

УДК 616-092

Эволюция понятия «остеоинтеграция» и обзор особенностей современных зубных имплантов, влияющих на остеоинтеграцию

Лобанов Е.В.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

127473, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

Представлен обзор эволюции понятия «остеоинтеграция». Ранее явление остеоинтеграции понимали как «прямой контакт между имплантом и костью». В настоящее время выделяется роль клеточного микроокружения и иммунного ответа организма на чужеродное тело. Таким образом понятие «остеоинтеграция» эволюционирует до механизма защиты тканей организма на установленный имплантат, и в ходе этого процесса регенерация кости у поверхности имплантата является защитным механизмом организма от ранее считавшегося биоинертным материалом имплантата.

Установлено, что свойства поверхности имплантата являются одним из важных факторов достижения и поддержания остеоинтеграции. Свойства поверхности имплантата можно разделить на топографические, химические, механические и физические. Некоторые из этих факторов взаимодействуют друг с другом и не могут быть легко оценены по отдельности. Например, если изменяется топография поверхности, то, скорее всего, также будут изменены химия и физика поверхности. Приведен обзор химических, физических свойств (кристаллической структуры и гидрофильности) и механических особенностей дентальных имплантов, влияющих на качество и скорость их остеоинтеграции.

Ключевые слова: остеоинтеграция; имплантат; гидрофильность имплантата; супергидрофильность; наночастицы поверхности имплантата; шероховатость имплантов.

Для цитирования: Лобанов Е.В. Эволюция понятия «остеоинтеграция» и обзор особенностей современных зубных имплантов, влияющих на остеоинтеграцию. *Патогенез*. 2023; 21(1): 16-21.

DOI: 10.25557/2310-0435.2023.01.16-21

Для корреспонденции: Лобанов Евгений Валерьевич, e-mail: lobanov.evg@inbox.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 27.09.2022

The evolution of the «osseointegration» concept and a review of the features of modern dental implants affecting osseointegration

Lobanov E.V.

A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry,
Delegatskaya St. 20, Bldg. 1, Moscow 127473, Russian Federation

This review presents the evolution of the “osseointegration” concept. Previously, the phenomenon of osseointegration was understood as “direct contact between the implant and the bone”. Currently, the roles of the cellular microenvironment and the immune response to a foreign body are highlighted, and thus, the concept of “osseointegration” evolves to “a mechanism for protecting tissues against the installed implant”. During this process, the bone regeneration at the implant surface is a protective mechanism of the body against the previously considered bioinert material of the implant.

It has been established that the properties of the implant surface are one of the important factors in achieving and maintaining the osseointegration. The properties of the implant surface can be divided into topographic, chemical, mechanical, and physical. Some of these factors interact with each other and cannot be easily assessed in isolation. For example, if the surface topography changes, then the chemistry and physics of the surface will most likely also change. A review is provided of chemical and physical properties (crystal structure and hydrophilicity) and mechanical features of dental implants that affect the quality and rate of their osseointegration.

Key words: osseointegration; implant; implant hydrophilicity; superhydrophilicity; implant surface nanoparticles; implant roughness.

For citation: Lobanov E.V. [The evolution of the «osseointegration» concept and a review of the features of modern dental implants affecting osseointegration]. *Patogenez [Pathogenesis]*. 2023; 21(1): 16-21. (in Russian)

DOI: 10.25557/2310-0435.2023.01.16-21

For correspondence: Lobanov Evgeny Valerievich, e-mail: lobanov.evg@inbox.ru

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received: 27.09.2022

Эволюция понятия остеоинтеграции

В настоящее время средняя продолжительность жизни населения увеличивается, и проблема адентии (отсутствия зубов) с возрастом приобретает значимость, одно из решений этой проблемы — установка дентальных имплантов. Дентальные импланты в настоящее время представляют собой наиболее прогрессивный метод замещения отсутствующих зубов. Производители стремятся достичь наиболее предсказуемой интеграции изделия и соревнуются за скорость его приживления. Скорость и качество физиологического процесса остеоинтеграции зависят от метода обработки поверхности изделия, вида титанового сплава, применения специальных растворов для погружения имплантов.

Прямая фиксация металлических имплантатов к кости была открыта Бранемарком в 1962 году, и после нескольких экспериментов на животных в 1965 году она была применена в клинических условиях для зубных имплантатов. Разработка имплантатов, непосредственно крепящихся к кости, означала прорыв в возможностях лечения людей с частичной или полной адентией. Термин «остеоинтеграция» был введен Бранемарком в 1976 году и затем определен как прямой контакт между имплантатами и костью на уровне разрешения светового микроскопа [1].

Определение термина «остеоинтеграция» в настоящий момент пересматривается, так как сегодня осознается, что зубные имплантаты являются всего лишь инородными телами, и этот факт объясняет остеоинтеграцию как механизм защиты тканей. При достаточной стабильности титановых имплантатов костная ткань формируется вокруг них, чтобы защитить от инородного тела окружающие ткани. Поверхности имплантатов могут характеризоваться различными качествами поверхности (микрошероховатостью и наношероховатостью), химическим составом поверхности и физико-механическими параметрами.

Первоначально приживление титановых имплантатов рассматривалось как простое явление заживления ран, которое считалось возможным из-за предполагаемой доброкачественной реакции тканей на материал, возможно, даже включая некоторые химические прикрепления имплантатов [2]. Однако на основании результатов более поздних исследований эти первоначальные представления о титане как об уникальном материале были подвергнуты сомнению. Во-первых, было продемонстрировано, что другие металлы, такие как сплавы титана, тантала и ниобия, а также различные керамические материалы, также способны к остеоинтеграции [3]. Во-вторых, было поставлено под сомнение представление о биоинертности титана без каких-либо неблагоприятных тканевых реакций [4]. Донат и коллеги [4] описали, что титан был далек от биоинертности, а вместо этого был способен вызывать иммунные ответы при помещении в ткани. Донат и его коллеги пришли к выводу, что остеоинтеграция была всего лишь реак-

цией на инородное тело, когда ткани стремились встроить титановый материал в кость в качестве способа защиты близлежащих тканей. Они утверждали, что любой инородный материал, помещенный в кость, будет отторгаться, растворяться, резорбироваться или ограничиваться плотным слоем кости для защиты близлежащих тканей.

Защиту при остеоинтеграции обеспечивают клетки соединительной ткани. Их общим предшественником является недифференцированная мезенхимальная стволовая клетка. Одним из возможных путей дифференцировки является фибробласт, который обеспечивает закрепление инородных тел в мягких тканях для защиты близлежащих тканей. Ещё вариант дифференцировки — остеобласты, которые создают костную ткань в качестве защитного слоя вокруг титановых имплантатов (рис. 1). То, что рассматривается как остеоинтегрированные материалы, является последней зоной демаркации, которая развивается при условии, что имплантат остается относительно неподвижным (допускаются некоторые начальные движения в микронном диапазоне).

Сегодня мнение Доната подтверждено многими исследователями [5-8]. Недавние исследования [9-11] показали, что титан приводит к усилению иммунного ответа [12, 13]. В связи с этим остеоинтеграция получила новое определение: «остеоинтеграция — это реакция на инородное тело, при которой межповерхностная кость формируется в качестве защитной реакции для защиты имплантата от тканей» [14]. Тот факт, что оральные имплантаты в настоящее время рассматриваются как инородные тела, вовсе не означает критики их клинического использования. Напротив, титан является очень хорошим материалом для имплантатов, что подтверждено тем, что в ретроспективных клинических исследованиях была доказана клиническая долговечность зубных имплантатов (примерно до 25 лет, хотя в некоторых клинических случаях, было обнаружено, что они служат не менее 50 лет) [15, 16]. Ранее в ортопедии в основном использовались другие металлические материалы, кроме титана и титановых сплавов, такие как нержавеющая сталь и кобальт-хром-молибденовые сплавы.

Эволюция поверхностей зубных имплантов

В целом было показано, что остеоинтегрированные дентальные имплантаты очень хорошо себя зарекомендовали [17]. В недавнем обзоре [18] сообщалось, что за более чем 10 лет были задокументированы пять различных типов поверхностей имплантатов. Эти поверхности подвергались точению (механической обработке), напылению плазмой титана (TPS), пескоструйной обработке, SLA (пескоструйной обработке и кислотному травлению) и анодированию. Все они продемонстрировали частоту неудач в пределах 5% за 10 и более лет наблюдения.

Уже давно установлено, что свойства поверхности имплантата являются одним из важных факторов до-

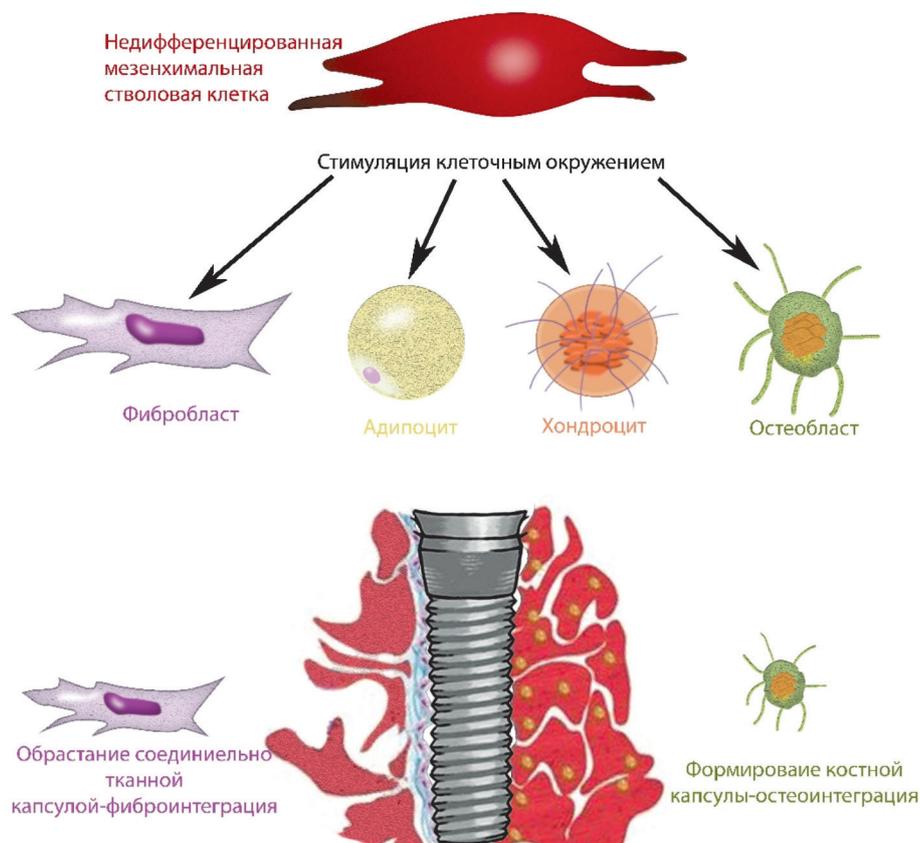


Рис. 1. Варианты дифференцировки мезенхимальных стволовых клеток при имплантации.

стижения и поддержания остеоинтеграции [19]. Свойства поверхности имплантата можно разделить на топографические, химические, механические и физические свойства. Некоторые из этих факторов взаимодействуют друг с другом и не могут быть легко оценены по отдельности, например, если изменяется топография поверхности, то, скорее всего, также будут изменены химия и физика поверхности.

Шероховатость имплантов. В современную эпоху имплантатов, то есть после новаторской работы Р.І. Branemark и его команды, поверхности зубных имплантатов были изменены с относительно гладкой поверхности на преобладающие сегодня умеренно шероховатые поверхности. Кроме того, модификации шероховатости поверхности были выполнены с различным разрешением, вариациями на микрометровом и нанометровом уровнях. Причиной этих модернизаций было желание ускорить процесс заживления кости, чтобы обеспечить сильную первичную стабильность, которая может создать возможность для ранней нагрузки имплантата. Предполагается, что микрометровая шероховатость обеспечивает лучшую биомеханическую блокировку, а нанометровая шероховатость обеспечивает большее количество участков адгезии для исходных белков, которые будут вступать в контакт с поверхностью имплантата и иметь потенциальное значение для продолжающегося процесса заживления кости.

В 1980-х годах были предприняты попытки с помощью некоторых аддитивных технологий создать более шероховатую поверхность, таких как метод TPS, а затем и гидроксиапатитные покрытия (НА). Таким образом, на поверхность имплантата добавляли частицы титана или частицы НА. Профили таких поверхностей имеют выпуклый или бугристый вид. Эти очень шероховатые поверхности не показали достаточно хороших результатов с точки зрения отторжения имплантата и значительного количества резорбции краевой кости через пару лет, и поэтому довольно быстро исчезли с рынка [20, 21].

С 1990-х годов преобладающей техникой получения умеренно шероховатой поверхности была субтрактивная техника. Поверхность была сделана шероховатой путем удаления материала или реорганизации поверхностного слоя с использованием методов пескоструйной обработки, пескоструйной обработки и травления или окисления. Травление само по себе удаляет следы подчеркивающей техники обработки, такой как токарная обработка или фрезерование, но редко обеспечивает значительное увеличение шероховатости по микрометрической шкале [22]. Таким образом, процесс травления переводит анизотропную поверхность (например, определенное направление в структуре поверхности, созданной методом изготовления) в изотропную поверхность (не может наблюдаться определенное направле-

ние неровностей поверхности), но также обеспечивает субмикронную шероховатость.

Сегодня преобладающая шероховатость хорошо задокументированных зубных имплантатов представляет собой изотропную и умеренно шероховатую поверхность, полученную в результате удаления материалов или реорганизации самого внешнего поверхностного слоя [23]. В другой недавно опубликованной статье было обнаружено, что окисленные поверхности имеют наименьшую вероятность отторжения по сравнению с другими умеренно шероховатыми поверхностями, минимально шероховатыми поверхностями и шероховатыми поверхностями [18].

Наночастицы поверхности имплантата. Наноструктуры могут быть нанесены на имплантат с использованием наноразмерных частиц НА или TiO_2 , прикрепленных к поверхности, но исследования показали, что наноструктуры также могут возникать спонтанно [24]. Кажется, что некоторые виды травления или окисления в сочетании с водой, физиологическим раствором или электролитом реорганизуют границы зерен, удаляя примеси и вместо этого формируя наноструктуры TiO_2 . Плотность этих наноструктур будет различаться в зависимости от метода обработки и материала имплантата. Несколько экспериментов *in vitro* и *in vivo* [25, 26] продемонстрировали прикрепление и пролиферацию большего количества костных клеток, а также более сильное включение костной ткани, когда имплантаты снабжены этими наноструктурами. Однако литература полна противоречий, а клиническое значение пока неизвестно.

Химический состав поверхности. Поверхности с покрытием НА стали популярными в 1990-х годах. Гипотеза о более высокой эффективности данной модификации поверхности заключалась в возможности достижения химической связи между оболочкой имплантата и костью из-за химического сходства между самой костью и инородным материалом. Термин «биоактивный материал» использовался для обозначения наличия таких связей. Однако эти теории не подтвердились, и имплантаты первого поколения с покрытием из НА были изъяты из-за неприемлемой потери маргинальной кости [20]. Сегодня биоактивная поверхность, вероятно, относится к конкретной возможности улучшить и ускорить процесс заживления кости после имплантации. В различных экспериментальных исследованиях несколько ионов, включенных в поверхность имплантата, таких как Ca, P, Sr, F, NaOH и Mg, обеспечили сильную реакцию кости [27-35].

Следует отметить, что почти каждый метод изменения шероховатости поверхности также изменяет химический состав поверхности. При травлении на поверхности остаются различные ионы в зависимости от используемой кислоты, при пескоструйной очистке остаются остатки абразива, а на окисленные поверхности химически воздействует используемый электролит. Таким образом, путем выбора определенной техноло-

гии изготовления можно улучшить как химические, так и топографические свойства.

Физические свойства (кристаллическая структура и гидрофильность). Диоксид титана может иметь три различных типа кристаллической структуры: первый и наиболее распространенный тип кристаллической структуры — минерал рутил; вторая полиморфная модификация титана — тетрагональный кристалл анатаз; и минерал брукит, который представляет собой орторомбическую структуру.

Влияние различных кристаллических структур титана неясно. Исследования *in vitro* показали разные результаты. McAlarney и коллеги [36] обнаружили, что кристалличность оксида титана может влиять на адгезию белка и, таким образом, может быть важна для процесса заживления. Однако Wheelis и коллеги [37] в недавно опубликованном исследовании не смогли обнаружить какого-либо влияния поверхности оксида титана на долговременную жизнеспособность преостеобластов и фибробластов.

Сам по себе титан в норме гидрофильный, то есть краевой угол с каплей воды на поверхности ниже 90° . Однако было обнаружено, что большинство обычных коммерческих поверхностей имплантатов являются гидрофобными [38]. Это может быть связано с различными технологиями изготовления и загрязнениями, например, углеродом и упаковочными материалами.

Различные процедуры могут создать супергидрофильную поверхность; контактный угол близок к 0° . На такой поверхности капля воды или крови моментально растечется и смочит поверхность. Для достижения супергидрофильной поверхности обычными методами являются плазменная обработка, облучение УФ-светом. Экспериментальные исследования показали некоторые преимущества таких поверхностей в экспериментах *in vitro* [39, 40] и *in vivo* [41-43]; однако информация о долговечности супергидрофильной поверхности часто отсутствует, а клинические преимущества только супергидрофильности неизвестны.

Механические свойства. Примером механических свойств может быть твердость и устойчивость к развитию микротрещин. Механические аспекты поверхности имплантата до сих пор являются наименее изученным свойством. Отчасти это можно объяснить тем, что механическое поведение тесно связано с другими, указанными выше, свойствами и трудностями количественного измерения и характеристики этого фактора. Тем не менее, использование более твердых форм титана увеличивалась с годами. На заре современного производства имплантатов преобладающим материалом был титан класса 1. Сегодня на рынке преобладает титан 4-го класса или сплавы, такие как Ti6Al4V или TiZr. Основное различие между титаном класса 1 и класса 4 заключается в слегка увеличенном количестве Fe и O, это очень небольшое увеличение оказывает сильное влияние на твердость материала. Повышенная твердость материала использовалась, например, для произ-

водства имплантатов с механической прочностью, это важно для имплантатов малого диаметра.

Заклучение

Таким образом, понятие «остеоинтеграция» эволюционирует по мере получения новых научных данных об этом явлении. Пройден путь от понимания остеоинтеграции как «прямого контакта между имплантатом и костью» до «механизма защиты тканей на уставновленный имплантат». Различные варианты обработки поверхности имплантата, изменения физических свойств и модификации поверхности имплантата – всё это является перспективными направлениями улучшения качества и скорости остеоинтеграции.

Список литературы / References

1. Brånemark P.I., Hansson B.O., Adell R., Breine U., Lindström J., Hallén O., Ohman, A. Osseointegrated Implants in the Treatment of the Edentulous Jaw. Experience from a 10-Year Period. *Scand. J. Plast. Reconstr. Surg. Suppl.* 1977; 16: 1–132.
2. Albrektsson T., Brånemark P.I., Hansson H.A., Kasemo B., Larsson K., Lundström I., McQueen D.H., Skalak R. The Interface Zone of Inorganic Implants In Vivo: Titanium Implants in Bone. *Ann. Biomed. Eng.* 1983; 11(1): 1–27. DOI: 10.1007/BF02363944
3. Johansson C. *On Tissue Reactions to Metal Implants* [Doctoral thesis]. Sweden: University of Gothenburg, 1991. Available at: <https://gupea.ub.gu.se/handle/2077/11983> Retrieved: 01.08.2022
4. Donath K., Laass M., Günzl H.J. The histopathology of different foreign-body reactions in oral soft tissue and bone tissue. *Virchows Arch. A Pathol. Anat. Histopathol.* 1992; 420(2): 131–137. DOI: 10.1007/BF02358804
5. Bos I. Gewebereaktionen um gelockerte Hüftgelenkendoprothesen. Eine histologische Studie an Sekundärkapseln und Interfacemembranen [Tissue reactions around loosened hip joint endoprotheses. A histological study of secondary capsules and interface membranes]. *Orthopäde.* 2001; 30(11): 881–889. DOI: 10.1007/s001320170024 (in German)
6. Anderson J.M., Rodriguez A., Chang D.T. Foreign body reaction to biomaterials. *Semin. Immunol.* 2008; 20(2): 86–100. DOI: 10.1016/j.smim.2007.11.004
7. Thiele A., Bilkenroth U., Bloching M., Knipping S. Fremdkörperreaktion nach Implantation eines biokompatiblen Osteosynthesystems. *HNO.* 2008; 56: 545–548. DOI: 10.1007/s00106-006-1530-4
8. Albrektsson T., Dahlin C., Jemt T., Sennerby L., Turri A., Wennerberg A. Is marginal bone loss around oral implants the result of a provoked foreign body reaction? *Clin. Implant. Dent. Relat. Res.* 2014; 16(2): 155–165. DOI: 10.1111/cid.12142
9. Robo I., Heta S., Papakozma D., Ostreni V. Modification of implant surfaces to stimulate mesenchymal cell activation. *Bull. Natl. Res. Cent.* 2022; 46(1): 52. DOI: 10.1186/s42269-022-00743-x
10. Jiang W., Hou F., Gu Y., Saïding Q., Bao P., Tang J., Wu L., Chen C., Shen C., Pereira C.L., Sarmento M., Sarmento B., Cui W., Chen L. Local bone metabolism balance regulation via double-adhesive hydrogel for fixing orthopedic implants. *Bioact. Mater.* 2021; 12: 169–184. DOI: 10.1016/j.bioactmat.2021.10.017
11. Stich T., Alagboso F., Křenek T., Kovářik T., Alt V., Docheva D. Implant-bone-interface: Reviewing the impact of titanium surface modifications on osteogenic processes *in vitro* and *in vivo*. *Bioeng. Transl. Med.* 2021; 7(1): e10239. DOI: 10.1002/btm2.10239
12. Trindade R., Albrektsson T., Galli S., Prgomet Z., Tengvall P., Wennerberg A. Osseointegration and foreign body reaction: Titanium implants activate the immune system and suppress bone resorption during the first 4 weeks after implantation. *Clin. Implant. Dent. Relat. Res.* 2018; 20(1): 82–91. DOI: 10.1111/cid.12578
13. Trindade R., Albrektsson T., Galli S., Prgomet Z., Tengvall P., Wennerberg A. Bone Immune Response to Materials, Part I: Titanium, PEEK and Copper in Comparison to Sham at 10 Days in Rabbit Tibia. *J. Clin. Med.* 2018; 7(12): 526. DOI: 10.3390/jcm7120526
14. Albrektsson T., Chrcanovic B., Jacobsson M., Wennerberg A. Osseointegration of Implants – A Biological and Clinical Overview. *JSM Dent. Surg.* 2017; 2: 1022.
15. Albrektsson T., Buser D., Sennerby L. Crestal bone loss and oral implants. *Clin. Implant. Dent. Relat. Res.* 2012; 14(6): 783–791. DOI: 10.1111/cid.12013
16. Albrektsson T., Canullo L., Cochran D., de Bruyn H. “Peri-Implantitis”: A Complication of a Foreign Body or a Man-Made “Disease”. Facts and Fiction. *Clin. Implant. Dent. Relat. Res.* 2016; 18(4): 840–849. DOI: 10.1111/cid.12427.
17. Silva A.S., Martins D., Sá J., Mendes J.M. Clinical evaluation of the implant survival rate in patients subjected to immediate implant loading protocols. *Dent. Med. Probl.* 2021; 58(1): 61–68. DOI: 10.17219/dmp/130088
18. Wennerberg A., Albrektsson T., Chrcanovic B. Long-term clinical outcome of implants with different surface modifications. *Eur. J. Oral Implantol.* 2018; 11 Suppl 1: S123–S136.
19. Albrektsson T., Brånemark P.I., Hansson H.A., Lindström J. Osseointegrated titanium implants. Requirements for ensuring a long-lasting, direct bone-to-implant anchorage in man. *Acta Orthop. Scand.* 1981; 52(2): 155–170. DOI: 10.3109/17453678108991776
20. Albrektsson T. Hydroxyapatite-coated implants: a case against their use. *J. Oral Maxillofac. Surg.* 1998; 56(11): 1312–1326. DOI: 10.1016/s0278-2391(98)90616-4
21. Malmqvist J.P., Sennerby L. Clinical report on the success of 47 consecutively placed Core-Vent implants followed from 3 months to 4 years. *Int. J. Oral Maxillofac. Implants.* 1990; 5(1): 53–60.
22. Wennerberg A., Albrektsson T. On implant surfaces: a review of current knowledge and opinions. *Int. J. Oral Maxillofac. Implants.* 2010; 25(1): 63–74.
23. Chrcanovic B.R., Albrektsson T., Wennerberg A. Turned versus anodised dental implants: a meta-analysis. *J. Oral Rehabil.* 2016; 43(9): 716–728. DOI: 10.1111/joor.12415
24. Wennerberg A., Svanborg L.M., Berner S., Andersson M. Spontaneously formed nanostructures on titanium surfaces. *Clin. Oral Implants. Res.* 2013; 24(2): 203–209. DOI: 10.1111/j.1600-0501.2012.02429.x
25. Sun S., Yu W., Zhang Y., Zhang F. Increased preosteoblast adhesion and osteogenic gene expression on TiO₂ nanotubes modified with KRSR. *J. Mater. Sci. Mater. Med.* 2013; 24(4): 1079–1091. DOI: 10.1007/s10856-013-4869-6
26. Jindal S., Bansal R., Singh B.P., Pandey R., Narayanan S., Wani M.R., Singh V. Enhanced osteoblast proliferation and corrosion resistance of commercially pure titanium through surface nanostructuring by ultrasonic shot peening and stress relieving. *J. Oral Implantol.* 2014; 40 Spec No: 347–355. DOI: 10.1563/AAID-JOI-D-12-00006
27. Nishiguchi S., Kato H., Neo M., Oka M., Kim H.M., Kokubo T., Nakamura T. Alkali- and heat-treated porous titanium for orthopedic implants. *J. Biomed. Mater. Res.* 2001; 54(2): 198–208. DOI: 10.1002/1097-4636(200102)54:2<198::aid-jbm6>3.0.co;2-7
28. Ellingsen J.E., Johansson C.B., Wennerberg A., Holmén A. Improved retention and bone-to-implant contact with fluoride-modified titanium implants. *Int. J. Oral Maxillofac. Implants.* 2004; 19(5): 659–666.
29. Monjo M., Lamolle S.F., Lyngstadaas S.P., Rønold H.J., Ellingsen J.E. In vivo expression of osteogenic markers and bone mineral density at the surface of fluoride-modified titanium implants. *Biomaterials.* 2008; 29(28): 3771–3780. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2008.06.001
30. Sul Y.T., Johansson C.B., Kang Y., Jeon D.G., Albrektsson T. Bone reactions to oxidized titanium implants with electrochemical anion sulphuric acid and phosphoric acid incorporation. *Clin. Implant. Dent. Relat. Res.* 2002; 4(2): 78–87. DOI: 10.1111/j.1708-8208.2002.tb00156.x
31. Fröjd V., Wennerberg A., Franke Stenport V. Importance of Ca(2+) modifications for osseointegration of smooth and moderately rough anodized titanium implants - a removal torque and histological evaluation in rabbit. *Clin. Implant. Dent. Relat. Res.* 2012; 14(5): 737–745. DOI: 10.1111/j.1708-8208.2010.00315.x
32. Kim H.S., Kim Y.J., Jang J.H., Park J.W. Surface Engineering of Nanostructured Titanium Implants with Bioactive Ions. *J. Dent. Res.* 2016; 95(5): 558–565. DOI: 10.1177/0022034516638026
33. Galli S., Naito Y., Karlsson J., He W., Miyamoto I., Xue Y., Andersson M., Mustafa K., Wennerberg A., Jimbo R. Local release of magnesium from mesoporous TiO₂ coatings stimulates

- the peri-implant expression of osteogenic markers and improves osteoconductivity in vivo. *Acta Biomater.* 2014; 10(12): 5193–5201. DOI: 10.1016/j.actbio.2014.08.011
34. Galli S., Stocchero M., Andersson M., Karlsson J., He W., Lilin T., Wennerberg A., Jimbo R. The effect of magnesium on early osseointegration in osteoporotic bone: a histological and gene expression investigation. *Osteoporos. Int.* 2017; 28(7): 2195–2205. DOI: 10.1007/s00198-017-4004-5
35. Al Mustafa M., Agis H., Müller H.D., Watzek G., Gruber R. In vitro adhesion of fibroblastic cells to titanium alloy discs treated with sodium hydroxide. *Clin. Oral Implants Res.* 2015; 26(1): 15–19. DOI: 10.1111/clr.12294
36. McAlarney M.E., Oshiro M.A., McAlarney C.V. Effects of titanium dioxide passive film crystal structure, thickness, and crystallinity on C3 adsorption. *Int. J. Oral Maxillofac. Implants.* 1996; 11(1): 73–80.
37. Wheelis S.E., Montañó-Figueroa A.G., Quevedo-Lopez M., Rodrigues D.C. Effects of titanium oxide surface properties on bone-forming and soft tissue-forming cells. *Clin. Implant. Dent. Relat. Res.* 2018; 20(5): 838–847. DOI: 10.1111/cid.12656
38. Gittens R.A., Scheideler L., Rupp F., Hyzy S.L., Geis-Gerstorfer J., Schwartz Z., Boyan B.D. A review on the wettability of dental implant surfaces II: Biological and clinical aspects. *Acta Biomater.* 2014; 10(7): 2907–2918. DOI: 10.1016/j.actbio.2014.03.032
39. Yamamura K., Miura T., Kou I., Muramatsu T., Furusawa M., Yoshinari M. Influence of various superhydrophilic treatments of titanium on the initial attachment, proliferation, and differentiation of osteoblast-like cells. *Dent. Mater. J.* 2015; 34(1): 120–127. DOI: 10.4012/dmj.2014-076
40. Ogawa T. Ultraviolet photofunctionalization of titanium implants. *Int. J. Oral Maxillofac. Implants.* 2014; 29(1): e95–102. DOI: 10.11607/jomi.te47
41. Wennerberg A., Jimbo R., Stübinger S., Obrecht M., Dard M., Berner S. Nanostructures and hydrophilicity influence osseointegration: a biomechanical study in the rabbit tibia. *Clin. Oral Implants Res.* 2014; 25(9): 1041–1050. DOI: 10.1111/clr.12213
42. Eriksson C., Nygren H., Ohlson K. Implantation of hydrophilic and hydrophobic titanium discs in rat tibia: cellular reactions on the surfaces during the first 3 weeks in bone. *Biomaterials.* 2004; 25(19): 4759–4766. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2003.12.006
43. Lang N.P., Salvi G.E., Huynh-Ba G., Ivanovski S., Donos N., Bosshardt D.D. Early osseointegration to hydrophilic and hydrophobic implant surfaces in humans. *Clin. Oral Implants Res.* 2011; 22(4): 349–356. DOI: 10.1111/j.1600-0501.2011.02172.x

Сведения об авторе:

Лобанов Евгений Валерьевич — аспирант кафедры патологической физиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; <https://orcid.org/0000-0003-2249-004X>