

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«РОССИЙСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ДРУЖБЫ НАРОДОВ
ИМЕНИ ПАТРИСА ЛУМУМБЫ»

На правах рукописи

Ешкулов Урмат Эрнисович

**Обоснование возможности использования метода модификации поверхности
дентальных имплантатов с помощью мощного ионного пучка
(экспериментальное исследование)**

3.1.7. Стоматология

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор,
член-корреспондент РАН
Иванов Сергей Юрьевич

Москва – 2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	13
1.1. Популяризация дентальной имплантации.....	13
1.2. Феномен остеоинтеграции: исторические аспекты и современные представления	14
1.3. Применение титана в качестве материала для дентальной имплантации	17
1.4. Химический состав титановых сплавов	17
1.5. Биологические аспекты остеоинтеграции.....	19
1.6. Методы обработки титановой поверхности.....	22
1.6.1. Воздушно-абразивная обработка с последующим кислотным травлением	23
1.6.2. Плазменное напыление титанового порошка	25
1.6.3. Плазменное напыление кальций-фосфатной керамики.....	26
1.6.4. Анодирование (анодное оксидирование)	28
1.6.5. Стандарт идентификации поверхности имплантата	28
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	32
2.1. Изготовление экспериментальных образцов титановых дисков и имплантатов для исследования	33
2.2. Методы исследования поверхности титановых дисков и дентальных имплантатов	35
2.2.1. Сканирующая электронная микроскопия и энергодисперсионный анализ поверхности титановых дисков и дентальных имплантатов.....	36
2.2.2. Определение шероховатости поверхности титановых имплантатов	37
2.2.3. Определение микрошероховатости поверхности титановых имплантатов..	37
2.2.4. Исследование миграции примесей через поверхность дентальных имплантатов	38
2.2.5. Определение площади поверхности титановых имплантатов	39

2.3. Обработка поверхности титановых дисков и дентальных имплантатов мощными ионными пучками.....	40
2.3.1. Сильноточный импульсный ионный ускоритель «ТЕМП-4М».....	40
2.3.2. Методика обработки титановых дисков и поверхности дентальных имплантатов мощными ионными пучками.....	41
2.4. <i>In vitro</i> исследование пролиферативной активности мышечных фибробластов линии BALB/c 3T3 на титановых дисках, обработанных мощными ионными пучками в различных режимах.....	43
2.4.1. Оценка биосовместимости <i>in vitro</i> титанового сплава медицинского назначения после различных вариантов его обработки	44
2.5. <i>In vivo</i> исследования остеоинтеграции дентальных имплантатов с комплексно модифицированной поверхностью	50
2.6. Гистологическое исследование	56
2.7. Методы статистической обработки данных.....	57
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	59
3.1. Результаты сканирующей электронной микроскопии дентальных имплантатов из сплава BT1-0 в экспериментальных группах	59
3.1.1. Результаты сканирующей электронной микроскопии и энергодисперсионного микроанализа поверхности титановых имплантатов из сплава BT1-0 после пескоструйной обработки и кислотного травления (образец К).....	59
3.1.2. Результаты сканирующей электронной микроскопии и энергодисперсионного микроанализа поверхности титановых имплантатов из сплава BT1-0 после пескоструйной обработки и облучения мощными ионными пучками (образец М-1)	61
3.1.3. Результаты сканирующей электронной микроскопии и энергодисперсионного микроанализа фрезерованной (гладкой) поверхности титановых имплантатов из сплава BT1-0 (образец 0).....	63
3.2. Результаты исследования миграции примесей.....	64

3.3. Результаты исследования поверхности титановых дисков и дентальных имплантатов	65
3.3.1. Результаты обработки титановых дисков	65
3.3.2. Результаты обработки титановых имплантатов	69
3.4. Результаты <i>in vitro</i> исследований.....	71
3.4.1. Оценка цитотоксичности исследуемых титановых сплавов на модели <i>in vitro</i>	72
3.5. Результаты имплантации у экспериментальных животных.....	78
3.5.1. Рентгенологические данные	78
3.6. Результаты гистоморфологического исследования остеоинтеграции поверхности имплантатов из сплава ВТ1-0 с кислотным травлением, подвергнутых комплексной обработке с облучением мощными ионными пучками и с фрезерованной (гладкой) поверхностью.....	79
3.6.1. Морфологическое исследование остеоинтеграции внутрикостных дентальных имплантатов из сплава ВТ1-0 с кислотным травлением (образец К).....	79
3.6.2. Морфологическое исследование остеоинтеграции внутрикостных дентальных имплантатов из сплава ВТ1-0 с комплексно модифицированной поверхностью (образец М-1)	82
3.6.3. Морфологическое исследование интеграции внутрикостных дентальных имплантатов из сплава ВТ1-0 с гладкой поверхностью (образец 0)	84
3.7. Сравнительные морфометрические данные	87
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	90
ВЫВОДЫ	98
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	100
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	101
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	102

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Дентальная имплантация является одним из наиболее быстро развивающихся разделов современной стоматологии. Применение дентальных имплантатов для замещения дефектов зубных рядов значительно повышает качество жизни пациентов с частичным или полным отсутствием зубов [16, 37].

Ключевым вопросом применения дентальных имплантатов является их остеоинтеграция или способность вновь образованной костной ткани плотно срастаться с поверхностью имплантата, что обеспечивает высокую прочность соединения искусственной конструкции с окружающей тканью. Определяющими факторами успеха остеоинтеграции являются биосовместимость, качество поверхности и форма имплантата [45, 84, 118].

При изготовлении дентальных имплантатов чаще всего используют сплавы титана, на поверхности которого образуется стойкий и инертный окисел, во многом определяющий его биоинертность и биосовместимость [22].

Поверхность имплантатов подвергают различным типам обработки для увеличения ее площади и дополнительной очистки, что улучшает остеоинтегративные свойства. Так, в ряде работ продемонстрировано, что высокая степень шероховатости поверхности оказывает положительное влияние на механическую стабильность имплантата как в момент его установки, так и в отдаленные сроки функционирования [44]. Как и дробеструйная обработка, травление высококонцентрированными растворами кислот осуществляется с целью придания поверхности имплантата развитой, шероховатой топографии. Для этого используют соляную, серную, азотную и плавиковую кислоты. Кислотное травление приводит к образованию на поверхности имплантата микроскопических пор, размер которых находится в пределах от 0,5 до 2 мкм в диаметре [2, 91, 92, 93].

Дальнейшие сравнительные исследования остеointегративных свойств титановых имплантатов с различными типами обработки поверхности продолжают сохранять научный и практический интерес, так же как и исследования новых методов модификации поверхности.

Степень разработанности темы исследования

По данным литературы, на сегодняшний день отсутствует государственный стандарт обработки поверхности титановых сплавов для медицинского назначения и проводятся экспериментальные исследования модификации поверхности дентальных имплантатов. Научные работы в основном посвящены изучению разработанной поверхности на микро- и наноуровнях, ее химического состава и влиянию разработанной поверхности на остеointеграцию дентального имплантата. Исходя из этого, представляется актуальной задача разработки комплексного метода обработки поверхности дентальных имплантатов, который позволит повысить показатели остеointеграции.

Цель и задачи исследования

Цель исследования: разработка нового комплексного метода модификации поверхности дентальных имплантатов с помощью мощного ионного пучка для повышения инертности и улучшения остеointегративных свойств.

Задачи исследования:

1. Оценить различные режимы обработки поверхности титановых имплантатов мощными ионными пучками.
2. Провести сравнение поверхности дентальных имплантатов, обработанных мощными ионными пучками, кислотным травлением и фрезерованной (гладкой) поверхностью.

3. Провести сравнительные *in vitro* исследования биосовместимости фибробластов к титановой поверхности, обработанной различными методами (пескоструйная обработка, кислотное травление, мощные ионные пучки).

4. Провести сравнительные исследования *in vivo* на животной модели остеointегируемых титановых имплантатов с различными видами обработки поверхности.

5. Оценить качество остеointеграции дентальных имплантатов из сплава BT1-0 с комплексно модифицированной поверхностью.

Научная новизна

Разработанный метод модификации поверхности титановых имплантатов из сплава BT1-0, включающий последовательную пескоструйную обработку и облучение мощными ионными пучками (МИП) с плотностью энергии не менее $1,5 \text{ Дж/см}^2$, позволяет получать развитую шероховатую поверхность высокой степени чистоты (99,99% титана).

Изучены изменения физико-химических показателей модифицированной поверхности титановых имплантатов, демонстрирующие снижение миграции примесей металлов из титанового сплава через поверхность, подвергнутую обработке мощным ионным пучком.

Доказано, что при имплантации в костную ткань экспериментальным животным дентальных имплантатов из титанового сплава BT1-0 с поверхностью, обработанной пескоструйным методом с последующим облучением МИП с плотностью энергии не менее $1,5 \text{ Дж/см}^2$, формируется полноценная остеointеграция в срок 2 месяца.

Теоретическая и практическая значимость работы

Разработан новый способ обработки поверхности титановых дентальных имплантатов – облучение МИП – с учетом сложной геометрической формы их поверхности.

Предложен и обоснован новый метод модификации поверхности дентальных имплантатов из сплава чистого титана BT1-0, включающий в себя последовательные процессы пескоструйной обработки частицами карбида кремния и облучение МИП.

Выявлено, что облучение титановых дентальных имплантатов МИП препятствует миграции из подповерхностных слоев ионов железа и алюминия.

Методология и методы исследования

Диссертация выполнена на современном научно-методологическом уровне. Представленные в работе методики соответствуют поставленным целям и задачам.

Объектом исследования в данной работе явились титановые дентальные имплантаты из сплавов BT1-0. Работа основана на их всестороннем изучении лабораторными методами, в том числе методами электронной микроскопии и рентгено-флуоресцентного микроанализа поверхностной зоны дентальных имплантатов, исследовании миграции примесей через поверхность дентальных имплантатов, *in vitro* исследовании пролиферативной активности фибробластов линии BALB/c 3T3 на титановой поверхности, и экспериментальном исследовании на животной модели *in vivo* (с последующим гистологическим и гистоморфометрическим методами).

Предметом исследования являлись: физико-химические свойства и структура поверхности титановых имплантатов с различными видами обработки, жизнеспособность и активность фибробластов на титановой поверхности после ее обработки МИП, остеоинтеграция титановых имплантатов с различными видами обработки поверхности.

При проверке гипотез были использованы методы параметрической статистики. Описание количественных параметров проведено с помощью среднего и ошибки среднего. Частоты наблюдений представлены в процентах. Уровень статистической значимости в исследовании был принят равным 0,05. Полученные экспериментальные данные до и после операции статистически обрабатывали с использованием стандартных функций пакета программы Excel 2010.

Проведенное исследование одобрено Комитетом по этике Медицинского института РУДН – выписка из протокола № 2 от 15 февраля 2025 г.

Положения, выносимые на защиту

1. Пескоструйная обработка поверхности титановых дентальных имплантатов с последующим облучением МИП с плотностью энергии не менее $1,5 \text{ Дж/см}^2$ позволяет сформировать рельеф с параметрами шероховатости R_z от 2 до 4 мкм, которые считаются оптимальными для остеоинтеграции дентальных имплантатов.

2. Облучение титановых имплантатов МИП полностью очищает их поверхность от заусенцев после фрезеровки изделия и частиц кремния после пескоструйной обработки.

3. Облучение титановых имплантатов МИП формирует наружный слой титана, лишенный примесей инородных металлов и снижающий их миграцию из подлежащих слоев.

4. Развитый микрорельеф без острых кромок, высокая чистота и биоинертность поверхности титановых имплантатов, обработанных МИП, сокращает срок остеоинтеграции до нагрузки на имплантат до двух месяцев.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспорту научной специальности 3.1.7. Стоматология, пунктам 4 «Разработка и совершенствование

методов дентальной имплантации» и 9 «Разработка и совершенствование стоматологических материалов, инструментов и оборудования» направлений исследований.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность проведенного исследования определяется достаточным количеством экспериментальных исследований, физико-химических показателей чистоты поверхности имплантата, гистоморфологических и рентгенологических данных.

Результаты исследования, изложенные в диссертации, были представлены и обсуждены на следующих конференциях:

- Межвузовская конференция «Актуальные вопросы стоматологии» (г. Москва, 14 марта 2018);
- Международная научная конференция студентов и молодых ученых на английском языке «Актуальные вопросы медицины», посвященная 85-летию Ставропольского государственного медицинского университета (г. Ставрополь, 27 апреля 2023).

Апробация диссертационной работы проведена на заседании кафедры челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии Медицинского института РУДН (г. Москва, 18.12.2025 г., протокол № 0300-34-БУП-33).

Внедрение результатов исследования в практику

Основные научные положения, выводы и рекомендации диссертационной работы включены в учебную программу и практическую деятельность кафедры челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии Медицинского института РУДН и кафедры челюстно-лицевой хирургии имени академика Н.Н. Бажанова Института стоматологии имени Е.В. Боровского ФГАОУ ВО

Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Личный вклад автора

В ходе решения поставленных задач автор осуществил анализ научной литературы; изучил режимы обработки поверхности имплантатов различных имплантационных систем; провел сравнительную оценку остеоинтеграции дентальных имплантатов с разными видами обработки поверхности. Автор самостоятельно провел экспериментальные операции дентальной имплантации у миниатюрных свиней светлогорской породы. Совместно осуществлял подсчеты физико-химического показателя чистоты имплантата, описание рентгенологических и гистоморфологических данных. Провел математическую обработку, статистический анализ и оценку полученных результатов. Автор подготовил научные публикации на основе полученных результатов и представил основные результаты исследования на научно-практических конференциях.

Публикации по теме диссертации

По результатам исследования автором опубликовано 8 печатных работ, в том числе 2 научные статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета/Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук; 1 научная статья в издании, индексируемом в международной базе Scopus; 1 научная статья в базе данных RSCI; 1 научная статья – иная; 3 публикации в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 118 страницах текста компьютерного набора, состоит из введения, 3 глав (обзор литературы; материалы и методы исследования; результаты собственных исследований), заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы. Диссертация иллюстрирована 15 таблицами и 63 рисунками. Список литературы состоит из 153 научных публикаций (41 отечественный и 112 зарубежных источников).

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Популяризация дентальной имплантации

По данным исследовательского агентства iData Research на 2019 г., объем рынка дентальных имплантатов в США составил 1,1 млрд долларов и по прогнозам к 2025 г. вырастет до 1,5 млрд долларов [89].

Отечественные маркетинговые исследования также отмечают тенденцию роста рынка дентальных имплантатов на территории Российской Федерации. Так по данным DISCOVERY Research Group, объем российского рынка дентальных имплантатов в 2016 г. составлял 116 258 тыс. долларов США, а на первое полугодие 2017 г. этот показатель уже составлял 59 920,1 тыс. долларов США [2].

Анализ научных публикаций за период с 2010 по 2020 гг. опять же показывает рост количества исследований в области дентальной имплантации. Так по запросу “dental implant” на сайте <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov> представлено 2108 публикаций в 2010 г., в 2015 г. – 3355, в 2020 г. – 3404, в 2025 г. 5088; запрос “titanium surface” показывает 1318 публикаций в 2010 г., 1705 публикаций в 2015 г., 1776 публикаций в 2020 г., 2114 публикаций в 2025 г., а по запросу “titanium surface modification” – 100 публикаций в 2010 г., 195 в 2015 г., 294 в 2020 г. и 346 в 2025 г. Отечественный портал <https://elibrary.ru/defaultx.asp> тоже показывает растущий интерес российских ученых к данному направлению исследований: от 104 публикаций в 2010 г. до свыше 300 в 2025 г. по запросу «дентальная имплантация», а по запросу «поверхность титана» – 201 публикация в 2010 г. и 313 в 2025 г. (Таблица 1).

Таблица 1 – Анализ литературных источников по теме диссертационного исследования за период 2010–2025 гг.

Поисковый запрос	“dental implant”	“titanium surface”	“titanium surface modification”	«дентальная имплантация»	«поверхность титана»
Год публикаций	Количество публикаций https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov			Количество публикаций https://elibrary.ru/defaultx.asp	
2025	5088	2114	346	278	313

Продолжение Таблицы 1

Поисковый запрос	“dental implant”	“titanium surface”	“titanium surface modification”	«дентальная имплантация»	«поверхность титана»
Год публикаций	Количество публикаций https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov			Количество публикаций https://elibrary.ru/defaultx.asp	
2024	4681	2019	309	311	365
2023	4294	1992	292	243	416
2022	4179	2207	312	217	485
2021	4243	2251	321	231	460
2020	3715	2142	350	230	269
2019	3416	1857	265	220	416
2018	3236	1733	235	215	399
2017	3225	1707	246	199	403
2016	3221	1683	223	176	359
2015	3355	1705	195	170	321
2014	3182	1746	203	132	311
2013	3037	1755	193	127	284
2012	2753	1600	185	111	255
2011	2496	1501	160	108	268
2010	2108	1318	100	104	201

1.2. Феномен остеоинтеграции: исторические аспекты и современные представления

Современные принципы дентальной имплантации базируются на фундаментальных исследованиях 60–70-х гг. XX века американского дантиста Leonard I. Linkow [103, 104, 105] и профессора анатомии Гетеборгского университета Per-Ingvar Brånemark [45, 60, 61, 62, 80, 118], в ходе которых был описан процесс остеоинтеграции, сформулированы основные принципы взаимодействия титана с костью и факторы, влияющие на процесс остеоинтеграции.

Суть исследований состояла в том, чтобы определить алгоритмы и принципы проведения процедуры клинической имплантации, которые позволят костной ткани полностью заживать и сохранять дифференцировку, а не заживать в виде низкодифференцированной рубцовой ткани. Исследования включали анализ повреждения и восстановления тканей в различных участках у разных животных, с особым вниманием к структуре и функции микрососудов и анализу нарушений

внутрисосудистой реологии крови [45, 60, 118]. В ходе исследований P.I. Brånemark были выделены 6 факторов, влияющих на интеграцию имплантата:

- 1) материал;
- 2) конструкция имплантата;
- 3) качество поверхности имплантата;
- 4) условия нагрузки;
- 5) хирургическая техника установки имплантата;
- 6) состояние костной ткани вокруг имплантата.

В 1982 г. на конференции в Торонто (Канада) процесс остеоинтеграции был признан наиболее оптимальным морфофункциональным взаимодействием поверхности имплантата с костной тканью [60, 127].

В основе процесса остеоинтеграции лежит биологическое явление, в ходе которого происходит сращение неживого материала (металла) с живой тканью (костью) [60], или как ее описывает Dorland's Medical Dictionary: «Остеоинтеграция — это такой вид фиксации имплантата в кости, при котором в пространстве между поверхностью имплантата и костной тканью не образуется фиброзная или хрящевая ткань» [24, 74].

А.А. Кулаков и соавт. (2012) определяют остеоинтеграцию как динамический процесс взаимодействия живой ткани и неживого материала при условии достижения равновесия компенсаторно-приспособительных и гомеостатических механизмов, позволяющих живому и неживому существовать в единой системе. Отсутствие воспалительных, некротических и аллергических процессов в этой системе является критерием успеха и говорит об отсутствии отторжения имплантата [13].

Современные представления об остеоинтеграции базируются на теории ретракции кровяного сгустка “Blood clot retraction theory”, согласно которой остеоинтеграция проходит в три последовательные стадии: остеокондукция, остеоиндукция и ремоделирование кости, по итогам которых происходит сращение поверхности имплантата с костной тканью [67, 69, 88, 126]. В фазу остеокондукции происходит миграция и прилипание мезенхимальных клеток и остеобластов

к поверхности имплантата через остаток кровяного тромба; затем следует фаза остеоиндукции, в ходе которой происходит непосредственное образование кости, отложение минеральных солей в новообразованном костном матриксе, после чего наступает финальная фаза – ремоделирования кости, которая уже является нормальным процессом для костной ткани, складывающимся из чередующихся циклов резорбции и образования новой костной ткани [10, 30].

Уже в 1983 г. американский исследователь профессор Columbia University Richard Skalak рассматривает имплантат как часть функциональной системы, которая несет на себе и распределяет жевательную нагрузку, и уже на основании клинических исследований формулирует принципы взаимодействия имплантата с костью. Согласно его выводам, тесное прилегание кости к титановому имплантату является важной особенностью, которая позволяет распределять нагрузку от имплантата к кости без какого-либо заметного относительного движения или истирания. Отсутствие какого-либо промежуточного фиброзного слоя позволяет передавать напряжение без какого-либо прогрессирующего изменения связи или контакта между костью и имплантатом. Использование винта с резьбой обеспечивает форму сцепления с костью в макроскопическом масштабе. Гладкий цилиндрический имплантат может потребовать адгезивного соединения для удовлетворительной работы, винтовая же форма может работать до тех пор, пока сопряжение кости и имплантата близко, независимо от того, сформировано ли истинное адгезионное соединение [136].

Последующие в 80-х гг. XX века экспериментальные и клинические исследования феномена остеоинтеграции позволили накопить обширную научную базу данных, описывающих механизмы интеграции имплантатов в костной ткани [52, 54, 55, 99, 101, 113, 120, 124].

Большое количество как клинических, так и фундаментальных исследований с 80-х гг. привело к активному росту отрасли по всему миру, и к началу 90-х гг. мировой рынок уже насчитывал более 150 систем дентальной имплантации [28].

Как мы видим, в основе феномена остеоинтеграции лежат процессы, происходящие на клеточно-молекулярном уровне, поэтому большое внимание

уделялось исследованиям химического состава и микроструктуры поверхности материалов, используемых в имплантологии, а также методов и способов ее обработки, модификации с целью придания остеointegrативного потенциала.

1.3. Применение титана в качестве материала для дентальной имплантации

В 60–70-х гг. XX века были проведены исследования по применению титана в качестве материала для имплантации, когда была доказана его биоинертность [56, 111, 123, 134, 146], собственно, и P.I. Brånemark изначально проводил эксперименты по исследованию микрокровотока именно с титановыми имплантатами, так как они не вызывали воспалительной реакции тканей [56, 60, 61, 62, 80, 118]. В этих же исследованиях было показано, что интеграция титановых дентальных имплантатов также зависит от химического состава и шероховатости поверхности. Химический состав титановых имплантатов различается в зависимости от их объемного состава и способа обработки поверхности. Эти факторы имеют определяющее значение для адсорбции белков и прикрепления клеток, поэтому в последующем, наряду с изучением биологических процессов в кости при внедрении в нее имплантата, также продолжилось активное изучение свойств титана и методов обработки его поверхности.

1.4. Химический состав титановых сплавов

В медицине обычно используется технически чистый титан или титановые сплавы. Согласно западным классификациям, коммерчески чистый титан (Commercially Pure Titanium, cp-Ti) имеет разную степень чистоты (от Grade I до Grade IV), и эта чистота характеризуется содержанием кислорода, углерода и железа. Большинство дентальных имплантатов изготавливаются из титанового сплава марки Grade V, так как он прочнее других марок. Титановые сплавы в основном состоят из Ti-6Al-4V, имеют маркировку Grade V и обладают более высокими пределами текучести и усталостными свойствами, чем чистый титан [65,

110, 137, 140]. Другие распространенные легирующие элементы включают цирконий (нейтральный или α -стабилизирующий), олово (нейтральный), тантал, молибден, никель, ниобий (β -стабилизация) и т. д. (Таблица 2).

Таблица 2 – Содержание элементов в различных марках титана

Марка титана Элемент примеси	BT1-0 / Grade IV (%)	BT6 / Grade V (%)
N	0,04	0,05
C	0,07	0,1
H	0,01	0,015
Fe	0,25	0,6
O	0,2	0,2
Al	нет	5,3–6,8
V	нет	3,5–4,5
Zr	нет	0,3
Другие примеси	0,3	0,3

Легирующие элементы стабилизируют фазу α (Hexagonal Close-Packed, гексагональная плотноупакованная) или β (Body-Centered Cubic, объемно-центрированная кубическая), что приводит к изменению фазового состава и микроструктуры и, следовательно, механических свойств. В то время как cp-Ti состоит из α -фазы, Ti-6Al-4V состоит из α - и β -фаз, стабилизированных алюминием (Al) и ванадием (V) соответственно. Механические свойства конечного сплава зависят от истории термомеханической обработки, включая снятие напряжений, отжиг, вид обработки поверхности и старение – все это приведет к изменению микроструктуры и фазового состава. Легирующие свойства алюминия повышают прочностные и жаропрочные свойства сплава, а ванадий не только улучшает прочностные характеристики, но и повышает его пластичность. Наряду с высокой удельной прочностью сплавы системы Ti-Al-V обладают меньшей чувствительностью к водороду, низкой склонностью к коррозии в агрессивных средах и хорошей технологичностью [31]. Подробно об этом направлении изложено в работах G. Welsch et al. (1993) [108] и D.M. Brunette et al. (2012) [145].

В России медицинский титан маркируется согласно ГОСТ 19807–91 и представлен марками BT1-00 и BT1-0, которые отличаются содержанием примесей (азота, кислорода, железа, кремния, углерода и др.). Это материалы малой прочности, причем титан BT1-00, содержащий меньше примесей, обладает меньшей прочностью и большей пластичностью. Марка BT1-0 соответствует Grade IV. Сплав Ti-6Al-4V, или Grade V, выпускается по стандарту ISO 5832-3 и имеет маркировку BT6 [4, 5, 8].

В то же время F.A. Shah et al. (2016) в своей работе утверждают, что нет клинических сравнительных исследований, которые могли бы определить, существуют ли долгосрочные клинические различия между двумя типами материалов. Является спорным, демонстрируют ли cp-Ti или Ti-6Al-4V превосходство над другими, и необходимы дальнейшие сравнительные исследования, особенно в клинических условиях. Согласно их эксперименту, обработанный cp-Ti и Ti-6Al-4V демонстрируют сходную морфологию поверхности, топографию, фазовый состав и химическую активность, а в экспериментальных условиях cp-Ti и Ti-6Al-4V демонстрируют сходную остеоинтеграцию и биомеханическое закрепление [65].

1.5. Биологические аспекты остеоинтеграции

Для того чтобы понять, какую роль играет структура поверхности имплантата, необходимо представлять, какие процессы происходят в области имплантации. Ведь эта процедура является травмой и, как следствие, развивается воспалительная реакция со стадийными сосудисто-тканевыми изменениями, приводящими к регенераторным процессам. В условиях ишемии происходит формирование соединительной или хрящевой ткани, что нежелательно, поэтому состояние микрососудистого русла и уровня кровоснабжения играют важную роль [9, 21, 30, 34].

При достижении хорошей первичной стабильности во время установки имплантата, между ним и костью образуется зазор до 60 мкм. В зависимости

от травматичности манипуляции, в последующем на фоне воспалительных явлений этот зазор может увеличиваться до 50–100 мкм. Это пространство заполнено тканевой жидкостью и, что важно, кровью, которые являются источниками биологически активных веществ и протеинов, участвующих в процессе инициации остеointеграции. В дальнейшем рецепторы мембран клеток взаимодействуют с поверхностью титана и происходит первичная адгезия клеток [30, 85].

На первых этапах остеointеграции в процессе адгезии клеток к поверхности имплантата активное участие принимают белок внеклеточного матрикса фибронектин и трансмембранные белки клеточной стенки – интегрины [77, 98].

Сгусток, формирующийся из капиллярной крови ложа имплантата, содержит тромбоциты, фибрин, сосудистые факторы роста. В процессе гемостаза образуется сеть волокон фибрина, что обеспечивает миграцию остеогенных клеток на поверхность имплантата под действием факторов роста, которые синтезируются тромбоцитами. Факторы роста также стимулируют их дифференцировку в остеогенном направлении [1, 9, 22, 30].

Плотное соприкосновение кровяного сгустка с поверхностью имплантата способствует образованию нерастворимых фибриновых «мостиков» между ним и живой костью, что, в свою очередь, создает условия для пролиферации остеогенных клеток вдоль фибриновых нитей к имплантату и образования новой кости на его поверхности, или контактного остеогенеза, который лежит в основе механизма остеointеграции [20, 23, 30].

Параллельно контактному остеогенезу на поверхности кости, окружающей имплантат, происходят процессы дистантного остеогенеза, в ходе которого остеогенные клетки ложа продуцируют костный матрикс в направлении поверхности имплантата [9]. Уже в первые сутки к поверхности имплантата прикрепляются остеобласты, которые начинают синтезировать остеопоинтин, остеокальцин, сиалопротеин, которые являются маркерами остеогенеза и способствуют адгезии к поверхности остеогенных клеток, а также регулируют закрепление минерального компонента в образующемся органическом матриксе [6, 21, 30, 70, 76, 122, 125, 148].

Знание всех этих процессов и объясняет логику необходимости формирования на поверхности имплантата развитой топографии и микрорельефа, которые многократно увеличивают площадь поверхности, тем самым повышая количество связей имплантата с костью [153].

Таким образом, модификация поверхности титана повышает биосовместимость за счет более выраженной костной реакции [25], что доказывают гистоморфометрические исследования, в которых сравнивали шероховатые и гладкие поверхности [87, 119, 152]. Это приводит к более быстрой остеоинтеграции, помогает сократить сроки приживления имплантатов. После завершения остеоинтеграции за счет большей площади сцепления с костью улучшается сопротивляемость функциональной нагрузке. Сообщалось также, что в эксперименте на кроликах с использованием винтовых имплантатов, вживленных в дистальные отделы бедренной кости кролика, шероховатая поверхность cp-Ti демонстрирует в четыре раза большее сопротивление крутящему моменту при удалении, измерение которого было одним из инструментов оценки качества связывания на границе раздела между костью и поверхностью имплантата, чем гладкая поверхность cp-Ti [119].

Исследования остеоинтеграции продолжаются и в наше время, взгляды меняются, и теперь уже парадигма, согласно которой остеоинтеграция является прямым контактом между нагруженной поверхностью имплантата и костью на микроскопическом уровне разрешения, подвергается пересмотру [152].

В своих исследованиях Т. Albrektsson et al. (1986) интерпретируют термин «остеоинтеграция» по-другому. Согласно их утверждению, остеоинтеграция – это демаркационная реакция на неподвижное в кости инородное тело из титана [52]. Демаркация является иммуноопосредованным ответом и может быть классифицирована как гиперчувствительность IV типа [82]. Исходя из первоначального определения, модификация поверхности имплантата из титана подразумевает, что поверхность будет более биосовместимой, тем самым увеличивая биоаффинность твердой ткани и ускоряя реакцию кости на поверхность. Новая точка зрения на остеоинтеграцию предполагает, что

модифицированная поверхность титана будет более чувствительно распознаваться твердой тканью, которая изолирует это инородное тело с более быстрым и сильным накоплением костных веществ [68]. Обнаружение фактической связи между костью и поверхностями имплантата может подтвердить биоаффинный характер реакции кости на поверхности [55, 146]. Только трение и физический контакт будут существовать на границе раздела, если гипотеза костной демаркации верна [47, 63, 117, 152].

1.6. Методы обработки титановой поверхности

Как было отмечено выше, развитый микрорельеф поверхности обеспечивает более тесное сцепление новообразованной кости с имплантатом, а ее гидрофильность облегчает клеточно-молекулярные реакции на границе имплантата с костью. Поэтому обработка поверхности титана является целым направлением в дентальной имплантологии, а разработкам оптимальных технологий обработки титановой поверхности с целью придания ей остеointegrативного потенциала посвящено большое количество работ [17, 32, 36, 48, 58, 87, 100, 102, 119, 121, 127, 152].

При изучении методов обработки титановой поверхности встает важный вопрос, ответ на который позволит более унифицировано подходить к способам ее модификации: какая толщина периферической части объемного материала может считаться поверхностью? Со строгой физической точки зрения поверхность может быть определена ее первым кристаллическим слоем толщиной Ангстрема. Однако в дентальных имплантатах подробные химические характеристики всех поверхностей можно найти на первых 100 нм поверхности [90, 149, 150]. Более того, морфология всех имплантатов должна быть охарактеризована в наномасштабе [40, 50], то есть между 1 и 100 нм, что означает, что амплитуда 100 нм является минимальной толщиной, которую необходимо учитывать для определения характеристик поверхности [66, 91, 92, 93, 94, 95]. Таким образом,

удобно рассматривать поверхность как поверхностный слой имплантата толщиной 100 нм [90].

Для формирования требуемого рельефа поверхности существуют различные технологии обработки. Фактически существует всего 3 основных логических концепции изготовления поверхности: изменение характеристик материала сердечника, вырезание материала сердечника путем вычитания или химическое покрытие материала сердечника [26].

1.6.1. Воздушно-абразивная обработка с последующим кислотным травлением

Одной из самых распространенных и успешных методик обработки поверхности титана считается метод SLA – аббревиатура англоязычного наименования «Sand-blasted, Large grit, Acid-etched» (крупнозернистая пескоструйная обработка и травление кислотой) [59, 79, 116, 139].

Метод кислотного травления является субтрактивным методом формирования пор на поверхности титана. Топография поверхности, которая получается в процессе кислотного травления, может быть скорректирована как предварительной обработкой, например, пескоструйной, так и использованием смеси кислот, использованием различных температур и различного времени травления.

Поверхность SLA формируется путем пескоструйной обработки поверхности титана крупнозернистыми частицами, размер которых обычно колеблется от 250 до 500 мкм, и последующего кислотного травления обработанной поверхности [152].

Для пескоструйной обработки используют оксид алюминия (Al_2O_3), диоксид титана (TiO_2) и фосфат кальция ($\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_3$). На окончательные параметры рельефа поверхности влияют давление, размер частиц и длительность бомбардировки [39].

Кислотное травление способствует формированию пористой поверхности. Размеры пор могут быть разными, все зависит от используемой кислоты. Соляная

(HCl) или серная (H_2SO_4) кислоты формируют поры диаметром 1–2 мкм, применение плавиковой (HF) или азотной (HNO_3) кислот приводит к образованию пор диаметром 5–10 мкм [39].

Сканирующая электронная микроскопия (СЭМ) показывает топографически измененные неровности на поверхности SLA с большими впадинами, маленькими микрорытвинами, острыми краями и заостренными кончиками. Один из параметров поверхности, определяемый как средняя арифметическая высота поверхности, составляет приблизительно от 1,5 мкм до 2 мкм. Остеогенные клетки мигрируют на шероховатую поверхность титана через фибриновый сгусток, который образуется в области вокруг имплантата после препарирования кости для установки имплантата, и эти клетки, по-видимому, распознают неровности поверхности SLA как лакуны, которые необходимо заполнить костной тканью [135, 152].

Поверхность титанового дентального имплантата изначально гидрофобна [78]. Считается, что вода (H_2O) имеет первоначальный контакт с поверхностью имплантата, когда имплантат установлен в кость [57]. Поэтому были попытки добавить гидрофильности к SLA-поверхности, поскольку ожидается, что гидрофильность поможет ускорить процесс заживления кости [78, 132]. Дентальный имплантат с гидрофильной поверхностью SLA, коммерчески называемый SLActive® (Institut Straumann AG, Базель, Швейцария), изготавливается с помощью промывки водой исходного имплантата SLA в азотной камере и упаковки, заключающейся в хранении имплантата в изотоническом растворе хлорида натрия [151]. Гидрофильный имплантат клинически используется на мировом рынке [115].

Независимо от того, является ли поверхность SLA гидрофобной или гидрофильной, эта поверхность дентального имплантата показала отличные долгосрочные клинические результаты [42, 43, 44, 106, 107]. 10-летнее ретроспективное исследование, в котором были изучены более 500 имплантатов с поверхностью SLA, привело к выводу, что выживаемость и эффективность были 97% или выше [44]. Сообщалось, что 10-летняя выживаемость титановых

имплантатов SLA была выше 95% даже у пародонтологически скомпрометированных пациентов, находящихся на диспансерном учете у пародонтолога [107]. Подобные результаты были получены и в 10-летних проспективных исследованиях выживаемости дентальных имплантатов с поверхностью SLA [42, 43, 106]. Такой тип модифицированной поверхности дентального имплантата с микромасштабной шероховатостью получил наиболее длительный период клинического тестирования.

Однако, несмотря на распространенность данной технологии, она имеет существенный недостаток: следы кислот и частицы абразива могут оставаться на поверхности имплантата даже после окончательной очистки и стерилизации [47, 63, 152].

1.6.2. Плазменное напыление титанового порошка

Еще одним методом модификации поверхности дентальных имплантатов с целью формирования микрошероховатой структуры является плазменное напыление титанового порошка или Titanium Plasma Spraying (TPS) [46, 83, 109, 112].

Этот метод заключается во впрыскивании порошка титана в плазмотрон при высокой температуре. Частицы титана проецируются на поверхность имплантатов, где они конденсируются и сливаются, образуя пленку толщиной около 30 мкм. Толщина должна достигать 40–50 мкм, чтобы быть однородной. Полученное покрытие TPS имеет среднюю шероховатость около 7 мкм, что увеличивает площадь поверхности имплантата.

Технологии термического напыления были разработаны в основных секторах машиностроительной промышленности для защиты и восстановления компонентов. Эти технологии позволяют совмещать тонкий слой дорогостоящего материала с дешевыми конструкционными материалами. Плазменное напыление считается наиболее гибким методом нанесения покрытий, поскольку существует множество материалов для нанесения покрытия, отвечающих различным

требованиям [12, 83, 109, 144]. Но титан и его сплавы не очень подходят для плазменного напыления, потому что они становятся реактивными при высоких температурах и имеют сильное сродство с кислородом, азотом и водородом. Следовательно, плазменное напыление титановых покрытий в окружающем воздухе становится сложной задачей. Между тем, пористость покрытия может увеличиться из-за окисления этих металлов, а механические свойства покрытия могут ухудшиться [83, 109]. Процесс напыления титана следует проводить осторожно в инертной атмосфере или в вакууме, чтобы предотвратить окисление. В области термического напыления, плазменного напыления с контролируемой атмосферой, плазменного напыления низкого давления или вакуумного плазменного напыления может быть инертная атмосфера или вакуум [144].

1.6.3. Плазменное напыление кальций-фосфатной керамики

Изменение текстуры поверхности может быть достигнуто с помощью процесса пескоструйной обработки с использованием нерассасывающихся (оксид алюминия, диоксид кремния и оксид титана) или резорбируемых абразивных материалов, таких как гидроксиапатит (Hydroxyapatite), трикальцийфосфаты (Tricalcium phosphate) или комбинации кальция (Ca) и фосфора (P) [144]. Примечателен тот факт, что за большинством таких коммерчески доступных процессов следует кислотное травление или пассивационная обработка, при которой на полученной обработанной поверхности не остается или остается незначительное количество кальция и фосфора [51, 105, 128].

Суть метода Resorbable Blast Media (RBM) заключается в том, что поверхность имплантата пескоструйно обрабатывается частицами β -трикальций фосфата ($\text{Ca}_3\text{O}_8\text{P}_2$) определенной плотности, массы и размера. Затем поверхность протравливается в органической низкоконтрированной кислоте, очищая поверхность от остатков частиц $\text{Ca}_3\text{O}_8\text{P}_2$, не меняя при этом структуру титанового «рисунка». Данная методика позволяет формировать на поверхности имплантата микропоры большей глубины, чем при обработке классическим методом SLA

с использованием оксида алюминия (Al_2O_3). Таким образом, за счет увеличения глубины пор, увеличивается площадь поверхности имплантата, соответственно возрастает его остеокондуктивность.

β -трикальций фосфат ($\text{Ca}_3\text{O}_8\text{P}_2$) — резорбируемый материал, который не внедряется в поверхность, а если какая-либо частица фосфата кальция остается на поверхности имплантата, то в костном ложе под воздействием факторов окружающей среды полностью резорбируется, образуя дополнительную пору в поверхности имплантата [51, 86, 128, 141].

Изменения химического состава поверхности, включающие добавление материалов на основе кальция и фосфора в качестве покрытий, представляют собой важную модификацию поверхности дентальных имплантатов, поскольку они являются основными элементами естественной кости. Нанесение покрытия из гидроксиапатита, напыляемого плазмой толщиной от 20 до 50 мкм, показало повышенную степень фиксации на ранних этапах имплантации по сравнению с имплантатами без покрытия с умеренной шероховатостью. Однако некоторые из опасений заключаются в том, что покрытия гидроксиапатита, нанесенные плазменным напылением, по-разному растворяются/разлагаются, и на поверхности раздела кость-покрытие могут возникать проблемы механических свойств.

Характерная текстура и химический состав поверхности, обработанной методом RBM, в частности количество кальция и фосфора, определяются несколькими факторами, такими как состав абразивной среды, размер частиц, параметры обработки (давление и расстояние струйной очистки, а также последующее кислотное травление). Следовательно, можно создать множество текстур и составов поверхности в попытках улучшить реакцию хозяина на имплантат. Однако в настоящее время не установлено никаких окончательных ассоциаций между параметрами обработки RBM и ответом в естественных условиях [141].

Потенциал покрытия плазменным напылением для улучшения механических свойств рассматривается во многих исследованиях [49, 81, 96, 97, 116, 147]. Было предложено несколько методов прикрепления гидроксиапатита к титановым

имплантатам [97, 147], но только метод нанесения покрытия плазменным напылением был успешно использован на коммерческих имплантатах [140].

1.6.4. Анодирование (анодное оксидирование)

Следующая категория методов получения шероховатости поверхности дентального имплантата – это изменение характеристик основного материала во время процесса обработки. В этой категории наиболее распространенным методом является потенциостатическое или гальваностатическое анодирование поверхности титана, находящейся в среде сильных кислот (серной, ортофосфорной, плавиковой, азотной) с высокой плотностью тока (200 A/m^2) или напряжения (100 V) – то есть электрохимический процесс, при котором имплантат помещается в раствор электролита при приложении электрического тока [39, 130]. Идея состоит в том, чтобы вызвать глубокую пропитку внешнего слоя титана специфическими ионами (Ca^{2+} , PO_4^{3-} или Mg^{2+} в целом) [142, 150] и создание очень толстого (несколько микрометров) слоя диоксида титана (TiO_2) вокруг имплантата. С помощью подбора электролита и оптимальных значений силы и плотности тока можно регулировать параметры шероховатости. В результате анодного оксидирования происходит развитие специфических морфологических структур, в целом значительная микропористость [143], даже возможно образование множества микро- или нанопаттернов [53]. Также эти характеристики могут улучшать остеоинтеграцию за счет лучшего зародышеобразования минералов [138]. В итоге улучшаются биомеханические характеристики взаимодействия между костью и имплантатом: увеличивается количество контактов, что в дальнейшем выражается в значительном упрочнении фиксации.

1.6.5. Стандарт идентификации поверхности имплантата

На данный момент нет единого стандарта обработки поверхности имплантата и четких определений качества обработки. В то же время, качество и метод

обработки поверхности является одним из весомых коммерческих аргументов в рекламе дентальных имплантатов с целью убедить клиентов покупать новую продукцию [73], например, многие продукты заявляются как наномодифицированные, что не соответствует действительности [90, 133]. Поэтому компании-производители имплантатов могут использовать неверные формулировки при описании собственной продукции либо представляют на рынок продукцию, не соответствующую минимальным санитарным нормам, что приводит к возрастанию количества низкокачественной продукции [37, 64, 66, 90, 91, 92, 93, 94, 95]. Более того, даже крупные и известные компании сталкивались со значительными проблемами со своей продукцией, что свидетельствует об отсутствии статистически достоверных данных [71, 72].

Попытки создать единую систему оценки качества поверхности дентальных имплантатов проводились давно [64, 90]. Цель этой системы состоит в том, чтобы дать четкий и стандартизированный обзор основных характеристик поверхности имплантата с использованием кодирования, а также помочь проводить сравнения между исследованиями. Такой подход позволит улучшить и углубить знания о поверхностях имплантатов и является значительным шагом на пути к установлению четкой связи между характеристиками поверхности и биологическими реакциями. Это также является предпосылкой для разработки новых «интеллектуальных» поверхностей, все химические и физические параметры которых оптимизированы для управления поведением костных клеток через контакт с поверхностью [64, 90, 131].

В 2014 г. в журнале POSEIDO Journal были опубликованы результаты масштабного независимого исследования, в ходе которого были описаны поверхности 62-х систем имплантатов [37, 66, 91, 92, 93, 94, 95].

Целью серии из 5 статей являлось определение и описание системы стандарта идентификации поверхности имплантата (Implant Surface Identification Standard, ISIS) для химической и морфологической характеристики поверхностей дентальных имплантатов, а также ее использование для характеристики и установления соответствующей идентификационной карты и кода из 62 доступных

на рынке на тот момент поверхностей имплантатов. Используя стандартизованные протоколы анализа и терминологию, каждая остеоинтегрированная поверхность имплантата может быть определена с использованием стандартизированного кода характеристики. Сначала система кодификации ISIS описывает:

- химический состав поверхности – основной материал (марки титана, диоксид циркония, гидроксиапатит);
- химическую модификацию (пропитка, покрытие, загрязнение);
- морфологию поверхности (топографию, структуры) на микромасштабе (микрошероховатость, микропоры, микрочастицы);
- морфологию поверхности в наномасштабе (наношероховатость, наноразмерность, нанотрубки, наночастицы, наногладкость);
- глобальную архитектуру (однородность, трещины, фрактальная архитектура).

Эта стандартизированная система характеристики, классификации и кодификации позволяет уточнить идентичность каждой поверхности и легко отсортировать их различия, контролировать производство имплантатов и облегчить коммуникацию [37, 66, 91, 92, 93, 94, 95].

Система ISIS была разработана для установления полного и поливалентного стандарта для характеристики поверхностей имплантатов, охватывающего производственные, экспериментальные, коммуникационные и административные потребности в области здравоохранения всех участников этой области: производителей, ученых, пользователей и администрации. Идентификационные карты ISIS представляют большой практический интерес, так как позволяют собрать основные характеристики имеющихся в продаже поверхностей в удобном для чтения документе. Эта система остается гибкой и адаптируемой к новым технологическим изменениям. Система ISIS может стать интересной основой для разработки четкого и простого стандарта Международной организации по стандартизации для поверхностей дентальных имплантатов, а также для других имплантатов, таких как ортопедические имплантируемые устройства [37, 66, 91, 92, 93, 94, 95].

Развитие науки и технологий побуждает исследователей к созданию новых прогрессивных видов поверхностей имплантатов. Одним из наиболее актуальных направлений современного материаловедения применительно к эндопротезированию, и в частности, в дентальной имплантологии, являются различные методы модификации поверхности имплантатов с использованием химической, механической обработки, создание поверхностных слоев заданного состава и осаждение покрытий, повышающих биосовместимость имплантатов. Исследования последних лет отечественных и зарубежных ученых показали, что обработка поверхности материалов концентрированными потоками энергии (импульсные электронные, ионные пучки и потоки плазмы, импульсные лазеры), обеспечивает комплексное модифицирование поверхностного слоя: эффективную очистку от примесей и загрязнений, изменение геометрических характеристик рельефа, структурно-фазового состояния, прочностных характеристик [27, 38, 39, 46].

Впервые облучение мощными ионными пучками в дентальной имплантологии было включено в технологический цикл производства имплантатов серии «ЛИКо». Проведенные в рамках этой работы исследования показали положительное влияние обработки МИП на свойства материала.

Данная работа посвящена сравнению наиболее распространенных видов обработки поверхности дентальных имплантатов, применяемых в клинической практике, и разработке нового комплексного метода модификации титановой поверхности с последующей рекомендацией использования нового метода обработки поверхности дентального имплантата, сочетающего предварительную механическую обработку поверхности абразивными частицами, для создания развитого микрорельефа поверхности, и последующее облучение мощным ионным пучком для удаления микрозаусенцев, пассивирования поверхностного слоя, его очистки от технологических загрязнений и стерилизации.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Лабораторные и экспериментальные исследования проведены на титановых дисках и дентальных имплантатах из сплава BT1-0. Изучали специально подготовленные экспериментальные титановые диски и дентальные имплантаты, изготовленные методом фрезерования и прошедшие различную поверхностную обработку. Исследовали поверхности в условиях *in vitro* и *in vivo* титановых дисков и имплантаты в лабораторных условиях (электронная микроскопия, миграция примесей, имплантация экспериментальным животным). В Таблицах 3 и 4 приведены характеристики исследуемых образцов и их количество.

Таблица 3 – Характеристика исследуемых образцов титановых дисков

Материал и группа	Метод обработки и образец	Количество
I группа – титановые диски BT1-0	Гладкая поверхность (после фрезеровки) – образец 0	6
II группа – титановые диски BT1-0	Пескоструйная обработка поверхности – образец М	6
III группа – титановые диски BT1-0	Гладкая поверхность и МИП 1,5 Дж/см ² – образец 0-1	6
IV группа – титановые диски BT1-0	Пескоструйная обработка и МИП 1,5 Дж/см ² – образец М-1	6
V группа – титановые диски BT1-0	Гладкая поверхность и МИП 2 Дж/см ² – образец 0-2	6
VI группа – титановые диски BT1-0	Пескоструйная обработка и МИП 2 Дж/см ² – образец М-2	6

Таблица 4 – Характеристика исследуемых образцов дентальных имплантатов

Материал и группа	Метод обработки и образец	Количество
I группа (контрольная) – дентальные имплантаты BT1-0	Гладкая поверхность (имплантат после фрезеровки) – образец 0	12
II группа – дентальные имплантаты BT1-0	Пескоструйная обработка + МИП 1,5 Дж/см ² – образец М-1	12
III группа (сравнения) – дентальные имплантаты BT1-0	Пескоструйная обработка с кислотным травлением – образец К	12

2.1. Изготовление экспериментальных образцов титановых дисков и имплантатов для исследования

Титановые диски и дентальные имплантаты изготавливали методом продольного точения из титановых прутков диаметром 6 мм, из сплава BT1-0 (ГОСТ 19807-91). Характеристика сплава приведена в Таблице 5.

Таблица 5 – Химический состав в % материала BT1-0*

Fe	C	Si	N	Ti	O	H
до 0,25	до 0,07	до 0,1	до 0,04	99,24–99,7	до 0,2	до 0,01
Примечание: * Допускается содержание алюминия до 0,7%						

Чертеж имплантата был подготовлен в программе SolidWorks (Рисунок 1). Имплантат представлял собой геометрический аналог имплантата ИРИС (Россия). Имплантат имеет длину 10 мм, диаметр 4 мм.

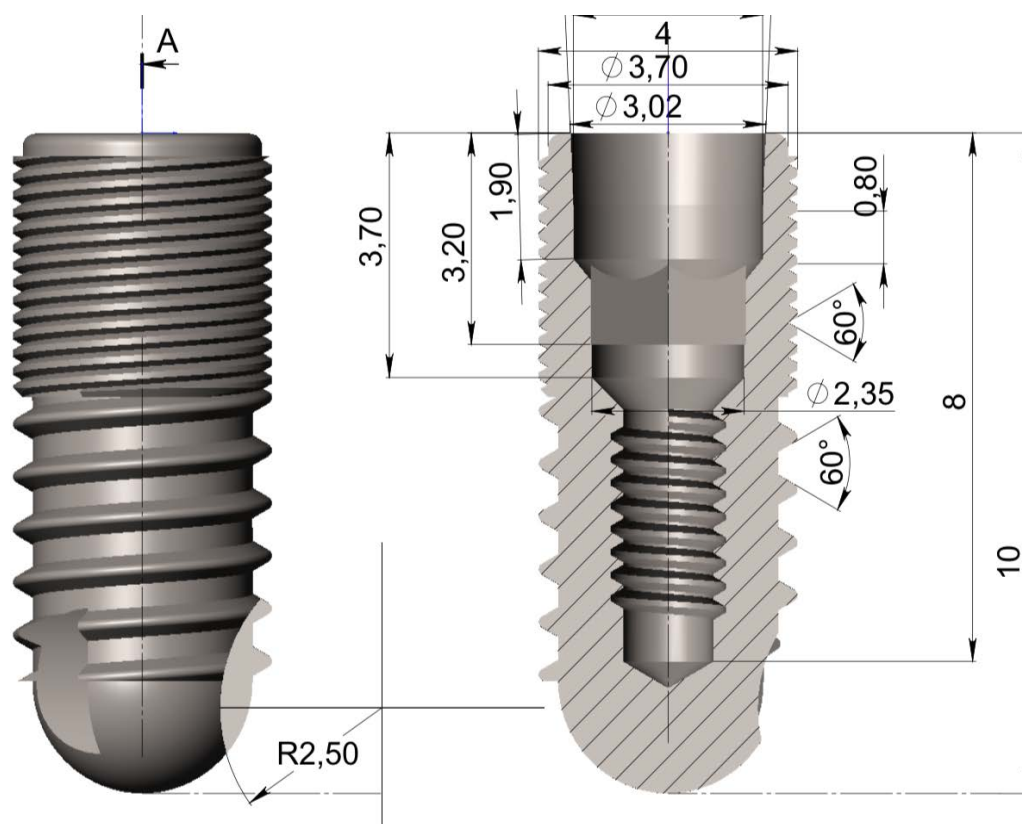


Рисунок 1 – Трехмерная модель и чертеж экспериментального имплантата диаметром 4 мм, длиной 10 мм

Производство экспериментальных образцов проведено в Научно-производственном центре автоматики и приборостроения имени академика Н.А. Пилюгина (Москва). Непосредственно фрезеровка изделий осуществлялась на высокоточных станках Traub TNL12 (INDEX TRAUB, Германия) (Рисунок 2).



Рисунок 2 – Фрезеровочный 6-координатный станок Traub TNL12 (INDEX TRAUB, Германия)

Внешний вид титановых дисков и дентальных имплантатов представлен на Рисунке 3 и Рисунке 4. После изготовления детали отмывали от технологических жидкостей в специальных растворах.



Рисунок 3 – Титановые диски диаметром 6 мм, толщиной 0,3 мм



Рисунок 4 – Экспериментальные образцы имплантатов

2.2. Методы исследования поверхности титановых дисков и дентальных имплантатов

Изображения поверхности титановых образцов получены на растровом электронном микроскопе (РЭМ) JCM-6000 (Japan Electron Optics Laboratory Co., Ltd., Япония) на базе ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский политехнический университет» в Научно-производственной лаборатории «Импульсно-пучковых, электроразрядных и плазменных технологий» (Рисунок 5).



Рисунок 5 – РЭМ JCM-6000 (Japan Electron Optics Laboratory Co., Ltd., Япония)

2.2.1. Сканирующая электронная микроскопия и энергодисперсионный анализ поверхности титановых дисков и дентальных имплантатов

Исследование поверхности титановых дисков и дентальных имплантатов проводили с применением сканирующего электронного микроскопа Hitachi FlexSem1000 II (Hitachi High-Tech Corporation, Япония) (Рисунок 6) и энергодисперсионного рентгеновского спектрометра Bruker Quantax 80 (Bruker Nano GmbH, Германия) на базе ФГУП «Всероссийский научно-исследовательский институт авиационных материалов» в лаборатории «Титановые сплавы для конструкций самолетов и двигателей», согласно ГОСТ Р ИСО 22309-2015 НИЦ «Курчатовский институт». Сканирование проводили в режиме низкого вакуума (VP-SEM 30 Pa). Применяли увеличения от $\times 15$ до $\times 5000$. Ускоряющее напряжение составило 15 кВ, величина силы поглощенного тока – 600–800 пА, рабочая дистанция – 12 мм. Получили изображение поверхности с увеличением в 25, 500, 1000, 2000. Измеряли размер углублений, полученных в процессе облучения поверхности.

Набор спектра осуществляли в автоматическом режиме до получения статистически достоверного результата (1 млн импульсов). При исследовании производили визуальную макроскопическую оценку морфологии образцов.



Рисунок 6 – Сканирующий электронный микроскоп Hitachi FlexSem1000 II (Hitachi High-Tech Corporation, Япония)

2.2.2. Определение шероховатости поверхности титановых имплантатов

Шероховатость образцов измеряли на бесконтактном профилометре Micro Measure 3D Station (STIL, Франция) (Рисунок 7). Работа аппарата проходит в полностью автоматическом режиме, сканирование регулируется программным обеспечением аппарата. Обработка полученных данных и изображений также автоматическое.



Рисунок 7 – Бесконтактный профилометр Micro Measure 3D Station (STIL, Франция)

2.2.3. Определение микрошероховатости поверхности титановых имплантатов

Микрошероховатость измеряли методом атомно-силовой микроскопии (АСМ) на аппарате Integra Prima (ООО «НТ-МДТ», Россия) с диапазоном сканируемого поля 100*100 мкм (Рисунок 8). Основным конструктивным элементом микроскопа служит кантилевер, который определяет различные физические величины.

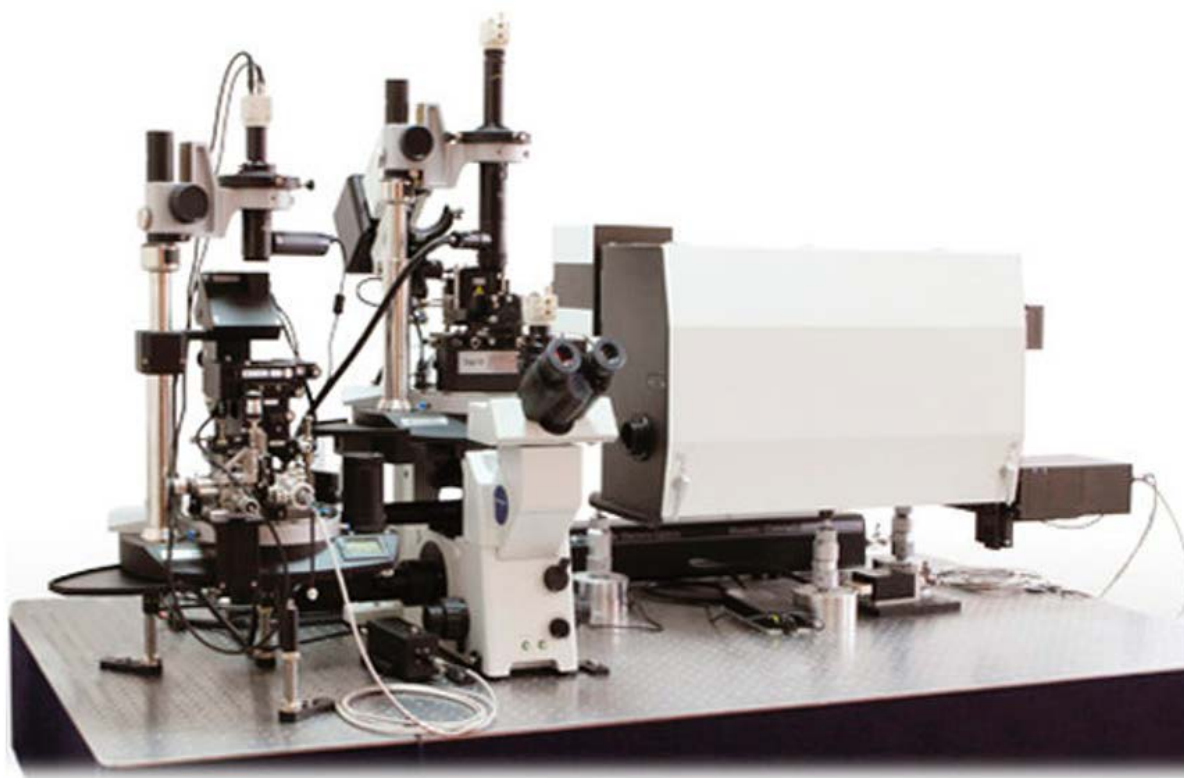


Рисунок 8 – Атомно-силовой микроскоп Integra Prima (ООО «НТ-МДТ», Россия)

2.2.4. Исследование миграции примесей через поверхность дентальных имплантатов

Метод определения миграции примесей через поверхность титанового имплантата проводили с применением рентгенофлуоресцентного метода [31]. Использовали рентгенофлуоресцентный спектроскоп S2 Picofox (Bruker Nano GmbH, Германия) (Рисунок 9). Имплантат помещали в изотонический раствор (0,9%) хлористого натрия при температуре окружающей среды и раствора – 37⁰ С. Изучали миграцию ионов титана, алюминия и железа. После определения их концентрации в растворе, полученные значения сравнивали со стандартными значениями в изотоническом растворе для образцов с известной площадью поверхности.



Рисунок 9 – Рентгенофлуоресцентный спектроскоп S2 Picofox (Bruker Nano GmbH, Германия)

2.2.5. Определение площади поверхности титановых имплантатов

Площадь поверхности до и после различных видов обработки вычисляли методом Брунауэра-Эммета-Теллера (БЭТ) на анализаторе удельной поверхности СОРБИ-М (ООО «МЕТА», Россия), при этом с целью уменьшения погрешности одновременно измеряли характеристики поверхности двух образцов после одинаковой обработки (Рисунок 10).



Рисунок 10 – Анализатор удельной поверхности СОРБИ-М (ООО «МЕТА», Россия)

Метод БЭТ позволяет измерить реальную площадь поверхности образца с учетом рельефа, пористости, микропор.

2.3. Обработка поверхности титановых дисков и дентальных имплантатов мощными ионными пучками

2.3.1. Сильноточный импульсный ионный ускоритель «ТЕМП-4М»

Обработку поверхности исследуемых титановых дисков и имплантатов МИП проводили на ускорителе частиц «Темп-4М» (НТЦ «Промтехнологии», Россия). Данный ускоритель построен по схеме, включающей в себя емкостной накопитель – генератор импульсных напряжений, наносекундную коаксиальную двойную формирующую линию с жидким диэлектриком и вакуумный диод. Ускоритель имеет возможность регулировки плотности ионного тока j_i . Формирование пучка осуществляется магнитно-изолированным плосковым диодом с геометрической фокусировкой ионного пучка. Ускоритель оснащен вакуумной системой на основе диффузионного насоса, обеспечивающей вакуум на уровне $\sim 10^{-5}$ Торр [35]. Схема и фотография ускорителя, использованного в исследовании, представлены на Рисунках 11 и 12.

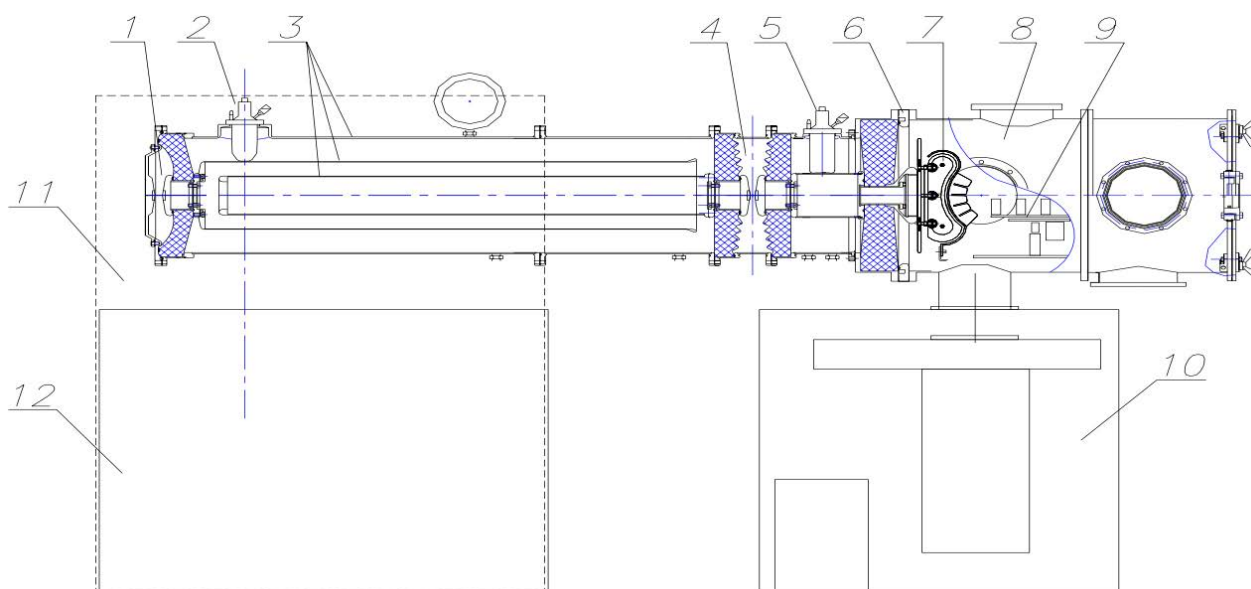


Рисунок 11 – Схема ускорителя «ТЕМП-4М» (НТЦ «Промтехнологии», Россия): 1, 4 – газоразрядники; 2, 5 – делители напряжения; 3 – двойная формирующая линия; 6 – пояс Роговского; 7 – магнитоизолированный диод; 8 – вакуумная камера; 9 – мишенный узел; 10 – вакуумная система; 11 – генератор импульсных напряжений; 12 – система газоподготовки и водоподготовки



Рисунок 12 – Фотография ускорителя типа «Темп-4М»

Фокусирующая геометрия диода обеспечивает плотность тока j_i на мишени на уровне $50\text{--}250\text{ А/см}^2$ в зависимости от расстояния до диода. Расстояние устанавливалось на основании показаний коллимированного цилиндра Фарадея. При энергии ускоренных ионов 200 кэВ и длительности импульса на полувысоте 70 нс это соответствует плотности энергии, вводимой ионным пучком в мишень $0,7\text{--}3,5\text{ Дж/см}^2$. Минимальное поперечное сечение пучка в фокусе (максимальная плотность ионного тока до 250 А/см^2) составляет 10 см^2 , что является достаточным для равномерного облучения титановых дисков и дентальных имплантатов ($1\div 6\text{ см}^2$).

В качестве материала электрода используется графит. Как показывают спектрограммы спектрометра Томсона, а также времяпролетная методика, генерируемый пучок состоит, в основном, из углерода ($\sim 70\%$) и протонов ($\sim 30\%$) [35].

2.3.2. Методика обработки титановых дисков и поверхности дентальных имплантатов мощными ионными пучками

Для проведения исследований были подготовлены титановые диски из сплава ВТ1-0 диаметром 6 мм и толщиной $0,3\text{ мм}$. Для обработки в различных режимах диски были распределены на 6 групп (Таблица 3).

Подготовленные для исследования имплантаты (экспериментальные имплантаты) подвергли комплексной обработке (Таблица 4).

Механическую обработку титановых дисков и экспериментальных имплантатов проводили в пескоструйной камере Nordberg NS63 (Nordberg, Германия) со всех внешних сторон частицами карбида кремния (SiC) размером 10 мкм в течение двух минут при давлении воздуха 5 атм (Рисунок 13).



Рисунок 13 – Пескоструйная камера Nordberg NS63 (Nordberg, Германия)

Облучение титановых дисков и экспериментальных имплантатов проводили на ускорителе «ТЕМП-4М» (НТЦ «Промтехнологии», Россия) с использованием диода с самоизоляцией; предварительно очищенные в ультразвуковой ванне (вода, 60°C, 10 минут) и обезжиренные в этиловом спирте образцы устанавливали на игольчатых держателях; облучение проводили с плотностью энергии 1,5 и 2 Дж/см² по 3 импульса с трех сторон имплантата (Рисунок 14). Этот режим был выбран на основе результатов *in vitro* исследований титановых дисков, приведенных в разделе 2.4. [41].

Дополнительно были изготовлены имплантаты из каждой группы для исследования на сканирующем электронном микроскопе с энергодисперсионным микроанализом (ЭДМ) и для исследования миграции примесей. Дентальные имплантаты устанавливали экспериментальным животным и изучали остеоинтеграцию.



Рисунок 14 – Схема расположения титановых дисков из сплава BT1-0 на медной пластинке

2.4. *In vitro* исследование пролиферативной активности мышинных фибробластов линии BALB/c 3T3 на титановых дисках, обработанных мощными ионными пучками в различных режимах

Исследование токсичности имплантационных материалов в опытах *in vitro* с использованием культур клеток — надежный метод доклинической оценки их биосовместимости [3]. Исследования на культурах клеток позволяют расширить знания о возможном токсическом действии материалов и оценить биосовместимость материалов. Кроме того, тесты *in vitro* легко выполняются и могут проводиться многократно.

Фибробласты выбраны в качестве модельных клеток, во-первых, потому что они являются важными участниками процессов регенерации, во-вторых, токсичность именно в отношении фибробластов может нарушать процессы нормального послеоперационного восстановления, в-третьих, фибробласты активно функционируют в условиях *in vitro* и успешно и стабильно перевиваются в культуре. Все вышеперечисленное свидетельствует о целесообразности оценивать предварительные эффекты биосовместимости новых материалов на основе анализа пролиферативной активности и морфологической изменчивости фибробластов [29].

Суть метода оценки состоит в использовании тест-системы, представляемой перевиваемыми линиями фибробластов. Зная характеристики тест-системы и следя за их изменением в условиях культивирования, следует сделать вывод

как о биосовместимости исследуемых образцов титанового сплава, так и о возможном влиянии различных способов обработки поверхности образцов титановых дисков на поведение клеток в культуре [7].

Культура BALB/c 3T3 является адгезионной культурой, то есть *in vitro* клетки прикрепляются к нейтральной поверхности пластика и приобретают распластанную звездчатую форму. Таким образом, культуральная поверхность принципиально важна для поддержания их жизнеспособности и пролиферативной активности. Изменение же физико-химических характеристик культуральной поверхности может приводить к изменению ее адгезионных свойств и, как следствие, может приводить к потере способности поддержания жизнеспособности адгезионной культуры. Кроме того, уровень пролиферативной активности фибробластов в присутствии исследуемых образцов может меняться вследствие включения токсических соединений, обладающих ингибирующим действием.

2.4.1. Оценка биосовместимости *in vitro* титанового сплава медицинского назначения после различных вариантов его обработки

В настоящем исследовании проводили сравнительный анализ биосовместимости дисков из сплава BT1-0, предварительно подвергнутых различным вариантам механико-импульсной обработки, в отношении культуры клеток мышинных фибробластов линии BALB/c 3T3 *in vitro*. Была проведена оценка биосовместимости исследуемых титановых сплавов на модели цитотоксичности исследуемых титановых сплавов на модели *in vitro* и влияния различных способов обработки поверхности титановых дисков на жизнеспособность и пролиферативную активность клеток BALB/c 3T3 *in vitro* [7].

Были подготовлены диски из сплава BT1-0 (Рисунок 3) диаметром 6 мм и толщиной 0,3 мм, способ обработки дисков представлен в Таблице 3.

Клетки культивировали в стандартных условиях и высевали в лунки, выстланные исследуемыми дисками. Биосовместимость исследуемых образцов оценивали по возможности поддерживать жизнеспособность и пролиферативную

активность клеток в культуре путем прямой визуализации, используя метод флуоресцентной микроскопии и оценивая морфофункциональное состояние клеток, а также оценивая цитотоксическое влияние на клеточную популяцию в пролиферативном тесте с использованием реагента Cell Titer 96® AQueous One Solution Cell Proliferation Assay (MTS-метод) (Promega Corporation, США) через 48 часов.

Лабораторное оборудование:

- 1) микроскоп Leica DMR (с 100-кратным объективом) и камера Leica DFC350 F (Leica Microsystems GmbH, Германия);
- 2) ламинарный бокс ВН-ЕН 2004 (Faster, Италия);
- 3) CO₂-инкубатор Sanyo (Panasonic Healthcare, Япония);
- 4) термостат с регулировкой температуры (Binder GmbH, Германия);
- 5) центрифуга Eppendorf 5415R (Eppendorf AG, Германия).

Мелкое лабораторное оборудование:

- 1) автоматические пипетки различного объема (Eppendorf AG, Германия);
- 2) 100 мм чашки, 24-, 96-луночные, планшеты Corning® Costar® (Corning Incorporated, США);
- 3) камера Горяева;
- 4) бытовые холодильники;
- 5) компьютеры и принтеры.

Реактивы:

- 1) среда Dulbecco's Modified Eagle Medium, раствор трипсина, изотоничный фосфатно-солевой буфер (ФСБ) (140 мМ NaCl, 2,7 мМ KCl, 1,5 мМ KH₂PO₄, 8,1 мМ Na₂HPO₄, pH 7,2), пенициллин-стрептомицин, эмбриональная бычья сыворотка (Fetal Bovine Serum), глутамин (HyClone, Cytiva, США);
- 2) 3% и 4% растворы параформальдегида на ФСБ. Фиксатор готовили непосредственно перед использованием, путем растворения 0,3, 0,4 г параформальдегида («MP Biomedicals, Inc.», США) в 10 мл ФСБ при 60°C;

- 3) Тритон X-100 («MP Biomedicals, Inc.», США). 0,2% раствор Тритона X-100 готовили перед использованием на ФСБ из 10% стокового раствора;
- 4) акридиновый оранжевый (acridine orange hydrochloride hydrate) (Sigma-Aldrich, США).

Подготовка титановых дисков. Все образцы стерилизовали методом автоклавирования в условиях $t = 121^{\circ}\text{C}$ и 1 атм/101кПа избыточного давления в течение 30 минут.

Клеточная линия и условия культивирования. Эмбриональные мышечные фибробласты линии BALB/c 3T3 (линия 3T3). Клетки культивировали при температуре 37°C в условиях 100% относительной влажности в атмосфере с 5% содержанием CO_2 в пластиковых чашках Петри (Costar®, Corning Incorporated, США). Использовали питательную среду Eagle medium в модификации Dulbecco (HyClone, Cytiva, США) с добавлением 10% эмбриональной телячьей сыворотки (HyClone, Cytiva, США), 100 мг/мл стрептомицина и 100 меж. ед./мл пенициллина.

При пересеве клетки промывали раствором фосфатного буфера и десорбировали с пластика путем добавления 2–3 мл 0,05% трипсина (HyClone, Cytiva, США, 1:250) и 0,02% раствора этилендиамина тетраацетата. Инкубировали в течение 2–5 мин. при температуре 37°C . Для фотометрической оценки клетки высевали в 96-луночные планшеты Transwell (Corning® Costar®, Corning Incorporated, США) со средней плотностью 1×10^4 клеток на лунку (с концентрацией $1 \times 10^6/\text{мл}$) и помещали в инкубатор на 24 часа для достижения экспоненциального роста.

Световая микроскопия, подсчет количества клеток в камере Горяева. Простой и информативный способ определения числа клеток – использование гемоцитометра (камера Горяева). Применение гемоцитометра позволяет учитывать как живые, так и мертвые клетки по исключению красителя (трипановый синий, эритрозин В, нигрозин). Живые клетки не проницаемы для красителей, а мертвые клетки проницаемы и окрашиваются. Недостаток подсчета клеток в камере – невысокая воспроизводимость, коэффициент вариации может составлять $\pm 20\%$.

Приборы и материалы:

- 1) микроскоп Leica DMR (с 100-кратным объективом) и камера Leica DFC350 F (Leica Microsystems GmbH, Германия);
- 2) счетная камера Горяева;
- 3) покровные стекла;
- 4) 96% спирт;
- 5) трипановый синий;
- 6) салфетки.

Трипановый синий: готовят 0,1–0,4% раствор красителя в рекомбинантном белке-субстанции, содержащий 3ММ NaN_3 , при продолжительном перемешивании. Перед использованием раствор центрифугируют для удаления конгломератов красителя.

Камера Горяева: счетная камера представляет собой толстую стеклянную пластину (предметное стекло) с углублением в центре, равным 0,1 мм (Рисунок 15). На дне камеры нанесены 2 сетки Горяева (Рисунок 16), разграниченные поперечной канавкой. Сбоку от сеток расположены стеклянные прямоугольные пластины, к которым притирается шлифованное покровное стекло.

Технические данные камеры Горяева:

- зазор 0,1 мм;
- сторона малого квадрата $0,05 \pm 0,001$ мм;
- сторона большого квадрата $0,2 \pm 0,0015$ мм;
- сторона сетки $3 \pm 0,005$ мм;
- площадь сетки 9 мм²;
- объем камеры 0,9 мм³.

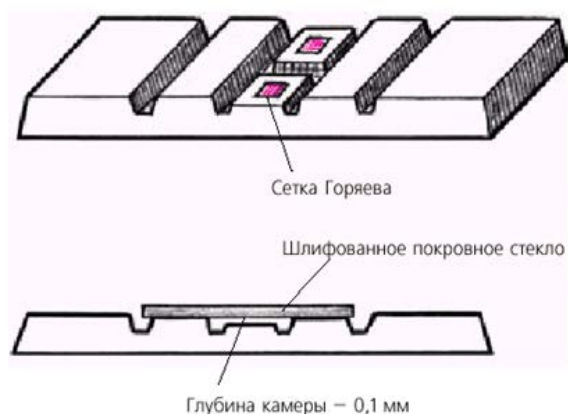


Рисунок 15 – Камера Горяева

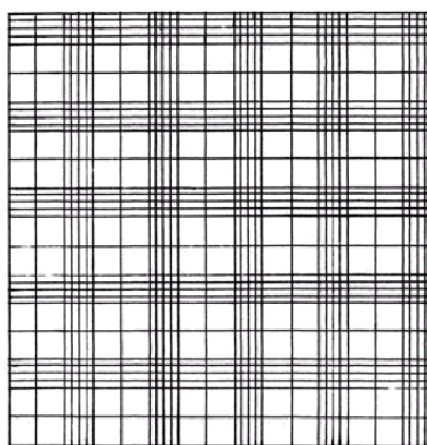


Рисунок 16 – Сетка Горяева для подсчета клеток

MTS-тест. Итоговое количество живых клеток линии 3Т3 определяли по их функциональной активности в пролиферативном тесте с использованием реагента Cell Titer 96® AQueous One Solution Cell Proliferation Assay (Promega Corporation, США). Известно, что живые клетки восстанавливают входящее в состав реагента химическое соединение MTS [3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-5-(3-карбоксиметоксифенил)-2-(4-сульфофенил)-2Н-тетразолий, внутренняя соль] с образованием окрашенного продукта восстановления – формазана, который растворяется в среде для культивирования клеток и окрашивает ее. Оптическую плотность раствора (среды), содержащей растворенный формазан, измеряли при длине волны 490 нм. Количество восстановленного формазана прямо пропорционально количеству живых клеток в культуре.

Вычисляли относительную жизнеспособность клеток:

- клетки обрабатывали трипсином, собирали с пластика;
- готовили суспензию с концентрацией 70 000 клеток/мл, разносили в лунки 96-луночного планшета в 100 мкл, в который предварительно помещены исследуемые образцы титановых дисков;
- инкубация 48 часов в условиях CO₂-инкубатора;
- детекцию результатов проводили с использованием набора Cell Titer 96® AQueous One Solution Cell Proliferation Assay (Promega Corporation, США) в соответствии с рекомендациями производителя;
- фиксировали значения оптической плотности растворов в лунках на планшетный фотометр Multiskan EX («Thermo Labsystems (Shanghai) Co., Ltd.», Китай);
- проводили анализ полученных данных, согласно формуле:

Жизнеспособность = ОП (культура+образец) / ОП (интактная культура) x 100%,
где ОП (культура+образец) – значение оптической плотности, полученное в лунках клеток, культивируемых на поверхности титановых дисков; ОП (интактная культура) – значение оптической плотности, полученное в контрольных лунках, содержащих интактные клетки.

Окрашивание фибробластов BALB/c 3Т3 РНК-связывающим красителем акридиновым оранжевым. Фибробласты фиксировали 3% параформальдегидом, растворенным в ФСБ (140 мМ NaCl, 2,7 мМ KCl, 1,5 мМ KН₂РO₄, 8,1 мМ Na₂НРO₄, рН 7,2) 15–20 мин. при комнатной температуре. После фиксации клетки отмывали в трех сменах ФСБ и обрабатывали 0,2% раствором Тритона X-100 в ФСБ 10 мин. при 4° С, отмывали ФСБ и окрашивали акридиновым оранжевым в конечной концентрации 8 мкг/мл, приготовленным на ФСБ, в течение 20 мин. После окрашивания клетки промывали в ФСБ.

Оценка биосовместимости исследуемых титановых сплавов на модели *in vitro*. Оценку биосовместимости исследуемых образцов титановых дисков осуществляли по следующим критериям:

- оценка адгезионных свойств поверхности титановых дисков и их способности поддерживать пролиферативный потенциал клеток BALB/c 3T3 (визуальный контроль морфологического состояния клеток);
- анализ динамики роста культуры клеток BALB/c 3T3 на поверхности титановых дисков *in vitro* через 1, 3 суток культивирования (подсчет в гемоцитометре).

Фибробласты линии BALB/c 3T3 засевали в количестве 5×10^3 кл/см² на образцы дисков, размещенных в 24-луночных планшетах. Культивирование фибробластов проводили по стандартной методике.

2.5. *In vivo* исследования остеоинтеграции дентальных имплантатов с комплексно модифицированной поверхностью

Исследование проводили на 3 миниатюрных свиньях светлогорской породы мужского пола на базе вивария ФГБУ «ЦСП» ФМБА России. В начале нашей работы мы удаляли жевательные сегменты зубов верхней и нижней челюсти светлогорским мини-свиньям под наркозом 1 мл раствора Золетила 100, длительностью действия 60 минут и дополнительно вводили антигистаминный препарат Рометар 2 мл, потому что Золетил недостаточно расслабляет мини-свинью. Следует отметить, что количество вводимых веществ зависит и от веса мини-свиньи, также у животных со временем вырабатывалась привыкаемость к Золетилу, так как это был наркотический препарат, и если миниатюрные свиньи светлогорской породы просыпаются, вводится повторно до окончания удаления зубов. Когда мини-свиньи находились в наркотическом сне, дополнительно в область удаляемых зубов вводили (инфильтрационно) раствор артикаина 4%. Так как анатомия зубов свиньи имеет иную структуру (Рисунок 17), возникали трудности в процессе удаления зубов. В основном использовали клювовидные щипцы для моляров с шипами и прямые элеваторы. После лунки тампонируют стерильными бинтовыми шариками. Также отмечали быстрое свертывание крови у мини-свиней, пока они находились в наркотическом сне.

После удаления зубов проводили антибиотикотерапию с цефазолином дозой 1 мл, разбавленным в 5 мл раствора новокаина; вводили однократно в день, 3 дня. После удаления зубов мини-свиньи теряли в весе 1–4 кг, но после заживления ран быстро восстанавливались.



Рисунок 17 – Удаленные зубы миниатюрных свиней светлогорской породы

Через 6 месяцев в области удаленных зубов устанавливали имплантаты:

- I группа (контрольная) – дентальные имплантаты из сплава ВТ1-0 после фрезерования (гладкая поверхность – контроль) – 12 имплантатов (образец 0);
- II группа – экспериментальные дентальные имплантаты из сплава ВТ1-0 с комплексной модификацией поверхности (пескоструйная обработка и МИП) – 12 имплантатов (образец М-1);
- III группа (сравнение) – дентальные имплантаты ВТ1-0 (кислотное травление) – 12 имплантатов (образец К).

Под наркозом и инфильтрационной местной анестезией раствором артикаина 4% в области удаленных зубов проводили разрез по вершине альвеолярного гребня (Рисунок 18) с последующей отслойкой слизисто-надкостничного лоскута распатором атравматично (Рисунок 19), тампонировали стерильными бинтовыми шариками.



Рисунок 18 – Заживление альвеолярного гребня через 4 месяца



Рисунок 19 – Отслойка слизисто-надкостничного лоскута и альвеолярный гребень

Удерживая ретрактором слизисто-надкостничный лоскут с вестибулярной стороны и хирургическим пинцетом с другой стороны, визуально определяли места установки имплантата. Физиодиспенсером по вершине альвеолярного гребня направляющим сверлом на глубину 15 мм с подачей стерильного физиологического раствора на угловой наконечник со скоростью вращения 1200 об/мин (Рисунок 20) формировали костное ложе по заданной оси, с последовательным использованием цилиндрических фрез увеличивающегося диаметра до 3,5 мм, параллельно физиологический раствор эвакуировали хирургическим стерильным пылесосом. Установку имплантата проводили с помощью ключа-имплантовода (Рисунки 21 и 22).

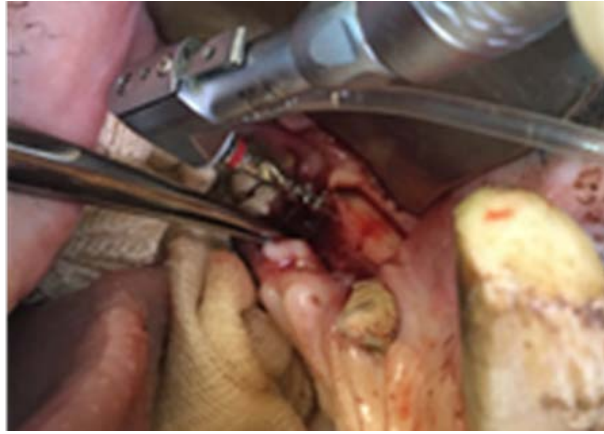


Рисунок 20 – Формируется имплантационного ложа



Рисунок 21 – Установка титанового имплантата из сплава BT1-0 с двойным кислотным травлением



Рисунок 22 – Установка экспериментального имплантата, обработанного МИП

Имплантат фиксировали на шестигранный конец ключа и начинали ввинчивать в подготовленное ложе динамометрическим ключом с моментом силы

30–40 Н/м, погружая на 1–2 мм ниже уровня кости, по три имплантата на одну из жевательных сторон верхней челюсти и нижней челюсти экспериментального животного – имплантаты с гладкой поверхностью, с кислотным травлением и с обработкой МИП (Рисунок 23). В последующем рану ушивали узловыми швами, расстояние между швами 0,5 см. В качестве шовного материала использовали 3-0 Vicryl (Ethicon, США) (Рисунок 24).



Рисунок 23 – Установленные имплантаты



Рисунок 24 – Закрытие (сближение краев) слизисто-надкостничного лоскута шовным материалом

Через 6 месяцев, по завершении процесса остеоинтеграции имплантатов в челюсти миниатюрных свиней светлогорской породы, повторно вводили 1 мл раствора Золетила и 2 мл раствора Рометара и в дальнейшем приступали к забору костного фрагмента с челюсти на месте установленных имплантатов. Также повторно инфильтрационно обезболивали раствором артикаина 4% фрагмент

челюсти, где были установлены имплантаты с гладкой поверхностью, с кислотным травлением и с обработкой МИП: выполняли разрез лезвием по вершине альвеолярного гребня (Рисунок 25); отслаивали слизисто-надкостничный лоскут распатором (Рисунок 26); костной фрезой для прямого наконечника, физиодиспенсером на скорости 1200 об/мин с подачей стерильного физиологического раствора высверливали исследуемый костный фрагмент трапецевидной формы на всю глубину челюсти; в общем количестве было взято 12 костных фрагментов (Рисунки 27 и 28). Сразу же костные фрагменты были помещены в 10% нейтральный формалин на 24 часа. После проводили эксперименты в условиях *in vivo*.



Рисунок 25 – Разрез скальпелем слизисто-надкостничного лоскута по вершине альвеолярного гребня после 6 месяцев остеоинтеграции имплантатов

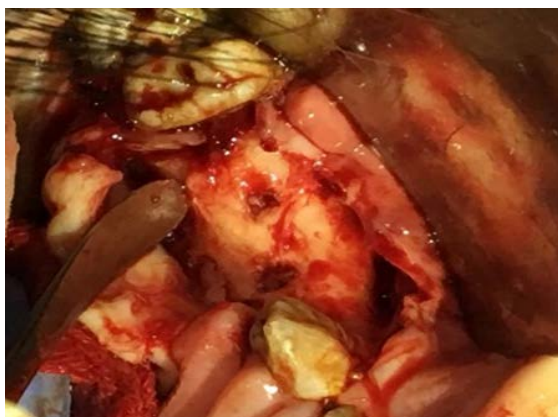


Рисунок 26 – Отслойка слизисто-надкостничного лоскута распатором, подготовка к забору костного фрагмента



Рисунок 27 – Костными фрезами вырезан исследуемый костный фрагмент



Рисунок 28 – Фотография после забора костного фрагмента

2.6. Гистологическое исследование

Фрагменты челюсти свиньи с имплантатами помещали в 10% нейтральный формалин и фиксировали 24 часа, после чего их переносили в абсолютный изопропанол, который сменяли трехкратно. Затем осуществляли пропитку раствором Technovit 4200 с последовательной сменой его трехкратно. Полимеризацию производили согласно инструкции производителя в аппарате Technomat в условия повышенного давления (2 атм) в течение 10 минут. Готовые блоки обрезали, удаляя излишний пластик и формировали заготовки для последующей секции. Секцию блоков осуществляли на аппарате Isomet 4000 (Buechler, США). В результате получали срезы толщиной 100 мкм, которые

приклеивали акрилатным клеем к стеклу и шлифовали на полировальных кругах с последовательной сменой зернистости с 200 до 1200. Готовые шлифы (гистопрепараты) окрашивали по методике Небесный трихром [19]. После высыхания препаратов их заключали в бальзам для наилучшей визуализации клеточных и тканевых структур.

Для оценки остеоинтеграции использовали рекомендованную методику гистоморфометрии [18]. Определяли относительную площадь контакта костного вещества и имплантата (BIC – bone implant contact), фиброзной ткани и имплантата (FIC – fibrous implant contact), костного мозга и имплантата (MaIC – marrow implant contact). Относительную площадь выражали в процентах от суммы всех площадей. Остеоинтеграцию оценивали как хорошую при значениях $BIC > 75\%$, как удовлетворительную при $BIC > 51\%$ и как неудовлетворительную при $BIC < 51\%$.

2.7. Методы статистической обработки данных

Статистические методы обработки данных были применены для сравнительной оценки поверхности после различных методов обработки поверхности титановых дисков и дентальных имплантатов из сплава BT1-0.

Проведена сравнительная оценка режимов обработки МИП на сильноточном импульсном ускорителе «ТЕМП-4М» (НТЦ «Промтехнологии», Россия) и выбран режим, в котором после обработки обеспечивается оптимальная величина шероховатости поверхности в диапазоне R_z от 2 до 4 мкм, являющейся оптимальной для остеоинтеграции, согласно литературным данным [64, 129].

В дальнейшем в зависимости от выбранного метода обработки, оценены и получены результаты биосовместимости и пролиферативной активности мышинных фибробластов линии BALB/c 3T3 в 6 группах на титановых дисках в условиях *in vitro* [41].

Сравнительно оценена остеоинтеграция дентальных имплантатов в условиях *in vivo* [15] в костной ткани на животной модели миниатюрных свиней светлогорской породы, где получены результаты гистологического исследования

поверхности имплантатов с кислотным травлением, с комплексной обработкой МИП (пескоструйная обработка + МИП) и с контрольной группой (гладкая). Получены морфометрические данные по новой морфометрической номенклатуре для оценки остеоинтеграции внутрикостных имплантатов [18].

Следует отметить, что до проведения доклинических методов исследований *in vitro* [41], были исследованы и оценены поверхности титановых дисков, а также получены результаты измерения шероховатости, микрошероховатости, площади поверхности титановых дисков после различных методов обработки [11].

Сравнительно оценены характеристики миграции примесей металлов в 0,9% раствор NaCl из сплава ВТ1–0 с кислотным травлением, с механической обработкой + МИП и с контрольной группой (гладкая) [41].

Также сравнительно определены локальный химический состав дентальных имплантатов в исследуемых группах методом ЭДМ, согласно ГОСТ Р ИСО 22309-2015 [15].

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Результаты сканирующей электронной микроскопии зубных имплантатов из сплава BT1-0 в экспериментальных группах

Проведены сравнительные исследования поверхности 36 титановых имплантатов из сплава BT1-0: с гладкой поверхностью (образец 0), с поверхностью после двойного кислотного травления (образец К) и с поверхностью, комплексно модифицированной пескоструйной обработкой и МИП (образец М-1).

3.1.1. Результаты сканирующей электронной микроскопии и энергодисперсионного микроанализа поверхности титановых имплантатов из сплава BT1-0 после пескоструйной обработки и кислотного травления (образец К)

На изображениях поверхности титановых имплантатов из сплава BT1-0, полученных методом СЭМ, видно, что в результате пескоструйной обработки на поверхности образуются характерные углубления неправильной формы, окруженные заостренными барьерами. Поперечные размеры углублений не превышают 5 мкм и в среднем составляют от 2 до 4 мкм (Рисунок 29).

Применение пескоструйной обработки, как показано многими исследователями, дает возможность создавать развитый рельеф поверхности, характеризующийся чередованием выступов и впадин, образующихся в результате соударения частиц песка той или иной фракции, применяемой при обработке, с поверхностью имплантата. Однако такой вид обработки приводит к инкорпорации частиц кремния в поверхность имплантата, а острые кромки выступов могут являться дополнительным травмирующим фактором при установке имплантата.

Методом ЭДМ поверхностного слоя имплантата из сплава BT1-0 после его обработки абразивом карбидом кремния (SiC) и кислотного травления,

установлено, что основным элементом является титан (Ti) (Рисунок 30), что соответствует химическому составу данного сплава согласно ГОСТ1.90013-81. При этом на отдельных участках обнаружено присутствие кремния (Si), величина отдельных включений достигает 150–200 мкм.

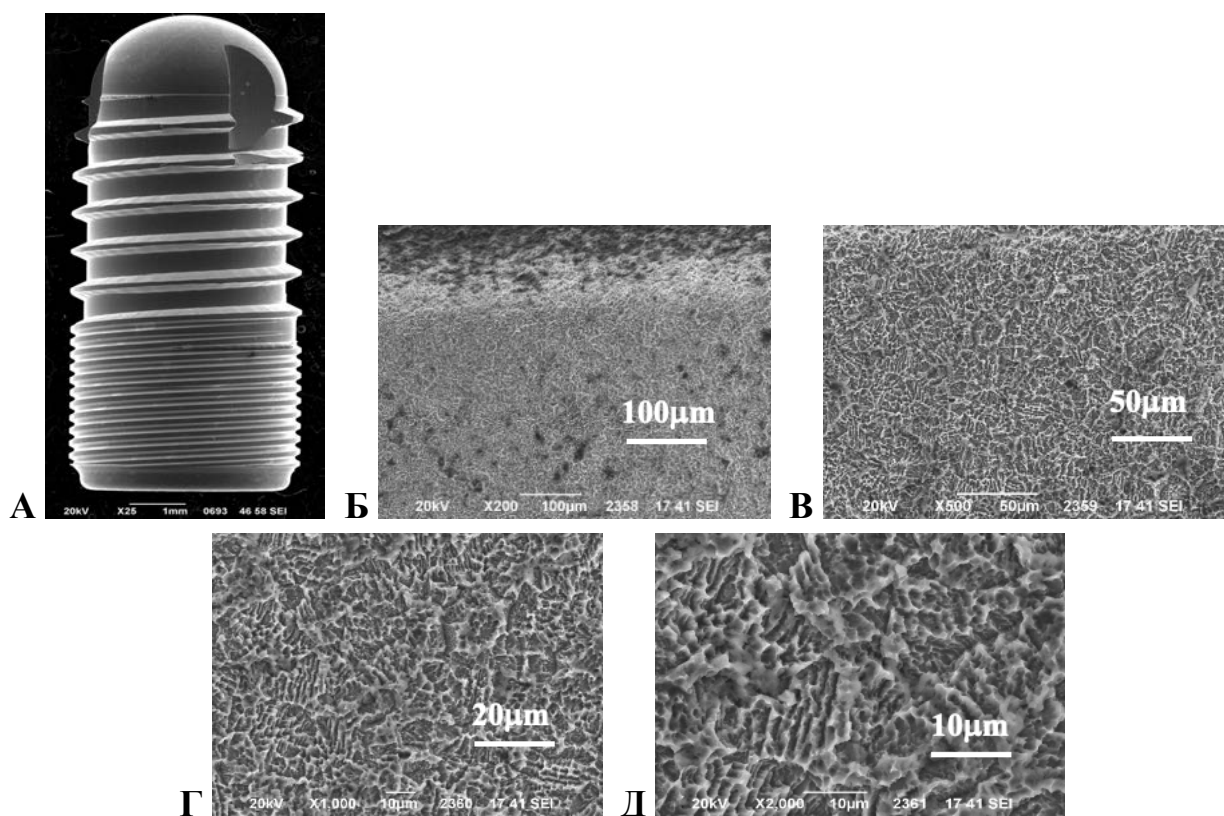


Рисунок 29 – Изображение поверхности имплантатов из сплава VT1-0 после пескоструйной обработки и кислотного травления, полученное методом СЭМ. Масштаб указан на изображениях

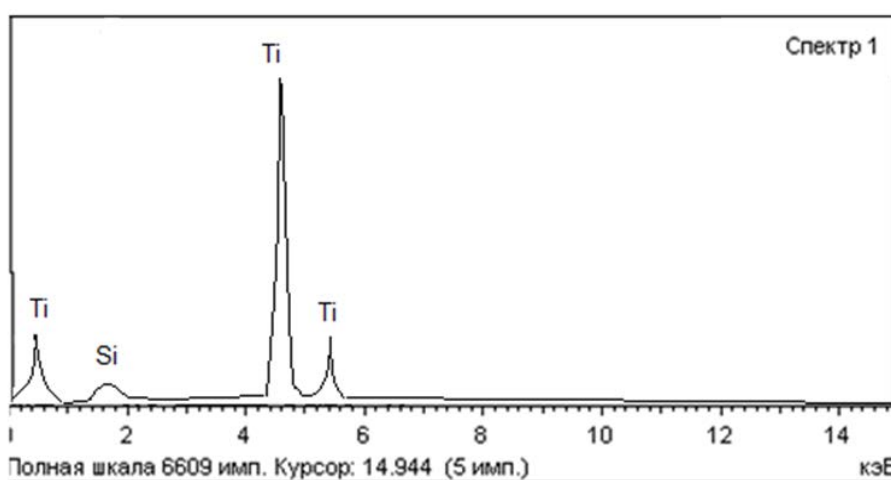


Рисунок 30 – Результаты ЭДМ поверхности имплантатов из сплава VT1-0, обработанной абразивом карбидом кремния (SiC), после кислотного травления

Таким образом, показано, что кислотное травление не приводит к полной очистке поверхности от кремниевых частиц. Поскольку наличие кремния, являющегося токсичным элементом, недопустимо на поверхности любых эндопротезов, становится совершенно очевидной невозможность использования стоматологических имплантатов непосредственно после пескоструйной обработки.

3.1.2. Результаты сканирующей электронной микроскопии и энергодисперсионного микроанализа поверхности титановых имплантатов из сплава ВТ1-0 после пескоструйной обработки и облучения мощными ионными пучками (образец М-1)

Для нивелирования отрицательных факторов пескоструйной обработки все исследуемые объекты подвергались облучению МИП.

Поверхность имплантатов из сплава ВТ1-0 после пескоструйной обработки и обработки МИП представлена на Рисунке 31.

Видно, что поверхность сохраняет развитый микрорельеф за счет формирования губчатой структуры с микропорами размером в единицы микрометров, образовавшихся в результате оплавления МИП острых кромок, оставшихся после пескоструйной обработки. При этом на поверхности сохраняется микрорельеф с характерным размером выступов до 5 мкм и обеспечивается оптимальная величина шероховатости, являющейся благоприятной для остеоинтеграции, согласно литературным данным [11, 75].

В результате определения химического состава поверхностного слоя имплантатов из сплава ВТ1-0 методом ЭДМ установлено, что после обработки МИП основным элементом, присутствующим в сплаве, является титан (Ti) (Рисунок 32), частицы кремния (Si) отсутствуют.

Таким образом, можно сделать вывод, что при обработке поверхности титанового имплантата МИП происходит его очистка от остатков кремнийсодержащего абразива по крайней мере до уровня чувствительности метода ЭДМ, составляющего, как правило, не более десятых долей процента.

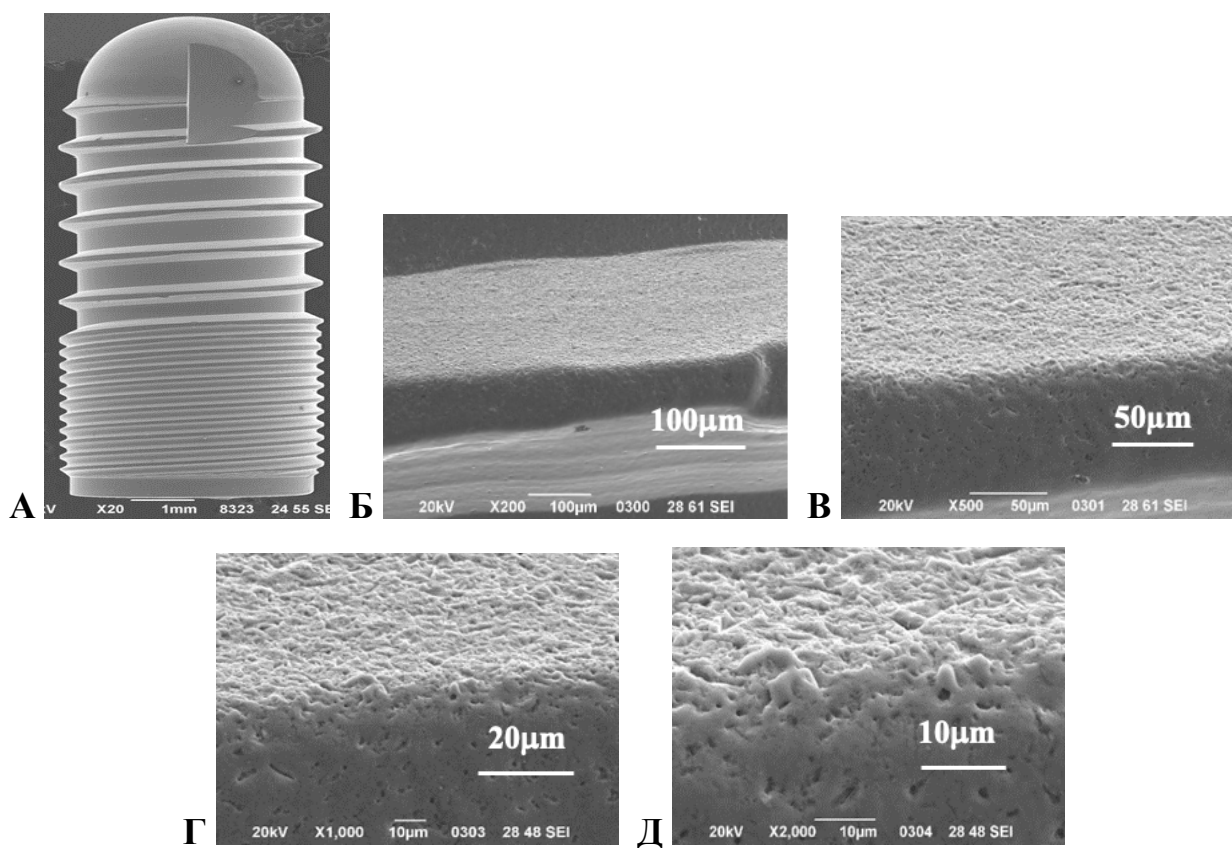


Рисунок 31 – Изображение поверхности имплантатов из сплава BT1-0 после пескоструйной обработки с МИП, полученное методом СЭМ. Масштаб указан на изображениях

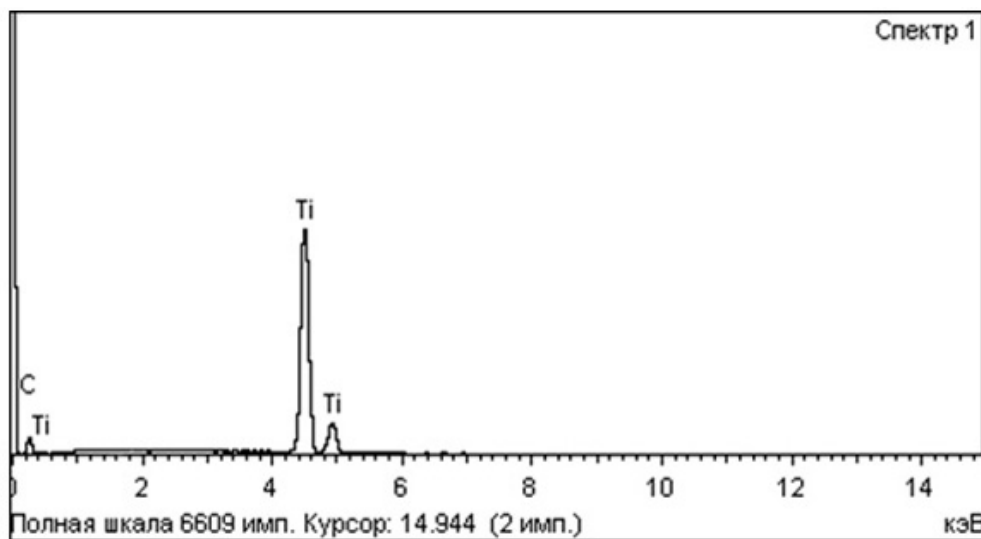


Рисунок 32 – Результат ЭДМ поверхности имплантатов из сплава BT1-0 с пескоструйной обработкой и модификацией МИП

3.1.3. Результаты сканирующей электронной микроскопии и энергодисперсионного микроанализа фрезерованной (гладкой) поверхности титановых имплантатов из сплава BT1-0 (образец 0)

Микроскопические снимки поверхности имплантатов после фрезерования представлены на Рисунке 33. В результате ЭДМ гладкой поверхности титановых имплантатов из сплава BT1-0 основным элементом является титан (Ti), что представлено на Рисунке 34.

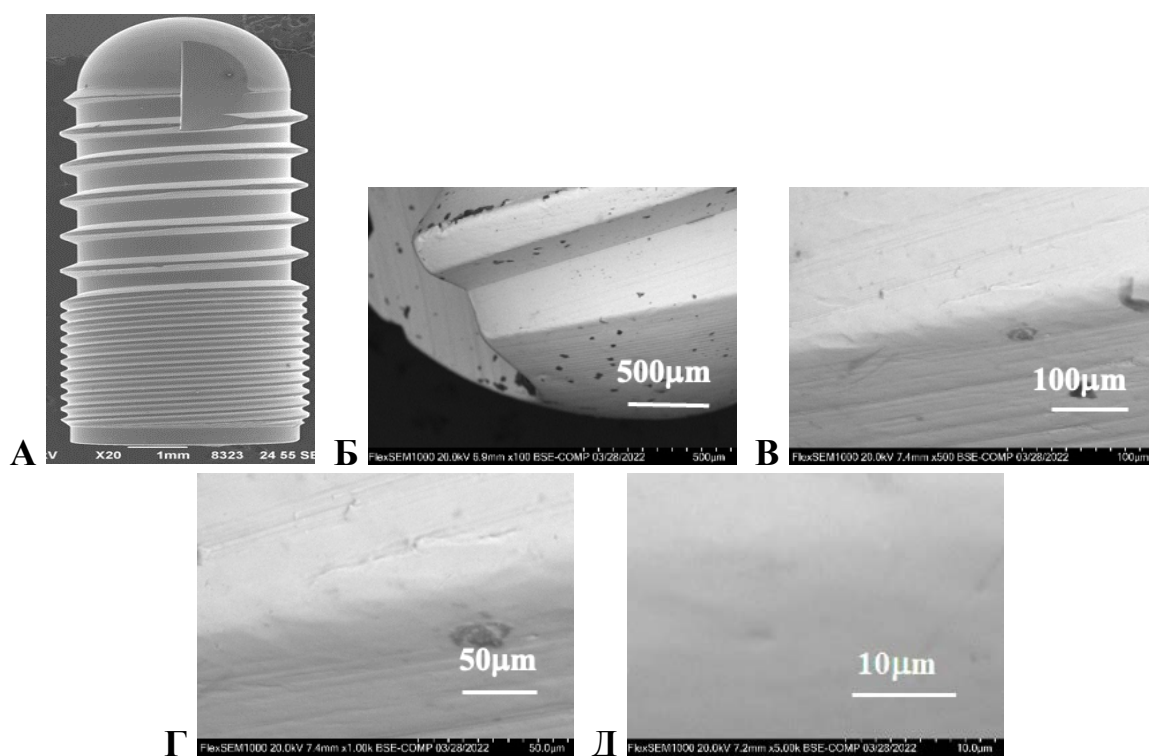


Рисунок 33 – Изображение поверхности имплантатов из сплава BT1-0 с гладкой поверхностью, полученное методом СЭМ. Масштаб указан на изображениях

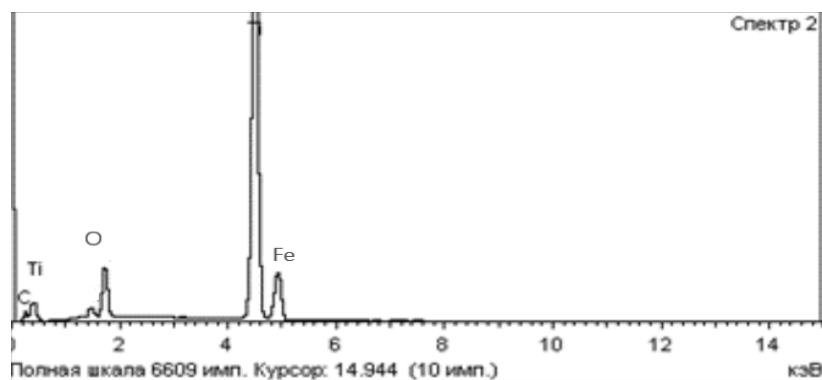


Рисунок 34 – Результат ЭДМ гладкой поверхности титановых имплантатов из сплава BT1-0

3.2. Результаты исследования миграции примесей

В процессе остеоинтеграции дентальных имплантатов немаловажную роль играет такой фактор, как миграция примесей из металла имплантата непосредственно в окружающие ткани. В качестве примесей и легирующих элементов в материале имплантата, как правило, присутствуют алюминий (Al) и железо (Fe), а, как известно, указанные металлы относятся к группе биоактивных элементов и их присутствие в околоимплантационной зоне может негативно сказаться на процессе остеоинтеграции в целом. Аналогично указанным металлам на процессе интеграции отражается присутствие в прилегающих костных тканях кремния (Si), миграция которого обусловлена наличием этого элемента на поверхности импланта после пескоструйной обработки.

Ниже представлены сравнительные данные миграции примесей и изменения pH имплантатов с гладкой поверхностью, с кислотным травлением и экспериментального имплантата, обработанного МИП (Таблица 6). Исследования по определению миграции примесей демонстрируют снижение скорости миграции и изменения кислотности среды (pH) после обработки поверхности имплантата посредством МИП.

Таблица 6 – Сравнительные данные испытаний экспериментальных имплантатов, обработанных МИП и кислотным травлением

Образец	М-1	К	М	0
Изменение значения pH вытяжки (ед.)	0,14	0,08	0,06	1
Миграция металлов в 0,9% р-р NaCl (мг/л):				
Ti (TiO ₂)	0,03	0,07	0,08	0,1
Al	0,01	0,2	0,30	0,5
Fe	0,01	0,06	0,05	0,3
Гемолиз, %	0		0,39	2,0

3.3. Результаты исследования поверхности титановых дисков и дентальных имплантатов

3.3.1. Результаты обработки титановых дисков

Изображения поверхности исходных образцов и обработанных при различной комбинации методов представлены на Рисунке 35. Видно, что обработка МИП приводит к «сглаживанию» как «инструментальной» шероховатости, так и острых граней поверхности, возникающих после пескоструйной обработки поверхности титанового диска. Кроме того, из Рисунка 35 Г видно, что комбинированная обработка (пескоструйная + МИП) приводит к образованию на поверхности титана шероховатостей с характерным размером 2–4 мкм, аналогичным описанным в литературе величинам шероховатостей, которые авторами считаются оптимальными для лучшей остеоинтеграции [11, 75].

Средние по результатам трех измерений значения шероховатости приведены в Таблице 7.

Результаты измерения микрошероховатости методом АСМ представлены в Таблице 8.

Из приведенных данных видно, что пескоструйная обработка приводит к увеличению шероховатости (увеличению параметра R_a в 1,5, а S_a в 2 раза), но последующая обработка МИП при плотности энергии 2 Дж/см² приводит к сглаживанию поверхности, вплоть до исходной величины (Рисунки 35 Д, Е).

На Рисунке 36 приведено АСМ-изображение поверхности образца после предварительной пескоструйной обработки и облучения МИП с плотностью энергии 1,5 Дж/см². Видно, что комбинированная обработка в указанном режиме приводит к формированию поверхности с кольцевыми неровностями с характерным размером 2–5 мкм и глубиной до 1,5 мкм, что соответствует оптимальному рельефу с точки зрения биосовместимости, согласно литературным данным [28, 81].

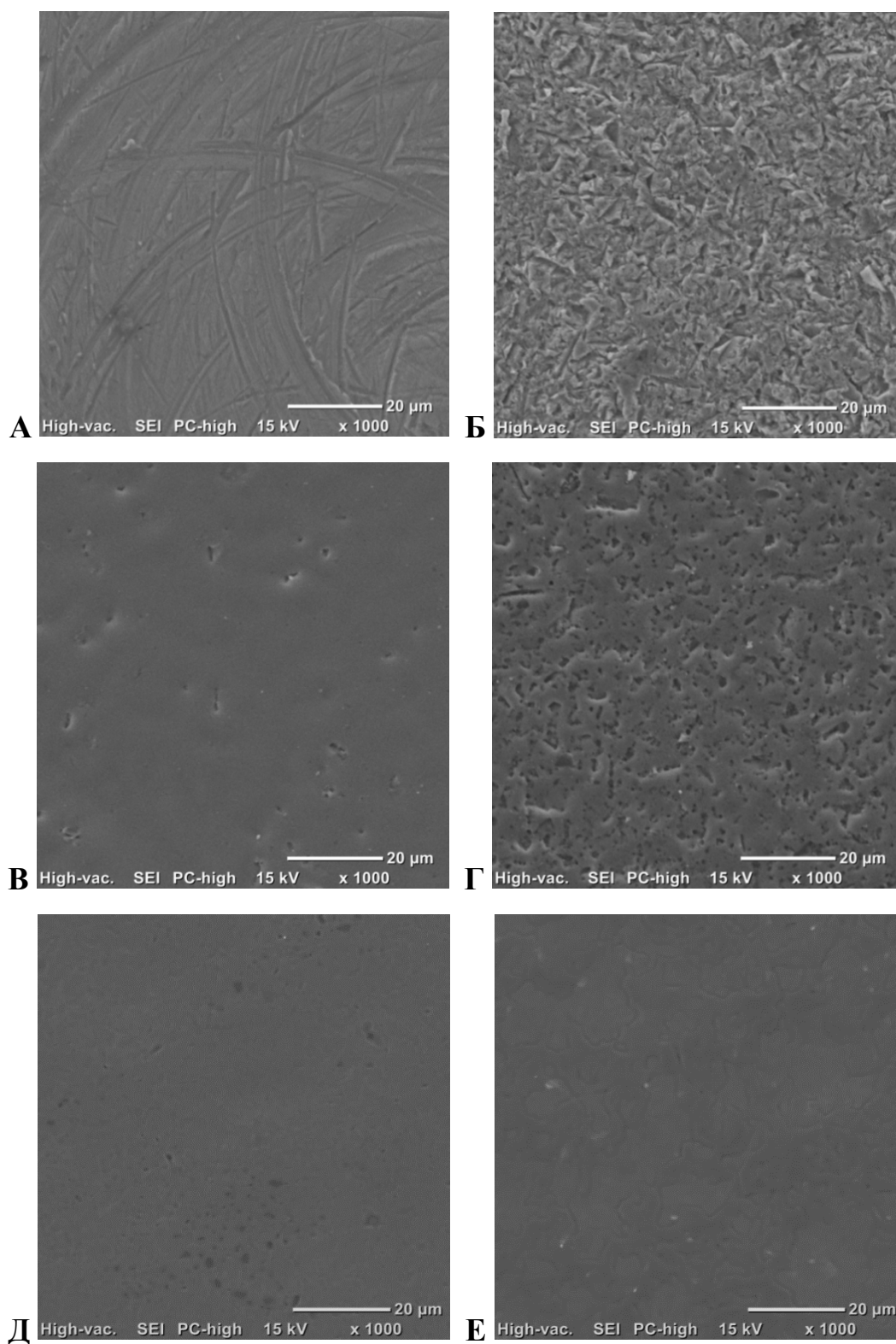


Рисунок 35 – РЭМ-изображения поверхности титановых дисков до и после различных видов обработки: А – исходная поверхность (образец 0); Б – пескоструйная обработка (образец М) (0-1); В – исходная поверхность, обработанная МИП с плотностью энергии 1,5 Дж/см² (образец 0-1); Г – пескоструйная обработка и обработка МИП с плотностью энергии 1,5 Дж/см² (образец М-1); Д – исходная поверхность, обработанная МИП с плотностью энергии 2 Дж/см² (образец 0-2); Е – пескоструйная обработка и обработка МИП с плотностью энергии 2 Дж/см² (образец М-2)

Таблица 7 – Результаты измерения шероховатости при различных способах обработки сплава ВТ1-0

Образец	Режим обработки	R_a ср., мкм	$S(R_a)$	R_z ср., мкм	$S(R_z)$
0	Нет	0,206	0,021	1,767	0,183
0-1	МИП 1,5 Дж/см ²	0,071	0,012	0,590	0,110
0-2	МИП 2 Дж/см ²	0,060	0,003	0,390	0,036
М	пескоструйная	0,377	0,022	3,350	0,406
М-1	пескоструйная и МИП 1,5 Дж/см ²	0,472	0,028	5,013	0,811
М-2	пескоструйная и МИП 2 Дж/см ²	0,155	0,005	1,980	0,269

Примечание: R_a ср. – усредненное по результатам трех измерений значение среднеарифметического отклонения профиля; R_z ср. – усредненная по результатам трех измерений высота неровностей профиля (по десяти точкам); $S(R_x)$ – среднеквадратичные отклонения соответствующих величин в серии измерений

Таблица 8 – Результаты измерения микрошероховатости образцов из титанового сплава ВТ1-0

Образец	Режим обработки	S_a , мкм
0	Нет	0,14
0-1	МИП 1,5 Дж/см ²	0,12
0-2	МИП 2 Дж/см ²	0,06
М	пескоструйная	0,28
М-1	пескоструйная и МИП 1,5 Дж/см ²	0,28
М-2	пескоструйная и МИП 2 Дж/см ²	0,13

Примечание: S_a – средняя арифметическая высота профиля (аналог R_a для трехмерного изображения поверхности)

Измерения удельной площади поверхности проводили на дисках диаметром 6 мм. Результаты измерения удельной поверхности образцов с различными режимами обработки также показывают, что после обработки МИП происходит существенное сглаживание неровностей рельефа, а в случае предварительной пескоструйной обработки обработка МИП приводит к существенному увеличению удельной поверхности как по сравнению с исходными образцами, так и по сравнению с образцами, подвергнутыми предварительной пескоструйной обработке. В Таблице 9 представлены значения величин отношения площади развитой поверхности после пескоструйной обработки и МИП к измеренной методом БЭТ площади поверхности исходного диска. Представленные данные позволяют количественно оценить изменение геометрических характеристик рельефа поверхности титанового сплава в зависимости от вида обработки.

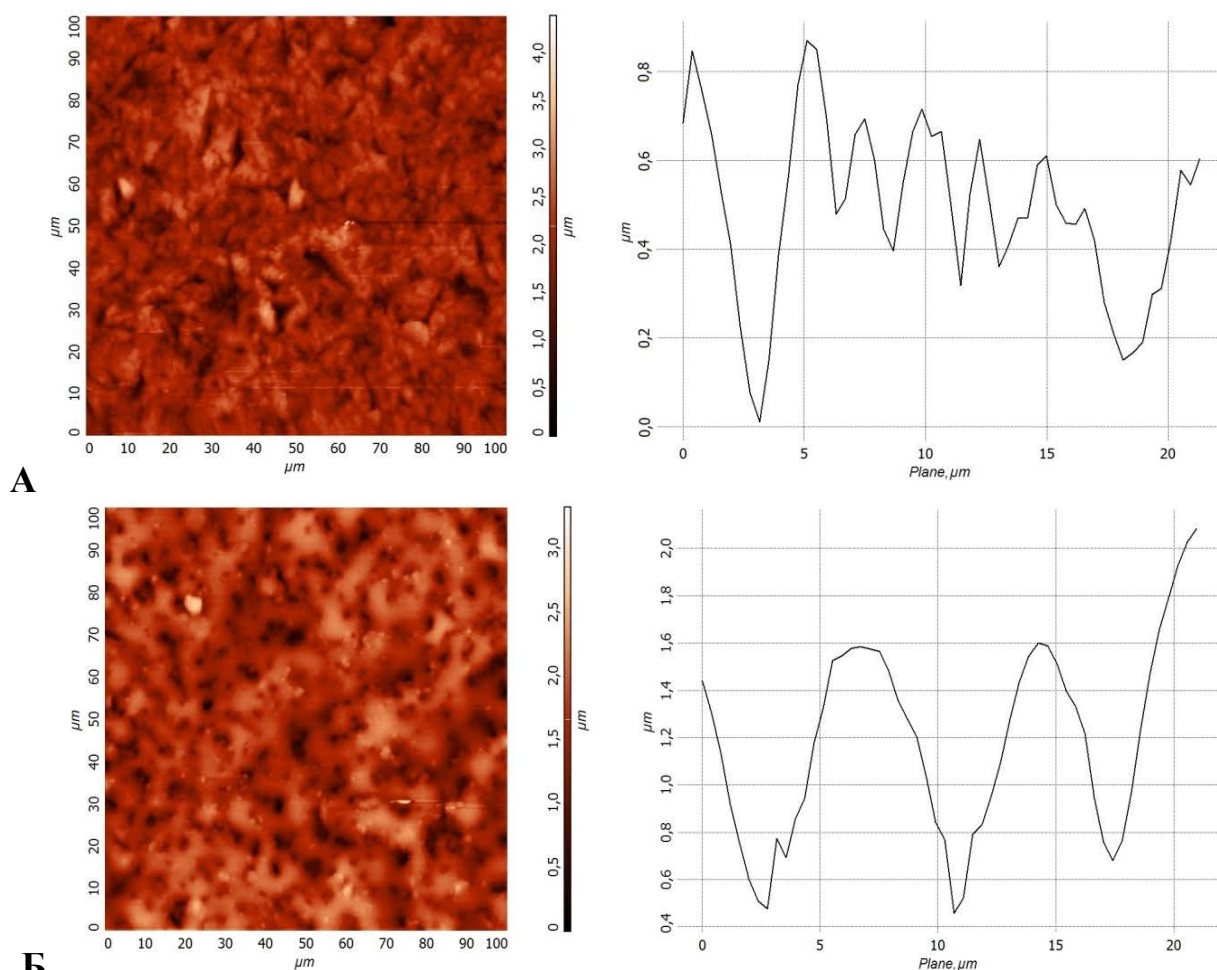


Рисунок 36 – АСМ-изображение поверхности и линия профиля поверхности образца после пескоструйной обработки – образец М (А) – и после комбинированной пескоструйной обработки и облучения МИП в режиме с плотностью энергии 1,5 Дж/см² – образец М-1 (Б)

Таблица 9 – Отношение площади поверхности после пескоструйной обработки и МИП к исходной площади поверхности диска

Образец	Масса, г	SSA, м ² /г	SSA _{mod} , м ² /г	SBET, м ² /г	SBET _{mod}	SBET _{mod} /SBET «0»
0	0,093	0,270	0,1188	0,025191	0,011084	1
0-1	0,093	0,120	0,0012	0,011208	0,000112	0,01
М	0,092	0,820	0,7012	0,075768	0,064791	5,85
М-1	0,093	0,960	0,8412	0,089568	0,078484	7,08

Примечание: SSA = SBET/m – относительная удельная поверхность, м²/г; SSA – удельная поверхность всех сторон образца, м²/г; SSA_{mod} – удельная поверхность с учетом доли обработанной поверхности, м²/г; SBET – площадь поверхности, определенная методом Брунауэра–Эммета–Теллера, м²/г; SBET_{mod} – площадь поверхности, определенная методом Брунауэра–Эммета–Теллера, с учетом доли обработанной поверхности, м²/г

Из данных, приведенных в Таблице 9, видно, что за счет формирования развитого рельефа после пескоструйной обработки и последующего оплавления поверхности МИП с образованием «губчатой» структуры относительная удельная

поверхность титана становится более чем в 7 раз больше, чем у исходного образца, что может способствовать обеспечению эффективного контактного остеогенеза, который лежит в основе механизма остеоинтеграции [11, 22, 23].

3.3.2. Результаты обработки титановых имплантатов

При обработке стоматологических имплантатов, относящихся к сложнопрофильным изделиям, в режимах, описанных в разделе 3.3.1, показана возможность формирования на их поверхности аналогичных параметров шероховатости и геометрии создаваемых неровностей (Рисунки 37 и 38). На снимках видно интенсивное оплавление поверхности после обработки МИП с плотностью энергии $1,5 \text{ Дж/см}^2$. При этом происходит существенное сглаживание рельефа исходной поверхности и удаление острых кромок после фрезерной и пескоструйной обработки. Причем кольцевые неровности с характерным размером около 5 мкм после обработки МИП формируются как на поверхности с исходной фрезерной обработкой, так и на поверхности, подвергнутой пескоструйной обработке (указаны стрелкой на Рисунках 38 А, Б).

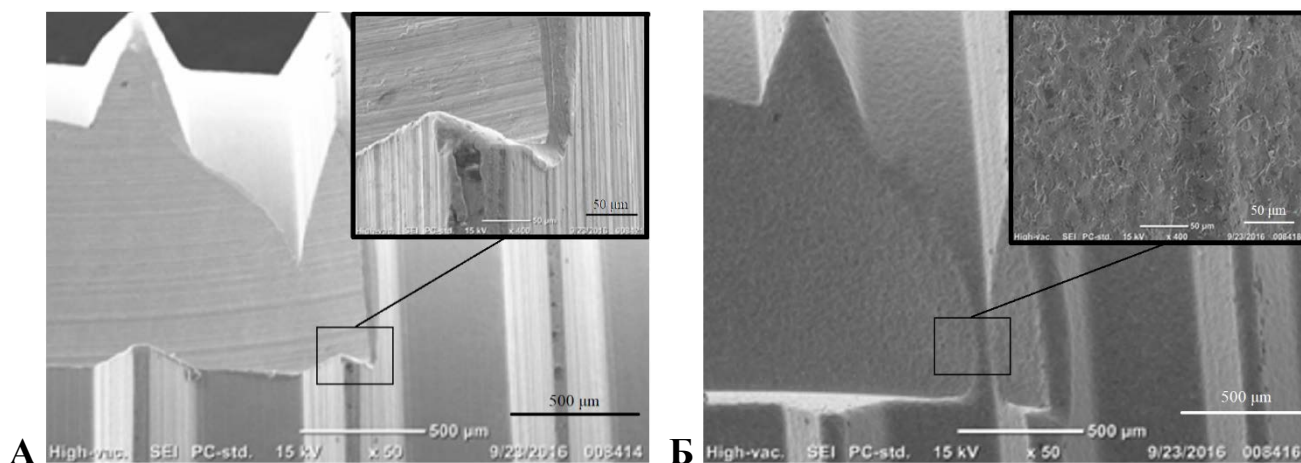


Рисунок 37 – РЭМ-изображения поверхности имплантата: А – фрезерованная поверхность – образец 0; Б – после пескоструйной обработки с различным увеличением – образец М

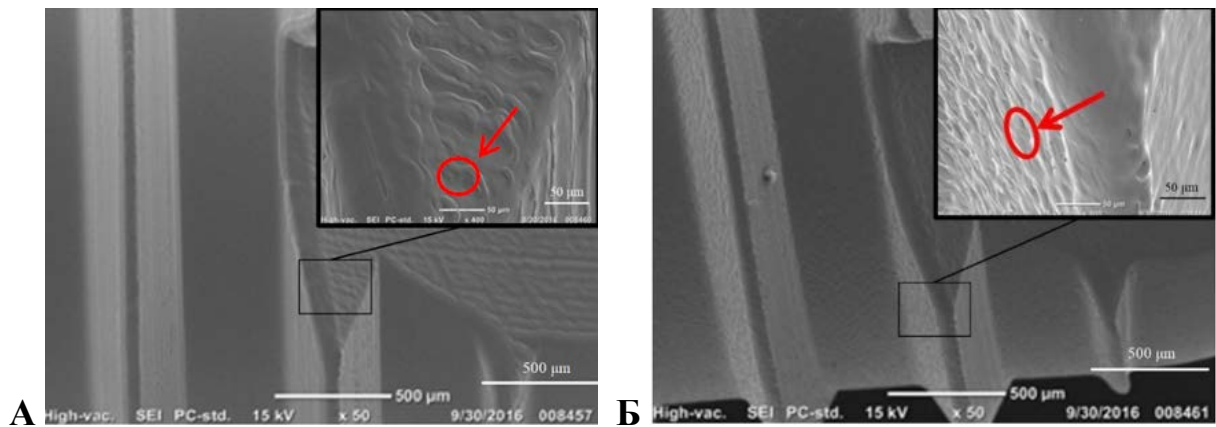


Рисунок 38 – РЭМ-изображения: А – фрезерованная поверхность, обработанная МИП – образец 0-1; Б – поверхность имплантата после пескоструйной обработки и обработки МИП с плотностью энергии 1,5 Дж/см² с различным увеличением – образец М-1

Результаты исследования показывают широкие возможности получения развитой поверхности с помощью предварительной механической (пескоструйной) обработки и обработки МИП. Предложенный способ комбинированной обработки позволяет существенно модифицировать шероховатую поверхность титановых изделий. В отличие от широко распространенного метода комбинированной обработки с использованием дробеструйной обработки с последующим удалением остатков керамических частиц путем кислотного травления [71], предложенный метод позволяет избежать накопления водорода в поверхностном слое изделия, что благоприятно сказывается на механических и биотолерантных свойствах деталей, в частности стоматологических имплантатов.

Таким образом, в результате исследования комплексного модифицирования титановых сплавов на примере титановых дисков и титановых имплантатов, было установлено, что предложенный способ обработки поверхности МИП позволяет изменять шероховатость поверхности титана в широком диапазоне (от $R_a = 0,06$ мкм до $R_a = 0,47$ мкм), и, в зависимости от режима МИП, возможно как уменьшение, так и рост шероховатости поверхности. Комбинированная обработка в определенном режиме (пескоструйная + МИП 1,5 Дж/см² в импульсе) позволяет получить поверхность титана с впадинами с характерным размером 2–4 мкм, что согласно литературным данным [64, 84, 129], оптимально для остеоинтеграции титанового имплантата. Показано, что предложенный способ

комбинированной обработки позволяет модифицировать изделия различной геометрической формы, в т. ч. стоматологические имплантаты.

3.4. Результаты *in vitro* исследований

Через 48 часов культивирования BALB/c 3T3 на поверхности образцов дисков проводили визуальную оценку морфофункционального состояния клеток. Используя стандартный протокол окрашивания акридиновым оранжевым, при помощи флуоресцентной микроскопии была зарегистрирована флуоресценция живых клеток, культивируемых на дисках. При сканировании каждого образца диска выявлено, что клетки располагаются равномерно по всей поверхности исследуемых дисков (48 часов культивирования), плотность заселения дисков фибробластами сравнима с плотностью клеток, культивируемых в стандартных условиях на стандартном культуральном пластике. Морфология клеток не нарушена. Анализ флуоресцентных изображений дисков показал, что жизнеспособность популяции фибробластов составляет не менее 80% и не отличается от клеток, культивируемых в стандартных условиях на поверхности культурального пластика. Следует отметить, что прикрепленные клетки на всех исследуемых образцах титановых дисков были хорошо распластаны и имели звездчатую форму, то есть были в активном состоянии.

Подсчет фибробластов BALB/c 3T3 на всех сроках наблюдения не выявил достоверного отличия ($p = 0,05$) количества клеток, прикрепленных и растущих на дисках из титана, по сравнению с контрольной группой, культивируемой на пластике. Через 24 и 48 часов после засева клетки снимались, используя раствор трипсина, и количество клеток определялось путем прямого подсчета в камере Горяева (Таблица 10).

Таким образом, диски из титанового материала при прямом контакте с фибробластами мыши линии BALB/c 3T3 не оказывали негативного влияния на их адгезию и рост.

Таблица 10 – Подсчет фибробластов BALB/с 3Т3 на поверхности титановых дисков в камере Горяева через 24 и 48 часов культивирования

Образец	N, кл/лунку, 24 часа	N, кл/лунку, 48 часов
0	$2,13 \cdot 10^5$	$4,6 \cdot 10^5$
0-1	$2,15 \cdot 10^5$	$4,73 \cdot 10^5$
0-2	$2,23 \cdot 10^5$	$5,07 \cdot 10^5$
M-1	$2,1 \cdot 10^5$	$5,03 \cdot 10^5$
M-2	$2,08 \cdot 10^5$	$4,65 \cdot 10^5$
Культуральный пластик (контроль)	$2,2 \cdot 10^5$	$4,8 \cdot 10^5$

Одновременно с подсчетом общего количества клеток проводили оценку жизнеспособности клеток BALB/с 3Т3, культивируемых на исследуемых образцах дисков. Окрашивание трипановым синим не выявило достоверных отличий показателя жизнеспособности. Во всех лунках с исследуемыми образцами титановых дисков количество погибших клеток не превышало 10% и было сравнимо со значением в контрольных лунках.

3.4.1. Оценка цитотоксичности исследуемых титановых сплавов на модели *in vitro*

При анализе влияния различных способов обработки поверхности титановых дисков на жизнеспособность и пролиферацию клеток линии BALB/с 3Т3 были получены следующие результаты.

Уровень клеточного метаболизма культивируемых фибробластов BALB/с 3Т3 изучали при помощи MTS-теста. Результат MTS-теста, а также относительное значение жизнеспособности приведены в Таблице 11. Сравнительный анализ оптической плотности в экспериментальных и контрольных лунках не выявил достоверных различий. Данный результат свидетельствует об отсутствии изменений/снижения пролиферативной активности клеток в экспериментальных лунках, вне зависимости от способа и параметров обработки поверхности титановых дисков. Оценка жизнеспособности выявила более 90% жизнеспособных клеток в экспериментальных лунках, что сравнимо с контрольным образцом.

Таким образом, поверхность образцов титановых дисков не обладает цитотоксическим и цитостатическими эффектами, а структура поверхности дисков не препятствует миграции клеток независимо от параметров предварительной обработки.

Таблица 11 – Значение оптической плотности (MTS-тест) и показатель жизнеспособности клеток линии BALB/c 3T3 в процентном выражении в зависимости от параметров обработки поверхности титановых дисков

Исследуемые образцы	0	0-1	0-2	М-1	М-2	Положительный контроль
Оптическая плотность	0,92	0,95	0,92	0,96	0,93	1,00
Жизнеспособность, %	91,9	95,2	92,5	95,9	92,7	100%

На примере фибробластов линии BALB/c 3T3 показана биосовместимость исследуемых дисков из титанового сплава. Количество жизнеспособных клеток, культивируемых на дисках, подвергнутых разным видам предварительной обработки, достоверно не отличалось, поэтому для изготовления конструкций для имплантации может быть использован как механический способ обработки материала, так и импульсный или их комбинация. На Рисунках 39–50 приведены фотографии роста культур клеток BALB/c 3T3 через 3 суток культивирования на титановых дисках с различными видами обработки поверхности с увеличением 200X и 400X.



Рисунок 39 – Гладкий диск после фрезеровки. Увеличение 200х

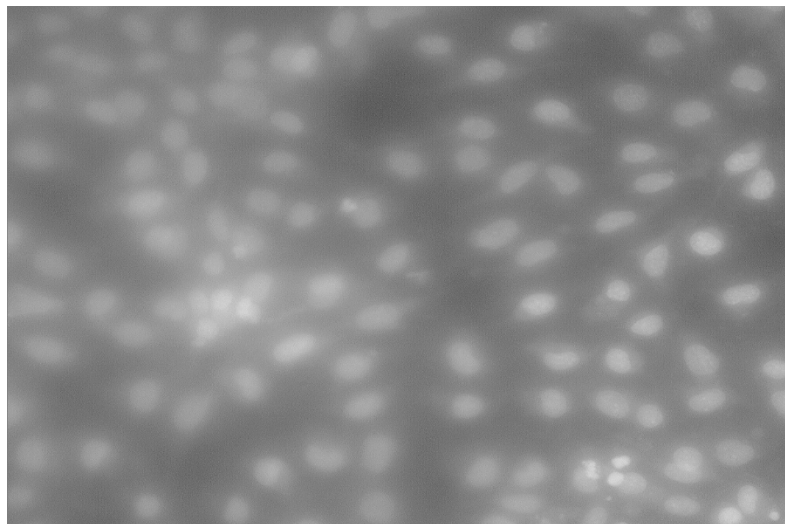


Рисунок 40 – Гладкий диск после фрезеровки. Увеличение 400х

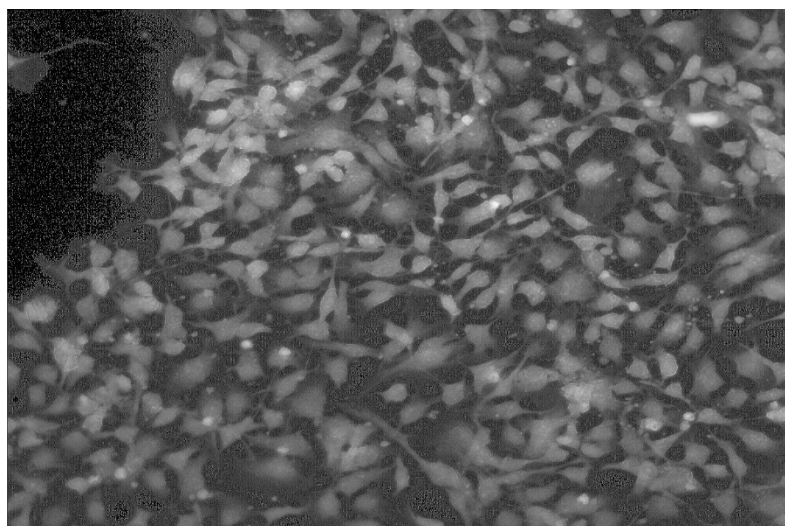


Рисунок 41 – Гладкий диск после обработки МИП 1,5 Дж/см². Увеличение 200х

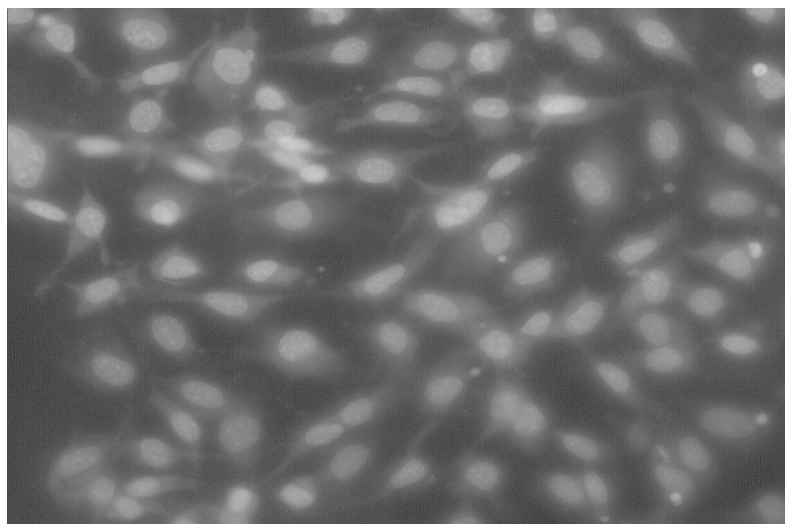


Рисунок 42 – Гладкий диск после обработки МИП 1,5 Дж/см². Увеличение 400х

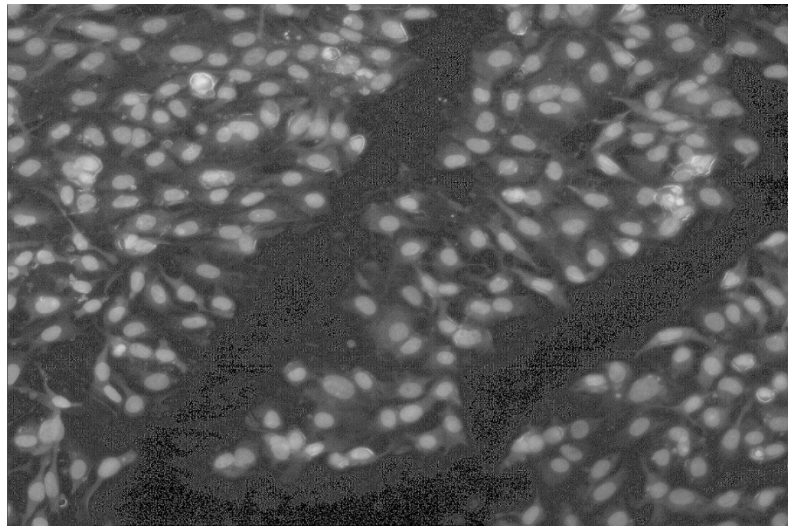


Рисунок 43 – Гладкий диск после обработки МИП 2 Дж/см². Увеличение 200х

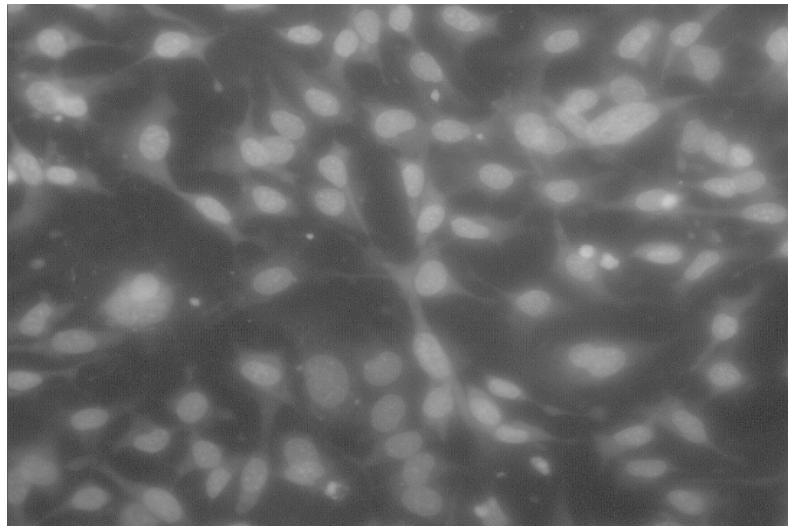


Рисунок 44 – Гладкий диск после обработки МИП 2 Дж/см². Увеличение 400х

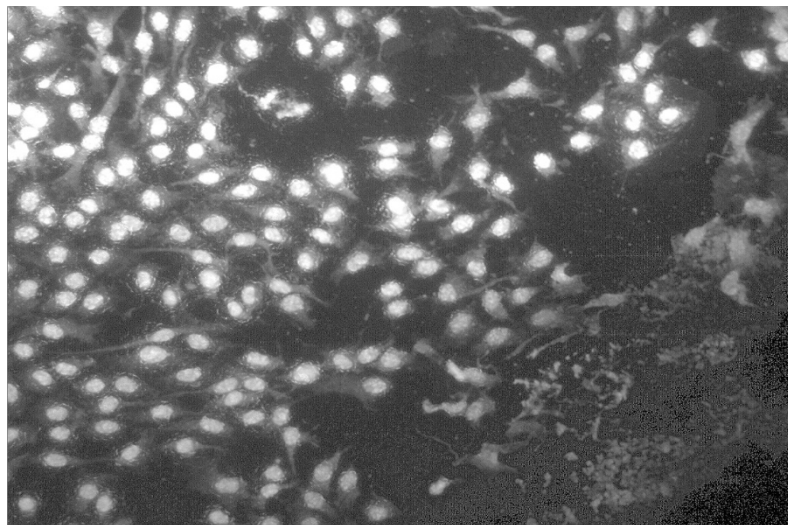


Рисунок 45 – Пескоструйная обработка с последующим облучением МИП 1,5 Дж/см². Увеличение 200х

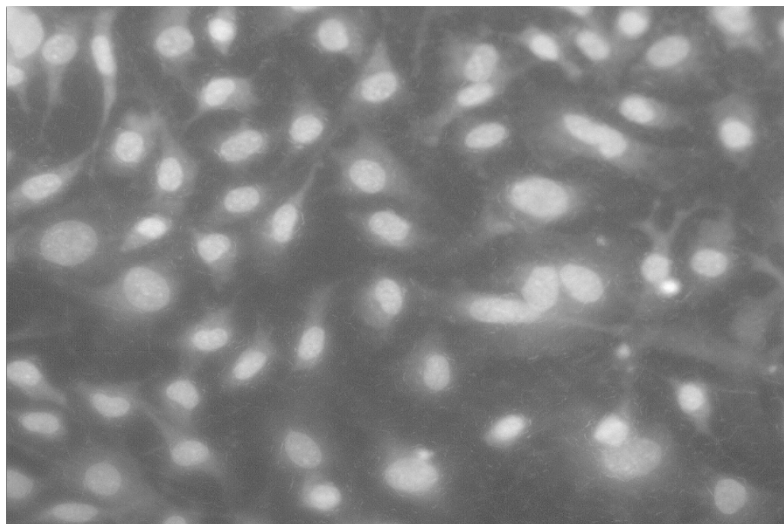


Рисунок 46 – Пескоструйная обработка с последующим облучением МИП 1,5 Дж/см². Увеличение 400х

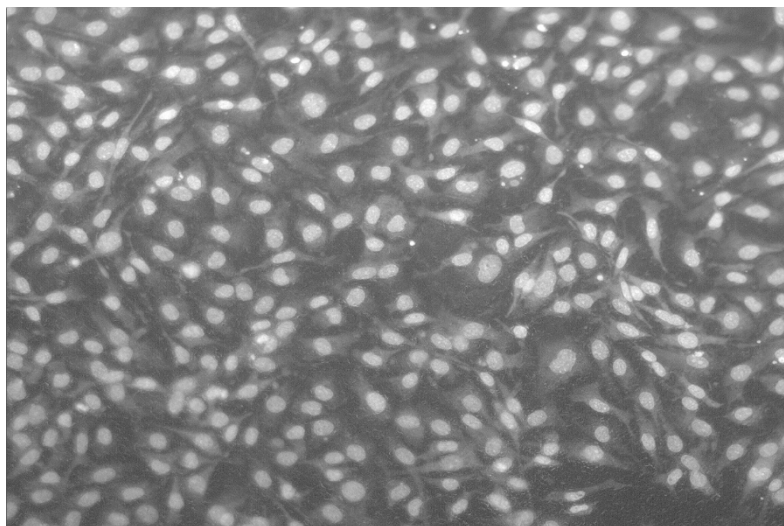


Рисунок 47 – Пескоструйная обработка с последующим облучением МИП 2 Дж/см². Увеличение 200х

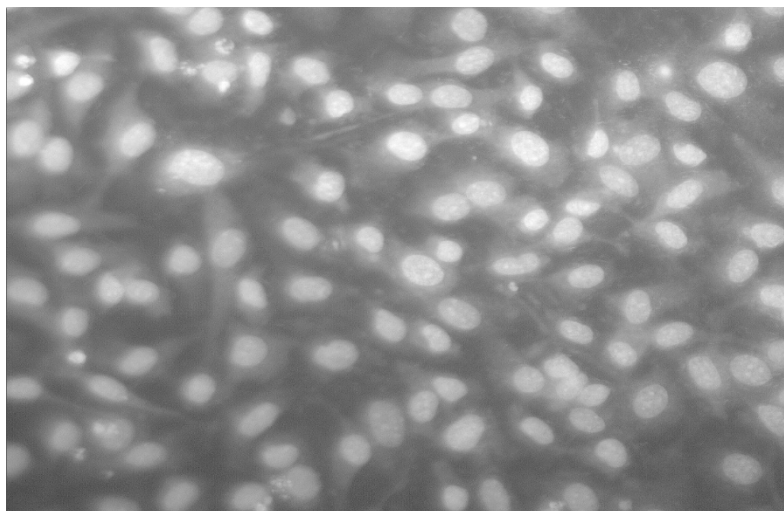


Рисунок 48 – Пескоструйная обработка с последующим облучением МИП 2 Дж/см². Увеличение 400х

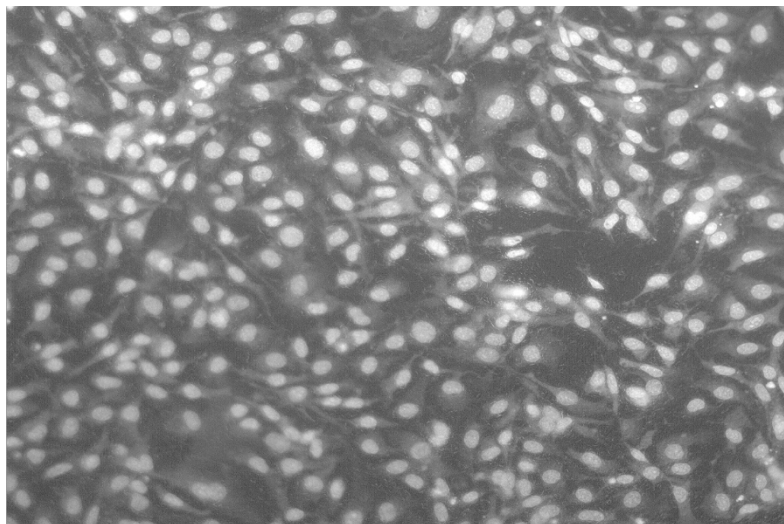


Рисунок 49 – Контроль (культуральный пластик). Увеличение 200х

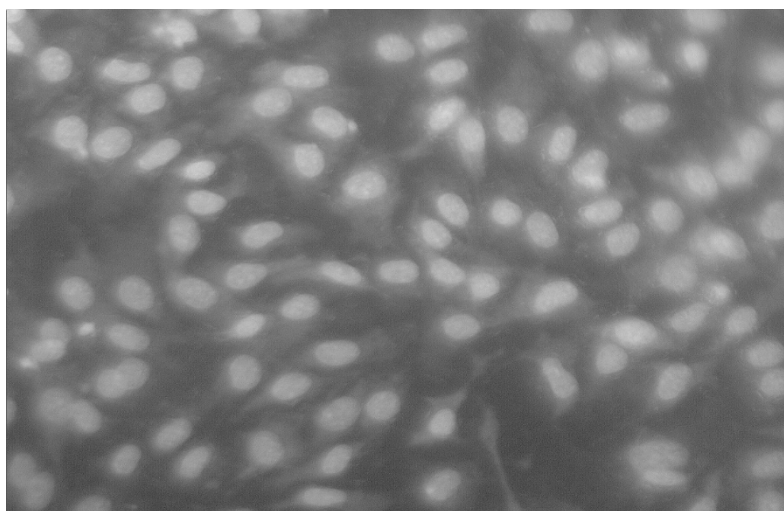


Рисунок 50 – Контроль (культуральный пластик). Увеличение 400х

На примере фибробластов линии BALB/c 3T3 показана биосовместимость исследуемых дисков из титанового сплава. Количество жизнеспособных клеток, культивируемых на дисках, подвергнутых разным видам предварительной обработки, достоверно не отличалось. Исследуемые образцы титановых дисков не проявили свойств цитотоксичности в условиях *in vitro* на модели клеток линии BALB/c 3T3. Поверхность титановых дисков отвечает необходимым условиям культивирования клеток линии BALB/c 3T3, тем самым обеспечивая условия для их жизнеспособности и пролиферативной активности. Изменение структуры поверхности дисков не препятствует миграции клеток, не влияет на жизнеспособность и пролиферативную активность клеток линии BALB/c 3T3.

3.5. Результаты имплантации у экспериментальных животных

Экспериментальные работы по оценке остеоинтеграции дентальных имплантатов проведены на 3 миниатюрных свиньях светлогорской породы. Установлено по 12 имплантатов из сплава BT1-0 с гладкой поверхностью, 12 имплантатов из сплава BT1-0 с кислотным травлением и 12 экспериментальных имплантатов из сплава BT1-0 комплексно модифицированных (пескоструйная обработка + МИП) на каждой стороне верхних и нижних челюстей. Раны заживали первичным натяжением, в некоторых случаях наблюдалось расхождение швов.

3.5.1. Рентгенологические данные

Рентгенологические данные костных блоков верхней и нижней челюстей у миниатюрных свиней светлогорской породы показывают выраженную остеоинтеграцию имплантатов с обеих групп на всем протяжении, без признаков резорбции, по верхнему и нижнему краю имеются периостальные наслоения (Рисунок 51).

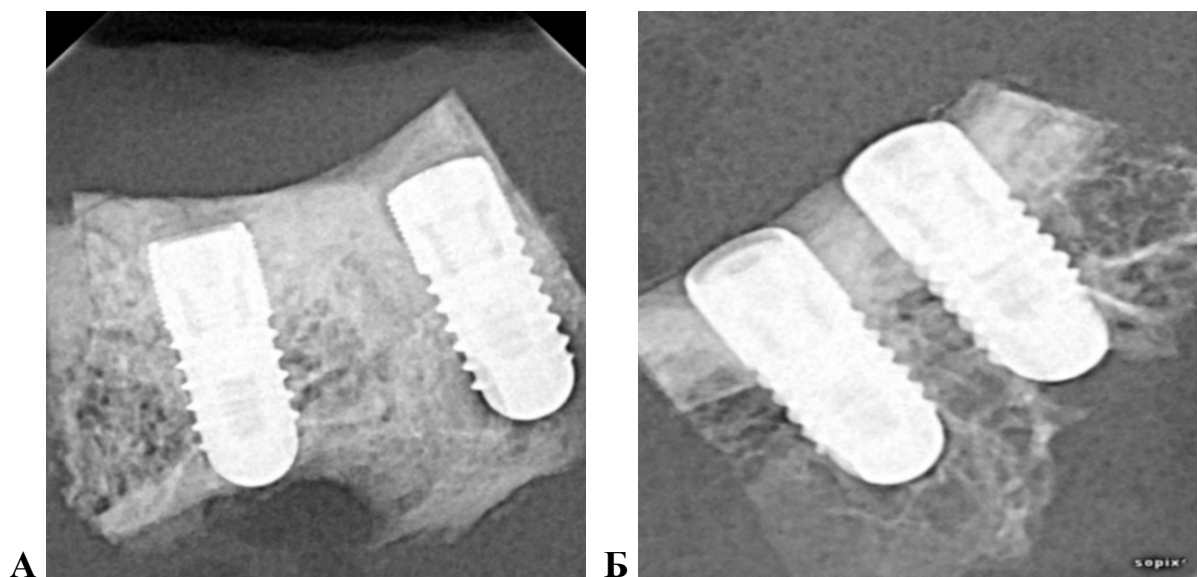


Рисунок 51 – Прицельный снимок на рентгеновском радиовизиографе SOPIX (ASTEON Group, Франция) костного блока челюстей светлогорской породы миниатюрных свиней до гистологического исследования (до распила): А – костный фрагмент верхней челюсти; Б – костный фрагмент нижней челюсти

3.6. Результаты гистоморфологического исследования остеоинтеграции поверхности имплантатов из сплава ВТ1-0 с кислотным травлением, подвергнутых комплексной обработке с облучением мощными ионными пучками и с фрезерованной (гладкой) поверхностью

3.6.1. Морфологическое исследование остеоинтеграции внутрикостных дентальных имплантатов из сплава ВТ1-0 с кислотным травлением (образец К)

При гистологическом исследовании костных блоков нижней челюсти свиней с установленными в них дентальными имплантатами выявлено, что костный блок представлен массой костного вещества, без четкой дифференцировки на кортикальный и губчатый слой.

Кортикальный слой с надкостницей с хорошо выраженными фолькмановыми каналами с узким просветом, в которых обнаруживали сосуды различного диаметра и степени зрелости. Надкостница представлена плотноволокнистой соединительной тканью с фибробластоподобными клетками, расположенными между волокон соединительной ткани. Наибольшая концентрация фибробластоподобных клеток в функциональном ее слое.

Губчатое вещество представлено резкоутолщенными костными балками с узкими гаверсовыми каналами. Внутри каналов наблюдаются сосуды различного диаметра. На поверхности внутренней выстилки гаверсовых каналов обнаруживали эндостальную выстилку (Рисунок 52).

В массиве костной ткани расположены винтовые внутрикостные дентальные имплантаты. Большинство имплантатов несколько погружены ниже уровня поверхности альвеолярного гребня. Имплантаты окружены костной пластинчатой тканью, которая плотно прилежит к металлу. В ней имеются разнокалиберные сосуды в узких гаверсовых каналах (Рисунок 53).

В некоторых местах костная ткань сменяется ретикулярной стромой костного мозга, соединительная ткань в которых прилежит к металлу, иногда не плотно.

В щелевидном пространстве между соединительной тканью обнаруживаются гомогенные тонковолокнистые структуры без структурной организации (Рисунок 54).

В свою очередь вокруг шейки имплантата, на которой имеется микрорезьба, напластование костной ткани происходит до самой высшей точки металлической конструкции (Рисунок 55).



Рисунок 52 – Дентальный имплантат из сплава ВТ1-0 (кислотное травление).
Окраска небесный трихром. Увеличение 50х

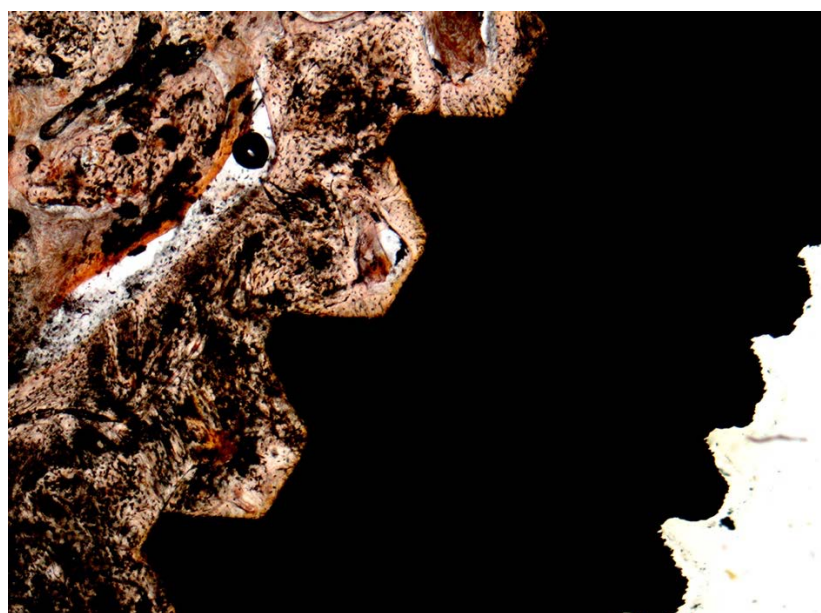


Рисунок 53 – Остеоинтеграция дентального имплантата из сплава ВТ1-0
(кислотное травление). Окраска небесный трихром. Увеличение 50х

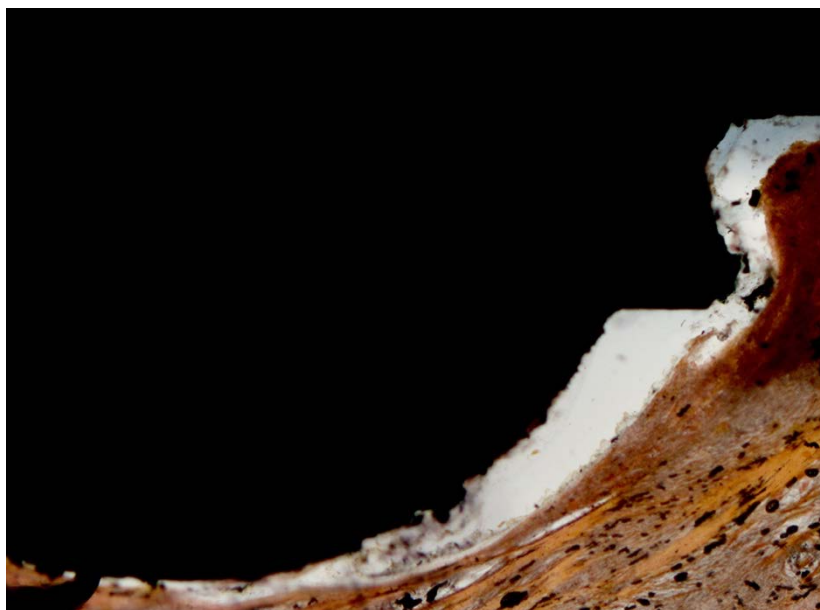


Рисунок 54 – Участки соединительной ткани вокруг дентального имплантата из сплава ВТ1-0 (кислотное травление). Окраска небесный трихром. Увеличение 50х



Рисунок 55 – Формирование костной ткани вокруг шейки дентального имплантата из сплава ВТ1-0 (двойное кислотное травление). Окраска небесный трихром. Увеличение 50х

Таким образом, при гистологическом исследовании дентальных имплантатов из сплава ВТ1-0 с кислотным травлением выявлена хорошая остеоинтеграция его в костную ткань. Образование костной ткани осуществляется по всей его поверхности, за исключением небольших участков.

3.6.2. Морфологическое исследование остеointеграции внутрикостных дентальных имплантатов из сплава ВТ1-0 с комплексно модифицированной поверхностью (образец М-1)

При гистологическом исследовании костных блоков нижней челюсти свиней с установленными в них дентальными имплантатами из сплава ВТ1-0 с комплексно модифицированной поверхностью выявлено, что костный блок представлен массивом костного вещества с условной дифференцировкой на кортикальный и губчатый слой.

Кортикальный слой с надкостницей с хорошо выраженными фолькмановыми каналами с узким просветом, в которых обнаруживали сосуды различного диаметра и степени зрелости. Надкостница представлена плотноволокнистой соединительной тканью с фибробластоподобными клетками, расположенными между волокон соединительной ткани. Наибольшая концентрация фибробластоподобных клеток в функциональном ее слое.

Губчатое вещество представлено резко утолщенными костными балками с узкими гаверсовыми каналами. Внутри каналов наблюдаются сосуды различного диаметра. На поверхности внутренней выстилки гаверсовых каналов обнаруживали эндостальную выстилку (Рисунок 56).

В массиве костной ткани расположены винтовые внутрикостные дентальные имплантаты, особенностью конструкции которых является микрорезьба, распространяющаяся до середины шейки имплантата. Большинство имплантатов несколько погружены ниже уровня поверхности альвеолярного гребня. Имплантаты окружены костной пластинчатой тканью, которая плотно прилежит к металлу по всей поверхности. В ней имеются разнокалиберные сосуды в узких гаверсовых каналах. В части случаев имплантаты установлены в костную ткань в участках с выраженным губчатым строением костной ткани (Рисунок 57).

Вокруг шейки имплантата, на которой имеется микрорезьба, обнаруживали циркулярное напластование костной ткани, которое происходит до самой высшей точки металлической конструкции (Рисунок 58).

Таким образом, при гистологическом исследовании дентальных имплантатов из сплава ВТ1-0 выявлена хорошая остеоинтеграция их в костную ткань на всем протяжении. Образование костной ткани осуществляется по всей его поверхности, за исключением небольших участков.



Рисунок 56 – Экспериментальный имплантат, обработанный МИП, в костной ткани. Окраска небесный трихром. Увеличение 50х



Рисунок 57 – Остеоинтеграция экспериментального дентального имплантата, обработанного МИП. Окраска небесный трихром. Увеличение 50х

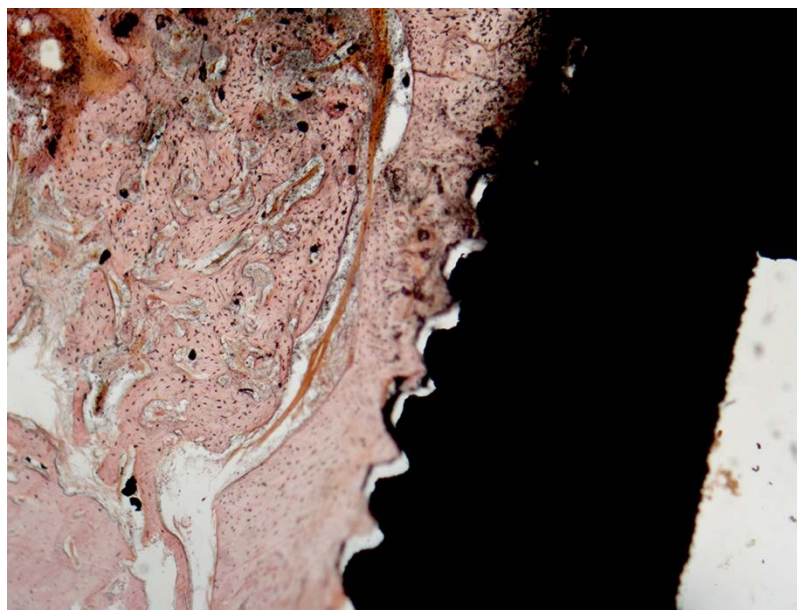


Рисунок 58 – Формирование костной ткани вокруг шейки дентального имплантата, обработанного МИП. Окраска небесный трихром. Увеличение 50х

3.6.3. Морфологическое исследование интеграции внутрикостных дентальных имплантатов из сплава ВТ1-0 с гладкой поверхностью (образец 0)

При гистологическом исследовании костного регенерата на апикальной части как на малом, так на большом увеличении видны слабовыраженные очаги волокнистой соединительной ткани (Рисунок 59, Рисунок 60).

По ходу костного регенерата с обеих сторон дентального имплантата выявлены очаги соединительной ткани регенераторного типа, которые не везде прилегают к поверхности имплантата, сохраняются обширные участки волокнистой соединительной ткани. Процессов остеоинтеграции не выявлено (Рисунок 59, Рисунок 61).

В корональной части костного регенерата на одной его стороне видны очаги вновь образованной костной ткани, которые располагаются достаточно далеко от поверхности дентального имплантата. К поверхности имплантата прилегает соединительная ткань регенераторного типа. На другой стороне корональной части к поверхности имплантата также прилегают обширные участки соединительной ткани регенераторного типа (Рисунок 59, Рисунок 62).

Таким образом, на основании гистологического изучения костного регенерата имплантатов из сплава ВТ1-0 с гладкой поверхностью можно заключить, что остеоинтеграция вокруг всех частей имплантата не установлена и не превышала 50%, выявлены обширные участки соединительной ткани регенераторного типа.



Рисунок 59 – Недекальцинированный срез имплантата в продольном направлении. Окраска пикрофуксин по Ван-Гизону. Увеличение 40х

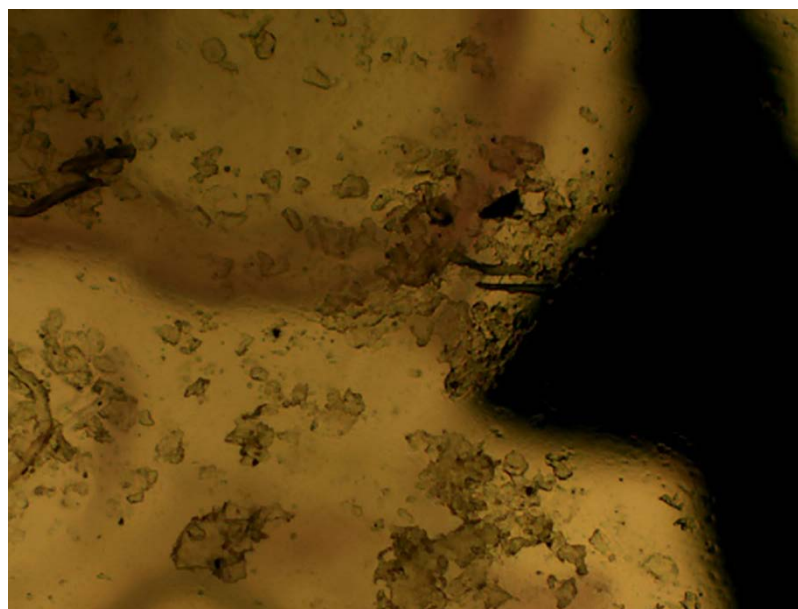


Рисунок 60 – Фрагмент недекальцинированного среза из апикальной части имплантата. Окраска пикрофуксин по Ван-Гизону. Увеличение 100х

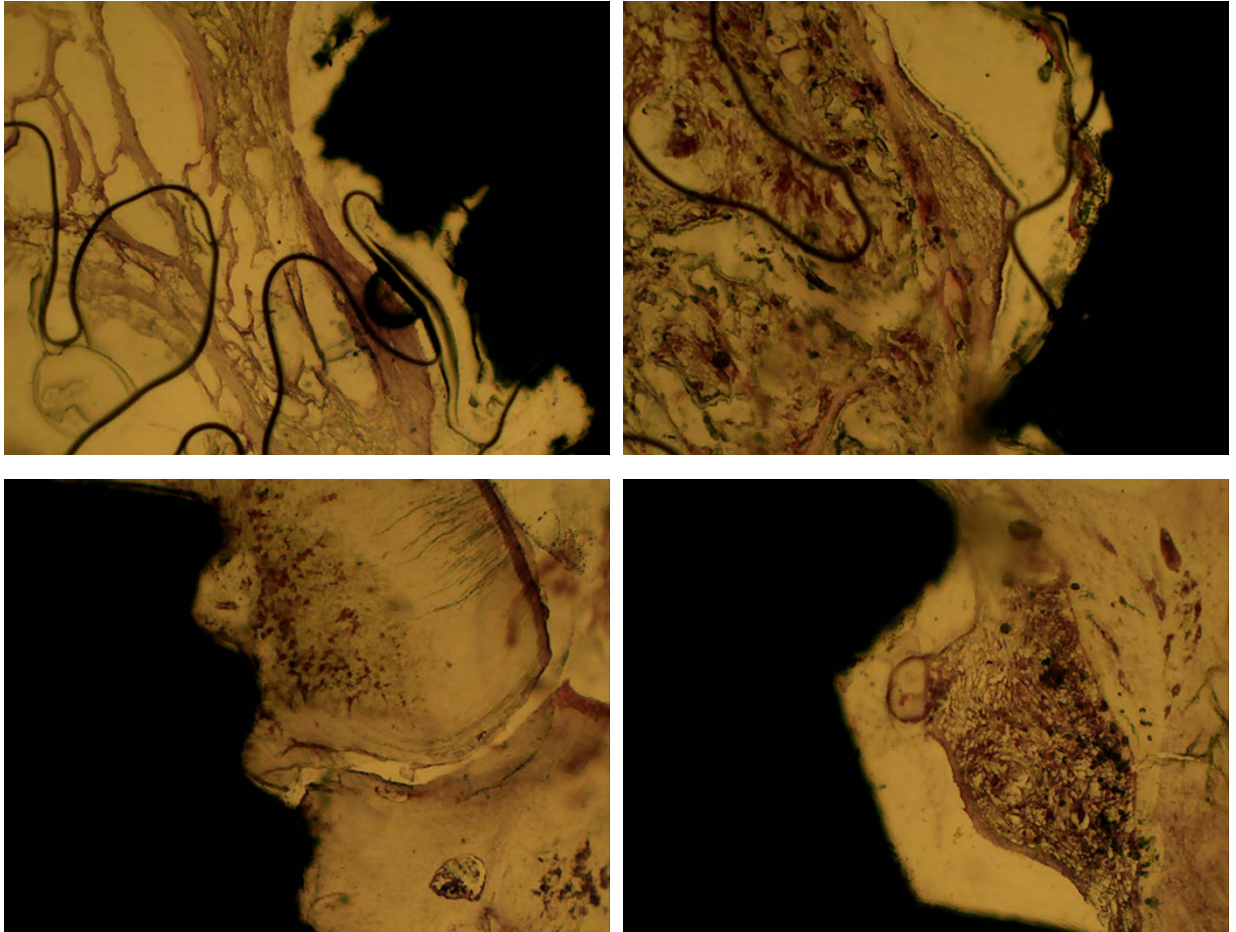


Рисунок 61 – Фрагменты недекальцинированного среза по ходу имплантата. Окраска пикрофуксин по Ван-Гизону. Увеличение 100х

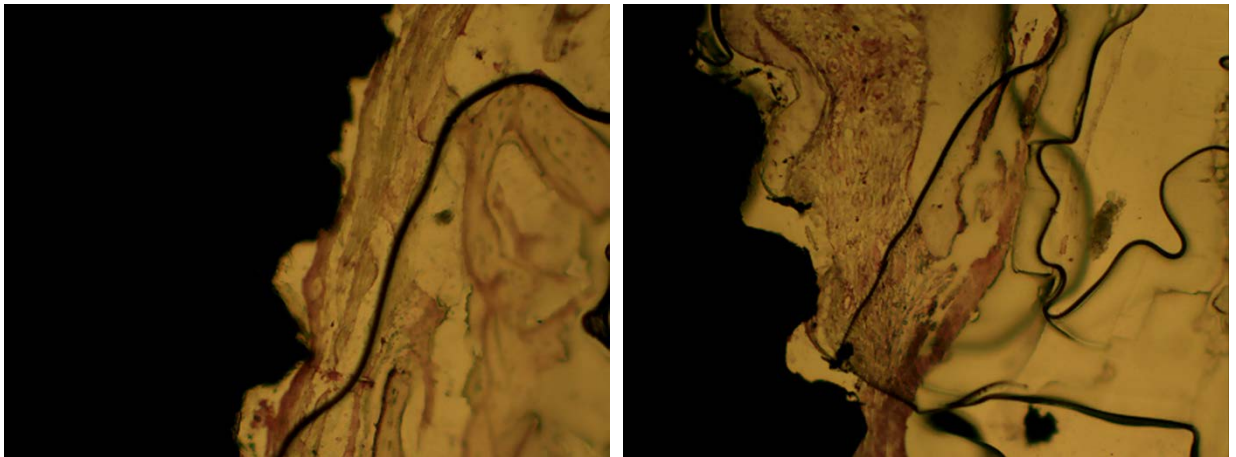


Рисунок 62 – Фрагменты недекальцинированного среза из корональной части имплантата. Окраска пикрофуксин по Ван-Гизону. Увеличение 100х

3.7. Сравнительные морфометрические данные

При морфометрическом исследовании образцов костной ткани с внутрикостными дентальными имплантатами с кислотным травлением, дентальными экспериментальными комплексно модифицированными имплантатами и контрольными имплантатами из титанового сплава BT1-0 выявлено, что качественная остеоинтеграция отмечается у экспериментального имплантата и имплантата с двойным кислотным травлением ($BIC_0=50\%$, $BIC_K=78\%$, $BIC_{M-1}=79\%$) (Рисунок 63).

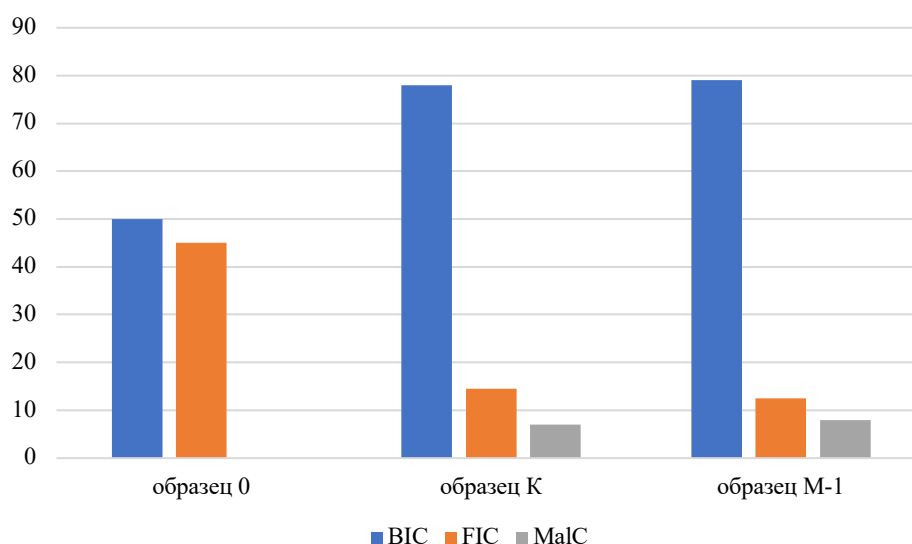


Рисунок 63 – Данные морфометрических измерений в области экспериментальных имплантатов из сплава BT1-0 с гладкой поверхностью (образец 0), с разработанной модифицированной поверхностью (образец М-1), с кислотным травлением (образец К)

При оценке параметров биосовместимости – образования соединительной ткани и определения ее доли вокруг поверхности дентального имплантата (FIC) – выявлено, что указанные параметры практически идентичны в обеих группах с обработанной поверхностью ($FIC_K=14,5\%$, $FIC_{M-1}=12,5\%$), когда как $FIC_0=45\%$. Значительное ее количество по сравнению с ретикулярной стромой костного мозга составляют ($MaIC_K=7\%$, $MaIC_{M-1}=8\%$) для светлогорской породы миниатюрных свиней.

Дентальные имплантаты образцов К и М-1 из сплава ВТ1-0 по параметру ВИС имели сравнимую остеоинтеграцию с очень высокими показателями: 78 и 79% соответственно (Таблица 12). Полученные данные не подчинялись нормальному распределению. Для выявления различий в остеоинтеграции был использован критерий Крускала-Уоллиса, значения которого составили 25,17; 28,71 и 28,69 для ВИС, FIC, MaIC соответственно при $\chi^2=9,21$ и $p < 0,05$, что свидетельствует о значимых различиях в остеоинтеграции имплантатов с различными типами поверхности (Таблицы 12–14)

Таблица 12 – Сравнительные морфометрические данные ВИС имплантатов с различной поверхностью

Образец	К	М-1	0
Min	76	77	48
Q1	77	78	49
Медиана	78	79	49,5
Q3	79	80	51
Max	80	80	52
Kruskal-Wallis test: H (2, N= 36)	25,17906		
p-значение	0,0000		

Таблица 13 – Сравнительные морфометрические данные FIC имплантатов с различной поверхностью

Образец	К	М-1	0
Min	12	11,5	42,5
Q1	13,875	11,875	44,375
Медиана	14,5	12,5	45,25
Q3	15,5	13,125	46
Max	16,5	14	47
Kruskal-Wallis test: H (2, N= 36)	28,71482		
p-значение	0,0000		

Для попарного сравнения групп был выбран непараметрический вариант критерия Ньюмена-Кейлса (Таблица 15). Критическое значение этого критерия — 2,242 для трех групп при $p=0,05$; если получается число больше 2,242, то различия статистически значимы с вероятностью 95%. Значимые ($p < 0,05$) различия по показателям ВИС, FIC и MaIC выявлены между имплантатами образцов 0 и М-1, а также образцами 0 и К. Однако между имплантатами образцов К и М-1 значимые

Образец	К	М-1	0
Min	6	7	0
Q1	6,5	7,5	0
Медиана	7	8	0
Q3	7,5	8,5	0
Max	8	9	0
Kruskal-Wallis test: H (2, N= 36)	28,69652		
р-значение	0,0000		

Образец	BIC			FIC			MaIC		
	K	M-1	0	K	M-1	0	K	M-1	0
K		2,394	5,1		3,23	4,3		2,82	4,49
M-1	2,394		6,74	3,23		7,53	2,82		7,32
0	5,1	6,74		4,3	7,53		4,49	7,32	
Примечание: Различия достоверны при $Q > 2,242$, $p < 0,05$									

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дентальная имплантация является динамично развивающейся и наукоемкой отраслью медицины. На протяжении всего времени существования данного направления постоянно ведутся клинические и экспериментальные исследования с целью модернизировать технологию, упростить и удешевить процесс производства дентальных имплантатов, а также улучшить их остеоинтегративные свойства за счет модифицирования поверхности имплантатов.

Несмотря на большое количество проведенных исследований в области дентальной имплантации, в частности, посвященных остеоинтеграции, все еще разрабатываются новые методы модификации поверхности имплантатов. Несомненно, успех дентальной имплантации во многом зависит от соблюдения общепринятых условий и принципов: стерильности, асептики и антисептики, правильного выбора дентального имплантата и установки в костной ткани, правильного выбора ортопедической конструкции и способа ее фиксации, распределения жевательной нагрузки, а также от сопутствующих и перенесенных заболеваний пациента.

Продолжают повышаться требования к биоинертности дентальных имплантатов, что обеспечивается за счет использования новых сплавов (с цирконием или ниобием) или новых видов поверхностей. Биоинертность имплантатов обеспечивает их остеоинтеграцию с костью и стабильность этого соединения во время функционирования. Для решения указанных вопросов в дентальной имплантологии сегодняшние научные работы сосредоточены в том числе на биоактивных поверхностных покрытиях, которые модифицируют белками, лекарственными препаратами, специфическими агентами, гидроксиапатитами.

К настоящему моменту нет единого, принятого во всем мире алгоритма обработки поверхности дентальных имплантатов, однако уже понятны те свойства, которыми должна обладать поверхность дентального имплантата на макро-, микро-

и нано-уровне. Поиску новых, прогрессивных методик обработки титановой поверхности и посвящена данная работа.

Основной целью нашего исследования была разработка нового метода обработки поверхности дентальных имплантатов МИП для очистки от возможной контаминации поверхности имплантата и модификации самой поверхности титана, удаление ионов инородных металлов (железа, алюминия) и препятствие их миграции из подлежащих слоев, что в итоге оптимизирует остеоинтеграцию в ближайших и отдаленных сроках [33]. В 2001 г. исследования возможности применения МИП для обработки поверхностей имплантатов были представлены в диссертационной работе М.В. Ломакина [14]. Однако остались нерешенными вопросы режима обработки и плотности тока, что оказывает выраженное влияние на морфологию поверхности имплантата.

Для реализации поставленных задач настоящей работы все исследования были разделены на лабораторные, *in vitro* и *in vivo* исследования.

На базе ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский политехнический университет» были отработаны режимы обработки поверхностей изделий из титанового сплава ВТ1-0 (ГОСТ 19807-91) МИП. Получены числовые значения шероховатости, микрошероховатости и удельной площади поверхности. Отработку технологии проводили на титановых дисках, в дальнейшем ее переносили на обработку поверхности дентальных имплантатов.

Обработку титановых дисков МИП проводили с одной стороны – тремя и шестью импульсами ионного тока с плотностью энергии 1,5 и 2 Дж/см², достаточной для модификации поверхности образцов. Диски размещали в вакуумной камере на специальном держателе или прикрепляли к медной пластине.

Общее количество исследуемых образцов – 36 штук, по 6 штук в каждой группе, по типу обработки поверхности титановых дисков из сплава ВТ1-0.

На начальном этапе были подготовлены титановые диски из сплава ВТ1-0, по 6 штук в каждой группе: фрезерованные (гладкие) титановые диски; фрезерованные титановые диски, обработанные МИП с плотностью энергии

не менее $1,5 \text{ Дж/см}^2$ (достаточной для оплавления поверхности образцов); фрезерованные титановые диски, обработанные МИП с плотностью энергии не менее 2 Дж/см^2 ; фрезерованные титановые диски после пескоструйной обработки; фрезерованные титановые диски после пескоструйной обработки с последующей обработкой МИП с плотностью энергии не менее $1,5 \text{ Дж/см}^2$; фрезерованные титановые диски после пескоструйной обработки + МИП с плотностью энергии не менее 2 Дж/см^2 .

Пескоструйную обработку осуществляли в пескоструйной камере Nordberg NS63 (Nordberg, Германия) частицами карбида кремния (SiC) размером 10 мкм.

В процессе экспериментальных работ по обработке поверхности титановых дисков из сплава BT1-0 выбран способ обработки поверхности титанового диска – это пескоструйная обработка с последующей обработкой МИП (с плотностью энергии $1,5 \text{ Дж/см}^2$). Благодаря такой комбинации режимов нам удалось достичь оптимальной топографии поверхности экспериментальных дисков.

Измерения шероховатости при различных способах обработки титановых дисков из сплава BT1-0 на бесконтактном профилометре Micro Measure 3D Station (STIL, Франция) показало, что обработка МИП приводит к «сглаживанию» как «инструментальной шероховатости», так и острых граней поверхности, возникающих после пескоструйной обработки поверхности титанового диска. Комбинированная обработка (пескоструйная + МИП), приводит к образованию на поверхности титана шероховатости $R_z \ 2 \div 5 \text{ мкм}$, аналогичной величине шероховатости, которую авторы считают оптимальной для остеоинтеграции.

Исследование микрошероховатости выполняли методом АСМ на аппарате Integra Prima (ООО «НТ-МДТ», Россия). Пескоструйная обработка и последующая обработка МИП ($1,5 \text{ Дж/см}^2$) приводит к образованию поверхности со сглаженными кольцевыми неровностями с характерным размером 2–4 мкм, что соответствует оптимальному рельефу с точки зрения биосовместимости [11].

На анализаторе удельной поверхности СОРБИ-М (ООО «МЕТА», Россия) методом БЭТ измерены удельные площади поверхности титановых дисков диаметром 6 мм и толщиной 0,3 мм до и после обработки МИП. После обработки

МИП происходит существенное сглаживание неровностей рельефа, а при комбинированной обработке существенно увеличивается удельная поверхность, как по сравнению с исходным состоянием, так и по сравнению с удельной поверхностью образцов, подвергнутых только механической (пескоструйной) обработке.

Предложенный способ комбинированной обработки позволяет существенно модифицировать поверхность титановых изделий. Отсутствие операции кислотного травления после пескоструйной обработки также позволяет избежать накопления водорода в поверхностном слое изделия, что благоприятно сказывается на адгезионных и биотолерантных свойствах изделий.

Следующим этапом нашей работы были *in vitro* исследования поверхностей подготовленных титановых дисков. Изучали пролиферативную активность мышиных фибробластов на культуре клеток линии BALB/c 3T3, оценивали цитотоксичность и биосовместимость после обработки МИП различной интенсивности. Культура BALB/c 3T3 является адгезионной культурой, что принципиально важно для поддержания их жизнеспособности и пролиферативной активности. Оценена возможность поддерживать жизнеспособность и пролиферативную активность клеток в культуре линии BALB/c 3T3 и морфологической изменчивости фибробластов путем прямой визуализации, используя метод флуоресцентной микроскопии и морфофункциональное состояние клеток.

Проведено цитотоксическое исследование на клеточную популяцию в пролиферативном тесте с использованием реагента Cell Titer 96[®] AQueous One Solution Cell Proliferation Assay (Promega Corporation, США) (MTS-метод) через 48 часов перевиваемыми линиями фибробластов клеток BALB/c 3T3 *in vitro*. Использован информативный способ подсчета количества клеток – камера Горяева (гемоцитометра). Титановые диски из сплава ВТ1-0 при прямом контакте с фибробластами линии BALB/c 3T3 не оказывают негативного влияния на их адгезию и рост, также количество погибших клеток не превышало 10% и было сравнимо со значением в контрольных лунках [7].

Оценка жизнеспособности выявила более 90% жизнеспособных клеток. Поверхность образцов титановых дисков из сплава BT1-0 не обладает цитотоксическим и цитостатическими эффектами, а структура поверхности дисков не препятствует миграции клеток, вне зависимости от параметров предварительной обработки. Также не изменяется жизнеспособность и пролиферативная активность клеток линии BALB/c 3T3 по сравнению с контролем.

При помощи оптического микроскопа Leica DMR (с 100-кратным объективом), сопряженного с CCD-камерой, получены снимки фибробластов, на которых отчетливо видно, что фибробласты имеют звездчатую структуру и они находятся в активном состоянии.

Таким образом, из *in vitro* исследований можно заключить:

- 1) исследуемые образцы титановых дисков не проявили свойств цитотоксичности в условиях *in vitro* на модели клеток линии BALB/c 3T3;
- 2) поверхность титановых дисков отвечает необходимым условиям культивирования клеток линии BALB/c 3T3, тем самым обеспечивая условия для их жизнеспособности и пролиферативной активности;
- 3) изменение структуры поверхности дисков не препятствует миграции клеток, не влияет на жизнеспособность и пролиферативную активность клеток линии BALB/c 3T3 [41].

После отработки режима модификации поверхности дисков МИП и проведения сравнительных лабораторных и *in vitro* исследований, метод обработки был применен к поверхности дентальных имплантатов из сплава BT1-0. Предварительно были изготовлены образцы дентальных имплантатов диаметром 4 мм, длиной 10 мм. Экспериментальные образцы были изготовлены в Научно-производственном центре автоматики и приборостроения имени академика Н.А. Пилюгина (Москва). Фрезеровку изделий осуществляли на высокоточных станках Traub TNL12 (INDEX TRAUB, Германия).

Далее подготовленные экспериментальные имплантаты изучали лабораторными методами. В ФГУП «Всероссийский научно-исследовательский институт авиационных материалов» (Москва) получены данные ЭДМ

для поверхности дентальных имплантатов в сравнительных группах, а также результаты исследования миграции металлов, которые были получены на сканирующем электронном микроскопе Hitachi FlexSem1000 II (Hitachi High-Tech Corporation, Япония).

Всего исследовано 36 дентальных имплантатов из сплава BT1-0, по 12 имплантатов в каждой группе: с гладкой поверхностью (фрезерованный); обработанные традиционным методом (пескоструйная обработка с последующим кислотным травлением); обработанные комбинированным методом (пескоструйная обработка и обработка МИП с плотностью энергии 1,5 Дж/см²).

После обработки МИП с плотностью энергии 1,5 Дж/см² происходит существенное сглаживание рельефа исходной поверхности и удаление острых кромок после фрезерной и пескоструйной обработки. Поверхность имплантата имеет развитый «губчатый» микрорельеф со сглаженными неровностями с характерным размером около 5 мкм.

Методом ЭДМ установлено, что на поверхности имплантатов из сплава BT1-0, предварительно подвергнутой пескоструйной обработке, после ее обработки МИП частицы кремния (Si) на поверхности сплава отсутствуют.

Миграция металлов из дентальных имплантатов измерена на энергодисперсионном рентгеновском спектрометре S2 Picofox (Bruker Nano GmbH, Германия) в изотоническом растворе с известной площадью поверхности. Исследования демонстрируют снижение скорости миграции и изменения кислотности среды (pH) после обработки поверхности имплантата посредством МИП.

Комбинированная обработка в определенном режиме (пескоструйная + МИП с плотностью энергии 1,5 Дж/см² в импульсе) позволяет получить поверхность титанового сплава BT1-0 с характерной высотой микронеровностей 2–4 мкм, что оптимально для остеоинтеграции титанового имплантата [4]. Предложенный способ комбинированной обработки позволяет модифицировать изделия различной геометрической формы, в том числе стоматологические имплантаты.

In vivo исследование проведено вивария ФГБУ «ЦСП» ФМБА России. Установлено 36 дентальных имплантатов на верхней и нижней челюсти миниатюрных свиней светлогорской породы, по 12 имплантатов из каждой группы: с гладкой поверхностью, с кислотным травлением и с комплексно модифицированной поверхностью.

Через 6 месяцев были получены костные блоки в области установленных дентальных имплантатов из сплава BT1-0, которые затем были помещены в формалиновую среду. В дальнейшем исследуемые образцы были переданы для проведения гистологического исследования.

Перед гистологическим исследованием получены рентгенологические снимки костных блоков, на которых можно отметить равномерный рисунок костной ткани по периметру всего имплантата из сплава BT1-0 с кислотным травлением и комплексно модифицированных имплантатов с использованием МИП.

При гистологическом исследовании экспериментальных дентальных имплантатов из сплава BT1-0 с поверхностью, модифицированной МИП по разработанной методике, выявлена хорошая остеоинтеграция в костную ткань на всем протяжении.

По данным гистологического исследования остеоинтеграции контакт костной ткани с поверхностью имплантата наблюдается на всем протяжении у имплантатов с кислотным травлением и имплантатов с поверхностью, модифицированной МИП по разработанной методике.

Морфометрические данные BIC, FIC и MalC также свидетельствуют, что имплантаты с комплексно модифицированной поверхностью и имплантаты после кислотного травления имеют практически одинаковые показатели контакта с костной тканью, что сравнимо с контрольным (фрезерованным) образцом [114].

Проведенные лабораторно-экспериментальные исследования продемонстрировали следующие свойства поверхности титанового сплава BT1-0:

- комплексно модифицированный титановый сплав имеет развитую разглаженную поверхность;

- снижение миграции металла с поверхности дентального имплантата может положительно сказаться на остеоинтеграции имплантата в костной ткани;
- исследованиями *in vitro* и *in vivo* доказано, что обработка МИП не влияет на биосовместимость, цитотоксичность и остеоинтеграцию;
- ЭДМ поверхности дентальных имплантатов из сплава ВТ1-0, комплексно модифицированных с использованием обработки МИП, приводит к полной очистке поверхности от кремниевых частиц, внедренных в поверхность в результате пескоструйной обработки.

ВЫВОДЫ

1. Определен оптимальный режим облучения титановой поверхности дентальных имплантатов с плотностью энергии в диапазоне 1,5–2,0 Дж/см², что позволяет избавиться от поверхностно-расположенных примесей и препятствует миграции примесей из подлежащих слоев.

2. Разработан новый комплексный метод модификации поверхности дентальных титановых имплантатов в сравнительных группах, заключающийся в последовательной комбинации пескоструйной обработки частицами карбида кремния (SiC) с последующим облучением мощными ионными пучками с плотностью энергии 1,5 Дж/см².

3. *In vitro* исследование показало высокую жизнеспособность и пролиферативную активность фибробластов к титановым сплавам BT1-0. Облучение поверхности мощными ионными пучками не является цитотоксичным для мышинных фибробластов линии BALB/c 3T3.

4. Обработка поверхности имплантатов предложенным методом приводит к формированию поверхности, не уступающей по своим свойствам коммерческим имплантатам.

5. Разработанный метод обработки поверхности титановых сплавов при помощи мощных ионных пучков исключает применение используемого при производстве имплантатов метода кислотного травления. За счет исключения кислот из технологического процесса повышается экологическая безопасность предлагаемого метода.

6. Исследования поверхности методом Брунауэра-Эммета-Теллера (параметр S_{res}/S) демонстрируют, что с помощью предварительной пескоструйной обработки и последующей обработки мощными ионными пучками можно значительно увеличить удельную площадь поверхности по сравнению с поверхностью, полученной традиционными методами обработки (механической, пескоструйной и др.).

7. *In vivo* исследования дентальных имплантатов, модифицированных мощными ионными пучками, демонстрируют остеоинтеграцию на всем протяжении поверхности имплантата, что сравнимо с гладкой поверхностью имплантата из сплава BT1-0, а в сравнении с имплантатом из сплава BT1-0 с кислотным травлением была выявлена дифференцировка окружающей кости на губчатый и кортикальный костный слой.

8. Дальнейшее изучение влияния мощных ионных пучков на продолжительность функционирования дентальных имплантатов подлежит глубокому изучению. Данный метод обработки поверхности дентальных имплантатов можно рекомендовать и предложить для применения в клинической практике, также использовать для обработки других видов титановых сплавов (например, BT6), для нивелирования факторов обработки поверхности и поверхностных слоев дентальных имплантатов, а также для пациентов с отягощенным аллергоанамнезом.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Рекомендовать на основании полученных доклинических лабораторных исследований разработанный метод модификации поверхности дентальных имплантатов.
2. Провести клинические исследования имплантатов, обработанных мощными ионными пучками, с наблюдением сроков функционирования ортопедической конструкции с опорой на дентальный имплантат.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АСМ – атомно-силовая микроскопия

БЭТ – Брунауэр-Эммет-Теллер

МИП – мощный ионный пучок

РЭМ – растровый электронный микроскоп

СЭМ – сканирующая электронная микроскопия

ФСБ – фосфатно-солевой буфер

ЭДМ – энергодисперсионный микроанализ

BIC – bone implant contact, площадь контакта костного вещества и имплантата

cp-Ti – Commercially Pure Titanium, коммерчески чистый титан

FIC – fibrous implant contact, площадь контакта фиброзной ткани и имплантата

ISIS – Implant Surface Identification Standard, стандарт идентификации поверхности имплантата

MaIC – mallow implant contact, площадь контакта костного мозга и имплантата

RBM – Resorbable Blast Media

SLA – Sand-blasted, Large grit, Acid-etched, крупнозернистая пескоструйная обработка и травление кислотой

TPS – Titanium Plasma Spraying, плазменное напыление титанового порошка

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алейникова, Е.В. Современная концепция остеоинтеграции дентальных имплантатов / Е.В. Алейникова, А.Б. Шабанович // Медицинский журнал. – 2006. – № 4 (18). – С. 26–28.
2. Аналитический отчет Discovery Research Group. Анализ рынка зубов искусственных и имплантатов в России. – URL: <https://drgroup.ru/531-analiz-rinka-stomatologicheskikh-implantov-v-rossii.html> – Текст: электронный. (Дата обращения: 01.04.2026)
3. Биотехнология клеток животных / Под редакцией Р.Е. Спiera, Дж.Б. Гриффитса; перевод с англ. В.М. Тарасенко; под редакцией и с предисловием доктора биологических наук Г.А. Сафонова. – Москва: Агропромиздат, 1989-. – Т. 1. – 1989. – 365 с. – ISBN: 0-12-657-551-7. – Текст: непосредственный.
4. ГОСТ 19807-91. Титан и сплавы титановые деформируемые. Марки: утвержден и введен в действие Постановлением Комитета стандартизации и метрологии СССР от 17.07.1991 № 1260: введен взамен ГОСТ 19807-74; дата введения: 01.07.1992. Внесено Изменение № 1, приказ Росстандарта от 07.11.2011 № 513-ст; введено в действие на территории РФ с 01.07.2012.
5. ГОСТ Р ИСО 5832-3-2014. Имплантаты для хирургии. Металлические материалы. Часть 3. Деформируемый сплав на основе титана, 6-алюминия и 4-ванадия: утвержден и введен в действие Приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 12 декабря 2014 г. № 2061-ст: введен впервые; дата введения: 01.01.2016. Внесена поправка, опубликованная в ИУС № 6, 2017 г.
6. Димитрович, Д.А. Сравнительная оценка обработки поверхности внутрикостной части дентальных имплантатов (экспериментальное исследование): дис. ... канд. мед. наук: 14.00.21 – Стоматология / Димитрович Денис Александрович; ГОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет Росздрава». – Москва, 2009. – 150 с.

7. Ешкулов, У.Э. Оптимизация поверхности титановых имплантатов методом энергетических ионных пучков / У.Э. Ешкулов, Ф.С. Соколов, В.А. Тарбоков // Актуальные вопросы стоматологии: сборник тезисов межвузовской конференции. – Москва, 14 марта 2018 года. – С. 20–22.
8. Исследование наноструктурированных поверхностей имплантатов сплава ВТ-6 *in vivo* / В.И. Зеленский, А.А. Долгалева, Д.С.А. Елдашев, У.Э. Ешкулов // Медицинский алфавит. – 2020. – № 12. – С. 12–14.
9. К вопросу об остеоинтеграции дентальных имплантатов и способах ее стимуляции / С.В. Поройский, Д.В. Михальченко, Е.Н. Ярыгина [и др.] // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2015. – № 3 (55). – С. 6–9.
10. Камилов, Ф.Х. Клеточно-молекулярные механизмы ремоделирования костной ткани и ее регуляция / Ф.Х. Камилов, Е.Р. Фаршатова, Д.А. Еникеев // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 7–4. – С. 836–842.
11. Комплексное модифицирование поверхности титановых сплавов / В.А. Тарбоков, С.К. Павлов, Г.Е. Ремнёв, Н.А. Ночовная, У.Э. Ешкулов // Metallurg. – 2018. – № 11. – С. 80–84.
12. Кудрявцева, Е.В. Модификация полимерных материалов бикомпонентными наночастицами металлов: дис. ... канд. хим. наук: 2.6.11. Технология и переработка синтетических и природных полимеров и композитов / Кудрявцева Екатерина Викторовна; ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет промышленных технологий и дизайна». – Санкт-Петербург, 2024. – 228 с.
13. Кулаков, А.А. Влияние различных способов модификации поверхности дентальных имплантатов на их интеграционный потенциал / А.А. Кулаков, А.С. Григорьян, А.В. Архипов // Стоматология. – 2012. – Т. 91. – № 6. – С. 75–77.
14. Ломакин, М.В. Новая система стоматологических остеоинтегрируемых имплантатов (разработка и лабораторно-экспериментальное обоснование; клиническое внедрение): автореф. дис. ... док. мед. наук: 14.00.21 – Стоматология / Ломакин Михаил Васильевич; Московский государственный медико-стоматологический университет Минздрава России. – Москва, 2001. – 40 с.

15. Микрорентгеноспектральный анализ и *in vivo* исследование комплексно-модифицированных титановых имплантатов / У.Э. Ешкулов, С.Ю. Иванов, В.А. Тарбоков, А.В. Волков, А.Б. Дымников, А.И. Шайхалиев, А.С. Кулназаров // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2022. – Т. 173. – № 4. – С. 516–521.
16. Миронов, М.М. Исследование миграции ионов металлов с защитных наноструктурированных покрытий для имплантатов / М.М. Миронов, М.М. Гребенщикова, Е.В. Стародумова // Вестник технологического университета. – 2016. – Т. 19. – № 20. – С. 23–26.
17. Мурзабеков, А.И. Клинико-экспериментальное обоснование применения дентальных имплантатов с поверхностью, модифицированной плазменным электролитическим оксидированием: дис. ... канд. мед. наук: 3.1.7. Стоматология / Мурзабеков Ахмед Исропилович; ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы». – Москва, 2024. – 120 с.
18. Новая морфометрическая номенклатура для оценки остеоинтеграции внутрикостных имплантатов / А.В. Волков, Б.С. Смбатян, Д.Н. Назарян, А.А. Мураев // Современные технологии в медицине. – 2018. – Т. 10. – № 3. – С. 7–13.
19. Новый метод окраски недекальцинированной костной ткани / А.В. Волков, С.А. Шустров, К.С. Корсаненков, Е.Х. Набиева // Клиническая и экспериментальная морфология. – 2016. – № 4 (20). – С. 55–58.
20. Омаров, Т.В. Результаты клинического использования дентальных имплантатов с модифицированной биоактивной поверхностью / Т.В. Омаров, А.И. Жусев, М.В. Ломакин // Российская стоматология. – 2018. – Т. 11. – № 3. – С. 13–17.
21. Остеоинтеграция инновационных кастомизированных имплантатов в трубчатой кости (экспериментальное исследование) / Е.Н. Горбач, А.А. Еманов, Е.Н. Овчинников [и др.] // Современные технологии в медицине. – 2017. – Т. 9. – № 1. – С. 78–84.

22. Оценка влияния биоактивного покрытия винтовых дентальных имплантатов на сроки остеоинтеграции (экспериментально-морфологическое исследование) / М.Г. Перикова, С.В. Сирак, И.Э. Казиева, А.К. Мартиросян // Современные проблемы науки и образования. – 2013. – № 2. – С. 35.
23. Параскевич, В.Л. Дентальная имплантология: основы теории и практики / В.Л. Параскевич. – 3-е изд. – Москва: Медицинское информационное агентство, 2011. – 399 с. – ISBN: 978-5-8948-1743-9. – Текст: непосредственный.
24. Перикова, М.Г. Клинико-лабораторное обоснование применения винтовых дентальных имплантатов с развитой топографией и биоактивными свойствами поверхности: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.14 – Стоматология / Перикова Мария Григорьевна; ГОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет». – Волгоград, 2014. – 75 с.
25. Подходы к тестированию биоматериалов с позиции современной парадигмы биосовместимости / А.Н. Викнянцук, А.И. Мишанин, С.И. Твердохлебов, А.С. Головкин // Трансляционная медицина. – 2017. – Т. 4. – № 1. – С. 29–40.
26. Пушкарев, А.И. Пучково-плазменные технологии обработки материалов. Лабораторный практикум / А.И. Пушкарев, Ю.И. Исакова. – Томск: Изд-во политехнического ун-та, 2014. – 194 с. – ISBN 978-5-4387-0499-7. – Текст: непосредственный.
27. Ремнев, Г.Е. Модификация материалов с использованием мощных ионных пучков / Г.Е. Ремнев // Известия Томского политехнического университета. – 2000. – Т. 303. – № 2. – С. 59–70.
28. Робустова, Т.Г. Имплантация зубов (хирургические аспекты) / Т.Г. Робустова. – Москва: Медицина, 2003. – 557 с. – ISBN: 5-225-04712-2. – Текст: непосредственный.
29. Рябова, В.М. Разработка нового биоконпозиционного материала, содержащего фактор роста эндотелия сосудов, для замещения костных дефектов (экспериментальное исследование): дис. ... канд. мед. наук: 14.01.14 – Стоматология / Рябова Валентина Михайловна; ГОУ ВПО «Нижегородская

государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России. – Нижний Новгород, 2011. – 104 с.

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

31. Сравнительная характеристика материалов, применяемых в стоматологической имплантации / А.А. Егоров, М.Н. Дровосеков, А.М. Аронов [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. – 2014. – Т. 13. – № 6. – С. 41–47.

32. Сравнительный анализ качества инновационной системы поверхности hsttm имплантатов компании Humana Dental GbmH с поверхностями ведущих производителей согласно критериям международного стандарта ISIS / Ф.З. Савранский, П.О. Гришин, А.Ф. Сулимов, Р.В. Симахов // Евразийский союз ученых. – 2016. – № 1–4. – С. 99–104.

33. Сравнительный анализ современных методов модификации поверхности дентальных имплантатов / У.Э. Ешкулов, С.Ю. Иванов, А.В. Кучерова, В.А. Тарбокова // Стоматология для всех. – 2025. – № 2 (111). – С. 10–14.

34. Стоматологическая имплантология / С.Ю. Иванов, А.Ф. Бизяев, М.В. Ломакин [и др.]. – Москва: [б. и.], 2000. – 63 с. – Текст: непосредственный.

35. Тарбоков, В.А. Повышение стойкости твердосплавного инструмента методом предварительной обработки мощным ионным пучком и осаждения нитрид-титанового покрытия: дис. ... канд. тех. наук: 05.02.01 – Материаловедение / Тарбоков Владислав Александрович; Омский государственный технический университет. – Томск, 2003. – 115 с.

36. Топоркова, А.К. Влияние наноструктурированных многофункциональных биосовместимых нерезорбируемых покрытий интраоссальных имплантатов на процесс их интеграции в кость (экспериментально-морфологическое исследование): дис. ... канд. мед. наук: 14.00.21 – Стоматология; 14.00.15 – Патологическая анатомия / Топоркова Анастасия Константиновна;

ФГУ «Центральный научно-исследовательский институт стоматологии и челюстно-лицевой хирургии Росмедтехнологий». – Москва, 2009. – 145 с.

37. Ушаков, А.И. Краткий обзор доклада об исследовании поверхностей 62 моделей имплантатов различных производителей / А.И. Ушаков // Проблемы стоматологии. – 2014. – № 5. – С. 4–10.

38. Фурцев, Т.В. Сравнительное исследование поверхностей трех типов имплантатов (TiUnite, SLA, RBM) с контрольным образцом, периимплантитом, обработанных лазером Er;Cr;YSGG длиной волны 2780 нм / Т.В. Фурцев, Г.М. Зеер // Стоматология. – 2019. – Т. 98. – № 3. – С. 52–55.

39. Цыганков, А.И. Состояние и развитие современных технологий обработки поверхности дентальных имплантатов / А.И. Цыганков // Вестник Пензенского государственного университета. – 2013. – № 2. – С. 112–117.

40. Шайхалиев, А.И. Комбинированные титановые эндопротезы с наноструктурированной поверхностью в комплексной реабилитации пациентов с дефектами нижней челюсти: дис. ... док. мед. наук: 14.01.14 – Стоматология / Шайхалиев Астемир Икрамович; ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). – Москва, 2022. – 317 с.

41. In vitro исследование биосовместимости титановых сплавов с модифицированной поверхностью / У.Э. Ешкулов, В.А. Тарбоков, С.Ю. Иванов, Н.А. Ночовная, А.Д. Дымников, Р.С. Алымбаев // Биомедицина. – 2021. – Т. 17. – № 2. – С. 79–87.

42. 10-year outcomes with immediate and early loaded implants with a chemically modified SLA surface / P. Nicolau, F. Guerra, R. Reis [et al.] // Quintessence Int. – 2019. – Vol. 50. – № 2. – P. 114–124.

43. 10-year survival rate and the incidence of peri-implant disease of 374 titanium dental implants with a SLA surface: a prospective cohort study in 177 fully and partially edentulous patients / F.J. van Velzen, R. Ofec, E.A. Schulten [et al.] // Clin Oral Implants Res. – 2015. – Vol. 26. – № 10. – P. 1121–1128.

44. 10-year survival and success rates of 511 titanium implants with a sandblasted and acid-etched surface: a retrospective study in 303 partially edentulous patients / D. Buser, S.F. Janner, J.G. Wittneben [et al.] // *Clin Implant Dent Relat Res.* – 2012. – Vol. 14. – № 6. – P. 839–851.
45. A 15-year study of osseointegrated implants in the treatment of the edentulous jaw / R. Adell, U. Lekholm, B. Rockler, P.I. Brånemark // *Int J Oral Surg.* – 1981. – Vol. 10. – № 6. – P. 387–416.
46. A 5- to 6-year radiological evaluation of titanium plasma sprayed/sandblasted and acid-etched implants: results from private practice / H.G. Dam, S.A. Najm, N. Nurdin [et al.] // *Clin Oral Implants Res.* – 2014. – Vol. 25. – № 2. – P. e159–165.
47. A clue to the existence of bonding between bone and implant surface: an in vivo study / T.K. Kwon, J.Y. Choi, J.I. Park, I.L. Yeo // *Materials (Basel).* – 2019. – Vol. 12. – № 7. – P. 1187.
48. Accentuated osseointegration in osteogenic nanofibrous coated titanium implants / S. Das, K. Dholam, S. Gurav [et al.] // *Sci Rep.* – 2019. – Vol. 9. – № 1. – P. 17638.
49. Activity of plasma sprayed yttria stabilized zirconia reinforced hydroxyapatite/Ti–6Al–4V composite coatings in simulated body fluid / Y.W. Gu, K.A. Khor, D. Pan, P. Cheang // *Biomaterials.* – 2004. – Vol. 25. – № 16. – P. 3177–3185.
50. Advancing dental implant surface technology-- from micron- to nanotopography / G. Mendonça, D.B. Mendonça, F.J. Aragão, L.F. Cooper // *Biomaterials.* – 2008. – Vol. 29. – № 28. – P. 3822–3835.
51. Albrektsson, T. Oral implant surfaces: Part 1--review focusing on topographic and chemical properties of different surfaces and in vivo responses to them / T. Albrektsson, A. Wennerberg // *Int J Prosthodont.* – 2004. – Vol. 17. – № 5. – P. 536–543.
52. Albrektsson, T. Osseointegrated dental implants / T. Albrektsson, T. Jansson, U. Lekholm // *Dent Clin North Am.* – 1986. – Vol. 10. – № 1. – P. 151–174.
53. Alpaslan, E. Anodized 20 nm diameter nanotubular titanium for improved bladder stent applications / E. Alpaslan, B. Ercan, T.J. Webster // *Int J Nanomedicine.* – 2011. – Vol. 6. – P. 219–225.

54. Aparicio, C. Dentures on osseointegrated implants: a new alternative in the treatment of the edentulous patient / C. Aparicio, J. Olivé // Arch Odonto Estomatol. – 1985. – Vol. 1. – № 1. – P. 11–23.
55. Barnett, B. Osseointegration with implant prosthodontics / B. Barnett, J.L. Krump // J Oreg Dent Assoc. – 1985. – Vol. 55. – № 2. – P. 28–30.
56. Beder, O.E. An investigation of tissue tolerance to titanium metal implants in dogs / O.E. Beder, G. Eade // Surgery. – 1956. – Vol. 39. – № 3. – P. 470–473.
57. Bone Response to Dental Implant Materials (Woodhead Publishing Series in Biomaterials) / A. Piattelli (eds.) – Woodhead Publishing, 2016. – 284 p. – ISBN: 978-0081002872. – Текст: непосредственный.
58. Bone response to surface-modified titanium implants: studies on the early tissue response to machined and electropolished implants with different oxide thicknesses / C. Larsson, P. Thomsen, B.O. Aronsson [et al.] // Biomaterials. – 1996. – Vol. 17. – № 6. – P. 605–616.
59. Bone response to unloaded and loaded titanium implants with a sandblasted and acid-etched surface: a histometric study in the canine mandible / D.L. Cochran, R.K. Schenk, A. Lussi [et al.] // J Biomed Mater Res. – 1998. – Vol. 40. – № 1. – P. 1–11.
60. Brånemark, P.I. Osseointegration and its experimental background / P.I. Brånemark // J Prosthet Dent. – 1983. – Vol. 50. – № 3. – P. 399–410.
61. Brånemark, P.I. Reconstruction of jaws and intraosseous anchorage of dental prosthesis / P.I. Brånemark, R. Adell, B.O. Hansson // Tandlakartidningen. – 1971. – Vol. 63. – № 13. – P. 486–497.
62. Brånemark, P.I. Vital microscopy of bone marrow in rabbit / P.I. Brånemark // Scand J Clin Lab Invest. – 1959. – Vol. 11. – Suppl. 38. – P. 1–82.
63. Brunski, J. On Implant Prosthodontics: One Narrative, Twelve Voices-2 / J. Brunski // Int J Prosthodont. – 2018. – Vol. 31. – Suppl. – P. s15–s22.
64. Classification of osseointegrated implant surfaces: materials, chemistry and topography / D.M. Dohan Ehrenfest, P.G. Coelho, B.S. Kang [et al.] // Trends Biotechnol. – 2010. – Vol. 28. – № 4. – P. 198–206.

65. Commercially pure titanium (cp-Ti) versus titanium alloy (Ti6Al4V) materials as bone anchored implants - Is one truly better than the other? / F.A. Shah, M. Trobos, P. Thomsen, A. Palmquist // Mater Sci Eng C Mater Biol Appl. – 2016. – Vol. 62. – P. 960–966.
66. Davidas, J.P. Looking for a new international standard for characterization, classification and identification of surfaces in implantable materials: the long march for the evaluation of dental implant surfaces has just begun / J.P. Davidas // POSEIDO. – 2014. – Vol. 2. – № 1. – P. 1–5.
67. Davies, J.E. In vitro modeling of the bone/implant interface / J.E. Davies // Anat Rec. – 1996. – Vol. 245. – № 2. – P. 426–445.
68. Davies, J.E. Is Osseointegration a Foreign Body Reaction? / J.E. Davies // Int J Prosthodont. – 2019. – Vol. 32. – № 2. – P. 133–136.
69. Davies, J.E. Mechanisms of endosseous integration / J.E. Davies // Int J Prosthodont. – 1998. – Vol. 11. – № 5. – P. 391–401.
70. Davies, J.E. Understanding peri-implant endosseous healing / J.E. Davies // J Dent Educ. – 2003. – Vol. 67. – № 8. – P. 932–949.
71. Deposition of nanometer scaled calcium-phosphate crystals to implants with a dual acid-etched surface does not improve early tissue integration / I. Abrahamsson, E. Linder, L. Larsson, T. Berglundh // Clin Oral Implants Res. – 2013. – Vol. 24. – № 1. – P. 57–62.
72. Direct loading of Nobel Direct and Nobel Perfect one-piece implants: a 1-year prospective clinical and radiographic study / P.O. Ostman, M. Hellman, T. Albrektsson, L. Sennerby // Clin Oral Implants Res. – 2007. – Vol. 18. – № 4. – P. 409–418.
73. Dohan Ehrenfest, D.M. Evolution of the dental implant market: an African tale revisited / D.M. Dohan Ehrenfest, J.L. Rutkowski // J Oral Implantol. – 2012. – Vol. 38. – № 3. – P. 201–202.
74. Dorland's Illustrated Medical Dictionary: Standart Edition / W.A. Newman Dorland (Editor). – 28th Editon. – W B Saunders Co, 1994. – 1974 p. – ISBN: 978-0721628592. – Текст: непосредственный.

75. Duraccio, D. Biomaterials for dental implants: current and future trends / D. Duraccio, F. Mussano, M.G. Faga // J Material Sci. – 2015. – Vol. 50. – № 14. – P. 4779–4812.
76. Engineered protein coatings to improve the osseointegration of dental and orthopaedic implants / J. Raphael, J. Karlsson, S. Galli [et al.] // Biomaterials. – 2016. – Vol. 83. – P. 269–282.
77. Enhancement of peri-implant bone osteogenic activity induced by a peptidomimetic functionalization of titanium / F. Ravanetti, F. Gazza, D. D'Arrigo [et al.] // Ann Anat. – 2018. – Vol. 218. – P. 165–174.
78. Enhancing surface free energy and hydrophilicity through chemical modification of microstructured titanium implant surfaces / F. Rupp, L. Scheideler, N. Olshanska [et al.] // J Biomed Mater Res A. – 2006. – Vol. 76. – № 2. – P. 323–334.
79. Evaluation of an endosseous titanium implant with a sandblasted and acid-etched surface in the canine mandible: radiographic results / D.L. Cochran, P.V. Nummikoski, F.L. Higginbottom [et al.] // Clin Oral Implants Res. – 1996. – Vol. 7. – № 3. – P. 240–252.
80. Experimental studies on intra-osseous anchorage of dental prosthesis / P.I. Brånemark, U. Breine, R. Adell [et al.] // Arsb Goteb Tandlak Sallsk. – 1970. – P. 9–25.
81. Experimental study of bone response to hydroxyapatite coating implants: bone-implant contact and removal torque test / T.G. Eom, G.R. Jeon, C.M. Jeong [et al.] // Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. – 2012. – Vol. 114. – № 4. – P. 411–418.
82. Foreign body reactions, marginal bone loss and allergies in relation to titanium implants / T. Albrektsson, B. Chrcanovic, J. Mölne, A. Wennerberg // Eur J Oral Implantol. – 2018. – Vol. 11. – Suppl. 1. – P. S37–S46.
83. Gan, J.A. Review on the Oxidation of Metallic Thermal Sprayed Coatings: A Case Study with Reference to Rare-Earth Permanent Magnetic Coatings / J.A. Gan, C.C. Berndt // Journal of Thermal Spray Technology. – 2013. – Vol. 22. – № 7. – P. 1069–1091.

84. Hansson, S. The relation between surface roughness and interfacial shear strength for bone-anchored implants. A mathematical model / S. Hansson, M. Norton // *J Biomech.* – 1999. – Vol. 32. – № 8. – P. 829–836.
85. Hasan, A. Surface functionalization of Ti6Al4V via self-assembled monolayers for improved protein adsorption and fibroblast adhesion / A. Hasan, V. Saxena, L.M. Pandey // *Langmuir.* – 2018. – Vol. 34. – № 11. – P. 3494–3506.
86. Histologic analysis of resorbable blasting media surface implants retrieved from humans: a report of two cases / K.I. Jeong, Y.K. Kim, S.W. Moon [et al.] // *J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg.* – 2016. – Vol. 42. – № 1. – P. 38–42.
87. Histologic and histomorphometric analysis of the bone response to machined and sandblasted titanium implants: an experimental study in rabbits / A. Piattelli, L. Manzon, A. Scarano [et al.] // *Int J Oral Maxillofac Implants.* – 1998. – Vol. 13. – № 6. – P. 805–810.
88. Hosseini, M.M. On the relationship between osteoconduction and surface texture during peri-implant osteogenesis: Ph.D. dissertation / M.M. Hosseini. – University of Toronto, 2001. – 184 p.
89. iData Research. Healthcare Market Research and Consulting. URL: <https://idataresearch.com/product-category/dental/dental-implants/> – Текст: электронный. (Дата обращения: 01.04.2026)
90. Identification card and codification of the chemical and morphological characteristics of 14 dental implant surfaces / D.M. Dohan Ehrenfest, L. Vazquez, Y.J. Park [et al.] // *J Oral Implantol.* – 2011. – Vol. 37. – № 5. – P. 525–542.
91. Identification card and codification of the chemical and morphological characteristics of 62 dental implant surfaces. Part 1: description of the Implant Surface Identification Standard (ISIS) codification system / D.M. Dohan Ehrenfest, M. Del Corso, B.S. Kang [et al.] // *POSEIDO.* – 2014. – Vol. 2. – № 1. – P. 7–22.
92. Identification card and codification of the chemical and morphological characteristics of 62 dental implant surfaces. Part 2: anodized and Titanium Plasma-Sprayed (TPS) surfaces (Group 1, metallurgy modification) / D.M. Dohan Ehrenfest, M. Del Corso, B.S. Kang [et al.] // *POSEIDO.* – 2014. – Vol. 2. – № 1. – P. 23–35.

93. Identification card and codification of the chemical and morphological characteristics of 62 dental implant surfaces. Part 3: sand-blasted/acid- etched (SLA type) and related surfaces (Group 2A, main subtractive process) / D.M. Dohan Ehrenfest, M. Del Corso, B.S. Kang [et al.] // POSEIDO. – 2014. – Vol. 2. – № 1. – P. 37–55.
94. Identification card and codification of the chemical and morphological characteristics of 62 dental implant surfaces. Part 4: Resorbable Blasting Media (RBM), Dual Acid-Etched (DAE), Subtractive Impregnated Micro/Nanotextured (SIMN) and related surfaces (Group 2B, other subtractive process) / D.M. Dohan Ehrenfest, M. Del Corso, B.S. Kang [et al.] // POSEIDO. – 2014. – Vol. 2. – № 1. – P. 57–79.
95. Identification card and codification of the chemical and morphological characteristics of 62 dental implant surfaces. Part 5: chemically coated surfaces (Group 3, coating) and implant collar surfaces (Group 4, collar) / D.M. Dohan Ehrenfest, M. Del Corso, B.S. Kang [et al.] // POSEIDO. – 2014. – Vol. 2. – № 1. – P. 81–104.
96. Improved osseointegration in ion implantation-treated dental implants / I. Braceras, J.I. Alava, J.I. Oñate [et al.] // Surface and Coatings Technology. – 2002. – Vol. 158–159. – P. 28–32.
97. In vitro investigation of titanium and hydroxyapatite dental implant surfaces using a rat bone marrow stromal cell culture system / C. Knabe, F. Klar, R. Fitzner [et al.] // Biomaterials. – 2002. – Vol. 23. – № 15. – P. 3235–3245.
98. Integrin and chemokine receptor gene expression in implant-adherent cells during early osseointegration / O. Omar, M. Lennerås, S. Svensson [et al.] // J Mater Sci: Mater Med. – 2010. – Vol. 21. – № 3. – P. 969–980.
99. Komiyama, Y. Osseointegrated implant--principles and clinical cases / Y. Komiyama // Shikwa Gakuho. – 1984. – Vol. 84. – № 10. – P. 1751–1765.
100. Lang, N.P. Implant surfaces and design (Working Group 4) / N.P. Lang, S. Jepsen: Working Group 4 // Clin Oral Implants Res. – 2009. – Vol. 20. – Suppl. 4. – P. 228–231.
101. Lekholm, U. Principles of osseointegration / U. Lekholm // Arch Odonto Estomatol. – 1988. – Vol. 4. – № 8. – P. 393–405.

102. Li, Q. Involvement of FAK/P38 Signaling Pathways in Mediating the Enhanced Osteogenesis Induced by Nano-Graphene Oxide Modification on Titanium Implant Surface / Q. Li, Z. Wang // *Int J Nanomedicine*. – 2020. – Vol. 15. – P. 4659–4676.
103. Linkow, L.I. 8 years of intraosseous implantations / L.I. Linkow // *Dent Cadmos*. – 1970. – Vol. 38. – № 12. – P. 1829–1890.
104. Linkow, L.I. Oral implantology: principles and pitfalls / L.I. Linkow // *Dent Surv*. – 1971. – Vol. 47. – № 9. – P. 32–33.
105. Linkow, L.I. The versatility of implant interventions / L.I. Linkow // *Dent Concepts*. – 1966. – Vol. 10. – № 2. – P. 5–17.
106. Long-term follow-up of single crowns supported by short, moderately rough implants—A prospective 10-year cohort study / F. Rossi, N.P. Lang, E. Ricci [et al.] // *Clin Oral Implants Res*. – 2018. – Vol. 29. – № 12. – P. 1212–1219.
107. Long-term results of a three arms prospective cohort study on implants in periodontally compromised patients: 10-year data around sandblasted and acid-etched (SLA) surface / M. Roccuzzo, L. Bonino, P. Dalmaso, M. Aglietta // *Clin Oral Implants Res*. – 2014. – Vol. 25. – № 10. – P. 1105–1112.
108. *Materials Properties Handbook: Titanium Alloys* / E.W. Collings, G. Welsch (ed.). – Asm Intl, 1994. – 1169 p. – ISBN: 978-0871704818. – Текст: непосредственный.
109. Matthews, S. Shrouded plasma spray of Ni-20Cr coatings utilizing internal shroud film cooling / S. Matthews // *Surface and coating technology*. – 2014. – Vol. 249. – P. 56–74.
110. McCracken, M. Dental implant materials: commercially pure titanium and titanium alloys / M. McCracken // *J Prosthodont*. – 1999. – Vol. 8. – № 1. – P. 40–43.
111. Meachim, G. Changes in nonosseous tissue adjacent to titanium implants / G. Meachim, D.F. Williams // *J Biomed Mater Res*. – 1973. – Vol. 7. – № 6. – P. 555–572.
112. Melnikova, I. Improving the quality of biocompatible plasma-sprayed intraosseous implant coating / I. Melnikova, A. Lyasnikova, V. Lyasnikov // *Eastern-European Journal of Enterprise Technologies*. – 2013. – Vol. 2. – № 5 (62). – P. 42–46.

113. Mesaros, M.G. Osseointegration and the dental endosseous titanium implant interface / M.G. Mesaros // J Mich Dent Assoc. – 1989. – Vol. 71. – № 6. – P. 269–275.
114. Micro X-ray spectral analysis and in vivo studies of complex-modified titanium implants / U.E. Eshkulov, S.Y. Ivanov, A.I. Shaikhaliev, A.B. Dymnikov, E.A. Gosteva // Mod App Dent Oral Health. – 2022. – Vol. 5. – № 2. – P. 459–464.
115. Modified titanium surfaces promote accelerated osteogenic differentiation of mesenchymal stromal cells in vitro / I. Wall, N. Donos, K. Carlqvist [et al.] // Bone. – 2009. – Vol. 45. – № 1. – P. 17–26.
116. Nasatzky, E. The role of surface roughness in promoting osteointegration / E. Nasatzky, J. Gultchin, Z. Schwartz // Refuat Hapeh Vehashinayim (1993). – 2003. – Vol. 20. – № 3. – P. 8–19.
117. On inflammation-immunological balance theory-A critical apprehension of disease concepts around implants: Mucositis and marginal bone loss may represent normal conditions and not necessarily a state of disease / T. Albrektsson, T. Jemt, J. Mölne [et al.] // Clin Implant Dent Relat Res. – 2019. – Vol. 21. – № 1. – P. 183–189.
118. Osseointegrated implants in the treatment of the edentulous jaw. Experience from a 10-year period / P.I. Brånemark, B.O. Hansson, R. Adell [et al.] // Scand J Plast Reconstr Surg Suppl. – 1977. – Vol. 16. – P. 1–132.
119. Osseointegration enhanced by chemical etching of the titanium surface. A torque removal study in the rabbit / P.R. Klokkevold, R.D. Nishimura, M. Adachi, A. Caputo // Clin Oral Implants Res. – 1997. – Vol. 8. – № 6. – P. 442–447.
120. Osseointegration of titanium implants / L. Carlsson, T. Röstlund, B. Albrektsson [et al.] // Acta Orthop Scand. – 1986. – Vol. 57. – № 4. – P. 285–289.
121. Osteoblast responses to different oxide coatings produced by the sol–gel process on titanium substrates / A. Ochsenbein, F. Chai, S. Winter [et al.] // Acta Biomater. – 2008. – Vol. 4. – № 5. – P. 1506–1517.
122. Palmquist, A. A multiscale analytical approach to evaluate osseointegration / A. Palmquist // J Mater Sci Mater Med. – 2018. – Vol. 29. – № 5. – P. 60.

123. Paoleschi, C. Observations and experiences with endosseous implants. The titanium support / C. Paoleschi // *Dent Cadmos*. – 1972. – Vol. 40. – № 9. – P. 1308–1328.
124. Petrou, N.G. Osseointegrated implants. II. The Core-Vent, IMZ and Integral Systems / N.G. Petrou // *Odontostomatol Proodos*. – 1987. – Vol. 41. – № 4. – P. 209–218.
125. Plasma assisted surface treatments of biomaterials / L. Minati, C. Migliaresi, L. Lunelli [et al.] // *Biophys Chem*. – 2017. – Vol. 229. – P. 151–164.
126. Platelets stimulate proliferation of bone cells: involvement of platelet-derived growth factor, microparticles and membranes / R. Gruber, F. Varga, M.B. Fischer, G. Watzek // *Clin Oral Implants Res*. – 2002. – Vol. 13. – № 5. – P. 529–535.
127. Proceedings of the Toronto Conference on Osseointegration in Clinical Dentistry / C. Zarb (eds.). – St. Louis: C.V. Morsby Co, 1983. – 165 p. – Текст: непосредственный.
128. Processing, characterization, and in vitro/in vivo evaluations of powder metallurgy processed Ti-13Nb-13Zr alloys / M.C. Bottino, P.G. Coelho, V.A. Henriques [et al.] // *J Biomed Mater Res A*. – 2009. – Vol. 88. – № 3. – P. 689–696.
129. Pulsed-ion-beam nitriding and smoothing of titanium surface in a vacuum / X.P. Zhu, H. Suematsu, W. Jiang [et al.] // *Appl Phys Lett*. – 2005. – Vol. 87. – P. 093111.
130. Qualitative and quantitative observations of bone tissue reactions to anodised implants / Y.T. Sul, C.B. Johansson, K. Röser, T. Albrektsson // *Biomaterials*. – 2002. – Vol. 23. – № 8. – P. 1809–1817.
131. Research of Dental Implant Surfaces, Represented in Russia / E. Gosteva, A. Dymnikov, A. Kucherova [et al.] // 2025 IEEE International Conference on Manipulation, Manufacturing and Measurement on the Nanoscale (3M-NANO). – Changchun, China, 2025. – P. 296–299.
132. Roughness induced dynamic changes of wettability of acid etched titanium implant modifications / F. Rupp, L. Scheideler, D. Rehbein [et al.] // *Biomaterials*. – 2004. – Vol. 25. – № 7–8. – P. 1429–1438.

133. Shibli, J.A. In dental implant surfaces, NanoWar has begun... but NanoQuest is still at stake! / J.A. Shibli, D.M. Dohan Ehrenfest // POSEIDO. – 2013. – Vol. 1. – № 3. – P. 131–140.
134. Simpson, D. Titanium in cranioplasty / D. Simpson // J Neurosurg. – 1965. – Vol. 22. – P. 292–293.
135. Sims, N.A. Bone remodeling: Multiple cellular interactions required for coupling of bone formation and resorption / N.A. Sims, J.H. Gooi // Semin Cell Dev Biol. – 2008. – Vol. 19. – № 5. – P. 444–451.
136. Skalak, R. Biomechanical considerations in osseointegrated prostheses / R. Skalak // J Prosthet Dent. – 1983. – Vol. 49. – № 6. – P. 843–848.
137. Steinemann, S.G. Titanium--the material of choice? / S.G. Steinemann // Periodontol 2000. – 1998. – Vol. 17. – P. 7–21.
138. Sul, Y.T. The significance of the surface properties of oxidized titanium to the bone response: special emphasis on potential biochemical bonding of oxidized titanium implant / Y.T. Sul // Biomaterials. – 2003. – Vol. 24. – № 22. – P. 3893–3907.
139. Surface Modifications and Their Effects on Titanium Dental Implants / A. Jemat, M.J. Ghazali, M. Razali, Y. Otsuka // Biomed Res Int. – 2015. – Vol. 2015. – P. 791725.
140. Surface treatments of titanium dental implants for rapid osseointegration / L. Le Guéhennec, A. Soueidan, P. Layrolle, Y. Amouriq // Dent Mater. – 2007. – Vol. 23. – № 7. – P. 844–854.
141. The Effect of Alterations on Resorbable Blasting Media Processed Implant Surfaces on Early Bone Healing: A Study in Rabbits / C. Marin, E.A. Bonfante, R. Granato [et al.] // Implant Dent. – 2011. – Vol. 20. – № 2. – P. 167–177.
142. The effect of calcium ion concentration on the bone response to oxidized titanium implants / B.S. Kang, Y.T. Sul, C.B. Johansson [et al.] // Clin Oral Implants Res. – 2012. – Vol. 23. – № 6. – P. 690–697.
143. The roles of surface chemistry and surface topography of osseointegrated titanium implant / Y.T. Sul, B.S. Kang, C. Johansson [et al.] // J Biomed Mater Res A. – 2009. – Vol. 89. – № 4. – P. 942–950.

144. Titanium Coatings Plasma Sprayed with/without a Shroud / H. Zhou, C. Peng, Z. Liu [et al.] // IOP Conf Ser Mater Sci Eng. – 2020. – Vol. 825. – P. 012030.
145. Titanium in medicine. Material science, surface science, engineering, biological responses and medical applications / D.M. Brunette, P. Tengvall, M. Textor, P. Thomsen (ed.). – Springer Berlin, Heidelberg, 2001. – 1018 p. – ISBN: 978-3-540-66936-4. – Текст: непосредственный.
146. Titanium metal in alloplasty / O.E. Beder, G. Eade, J.K. Stevenson [et al.] // J Dent Res. – 1966. – Vol. 45. – № 4. – P. 1221.
147. Titanium surface modified by hydroxyapatite coating for dental implants / K.Y. Hung, S.C. Lo, C.S. Shin [et al.] // Surface and Coatings Technology. – 2013. – Vol. 231. – P. 337–345.
148. Ultrastructural characterization of the implant/bone interface of immediately loaded dental implants / U. Meyer, U. Joos, J. Mythili [et al.] // Biomaterials. – 2004. – Vol. 25. – № 10. – P. 1959–1967.
149. Ur Rahman, Z. Electrochemical characterization and in-vitro bio-assessment of AZ31B and AZ91E alloys as biodegradable implant materials / Z. Ur Rahman, L. Pompa, W. Haider // J Mater Sci Mater Med. – 2015. – Vol. 26. – № 8. – P. 217.
150. XPS, AES and SEM analysis of recent dental implants / B.S. Kang, Y.T. Sul, S.J. Oh [et al.] // Acta Biomater. – 2009. – Vol. 5. – № 6. – P. 2222–2229.
151. Yeo, I.L. Modifications of Dental Implant Surfaces at the Micro- and Nano-Level for Enhanced Osseointegration / I.L. Yeo // Materials (Basel). – 2020. – Vol. 13. – № 1. – P. 89.
152. Yeo, I.S. Biomechanical and histomorphometric study of dental implants with different surface characteristics / I.S. Yeo, J.S. Han, J.H. Yang // J Biomed Mater Res B Appl Biomater. – 2008. – Vol. 87. – № 2. – P. 303–311.
153. Zhu, X.P. Surface morphology of titanium irradiated by high-intensity pulsed ion beam / X.P. Zhu, M.K. Lei, T.C. Ma // Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section B: Beam Interactions with Materials and Atoms. – 2003. – Vol. 211. – № 1. – P. 69–79.