



УДК 616.31–089.843:001

**ТИРЕОИДНЫЙ СТАТУС И ОСТЕОИНТЕГРАЦИЯ ИМПЛАНТАТОВ
С БИОАКТИВНОЙ ПОВЕРХНОСТЬЮ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ У КРЫС****THYROID BALANCE AND OSSEOINTEGRATION OF IMPLANTS WITH BIOACTIVE SURFACE IN RATS**

**В.В. Новочадов¹, А.В. Бачурин¹, А.В. Порошин², А.В. Машков²,
В.И. Шемонаев², И.П. Рыжова³**
**V.V. Novochadov¹, A.V. Poroshin², A.V. Bachurin¹, A.V. Mashkov²,
V.I. Shemonaev², I.P. Ryzhova³**

¹ Волгоградский государственный университет
400062, г. Волгоград, пр. Университетский, д. 100

¹ Volgograd State University

400062, Volgograd, pr. University, 100

² Волгоградский государственный медицинский университет

400131, г. Волгоград, пл. Павших борцов, д. 1

² Volgogradsky State Medical University

400131, Volgograd, pl. Fallen Fighters, 1

³ Белгородский государственный национальный исследовательский университет

308015, г. Белгород, ул. Победы, д. 85

³ Belgorodsky National Research University

Russia, 308015, Belgorod, ul. Victory, 85

e-mail: biobio@volsu.ru

e-mail: shemonaevvi@yandex.ru

e-mail: ostom-kursk@rambler.ru

Резюме. В экспериментальных исследованиях показано, что баланс тиреоидных гормонов оказывает влияние на остеоинтеграцию винтовых титановых имплантатов с биоактивной поверхностью и ремоделирование прилегающей кости. Используются количественные морфологические и иммуногистохимические методики (выявление остеокластов, остеоонектина, каспазы-3). Показано, что при моделировании гипертиреоза введением L-тироксина ухудшаются процессы остеоинтеграции и ремоделирования кости вокруг имплантатов, при гипотиреозе, вызванном введением Тиамазола, приживление имплантатов идет в более благоприятных условиях.

Summary. To study the influence impact of thyroid hormone balance on the osseointegration of titanium screw implants with a bioactive surface and remodeling of the adjacent bone the experiments using 24 white rats were carried out. The authors have used the quantitative morphological and immunohistochemical techniques to reveal osteoclasts, osteonectin and caspase-3. It is shown the modeling of hyperthyroidism by L-thyroxine administration worsen the process of osseointegration and bone remodeling around implants. Hypothyroidism, caused by Thiamazole introduction, engraftment developed in more beneficial conditions.

Ключевые слова: дентальный имплантат, остеоинтеграция, гормональный дисбаланс, экспериментальные модели, гипотиреоз.

Key words: dental implant, osseointegration, hormonal down-regulation, experimental study.

Введение

Прогресс в области восстановления утраченных зубов уже немалозначим без технологий дентальной имплантации, которую справедливо относят к наиболее серьезным успехам стоматологии за последние десятилетия. Применение имплантатов в качестве искусственных дентальных опор позволяет решать множество проблем, связанных с лечением пациентов с частичным и полным отсутствием зубов, тем самым существенно повышая качество жизни пациентов [Воробьев и др., 2009; Кулаков, Гветадзе 2012; Chang et al., 2012]. С медико-биологических позиций, дентальная имплантация имеет своей основой управляемый процесс остеоинтеграции, которая может быть достижима только при наличии современных материалов и технологий. Основу материалов для остеоимплантации на сегодня составляет титан, также используются его сплавы никелем, алюминием, ванадием, реже – другими металлами [Калита, 2009; Лепилин, 2011; Волков 2012].



По современным представлениям, для успешной остеоинтеграции необходимо динамическое и скоординированное во времени сочетание трех основных процессов – остеокондукции (привлечения остеобластов на поверхность имплантата), остеоиндукции (образования костного матрикса) и ремоделирования прилежащей кости (цикла новообразования и резорбции костного матрикса с изменением его функциональных свойств) [Алехин, 2010; Коржевский., Гиляров А. 2010].

Основной подход к повышению остеоинтегративных свойств имплантатов состоит в активной модификации их поверхности, в результате чего обеспечивается максимальная площадь контакта с прилежащей костной тканью и, одновременно, стимулируется процесс ремоделирования этой кости [Алехин и др 2000; Новочадов и др.2013;]. Благодаря этим свойствам, современные материалы позволяют осуществлять успешную остеоинтеграцию при ранних нагрузках на пародонт, что позволяет добиться за счет интенсивного ремоделирования плотной костной муфты вокруг имплантата [Carlsson 2014].

Учет гормонального баланса пациентов при определении показаний, противопоказаний к имплантации и прогноза долговечности функционирования дентальных имплантатов в литературе ограничивается обсуждением вопросов дефицита эстрогенов или наличием сахарного диабета различной степени компенсации, причем авторы указывают на эффективность корректирующей терапии. Исследований роли гормонального тиреоидного баланса на динамику приживления имплантатов в доступной литературе мы не встретили, хотя хорошо известна роль избытка и дефицита гормонов щитовидной железы на процессы тканевого обмена и репаративную регенерацию.

Цель работы

Изучить в эксперименте особенности остеоинтеграции титановых имплантатов с биоактивной поверхностью и ремоделирования окружающей кости в условиях различного баланса тиреоидных гормонов.

Объекты и методы исследования

В эксперимент включили 24 белых крысах-самцах линии Wistar 6-месячного возраста массой 180-240 г. Протокол экспериментов соответствовал этическим нормам, изложенным «Правилах проведения работ с использованием экспериментальных животных» и Директиве 2010/63/EU Европейского Парламента и Совета Европейского Союза по охране животных, используемых в научных целях.

Стабилизацию тиреоидного статуса проводили в трех группах животных в течение 7 суток. Шести крысам первой группы вызывали гипертиреозное состояние экзогенным введением L-тироксина (Berlin-Chemie, Германия) в дозе 50 мкг/кг массы животного ежедневными пероральными приемами. Шести животным второй группы также ежедневно однократно вводили антигипертиреозный препарат Тиамазол (Nuscomed, Германия) в дозе 20 мг/кг массы. Шесть крыс третьей группы в те же сроки получали per os апирогенный растворитель (1%-ный раствор глюкозы). По завершении этой фазы эксперимента у всех животных была взята кровь из хвостовой вены для определения концентраций тиреоидных гормонов.

На второй фазе эксперимента всем 18 животным опытных групп под наркозом (Золетил в дозе 40 мг/кг массы внутривенно) формировали с помощью сверла каналы в дистальных диафизах обеих бедренных костей диаметром 1.5 мм и глубина 5 мм с отклонением оси канала от вертикали на 30 градусов. В образованные каналы (всего – 32) были методом закручивания помещены дистальные фрагменты титановых винтовых имплантатов MIS BioCom. В дальнейшем крысам первой группы перорально вводили поддерживающую дозу L-тироксина в дозе 20 мкг/кг массы через день, животным второй группы – Тиамазол в дозе 5 мг/кг раз в 4 дня, животным третьей группы – эквивалентный объем чистого растворителя.

Через 4 и 12 недель после постановки имплантатов, для изучения динамики их приживления, из каждой группы было выведено передозировкой Золетила (200 мг/кг массы) по три животных (6 имплантатов), а также три интактных крысы для изучения морфологии костной ткани в отсутствие постимплантационного ремоделирования. У всех животных также была взята кровь для исследования гормонального статуса.

Для определения концентрации гормонов в сыворотке крови использовали твердофазный вариант иммуноферментного анализа с использованием планшетного сканера (Biorad, США) и тест-систем «Вектор-Бест» (Новосибирск, Россия). В отношении наборов на общий трийодтиронин (Т3) и тироксин (Т4) разработчиками было подтверждено отсутствие видовой специфичности. Для тиреотропного гормона (ТТГ) дополнительно была проведена калибровка разведений сыворотки крови пяти интактных крыс по референтной контрольной сыворотке человека. Итоговый диапазон измерений составил для тиреотропного гормона–0.2–12.0 мМЕ/л, для трийодтиронина 0.2–20.0 нмоль/л, для тироксина–10–500 нмоль/л.

Гистологические препараты приготавливали после фиксации в 10%-ном растворе нейтрального забуференного формалина и декальцинации в растворе «Cal-Ex®» (Fisher Scientific), окрашива-



ли гематоксилином и эозином, для выявления тканевого матрикса – по Массону [5]. Качественную характеристику дополняли расчетом количественных показателей структурной организации кости и тканей вокруг имплантата. Имидж-анализ проводили с помощью программы «Image J» (США). Определяли толщину кортикального слоя кости (мкм), объемную долю губчатой кости (%), среднюю толщину костных трабекул (мкм), толщину зоны остеointеграции (мкм) и долю костной ткани в этой зоне (мм³/мм³).

Иммуногистохимическое исследование включало в себя определение маркеров клеток остеогенного ряда – остеонектина, остеокластов – CD-68, а также каспазы-3, как маркера необратимой активации апоптоза (наборы Novocastra, Великобритания). Визуализацию проводили с помощью непрямого иммунопероксидазного метода, следуя инструкциям производителя, использовали термический вариант демаскировки антигенов, позитивные контроли антигенов и негативные контроли антител. На заключительном этапе срезы докрашивали гематоксилином. Итоговый результат в каждом случае выражали как процент иммунопозитивных клеток среди общего числа клеток в костной ткани, обозначая, соответственно, как остеогенный, остеорезорбтивный и апоптотический индексы.

Обработку количественных данных проводили с помощью программы Statistica 10.0 (StatSoft Inc., USA) с учетом общепринятых требований для медико-биологических исследований. Для анализа различий между группами использовали непараметрический критерий Манна-Уитни.

Результаты исследования и их обсуждение

Определение концентраций тиреоидных гормонов перед началом имплантации, что у животных трех опытных групп удалось моделировать различные состояния гормональной функции щитовидной железы (табл. 1).

Таблица 1

Изменения гормонального профиля тиреоидной оси в периферической крови у крыс при хроническом эндотоксикозе (M±m)
Changes in thyroid hormone profile axis in the peripheral blood in rats with chronic endointoxication (M±m)

| Показатели | Сроки | Экспериментальные группы | | |
|------------------------------|-----------|--------------------------|------------|------------|
| | | Тироксин+ | Тиамазол+ | Сравнения |
| Тиреотропный гормон, нмоль/л | Имплант | 0.73±0.06* | 3.85±0.34* | 1.62±0.09 |
| | 4 недели | 0.62±0.09* | 1.89±0.24 | 1.85±0.14 |
| | 12 недель | 0.49±0.07* | 1.63±0.20 | 1.50±0.11 |
| Трийодтиронин общий, нмоль/л | Имплант | 6.57±0.74* | 10.8±1.49 | 9.77±0.68 |
| | 4 недели | 3.96±0.40* | 9.33±1.04 | 9.19±0.86 |
| | 12 недель | 5.88±0.51* | 9.18±0.97 | 10.65±0.97 |
| Тироксин общий, нмоль/л | Имплант | 112.1±9.34* | 29.3±2.30* | 52.3±2.34 |
| | 4 недели | 125.7±14.6* | 38.5±3.90* | 71.4±9.95 |
| | 12 недель | 127.9±13.8* | 55.8±6.02 | 60.4±6.83 |

Примечание: * – достоверные различия с величиной показателя в группе сравнения

В первой группе введение L-тироксина сопровождалось увеличением концентрации Т4 в сыворотке крови в 2.14 раза (p<0.001), уменьшением концентрации Т3 в 1.48 раза (p<0.05) и ТТГ – в 2.54 раза (p<0.001), по сравнению с соответствующими величинами показателей у животных третьей группы. Это соответствовало лабораторным признакам умеренного гипертиреоза. Во второй группе введение Тиамазола сопровождалось тиреостатическим эффектом, в результате чего концентрация Т4 в сыворотке крови оказалась в 1.78 раза ниже (p<0.01), концентрация Т3 практически не изменилась, а концентрация ТТГ увеличилась в 2.38 раза (p<0,001) по сравнению с величинами показателей у животных третьей группы. Это состояние было расценено как умеренный гипотиреоз.

На фоне приживления имплантатов в группе сравнения регистрировался довольно стабильный гормональный фон, с небольшой тенденцией к гипертиреозу на 4-й неделе эксперимента и нормализацией показателей к 12-е неделе после операции. В группе с применением L-тироксина лабораторные признаки фармакогенного гипертиреоза сохранялись, и даже нарастали, в особенности в отношении подавления синтеза эндогенного ТТГ. Во второй группе концентрации гормонов на 4-й неделе эксперимента соответствовали умеренному гипотиреозу, а на 12-й неделе – практически не отличались от величин аналогичных показателей в группе сравнения.

При гистологическом исследовании бедренных костей крыс группы сравнения на 4-й неделе эксперимента вокруг имплантатов обнаруживался тонкий слой васкуляризованной соединительной ткани, с очагами остеогенеза. Граница ткани после удаления имплантата была рваной и неровной, что свидетельствовало о прочном сращении тканей с имплантатом. В окружающей кости выявлялись небольшие участки остеокластической резорбции и цепочки остеобластов по краям костных балок, что свидетельствовало об активной перестройке костной ткани (рис. 1 А).

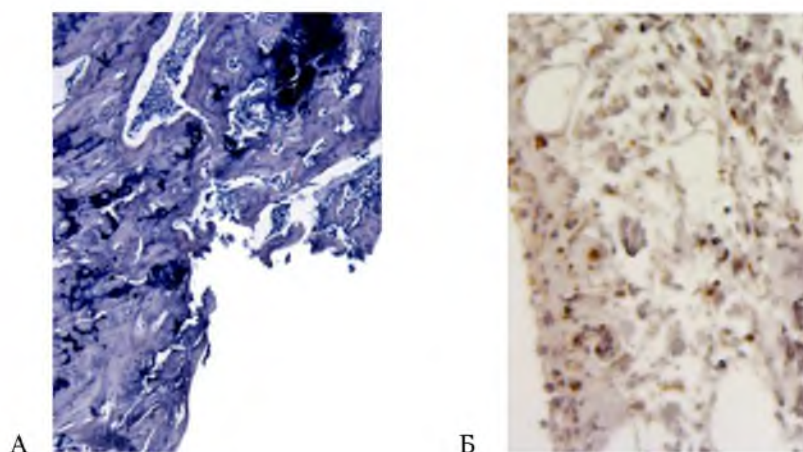


Рис. 1. Область остеointеграции на 4-й неделе после постановки винтовых титановых имплантатов в бедренные кости крыс в условиях эутиреоза. А. Неровный характер границы ткани регенерата с имплантатом (удален, справа книзу) и преобладание в ней костной ткани свидетельствует об успешной остеointеграции. Окр. по Массону, ув. 120. Б. На границе с имплантатом (удален, слева книзу) выявляются многочисленные, синтетически активные клетки остеоидного ряда. Моноклональные антитела к остеонектину, иммунопероксидазный метод, ув. 480.

Area osseointegration at the 4th week after installation screw titanium implants in the femur of rats with euthyroidism. A. uneven borders regenerate tissue implant (deleted right down) and the predominance of bone indicates successful osseointegration. Env. Masson, SW. 120. B. On the border with the implant (removed the left down) identified numerous synthetically active cells osteoid series. Monoclonal antibodies to osteonectin, immunoperoxidase method, SW. 480

К 12-й неделе вокруг титановых имплантатов наблюдали сформированную зону остеointеграции, в результате чего имплантаты оказывались окруженными плотной муфтой, представленной компактной костной тканью с минимальным количеством соединительнотканых элементов. Признаки интенсивного ремоделирования в глубине окружающей губчатой кости практически отсутствовали.

В первой опытной группе к 4-й неделе вокруг имплантатов выявлялся слой фиброзной ткани с множеством остеогенных и хондрогенных островков. Ремоделирование окружающей костной ткани происходило очень интенсивно, но отчетливо было заметно преобладание остеорезорбции. К 12-й неделе вокруг имплантатов сохранялись признаки смешанного остеогенеза. Зона остеointеграции образовывала вокруг имплантата плотный футляр из компактной костной ткани. В прилегающей губчатой кости явления остеорезорбции уступали по своей интенсивности процессам новообразования костной ткани.

У животных второй опытной группы к 4-й неделе после имплантации зона остеointеграции была представлена смешанным регенератом с элементами соединительной и костной ткани, близкую по строению к компактной костной пластинке. В окружающей губчатой кости сохранялись нечетко выраженные признаки ремоделирования. К 12-й неделе в группе с гипотиреозом вокруг имплантатов обнаруживали плотное костное вещество ламеллярного строения с небольшими участками фиброзной ткани. Прилежащая губчатая ткань была представлена плотной упаковкой костных балок с умеренными признаками ремоделирования.

В группе сравнения процесс приживления имплантатов сопровождался незначительными колебаниями толщины кортикального слоя кости и костных трабекул, увеличением в 1,37 раза ($p < 0.05$) объемной доли губчатой кости. Толщина зоны остеointеграции возрастала к 12-й неделе более, чем вдвое, доля костной ткани в ней, в той же степени, достигая по величине значений в прилежащей губчатой кости (табл. 2).

В первой опытной группе (гипертиреоз), в отличие от группы сравнения, приживление имплантата сопровождалось к 12-й неделе с момента постановки уменьшением толщины кортикального слоя кости в 1,28 раза ($p < 0.05$) и гораздо менее выраженным по амплитуде приростом объемной доли костной ткани как в зоне остеointеграции, так и в прилегающей кости. В целом при гипертиреозе можно было говорить о менее удовлетворительных результатах приживления винтовых титановых имплантатов.



Таблица 2

Количественные показатели морфологии тканей, прилегающей к титановым имплантатам (M±m)
Quantitative indicators of tissue morphology, location to titanium implants (M±m)

| Показатели | Сроки | Экспериментальные группы | | |
|--|--------------------------------|--------------------------|------------|-----------|
| | | Тироксин+ | Тиамазол+ | Сравнения |
| Толщина кортикального слоя кости, мкм | Интактные животные – 1237±79.0 | | | |
| | 4 недель | 1023±69.4 | 1219±75.8 | 1105±66.2 |
| | 12 недель | 966±87.3* | 1624±89.6* | 1361±90.4 |
| Объемная доля губчатой кости, % | Интактные животные – 0.46±0.03 | | | |
| | 4 недель | 42.1±3.88 | 46.0±4.32 | 41.2±3.23 |
| | 12 недель | 50.8±4.11 | 66.7±5.40 | 62.8±5.80 |
| Толщина костных трабекул, мкм | Интактные животные – 272±13.0 | | | |
| | 4 недель | 243±13.5 | 325±18.2* | 249±13.3 |
| | 12 недель | 257±14.0 | 345±20.4* | 292±14.5* |
| Толщина зоны остеоинтеграции, мкм | 4 недель | 210±14.7* | 171±12.6 | 150±10.8 |
| | 12 недель | 454±28.0* | 273±19.5 | 310±25.2 |
| Доля костной ткани в зоне остеоинтеграции, % | 4 недель | 24.2±5.86 | 39.4±11.8 | 27.2±4.95 |
| | 12 недель | 43.1±21.2* | 67.7±7.05 | 60.9±7.90 |

Примечание: * – достоверные различия с величиной показателя в группе сравнения

У животных второй опытной группы, в противовес выше описанной картине, к 12-й неделе после постановки имплантатов наблюдалось увеличение в 1.31 раза (p<0.05) толщины кортикального слоя кости, более выраженный прирост толщины костных трабекул и объемной доли костной ткани в зоне остеоинтеграции. Это свидетельствовало о том, что в условиях умеренного гипотиреоза происходит более успешное приживление имплантатов.

При иммуногистохимическом исследовании в ткани регенерата с 4-й недели эксперимента вокруг имплантатов отчетливо визуализировались апоптотические клетки, остеокласты, а также остеобласты и остециты с активным синтезом остеоонектина (рис 1 Б).

Результаты количественного анализа представлены в табл. 3.

Таблица 3

Экспрессия маркеров ремоделирования костной ткани, (M±m)
Expression of markers of bone remodeling, (M±m)

| Показатели | Сроки | Экспериментальные группы | | |
|--------------------------|--------------------------------|--------------------------|-----------|-----------|
| | | Тироксин+ | Тиамазол+ | Сравнения |
| Остеогенный индекс, % | Интактные животные – 66.8±4.20 | | | |
| | 4 недель | 73.4±5.85 | 82.0±6.93 | 81.6±7.51 |
| | 12 недель | 60.6±4.18 | 74.8±6.67 | 71.5±5.32 |
| Индекс остеорезорбции, % | Интактные животные – 5.70±0.44 | | | |
| | 4 недель | 18.6±1.30* | 12.3±0.92 | 14.3±0.96 |
| | 12 недель | 13.89±4.28* | 6.69±4.18 | 8.39±5.88 |
| Апоптотический индекс, % | Интактные животные – 4.23±0.28 | | | |
| | 4 недель | 8.35±0.58* | 7.32±0.48 | 5.15±0.51 |
| | 12 недель | 5.94±0.47 | 5.64±0.48 | 5.08±0.44 |

Примечание: * – достоверные различия с величиной показателя в группе сравнения

Процесс остеоинтеграции сопровождался увеличением (в 1.22 раза) с последующим неполным снижением остеогенного индекса ткани, аналогичной, но более интенсивной (в 2.51 раза, P<0.01) динамикой индекса остеорезорбции. Апоптотический индекс изменялся незначительно. Во второй опытной группе были получены сходные результаты, в то время как в первой опытной группе существенным моментом было выявление высоких значений индекса остеорезорбции (максимально на 4-й неделе эксперимента – в 3.26 раза P<0.001). Выявленная высокая интенсивность остеорезорбции в зоне остеоинтеграции имплантатов и прилегающей кости частично объясняет относительно малую плотность костной ткани и ухудшение результатов приживления имплантатов в этой серии экспериментов.

По современным представлениям, помимо наличия остеоиндуктивных и остеокондуктивных свойств поверхности имплантата, для успешной остеоинтеграции необходим комплекс изменений клеточного фенотипа под действием цитокинов, факторов роста и ряда других управляющих молекул



со стороны тканей реципиента. Эти процессы затрагивают кость далеко за пределами зоны остеоинтеграции и распространяются на прилежащие к ней мягкие ткани. В наших опытах выявлен дополнительный остеоиндуктивный эффект дефицита тиреоидных гормонов, который может быть связан с уменьшением участия тироксина в мобилизации кальция из костной ткани, описанный для патологических состояний с явлениями гипертиреоза.

Выводы

Полученные результаты экспериментального исследования свидетельствуют о том, что при постановке винтовых титановых имплантатов в кость лабораторных животных с различным уровнем тиреоидных гормонов выявляются особенности остеоинтеграции имплантатов и ремоделирования прилежащей кости. На фоне гипертиреоза ухудшаются результаты остеоинтеграции винтовых титановых имплантатов. При умеренном гипотиреозе наблюдается дополнительный остеоиндуктивный эффект, в результате чего улучшаются морфологические показатели остеоинтеграции. Наблюдается более интенсивное и опережающее по срокам ремоделирование и уплотнение окружающей костной ткани. Это позволяет считать гипотиреоидное состояние более благоприятным для приживления внутрикостных имплантатов и открывает перспективу для дальнейшего изучения выявленного феномена в эксперименте и клинической практике.

Литература

Алехин А.П., Маркеев А.М., Гудкова С. А. 2010. Использование атомарно-слоевого осаждения диоксида титана для придания биоактивных свойств поверхности титановых имплантатов. Институт стоматологии. 2: 68-69.

Волков А.В., Бадалян В.А., Кулаков А.А. 2012. Гистоморфологические исследования взаимоотношений костной ткани с дентальным имплантатом. Биомедицина. 4: 96-100.

Воробьев А.А., Шемонаев В.И., Михальченко Д.В., Величко А.С. 2009. Взгляд на проблему дентальной имплантации в свете современных научных представлений. Бюллетень Волгоградского научного медицинского центра. 2: 20-25.

Калита В.И., Маланин Д.А., Мамаева В.А. 2009. Модификация поверхностей внутрикостных имплантатов: современные исследования и нанотехнологии». Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. 4 (32): 17-23.

Коржевский Д.Э., Гиляров А.В. 2010. Основы гистологической техники., СПб., СпецЛит, 95.

Кулаков А.А., Гветадзе Р.Ш. 2012. Высокие технологии в дентальной имплантологии. Стоматология. 5(2): 57-59.

Лепилин А. В., Вениг С.Б., Лясникова А.В. 2011. Исследования морфологии и химических свойств биоконпозиционного серебросодержащего покрытия дентальных имплантатов. Российский стоматологический журнал. 2: 6-9.

Новочадов В.В., Гайфуллин Н.М., Залевский Д.А. 2013. Остеоинтеграция имплантатов с биоактивной поверхностью, модифицированной напылением хитозана в эксперименте у крыс. Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. 2: 30-35.

Carlsson G.E. 2014. Implant and root supported overdentures – a literature review and some data on bone loss in edentulous jaws. J. Adv. Prosthodont. 4: 245-252.

Chang P.C., Lang N.P., Giannobile W.V. 2010. Evaluation of functional dynamics during osseointegration and regeneration associated with oral implants: a review. Clin.Oral.Implants Res. 21(1): 1-12.

Literature

Alekhin A.P., Markeev A.M., Gudkova S. A. 2010. Using atomic-layer deposition of titanium dioxide to give the bioactive properties of the surface of titanium implants. Institut stomatologii. 2: 68-69.

Volkov A.V., Badalyan V.A., Kulakov A.A. 2012. Histomorphological study the relationship of bone with dental implants. Biomeditsina [Biomedical]. 4: 96-100.

Vorob'ev A.A., Shemonaev V.I., Mikhal'chenko D.V., Velichko A.S. 2009. A look at the problem of dental implantation in the light of modern scientific ideas. Byulleten' Volgogradskogo nauchnogo meditsinskogo tsentra. 2: 20-25.

Kalita V.I., Malanin D.A., Mamaeva V.A. 2009. Surface modification of intraosseous implants: current research and nanotechnology. Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta. 4 (32): 17-23.

Korzhevskiy D.E., Gilyarov A.V. 2010. Osnovy gistologicheskoy tekhniki. [Basics of histologic techniques]. SPb., SpetsLit, 95.

Kulakov A.A., Gvetadze R.Sh. 2012. High technology in dental implantology. Stomatologiya [Stomatology]. 5(2): 57-59.



Lepilin A. V., Venig S.B., Lyasnikova A.V. 2011. Studies of morphology and chemical properties of biocomposite the silver coating of dental implants. Rossiyskiy stomatologicheskiy zhurnal. [Russian Dental Journal]. 2: 6-9.

Novochadov V.V., Gayfullin N.M., Zalevskiy D.A. 2013. Osteointegration of implants with a bioactive surface modified chitosan coated experimentally in rats. Rossiyskiy mediko-biologicheskiy vestnik imeni akademika I.P. Pavlova. 2: 30-35.

Carlsson G.E.2014. Implant and root supported overdentures – a literature review and some data on bone loss in edentulous jaws. J. Adv. Prosthodont. 4: 245–252.

Chang P.C., Lang N.P., Giannobile W.V.2010. Evaluation of functional dynamics during osseointegration and regeneration associated with oral implants: a review.Clin.Oral.Implants Res. 21(1): 1–12.