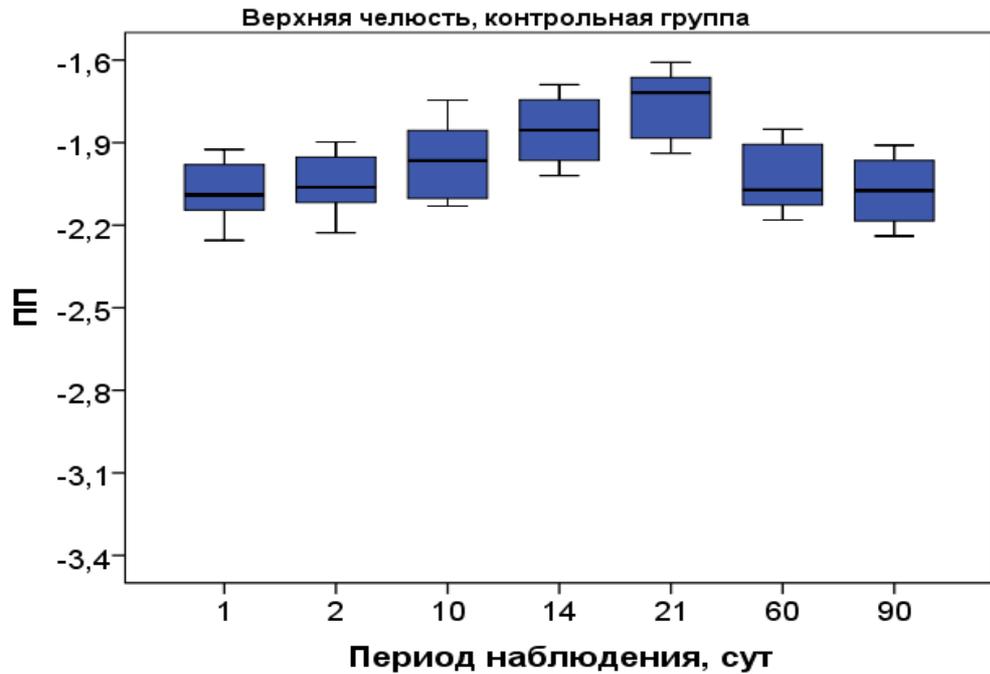


Рисунок 81. Динамика общей стабильности в контрольной группе на верхней челюсти

На прицельных рентгенологических снимках на 14-е сутки отмечали слабовыраженную деформацию пористого внутрикостного элемента на основе нетканого титанового материала без модифицирования аутологичной костной тканью (рисунок 82).



Рисунок 82. Деформации пористого внутрикостного элемента на основе нетканого титанового материала, без модифицирования аутологичной костной тканью, d-деформация

Деформация (d) в плоскости перпендикулярной продольной оси внутрикостного винта-распорки составила $0,34 \pm 0,003$ мм от края винта-распорки ($M \pm m$), что в процентном отношении составило – 16% от диаметра винта-распорки. Максимальные показатели составили – 0,38 мм, минимальные 0,25 мм. На контрольных снимках на 90-е сутки изменений верифицировано не было.

Для сравнительной динамической оценки стабильности имплантатов рабочей и контрольной групп на верхней и нижней челюстях и статистического анализа нами были систематизированы данные в таблицах 12 и 13. Сравнительный анализ был произведён между контрольной и рабочей группами.

Таблица 12 – Сравнение количественных результатов периостометрии в рабочей и контрольной группах на верхней челюсти

| Период наблюдения | Контрольная группа, $M \pm m$ | Рабочая группа, $M \pm m$ | p |
|-------------------|-------------------------------|---------------------------|----------|
| 1-е сутки | $-2,09 \pm 0,017$ | $-2,85 \pm 0,016$ | $<0,001$ |
| 2-е сутки | $-2,04 \pm 0,016$ | $-2,74 \pm 0,017$ | $<0,001$ |
| 10-е сутки | $-1,97 \pm 0,020$ | $-2,57 \pm 0,017$ | $<0,001$ |
| 14-е сутки | $-1,85 \pm 0,018$ | $-2,41 \pm 0,016$ | $<0,001$ |
| 21-е сутки | $-1,76 \pm 0,016$ | $-2,27 \pm 0,016$ | $<0,001$ |
| 60-е сутки | $-2,03 \pm 0,018$ | $-3,01 \pm 0,015$ | $<0,001$ |
| 90-е сутки | $-2,07 \pm 0,019$ | $-3,26 \pm 0,019$ | $<0,001$ |

Таблица 13 – Сравнение количественных результатов периостометрии в рабочей и контрольной группах на нижней челюсти

| Период наблюдения | Контрольная группа, $M \pm m$ | Рабочая группа, $M \pm m$ | p |
|-------------------|-------------------------------|---------------------------|----------|
| 1-е сутки | $-2,51 \pm 0,013$ | $-3,20 \pm 0,014$ | $<0,001$ |
| 2-е сутки | $-2,46 \pm 0,013$ | $-3,08 \pm 0,013$ | $<0,001$ |
| 10-е сутки | $-2,39 \pm 0,012$ | $-2,92 \pm 0,011$ | $<0,001$ |
| 14-е сутки | $-2,26 \pm 0,012$ | $-2,76 \pm 0,013$ | $<0,001$ |
| 21-е сутки | $-2,19 \pm 0,013$ | $-2,61 \pm 0,014$ | $<0,001$ |
| 60-е сутки | $-2,44 \pm 0,013$ | $-3,37 \pm 0,012$ | $<0,001$ |
| 90-е сутки | $-2,48 \pm 0,013$ | $-3,61 \pm 0,012$ | $<0,001$ |

На основании количественных данных из таблиц в рабочей и контрольной группах на верхней и нижней челюстях нами были построены графики (рисунок 83 и 84).

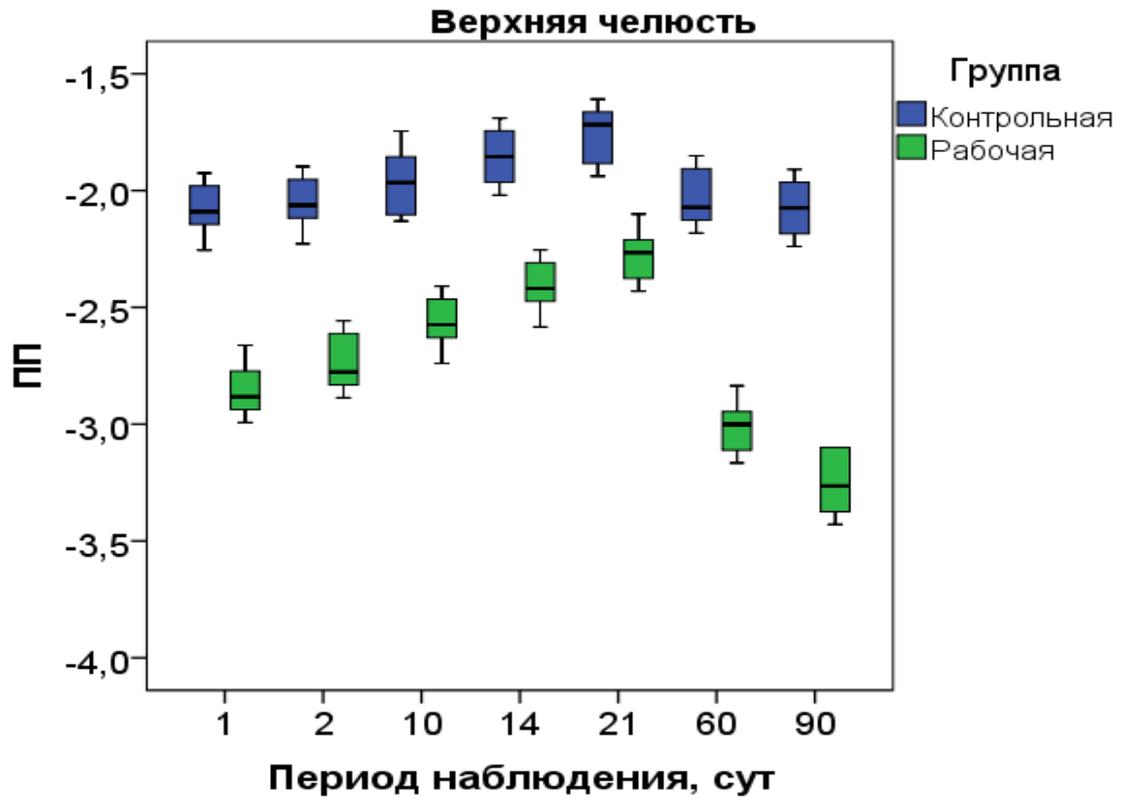


Рисунок 83. Динамика общей стабильности в контрольной и рабочей группах на верхней челюсти

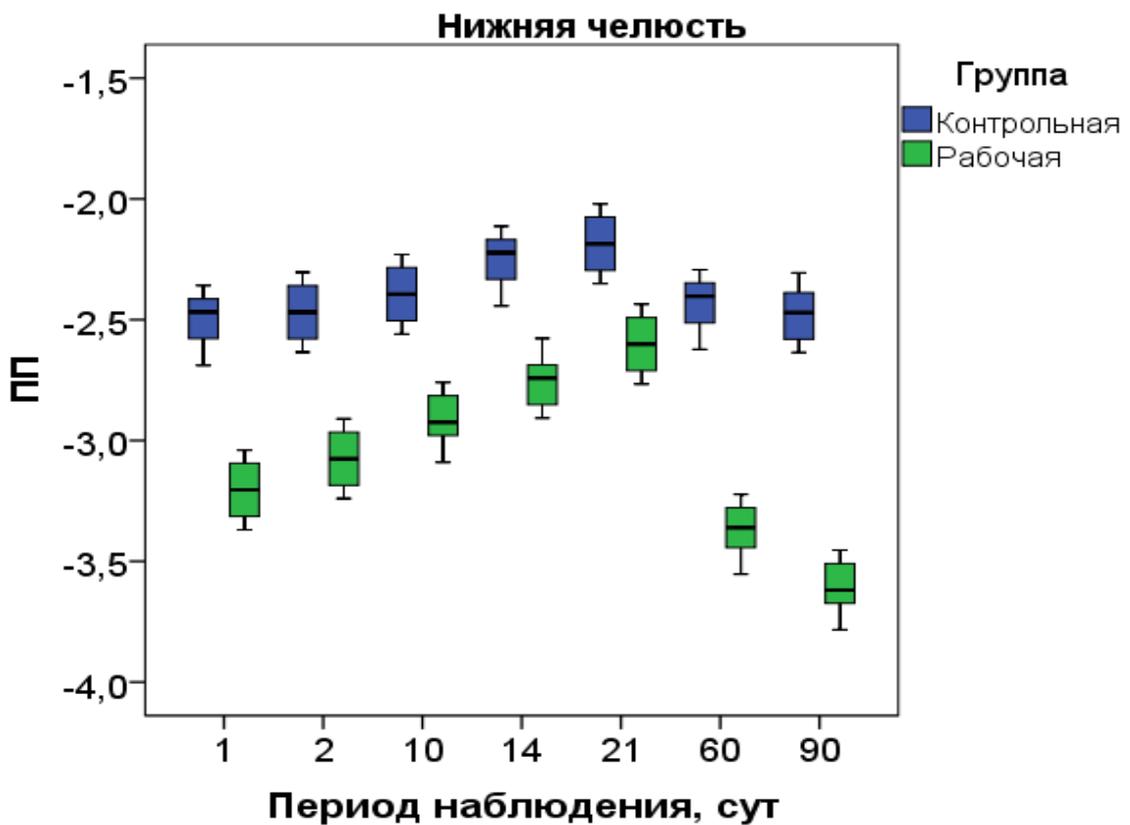


Рисунок 84. Динамика общей стабильности в контрольной группе на нижней челюсти

В таблице 14 отражена статистическая значимость различий внутри групп на всех сроках наблюдения на верхней челюсти.

Таблица 14 – Статистическая значимость различий внутри групп на всех сроках наблюдения на верхней челюсти

| Статистическая значимость различий в динамике наблюдения в пределах группы | Контрольная группа, р | Рабочая группа, р |
|--|-----------------------|-------------------|
| 2-е сутки - 1-е сутки | 0,037 | 0,001 |
| 10-е сутки - 1-е сутки | <0,001 | <0,001 |
| 14-е сутки - 1-е сутки | <0,001 | <0,001 |
| 21-е сутки - 1-е сутки | <0,001 | <0,001 |
| 60-е сутки - 1-е сутки | 0,032 | <0,001 |
| 90-е сутки - 1-е сутки | 0,358 | <0,001 |

В таблице 15 отражена статистическая значимость различий внутри групп на всех сроках наблюдения на нижней челюсти.

Таблица 15 – Статистическая значимость различий внутри групп на всех сроках наблюдения на нижней челюсти

| Статистическая значимость различий в динамике наблюдения в пределах группы | Контрольная группа, р | Рабочая группа, р |
|--|-----------------------|-------------------|
| 2-е сутки - 1-е сутки | 0,071 | <0,001 |
| 10-е сутки - 1-е сутки | <0,001 | <0,001 |
| 14-е сутки - 1-е сутки | <0,001 | <0,001 |
| 21-е сутки - 1-е сутки | <0,001 | <0,001 |
| 60-е сутки - 1-е сутки | <0,001 | <0,001 |
| 90-е сутки - 1-е сутки | 0,619 | <0,001 |

Потеря первичной стабильности более выражена в группе дентальных имплантатов, модифицированных аутологичной костной тканью, в связи с выраженной резорбцией костной ткани как воспринимающего костного ложа, так и внутрипорового пространства дентального имплантата. Рост вторичной стабильности в основной группе имеет более быструю динамику роста по сравнению с контрольной группой.

Полученные данные динамики общей стабильности дентальных имплантатов контрольной и рабочей групп на верхней и нижней челюсти

сопоставимы с данными стабильности дентальных имплантатов традиционных конструкций. Закономерность полученных нами результатов периметрии согласуются с публикациями исследователей за последние годы [Hyun-Suk Kim et al., 2016; Kuchler U. et al., 2016; Parth S. et al., 2015; Turner, Porus S et al., 2014; Valderrama P. et al., 2007;].

Сравнительный анализ показателей внутрикостной деформации имплантатов контрольной и рабочей групп графически отражён на рисунке 85 и в таблице 16. Деформация в рабочей группе более выражена в контрольной, что обусловлено большим модулем эластичности внутрикостной части дентального имплантата, обуславливающего первичную стабильность.

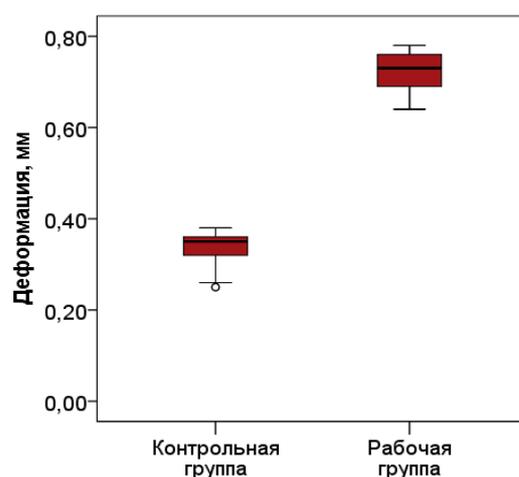


Рисунок 85. Сравнительный анализ деформации внутрикостной части.

Таблица 16 – Сравнительный анализ деформации внутрикостной части

| | Контрольная группа, $M \pm m$ | Рабочая группа, $M \pm m$ | P |
|-----------------|-------------------------------|---------------------------|----------|
| Деформация, мм. | $0,34 \pm 0,003$ | $0,72 \pm 0,004$ | $<0,001$ |

Основным осложнением в период функционирования дентальных имплантатов являлся периимплантит. Успех функционирования имплантатов основной группы исследования составил 97,44%, контрольной группы – 80,0%. В течение 3-х лет исследования мы наблюдали периимплантиты в основной группе

у 1 пациента (2,56%), в контрольной группе у 7 пациентов (20,0%). Данные результаты в основной группе обоснованы ролью аутологичной костной модификацией НТМСП. Демпферные свойства НТМСП в имплантатах контрольной группы способствовали нестабильности винта-распорки, что повышало риск развития осложнений.

Для анализа эффективности реабилитации пациентов с использованием дентальных имплантатов составляли таблицу сопряженности (таблица 17) и рассчитывали ключевые показатели эффективности лечения (таблица 18), на основании которых интерпретировали возможные исходы.

Таблица 17 – Количество пациентов с периимплантитом с использованием модифицированных дентальных имплантатов на основе НТМСП (I) и с использованием имплантатов на основе НТМСП (II)

| Пациенты групп исследования | Исследуемый эффект, наличие осложнений (периимплантит) | | |
|-----------------------------|--|-------|----------|
| | Есть | Нет | Всего |
| Основная группа (I) | 1(A) | 38(B) | 39 (A+B) |
| Контрольная группа (II) | 7(C) | 28(D) | 35(C+D) |
| Всего | 8 | 66 | 74 |

Таблица 18 – Показатели оценки результатов основной (I) группы лечения по отношению к контрольной (II)

| Группы лечения | Показатели | | | | | | | |
|----------------|-----------------|------------------|------------------|------------------|--------------|-----------------|----------|-------|
| | ЧИЛ% | ЧИК% | ОР,% | САР, 95% ДИ | ЧБНЛ, 95% ДИ | ОШ,95% ДИ | χ^2 | p |
| Группы I и II | 2,56 (0,5-13,2) | 20,0 (10,0-35,9) | 0,13 (0,02-0,99) | 17,4 (2,9-33,55) | 6 (3,0-35,0) | 0,11 (0,01-0,9) | 4,15 | 0,042 |

У больных рабочей группы неблагоприятный эффект в виде периимплантита наблюдался реже: 2,56% по сравнению с 20,0% в контрольной группе.

Отношение шансов составило 0,11 при колебании доверительного интервала от 0,01 до 0,9. При этом, снижение абсолютного риска развития осложнений – 17,4%, $p=0,042$.

Риск возникновения периимплантита при использовании модифицированных имплантатов на основе НТМСП основной группы статистически значимо меньше, чем при использовании имплантатов контрольной группы ($p = 0,042$).

Полученные результаты клинических методов исследования позволили объективно подтвердить целесообразность применения модифицированных имплантатов на основе НТМСП, их биомеханические преимущества.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проблема остеоинтеграции дентальных имплантатов является одной из наиболее актуальных в современной стоматологии [Копылова И.А. и др., 2014; Тлустенко В.П., 2011]. Значительный прогресс в понимании процессов остеогенеза был достигнут в течение последних десятилетий и привёл к разработке и появлению новых композиционных материалов для дентальной имплантологии. Важную роль в интеграции имплантата играет процесс биологического взаимодействия между материалом и окружающей его костной тканью. Для достижения лучших результатов имплантации развиваются традиционные технологии, направленные на химико-физическую модификацию поверхности дентальных имплантатов [Lugovskoy A. et al., 2014; Markhoff J. et al., 2014]. Одним из перспективных материалов для изготовления дентальных имплантатов является нетканый титановый материал со сквозной пористостью (НТМСП), представляющий собой упруго-демпферный пористый материал.

Для оптимизации процессов остеоинтеграции НТМСП нами была разработана технология, заключающаяся во включении в состав имплантата остеоиндуктора методом холодного прессования, позволяющая сохранить свойства биоактивного материала (патент РФ на изобретение №2544804 «Способ дентальной имплантации (Варианты)», патент РФ на полезную модель №143685 «Дентальный имплантат (варианты)»).

Способ дентальной имплантации использовали следующим образом. Под местной анестезией производили выкраивание, отслаивание и откидывание слизисто-надкостничного лоскута. Создавали при помощи набора фрез костное ложе. Производили забор аутологичной костной ткани в виде костной стружки при препарировании костного ложа. Аутологичную костную ткань запрессовывали в НТМСП.

Полученную втулку из НТМСП с запрессованной аутологичной костной тканью вводили в костное ложе в качестве внутрикостного элемента конструкции дентального имплантата. Внутри втулки устанавливали винт-распорку

диаметром 2,3 мм. Винты заглушки и формирователи десны устанавливали по общепринятой методике.

Нами было проведено математическое моделирование нагрузок на систему кость-имплантат, целью которого являлось обоснование аутологичного биомодифицирования нетканого титанового материала со сквозной пористостью с учётом исследования напряжённо-деформированного состояния в системе кость-дентальный имплантат. Для выполнения расчёта была построена параметрическая модель в программном комплексе ANSYS. Модель разбита на конечно-элементную упорядоченную сетку, состоящую из 8-узловых элементов типа SOLID185.

В качестве модели дентального имплантата нами был использован фрагмент конструкции, состоящий из втулки на основе нетканого титанового материала со сквозной пористостью высотой 0,8 мм, с внутренним диаметром 1,6 мм, наружным диаметром 3,5 мм. Нагрузку прикладывали к штифту-распорке в вертикальном и горизонтальном направлениях. Горизонтальную нагрузку силой 20 Н прикладывали к штифту-распорке диаметром 2,3 мм. Она была направлена в сторону внутренней стенки втулки. Вертикальную нагрузку прикладывали к штифту-распорке силой 400 Н. Высота стенок костного ложа составила 2 мм. Построенная модель состояла из двух тел: кость и имплантат. Имплантат состоял из стержня и втулки из НТМСП. Контакт между костным ложем, нетканым титановым материалом и винтом-распоркой был задан в виде контактной пары. Модуль Юнга (E) и коэффициент Пуассона (μ) костной ткани был принят с учётом исследований Carl E Misch для усреднённых физико-механических параметров, характерных для 4 типов плотности костной ткани. При этом мы учитывали суммарные физико-механические свойства как губчатой, так и кортикальной костной ткани. Для НТМСП и титана марки BT1-00 использовали стандартные справочные данные.

Напряжения в случае использования НТМСП без наполнителя концентрировались точечно на стенках костного ложа, в проекции витков

проволоки и краевых элементов пор имплантата. При суммарном перемещении, равном 0,213 мм, напряжение в проволоке составило 234 МПа, напряжение в костной ткани – 26,3 МПа, напряжение в НТМСП составило 5,68 МПа.

Напряжения в случае использования НТМСП с наполнителем в виде костного аутологичного трансплантата концентрировались на стенках костного ложа равномерно, распределяясь по периметру имплантата. При суммарном перемещении равном 0,209 мм, напряжение в проволоке составило 223 МПа, напряжение в костной ткани - 19,6 МПа, напряжение в НТМСП составило 8,21 МПа.

Нами было выявлено, что при введении в НТМСП какого-либо наполнителя упруго-гистерезисные характеристики материала изменяются, а его модуль упругости увеличивается, что обеспечивает повышение стабильности винта-распорки. Биомодифицирование нетканого титанового материала со сквозной пористостью путём включения в его состав наполнителя в виде аутологичного трансплантата способствует равномерному распределению напряжений по стенкам костного ложа, по сравнению с немодифицированным материалом и уменьшает напряжения в проволоке нетканого титанового материала. Отсутствие наполнителя в нетканом титановом материале со сквозной пористостью увеличивает смещение втулки, что негативно влияет на стабильность имплантата.

Для подтверждения показателей первичной стабильности моделей дентальных имплантатов на основе нетканого титанового материала со сквозной пористостью, установленных по традиционной технологии и с применением технологии аутологичного модифицирования, нами было произведено доклиническое исследование. В рандомизированном исследовании использовали 18 макропрепаратов нижней челюсти свиньи. Животные имели возраст от 9 до 13 месяцев. Исследование препаратов осуществляли в течение 2 часов после забоя животного. Макропрепараты нижней челюсти после забоя животных очищали от мягких тканей и помещали в салфетки, орошённые физиологическим раствором. Использование в качестве увлажнителя физиологического раствора на всех

подготовительных этапах и при препарировании костной ткани нижней челюсти обеспечило минимизацию процессов дегидратации тканей. Для создания экспериментальной биологической модели зоны дентальной имплантации нами был использован нижний край подбородочного отдела макропрепарата нижней челюсти. В качестве биологической экспериментальной модели разработанного дентального имплантата была собрана конструкция, состоящая из винта-распорки, который обеспечивает расклинивание внутрикостной пористой втулки из нетканого титанового материала со сквозной пористостью (патент РФ на полезную модель № 143685).

Включение аутологичной костной ткани в модели дентальных имплантатов на основе НТМСП производили при формировании костного ложа. Костную аутологичную стружку, полученную при формировании костного ложа, собирали в дозатор, объём которого был равен объёму пористости дентального имплантата. Укладывали нетканый титановый материал со сквозной пористостью в торцевую часть пресс-формы. При укладке материала в пресс-форму костную аутологичную стружку помещали в воронку торцевой части пресс-формы, после чего данную композицию погружали в матрицу пресс-формы и производили холодное прессование. Для обеспечения стабилизации макропрепаратов нижней челюсти свиньи их фиксировали на верстаке в слесарных тисках. Втулка модели дентального имплантата имела внутренний диаметр – 1,6 мм, внешний диаметр – 3,5 мм, длину – 7 мм с объёмом пористости $70\pm 2\%$. Объём пор цилиндрической втулки НТМСП были модифицированы аутологичной костной тканью. В качестве винта-распорки использовали винты для остеосинтеза Stryker с диаметрами 1,8 мм, 2,0 мм, 2,3 мм. В области подбородочной части нижнего края нижней челюсти симметрично по отношению к средней линии с помощью шести хирургических фрез формировали поэтапно костные ложа глубиной 7 мм, диаметром 3,5 мм.

В исследование было включено 2 группы имплантатов. Имплантаты обеих групп располагали на одном макропрепарате нижней челюсти, разделяя их

сагиттальной линией, которая проходила через середину подбородочной части нижнего края нижней челюсти. На одной половине челюсти в три костные ложа устанавливали модели денальных имплантатов на основе НТМСП. На другой три модели денальных имплантатов на основе НТМСП модифицированных аутологичной костной тканью.

Увеличение диаметра винта-распорки с 1,8 мм до 2,3 мм в моделях денальных имплантатов со втулкой из НТМСП увеличивает показатели стабильности в 7,8 раз, со втулкой из нетканого титанового материала, модифицированного аутологичной костной тканью, в 10,06 раз. Аутологичное модифицирование костной тканью НТМСП увеличивает показатели стабильности имплантатов при диаметре винта-распорки 1,8 мм в 1,39 раза, при 2,0 мм в 3,5 раза, при 2,3 мм в 1,79 раза.

Полученные данные свидетельствовали о том, что показания прибора Periotest зависят от диаметра винта-распорки внутрикостной части модели денального имплантата и плотности нетканого титанового материала со сквозной пористостью, регулируемой через аутологичную костную модификацию. Данные результаты исследования позволяют шире использовать технологию аутологичного модифицирования денальных имплантатов на основе нетканого титанового материала со сквозной пористостью в клинической практике. Процессы остеоинтеграции позволяют оптимизировать показатели стабильности денальных имплантатов на основе нетканого титанового материала со сквозной пористостью.

Экспериментальные исследования на животных всегда являются эффективным методом, который позволяет изучить и оценить данные эксперимента и сформировать гипотезы в биомедицинских исследованиях. В качестве экспериментальной модели нами были использованы лабораторные крысы. Объектом исследования была лопатка крысы. По своему морфологическому строению лопатка крысы напоминает пластинчатую кость. В ходе исследования мы наблюдали за процессами остеоинтеграции вокруг

цилиндров, изготовленных из обычного титана, из нетканого титанового материала со сквозной пористостью и из модифицированного нетканого титанового материала со сквозной пористостью. Модификация заключалась в том, что на операционном столе стружку, полученную в момент формирования костного ложа, помещали методом холодного прессования внутрь НТМСП. Весь материал был изготовлен из титана марки ВТ1-00.

Для оценки модели остеоинтеграции нами было включено в исследование 144 лабораторные крысы линии Wistar (576 препаратов) массой 180-200г. Из них 48 (192 препарата) составили группу исследования. Группу сравнения составили 48 животных (192 препарата), которым имплантировали нетканый титановый материал со сквозной пористостью. Контрольную группу, на которой исследовали титан марки ВТ1-00, составили 48 животных (192 препарата). Животных из эксперимента выводили на 7-е, 21-е, 90-е сутки.

С целью обеспечения минимальной травматичности создания раны, уменьшения риска возможности повреждения животными послеоперационной раны, создания возможности проведения операции одновременно на противоположных костях, обеспечения достаточного объёма и качества костной ткани в оперируемой зоне нами разработан способ оперативного доступа к лопатке в эксперименте на крысе. На данный способ получен патент РФ на изобретение РФ №2550938 «Способ оперативного доступа к лопатке в эксперименте на крысе».

Образцы проволоки НТМСП, пресс-формы, дозаторы для проведения экспериментальных исследований были изготовлены на базе Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования "Самарский государственный аэрокосмический университет имени академика С.П. Королева (национальный исследовательский университет)" отраслевой научно-исследовательской лаборатории вибрационной прочности и надежности авиационных изделий и ООО «ПРОТОТИП» в рамках финансирования фондом содействия развитию малых форм предприятий в

научно-технической сфере. Имплантаты рабочей группы были изготовлены интроскопически из титановой проволоки нетканого титанового материала со сквозной пористостью и аутологичной костной стружки методом холодного прессования.

Для изготовления экспериментальных образцов имплантатов рабочей группы нами была разработана пресс-форма для холодного прессования внутрикостных имплантатов (патент РФ на полезную модель РФ №2015111309). Полезная модель создана для обеспечения возможности лёгкого извлечения имплантата из пресс-формы, обеспечения прессования аутологичных тканей в экспериментальных условиях и изготовления изделий диаметром до 2 мм.

Имплантаты группы сравнения были изготовлены до операции из титановой проволоки на основе нетканого титанового материала со сквозной пористостью методом холодного прессования. Имплантаты контрольной группы были изготовлены из титана марки ВТ1-00 методом фрезерования. Все имплантаты были выполнены цилиндрической формы и имели диаметр 2 мм, высоту 6 мм. Данная геометрия была обоснована методом морфометрических исследований, наиболее оптимальная как для инсталляции имплантата, так и для интеграции в условиях минимального объёма костной ткани.

Содержание животных и экспериментальные исследования проводились на базе института экспериментальной медицины и биотехнологий (ИЭМБ) СамГМУ под руководством доктора медицинских наук, профессора Л.Т. Воловой. С целью максимального приближения эксперимента к клинической ситуации при изготовлении имплантатов рабочей группы нами производился забор костной аутологичной стружки из костного ложа при помощи фрезы. Стружку помещали в дозатор, обеспечивающий заполнение внутрипорового пространства, составляющего 70% пористости от объёма имплантата. Для обеспечения достоверности результатов исследования остеоинтеграции, анализа макропрепаратов при освобождении поровых пространств проволочного материала нами разработана технология оценки интеграции имплантатов в

тканях. На данный способ получен патент РФ на изобретение РФ №2550974 «Способ оценки остеоинтеграции пористых проволочных материалов в эксперименте». Анализ и фотосъемку полученных препаратов производили с помощью аппаратного комплекса «Видеотест» с программным обеспечением «Морфология 5.2» (ООО «Видеотест», Санкт-Петербург, Россия).

При размещении в костном дефекте всех изучаемых материалов происходило ремоделирование костной ткани. При этом при использовании НТМСП в комбинации с аутокостью процессы ремоделирования происходили более интенсивно, чем в группе животных с титаном ВТ1-00 и НТМСП. Уже на ранних сроках наблюдения в этих группах отмечали активную остеобластическую реакцию вблизи зоны дефекта. Материал не ограничивался от прилежащей костной ткани толстой соединительнотканной капсулой, как это происходило при имплантации титанового материала ВТ1-00. Соединительнотканная капсула в группе с НТМСП была тонкой и наблюдалась равномерно вдоль края дефекта. Причём в группе с НТМСП, модифицированным аутологичной костной тканью соединительнотканная капсула или отсутствовала, или частично встречалась вдоль края дефекта. Уже к 21-м суткам наблюдения имплантаты из НТМСП в комбинации с аутокостью плотно располагались в костной ткани. Их удаление было сопряжено с повреждением новообразованной ретикуло-фиброзной ткани, которую визуализировали на микропрепаратах в виде свободнолежащих костных фрагментов. При использовании НТМСП с аутокостью процессы ремоделирования костной ткани в области дефекта происходили параллельно с резорбцией аутологичного материала. Наблюдаемые на 21-е сутки явления в виде полнокровия и стаза форменных элементов были временными компенсаторными реакциями, которые не сказались на качестве новообразованной костной ткани. Напротив, в группе животных, которым имплантировали титан марки ВТ1-00, даже на поздних сроках наблюдали признаки хронического асептического воспалительного процесса, нередко отмечали застойные явления в виде расширения сосудов, стаза форменных элементов в зоне имплантации. Таким

образом, использование НТМСП в комбинации с аутокостью при его размещении в костном дефекте не препятствует процессам регенерации костной ткани. Аутологичное модифицирование НТМСП способствует оптимизации процессов ремоделирования костной ткани и остеоинтеграции имплантата. Следовательно, данный материал может применяться в медицине для дентальной имплантации.

Клинические исследования проводили на базе кафедры и клиники челюстно-лицевой хирургии и стоматологии СамГМУ и ООО «ДЕНС» на основании подписанного письменного добровольного информированного согласия пациентом на проведение клинических исследований с дальнейшим применением результатов этого исследования в научно-исследовательской и опытно-конструкторской работе в соответствии с Федеральным Законом №323 от 21 ноября 2011 года. Обследование пациентов проводили в соответствии с протоколом, утверждённым Министерством Здравоохранения от 16.09.2004. Дизайн исследования и разрешение на его проведение были утверждены этическим комитетом Самарского государственного медицинского университета (Протокол № 18 от 14.11.2013). Для реализации поставленных задач исследования нами было прооперировано 74 пациента с частичным или полным отсутствием зубов на верхней или нижней челюсти. Возраст пациентов составлял от 18 до 69 лет, из них 50 женщин и 24 мужчин, проживающих на территории Самарской, Оренбургской и Ульяновской областей. В ходе исследования нами было установлено 233 внутрикостных дентальных имплантатов авторской конструкции. При этом 35 пациентам было установлено 116 имплантатов в области нижней челюсти и 39 пациентам установлено 117 имплантатов в области верхней челюсти.

В основную группу вошли 39 пациентов, которым была произведена операция дентальной имплантации с аутологичным модифицированием нетканого титанового материала и было установлено 115 внутрикостных дентальных имплантатов.

В группу сравнения было включено 35 пациентов, которым была произведена операция дентальной имплантации 118 внутрикостных имплантатов на основе нетканого титанового материала со сквозной пористостью стандартной конструкции без аутологичного модифицирования материала.

С целью точного позиционирования сенсора при повторных рентгенологических исследованиях и обеспечения возможности проведения сравнительного текстурального анализа костной ткани челюстей в исследуемой области, обеспечения возможности стандартизации изображений одной области в разные сроки рентгенографии нами был разработан новый способ внутриротовой рентгенографии (патент РФ на изобретение «Способ внутриротовой рентгенографии (варианты)») и устройство для внутриротовой рентгенографии (патент РФ на полезную модель «Устройство для внутриротовой рентгенографии»). Ортопантомографическое исследование проводили на аппарате Point 500 HD (Корея) с целью динамического контроля на этапах остеоинтеграции. На 30-е сутки после операции и третьем месяце наблюдения. До операции проводили диагностическую рентгенографию. Для оценки первичной и вторичной стабильности на этапах остеоинтеграции нами был использован прибор Periotest M Siemens (Medizintechnik Gulden).

Нами была произведена клиническая оценка результатов проведенного лечения новым способом дентальной имплантации.

В рабочей группе на первые сутки среднее значение показателей ПП на нижней челюсти составило $-3,20 \pm 0,12$ ($M \pm SD$), при этом максимальные показатели составляли $-3,37$, минимальные показатели соответствовали $-3,04$, стандартная ошибка средней составила $-0,014$. Среднее значение показателей ПП на верхней челюсти составило $-2,85 \pm 0,11$ ($M \pm SD$), при этом максимальные показатели составляли $-2,99$, минимальные показатели соответствовали $-2,66$, стандартная ошибка средней составила $-0,016$. На вторые сутки среднее значение показателей ПП на нижней челюсти составило $-3,08 \pm 0,11$ ($M \pm SD$), при этом максимальные показатели составляли $-3,24$ минимальные показатели $-2,9$,

стандартная ошибка средней составила – 0,013. Среднее значение показателей ПП на верхней челюсти составило $-2,74 \pm 0,11$ (M±SD), при этом максимальные показатели составляли -2,89, минимальные показатели -2,56, стандартная ошибка средней составила – 0,017

Среднее значение показателей ПП на нижней челюсти к 10-м суткам составило $-2,92 \pm 0,10$ (M±SD), при этом максимальные показатели составляли -3,09, минимальные показатели -2,76, стандартная ошибка средней составила – 0,011; к 14-м суткам $-2,76 \pm 0,11$ (M±SD), при этом максимальные показатели составляли -2,91, минимальные показатели -2,58, стандартная ошибка средней составила – 0,013; к 21-м суткам $-2,61 \pm 0,12$ (M±SD), при этом максимальные показатели составляли -2,77, минимальные показатели -2,44, стандартная ошибка средней составила – 0,014; к 60-м суткам $-3,37 \pm 0,10$ (M±SD), при этом максимальные показатели составляли -3,55, минимальные показатели -3,22, стандартная ошибка средней составила – 0,012; к 90-м суткам $-3,61 \pm 0,10$ (M±SD), при этом максимальные показатели составляли -3,78, минимальные показатели -3,45, стандартная ошибка средней составила – 0,012

Среднее значение показателей ПП на верхней челюсти к 10-м суткам составило $2,57 \pm 0,11$ (M±SD), при этом максимальные показатели составляли -2,74, минимальные показатели -2,41, стандартная ошибка средней составила – 0,017; к 14-м суткам $-2,41 \pm 0,11$ (M±SD), при этом максимальные показатели составляли -2,58, минимальные показатели -2,25, стандартная ошибка средней составила – 0,016; к 21-м суткам $-2,27 \pm 0,11$ (M±SD), при этом максимальные показатели составляли -2,43, минимальные показатели -2,10, стандартная ошибка средней составила – 0,016; к 60-м суткам $-3,01 \pm 0,14$ (M±SD), при этом максимальные показатели составляли -3,17, минимальные показатели -2,84; к 90-м суткам $-3,26 \pm 0,13$ (M±SD), при этом максимальные показатели составляли -3,41, минимальные показатели -3,10, стандартная ошибка средней составила – 0,019.

На прицельных рентгенологических снимках деформация (d) в плоскости, перпендикулярной продольной оси внутрикостного винта-распорки при

измерении составила $0,72 \pm 0,004$ мм от края винта-распорки ($M \pm m$), что в процентном отношении составило (M) – 35% от диаметра винта-распорки. Максимальные показатели составили – 0,78 мм, минимальные – 0,64 мм. На контрольных повторных снимках на 90-е сутки изменений верифицировано не было.

В контрольной группе в первые сутки среднее значение показателей ПП на нижней челюсти составило $-2,51 \pm 0,11$ ($M \pm SD$), при этом максимальные показатели составляли -2,69, минимальные показатели соответствовали -2,36, стандартная ошибка средней составила – 0,013. Среднее значение показателей ПП на верхней челюсти составило $-2,0 \pm 0,11$ ($M \pm SD$), при этом максимальные показатели составляли -2,26, минимальные показатели соответствовали -1,93, стандартная ошибка средней составила – 0,017.

На 2-е сутки после операции среднее значение показателей ПП на нижней челюсти составило $-2,46 \pm 0,11$ ($M \pm SD$), при этом максимальные показатели составляли -2,63 минимальные показатели -2,30, стандартная ошибка средней составила – 0,013. Среднее значение показателей ПП на верхней челюсти составило $-2,04 \pm 0,10$ ($M \pm SD$), при этом максимальные показатели составляли -2,23 минимальные показатели -1,90, стандартная ошибка средней составила – 0,016.

Среднее значение показателей ПП на нижней челюсти к 10-м суткам составило $-2,39 \pm 0,11$ ($M \pm SD$), при этом максимальные показатели составляли -2,56, минимальные показатели -2,23; к 14-м суткам $-2,26 \pm 0,10$ ($M \pm SD$), при этом максимальные показатели составляли -2,44, минимальные показатели -2,11, стандартная ошибка средней составила – 0,012; к 21-м суткам $-2,19 \pm 0,11$ ($M \pm SD$), при этом максимальные показатели составляли -2,35, минимальные показатели -2,02, стандартная ошибка средней составила – 0,013; к 60-м суткам $-2,44 \pm 0,11$ ($M \pm SD$), при этом максимальные показатели составляли -2,62, минимальные показатели -2,29, стандартная ошибка средней составила – 0,013; к 90-м суткам $-2,48 \pm 0,12$ ($M \pm SD$), при этом максимальные показатели составляли -2,64,

минимальные показатели $-2,31$, стандартная ошибка средней составила $-0,013$. Среднее значение показателей ПП на верхней челюсти к 10-м суткам составило $-1,97 \pm 0,13$ ($M \pm SD$), при этом максимальные показатели составляли $-2,13$, минимальные показатели $-1,75$, стандартная ошибка средней составила $-0,02$; к 14-м суткам $-1,85 \pm 0,12$ ($M \pm SD$), при этом максимальные показатели составляли $-2,02$, минимальные показатели $-1,69$, стандартная ошибка средней составила $-0,018$; к 21-м суткам $-1,76 \pm 0,11$ ($M \pm SD$), при этом максимальные показатели составляли $-1,94$, минимальные показатели $-1,61$, стандартная ошибка средней составила $-0,016$; к 60-м суткам $-2,03 \pm 0,12$ ($M \pm SD$), при этом максимальные показатели составляли $-2,18$, минимальные показатели $-1,85$, стандартная ошибка средней составила $-0,018$; к 90-м суткам $-2,07 \pm 0,08$ ($M \pm SD$), при этом максимальные показатели составляли $-2,24$, минимальные показатели $-1,91$, стандартная ошибка средней составила $-0,019$.

Деформация (d) в плоскости перпендикулярной продольной оси внутрикостного винта-распорки составила $0,34 \pm 0,003$ мм от края винта-распорки ($M \pm m$), что в процентном отношении составило -16% от диаметра винта-распорки. Максимальные показатели составили $-0,38$ мм, минимальные $0,25$ мм. На контрольных снимках на 90-е сутки изменений верифицировано не было.

Потеря первичной стабильности была более выражена в группе дентальных имплантатов, модифицированных аутологичной костной тканью в связи с выраженной резорбцией костной ткани, как воспринимающего костного ложа, так и внутрипорового пространства дентального имплантата. Рост вторичной стабильности в основной группе имел более быструю динамику роста по сравнению с контрольной группой.

Полученные данные динамики общей стабильности дентальных имплантатов контрольной и рабочей групп на верхней и нижней челюсти сопоставимы с данными стабильности дентальных имплантатов традиционных конструкций. Закономерность полученных нами результатов периотестометрии согласуются с публикациями исследователей за последние годы.

Основным осложнением в период функционирования дентальных имплантатов исследуемых групп являлся периимплантит. Успех функционирования имплантатов основной группы исследования составил 97,44%, контрольной группы – 80,0%. В течение 3-х лет исследования мы наблюдали периимплантиты в основной группе у 1 пациента (2,56%), в контрольной группе у 7 пациентов (20,0%). Данные результаты в основной группе обоснованы оптимизирующим влиянием аутологичной костной ткани на процессы остеоинтеграции НТМСП. Демпферные свойства НТМСП в имплантатах контрольной группы способствовали нестабильности винта-распорки, что повышало риск развития осложнений. Исходя из результатов исследования, отношение шансов составило 0,11 при колебании доверительного интервала от 0,01 до 0,9. Снижение абсолютного риска развития осложнений – 17,4%. Следовательно, риск возникновения периимплантита при использовании модифицированных имплантатов на основе НТМСП статистически значимо меньше, чем при использовании имплантатов контрольной группы ($p=0,042$).

Полученные результаты клинических методов исследования позволили объективно подтвердить целесообразность применения модифицированных имплантатов на основе НТМСП, их биомеханические преимущества.

Выводы

1. Экспериментально обосновано применение моделей модифицированных имплантатов на основе нетканого титанового материала со сквозной пористостью и аутологичной костной ткани в условиях *in vivo*. Применение технологии аутологичного модифицирования нетканого титанового материала со сквозной пористостью способствует оптимизации процессов ремоделирования костной ткани и остеоинтеграции, что подтверждается высокими показателями стабильности имплантатов $3,87 \pm 0,06$ баллов ($M \pm m$) и макроскопическими характеристиками регенерата $3,2 \pm 0,14$ баллов ($M \pm m$; $p=0,002$).

2. Изучены особенности напряжённо-деформированного состояния системы имплантат-кость при использовании аутологичного модифицированного нетканого титанового материала со сквозной пористостью. Аутологичное модифицирование способствовало равномерному распределению и уменьшению внутрикостного напряжения на 6,6 МПа. Наличие аутокостного наполнителя уменьшило величину напряжения в проволоке нетканого титанового материала на 10 МПа.
3. Экспериментально оценена зависимость показателей первичной стабильности моделей дентальных имплантатов на основе нетканого титанового материала со сквозной пористостью от аутологичного модифицирования. Выявлено увеличение показателей стабильности модифицированных имплантатов в 1,79 раза. Показатель периотестометрии в рабочей и контрольной группе составил $5,17 \pm 0,17$ и $2,89 \pm 0,14$ соответственно ($M \pm m$; $p < 0,001$).
4. Разработан и внедрён в клиническую практику метод дентальной имплантации (патент РФ на изобретение №2544804).
5. При помощи дополнительных методов исследования доказана возможность использования аутологичного модифицирования нетканого титанового материала со сквозной пористостью для оптимизации показателей стабильности дентальных имплантатов. Показатели периотестометрии на верхней челюсти в рабочей группе на 90-е стуки составили $-3,26 \pm 0,019$, в контрольной $-2,07 \pm 0,019$ ($M \pm m$; $p < 0,001$); на нижней челюсти в рабочей группе на 90-е стуки $-3,61 \pm 0,012$, в контрольной $-2,48 \pm 0,013$ ($M \pm m$; $p < 0,001$).

Практические рекомендации

1. Рекомендовать новый способ дентальной имплантации в широкую клиническую практику, что позволит расширить арсенал лечебных методов стоматолога-хирурга.
2. Для оптимизации процессов остеоинтеграции дентальных имплантатов из нетканого титанового материал со сквозной пористостью необходимо их модифицировать аутологичной костной тканью.

3. Внедрить устройства для забора аутологичной костной ткани в широкую клиническую практику, что позволит упростить этапы костной пластики и облегчить труд хирурга-стоматолога.
4. В экспериментальных исследованиях необходимо использовать разработанный оперативный доступ на животных, что позволит оптимизировать хирургический этап доклинического исследования и уменьшить осложнения.
5. Следует внедрить в клиническую практику способ прицельной рентгенографии, что повысит достоверность исследований и позволит контролировать локальную динамику процессов ремоделирования костной ткани челюстей.

Перспективы дальнейшей разработки темы

1. В дальнейшем нами планируется проведение исследований по оценке эффективности применения предлагаемых имплантатов нашей конструкции при дентальной имплантации в условиях с низким качеством костной ткани у пациентов с сопутствующей патологией.
2. Планируется применение данного типа материала и изучение оценки его эффективности при реконструктивных костно-пластических вмешательствах на лицевом скелете.
3. Планируется исследование и использование предложенных экспериментальных моделей для сопоставления результатов клинических исследований в других областях медицины (челюстно-лицевая хирургия, травматология и ортопедия, нейрохирургия).

Список литературы

1. Акопян, Г.В, Ретроспективный анализ влияния заболеваний пародонта на приживление имплантатов и долгосрочный прогноз проведенной имплантации [Текст] / Г.В.Акопян, А.Г. Хачатрян // Пародонтология, 2011. – Т.16 – № 1. – С. 39–43.
2. Актуальное состояние и перспективы развития современной имплантологии [Текст] / Ж.Р. Гарданова, А.В. Митронин, В.Б. Грицаюк, Д.Ф. Хритинин // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии, 2015. – № 4. – С. 66–72
3. Архипов, А.В. Дентальная имплантация при низкой плотности кости [Текст] / А.В. Архипов // dental forum, 2012. № 5. – С. 21а.
4. Байриков, И.М. Экспериментальное обоснование использования нетканого титанового материала со сквозной пористостью при дентальной имплантации [Текст] / Байриков И.М., Амиров Р.Ш., Байриков А.И. // Стоматология. – 2013. – Т. 92. – №3. – С.15–16.
5. Биоккомпозиты на основе ультрамелкозернистого титана и кальцийфосфатных покрытий в медицинской практике [Текст] / Ю.П. Шаркеев, О.А. Белявская, В.К. Поленичкин, К.С. Куляшова, С.В. Фортуна, А.А.Кулаков, Р.Ш. Гветадзе, Т.К. Хамраев, С.В. Абрамян // Томск, 2014. – С. 504–564.
6. Биомеханика искусственных коронок на внутрикостных дентальных имплантатах (математическое моделирование). Голова и шея [Текст] / В.Н. Олесова, Д.А. Бронштейн, Р.У. Берсанов, А.Я. Лернер // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований, 2014. – № 2. – С. 21–23.
7. Винников, Л.И. Новый вид поверхности дентальных имплантатов clean & rogoustm [Текст] / Л.И.Винников, Ф.З. Савранский, Р.В. Симахов // Институт стоматологии. – 2014. – № 3 (64). – С. 92–94.
8. Влияние способов модификации поверхности винтовых дентальных имплантатов на их остеоинтегративный потенциал (лабораторно-

- экспериментальное исследование) [Текст] / С.В. Сирак, М.Г. Перикова // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований – 2015. – № 3–4. – С. 671–675.
9. Влияние транскраниальной стимуляции на процесс остеоинтеграции дентальных имплантатов [Текст] / А.В. Порошин, В.П. Лебедев, В.Ф. Михальченко, Д.В. Михальченко // Фундаментальные исследования, 2013. – № 9–6. – С. 1125–1128.
 10. Влияние тэс-терапии на остеоинтеграцию дентального имплантата в эксперименте [Текст] / А.В. Порошин, В.П. Лебедев, В.Ф. Михальченко, Д.В. Михальченко // Фундаментальные исследования, 2013. – № 9–6. – С. 1129–1133.
 11. Возможности применения нового типа сплава титана с памятью формы в имплантологии [Текст] / А.С. Григорьян, М.Р. Филонов, А.В. Архипов, И.И. Селезнёва, Ю.С. Жукова // Стоматология, 2013. – Т. 92. – № 1. – С. 4–8.
 12. Восстановление костной ткани в эстетически значимых зонах при применении метода дентальной имплантации [Текст] / В.Ю. Никольский В.Ю., М.А. Фефелова, Т.С. Вороченко, С.Н. Коршунов // Стоматология, 2012. – Т. 91. – № 2. – С. 37–40.
 13. Доклиническая диагностика дентального периимплантита [Текст] / В.П. Глустенко, Ф.Н. Гильмиярова, Е.С. Головина, В.С. Глустенко, Е.А. Кузнецова // Российский стоматологический журнал, 2011. – № 2. – С. 28–29.
 14. Жибарев, А.М. Перспективы получения биоидентичных материалов. известия академии наук [Текст] / А.М. Жибарев, Э.А. Ахметшин, Е.В. Жариков // Серия химическая. – 2014. – № 5. – С. 1247.
 15. Изучение остеоинтеграции имплантатов конмет с биоактивной поверхностью [Текст] / Б.С. Смбатян, А.В. Волков, Т.В. Омаров, М.В. Ломакин // Российская стоматология, 2014. – Т.7. – № 4. – С. 15–24.
 16. Исследование микрофлоры в области соединения дентального имплантата с абатментом [Текст] / А.Т. Яковлев, Е.Ю. Бадрак, Д.В. Михальченко, М.А.

- Гришина, О.Б. Демьянова // Волгоградский научно-медицинский журнал, 2015. – № 1. – С. 46–49.
17. Исследования морфологии и химических свойств биокomпозиционного серебросодержащего покрытия дентальных имплантатов [Текст] / А.В. Лепилин, С.Б. Вениг, А.В. Лясникова, А.М. Захаревич, Д.А. Смирнов, О.С. Мостовая // Российский стоматологический журнал, 2011 – № 2. – С. 6–9.
18. К вопросу об остеоинтеграции дентальных имплантатов и способах ее стимуляции [Текст] / С.В. Поройский, Д.В. Михальченко, Е.Н. Ярыгина, С.Н. Хвостов, А.В. Жидовинов // Вестник волгоградского государственного медицинского университета, 2015. – № 3 (55). – С. 6–9.
19. Кирилова, И.А. Остеоинтеграция композиционных костно-керамических материалов в эксперименте [Текст] / И.А. Кирилова, О.С.Таранов, В.Т. Подорожная // Хирургия позвоночника. – 2014. – № 4. – С. 80–87.
20. Киселев, М.Г. Влияние электроконтактной и последующей электрохимической обработки поверхности металлических имплантатов на ее шероховатость и прочность соединения с имитатором костной ткани [Текст] / М.Г. Киселев, А.В. Дроздов, С.Ч. Мониц // Вестник белорусско-российского университета. – 2014. – № 4. – С. 21–29.
21. Клинико-математическое обоснование применения нового метода изготовления полного съемного пластиночного протеза на нижней челюсти [Текст] / М.И. Садыков, В.П. Тлустенко, А.М. Нестеров, С.В. Винник // Современные проблемы науки и образования, 2015. – № 5. – С. 76.
22. Клинико-рентгенологическая диагностика периимплантатного мукозита и дентального периимплантита хронического течения [Текст] / Е.С. Головина, Е.А. Кузнецова, В.П. Тлустенко, М.И.Садыков, В.С. Тлустенко // Известия Самарского научного центра Российской академии наук, 2014. – Т. 16. – № 6–1. – С. 330–335.
23. Клинико-рентгенологическая диагностика периимплантатного мукозита и дентального периимплантита хронического течения [Текст] / Е.С. Головина,

- Е.А. Кузнецова, В.П. Глустенко, М.И. Садыков, В.С. Глустенко // Известия Самарского научного центра российской академии наук, 2014. – Т. 16. – № 6–1. – С. 330–335.
24. Копылова, И.А. Уровень подготовки врачей-стоматологов по диагностике и профилактике осложнений дентальной имплантации (социологическое исследование) [Текст] / И.А.Копылова, Р.А. Аванесян // Кубанский научный медицинский вестник. – 2014. – № 2 (144). – С. 68–73.
25. Котельников Г.П. Доказательная медицина. Научно обоснованная медицинская практика: монография [текст] / Г.П.Котельников, А.С.Шпигель. М.: Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа», 2012. – 242 с.
26. Кулаков, А.А. Высокие технологии в дентальной имплантологии [Текст] / А.А. Кулаков, Р.Ш. Гветадзе // Стоматология. – 2012. – Т. 91. – № 5–2. – С. 57–59.
27. Курицын, А.В. Определение функциональной зависимости между основными геометрическими параметрами винтового имплантата различной конфигурации и напряженным состоянием костной ткани челюстного сегмента [Текст] / А.В. Курицын, В.И. Куцевляк, А.В. Кондратьев // Вестник проблем биологии и медицины. – 2014. – Т. 3. – № 3. – С. 302–310.
28. Леонова, Л.А. Композиционные покрытия для имплантатов и эндопротезов [Текст] / Л.А. Леонова, Т.И. Гузеева, В.В. Гузеев // II Международная научно-практическая конференция молодых ученых «Ресурсоэффективные технологии для будущих поколений», проводимая на базе Томского политехнического университета 23 – 25 ноября 2010 г.
29. Леонова, Л.А. Композиционные покрытия для имплантатов и эндопротезов [Текст] / Л.А. Леонова, Т.И. Гузеева, В.В. Гузеев // II Международная научно-практическая конференция молодых ученых «Ресурсоэффективные технологии для будущих поколений». Томск, 23 – 25 ноября, 2010 – 51–52.
30. Математическое моделирование распределения биомеханической нагрузки на костную ткань челюстей в зависимости от диаметра и длины имплантата

- [Текст] / Е.С. Головина, В.П. Тлустенко, В.С.Тлустенко, С.Ф. Тлустенко // Известия Самарского научного центра Российской академии наук, 2011. – Т. 13. – № 6–1. – С. 207–210.
31. Микроскопический контроль процесса остеоинтеграции имплантатов [Текст] / П.Е.Тимченко, В.П. Захаров, Л.Т. Волова, В.В. Болтовская, Е.В.Тимченко // Компьютерная оптика, 2011. – Т.35. – № 2. – С. 183–187.
32. Микрофлора внутреннего интерфейса остеоинтегрированного дентального имплантата [Текст] / А.Т. Яковлев, Е.Ю. Бадрак, Д.В. Михальченко, М.А. Гришина, О.Б. Демьянова // Современные проблемы науки и образования, 2015. – № 2. – С. 54.
33. Никольский, В.Ю. Винтовые цилиндрические самонарезающие дентальные имплантаты с полированной шейкой и внутренним шестигранником: итоги и перспективы [Текст] / В.Ю. Никольский, Ю.В. Слободчиков, В.А. Разумный // Стоматология. – 2012. – Т. 91. – № 2. – С. 33–36.
34. Никольский, В.Ю. Основные варианты дентальной имплантации и оценка состояния остеоинтеграции у больных с полным отсутствием зубов [Текст] / В.Ю. Никольский, В.А. Разумный // Стоматология. – 2013. – Т. 92. – № 3. – С.100–104.
35. Никольский, В.Ю. Стратегия щадящей достаточности и короткие дентальные имплантаты с пористой поверхностью [Текст] / В.Ю.Никольский, Л.В. Вельдякова, А.Е. Максюттов // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2011. – Т. 7. – № 1. – С. 314–315.
36. Никольский, В.Ю. Хирургические аспекты применения коротких поверхностно-пористых дентальных имплантатов [Текст] / Никольский В.Ю., Вельдякова Л.В // Стоматология. – 2011. – Т. 90. – № 3. – С. 54–58.
37. Об эффективности и перспективах использования плазмы крови в комплексном замещении ограниченных костных дефектов челюстей [Текст] / Н.М. Хелминская, В.И. Кравец, А.В. Гончарова, Н.М. Краснов // Медицинский альманах, 2015. – № 3 (38). – С. 199–202.

38. Онопа, Е.Н. Распространенность деформаций зубных рядов у больных с частичным отсутствием зубов при различной степени стираемости зубов [Текст] / Е.Н. Онопа // Современные проблемы науки и образования. – 2012. – № 4. – С. 3.
39. Определение сроков остеоинтеграции винтовых дентальных имплантатов с биоактивным бонитовым покрытием *in vivo* [Текст] / С.В. Сирак, М.Г. Перикова, Б.А. Кодзоков, И.Э. Казиева // Кубанский научный медицинский вестник, 2013. – № 6 (141). – С. 169–172.
40. Остеоинтеграция в реконструктивной хирургии: современное состояние и перспективы развития направления (обзор литературы) [Текст] / М.А. Шевцов, О.В. Галибин, Н.М. Юдинцева, М.И. Блинова, Г.П. Пинаев, К.К. Щербина, И.В. Шведовченко, М.Р. Питкин // Травматология и ортопедия России, 2012. – № 4 (66). – С. 126–134.
41. Остеоинтеграция и упругие свойства композита пористый титан - алмазоподобный углерод костная ткань [Текст] / А.П. Рубштейн, А.Б. Владимиров, Э.Б. Макарова, С.А. Плотников // Известия высших учебных заведений, Физика, 2014. – Т. 57. – № 10–3. – С. 240–243.
42. Остеоинтеграция имплантатов с биоактивной поверхностью, модифицированной напылением хитозана в эксперименте у крыс [Текст] / В.В. Новочадов, Н.М. Гайфуллин, Д.А. Залевский, П.С. Семенов, В.И. Шемонаев // Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова, 2013. – № 2. – С. 30–35.
43. Оценка влияния биоактивного покрытия винтовых дентальных имплантатов на сроки остеоинтеграции (экспериментально-морфологическое исследование) [Текст] / М.Г. Перикова, С. Сирак, И. Казиева, А. Мартиросян // Современные проблемы науки и образования, 2013. – № 2. – С. 35.
44. Оценка состояния альвеолярной кости вокруг дентальных имплантатов, установленных после выполнения костнопластических операций, по

- данным рентгенологического анализа [Текст] / А.А. Кулаков, А.Г. Надточий, Т.В. Брайловская, Р.М. Бедретдинов, Р.Н. Магомедов // Медицинский альманах, 2015. – № 3 (38). – С. 178–180.
45. Оценка состояния местного иммунитета полости рта у пациентов с полным отсутствием зубов [Текст] / М.И. Садыков, А.В. Шумский, А.М. Нестеров, Г.М. Нестеров // Современные проблемы науки и образования, 2015. – № 5.– С. 213.
46. Павленко, А.В. Оптимизация сроков ортопедического лечения частичных дефектов зубных рядов с опорой на внутрикостные дентальные имплантаты [Текст] / А.В. Павленко, А.Ф. Сиренко, Р.Р. Илык // Современная стоматология. – 2011. – № 5 (59). – С. 80.
47. Павленко, А.В. Современный взгляд на определение оптимальных сроков начала ортопедического лечения с опорой на внутрикостные дентальные имплантаты [Текст] / А.В. Павленко, А.Ф. Сиренко, М.М. Денисенко // Стоматолог, Минск, 2012. – № 1 (4). – С. 58–60.
48. Пантелеева, А.И. Стабильность имплантатов как объективная оценка результативности стоматологической реабилитации при горизонтальной атрофии костной ткани [Текст] / А.И. Пантелеева, С.В. Щерчков // Аспирантский вестник Поволжья. – 2011. – № 5–6. – С. 215–217.
49. Повышение эффективности остеоинтеграции дентальных имплантатов в эксперименте [Текст] / А.В. Порошин, Е.Н.Ярыгина, В.Ф. Михальченко, С.Н. Хвостов, В.И. Шемонаев // Вестник волгоградского государственного медицинского университета, 2015. – № 3 (55). – С. 27–29.
50. Повышение эффективности остеоинтеграции дентальных имплантатов путем воздействия на организацию периимплантатной кости транскраниальной электростимуляцией в эксперименте [Текст] / А.В. Порошин, В.И. Шемонаев, В.Ф. Михальченко, Д.В. Михальченко // Волгоградский научно-медицинский журнал, 2014. – № 4 (44). – С. 34.

51. Преимущества clean poroustm нового технологического метода обработки поверхности дентальных имплантатов [Текст] / Л.И.Винников, Ф.З. Савранский, Р.В. Симахов, П.О.Гришин // Sciencerise, 2015. – Т. 2. – № 4 (7). – С. 61–68.
52. Профилактика и устранение осложнений, связанных с выкручиванием и переломами центральных винтов в имплантатах [Текст] / В.Ф. Воронин, В.Г. Солодкий, Д.В. Солодка, А.А. Мураев // Российский стоматологический журнал, 2013. – № 3. – С. 22–26.
53. Радкевич, А.А. Использование пористо-проницаемых имплантатов из никелида титана в дентальной имплантологии [Текст] / А.А. Радкевич, В.Г. Галонский, А.А. Гантимуров // Стоматология – 2013. – Т. 92. – № 3. – С. 73–76.
54. Роль комплексного обследования в диагностике периимплантатного мукозита хронического течения [Текст] / Е.С. Головина, Е.А. Кузнецова, В.П. Тлустенко, М.И. Садыков, В.С. Тлустенко, В.П. Потапов // Известия Самарского научного центра Российской академии наук, 2014. – Т. 16. – № 6–1. – С. 336–341.
55. Российская система стоматологических имплантатов лико-м: опыт пятилетнего клинического использования [Текст] / С.Ю. Иванов, В.Г. Солодкий, А.А. Мураев, П.В. Старостин // Стоматология, 2013. – Т. 92. – № 6. – С. 53–55.
56. Саввиди, К.Г. Результаты ортопедического лечения пациентов пожилого и старческого возраста с полной потерей зубов при применении оптимизированных собственных методик [Текст] / К.Г. Саввиди, Г.Л. Саввиди, А.В. Белова // Верхневолжский медицинский журнал. – 2014. – Т.12. – С.31–34.
57. Сирак, С.В. Разработка конструкции дентального имплантата с возможностью внутрикостного введения лекарственных средств для купирования воспаления и усиления процесса остеоинтеграции при

- дентальной имплантации [Текст] / С.В. Сирак, И.Э. Казиева // Современные проблемы науки и образования. – 2013. – № 3. – С. 98.
58. Социальный состав и мотивация пациентов при обращении за имплантологической стоматологической помощью [Текст] / Р.А. Аванесян, С.В. Сирак, А.Б. Ходжаян, М.Г. Гевандова // Современные проблемы науки и образования, 2013. – № 4. – С. 120.
59. Социологические аспекты диагностики и профилактики осложнений дентальной имплантации (по данным анкетирования врачей-стоматологов) [Текст] / Р.А.Аванесян, С.В. Сирак, А.Б. Ходжаян, М.Г. Гевандова, И.А.Копылова //Фундаментальные исследования, 2013.–№ 7–3.– С.495–499.
60. Сравнительная оценка поверхностей имплантатов, обработанных технологиями sla, rbm и clean & poroustm [Текст] / Л.И.Винников, Ф.З. Савранский, Р.В. Симахов, П.О. Гришин // Современная стоматология, 2015. – № 2 (76). – С. 104.
61. Султанов, М.Ш. Результаты повышения эффективности дентальной имплантации с использованием биокomпозиционного материала[Текст] / М.Ш. Султанов // Здравоохранение Таджикистана. – 2015. – № 2 (325). – С. 51–55.
62. Шубладзе, Г.К. Сравнение преимуществ анодированной поверхности имплантата с другими видами поверхностей [Текст] / Г.К.Шубладзе// Медицинский алфавит. – 2014. – Т. 3. – № 13. – С. 20–25.
63. Щерчков, С.В. Стоматологическая реабилитация с использованием дентальных имплантатов при атрофии костной ткани челюстей [Текст] / С.В. Щерчков, Б.М.Осман, Т.В. Брайловская // Аспирантский вестник Поволжья. – 2012. – № 5–6. – С. 228–231.
64. A Classification Proposal for Peri-Implant Mucositis and Peri-Implantitis: A Critical Update [Text] / Ata-Ali J., Ata-Ali F., Bagan L. // The Open Dentistry Journal, 2015. – 9. – 393–395p.

65. A human retrieval study of plasma-sprayed hydroxyapatite-coated plateau root form implants after 2 months to 13 years in function [Text] / P.G Coelho, E.A Bonfante, C. Marin, R. Granato, G. Giro, M. Suzuki // Long Term Eff. Med. Implants., 2010. – 20. – 335–342 p.
66. A pilot histologic comparison of bone-to-implant contact between phosphate-coated and control titanium implants in the canine model [Text] / Derksen R.B, Kontogiorgos E.D, Dechow P.C, Opperman L.A // Int J Oral Maxillofac Implants., 2014. – 29(1). – 203–10 p.
67. A Review on Biomaterials in Dental Implantology [Text] / Ananth H., Kundapur V., Mohammed H.S., Anand M., Amarnath G.S., Mankar S. // Int J Biomed Sci., 2015. – Sep. – 11(3). – 113–20 p.
68. A review on the wettability of dental implant surfaces II: Biological and clinical aspects [Text] / R.A. Gittens, L. Scheideler, F. Rupp, S.L. Hyzy, J. Geisgerstorfer, Z. Schwartz, B.D. Boyan // Acta Biomater., 2014. –10(7). – 2907–18 p.
69. A study of osseointegrated dental implants following cremation [Text] / Berketa J.W., James H., Langlois N.E., Richards L.C. // Aust Dent J., 2014. –59(2). –14–55 p.
70. Abdelrahim, R.A. The effect of plasma surface treatment on the bioactivity of titanium implantmaterials (in vitro) [Text] / Abdelrahim R.A., Badr N.A., Baroudi K. // J Int Soc Prev Community Dent. – 2016. – 6(1). –15–21 p.
71. Abrahamsson, I. Implant stability in relation to osseointegration: an experimental study in the Labrador dog [Text] / I. Abrahamsson, E. Linder, N.P. Lang // Clin. Oral Implants Res. – 2009. – 20(3) – 313–318 p.
72. Accuracy of periapical radiography in assessing bone level in implants affected by peri-implantitis: a cross-sectional study [Text] / García-García M., Mir-Mari J., Benic G.I., Figueiredo R., Valmaseda-Castellón E. // J Clin Periodontol., 2016. –43(1). –85–91 p.

73. Accuracy of peri-implant bone evaluation using cone beam CT, digital intra-oral radiographs and histology [Text] / Ritter L., Elger M.C., Rothamel D., Fienitz T., Zinser M., Schwarz F., Zöller J.E. // *Dentomaxillofac Radiol.*, 2014. – 43(6). – 20130088.
74. Additively manufactured 3D porous Ti-6Al-4V constructs mimic trabecular bone structure and regulate osteoblast proliferation, differentiation and local factor production in a porosity and surface roughness dependent manner [Text] / A. Cheng, A. Humayun, D.J. Cohen, B.D. Boyan, Z. Schwartz // *Biofabrication.*, 2014. – 6(4) – e045007.
75. Adenoviral vector-mediated overexpression of osteoprotegerin accelerates osteointegration of titanium implants in ovariectomized rats [Text] / Yin G., Chen J., Wei S., Wang H., Chen Q., Lin Y., Hu J., Luo E. // *Gene Ther.*, 2015. – 22(8). – 636–44 p.
76. Alan, R. Peri-implant crevicular fluid levels of cathepsin-K, RANKL, and OPG around standard, short, and mini dental implants after prosthodontic loading [Text] / Alan R, Marakoğlu İ, Haliloğlu S // *J Periodontal Implant Sci.* – 2015. – 45(5). – 169–77 p.
77. Albrektsson, T. Crestal bone loss and oral implants [Text] / Albrektsson T., Buser D., Sennerby L. // *Clin Implant Dent Relat Res.* – 2012. – 14(6). – 783–91 p.
78. Albrektsson, T. Reasons for marginal bone loss around oral implants [Text] / Qian J., Wennerberg A., Albrektsson T. // *Clin Implant Dent Relat Res.* – 2012. – 14(6). – 792–807 p.
79. Al-Nawas, B. Three-dimensional topographic and metrologic evaluation of dental implants by confocal laser scanning microscopy [Text] / B. Al-Nawas, H. Götz // *Clin implant Dent Relat Res.* – 2003. – 5. – 83–176 p.
80. Amid, R. Evaluation of peri-implant tissue health using a scoring system [Text] / Kadkhodazadeh M., Amid R. // *JIACD.* – 2012. – 4. – 51–7 p.

81. An unusual cause of acute abdominal pain after cardiac surgery: acute epiploic appendagitis [Text] / J.M. Maillet, S. Thierry, J.M. Sverzut, D. Brodaty // *Interact Cardiovasc Thorac Surg.*, 2012. – 21. – 765–789 p.
82. Analysis of Osteoclastogenesis/Osteoblastogenesis on Nanotopographical Titania Surfaces [Text] / Silverwood R.K., Fairhurst P.G., Sjöström T., Welsh F., Sun Y., Li G., Yu B., Young P.S., Su B., Meek R.M., Dalby M.J., Tsimbouri P.M. // *Adv Healthc Mater.*, 2016. – 5(8). – 947–55 p.
83. Antibacterial nano-structured titania coating incorporated with silver nanoparticles [Text] / L. Zhao, H. Wang, K. Huo, L. Cui, W. Zhang, H. Ni, Y. Zhang, Z. Wu, P.K. Chu // *Biomaterials.*, 2011 – 32(24). – 5706–16 p.
84. Antimicrobial surfaces for craniofacial implants: state of the art [Text] / Lisa Actis, L. Gaviria , T. Guda , J.L. Ong // *J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg.*, 2013. – 39(2). – 43–54 p.
85. Aspects of titanium-implant surface modification at the micro and nano levels [Text] / I. Milinković , R. Rudolf, K.T. Raić, Z Aleksić, V. Lazić, A. Todorović, D. Stamenković // *Mater technol.*, 2012. – 46. – 251–256 p.
86. Bashutski, J.D. Implant compression necrosis: current understanding and case report [Text] / J.D. Bashutski, N.H. D’Silva, H.L. Wang // *J. Periodontol.* – 2009. – 80. – 700–704 p.
87. Bathala, L.R. Techniques for dental implant nanosurface modifications [Text] / Pachauri P., Bathala L.R., Sangur R. // *J Adv Prosthodont.* – 2014. – 6(6). – 498–504 p.
88. Biofunctionalization of a titanium surface with a nano-sawtooth structure regulates the behavior of rat bone marrow mesenchymal stem cells [Text] / W. Zhang, Z. Li, Y. Liu, D. Ye, J. Li, L. Xu, B. Wei, X. Zhang, X. Liu, X. Jiang // *Int J Nanomedicine.*, 2012. – 7. – 4459–72 p.
89. Biologic response to titanium implants with laser-treated surfaces [Text] / Allegrini S. Jr., Yoshimoto M., Salles M.B., Almeida Bressiani A.H. // *Int J Oral Maxillofac Implants*, 2014. –29(1). – 63–70 p.

90. Biomechanical and bone histomorphologic evaluation of four surfaces on plateau root form implants: an experimental study in dogs [Text] / P.G. Coelho, R. Granato, C. Marin, E.A. Bonfante, M.N. Janal, M.Suzuki // *OralSurg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.*, 2010 – 109. – 39–45 p.
91. Biomechanical and bone histomorphologic evaluation of four surfaces on plateau root form implants: an experimental study in dogs [Text] / P.G. Coelho, R. Granato, C. Marin, E.A. Bonfante, M.N. Janal, M. Suzuki // *OralSurg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.*, 2010. – 109. – 39–45 p.
92. Biomechanical determinants of the stability of dental implants: influence of the bone-implant interface properties [Text] / V. Mathieu, R. Vayron, G.Richard, G. Lambert, S. Naili, J.P. Meningaud, G. Haiat // *J Biomech.*, 2014. – 47(1). – 3–13 p.
93. Biomechanical testing of microblasted, acid-etched/microblasted, anodized, and discrete crystalline deposition surfaces: an experimental study in beagle dogs [Text] / E.A. Bonfante, R. Granato, C. Marin, R. Jimbo, G. Giro, Suzuki, P.G. Coelho // *Int. J. Oral Maxillofac. Implants.*, 2013 – 28. – 136–142 p.
94. Biotribocorrosion (tribo-electrochemical) characterization of anodized titanium biomaterial containing calcium and phosphorus before and after osteoblastic cell culture [Text] / Felgueiras H.P., Castanheira L., Changotade S., Poirier F., Oughlis S., Henriques M., Chakar C., Naaman N., Younes R., Migonney V., Celis J.P., Ponthiaux P., Rocha L.A., Lutomski D. // *J Biomed Mater Res B Appl Biomater.*, 2015. – 103(3). – 661–9 p.
95. Buccal and lingual bone level alterations after immediate implantation of four implant surfaces: a study in dogs [Text] / M.N. Janal, R. Granato, C. Marin, M.Suzuki, N. Tovar, P.G. Coelho // *Clin. Oral Implants Res.*, 2013. – 24. – 1375–1380 p.
96. Buser, D. Tissue integration of one-stage implants: three-year results of a prospective longitudinal study with hollow cylinder and hollow screw implants [Text] / D. Buser // *Quintessence Int.* – 2011. – 25(10) – 679–686 p.

97. Cavallaro, J. Failed dental implants: diagnosis, removal and survival of reimplantations [Text] / Greenstein G., Cavallaro J. // J Am Dent Assoc. – 2014. –145(8). – 835–42 p.
98. Chapple, I.L. Working Group 4 of the VIII European Workshop on Periodontology. Clinical research on peri-implant diseases: consensus report of Working Group 4 [Text] / Sanz M., Chapple I.L. / Sanz M., Chapple I.L. // J Clin Periodontol. – 2012. – 39 Suppl 12. – 202–6 p.
99. Characterization and preosteoblastic behavior of hydroxyapatite-deposited nanotube surface of titanium prepared by anodization coupled with alternative immersion method [Text] / Y.X. Gu, J. Du, J.M. Zhao, M.S. Si, J.J. Mo, H.C. Lai // J Biomed Mater Res B Appl Biomater., 2012. – 100(8). – 2122–30 p.
100. Clinical evaluation of osseointegration using resonance frequency analysis [Text] / S. Parth , N. Sandeep, R. Ramaswamy, G.C. Sheeba // J Indian Prosthodont Soc, 2015. – 15(3). – 192–199.
101. Comparison of osseointegration on various implant surfaces after bacterial contamination and cleaning: a rabbit study [Text] / Yuan K., Chan Y.J., Kung K.C., Lee T.M. // Int J Oral Maxillofac Implants, 2014. – 29(1). – 32–40 p.
102. Comparison of the Primary and Secondary Stability of Implants with Anodized Surfaces and Implants Treated by Acids: A Split-Mouth Randomized Controlled Clinical Trial [Text] / Pimentel Lopes de Oliveira G.J., Leite F.C., Pontes A.E., Sakakura C.E., Junior E.M. // Int J Oral Maxillofac Implants., 2016. –31(1). – 186–90 p.
103. Convergent methods assessing bone growth in an experimental model at dental implants in the minipig [Text] / Friedmann A., Friedmann A., Grize L., Obrecht M., Dard M. // Ann Anat., 2014. –196 (2–3). –100–7 p.
104. Cross-sectional study on the prevalence and risk indicators of peri-implant diseases [Text] / Konstantinidis I.K., Kotsakis G.A., Gerdes S., Walter M.H. // Eur J Oral Implantol., 2015. – 8(1). –75–88 p.

105. Detection of peri-implant bone defects with different radiographic techniques - a human cadaver study [Text] / Kühl S., Zürcher S., Zitzmann N.U. Filippi A., Payer M., Dagassan-Berndt D. // *Clin Oral Implants Res.*, 2016. – 27(5). – 529–34 p.
106. Development of Implant Stability Quotient values of implants placed with simultaneous sinus floor elevation – results of a prospective study with 109 implants [Text] / U. Kuchler, V. Chappuis, M.M. Bornstein, M. Siewczyk, .Gruber, L. Maestre, D. Buser // *Clin Oral Implants Res.*, 2016. – Jan 16.Epub ahead of print. – doi: 10.1111/clr.12768.
107. Differential responses of osteoblast lineage cells to nanotopographically-modified, microroughened titanium-aluminum-vanadium alloy surfaces [Text] / R.A. Gittens, R. Olivares-Navarrete, T. McLachlan, Y. Cai, S.L. Hyzy, J.M. Schneider, Z. Schwartz, K.H. Sandhage, B.D. Boyan // *Biomaterials.*, 2012. – 33(35). – 8986–94 p.
108. Direct Sinus Lift and Immediate Implant Placement Using Piezosurgical Approach- A Case Report [Text] / Purushotham S., Raveendran A.M., Kripalani B.K., D'Souza M.L. // *J Clin Diagn Res.*, 2016. – 10(1). – 20-22 p.
109. Distribution of micromotion in implants and alveolar bone with different thread profiles in immediate loading: a finite element study [Text] / P.K. Chang, Y.C. Chen, C.C. Huang, W.H. Lu, Y.C. Chen, H.H. Tsai // *Int J Oral Maxillofac Implants.*, 2012. – 27(6). – 96–101 p.
110. Dos Santos, M.V. The effects of superficial roughness and design on the primary stability of dental implants [Text] / M.V. Dos Santos, C.N. Elias, J.N. Cavalcanti Lima // *Clin Implant Dent Relat Res.* – 2011. – 13 – 215–223 p.
111. Early bone apposition to hydrophilic and hydrophobic titanium implant surfaces: a histologic and histomorphometric study in minipigs [Text] / Vasak C., Busenlechner D., Schwarze U.Y., Leitner H.F., Munoz Guzon F., Hefti T. // *Clin Oral Impl Res.*, 2014. –25:1378–1385 p.

112. Early bone healing and biomechanical fixation of dual acid-etched and as-machined implants with healing chambers: an experimental study in dogs [Text] / E.A. Bonfante, R. Granato, C. Marin, M. Suzuki, S.R. Oliveira, G. Giro, P.G. Coelho // *Int. J. Oral Maxillofac. Implants.*, 2011. – 26. – 75–82 p.
113. Early bone healing around different implant bulk designs and surgical techniques: A study in dogs [Text] / P.G. Coelho, M. Suzuki, M.V. Guimaraes, C. Marin, R. Granato, J.N. Gil, R.J. Miller, G.S. Clin // *Implant Dent. Relat. Res.*, 2010. – 12. – 202–208 p.
114. Early bone healing around different implant bulk designs and surgical techniques: A study in dogs [Text] / P.G. Coelho, M. Suzuki, M.V. Guimaraes, C. Marin, R. Granato, J.N. Gil, R.J. Miller // *Clin. Implant Dent. Relat. Res.*, 2010. – 12. – 202–208 p.
115. Early Bone Response to Dual Acid-Etched and Machined Dental Implants Placed in the Posterior Maxilla: A Histologic and Histomorphometric Human Study [Text] / Mangano F.G., Pires J.T., Shibli J.A., Mijiritsky E., Iezzi G., Piattelli A., Mangano C. // *Implant Dent.*, 2016. – Nov 16.– [Epub ahead of print].
116. Early osseointegration driven by the surface chemistry and wettability of dental implants [Text] / Sartoretto S.C., Alves A.T., Resende R.F., Calasans-Maia J., Granjeiro J.M., Calasans-Maia M.D. // *J Appl Oral Sci.*, 2015. – 23(3). – 279–87 p.
117. Effect of drilling dimension on implant placement torque and early osseointegration stages: an experimental study in dogs [Text] / F.E. Campos, J.B. Gomes, C. Marin, H.S. Teixeira, M. Suzuki, L. Witek, D. Zanetta-Barbosa, P.G. Coelho // *J. Oral Maxillofac. Surg.*, 2012. – 70. – 43–50 p.
118. Effect of drilling technique on the early integration of plateau root form endosteal implants: an experimental study in dogs [Text] / G. Giro, C. Marin, R. Granato, E.A. Bonfante, M. Suzuki, M.N. Janal, P.G. Coelho // *J. Oral Maxillofac. Surg.*, 2011. – 69. – 2158–2163 p.

119. Effect of modification of titanium surfaces to graft poly(ethylene glycol)methacrylate-arginine-glycine-aspartic polymer brushes on bacterial adhesion and osteoblast cell attachment [Text] / Liu D., Gong Y.J., Xiao Q., Li Z.A. // *Zhonghua Kou Qiang Yi Xue Za Zhi.*, 2016. – 51(8). – 491–5 p.
120. Effect of surface modifications on early bone healing around plateau root form implants: an experimental study in rabbits[Text] / M. Suzuki, M.D. Calasans-Maia, C. Marin, R. Granato, J.N. Gil, J.M. Granjeiro, P.G. Coelho // *Oral Maxillofac. Surg.*, 2010. – 68. – 1631–1638 p.
121. Effect of the surface morphology of silk fibroin scaffolds for bone regeneration [Text] / Bhawal U.K., Uchida R., Kuboyama N., Asakura T., Hiratsuka K., Nishiyama N. // *Biomed Mater Eng.*, 2016. –27(4). – 413–424 p.
122. Effect of titanium implant surface nanoroughness and calcium phosphate low impregnation on bone cell activity in vitro [Text] / V. Bucci-Sabattini, C. Cassinelli, P.G. Coelho, A. Minnici, A. Trani // *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.*, 2010. – 109. – 217–224 p.
123. Effectiveness of Implant Therapy Analyzed in a Swedish Population: Prevalence of Peri-implantitis [Text] / Derks J., Schaller D., Håkansson J., Wennström J.L., Tomasi C., Berglundh T. // *J Dent Res.*, 2016. – 95(1). – 43–9 p.
124. Effects of calcium ions on titanium surfaces for bone regeneration [Text] / Anitua E., Piñas L., Murias A., Prado R., Tejero R. // *Colloids Surf B Biointerfaces.*, 2015. – 130. – 173–81 p.
125. Effects of calcium ions on titanium surfaces for bone regeneration [Text] / Anitua E., Piñas L., Murias A., Prado R., Tejero R. // *Colloids Surf B Biointerfaces.*, 2015. – 130. – 173–81p.
126. Effects of hydrophilicity and fluoride surface modifications to titanium dental implants on early osseointegration: an in vivo study [Text] / Y.S. Hong, M.J. Kim, J.S. Han, I.S. Yeo // *Implant Dent.*, 2014. – 23(5). – 529–33 p.
127. Effects of pico-to-nanometer-thin TiO₂ coating on the biological properties of microroughened titanium [Text] / Y. Sugita, K. Ishizaki, F. Iwasa, T. Ueno, H.

- Minamikawa, M. Yamada, T. Suzuki, T. Ogawa // *Biomaterials.*, 2011. – 32. – 8374–8384 p.
128. Electrochemical coating of dental implants with anodic porous titania for enhanced osteointegration [Text] / Shayganpour A., Rebaudi A., Cortella P., Diaspro A., Salerno M. // *Beilstein J Nanotechnol.*, 2015. – Nov 20. – 2183–92p.
129. Elias, C.N. Factors affecting the success of dental implants [Text] / C.N. Elias // 2014. – Apr 22.
130. Elias, C.N. Influence of implant shape, surface morphology, surgical technique and bone quality on the primary stability of dental implants [Text] / C.N. Elias // *Biomed. Mater.* – 2012. – 16. – 169–180 p.
131. Enhanced apatite-forming ability and cytocompatibility of porous and nanostructured TiO₂ [Text] / CaSiO₃ coating on titanium/ H. Hu, Y. Qiao, F. Meng, X. Liu, C. Ding // *Colloids Surf B Biointerfaces.*, 2013. – 101. – 83–90 p.
132. Enhanced osteointegration on tantalum-implanted polyetheretherketone surface with bone-like elastic modulus [Text] / Lu T., Wen J., Qian S., Cao H., Ning C., Pan X., Jiang X., Liu X., Chu P.K. // *Biomaterials*, 2015. – 51. – 173–83 p.
133. Ercan, B. The effect of biphasic electrical stimulation on osteoblast function at anodized nanotubular titanium surfaces [Text] / B. Ercan, T.J. Webster // *Biomaterials.* – 2010. – 31. – 3684–3693 p.
134. Evaluation of stress pattern generated through various thread designs of dental implants loaded in a condition of immediately after placement and on osseointegration an FEA study [Text] / R. Chowdhary, A. Halldin, R. Jimbo, A. Wennerberg // *Implant Dent.*, 2013. – 22. – 91–96 p.
135. Evaluation of two different resonance frequency devices to detect implant stability: a clinical trial [Text] / P.Valderrama, T.W. Oates, A.A. Jones, J. Simpson, J.D. Schoolfield, D.L. Cochran // *J Periodontol*, 2007. – 78(2). – 262-72 p.

136. Fabrication of pillar-like titania nanostructures on titanium and their interactions with human skeletal stem cells [Text] / T. Sjöström, M.J. Dalby, A. Hart, R. Tare, R.O. Oreffo, B. Su // *Acta Biomater.*, 2009. – 5. – 1433–1441 p.
137. Finite element analysis of stress distributions in mono- and bi-cortical dental implants [Text] / Lofaj F., Kučera J., Németh D., Kvetková L. // *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl.*, 2015. – 50. – 85–96 p.
138. Goldman, M. Titanium Surfaces with Nanostructures Influence on Osteoblasts Proliferation: a Systematic Review [Text] / Gintaras Juodzbaly, Gintaras Juodzbaly, Valdas Vilkinis // *J Oral Maxillofac Res.* – 2014. –5(3) – p.1.
139. Gottlow, J. An experimental comparison of two different clinically used implant designs and surfaces [Text] / J. Gottlow, S. Barkarmo, L. Sennerby // *Clin. Implant Dent. Relat. Res.* – 2012. – 14. – 204–212 p.
140. Greater osteoblast and mesenchymal stem cell adhesion and proliferation on titanium with hydrothermally treated nanocrystalline hydroxyapatite/magnetically treated carbon nanotubes [Text] / M. Wang, N.J. Castro, J. Li, M. Keidar, L.G. Zhang // *J Nanosci Nanotechnol.*, 2012. – 12(10). – 7692–702 p.
141. Guidelines for the diagnosis and treatment of peri-implant diseases [Text] / Padiál-Molina M., Suarez F., Rios H.F., Galindo-Moreno P., Wang H.L. // *Int J Periodontics Restorative Dent.*, 2014. – 34(6). – 102–11 p.
142. Gupta, A. Status of surface treatment in endosseous implant: a literary overview [Text] / A. Gupta, M. Dhanraj, G. Sivagami // *Indian J Dent Res.* – 2010. – 21. – 433–438 p.
143. Histologic and biomechanical evaluation of alumina-blasted/acid-etched and resorbable blasting media surfaces [Text] / E.A. Bonfante, C. Marin, R. Granato, M. Suzuki, J. Hjerpe, L. Witek // *J Oral Implantol.*, 2012. – 38. – 549–557 p.

144. Histomorphologic and histomorphometric evaluation of various endosseous implant healing chamber configurations at early implantation times: a study in dogs [Text] / C. Mangano, R. Granato, M. Suzuki, J.N. Gil, M.N. Janal, P.G.Coelho // *Clin. Oral Implants Res.*, 2010. – 21. – 577–583 p.
145. Human dental implants with a sandblasted, acid-etched surface retrieved after 5 and 10 years: a light and scanning electron microscopy evaluation of two cases [Text] / C. Mangano, A. Perrotti, M. Raspanti, F. Mangano, G. Luongo, A. Piattelli, G. Iezzi // *Int. J. Oral Maxillofac. Implants.*, 2013. – 28. – 917–920 p.
146. Hyun-Suk Kim. Randomized controlled clinical trial of 2 types of hydroxyapatite-coated implants on moderate periodontitis patients [Text] / Kim Hyun-Suk, Yun Pil-Young, Kim Young-Kyun // *J Periodontal Implant Sci.* – 2016. – 46(5). – 337–349.
147. Immediate Loading of Dental Implants Inserted in Edentulous Maxillas and Mandibles: 5-Year Results of a Clinical Study [Text] / S. Shigehara, S. Ohba, K. Nakashima, Y. Takanashi, I. Asahina // *J. Oral Implantol.*, 2014. – 89. – 567–572 p.
148. Immediately loaded machined versus rough surface dental implants in edentulous jaws: One-year postloading results of a pilot randomised controlled trial [Text] / Esposito M., Felice P., Barausse C., Pistilli R., Grandi G., Simion M. // *Eur J Oral Implantol.*, 2015. – 8(4). – 387–96 p.
149. Implant biomechanical stability variation at early implantation times in vivo: an experimental study in dogs [Text] / J.B. Gomes, F.E. Campos, C.E. Marin, H.S. Teixeira, E.A. Bonfante, M. Suzuki, L. Witek, D. Zanetta-Barbosa, PG Coelho // *Int. J. Oral Maxillofac. Implants.*, 2013. – 28. – 128–134 p.
150. Implant Dentistry - A Rapidly Evolving Practice [Text] / A.M. Ballo, O. Omar, W. Xia, A. Palmquist.: InTech, Chapters published. – 2011. – 19–56 p.
151. Implants in bone: part I. A current overview about tissue response, surface modifications and future perspectives [Text] / C. Wilmowsky, T. Moest, E.

- Nkenke, F. Stelzle, K.A. Schlegel // *Oral Maxillofac Surg.*, 2014. – 18(3). – 243–57 p.
152. Implants in bone: Part II. Research on implant osseointegration: Material testing, mechanical testing, imaging and histoanalytical methods [Text] / C. Wilmowsky, T. Moest, E. Nkenke, F. Stelzle, K.A. Schlegel // *Oral Maxillofac Surg.*, 2014. – 18(4). – 355–72 p.
153. Improved osteoblast proliferation, differentiation and mineralization on nanophase Ti6Al4V [Text] / P. Han, W.P. Ji, C.L. Zhao, X.N. Zhang, Y. Jiang // *Chin Med J (Engl.)*, 2011. – 124(2). – 273–9 p.
154. In vitro and in vivo studies of surface-structured implants for bone formation [Text] / L. Xia, B. Feng, P. Wang, S. Ding, Z. Liu, J. Zhou, R. Yu // *Int J Nanomedicine*, 2012. – 7. – 4873–81 p.
155. In vitro evaluation of human fetal osteoblast response to magnesium loaded mesoporous TiO(2) coating [Text] / F. Cecchinato, Y. Xue, J. Karlsson, A. Wennerberg, K. Mustafa, M. Andersson, R. Jimbo // *J Biomed Mater Res A.*, 2013. – 102 (11) – 1-10 p.
156. Increased osteoblast cell density on nanostructured PLGA-coated nanostructured titanium for orthopedic applications [Text] / L.J. Smith, J.S. Swaim, C. Yao, K.M. Haberstroh, E.A. Nauman, T.J. Webster // *Int J Nanomedicine.*, 2007. – 2. – 493–499 p.
157. Influence of implant neck design and implant-abutment connection type on peri-implant health. Radiological study [Text] / Penarrocha-Diago M.A., Flichy-Fernández A.J., Alonso-González R., Peñarrocha-Oltra D., Balaguer-Martínez J., Penarrocha-Diago M // *Clin Oral Implants Res.*, 2013. – 24(11). – 1192–200 p.
158. Influence of surgical technique and surface roughness on the primary stability of an implant in artificial bone with different cortical thickness: a laboratory study [Text] / A. Tabassum, G.J. Meijer, J.G. Wolke, J.A. Jansen // *Clin. Oral Implants Res.*, 2010. – 21. – 213–220 p.

159. Influence of Vertical Soft Tissue Thickness on Crestal Bone Changes Around Implants with Platform Switching: A Comparative Clinical Study [Text] / Linkevicius T., Puisys A., Steigmann M., Vindasiute E., Linkeviciene L. // *Clin Implant Dent Relat Res.*, 2015. – 17(6). – 1228–36 p.
160. Influence of implant surface topography on bone-regenerative potential and mechanical retention in the human maxilla and mandible [Text] / Wei N., Bin S., Jing Z., Wei S., Yingqiong Z. // *Am J Den.*, 2014. – 3. – 171–6 p.
161. Initial stability and bone strain evaluation of the immediately loaded dental implant: an in vitro model study [Text] / H.L. Huang, Y.Y. Chang, D.J. Lin, Y.F. Li., KT Chen, JT Hsu // *Clin. Oral Implants Res.*, 2011. – 22. – 691–698 p.
162. Interaction of human osteoblast-like Saos-2 and MG-63 cells with thermally oxidized surfaces of a titanium-niobium alloy [Text] / M. Vandrovцова, I. Jirka, K. Novotna, V. Lisa, O. Frank, Z. Kolska, V. Stary, L. Bacakova // *PLoS One.*, 2014. – 9. – e100475.
163. Intra-osseous anchorage of dental prostheses: I. Experimental studies [Text] / P.I. Branemark, R. Adell, U. Breine, B.O. Hansson, J. Lindstrom, A. Ohlsson // *Scand J Plast Reconstr Surg.*, 2013. – 3(2). – 81–100 p.
164. Javed, F. The role of primary stability for successful immediate loading of dental implants. A literature review [Text] / F. Javed, G.E. Romanos // *J Dent.* – 2010. – Aug. – 38(8). – 612–620 p.
165. Jimbo, R. Nano in implant dentistry [Text] / R. Jimbo, M. Andersson, S. Vandeweghe // *Int. J. Dent.* – 2014. – 214. – e314819.
166. Katsuta, Y. Abutment screw loosening of endosseous dental implant body/abutment joint by cyclic torsional loading test at the initial stage [Text] / Katsuta Y., Watanabe F. // *Dent Mater J.* – 2015. – 34(6). – 896–902 p.
167. Krieger, E. Interradicular trabecular bone density of the lateral maxilla for temporary anchorage devices--a histomorphometric study [Text] / Krieger E., Wehrbein H. // *Head Face Med.* – 2015. – 11. – 1.

168. Le, B. Esthetic implant site development [Text] / Le B, Nielsen B // *Oral Maxillofac Surg Clin North Am.* – 2015. – 27(2). – 283–311 p.
169. Ling, D. The influence of insertion torque on osseointegration [Text] / Ling D., He F. // *Zhonghua Kou Qiang Yi Xue Za Zhi.* – 2015. – 50(11). – 699–702 p.
170. Liu, R. Surface characteristics and cell adhesion: a comparative study of four commercial dental implants [Text] / R. Liu, T. Lei, V. Dusevich, X. Yao, Y. Liu, M.P. Walker, Y. Wang, L. Ye // *Prosthodont.* – 2013. – 22. – 641–651 p.
171. Lugovskoy, A. Production of hydroxyapatite layers on the plasma electrolytically oxidized surface of titanium alloys [Text] / A. Lugovskoy // *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl.* – 2014. – 43. – 527–32 p.
172. Machined and sandblasted human dental implants retrieved after 5 years: a histologic and histomorphometric analysis of three cases [Text] / G. Iezzi, G. Vantaggiato, G.A. Shibli, E. Fiera, A. Falco, A. Piattelli, V. Perrotti // *Quintessence Int.*, 2012. – 43. – 287–29 p.
173. Mechanical properties of human bone surrounding plateau root form implants retrieved after 0.3-24 years of function [Text] / M. Baldassarri, E.A. Bonfante, M. Suzuki, C. Marin, R. Granato, N. Tovar, P.G. Coelho // *Appl. Biomater.*, 2012. – 100(7). – 2015–2021 p.
174. Micro-topography and reactivity of implant surfaces: an in vitro study in simulated body fluid (SBF) [Text] / Gandolfi M.G., Taddei P., Siboni F., Perrotti V., Iezzi G., Piattelli A., Prati C. // *Microsc Microanal.*, 2015. – 21(1). – 190–203 p.
175. Mish, C. Mechanical Properties of Trabecular Bone in the Human Mandible: Implications for Dental Implant Treatment Planning and Surgical Placement [Text] / C. Mish, S. Qu, M. Bidez // *J Oral Maxillofac Surg.* – 1999. – 57. – 700-706 p.

176. Nanobiotechnology approaches to design better dental implant materials / K. Kumar, T.R. Ramesh Bhat, P.V. Harish, V.K. Sameer, M. Gangaiah // Trends Biomater Artif Organs., 2011. – 25. – 30–33 p.
177. Nanostructured surfaces of dental implants [Text] / E. Bressan, L. Sbricoli, R. Guazzo, I. Tocco, M. Roman, V. Vindigni, E. Stellini, C. Gardin, L. Ferroni, S. Sivolella, B. Zavan // Int J Mol Sci., 2013. – 14(1). –31.
178. Nanostructures and hydrophilicity influence osseointegration: a biomechanical study in the rabbit tibia [Text] / Wennerberg A., Jimbo R., Stubinger S., Obrecht M., Dard M., Berner S. // Clin Oral Implants Res., 2014. – 25. – 1041–1050 p.
179. On the biocompatibility between TiO₂ nanotubes layer and human osteoblasts [Text] / D.V. Portan, A.A. Kroustalli, D.D. Deligianni, G.C. Papanicolaou // J Biomed Mater Res A., 2012. – 100(10). – 2546–53 p.
180. Osseointegrated implants in the treatment of the edentulous jaw. Experience from a 10-year period [Text] / P.I. Branemark, B.O. Hansson, R. Adell, U. Breine, J. Lindstrom // Scand J Plast Reconstr., 2011. – Surg 16:1. – 132 p.
181. Osseointegrated titanium implants. Requirements for ensuring a long-lasting, direct bone-to-implant anchorage in man [Text] / T. Albrektsson, P.I. Branemark, H.A. Hansson, J. Lindstrom // Acta Orthop. Scand, 1981. – 52(2) – 155–170 p.
182. Osseointegration of fiber-reinforced composite implants: Histological and ultrastructural observations [Text] / A.M. Ballo, I. Cekic-Nagas , G. Ergun, L. Lassila, A. Palmquist, P. Borchardt, J. Lausmaa, P. Thomsen, P.K. Vallittu, T.O. Närhi // Dent Mater., 2014. – 30(12). – 394-95 p.
183. Osseointegration of Zirconia in the Presence of Multinucleated Giant Cells [Text] / Chappuis V., Cavusoglu Y., Gruber R., Kuchler U., Buser D., Bosshardt D.D. // Clin Implant Dent Relat Res., 2016. – 18(4). – 686–98 p.

184. Osteocyte density in the peri-implant bone of implants retrieved after different time periods (4 weeks to 27 years) [Text] / A. Piattelli, L. Artese, E. Penitente, F. Iaculli, M. Degidi, C. Mangano, J.A. Shibli, P.G. Coelho, V. Perrotti, G. Iezzi // *Appl. Biomater.*, 2014. – 102. – 239–243 p.
185. Osteointegration of titanium implant is sensitive to specific nanostructure morphology [Text] / V.V. Rani, L. Vinoth-Kumar, V.C. Anitha, K. Manzoor, M. Deepthy, V.N. Shantikumar // *Acta Biomater.*, 2012. – 8(5). – 1976–89 p.
186. Paulo, G. Osseointegration of metallic devices: Current trends based on implant hardware design Ryo Jimbo [Text] / Paulo G. // *Archives of Biochemistry and Biophysics.* – 2014. – 561. – 99–108 p.
187. Peri-implant bone formation of non-thermal atmospheric pressure plasma-treated zirconia implants with different surface roughness in rabbit tibiae [Text] / Shon W.J., Chung S.H., Kim H.K., Han G.J., Cho B.H., Park Y.S. // *Clin Oral Implants Res.*, 2014. – 25. – 573–579 p.
188. Peri-implant mucositis and peri-implantitis: a current understanding of their diagnoses and clinical implications [Text] / The American Academy of Periodontology (AAP) // *J Periodontol.* – 2013. – 84(4). – 436–43 p.
189. Photofunctionalization of Titanium: An Alternative Explanation of Its Chemical-Physical Mechanism [Text] / Roy M., Pompella A., Kubacki J., Szade J., Roy R.A., Hedzelek W. // *PLoS One.*, 2016. – 11(6). – e0157481.
190. Physicochemical characterization and in vivo evaluation of amorphous and partially crystalline calcium phosphate coatings fabricated on Ti-6Al-4V implants by the plasma spray method [Text] / Bonfante E.A., Witek L., Tovar N., Suzuki M., Marin C., Granato R. // *Int J Biomater.*, 2012. – vol. 2012, Article ID 603826, 8 pages.
191. Preparation, characterization, cellular response and in vivo osseointegration of polyetheretherketone/nano-hydroxyapatite/carbon fiber ternary biocomposite [Text] / Deng Y., Zhou P., Liu X., Wang L., Xiong X., Tang Z., Wei J., Wei S. // *Colloids Surf B Biointerfaces.*, 2015. – Dec 1. – 64–73 p.

192. Primary prevention of peri-implantitis: managing peri-implant mucositis [Text] / Jepsen S., Berglundh T., Genco R., Aass A.M., Demirel K., Derks J., Figuero E., Giovannoli J.L., Goldstein M., Lambert F., Ortiz-Vigon A., Polyzois I., Salvi G.E., Schwarz F., Serino G., Tomasi C., Zitzmann N.U. // *J Clin Periodontol.*, 2015. –152–7 p.
193. Radiographic evaluation of marginal bone levels adjacent to parallel-screw cylinder machined-neck implants and rough-surfaced microthreaded implants using digitized panoramic radiographs [Text] / H.J. Nickenig, M. Wichmann, K.A. Schlegel, E. Nkenke, S. Eitner // *Clin Oral Implants Res.*, 2009. – 20. – 550–4 p.
194. Rautray, T.R. Ion implantation of titanium based biomaterials [Text] / T.R. Rautray, R. Narayanan, K.H. Kim // *Prog Mater Sci.* – 2011. – 56. – 1137–1177 p.
195. Regulation of osteoblast proliferation and differentiation by interrod spacing of Sr-HA nanorods on microporous titania coatings [Text] / J. Zhou, B. Li, S. Lu, L. Zhang, Y. Han // *ACS Appl Mater Interfaces.*, 2013. – 5(11).–5358–65 p.
196. Retrospective Clinical Study of Marginal Bone Level Changes with Two Different Screw-Implant Types: Comparison Between Tissue Level (TE) and Bone Level (BL) Implant [Text] / Kumar V.V., Sagheb K., Kämmerer P.W., Al-Nawas B., Wagner W. // *J Maxillofac Oral Surg.*, 2014. – 13(3). – 259–66 p.
197. Rosen, P.S. A proposed classification for peri-implantitis [Text] / Froum S.J., Rosen P.S. // *Int J Periodontics Restorative Dent.* – 2012. – 32(5). – 533–40p.
198. Ross, A.P. Anodizing color coded anodized Ti6Al4V medical devices for increasing bone cell functions [Text] / A.P. Ross, T.J. Webster // *Int J Nanomedicine.*– 2013. – 8. – 109–17 p.

199. Roy, M. Induction plasma sprayed Sr and Mg doped nano hydroxyapatite coatings on Ti for bone implant [Text] / M. Roy, A. Bandyopadhyay, S. Bose // *J Biomed Mater Res B Appl Biomater.* – 2011. – 99(2). – 258–65 p.
200. Safety and effectiveness of early loaded maxillary titanium implants with a novel nanostructured calcium-incorporated surface (Xpeed): 3-year results from a pilot multicenter randomised controlled trial [Text] / Felice P., Grusovin M.G., Barausse C., Grandi G., Esposito M. // *Eur J Oral Implantol.*, 2015. – 8(3). – 245–54 p.
201. Sakka, S. Implant failure: etiology and complications [Text] / S. Sakka, P. Coulthard // *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* – 2011. – 16(1). – 42–44 p.
202. Santos, M.V. The effects of superficial roughness and design on the primary stability of dental implants [Text] / M.V. Santos, C.N. Elias, J.N. Cavalcanti Lima // *Clin. Implant Dent. Relat. Res.* – 2011. – 13. – 215–223 p.
203. Seth, S. Effect of dental implant parameters on stress distribution at bone-implant interface [Text] / S. Seth, P. Kalra // *Inter J Sci Res.* – 2013.–2.–121–124 p.
204. Simplified drilling technique does not decrease dental implant osseointegration: a preliminary report [Text] / R. Jimbo, G. Giro, C. Marin, R. Granato, M. Suzuki, N. Tovar, T. Lilin, M. Janal, P.G. Coelho // *J. Periodontol.*, 2013. – 84. – 1599–1605 p.
205. Stanford, C.M. Surface modifications of dental implants [Text] / C.M. Stanford // *Aust Dent J.* – 2008. – 53. – 26–33 p.
206. Suppressed primary osteoblast functions on nanoporous titania surface [Text] / L. Zhao, S. Mei, W. Wang, P.K. Chu, Y. Zhang, Z. Wu // *J Biomed Mater Res A.*, 2011. – 96(1). – 100–7 p.
207. Surface analysis and osteoblasts response of a titanium oxi-carbide film deposited on titanium by ion plating plasma assisted (IPPA) [Text] / L. Mazzola, E. Bemporad, C. Misiano, F. Pepe, P. Santini, R. Scandurra // *J Nanosci Nanotechnol.*, 2011. – 11(10). – 8754–62 p.

208. Surface modification techniques for biomedical grade of titanium alloys: oxidation, carburization and ion implantation processes, titanium alloys - towards achieving enhanced properties for diversified applications [Text] / S. Izman, M.A. Kadir, M. Anwar, E.M. Nazim, R. Rosliza, A. Shah, M.A. Hassan // Nurul Amin A.K.M., editor., 2012. – 102. – 116–121 p.
209. Surface modifications of dental ceramic implants with different glass solder matrices: in vitro analyses with human primary osteoblasts and epithelial cells [Text] / J. Markhoff, E. Mick, A. Mitrovic, J. Pasold, K. Wegner, R. Bader // Biomed Res Int., 2014. – 201. – 742180 p.
210. Synergistic effects of UV photofunctionalization and micro-nano hybrid topography on the biological properties of titanium [Text] / N. Tsukimura, M. Yamada, F. Iwasa, H. Minamikawa, W. Att, T. Ueno, L. Saruwatari, H. Aita, W.A. Chiou, T. Ogawa // Biomaterials., 2011. – Jul. – 32(19). – 4358-68 p.
211. Systematic assessment of clinical outcomes in bone-level and tissue-level endosseous dental implants [Text] / Vouros I.D., Kalpidis C.D., Horvath A., Petrie A., Donos N. // Int J Oral Maxillofac Implants., 2012. – 27(6). – 1359–74 p.
212. Thalji, G.N. Early molecular assessment of osseointegration in humans [Text] / G.N. Thalji, S. Nares, L.F. Cooper // Clin. Oral Implants Res. – 2014. – (25)11. – 1273-85 p.
213. The effect of different implant macrogeometries and surface treatment in early biomechanical fixation: an experimental study in dogs [Text] / P.G. Coelho, R. Granato, C. Marin, H.S. Teixeira, M. Suzuki, G.B. Valverde, M.N. Janal, T. Lilin, .EA. Bonfante // Mech J. Behav. Biomed. Mater., 2011. – 4. – 1974–1981 p.
214. The effect of drilling speed on early bone healing to oral implants [Text] / S. Yenyol, R. Jimbo, C. Marin, N. Tovar, M.N. Janal, P.G. Coelho // Oral Surg. OralMed. Oral Pathol. Oral Radiol., 2013. – 116. – 550–555 p.
215. The effect of simplifying dental implant drilling sequence on osseointegration: an experimental study in dogs [Text] / G. Giro, N. Tovar, C.

- Marin, E.A. Bonfante, R. Jimbo, M. Suzuki, M.N. Janal, P.G. Coelho // *Int. J. Biomater.*, 2013. – 201. – e230310.
216. The effect of static bone strain on implant stability and bone remodeling [Text] / A. Halldin, R. Jimbo, C.B. Johansson, A. Wennerberg, M. Jacobsson, T. Albrektsson, S. Hansson // *Bone.*, 2011. – 49. – 783–789 p.
217. The enhanced characteristics of osteoblast adhesion to photofunctionalized nanoscale TiO₂ layers on biomaterials surfaces [Text] / T. Miyauchi, M. Yamada, A. Yamamoto, F. Iwasa, T. Suzawa, R. Kamijo, K. Baba, T. Ogawa // *Biomaterials.*, 2010. – 31. – 3827–3839 p.
218. The impact of a modified cutting flute implant design on osseointegration [Text] / N. Jimbo, N. Tovar, C. Marin, H.S. Teixeira, R.B. Anchieta, L.M. Silveira, M.N. Janal, J.A. Shibli, P.G. Coelho // *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.*, 2014. – 31. – 246–254 p.
219. The influence of hierarchical hybrid micro/nano-textured titanium surface with titania nanotubes on osteoblast functions [Text] / L. Zhao, S. Mei, P.K. Chu, Y. Zhang, Z. Wu // *Biomaterials.*, 2010. – 31(19). – 5072–82 p.
220. The roles of titanium surface micro/nanotopography and wettability on the differential response of human osteoblast lineage cells [Text] / R.A. Gittens, R. Olivares-Navarrete, A. Cheng, D.M. Anderson, T. McLachlan, I. Stephan, J. Geis-Gerstorfer, K.H. Sandhage, A.G. Fedorov, F. Rupp, B.D. Boyan, R. Tannenbaum, Z. Schwartz // *Acta Biomater.*, 2013. – 9(4). – 6268-77 p.
221. Thermal osteonecrosis and bone drilling parameters revisited [Text] / M. Augustin, S. Davila, K. Mihoci, T. Udiljak, D.S. Vedrına, A. Antabak // *Arch.Orthop. Trauma Surg.*, 2008. – 128(1). – 71–77 p.
222. TiO₂ nanotube surfaces: 15 nm-an optimal length scale of surface topography for cell adhesion and differentiation [Text] / J. Park, S. Bauer, K.A. Schlegel, F.W. Neukam, K. Mark, P. Schmuki // *Small.*, 2009. – 5. – 666–671 p.

223. Topography Influences Adherent Cell Regulation of Osteoclastogenesis [Text] / Nagasawa M., Cooper L.F., Ogino Y., Mendonca D., Liang R., Yang S., Mendonca G., Uoshima K. // *J Dent Res.*, 2016. – Mar. – 95(3). – 319–26 p.
224. Tuan, R.S. Role of adult stem/progenitor cells in osseointegration and implant loosening [Text] / R.S. Tuan // *Int J Oral Maxillofac Implants.* – 2011. – 26(50–62). – 3–9 p.
225. Turner, Porus S. Evaluation of the value of bone training (progressive bone loading) by using the Periotest: A clinical study [Text] / Porus S. Turner, Georg H. Nentwig // *Contemp Clin Dent.* – 2014 – 5(4): 461–465 p.
226. Type I collagen production by osteoblast-like cells cultured in contact with different bioactive glasses [Text] / M. Bosetti, L. Zanardi, L. Hench, M. Cannas // *J Biomed Mater Res.*, 2013. – 38. – 556–587 p.
227. Unconventional implant placement. V: Implant placement through impacted teeth; results from 10 cases with an 8- to 1-year follow-up [Text] / Davarpanah M., Szmukler-Moncler S., Rajzbaum P., Davarpanah K., Capelle-Ouadah N., Demurashvili G. // *Int Orthod.*, 2015. – 13(2). – 164–80 p.
228. Vervaeke, S. The effect of implant surface modifications on survival and bone loss of immediately loaded implants in the edentulous mandible [Text] / S. Vervaeke, B. Collaert, H. De Bruyn // *Int. J. Oral Maxillofac. Implants.* – 2013. – 28. – 1352–1357 p.
229. Yao, C. Enhanced osteoblast functions on anodized titanium with nanotube-like structures [Text] / C. Yao, E.B. Slamovich, T.J. Webster // *J Biomed Mater Res A.* – 2008. – 85. – 157–166 p.
230. Yeo, I.S. Reality of dental implant surface modification: a short literature review [Text] / I.S. Yeo // *Open Biomed Eng J.* – 2014. – 8. – 114–119 p.
231. Yu, W.Q. The effect of Ti anodized nano-foveolae structure on preosteoblast growth and osteogenic gene expression [Text] / Yu W.Q. // *J Nanosci Nanotechnol.* – 2014. – 14(6). – 4387–93 p.