

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
«ЦЕНТРАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ
СТОМАТОЛОГИИ И ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ХИРУРГИИ»
МИНИСТРЕСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

КУДЗАЕВ БЕШТАУ АНАТОЛЬЕВИЧ

**ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ
ИМПЛАНТАТОВ НОВОЙ СЕРИИ ОТЕЧЕСТВЕННОЙ
ИМПЛАНТАЦИОННОЙ СИСТЕМЫ**

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание учёной степени кандидата медицинских наук

3.1.7. – Стоматология

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент

Бадалян Вардигер Агабековна

Москва – 2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	12
1.1. Современные концепции дентальной имплантологии.....	12
1.2. Одномоментная имплантация: преимущества и недостатки.....	15
1.3. Остеоинтеграция дентальных имплантатов	18
1.4. Крутящий момент, первичная стабильности и влияющие на них факторы ...	29
1.5. Остеоденсификация как альтернативный метод формирования имплантационного ложа.....	35
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	37
2.1. Характеристика применяемых в исследовании имплантатов	37
2.1.1. Первый этап экспериментального исследования ex vivo	42
2.1.2. Характеристика модели, используемой на первом этапе исследования ex vivo	42
2.1.3. Протокол формирования костного ложа и используемый тип имплантатов на первом этапе исследования ex vivo	45
2.1.4. Определение показателей максимального крутящего момента и коэффициента стабильности ISQ на первом этапе исследования ex vivo.....	50
2.2. Второй этап экспериментального исследования ex vivo	52
2.2.1. Характеристика модели, используемой на втором этапе исследования ex vivo	52
2.2.2. Протокол формирования костного ложа, используемый тип имплантатов, определение показателей максимального крутящего момента и коэффициента стабильности ISQ на втором этапе исследования ex vivo.....	55
2.3. Третий этап экспериментального исследования in vivo	58
2.3.1. Протокол подготовки и оперативное вмешательство по удалению зубов в эксперименте in vivo	59

2.3.2. Проведение мультиспиральной компьютерной томографии перед имплантацией	67
2.3.3. Протокол подготовки и оперативное вмешательство по установке дентальных имплантатов в эксперименте <i>in vivo</i>	70
2.3.4. Забор костных блоков с дентальными имплантатами	85
2.3.5. Микрокомпьютерная томография костных блоков с дентальными имплантатами	90
2.3.6. Гистологическое исследование	93
2.4. Статистический анализ данных.....	95
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	97
3.1. Результаты первого этапа исследований <i>ex vivo</i>	97
3.2. Результаты второго этапа исследований <i>ex vivo</i>	100
3.3. Результаты третьего этапа исследований <i>in vivo</i>	103
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ.....	109
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	123
ВЫВОДЫ	124
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	126
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	127
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	128

Введение

Актуальность темы исследования

По данным Всемирной организации здравоохранения, около 45 % населения Земли страдает заболеваниями полости рта, среди которых весьма широко распространена потеря зубов вследствие несчастного случая, удаления или локальной периодонтальной болезни (K08.1 по МКБ-10) [166]. В России, по разным оценкам, частичное отсутствие зубов затрагивает от 58 до 108 миллионов человек, и особенно характерно для людей среднего и пожилого возраста.

Высокая потребность в восстановлении дефектов зубных рядов определяет необходимость применения различных методов лечения, в том числе хирургического с использованием внутрикостных дентальных имплантатов, который на современном этапе развития стоматологии занимает ведущее место при реабилитации пациентов с различными формами отсутствия зубов [33]. В 2023-м году мировой рынок зубных имплантатов оценивался в 10,09 миллиарда долларов, и по прогнозам достигнет 18,42 миллиарда долларов к 2030-му году [92]. Кроме того, рост рынка данной продукции обусловлен в значительной степени возросшими эстетическими требованиями и технологическими достижениями в дентальной имплантологии [66].

Большинство пациентов стремится сократить сроки стоматологической реабилитации, например, установив дентальные имплантаты одномоментно с удалением зубов или проведя протезирование временными конструкциями, что особенно актуально при наличии дефектов во фронтальном отделе или необходимости тотального восстановления зубного ряда. В связи с этим возникает потребность получения оптимальных значений таких показателей, как крутящий момент и коэффициент стабильности дентальных имплантатов. С этой целью многие компании выпускают образцы с выраженной резьбой.

На сегодняшний день в большей степени распространены имплантаты зарубежного производства. Разработка и внедрение перспективных отечественных образцов имплантологической продукции чрезвычайно актуально и востребовано в рамках государственного курса по импортозамещению. Одним из подобных примеров являются изучаемые в данном исследовании имплантаты с новым дизайном отечественного производства.

Изучение процесса остеоинтеграции является ключевым исследованием, позволяющим оценить надёжность и рациональность применения дентальных имплантатов [47]. Гистологический анализ окружающей имплантаты костной ткани позволяет получить объективные данные о процессах ремоделирования и восстановления, протекающих в данной области, что чрезвычайно ценно в рамках доказательной медицины [6]. Использование имплантатов, демонстрирующих оптимальные показатели крутящего момента и коэффициента стабильности повышает предсказуемость операции и увеличивает возможность проведения ранней ортопедической нагрузки [38].

Вышеуказанные вопросы, связанные с изучаемыми имплантатами с новым дизайном, на сегодняшний день не освещены в достаточной степени, что и определяет актуальность настоящей работы. В качестве методологической основы исследования может послужить успешно реализованный эксперимент на животных и тканевых биомоделях.

Степень разработанности темы исследования

Для квалифицированного лечения с использованием дентальных имплантатов необходимо комплексное понимание нюансов их применения. Ключевым из последних являются особенности остеоинтеграции, которая служит основой успешного долгосрочного результата. Кроме того, важным аспектом является соответствие дизайна имплантатов и используемых для формирования костного ложа хирургических фрез. Правильное сочетание данных факторов позволяет при работе в разных типах костной ткани получить оптимальные значения показателей крутящего момента и первичной стабильности, что особенно затруднительно в кости низкой плотности типа D4, часто локализующейся в дистальных отделах верхней челюсти. Сравнение полученных результатов гистоморфометрического анализа на разных сроках остеоинтеграции, а также значений, характеризующих степень механической фиксации имплантатов с образцами продукции других производителей необходимо для объективной оценки рациональности и эффективности применения изучаемых имплантатов. В связи с недостаточностью в мировой литературе данных об указанных аспектах использования имплантатов отечественного производства с новым дизайном обусловлена необходимость проведения настоящего исследования.

Цель и задачи исследования

Цель - на основании результатов экспериментального исследования обосновать применение внутрикостных дентальных имплантатов новой серии отечественной имплантационной системы

Задачи:

- 1) Изучить значения крутящего момента и коэффициента стабильности у имплантатов с новым дизайном при установке в кость низкой плотности с использованием различных хирургических фрез. На основании полученных результатов определить оптимальный протокол формирования костного ложа для имплантатов с новым дизайном.
- 2) Изучить показатели механической фиксации имплантатов с новым дизайном при установке в кость низкой плотности с применением метода остеоденсификации.
- 3) Изучить значения крутящего момента и коэффициента стабильности имплантатов с новым дизайном при установке в кость более высокой плотности.
- 4) Изучить гистоморфометрические показатели имплантатов с новым дизайном на разных сроках остеоинтеграции.
- 5) Провести сравнение показателей механической фиксации и гистоморфометрии имплантатов с новым и изученным ранее дизайном, а также с показателями используемых в клинической практике имплантатов с выраженной резьбой, установленных в сходных условиях на основе литературных данных.
- 6) Разработать практические рекомендации по применению в клинической практике имплантатов с новым дизайном.

Научная новизна

Впервые изучены показатели крутящего момента и коэффициента стабильности у имплантатов с новым дизайном, установленных в кость разной плотности различными методами

Впервые определён оптимальный протокол формирования костного ложа и соответствующие хирургические фрезы для имплантатов с новым дизайном при работе в кости разной плотности

Впервые изучены гистоморфометрические показатели имплантатов с новым дизайном на разных сроках остеоинтеграции

Впервые разработаны практические рекомендации по применению в клинической практике имплантатов с новым дизайном

Теоретическая и практическая значимость исследования

Теоретическую значимость представляют результаты изучения показателей крутящего момента и коэффициента стабильности у имплантатов с новым дизайном при установке в кость разной плотности, а также гистоморфометрических исследований при установке имплантатов *in vivo*.

Практическую значимость имеют сформированные на основании результатов исследования рекомендации по применению имплантатов с новым дизайном в клинической практике.

Методология и методы исследования

Диссертация выполнена в соответствии с принципами и правилами доказательной медицины. Протокол исследования одобрен Локальным этическим комитетом ФГБУ НМИЦ ЦНИИСиЧЛХ Минздрава России.

В работе использовались аппаратные, рентгенологические, гистологические и статистические методы исследования.

Предметом исследования являлись показатели крутящего момента и первичной стабильности дентальных имплантатов с новым и ранее изученным дизайном при установке *ex vivo* и *in vivo*, полученные с использованием различных протоколов формирования имплантационного ложа, а также процесс остеинтеграции данных образцов при установке *in vivo*.

Научные положения, выносимые на защиту

Значения крутящего момента и коэффициента стабильности имплантатов с новым дизайном при формировании ложа при помощи ступенчатой фрезы и методом остеоденсификации в кости, соответствующей кости челюсти человека типа D4, соизмеримы с данными показателями механической фиксации используемых в клинической практике имплантатов с выраженной резьбой ведущих производителей.

Значения крутящего момента и коэффициента стабильности имплантатов с новым дизайном при формировании ложа при помощи ступенчатой фрезы в кости, соответствующей кости челюсти человека типа D3 и методом остеоденсификации в кости, соответствующей кости челюсти человека типа D4, позволяют провести немедленную ортопедическую нагрузку. Относительная площадь контакта костной ткани с поверхностью имплантатов ВИС.% соизмерима у образцов с новым дизайном и используемых в клинической практике имплантатов с выраженной резьбой ведущих производителей на первом и третьем месяцах остеинтеграции.

Степень достоверности и апробации результатов

Степень достоверности настоящей работы подтверждена достаточным количеством исследуемых имплантатов, изучение которых проведено с

использованием современного оборудования, а полученные результаты обработаны при помощи современного программного обеспечения.

Основные результаты исследования доложены на заседании учебного клуба А2 – 12.12.2024, г. Москва, конференции ФГБУ НМИЦ ЦНИИСиЧЛХ – 26.10.2025, г. Москва, научно-практической конференции «Ортодонтия + ортопедия как искусство» - 23.03.2026, ФГБОУ ВО СОГМА Минздрава России, г. Владикавказ, XVII научно-практической конференции молодых учёных с международным участием «Научные достижения современной стоматологии и челюстно-лицевой хирургии», посвящённой памяти заслуженного деятеля науки РФ, доктора медицинских наук, профессора В.В. Рогинского.

Внедрение результатов исследования

Результаты диссертационной работы внедрены в клиническую практику отдела имплантологии ФГБУ НМИЦ ЦНИИСиЧЛХ, учебный процесс ФГБОУ ВО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации и используются при чтении курса «Хирургическая стоматология» ординаторам второго года обучения (приложение 1).

Личный вклад автора

Автор принимал непосредственное участие на всех этапах проведения исследования: сборе и анализе отечественной и зарубежной научной литературы по теме диссертации, формулировании цели и задач исследования. Автором лично выполнены все этапы экспериментального исследования: рентгенологический анализ моделей *ex vivo* и *in vivo*, удаление зубов моделям *in vivo*, установка дентальных имплантатов, извлечение костных блоков с дентальными имплантатами. Самостоятельно проведён статистический анализ полученных результатов, на основании которых автором сформулированы

положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации. Написание научных статей выполнено автором в полном объёме.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 3 научные работы в изданиях, включённых в перечень ВАК Российской Федерации.

Структура и объём диссертации

Диссертация изложена на 146-и страницах машинописного текста, состоит из введения, четырёх глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка условных сокращений и обозначений, списка литературы. Список литературы включает 167 источников, 36 из которых на русском языке, 131 – на иностранном языке. Диссертация иллюстрирована 9-ю таблицами и 61-м рисунком.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.

1.1. Современные концепции дентальной имплантологии

На сегодняшний день внутрикостная дентальная имплантация является оптимальным методом хирургического лечения пациентов с частичной и полной адентией, благодаря чему, в том числе, получил широкое применение во всём мире [9]. Между тем, попытки восстановить утраченные зубы предпринимались уже в древности и средние века, когда в качестве имплантатов использовались кусочки раковин морских обитателей, слоновая кость, различные металлы, драгоценные камни и т.д. [93]. Основоположителем современной имплантологии является шведский учёный P.I. Branemark, открывший явление остеоинтеграции и внедривший в стоматологическую практику дентальные имплантаты из титана [21]. Влияние сплавов титана не только на костную ткань, но и на слизистую оболочку полости рта периодически изучается различными специалистами, в том числе и отечественными [10].

В наши дни наибольшее распространение получили винтовые корневидные имплантаты. Для корректной установки последних с целью соблюдения принципа биологической ширины и профилактики риска возможной резорбции погружение используемых образцов должно проводиться таким образом, чтобы расстояние от платформы имплантата до верхнего края прикреплённой кератинизированной десны было равно 3-4 мм. В клинической практике наиболее часто применяются следующие виды установки дентальных имплантатов по отношению к краю альвеолярного гребня – вровень с ним или эпикрестально и с некоторым погружением ниже уровня маргинальной кости или субкрестально. Вопросу оптимальной величины их заглубления с целью минимизации риска осложнений в случае возможной резорбции посвящены работы многих специалистов. Так, в своём системном обзоре и мета-анализе Cruz R. S., Lemos C. и др. пришли к заключению, что потеря краевой кости происходит в равной степени как

при эпикрестальном, так и субкрестальном расположении имплантатов [55]. Кроме того, по мнению авторов, установка имплантатов вровень с костью не отражается на их выживаемости и состоянии кератинизированной десны. Jain S., Mattoo K. и др. в ходе исследования получили результат, свидетельствующий о том, что резорбция происходила в большей степени в области образцов, установленных субкрестально [35].

Однако, результаты большинства исследований показывают, что резорбция протекает менее интенсивно в области имплантатов, установленных несколько ниже уровня маргинальной кости. По результатам пятилетнего наблюдения, de Siquiera R. и соавторы выяснили, что потеря костной ткани была менее выражена в области исследуемых образцов, установленных субкрестально [71]. В рамках клинического анализа, Chatterjee P., Shashikala R. и др. выяснили, что краевая кость сохранялась на более длительный срок вокруг имплантатов, установленных на определённом уровне ниже края альвеолярного гребня по сравнению с образцами, расположенными эпикрестально [53].

Фирмы-производители уделяют пристальное внимание вопросу организации хирургического и ортопедического компонентов. Вероятность возникновения осложнений связана среди прочего с наличием микробной контаминации, степень которой непосредственно коррелирует с размером микрозазора, образующегося в области соединения имплантата с абатментом. Исходя из этого, с целью снижения риска развития воспаления в вышеуказанной зоне, компании прибегают к различным конструктивным решениям. На сегодняшний день большинство предприятий изготавливают имплантаты с так называемым эффектом переключения платформ и используют в своих системах соединение с абатментом по типу внутреннего конуса. Успешность сочетания в имплантологической продукции данных решений подтверждается результатами многочисленных исследований. В своей статье Sasada Y. и Cochran D. указывают, что в области стыкового

соединения имплантатов с абатментом из-за возникшей вследствие высокого уровня загрязнения микроорганизмами воспалительной реакции, резорбция кости составила 1.5 – 2 мм, в то время как биологическая реакция тканей в области имплантатов с эффектом переключения платформ существенно отличалась, благодаря чему степень резорбции была значительно ниже [148]. Comuzzi L., Ceddia M. и соавторы, а также Lorusso F. и соавторы в своих исследованиях пришли к схожему мнению, что коническое соединение имплантата с абатментом является более благоприятным с точки зрения сохранения объёма костной ткани в периимплантной зоне и достижения успешного и устойчивого результата лечения [63, 131]. В своей работе Veis A., Parissis N. и соавторы отмечают, что объём костной резорбции был значительно меньше в области имплантатов с эффектом переключения платформ, у которых соединение с абатментом располагалось субкрестально [86]. Результаты исследования Pan Y. H., Lin H. K. и др. показывают, что потеря костной ткани как в вертикальном, так и в горизонтальном направлении за трёхлетний период была значительно меньше в области имплантатов с эффектом переключения платформ [88].

Вышеуказанные характеристики, такие, как эффект переключения платформ и соединение с абатментом по типу внутреннего конуса реализованы в имплантатах системы A2 российской компании АРТ Стомус. На сегодняшний день имплантаты A2 Classic успешно используются в ходе хирургического лечения пациентов с частичной и полной адентией. Однако, применение в клинической практике имплантатов серии Rock, которые характеризуются новым дизайном резьбы, на данный момент недостаточно обосновано результатами исследований таких важнейших процессов, как их остеоинтеграция, ремоделирование костной ткани в области имплантатов подобной конструкции, а также изучения столь важных показателей, как получаемый в ходе их установки крутящий момент и коэффициент

стабильности, имеющих особое значение при одномоментной имплантации и проведении немедленной нагрузки.

1.2. Одномоментная имплантация: преимущества и недостатки

Стремление большинства пациентов с частичной и полной адентией завершить лечебный процесс как можно быстрее побуждает специалистов прибегать к различным методикам, сокращающим сроки восстановления дефектов зубного ряда. Одним из подобных способов является проводимая одномоментно с удалением зуба имплантация. По классификации, принятой на третьей консенсус-конференции ITI, немедленная имплантация является первым из четырёх типов установки имплантата по отношению к определённым этапам заживления, протекающим после экстракции зуба [110]. Для успешного проведения подобной операции необходимо среди прочего соблюдение определённых условий, ключевыми из которых являются: отсутствие острого воспалительного процесса в лунке удалённого зуба, имеющей интактную вестибулярную стенку толщиной не менее 1 мм, необходимый для правильного позиционирования имплантата и достижения первичной стабильности объём кости и толстый фенотип десны [111]. Кроме того, при выборе одномоментной имплантации в качестве метода хирургического лечения важно обратить внимание на такие факторы, как размер постэкстракционной лунки и устанавливаемого в неё имплантата, удостовериться в необходимости использования различных остеопластических материалов и мягкотканых трансплантатов [20]. Однако сочетание вышеуказанных условий встречается довольно редко особенно во фронтальном отделе верхнего зубного ряда [8]. Для минимизации риска возникновения осложнений, например, развития рецессии, многими специалистами рекомендовано проведение подобной операции без отслаивания слизисто – надкостничного лоскута [147]. Кроме того, по мнению ряда авторов, применение одномоментной имплантации с

умеренной немедленной или ранней (от 7-и дней до 2-х месяцев согласно классификации ITI) функциональной нагрузкой положительно отражается на результатах лечения и особенно актуально при использовании в эстетически-значимой зоне [45, 139].

Метод немедленной имплантации имеет как определённые преимущества, так и недостатки, которые необходимо учитывать в ходе планирования лечения и самой операции. Среди положительных сторон установки имплантата одномоментно с удалением зуба выделяют такие, как сокращение количества вмешательств, предотвращение атрофических изменений пародонта, возможность восстановления эстетических нарушений непосредственно после процедуры или в кратчайшие сроки [24]. В числе недостатков данной манипуляции специалисты обращают внимание на сложность закрытия операционной зоны, затруднённое достижение оптимальных показателей первичной стабильности вследствие зачастую недостаточного объёма кости [8, 20].

Сравнению протоколов одномоментной и отсроченной имплантации посвящены многочисленные исследования. На основании результатов многих из них можно сделать вывод о том, что классическая двухэтапная методика является более благоприятной с точки зрения определённых критериев, свидетельствующих об успешности её применения. Так, Singh G., Pareek R. и соавторы, исходя из данных своего клинического и рентгенологического анализа пришли к выводу, что на 3-м и 6-м месяце после имплантации уровень краевой резорбции в области образцов, установленных по отсроченному протоколу, был значительно ниже, чем в области таковых, установленных одномоментно с удалением зуба [59]. Выживаемость имплантатов при их установке после восстановления кости статистически значительно выше, чем у немедленно-установленных экземпляров [101]. После имплантации по отсроченному протоколу у установленных образцов отмечались более высокие показатели

стабильности и наблюдался определённый прирост мягких тканей в периимплантной зоне [103, 112].

В то же время ряд авторов полагает, что методика одномоментной имплантации имеет неоспоримые преимущества, связанные в том числе с вышеупомянутыми критериями. Очевидно, что немедленная имплантация позволяет сократить время лечения, требуя меньшего числа вмешательств и достичь при этом отличного эстетического результата [102]. По утверждению Yu J., Liu X. и соавторов, применение данной методики при работе в области верхних и нижних моляров сопровождается незначительной степенью костной резорбции и положительно отражается на эстетическом состоянии десны, окружающей имплантат [167]. Стабильность периимплантных мягких тканей отмечалась по итогам краткосрочных и долгосрочных наблюдений в области одномоментно-установленных имплантатов [54].

Наряду с этим, существует утверждение, что каждая из вышеприведенных методик позволяет успешно провести лечение, и в этом отношении между ними отсутствует статистически значимая разница. В ходе обзора и анализа различных исследований, R. Patel, C. Ucer и др. сделали вывод, что процент выживаемости имплантатов как при одномоментной, так и при отсроченной установке очень высок и в целом практически одинаков [69]. К аналогичному заключению по результатам своей работы пришли и другие авторы [60].

Как видно из вышеизложенного, на сегодняшний день не существует единого мнения в пользу одномоментного или отсроченного метода установки имплантации. Основопологающим критерием успешного лечения с применением дентальных имплантатов является их остеоинтеграция. Факторы, влияющие на данный процесс, а также его многие другие аспекты будут рассмотрены далее.

1.3. Остеоинтеграция дентальных имплантатов

При изучении свойств дентальных имплантатов невозможно обойти стороной вопрос их взаимодействия с окружающей костной тканью. Высокий интерес к данной проблеме обусловлен в том числе широкой распространённостью методики имплантации, применяемой в ходе восстановления различных дефектов зубных рядов. Понимание механизмов структурного объединения имплантатов с костной тканью, а также влияющих на данный процесс факторов позволяет добиваться высоких показателей как первичной, так и вторичной стабильности, основанной на остеоинтеграции, тем самым увеличивать выживаемость имплантатов и получать качественный долгосрочный результат лечения.

Как было указано ранее, за открытие явления остеоинтеграции мировое сообщество обязано шведскому учёному P.I. Branemark, который обнаружил данный процесс при исследовании микроциркуляции в большеберцовой кости кролика и обозначил его как «очевидное прямое приращение живой костной ткани к поверхности имплантата без внедрения прослойки соединительной ткани» [29]. Помимо вышеуказанного типа объединения имплантата с окружающей тканью, различают также фиброостеоинтеграцию, при которой между костной тканью и имплантатом образуется прослойка, состоящая из волокон коллагена и грубоволокнистой соединительной ткани и собственно соединительнотканную интеграцию, при которой имплантат окружён волокнистой соединительной тканью. Последний вариант рассматривается как отторжение имплантата.

Биологические основы остеоинтеграции изложены в теории ретракции кровяного сгустка «Blood clot retraction theory» [22]. Согласно ей, в процессе регенерации костной ткани протекают три постепенно сменяющие друг друга стадии: остеокондукция, при которой происходит миграция остеобластов к поверхности имплантата; остеоиндукция – собственно формирование костной ткани и её минерализация;

ремоделирование – длительный период перестройки с циклами резорбции и костеобразования [13].

Наличие кровяного сгустка в области проводимого вмешательства имеет большое значение в продуцировании кости *de novo*. В его составе присутствует множество различных факторов роста, фибрин и т.д., стимулирующих ангиогенез и заживление костной ткани. Внутри сгустка тромбоциты подвергаются адгезии и агрегации, а фибриновый матрикс служит каркасом для миграции (остеокондукции), пролиферации и дифференцировке (остеоиндукции) лейкоцитов и мезенхимальных клеток в периимплантную зону, благодаря чему реализуется основной механизм остеоинтеграции – контактный остеогенез, представляющий собой процесс деления остеобластов и костеобразования на поверхности имплантата [127]. Наряду с контактным, выделяют также дистантный путь остеогенеза, при котором новый костный матрикс, ориентированный в направлении поверхности имплантата, образуется из клеток окружающей костной ткани [17].

С целью повышения показателей остеоинтеграции уделяется внимание многим факторам, влияющим на течение данного процесса. Основные из них в своё время обозначил профессор Т. Albrektsson, работавший вместе с P.I. Branemark над проблематикой остеоинтеграции дентальных имплантатов и выделивший из их числа следующие: состояние костной ткани, соблюдение техники подготовки имплантационного ложа, условия ортопедической нагрузки, материал и конструкция имплантата, характеристики и свойства имплантационной поверхности [3].

Проанализировав данные литературы, можно прийти к выводу, что именно на состояние кости в основном влияет наличие или отсутствие определённых заболеваний и синдромов, среди которых наибольшее воздействие оказывают остеопороз, остеопения и остеомалация различной этиологии, например, обусловленные патологией органов эндокринной

системы [121], приёмом некоторых лекарственных препаратов (бисфосфонатов, иммуносупрессоров и т.д.), курением, побочным эффектом лучевой терапии [18, 127].

Хирургическая подготовка костного ложа имеет важное значение в успешности имплантологического лечения. Соблюдение протокола и режима препарирования необходимо во избежание механических и термических повреждений, ведущих к нарушению процесса остеоинтеграции, и, как следствие, к возможному отторжению имплантата [27].

На сегодняшний день для решения вопроса ортопедической нагрузки на дентальные имплантаты наиболее часто рассматриваются её отсроченный и немедленный методы [2]. Последний позволяет сократить время лечения и при этом получить функциональные и эстетические улучшения [56]. Метод немедленной нагрузки получил широкое распространение и особенно актуален при проведении имплантации в эстетической зоне, а его эффективность подтверждается результатами многих исследований. Так, по итогам пятилетнего наблюдения, Salman A. и соавторы установили, что выживаемость имплантатов, имевших как отсроченную, так и немедленную нагрузку составила 100 %, при этом уровень костной резорбции был приемлемым в обеих группах [105]. По результатам исследования, проведённого Silva A.S. и соавторами, из 474-х установленных и одномоментно-нагруженных имплантатов, 458 интегрировались в костную ткань, что свидетельствовало о высокой степени их выживаемости, равной 96.62 % [56]. К положительным заключениям относительно успешности применения метода немедленной нагрузки пришли в своих работах и многие другие специалисты [104, 106, 107].

Ключевыми факторами, оказывающими влияние на процесс остеоинтеграции, являются состав применяемого для изготовления

материала и характеристики поверхности дентальных имплантатов, среди которых микрорельеф, специфика обработки и особенности покрытия в наибольшей степени воздействуют на интеграционный потенциал последних [23]. Разносторонняя подготовка поверхности является неотъемлемой частью производства имплантатов, необходимой для их полноценного структурного объединения с костной тканью.

Важнейшим свойством поверхности имплантата является гидрофильность, благодаря которой происходит более полное взаимодействие с биологическими жидкостями и клетками, что положительным образом отражается на качестве остеоинтеграции [13]. Данный факт подтверждается результатами соответствующих исследований [85]. Кроме того, на адгезии остеобластов и их последующей пролиферации на поверхности имплантата благоприятно сказывается наличие умеренно – шероховатой структуры последней и развитого микрорельефа, позволяющего также увеличить площадь контакта с окружающей костной тканью [25, 84].

Для улучшения свойств и архитектоники поверхности, а также модификации состава имплантационного материала применяются различные методы обработки, которые можно разделить на следующие группы: механические, химические, физические и комбинированные [66, 157]. Механические способы включают в себя машинную и пескоструйную обработку [61]. Машинная подготовка используется с целью улучшения остеоинтеграции путём увеличения шероховатости имплантационной поверхности. В ходе же пескоструйной обработки на последней образуются микроскопические углубления, повышающие сцепление с клетками и способствующие их пролиферации и дифференцировке. Впоследствии для удаления частиц абразива и создания однородной структуры с целью сохранения коррозионной стойкости часто проводится кислотное травление.

Применению имплантатов и их компонентов, обработанных механически, посвящены многочисленные исследования [72, 83, 146, 153].

К химическим способам обработки относят: кислотное и щелочное травление, электрофоретическое, химическое и электрохимическое осаждение (в том числе анодирование), а также золь-гель метод. [66]. Воздействуя кислотами и изменяя их концентрацию возможно увеличить шероховатость и получить различную структуру имплантационной поверхности [75, 114, 163]. Щелочная обработка повышает гидрофильные свойства последней [58, 142, 143]. Метод электрофоретического осаждения позволяет наносить различные покрытия, в том числе композитные биоактивные, включающие гидроксиапатит кальция [70, 81, 82, 149]. Электрохимическое осаждение и анодное оксидирование как его разновидность также используются для формирования покрытий [80]. Исследования показывают, что анодирование значительно увеличивает нано-шероховатость имплантационной поверхности, улучшает сцепление последней с кровяным сгустком [161], а наносимая оксидная плёнка защищает металл от коррозии [152]. При помощи химического осаждения из паровой фазы на поверхности имплантата создают твёрдую плёнку, представляющую собой, например, алмазное покрытие [68, 159]. Модификация и вариабельность свойств имплантационной поверхности возможны при нанесении различных покрытий золь-гель методом. Результаты применения данной технологии с разными субстратами отражены во многих работах [151, 162].

В свою очередь, существуют разнообразные физические методы, использующиеся для обработки поверхности имплантата, такие, как лазерная абляция, облучение ультрафиолетом, катодно-дуговое осаждение, применение аддитивных технологий, магнетронное распыление и т.д. [37, 66]. Воздействие лазером позволяет снизить микробную адгезию к поверхности имплантата, а также создать на последней развитую

топографию с микроуглублениями, тем самым увеличить в дальнейшем интеграцию имплантата в костную ткань [77, 126]. Наряду с этим, в ряде работ была продемонстрирована эффективность облучения титана ультрафиолетом, повлекшего повышение показателей остеоинтеграции [124, 138, 158]. Методом вакуумно-дугового (катодно-дугового) осаждения проводится нанесение различных покрытий, модифицирующих имплантационную поверхность и повышающих её антибактериальные и антикоррозионные свойства [37, 64, 120]. При помощи аддитивных технологий возможно производство имплантатов с развитой геометрией, рельефом и необходимой степенью шероховатости, улучшающими остеоинтеграцию, а также внедрение ионов различных металлов для увеличения сопротивляемости износу и микробной контаминации [36, 50]. Магнетронное распыление используется для нанесения разнообразных покрытий, служащих для повышения коррозионной стойкости и клеточной адгезии к поверхности имплантата [89, 156].

Комбинированные методы представляют собой сочетание нескольких способов воздействия на имплантационную поверхность, например, пескоструйную обработку оксидом алюминия с последующим кислотным травлением (SLA метод), плазменно-электролитическое оксидирование, лазерно-индуцированное химическое осаждение и т.д. [66]. Обработка SLA методом обеспечивает улучшенную адгезию остеобластов к поверхности и повышает гидрофильность последней, создавая тем самым условия для качественной остеоинтеграции имплантата [154]. Схожего эффекта можно добиться путём плазменно-электролитического оксидирования [132, 141, 155]. По данным Liang C. и соавторов, лазерно-индуцированное химическое осаждение позволяет сформировать подходящий для сцепления с клетками микропрофиль поверхности, которая будет иметь плотный контакт с окружающей костной тканью с отсутствием фиброзной прослойки [90].

Отдельную группу составляют биохимические и цитологические техники, применяемые в ходе обработки имплантатов. Проведенные в данной области исследования показывают, что такие методы, как культивирование стволовых клеток различного происхождения на имплантационной поверхности и нанесение на неё покрытий, содержащих определённые белки, позволяют улучшить процессы остеоинтеграции и заживления тканей. В недавнем исследовании, проведённом отечественными специалистами, в эксперименте *in vivo* было установлено положительное влияние на процесс остеоинтеграции рекомбинатного BMP-2 белка при покрытии им поверхности имплантатов [87]. В работе Laino L. и соавторов было установлено, что в области имплантатов, содержащих на своей поверхности полученные из пульпы стволовые клетки, проходила ускоренная дифференцировка, пролиферация и минерализация остеобластов [67]. Похожий эффект был получен в результате нанесения обогащённого тромбоцитами фибрина (PRF) на поверхность титановых дисков и дальнейшего культивирования на них подобных остеобластам клеток [113]. Ускоренная регенерация наблюдается и при использовании богатой тромбоцитами плазмы (PRP) [11, 34].

Важную роль в формировании устойчивой и стабильной интеграции имплантата в костную ткань играет его конструкция. В этом отношении наибольшее значение в конфигурации последнего имеет резьба. Такие параметры, как форма, ширина и количество витков, глубина пространства между ними, величина шага и т.д. оказывают влияние не только на первичную (механическую), но и на вторичную (биологическую) стабильность [160]. Вследствие этого, анализу процесса ремоделирования костной ткани и в целом особенностей остеоинтеграции имплантата в зависимости от его макродизайна посвящены труды многих специалистов.

На стоматологическом рынке существует большое разнообразие дентальных имплантатов с различной конструкцией. Среди них особый

интерес вызывают образцы, архитектура которых формирует так называемые в иностранной литературе «полости заживления» или «healing chambers» (досл. «камера заживления»). Данные участки представляют собой углубления определенной формы, располагающиеся между витками резьбы. Интерес к имплантатам подобной конфигурации обусловлен особенностями регенерации костной ткани, протекающей в данных зонах.

В исследовании, проведенном Coelho P. G. и Jimbo R. на собаках, представлена специфика остеоинтеграции имплантатов исходя из размера сформированного ложа и отличительных черт макродизайна. В зависимости от данных параметров восстановление костной ткани может протекать несколькими путями: 1) поверхностным ремоделированием (interfacial remodeling healing); 2) заживлением, подобным внутримембранозному (intramembranous-like healing); 3) «смешанным» типом заживления (hybrid healing) [57].

При рассмотрении первого из вышеуказанных способов заживления костной ткани следует отметить, что данный тип регенерации возникает при наличии существенной разницы между диаметром резьбы имплантата и диаметром последнего хирургического инструмента, использованного при подготовки имплантационного ложа. В данном случае возможно достижение высоких показателей крутящего момента и первичной стабильности. Однако, под действием давления, превышающего предел пластичности костной ткани, образуются микротрещины и возникает компрессионный некроз, приводящие к её резорбции. В результате происходит временное снижение стабильности, значения которой также, как и степень резорбции зависят не только от разницы между диаметром финального хирургического инструмента и диаметром резьбы, но и от дизайна последней. Далее на месте утраченных участков формируется незрелая костная ткань, которая в процессе ремоделирования под действием

ортопедической нагрузки со временем преобразовывается в более организованную пластинчатую структуру.

В отличие от предыдущего способа восстановления костной ткани, регенерация «внутримембранозным путём» протекает несколько иначе. В ходе установки имплантата между ним и костной тканью образуются участки, немедленно заполняющиеся кровяным сгустком, что, по мнению авторов, является в данном случае основным фактором успешной остеоинтеграции [46]. В дальнейшем в вышеупомянутых «зонах заживления» происходит быстрая оссификация сгустка и образование незрелой костной ткани, которая впоследствии также приобретает пластинчатую архитектуру. Следует отметить, что установка имплантата по протоколу, детерминирующему регенерацию подобным путём имеет как определённые преимущества, так и недостатки. В результате формирования имплантационного ложа большего диаметра по сравнению с диаметром резьбы имплантата происходит снижение показателей первичной стабильности. Однако, процесс интеграции имплантата протекает в данном случае по пути контактного остеогенеза, при котором новая костная ткань образуется не только вокруг имплантата, но и на его поверхности, в том числе по всему периметру «полостей заживления». Помимо этого, по данным клинических исследований, под действием функциональной нагрузки костная ткань приобретает структурные элементы, напоминающие гаверсовы каналы, благодаря которым по истечении определённого времени значительно возрастают такие её механические свойства, как прочность и эластичность [96, 129]. Кроме того, отсутствует необходимость самоочищения организма от тканей, образовавшихся в результате компрессионного некроза.

«Смешанный» или «гибридный» тип регенерации сочетает в себе преимущества вышеупомянутых способов заживления. При восстановлении костной ткани данным путём вероятно возникновение частичной временной

резорбции последней вследствие повышенной компрессии в участках сцепления с имплантатом. Однако, в то же время возможно достижение высоких показателей первичной стабильности и регенерации костной ткани «внутримембранозным» путём. Исходя из этого, авторы подчёркивают необходимость наличия соответствующей конструкции резьбы и формирования имплантационного ложа диаметром близкого к диаметру последней.

Изучению показателей стабильности и остеоинтеграции имплантата в зависимости от макродизайна посвящена работа Gehrke S. A. и соавторов [108]. В ходе исследования использовались три группы имплантатов с одинаковой обработкой, но различной конструкцией. Первая группа представляла собой образцы со стандартной V-образной резьбой, вторая – с квадратной резьбой и третья – экспериментальная группа с более длинными витками резьбы, формирующими «зоны заживления». Все имплантаты устанавливались в большеберцовую кость кролика, имеющую крайне низкую плотность, а затем извлекались по истечении двух месяцев. На основании показателей крутящего момента, полученных в результате теста на выкручивание, значений BIC % (bone-to-implant contact – количество костной ткани, контактирующей с поверхностью имплантата), BAFO % (bone area fraction occupancy – доля заполненного костной тканью пространства) в области резьбы и количества остеоцитов вблизи поверхности и на некотором от неё удалении была проанализирована и оценена остеоинтеграция изучаемых имплантатов.

По данным RTv-теста (removal torque value), все три группы продемонстрировали практически идентичные средние значения крутящего момента: $73,9 \pm 3,51$ Н*см, $71,5 \pm 4,33$ Н*см и $73,3 \pm 4,15$ Н*см соответственно первой, второй и третьей группам. Показатели BIC % были наиболее высокими в третьей исследуемой группе - от 44 % до 66,8 %, далее – во второй группе – от 39,6 % до 62,7 % и в первой группе – от 38,5 % до

60,2 %. Средние значения составили $57,4 \% \pm 7,58 \%$, $51,8 \% \pm 9,39 \%$ и $52,6 \% \pm 8,12 \%$ соответственно. Однофакторный дисперсионный анализ (One-way ANOVA) показал значимую разницу величины BAFO % между исследуемыми группами. Наибольшее значение наблюдалось в третьей группе - $63.28 \pm 7.94 \%$, затем во второй – $52.21 \pm 8.34 \%$ и в первой – $49.07 \pm 8.18 \%$. В свою очередь, количество костных клеток, окружающих поверхность имплантата, также превалировало в третьей группе, а разница в количестве остеоцитов была статически значима при сравнении показателей в первой и третьей исследуемых группах и составила 34.31 ± 4.37 ед/мм², 35.94 ± 5.09 ед/мм² и 40.28 ± 4.36 ед/мм² соответственно первой, второй и третьей группам. Таким образом, применение имплантатов с экспериментальным макродизайном, подразумевающим формирование «зон восстановления», позволило добиться более высоких показателей остеоинтеграции в сравнении имплантатами с более классической конструкцией.

Изменения в регенерации костной ткани в зависимости от дизайна «камер заживления» рассматривались в работе Ming-Jun Li и соавторов под названием «Healing Pattern Analysis for Dental Implants Using the Mechano-Regulatory Tissue Differentiation Model» [94]. В ходе исследования авторы при помощи специального программного обеспечения разработали модель, при помощи которой проанализировали влияние конструкционных особенностей на такие процессы, как образование тканей в области имплантатов, потерю краевой кости и возникновение участков резорбции. Примечательно, что результаты, касающиеся отдельных образцов, имели высокую степень сходства с данными, полученными в ходе более ранних экспериментальных работ, проводимых на животных [97, 98]. Оценка эффективности применения имплантатов оценивалась при помощи показателей BA % и BIC %.

В работе проанализирована корреляция между глубиной «камер заживления» и остеоинтеграцией соответствующих образцов, а также изучено влияние характеристик конструктивных элементов «камеры заживления» на данный процесс, таких, как наклон верхней и нижней стороны и степень плоскости задней стенки (основания) и торцов резьбы. На основании полученных результатов авторы выяснили, что резорбция возникает вследствие слишком большого размера и резкой конфигурации вышеуказанных участков. Напротив, умеренная глубина, в особенности верхней части «камер заживления», крутой наклон верхней стороны, плоская задняя стенка и торцы резьбы улучшают остеоинтеграцию имплантата и способствуют увеличению её показателей.

Исходя из вышеуказанного, можно сделать вывод, что применение в имплантатах подобных конструктивных решений благоприятно отражается не только на показателях остеоинтеграции, но и на качестве образующейся костной ткани. Однако, имплантаты с выраженной резьбой производятся в первую очередь для достижения высокого уровня крутящего момента и первичной стабильности. Влияние подобной архитектоники на данные характеристики будет рассмотрено далее.

1.4. Крутящий момент, первичная стабильность и влияющие на них факторы

Крутящий момент является наиболее объективным и доступным показателем, отражающим степень механической фиксации имплантата в костной ткани [41]. Стабильность имплантата представляет собой степень устойчивости последнего в костной ткани и выражается в отсутствии видимой или клинической подвижности [31, 116]. Микроподвижность, находящаяся в диапазоне выше 50-150 μm , вызывает костную резорбцию и может привести к потере имплантата [76, 125]. При этом различают

первичную (механическую) стабильность, возникающую непосредственно при имплантации и вторичную (биологическую) стабильность, окончательно формирующуюся по завершении остеоинтеграции.

Модификация конструкции имплантата преследует определённые цели и задачи. Так, изменение его архитектоники, в первую очередь конфигурации резьбы, проводится с целью повышения предсказуемости проведения одномоментной с удалением зуба имплантации, а также для получения показателей крутящего момента и первичной стабильности, достаточных для выполнения немедленной или ранней ортопедической нагрузки. Среди факторов, влияющих на данные характеристики, также выделяют качество и количество костной ткани и особенности подготовки имплантационного ложа [7].

Влияние состояния костной ткани на вышеуказанные показатели является предметом изучения многих специалистов. Так, в работе Abi-Aad Н. Л. и соавторов проанализированы значения крутящего момента в зависимости от плотности кости, в которую были установлены имплантаты [119]. По результатам исследования, его средняя величина составила 65.5 ± 15.6 Н*см, 55.5 ± 19.6 Н*см и 36.6 ± 21.7 Н*см соответственно типам костной ткани D2, D3 и D4 по классификации Misch. Полученные данные свидетельствуют о том, что более плотная структура кости предполагает получение больших показателей крутящего момента в ходе имплантации.

Методика формирования имплантационного ложа непосредственно отражается на величине обозначенных характеристик, что подтверждается результатами многочисленных исследований. В работе, выполненной Herrero-Climent М. и соавторами, представлены значения крутящего момента и коэффициента стабильности имплантатов, полученные в ходе установки последних по различным протоколам неполного препарирования, подразумевающими формирование имплантационного ложа уменьшенного диаметра и исключение тех или иных фрез [117]. В рамках данного

исследования наибольшие показатели были получены при имплантации без использования кортикальной и финальной фрез. В статье под авторством Degidi M., Dapri G., Piattelli A. продемонстрированы результаты установки имплантатов в кость низкой плотности с предварительным формированием полноразмерного, а также уменьшенного на 10 % и 25 % имплантационного ложа, что соответствует первой, второй и третьей исследуемым группам [65]. Наибольшие значения искомых величин были получены во второй группе, в то время как более выраженное уменьшение размера костного ложа не дало преимуществ.

Макродизайн имплантата имеет важнейшее значение для достижения необходимого для одномоментной имплантации и немедленной нагрузки уровня крутящего момента и первичной стабильности, вследствие чего производители имплантологической продукции уделяют этому аспекту пристальное внимание.

Ключевыми элементами макродизайна являются форма имплантата и конфигурация резьбы. Основными формами имплантатов являются цилиндрическая и коническая. В ходе исследований большинство специалистов пришли к выводу, что последняя является более предпочтительной с точки зрения получения достаточных для проведения одномоментной имплантации и немедленной нагрузки величин крутящего момента и первичной стабильности. Проведя сравнение имплантатов с конической и цилиндрической формой, Lozano-Carrascal N. и соавторы получили результаты, свидетельствующие о преимуществе в достижении вышеуказанных показателей первого вида имплантатов над вторым соответственно [73]. Системный обзор и мета-анализ под авторством другой группы специалистов позволил им прийти к аналогичному заключению [43].

Работа Stoilov M. и соавторов посвящена изучению влияния таких параметров, как макродизайн, длина и диаметр имплантатов на величину

крутящего момента и первичной стабильности [118]. Методика проведения эксперимента заключалась в установке по стандартному протоколу образцов с различным дизайном в полиуретановые блоки, имитировавшие кость разной плотности с последующим измерением вышеуказанных величин. На основании полученных данных авторы сделали следующие выводы: 1) в отличие от стандартных имплантатов с параллельными стенками, конические имплантаты позволяют добиться более высоких значений крутящего момента в мягкой кости, что делает их более благоприятными с точки зрения проведения одномоментной имплантации и немедленной нагрузки; 2) большой размер имплантата при установке в мягкую кость позволяет получить более высокий крутящий момент и большую первичную стабильность. В этом отношении диаметр имплантата играет более существенную роль, чем длина, вследствие чего широкие имплантаты предпочтительны при работе в кости низкой плотности и проведении немедленной нагрузки; 3) при работе в кости более высокой плотности необходимо следить за развитием крутящего момента чтобы избежать компрессии и последующего некроза, который возможен при значениях выше 50 Н*см даже при использовании имплантатов небольшого диаметра.

Несмотря на все вышеуказанное, авторы отмечают, что адекватная уровень первичной стабильность может быть достигнута только в одной трети случаев. Вследствие этого, в клинической практике часто существует необходимость в адаптации протокола препарирования исходя из плотности костной ткани.

Рассмотренные ранее имплантаты с так называемыми «камерами заживления» представляют особый интерес с точки зрения получаемого в ходе их установки крутящего момента и первичной стабильности. Специалисты периодически проводят исследования данных показателей у имплантатов с подобным дизайном. В работе Gehrke S. A. и соавторов

изучались значения крутящего момента и коэффициенты стабильности имплантатов, установленных в полиуретановые блоки плотностью 10 и 20 PCF (фунтов на куб. фут), что соответствует плотности кости типов D4 и D3 по классификации Misch [79]. Имплантация проводилась по трём различным протоколам: 1) подразумевающему стандартную (рекомендованную производителем) последовательность фрез; 2) неполное препарирование без финальной конической фрезы; 3) формирование экстра-малого имплантационного ложа. Результаты показали, что в случае установки в блоки очень низкой плотности (10 PCF), значения крутящего момента и коэффициента стабильности во всех случаях были ниже 20 Н*см и 50 ISQ соответственно. В то же время, при имплантации в блоки, имитирующие плотность кости типа D3, для обеих групп имплантатов были получены значения коэффициента стабильности ≥ 60 ISQ и значения крутящего момента более 33 Н*см при установке по 2-му и 3-му протоколу, при этом имплантаты первой группы всегда демонстрировали большие величины. Исходя из результатов исследования можно сделать вывод, что плотность кости является крайне важным фактором, влияющим на уровень вышеуказанных показателей, вследствие чего часто возникает необходимость в адаптации протокола формирования имплантационного ложа, особенно при работе в костной ткани низкой плотности, в том числе у образцов с подобным дизайном.

В исследовании Benalcázar-Jalkh E. B. и соавторов изучалось влияние изменения размера резьбы имплантатов, имеющих «камеры заживления», на процесс остеоинтеграции и показатели крутящего момента [109]. Используемые имплантаты были разделены на две группы согласно особенностям их макродизайна: первая группа включала изделия, резьба которых увеличивалась на 0.1 на каждый мм длины, во второй же – на 0.15. В ходе установки исследуемых образцов в диафиз лучевой кости собак, были измерены показатели крутящего момента. После трёх и шести недель

остеоинтеграции проведён забор костного блока для гистологического анализа и оценки показателей BIC % и BAFO %.

Согласно результатам исследования, значения крутящего момента имплантатов были высокими в обеих исследуемых группах, однако в первой были значительно ниже по сравнению с таковыми во второй группе. В то же время, отсутствовала статистически значимая разница между показателями BIC % и BAFO %. В целом в обеих группах наблюдалась схожая гистологическая картина, и формирование кости при непосредственном контакте с имплантатом наблюдалось независимо от профиля резьбы и временного интервала. Остеоинтеграция представляла собой гибридный процесс, при котором в области собственной кости при непосредственном контакте с резьбой наблюдалось ремоделирование в кортикальном слое и наличие микротрещин, вызванных первоначальной компрессией при установке имплантата. При этом, формирование костной ткани в «камерах» проходило по пути «внутримембранозного заживления», при котором её рост протекал от стенок материнской ткани в направлении центра «камеры» и от него самого, а также непосредственно на поверхности имплантата.

На основании вышеизложенного можно сделать вывод, что подобные конструкционные особенности позволяют достичь не менее высоких значений крутящего момента и первичной стабильности по сравнению с величинами, получаемыми в ходе применения имплантатов с выраженной резьбой другой архитектоники. Несмотря на это, даже при использовании имплантатов с так называемым «агрессивным» дизайном при работе в кости низкой плотности для получения оптимальных показателей крутящего момента и первичной стабильности периодически необходимо прибегать к адаптации протокола препарирования, в том числе при помощи альтернативных способов формирования имплантационного ложа.

Подобное решение может быть осуществлено при помощи появившегося относительно недавно метода остеоденсификации.

1.5 Остеоденсификация как альтернативный метод формирования имплантационного ложа

Остеоденсификация представляет собой метод препарирования кости, подразумевающий использование специальных боров Densah для её сохранения и уплотнения [136]. Указанный эффект достигается благодаря вязкоупругим свойствам кости, а также переносу костной стружки в область стенок и вершины имплантационного ложа [99]. В режиме денсификации (уплотнения) боры Densah вращаются против часовой стрелки с частотой 800 – 1200 об/мин [19]. Кроме того, при помощи данного метода возможно проведение транскрестального синус-лифтинга и расщепления альвеолярного гребня [39, 91].

По данным различных исследований, подготовка имплантационного ложа по методу остеоденсификации позволяет добиться больших по сравнению со стандартной техникой показателей крутящего момента и первичной стабильности, что особенно актуально при работе в кости низкой плотности. Так, в работе Bergamo E. T. P. и соавторов указано, что, формирование остеотомического ложа при помощи боров Densah позволило получить значительно большие по сравнению со стандартной методикой значения обозначенных характеристик независимо от оперируемой области и размеров имплантатов за исключением коротких образцов [134]. Кроме того, результаты многих исследований, проведённых на гистологическом уровне, свидетельствуют о получении более высоких показателей остеointеграции благодаря подготовке имплантационного ложа по методу остеоденсификации [137, 150].

В работе Mello-Machado R. С. и соавторов [135] было сделано предположение, что формирование в ходе имплантации более широкого остеотомического ложа по вышеуказанному методу позволяет создать упомянутые ранее «healing chambers» на границе имплантат-кость без отрицательного влияния на величину крутящего момента, первичной стабильности и процесс ремоделирования костной ткани. При установке имплантатов в подвздошную кость овец по стандартной методике (первая исследуемая группа) и с подготовкой ложа большего диаметра методом остеоденсификации (вторая исследуемая группа) были получены схожие значения крутящего момента и коэффициента ISQ. Гистологическая оценка окружающей костной ткани позволила заключить, что показатели BIC % были выше среди образцов первой группы, в то время как статистически значимая разница в величине BAFO % между группами отсутствовала. Полученные результаты свидетельствуют о возможности применения метода остеоденсификации с имплантатами с подобным дизайном.

Рынок дентальных имплантатов богат разнообразной продукцией, среди которой представлены образцы с выраженной резьбой. На основании данных различных исследований можно сделать вывод, что применение подобных образцов не только эффективно для получения высокого уровня вышеуказанных механических показателей, в особенности при использовании в таких сложных условиях, как одномоментная с удалением зуба имплантация или работа в кости низкой плотности, но и рационально с гистологической точки зрения. При этом важнейшее значение имеет не только структура образующейся вокруг имплантата костной ткани, но и метод препарирования и соответствие используемых хирургических фрез макродизайну имплантата. Анализ научной литературы показал, что вышеуказанные вопросы, обусловленные новым дизайном, которые имеют имплантаты A2 Rock, не освещены в достаточной степени, в связи с чем необходимо проведение дальнейших исследований.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.

2.1. Характеристика применяемых в исследовании имплантатов

В ходе исследования применялись дентальные имплантаты линеек Classic и Rock имплантационной системы A2 (ООО АРТ Стомус, Россия, регистрационный номер медицинского изделия: Г004-00110-00/04707590 (ЕРУЛ - Г004-00110-00/04707590)). Данные имплантаты производятся из титанового сплава Grade 4, их поверхность обработана методом SLA (англ. *Sand-blasted, Large-grit, Acid-etched*), которая характеризуется крупнозернистой пескоструйной обработкой и кислотным травлением. Имплантаты A2 Classic имеют форму, подобную цилиндру, (Рис. 1) а также прогрессивную, при этом невыраженную резьбу с квадратным профилем. Макроизображение данного имплантата представлено на Рис. 2.



Рис. 1. Имплантат A2 Classic



Рис. 2. Макроизображение имплантата A2 Classic

В отличие от имплантатов линейки Classic, образцы серии Rock (Рис. 3) имеют более суженное коническое тело и выраженную прогрессивную резьбу, которая, по сравнению с образцами многих производителей, характеризуется иной конструкцией, подразумевающей более широкие витки с длинным шагом и увеличенной глубиной профиля. В совокупности все эти параметры определяют несколько иную форму резьбы. Углублённое пространство между витками образует вышеупомянутые «healing chambers». Материал изготовления и способ обработки аналогичны таковым у имплантатов серии Classic. Макроизображение имплантата A2 Rock представлено на Рис. 4.



Рис. 3. Имплантат A2 Rock

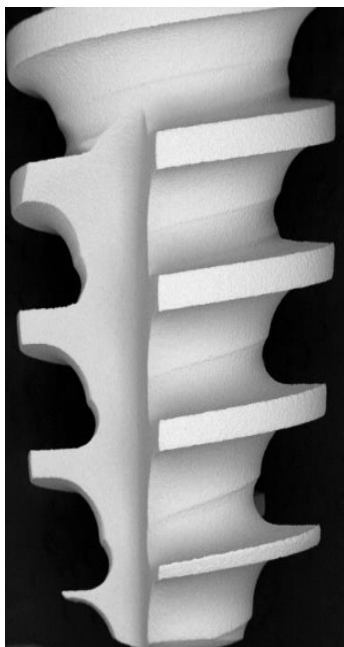


Рис. 4. Макроизображение имплантата A2 Rock

Определение терминов имплантат с «невыраженной» и «выраженной» резьбой

В настоящее время в дентальной имплантологии не существует единой классификации типов резьбы имплантатов, в которой было бы описание её параметров с числовой характеристикой, что позволило бы однозначно идентифицировать резьбу как «невыраженную» или «выраженную». В связи с этим специалисты, определяя выраженность резьбы тех или иных имплантатов, сравнивают их с конструкцией образцов некоторых известных линеек, которые в зарубежной литературе описываются как имплантаты с «агрессивной» резьбой [164]. Последняя у подобных имплантатов чаще всего характеризуется увеличенным шагом и глубиной профиля, которая нередко возрастает в апикальном направлении.

Ярким примером может послужить сравнение резьбы имплантатов Straumann (Straumann Holding AG, Швейцария) линеек BL (невыраженная резьба) и BLX (выраженная резьба). В статьях под авторством Dulla F.A. и др. [115] и Jenner A. и др. [144] имплантаты линейки BL размером 4,0 x 12 мм описываются, как образцы с «мелкой резьбой» (англ. shallow-threaded) с величиной шага, равным 0,8 мм, а серии BLX размером 4,1 x 12 мм, как имплантаты с «глубокой резьбой» (англ. deep-threaded) с шагом в 2,25 мм. У образцов линейки BL, так же как и у BLT, глубина профиля резьбы составляет 0,3 мм [44], а имплантаты серии BLX имеют прогрессивно увеличивающуюся глубину резьбы, достигающую 1 мм [133]. Схематичное изображение имплантатов A2 Classic и A2 Rock с основными параметрами резьбы у образцов размером 3,5 x 9,5 мм представлено на Рис. 5.

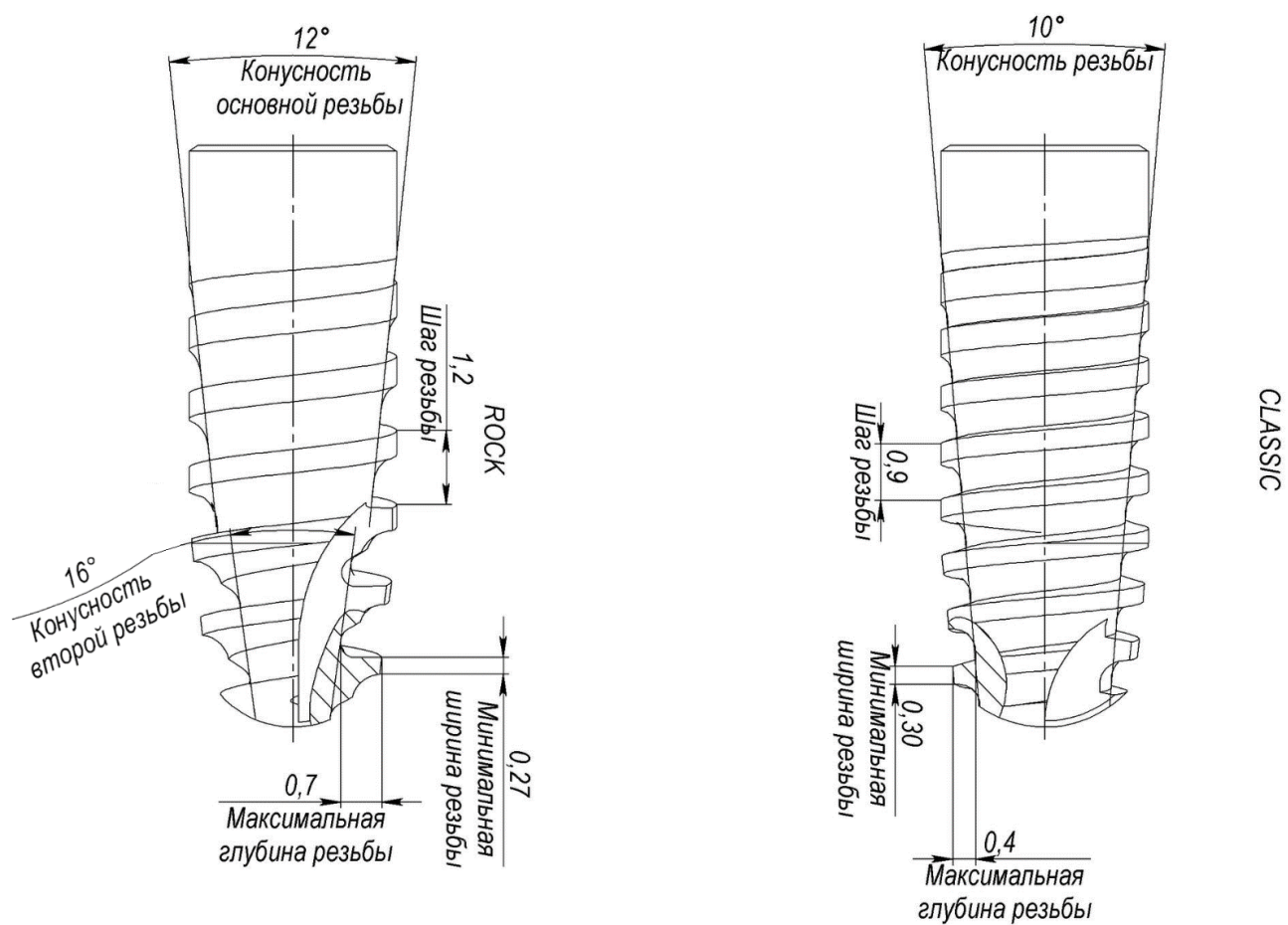


Рис. 5. Основные параметры резьбы имплантатов A2 Classic и A2 Rock размером 3,5 x 9,5 мм

2.1.1. Первый этап экспериментального исследования ex vivo

Первый этап исследования ex vivo посвящён изучению показателей максимального крутящего момента и первичной стабильности дентальных имплантатов с выраженной и невыраженной резьбой, которые были установлены в кость низкой плотности различными методами.

2.1.2. Характеристика модели, используемой на первом этапе исследования ex vivo

Для выполнения эксперимента в первой части работы использовали модель в виде свиной грудины. Исходя из имеющихся литературных данных, а также результатов собственных исследований, было установлено, что грудная кость свиньи ввиду соответствия плотности костной ткани челюсти человека типа D4 является оптимальным объектом для изучения значений крутящего момента и коэффициента стабильности имплантатов, установленных в кость низкой плотности, например, в дистальных отделах верхней челюсти человека [4, 16]. При работе в подобных условиях затруднительно добиться высокого уровня вышеуказанных величин. Кроме того, модель животного происхождения характеризуется наличием локальных зон уплотнения и разряжения, то есть неоднородностью структуры, костными трабекулами разного размера и ориентации, именно с которыми взаимодействует резьба имплантата при установке путём их захвата и компрессии. Данные характеристики позволяют считать свиную грудину более оптимальной моделью для изучения показателей крутящего момента и первичной стабильности в кости низкой плотности по сравнению с синтетическими блоками, так как их использование позволяет более реалистично симитировать клиническую ситуацию [62, 123]

Для чистоты и точности эксперимента предварительно была проведена конусно-лучевая компьютерная томография используемых грудных костей

свиньи системой конусно-лучевой 3-мерной томографии и 2-мерной панорамной стоматологической визуализации KAVO OP 3D Vision (KaVo Dental GmbH, Германия) (Рис. 6 А, Б).

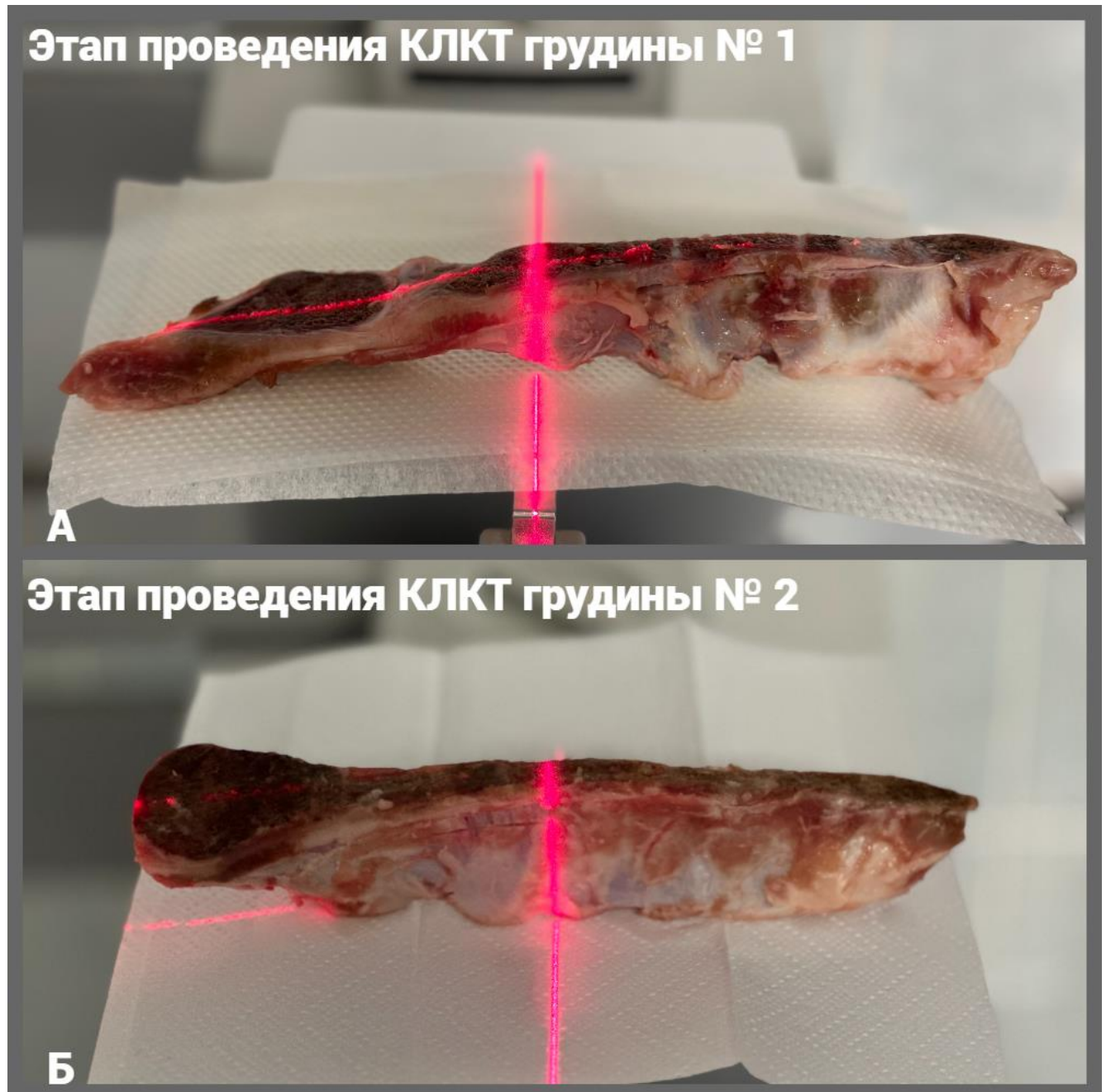


Рис. 6. Этап проведения КЛКТ грудин № 1, 2

Далее с помощью программы для просмотра DICOM-файлов Vidar Dicom Viewer Lite v 3.3 (ООО ПО ВИДАР, Россия) изучали среднюю плотность костной ткани грудины в сагиттальной, коронарной и аксиальной проекциях.

Анализ срезов показал, что грудина имеет неоднородную структуру в разных участках. С учётом этого, для минимизации возможной погрешности установку имплантатов разных типов проводили в соседних участках. По данным исследования плотности кости в планируемых участках имплантации в аксиальной плоскости общие средние значения в единицах по серой шкале (Gray Values) у грудины № 1 были равны 292 ± 44 , а у грудины № 2 - 279 ± 49 что соответствует плотности кости челюсти человека типа D4 по классификации Misch [28] (Рис. 7, 8). Толщина среза составляла 0.2 мм. При изучении плотности костной ткани в программе получали информацию и о других параметрах выделенной области, из которых в данном исследовании значение имел лишь показатель средней плотности в выделенном участке – Avg.

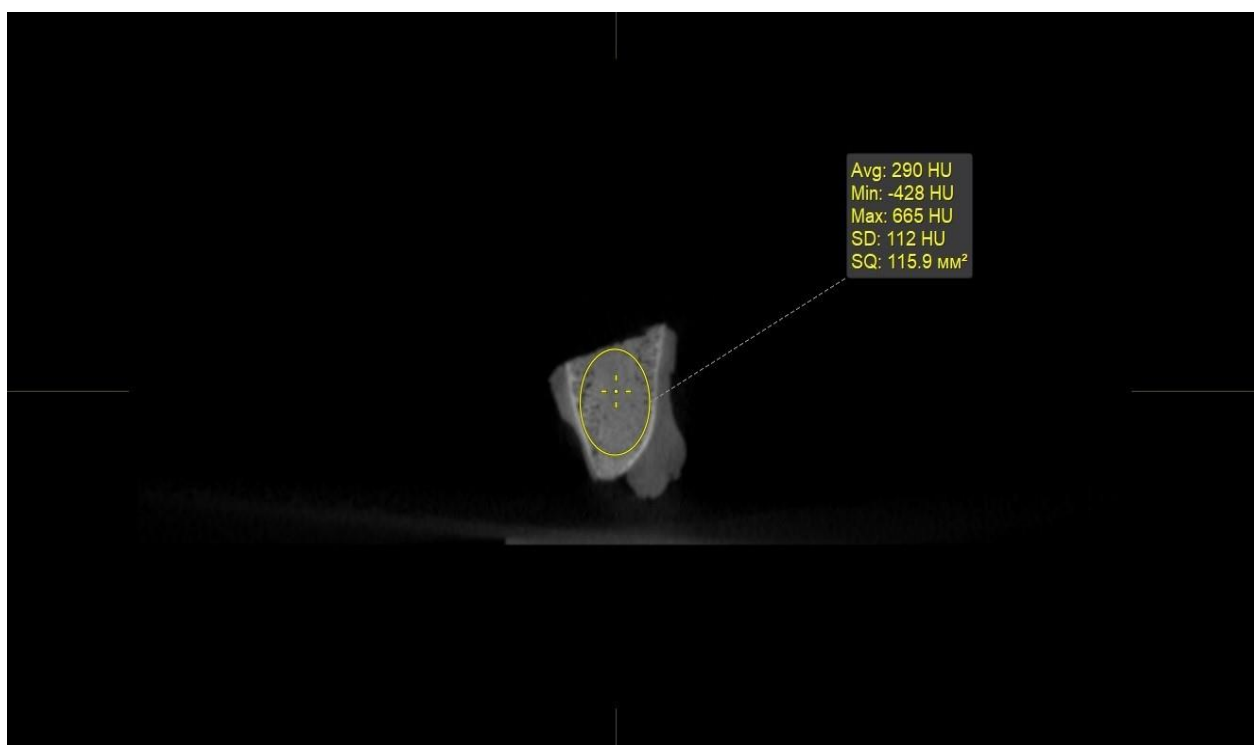


Рис. 7. Срез КЛКТ в аксиальной плоскости одного из планируемых участков имплантации грудины № 1

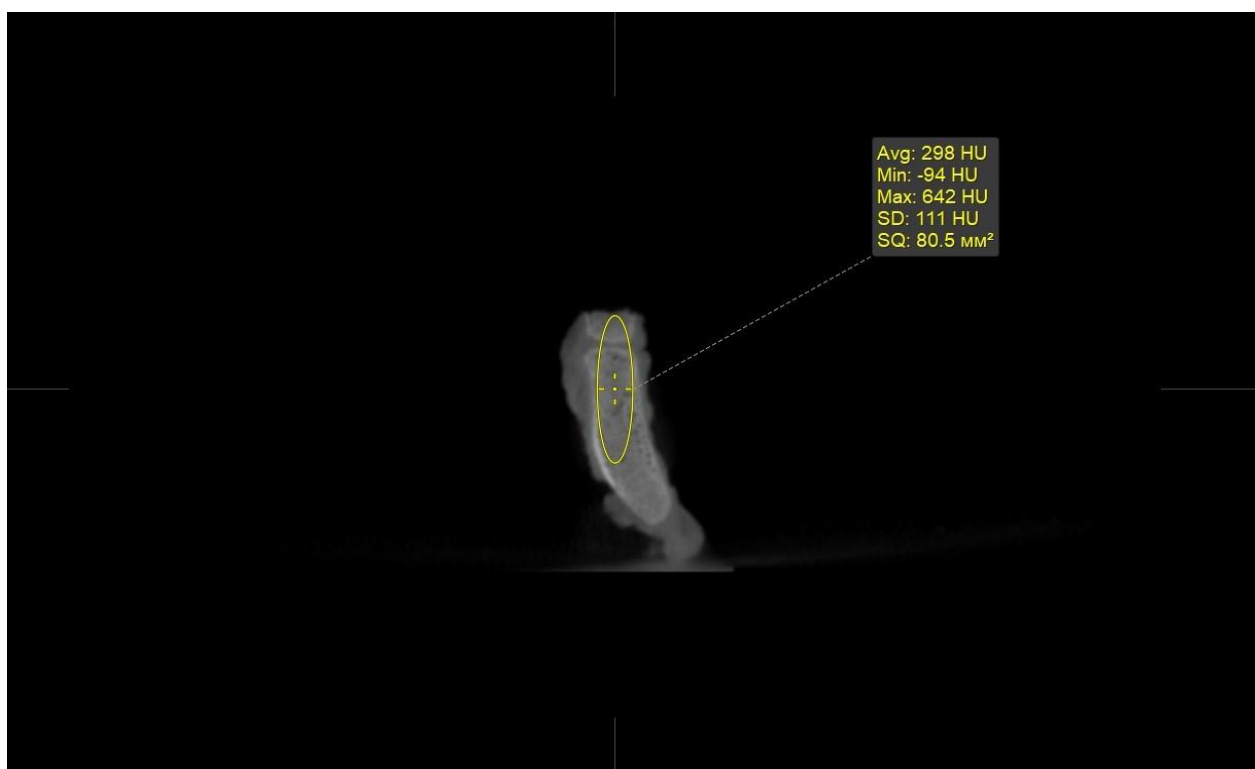


Рис. 8. Срез КЛКТ в аксиальной плоскости одного из планируемых участков имплантации грудины № 2

2.1.3. Протокол формирования костного ложа и используемый тип имплантатов на первом этапе исследования *ex vivo*

Сорок имплантатов были разделены на две группы согласно их типу и используемому в ходе установки протоколу. Каждая группа включала двадцать единиц имплантатов по десять образцов каждого вида – A2 Classic и A2 Rock размером 3,5 x 11 мм. Все имплантаты были установлены в губчатое вещество грудины субкрестально с погружением на 1,5 мм согласно рекомендациям производителя при помощи физиодиспенсера и хирургического углового наконечника (ООО W&H Dentalwerk Bürmoos, Австрия). На всех этапах кроме последнего препарирование сопровождалось постоянным водяным охлаждением, при этом в каждую из моделей было установлено одинаковое количество образцов. Формирование костного ложа в 1-й исследуемой группе проводили согласно рекомендациям производителя с

использованием стандартных хирургических фрез фирмы A2 при работе в кости низкой плотности. Алгоритм препарирования кости в 1-й группе представлял собой следующее:

- 1) Препарирование пилотной фрезой с частотой 800 об/мин на глубину 12,5 мм.
- 2) Препарирование бором-формирователем канала для А-имплантатов с частотой 1200 об/мин на глубину 12,5 мм.
- 3) Препарирование конической разверткой в режиме против часовой стрелки с частотой 15 об/мин на глубину 11 мм. При работе в кости низкой плотности производителем допускается работа данным инструментом в указанном режиме для конденсации костной ткани.

Использованные инструменты в вышеуказанной последовательности изображены на Рис. 9.



Рис. 9. Фрезы, использованные в ходе работы по стандартному протоколу.

Слева направо: пилотная фреза, бор-формирователь канала для А-имплантатов, коническая развертка

Процесс формирования имплантационного ложа при помощи бора-формирователя канала для А-имплантатов изображён на Рис. 10.



Рис. 10. Формирование имплантационного ложа по стандартному протоколу при помощи бора-формирователя канала для А-имплантатов

Во 2-й исследуемой группе подготовку имплантационного ложа проводили по методу остеоденсификации согласно рекомендациям производителя боров (Versah LLC, США) для имплантатов ANKYLOS

диаметром 3.5 мм при работе в кости низкой плотности (Рис. 11). Протокол препарирования выглядел следующим образом:

- 1) Препарирование пилотной фрезой с частотой 800 об/мин на глубину 12,5 мм;
- 2) Препарирование фрезой Densah VT1525 в режиме остеоденсификации с частотой 1200 об/мин на глубину 11 мм;
- 3) Препарирование при помощи фрезы Densah VT2535 в режиме остеоденсификации с частотой 1200 об/мин на глубину 11 мм;

Использованные инструменты в вышеуказанной последовательности изображены на Рис. 12.

ANKYLOS®			C/X						
			Soft Bone						
Geometry	Major Ø	Minor Ø	Pilot	Bur 1	Bur 2	Bur 3	Bur 4	Bur 5	Densah® Bur Block Display
Straight A	3.5	3.5	Pilot	VT1525 (2.0)	VT2535* (3.0)	—	—	—	
Straight B	4.5	4.5	Pilot	VT1525 (2.0)	VT2535 (3.0)	VT3545* (4.0)	—	—	
Straight C	5.5	5.5	Pilot	VT1525 (2.0)	VT2535 (3.0)	VT3545 (4.0)	VT4555* (5.0)	—	

Рис. 11. Рекомендации компании Versah для установки имплантатов ANKYLOS диаметром 3.5 мм в кость низкой плотности



Рис. 12. Фрезы, использованные в ходе работы по протоколу остеоденсификации.

Слева направо: пилотная фреза, фреза Densah VT1525, фреза Densah VT2535

Процесс формирования имплантационного ложа методом остеоденсификации при помощи фрезы Densah VT1525 изображён на Рис. 13.



Рис. 13. Формирование имплантационного ложа по протоколу остеоденсификации фрезой Densah VT1525

Процесс установки имплантатов в одну из грудин в первой части исследования изображён на Рис. 14.



Рис. 14. Установка имплантатов в губчатое вещество грудины свиньи в первой части исследования

2.1.4. Определение показателей максимального крутящего момента и коэффициента стабильности ISQ на первом этапе исследования *ex vivo*

Показатели максимального крутящего момента, полученные при установке имплантатов, определяли при помощи физиодиспенсера (ООО W&H Dentalwerk Bürmoos, Австрия) и откалиброванного динамометрического ключа из имплантационного набора A2. Под максимальным крутящим моментом подразумевалось значение, полученное при использовании динамометрического ключа при прокручивании имплантата после его установки на необходимую глубину. На физиодиспенсере выставляли минимальное значение крутящего момента, равное 5 Н*см, которое постепенно повышали на 5 единиц по мере остановки имплантата. После погружения имплантата на необходимую глубину переходили к использованию динамометрического ключа. Коэффициент стабильности ISQ

(в диапазоне от 1 до 100) измеряли аппаратом Osstell со штифтом Smartpeg под номером 16 (ООО W&H Dentalwerk Bürmoos, Австрия) слева, справа, спереди и сзади. Работа аппарата основана на принципе частотно-резонансного анализа. После измерения рассчитывалось среднее значение коэффициента стабильности для каждого имплантата как среднее арифметическое суммы полученных величин. Для большей информативности аналогично провели измерение при помощи штифтов Multipleg под номером 16 (Integration Diagnostics AB, Швеция) с последующей поправкой для получения корректных данных согласно требованиям производителя штифтов при использовании с аппаратом Osstell. Процесс определения показателей первичной стабильности при помощи аппарата Osstell проиллюстрирован на Рис. 15.



Рис. 15. Определение коэффициента стабильности ISQ при помощи аппарата Osstell и штифта Smartpeg 16

2.2. Второй этап экспериментального исследования ex vivo

Второй этап исследования ex vivo посвящён изучению показателей максимального крутящего момента и первичной стабильности дентальных имплантатов с выраженной и невыраженной резьбой, которые были установлены в кость низкой плотности стандартным методом при помощи фрез с различным дизайном.

2.2.1. Характеристика модели, используемой на втором этапе исследования ex vivo

Аналогично первой, во второй части исследования в качестве экспериментальной модели была использована грудная кость свиньи, и предварительно проведена конусно-лучевая компьютерная томография (Рис. 16 А, Б) для оценки плотности костной ткани в сагиттальной, коронарной и аксиальной проекциях.

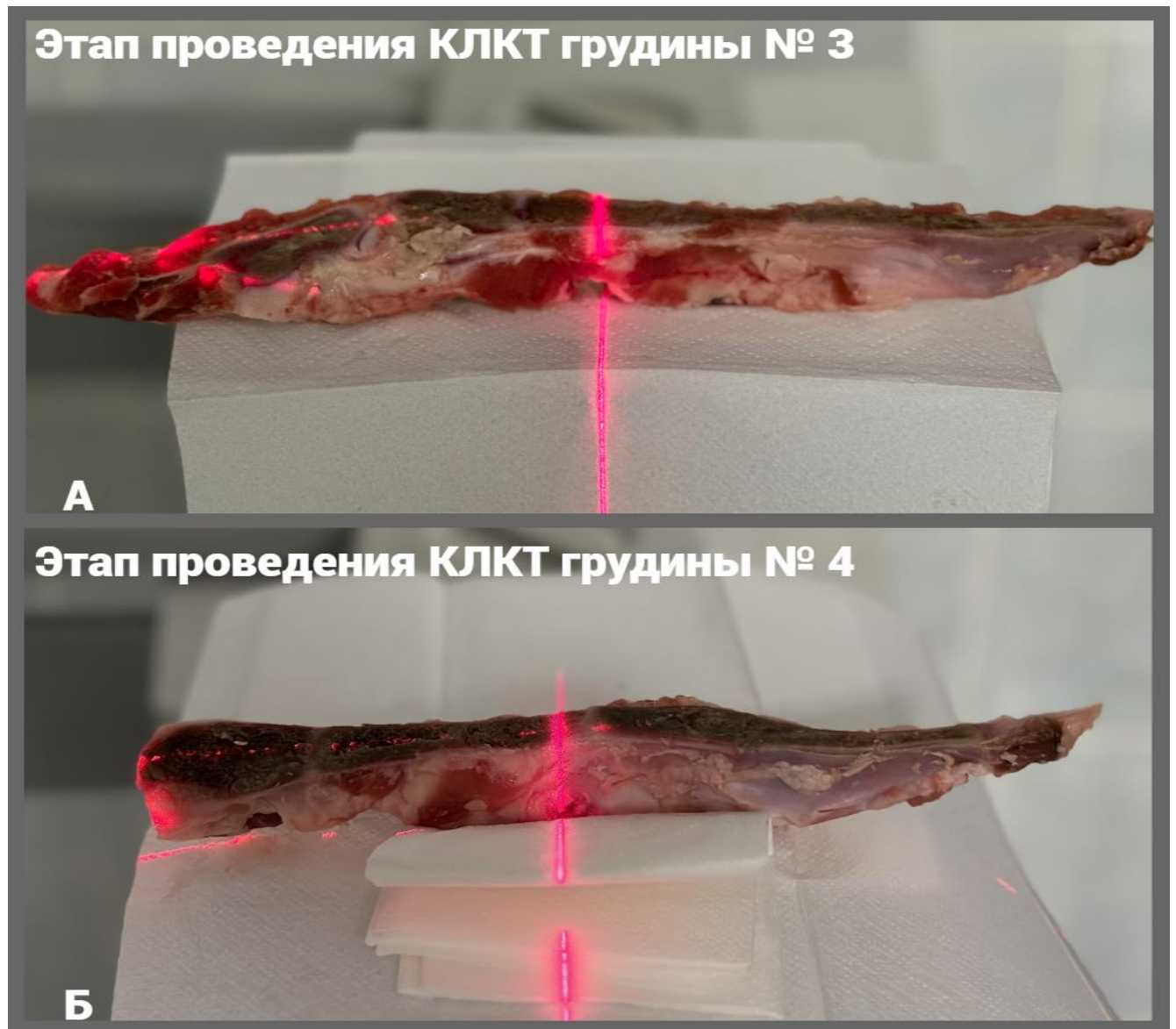


Рис. 16. Этап проведения КЛКТ грудины № 3, 4

По данным анализа плотности кости в аксиальной плоскости в областях планируемой имплантации общее среднее значение плотности единицах по серой шкале составило 230 ± 19 у грудины № 3 (Рис. 17), и 221 ± 9 у грудины № 4 (Рис. 18).

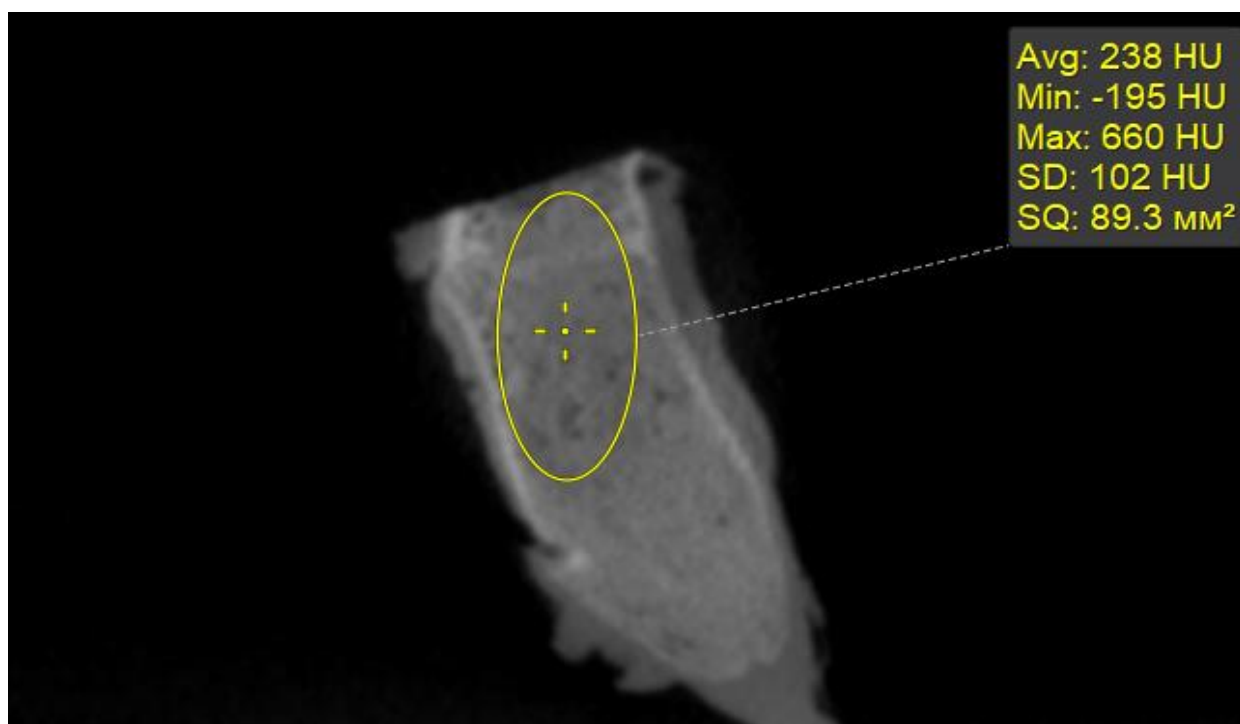


Рис. 17. Срез КЛКТ в аксиальной плоскости одного из планируемых участков имплантации грудины № 3

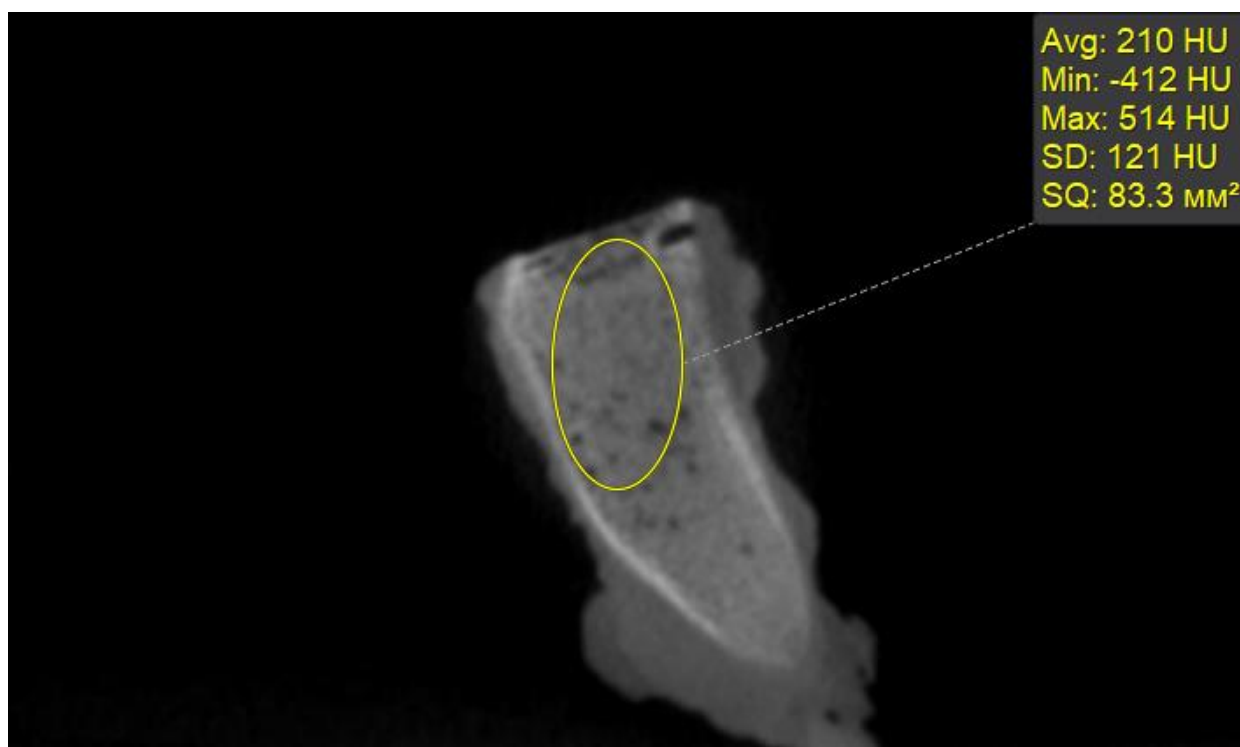


Рис. 18. Срез КЛКТ в аксиальной плоскости одного из планируемых участков имплантации грудины № 4

2.2.2. Протокол формирования костного ложа, используемый тип имплантатов, определение показателей максимального крутящего момента и коэффициента стабильности ISQ на втором этапе исследования ex vivo

Как было указано ранее, работа по определённому протоколу предполагает различные цели, в том числе получение оптимальных показателей крутящего момента и первичной стабильности. В первой лабораторной части работы метод остеоденсификации был использован в качестве альтернативного способа формирования имплантационного ложа. Однако в повседневной практике существует необходимость применения более доступных фрез. Так, основываясь на данных некоторых исследований, а также исходя из строения имплантата A2 Rock было предположено, что оптимальным для образцов с подобным макродизайном будет использование так называемых ступенчатых фрез [51, 118].

Во второй лабораторной части исследования, по аналогии с первой, было использовано 40 имплантатов, разделённых на две группы согласно их типу и протоколу формирования имплантационного ложа. Каждая группа включала 20 единиц имплантатов по 10 образцов каждого вида. Следует отметить, что во второй части исследования использовались имплантаты размером 3,5 x 9,5 мм, что обусловлено последующими в третьей части особенностями проведения эксперимента. В качестве протокола в первой исследуемой группе был использован стандартный протокол препарирования, аналогичный таковому в первом лабораторном этапе:

- 1) Препарирование пилотной фрезой с частотой 800 об/мин на глубину 11 мм.
- 2) Препарирование бором-формирователем канала для А-имплантатов с частотой 1200 об/мин на глубину 11 мм.
- 3) Препарирование конической разверткой в режиме против часовой стрелки с частотой 15 об/мин на глубину 11 мм. При работе в кости низкой плотности

производителем допускается работа данным инструментом в указанном режиме для конденсации костной ткани.

Однако, во второй группе в качестве протокола формирования имплантационного ложа была последовательность, которая включала пилотную (Рис. 19), а затем ступенчатую фрезу (Рис. 20). Алгоритм формирования костного ложа во второй группе выглядел следующим образом:

- 1) Препарирование пилотной фрезой с частотой 800 об/мин на глубину 11 мм
- 2) Препарирование ступенчатой фрезой с частотой 1200 об/мин на глубину 11 мм



Рис. 19. Пилотная фреза



Рис. 20. Ступенчатая фреза

Процесс установки имплантатов в губчатое вещество в грудину свиньи во второй части исследования показан на Рис. 21.



Рис. 21. Установка имплантатов в губчатое вещество грудины свиньи во второй части исследования

Определение показателей максимального крутящего момента и первичной стабильности проводилось способом, аналогичным таковому в первой части исследования при помощи физиодиспенсера и откалиброванного динамометрического ключа из имплантационного набора A2, а также аппарата Osstell со штифтами Smartpeg и Multipeg под номером 16.

2.3. Третий этап экспериментального исследования *in vivo*

Важнейшей стадией изучения стоматологической продукции, в том числе дентальных имплантатов, являются исследования *in vivo*. Так, по завершении первого и второго этапов исследований *ex vivo* и оценки полученных результатов с целью анализа показателей крутящего момента, первичной стабильности используемых имплантатов и гистологических характеристик окружающей их костной ткани была проведена операция по установке внутрикостных дентальных имплантатов живым биомоделям – четырём мини-пигам породы Визенау с предварительным удалением зубов во фронтальном и срединном отделе верхней челюсти справа и слева.

Обоснование выбора мини-пигов в качестве экспериментальной биомодели

Широко известно, что свиньи являются благоприятным объектом для проведения медицинских экспериментов. Это подтверждается результатами соответствующих исследований, в том числе и собственных [4, 16]. Так, многие физиологические и анатомические характеристики, наблюдаемые на примерах сердечно-сосудистой системы, пищеварения, строения зубов, альвеол, костей, в том числе челюстных, схожи с таковыми у человека [48, 52]. Высокая степень сродства определяется не только на макро-, но и на клеточном уровне [42]. Кроме того, неоспоримым преимуществом при работе

с данными животными является возможность безопасной установки им имплантатов стандартных размеров, чего нельзя сказать, например, о кроликах [32]. В отличие от свиней, мини-пиги значительно легче в обращении, при этом различия между ними в данном случае не имеют существенного значения. Совокупность вышеуказанных факторов позволяет констатировать высокую репрезентативность доклинических исследований на мини-пигах и с максимальной точностью экстраполировать полученные данные на организм человека.

2.3.1. Протокол подготовки и оперативное вмешательство по удалению зубов в эксперименте *in vivo*

В эксперименте были использованы четыре самца мини-пигов породы «Визенау» возрастом 1 год и 6 месяцев и средней массой 30 кг. Животных содержали в индивидуальных вольерах, спроектированных с учётом специфики содержания мини-пигов: каждый вольер имел площадь 2,5 м² и высоту ограждения 1 м. В качестве подстилочного материала использовали древесную стружку лиственных пород, прошедшую термическую обработку для устранения патогенной микрофлоры (автоклавирование при температуре 121 °С в течение 20 минут при давлении 1,1 атм). Микроклимат в помещении поддерживали в оптимальных пределах: температуру на уровне 19-24 °С, относительную влажность - в диапазоне 50–70 %. Световой день составлял 12-14 часов.

Животным обеспечивали свободный доступ к питьевой воде *ad libitum* посредством автоматизированной системы ниппельных поилок. Рацион животных был сбалансирован с учётом физиологических потребностей мини-пигов данного возраста и массы тела. Основу питания составлял полнорационный комбикорм для свиней «Приволье» (Россия). Суточную норму сухого корма рассчитывали из соотношения 10 граммов на 1 кг массы тела, распределяя её на два приёма пищи - таким образом, каждое животное получало примерно по 150 г комбикорма за один приём. Данная

порция размачивалась кипятком. Дополнительно в меню включали свежие овощи и фрукты (морковь, кабачок, тыква, сельдерей, яблоки) в объёме 100-200 граммов на особь, а также разнотравное сено из расчёта не менее 100 граммов на животное в сутки, исключаемое в послеоперационный период.

Первые две недели после поступления животные находились на карантине, в течение которого их изолировали от основной группы и систематически оценивали состояние здоровья. Ежедневно проводили клинический осмотр, фиксируя общее самочувствие, аппетит, уровень активности и иные показатели жизнедеятельности. В рамках мониторинга однократно в сутки измеряли температуру тела, отслеживали особенности стула и мочеиспускания, а также проверяли состояние кожных покровов и слизистых оболочек.

Наркотизация и подготовка животных перед удалением зубов

Перед удалением зубов мини-пигам были измерены основные гематологические и биохимические показатели (Таб. 1).

Таблица 1. Основные гематологические и биохимические показатели мини-пигов перед удалением зубов

Показатель	Единица измерения	Мини-пиг № 1	Мини-пиг № 2	Мини-пиг № 3	Мини-пиг № 4	Референсный диапазон (для мини-пигов)
Гемоглобин (Hb)	г/л	128	132	125	122	115–145
Эритроциты (RBC)	$\times 10^{12}/л$	5,8	6,1	5,7	5,9	5,0–6,5
Лейкоциты (WBC)	$\times 10^9/л$	9,4	8,7	9,1	8,8	7,0–12,0
Тромбоциты (PLT)	$\times 10^9/л$	245	238	252	267	200–300
Гематокрит (Hct)	%	38,2	39,5	37,8	39,8	35–42
Общий белок	г/л	72	75	70	73	65–80
Альбумин	г/л	36	38	35	33	32–40

АЛТ (аланинаминотрансфераза)	Ед/л	28	31	26	29	20–45
АСТ (аспартатаминотрансфераза)	Ед/л	35	33	37	39	25–50
Щелочная фосфатаза	Ед/л	110	105	118	115	90–140
Креатинин	мкмоль/л	88	92	85	94	70–110
Мочевина	ммоль/л	4,8	5,1	4,6	4,4	4,0–7,0
Глюкоза	ммоль/л	5,2	5,5	5,0	5,3	3,9 – 6,4

Операцию по удалению зубов проводили в асептических условиях в операционной вивария. Перед проведением операции для введения в состояние наркоза мини-пигам провели внутримышечную инъекцию 1 мл комбинированного препарата тилетамина и золазепама («Везотил», Ветстем, Россия) и 0,5 мл 1 % раствора гидрохлорида медетомидина («Медитин», Арисепна, Россия). Был установлен внутривенный катетер, для индукции наркоза через него был введен 1 мл «Золетила», разведенного 1:10 физиологическим раствором NaCl. Предоперационную антибиотикопрофилактику обеспечивали подкожной инъекцией энрофлоксацина («Энрофлон 5 %», Vic, Россия), 2,5 мг/кг, предоперационная анальгезия – внутримышечной инъекцией кетопрофена (Кетонал, Sandoz, Швейцария), 3 мг/кг. Поддержание анестезии интраоперационно достигали путем внутривенного введения разведенного 1:10 раствора «Золетила» и разведенного 1:10 раствора «Медитина» болюсно по 0,1 мл до достижения клинического эффекта. В ходе анестезиологического пособия животным обеспечивали дополнительную оксигенацию путём трансназальной подачи кислорода со скоростью 1 л/мин.

После этого полость рта животного очищали с помощью физиологического раствора NaCl, обрабатывали 0,05 % раствором хлоргексидина (ОАО Самарамедпром, Россия). Для фиксированного положения челюстей, в области резцов ставился распор.

Протокол удаления зубов мини-пигам

Под инфильтрационной анестезией Sol. Articaini 1:100000 6.8 мл с проведением аспирационной пробы при помощи скальпеля № 15 провели линейный разрез по альвеолярному гребню и интрасулькулярные разрезы в области каждого удаляемого зуба. Распатором отслоили слизисто-надкостничный лоскут (Рис. 22, 23).



Рис. 22. Операционная область фронтального и срединного отделов верхней челюсти слева мини-пига № 1

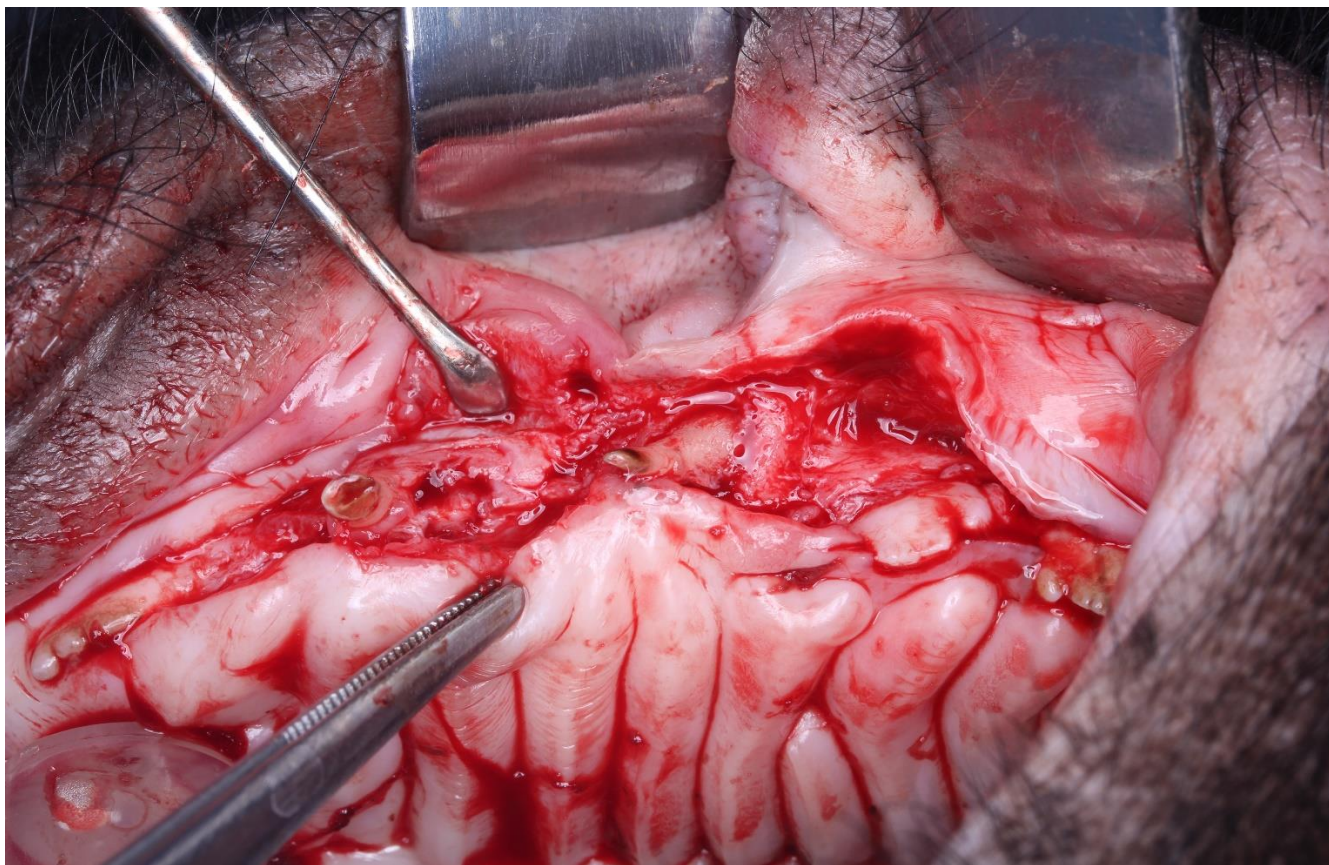


Рис. 23. Отслойка слизисто-надкостничного лоскута в области удаляемых зубов верхней челюсти слева мини-пига № 1

Далее при помощи элеваторов и щипцов (HLW, Германия) удалили клык и 3 премоляра на верхней челюсти. Провели кюретаж лунок и их антисептическую обработку 0,05 % раствором хлоргексидина (Рис. 24) (ОАО Самарамедпром, Россия). Рану ушили нитью Vicryl 4-0 (Ethicon, США) (Рис. 25).



Рис. 24. Лунки удалённых зубов верхней челюсти слева мини-пига № 1



Рис. 25. Ушитая рана в области верхней челюсти слева мини-пига № 1

Далее переходили на другую сторону и таким же образом проводили удаление зубов. Аналогично первому мини-пигу проводили манипуляции остальным животным. Удалённые зубы верхней челюсти мини-пига № 1 представлены на Рис. 26, 27.



Рис. 26. Удалённые зубы верхней челюсти слева мини-пига № 1

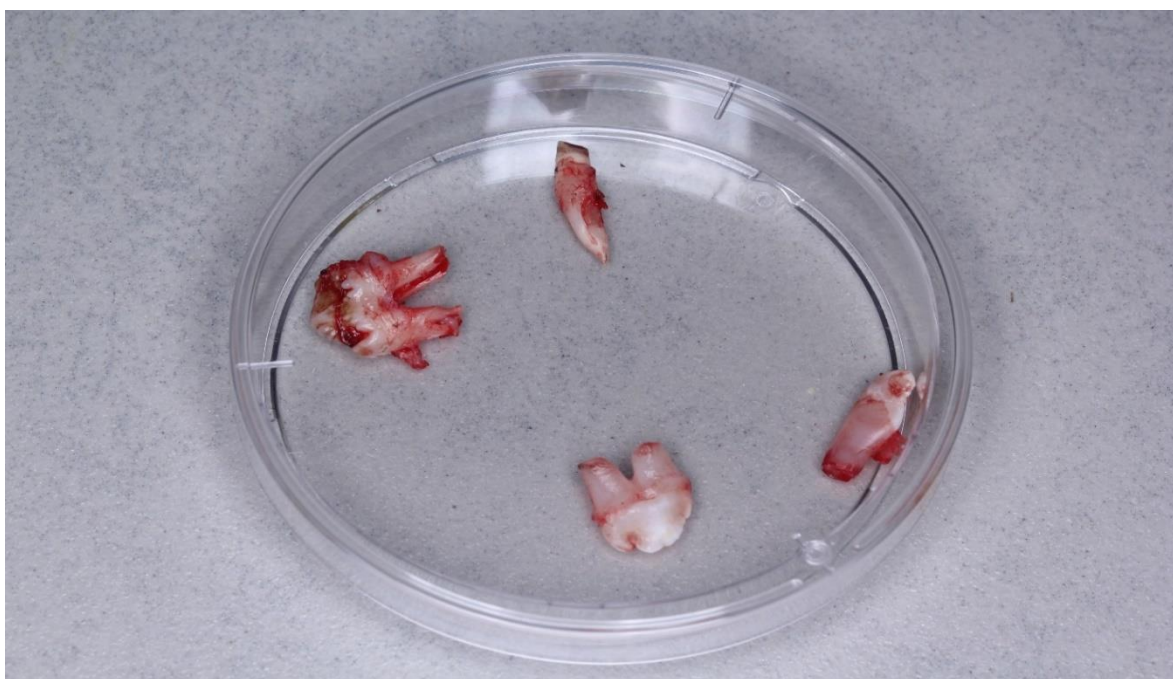


Рис. 27. Удалённые зубы верхней челюсти справа мини-пига № 1

Послеоперационное наблюдение

После проведения операции были назначены инъекции антибиотика («Энрофлон 5 %», 2,5 мг/кг п/к в течение 7 дней) и противовоспалительного препарата («Кетонал», 3 мг/кг в/м в течение 3 дней). Осмотры швов были проведены на 3, 7, 10, 16, 21, 24, 28 дни после проведения операции. Из рациона было удалено сено до момента снятия швов. На 7 сутки после удаления были измерены основные гематологические и биохимические показатели (Таб. 2).

Таблица 2. Основные гематологические и биохимические показатели мини-пигов через 7 дней после удаления зубов

Показатель	Единица измерения	Мини-пиг № 1	Мини-пиг № 2	Мини-пиг № 3	Мини-пиг № 4	Референсный диапазон (для мини-пигов)
Гемоглобин (Hb)	г/л	123	127	120	125	115–145
Эритроциты (RBC)	$\times 10^{12}/\text{л}$	5,6	5,8	5,5	5,4	5,0–6,5
Лейкоциты (WBC)	$\times 10^9/\text{л}$	13,1	13,8	12,9	13,7	7,0–12,0
Тромбоциты (PLT)	$\times 10^9/\text{л}$	272	281	265	278	200–300
Гематокрит (Hct)	%	36,4	37,9	35,9	37,7	35–42
Общий белок	г/л	68	71	67	74	65–80
Альбумин	г/л	33	34	32	33	32–40
АЛТ (аланинаминотрансфераза)	Ед/л	31	33	30	32	20–45
АСТ (аспартатаминотрансфераза)	Ед/л	43	45	41	42	25–50
Щелочная фосфатаза	Ед/л	128	135	122	134	90–140
Креатинин	мкмоль/л	92	96	89	95	70–110
Мочевина	ммоль/л	6,1	6,5	5,9	5,8	4,0–7,0
Глюкоза	ммоль/л	6,7	7,0	6,5	6,9	3,9 – 6,4

К 7-м суткам послеоперационного периода отмечалась отчётливая тенденция к нормализации ключевых маркёров воспалительного ответа: был зафиксирован умеренный регресс лейкоцитоза, приближение альбумина к нижней границе референсных значений, а уровни глюкозы и АСТ снизились

относительно пиковых показателей ранних сроков, что соответствовало физиологической картине стихания послеоперационного воспаления при благоприятном течении заживления. При этом стабильные значения креатинина и АЛТ свидетельствовали о сохранной функции почек и печени. В совокупности отсутствие прогрессирующих отклонений и наметившаяся нормализация белкового и углеводного обмена позволяла расценивать состояние мини-свиней как удовлетворительное, а послеоперационный период как протекавший без осложнений.

2.3.2. Проведение мультиспиральной компьютерной томографии перед имплантацией

Для рентгенологической оценки регенерации костной ткани альвеолярного отростка верхней челюсти в области удалённых ранее зубов и изучения плотности новообразованной кости через 12 недель после удаления зубов всем используемым мини-пигам была проведена мультиспиральная компьютерная томография.

Наркотизация и подготовка животных перед проведением мультиспиральной компьютерной томографии

Перед перевозкой животных и проведением МСКТ для введения в состояние наркоза мини-пигам была выполнена внутримышечная инъекция 1 мл комбинированного препарата тилетамина и золазепама («Везотил», Ветстем, Россия) и 1 мл 1% раствора гидрохлорида медетомидина («Медитин», Arisenna, Россия). Далее был установлен внутривенный катетер, для индукции наркоза через который был введен 1 мл «Золетила», разведенного 1:10 физиологическим раствором NaCl. Поддержание анестезии достигалось путем внутривенного введения разведенного 1:10 раствора «Золетила» и разведенного 1:10 раствора «Медитина» болюсно по 0,1 мл до достижения клинического эффекта.

Мультиспиральная компьютерная томография и рентгенологическая оценка некоторых параметров кости

Исследование проводили на мультиспиральном позитронно-эмиссионном сканере Discovery 710s (GE Healthcare, США) на базе Центра «ПЭТ-Технолоджи» (Сеченовский Университет). Сканирование проводили у животных под общей анестезией; позиционирование - в положении лёжа на боку с жёсткой фиксацией головы для минимизации двигательных артефактов. Параметры сканирования: напряжение рентгеновской трубки 120 кВ, сила тока 200-250 мА (с автоматической модуляцией), толщина среза 0,625 мм, шаг спирали 1,0, время вращения трубки 0,5 с, коллимация $64 \times 0,625$ мм. Шаг перекрытия реконструированных срезов составлял 0,3 мм, что обеспечивало высокую пространственную детализацию и возможность точного измерения высоты и ширины альвеолярного гребня.

Полученные DICOM-файлы анализировали в программе Vidar Dicom Viewer Lite v 3.3 (ООО ПО ВИДАР, Россия), определяя степень ремоделирования костной ткани в области удалённого клыка и премоляров, высоту и ширину альвеолярного гребня в данной области, а также наличие патологических изменений (кист, участков резорбции костной ткани). По данным компьютерной томографии, выполненной через 12 недель после экстракции зубов, отмечалось полное восстановление костной ткани в области проведённого ранее удаления зубов, а также отсутствие признаков воспаления. Анализ срезов показал, что средняя плотность костной ткани в области проведённого ранее вмешательства в коронарной плоскости в единицах по шкале Хаунсфилда у мини-пига № 1 составила 668 ± 34 , 685 ± 27 у мини-пига № 2, 701 ± 14 у мини-пига № 3 и 644 ± 29 у мини-пига № 4, что во всех случаях соответствовало плотности кости челюсти человека типа D3 по классификации Misch [28] (Рис. 28). В ходе анализа плотности костной ткани в программе получали и другие характеристики выделенной области, из

которых в данном случае значение имел лишь показатель средней плотности в выделенном участке – Avg.

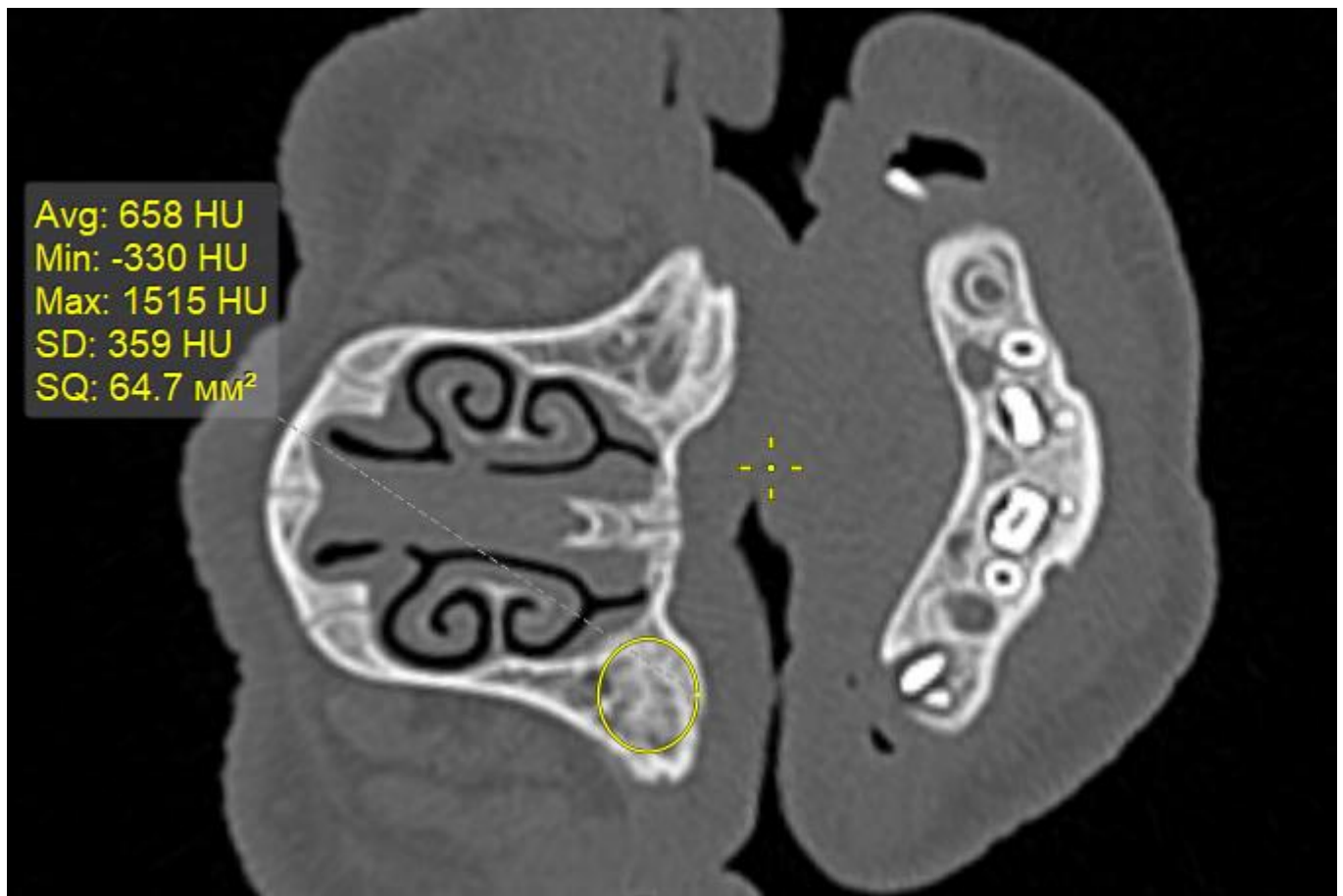


Рис. 28. Срез МСКТ в коронарной плоскости одного из планируемых участков имплантации на верхней челюсти слева у мини-пига № 1

Кроме того, измерение ширины и высоты в планируемых участках имплантации показало, что во всех случаях данные параметры являлись достаточными для установки имплантатов выбранного размера (Рис. 29).

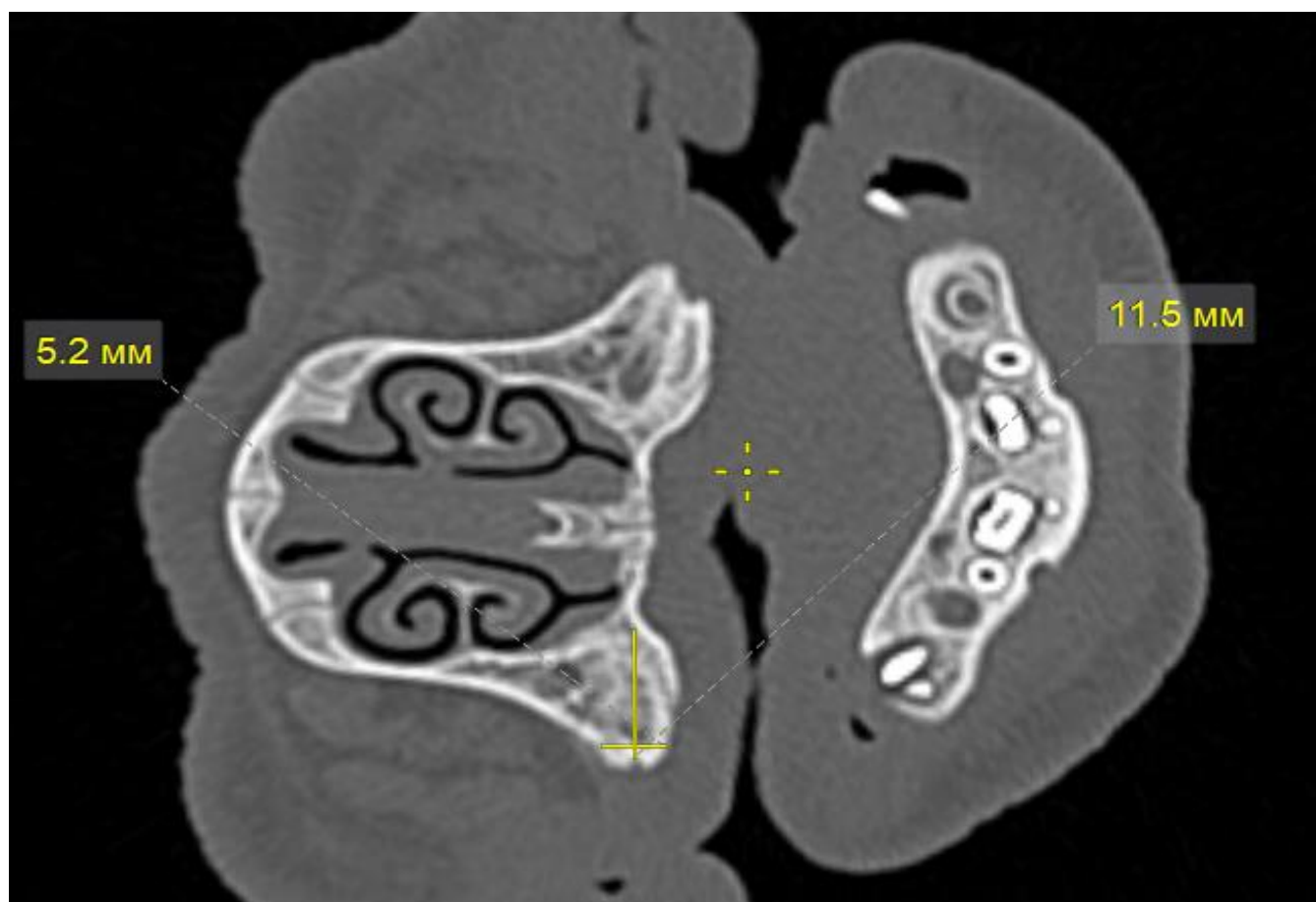


Рис. 29. Срез МСКТ в коронарной плоскости одного из планируемых участков имплантации на верхней челюсти слева у мини-пига № 1 с измеренными параметрами ширины и высоты костной ткани в данной области

2.3.3. Протокол подготовки и оперативное вмешательство по установке дентальных имплантатов в эксперименте *in vivo*

В некоторых подобных исследованиях операция имплантации мини-пигам проводилась через 8 недель после удаления зубов на верхней челюсти [12]. С учётом этого, для проведения процедуры имплантации гарантированно в полностью восстановленную костную ткань были выбраны указанные ранее сроки в 12 недель после экстракции зубов.

Наркотизация и подготовка животных

Операцию по установке внутрикостных дентальных имплантатов проводили в асептических условиях в операционной вивария. Перед проведением манипуляции для введения в состояние наркоза мини-пигам выполнили внутримышечная инъекция 1 мл комбинированного препарата тилетамина и золазепама («Везотил», Ветстем, Россия) и 1 мл 1 % раствора гидрохлорида медетомидина («Медитин», Арисеппа, Россия). Далее установили внутривенный катетер, для индукции наркоза через который был введен 1 мл «Золетила», разведенного 1:10 физиологическим раствором NaCl. Предоперационная антибиотикопрофилактика обеспечивалась подкожной инъекцией энрофлоксацина («Энрофлон 5 %», Vic, Россия), 2,5 мг/кг, предоперационная анальгезия – внутримышечной инъекцией кетопрофена (Кетонал, Sandoz, Швейцария), 3 мг/кг. Поддержание анестезии интраоперационно достигалось путем внутривенного введения разведенного 1:10 раствора «Золетила» и разведенного 1:10 раствора «Медитина» болюсно по 0,1 мл до достижения клинического эффекта. В ходе анестезиологического пособия животным обеспечивали дополнительную оксигенацию путём трансназальной подачи кислорода со скоростью 1 л/мин. После этого полость рта животного очищалась с помощью физиологического раствора, обрабатывалась 0,05 % раствором хлоргексидина (ОАО Самарамедпром, Россия). Для фиксированного положения челюстей, в области резцов ставился распор.

Протокол проведения операции мини-пигам и используемые типы имплантатов

Основываясь на данных некоторых подобных экспериментальных исследований в отношении количества используемых имплантатов [1, 12], а также учитывая параметры ширины и высоты альвеолярного гребня в области проведённого ранее вмешательства по данным МСКТ, было принято решение об установке мини-пигам 24-х имплантатов диаметром 3,5 x 9,5 мм.

Имплантаты располагали на расстоянии минимум 3 мм друг от друга для предотвращения взаимного влияния зон ремоделирования костной ткани и возможности в последующем извлечь образцы с окружающими тканями с минимальным риском повреждения. Имплантаты были погружены на 1,5 мм ниже верхнего края кости для соблюдения принципа биологической ширины и профилактики пришеечной резорбции костной ткани. Каждому животному установили 6 единиц по 3 образца каждого вида - A2 Classic и A2 Rock в верхнюю челюсть справа и слева в области проведённого ранее удаления зубов.

Под инфильтрационной анестезией Sol. Articaini 1:100000 6.8 мл с проведением аспирационной пробы при помощи скальпеля № 15 провели линейный разрез по альвеолярному гребню в области отсутствующих клыка и премоляров верхней челюсти слева. Распатором отслоили слизисто-надкостничный лоскут и визуализировали альвеолярный гребень (Рис. 30, 31)

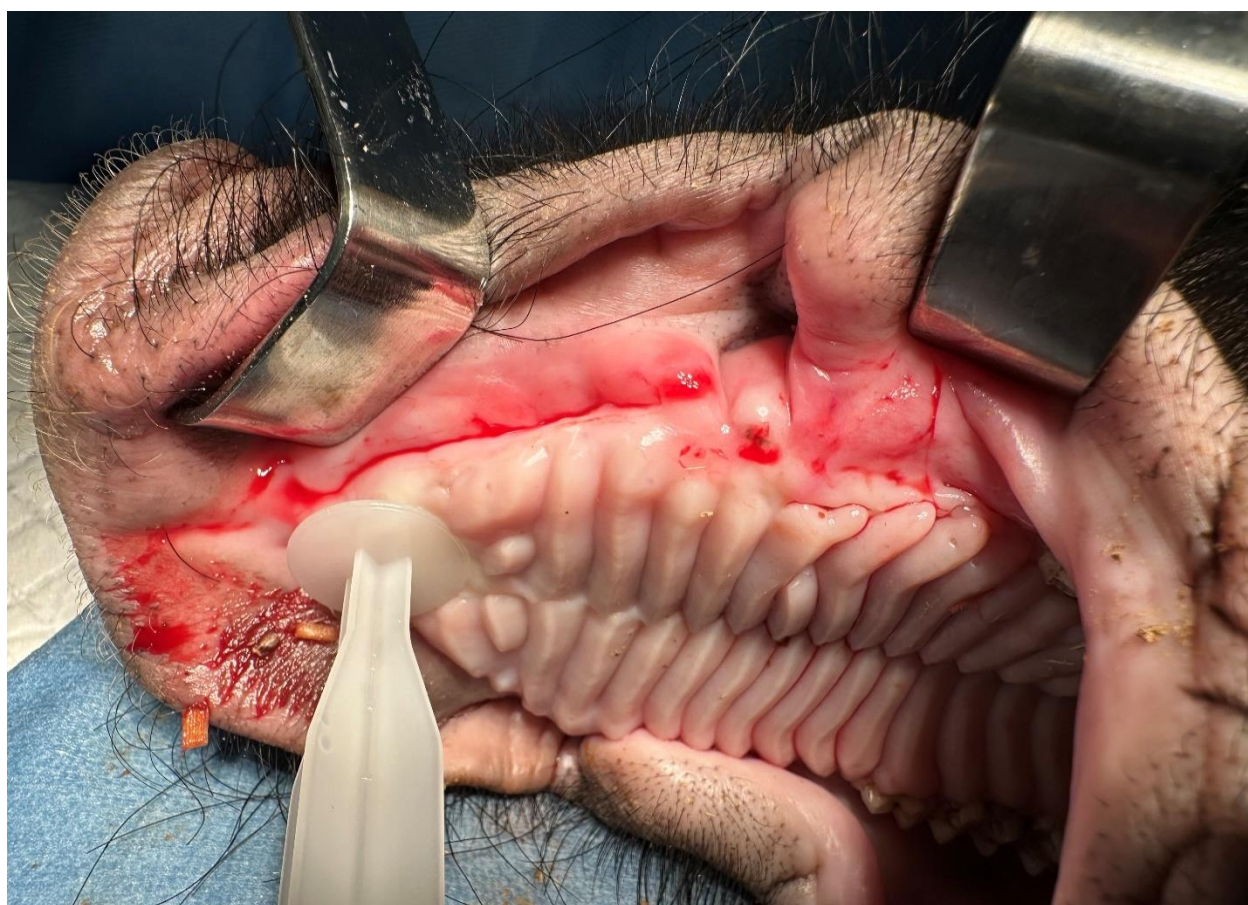


Рис. 30. Операционное поле верхней челюсти слева мини-пига № 1

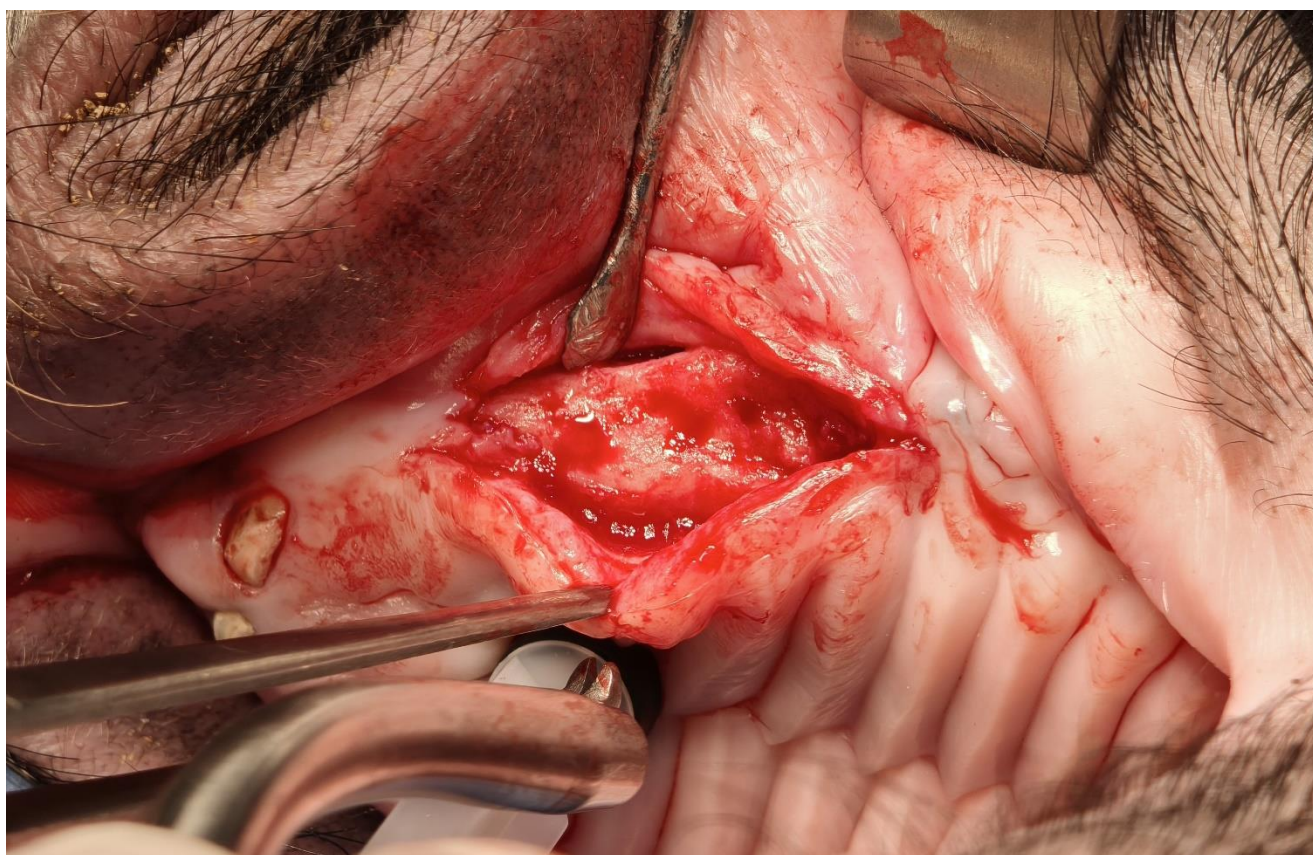


Рис. 31. Отслойка слизисто-надкостничного лоскута и визуализация альвеолярного гребня в области удалённых ранее зубов верхней челюсти слева мини-пига № 1

Далее при помощи физиодиспенсера и хирургического углового наконечника (NSK, Nakanishi Inc., Япония) под постоянным охлаждением физиологическим раствором NaCl проводили формирование костного ложа. Данная манипуляция для имплантатов A2 Classic была выполнена согласно рекомендациям производителя при работе в кости типа D3 и представляла собой следующий алгоритм:

- 1) Препарирование пилотной фрезой с частотой 500 об/мин на глубину 6,5 мм (Рис. 32)



Рис. 32. Формирование костного ложа пилотной фрезой

- 2) Препарирование бором-формирователем канала для А-имплантатов с частотой 500 об/мин на глубину 11 мм (Рис. 33)

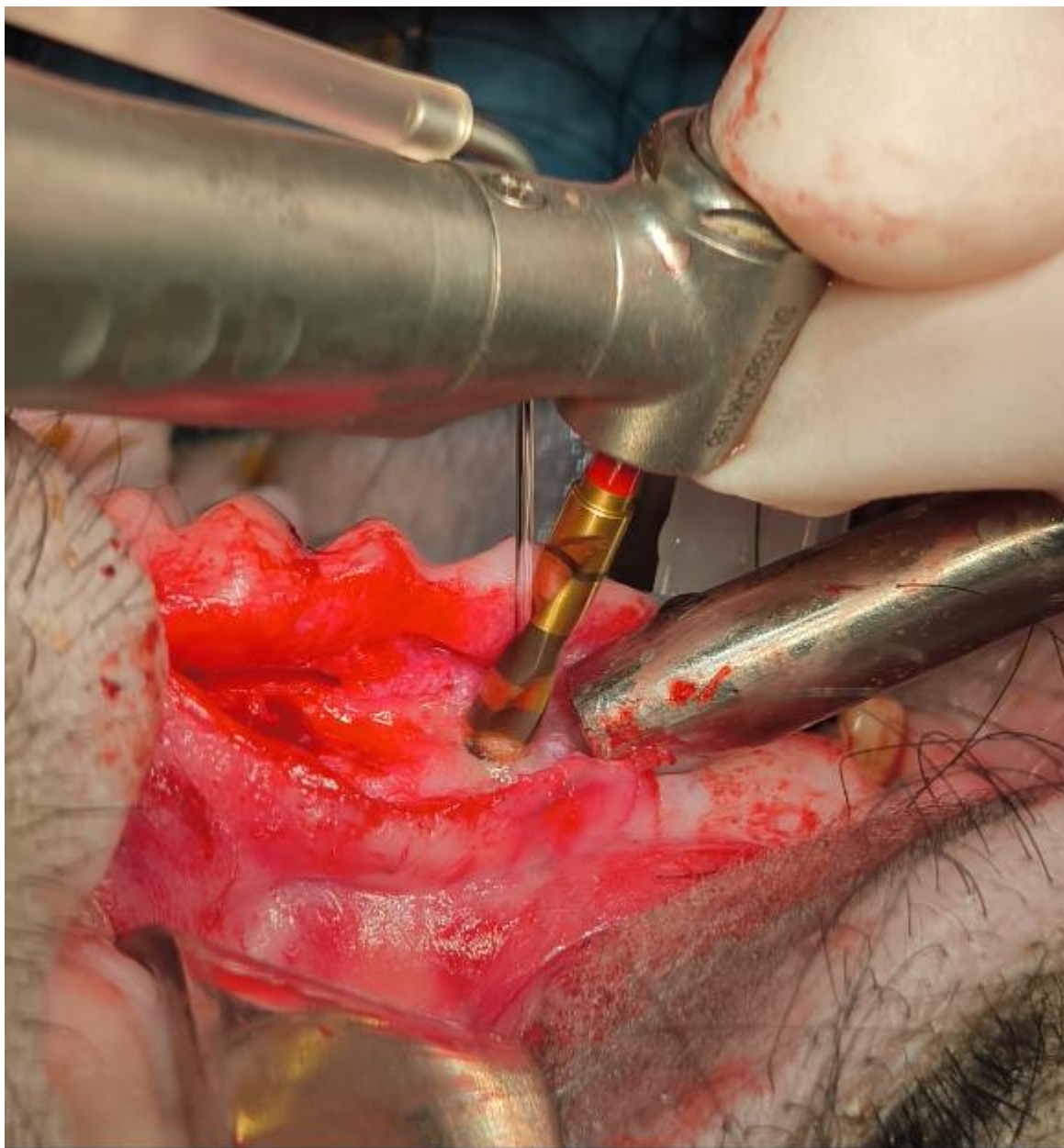


Рис. 33. Формирование костного ложа бором-формирователем канала для А-имплантатов

- 3) Препарирование конической разверткой в режиме по часовой стрелке с частотой 15 об/мин на глубину 9,5 мм без охлаждения (Рис. 34)

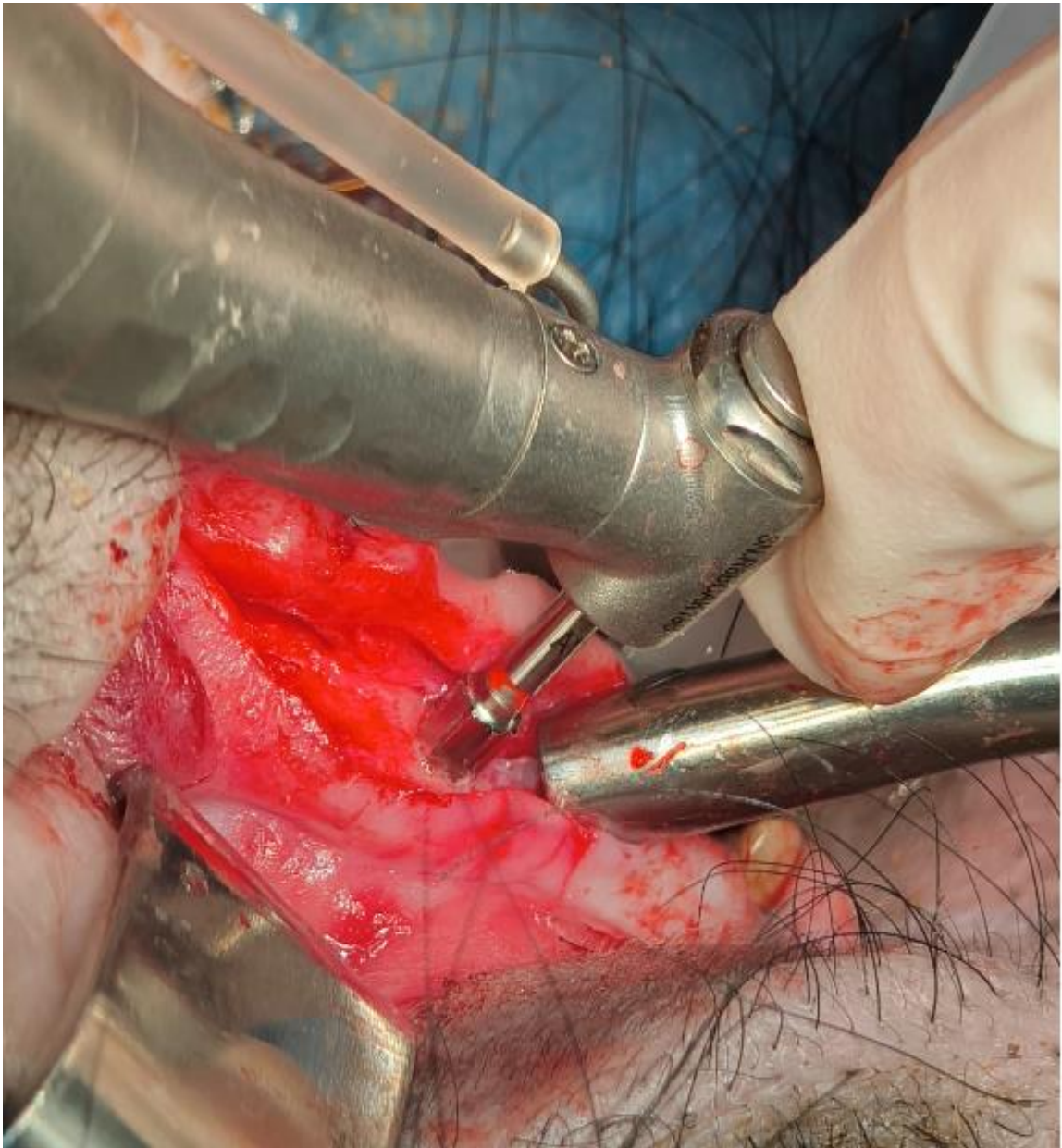


Рис. 34. Формирование костного ложа конической развёрткой в режиме по часовой стрелке

Далее проводили установку имплантата A2 Classic (Рис. 35). В случае его остановки во время погружения при помощи хирургического углового наконечника окончательное позиционирование проводили динамометрическим ключом.

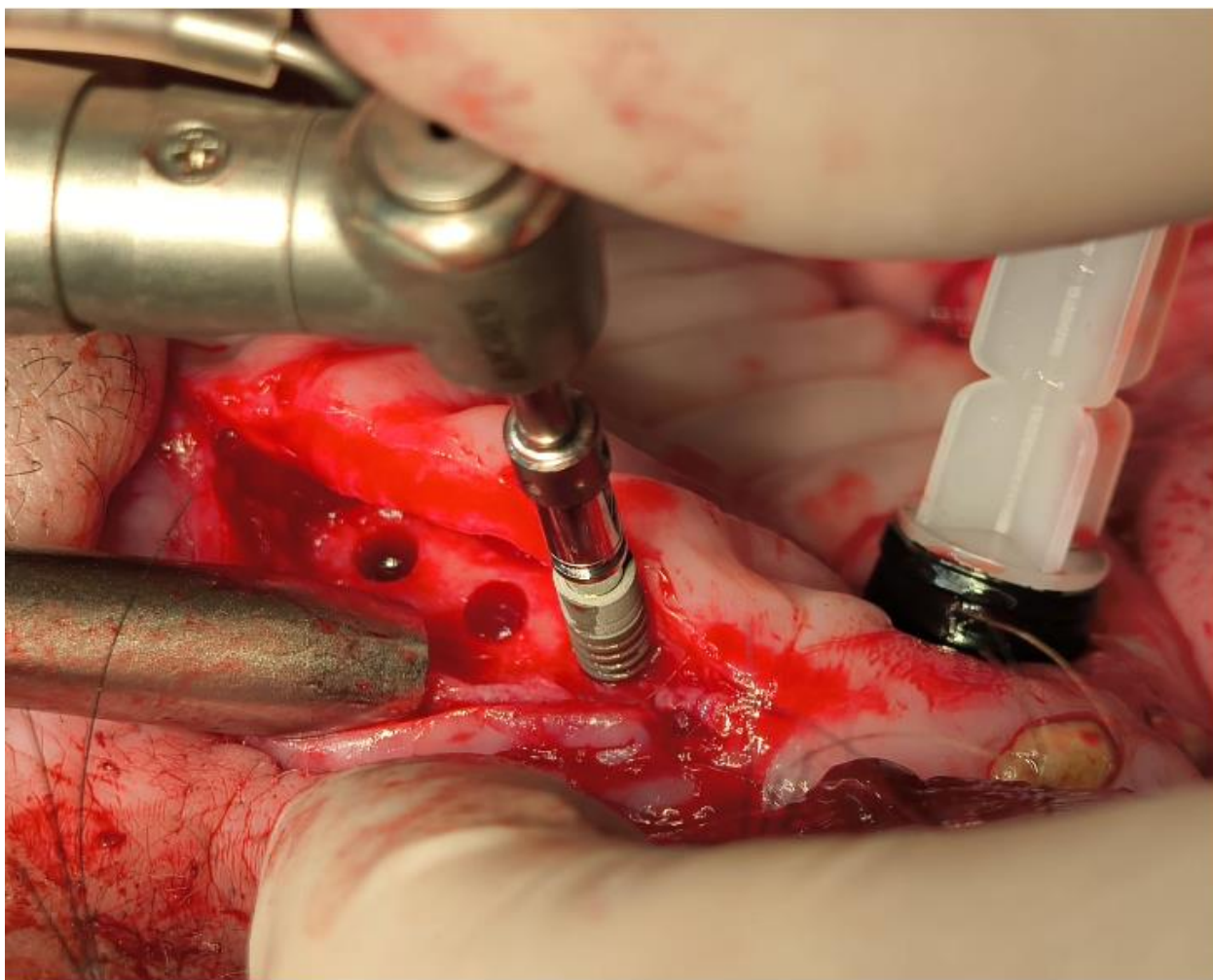


Рис. 35. Установка имплантата A2 Classic

Далее приступали к установке имплантата A2 Rock. Протокол формирования костного ложа для данных имплантатов был аналогичен таковому во второй группе второй части исследования и представлял собой следующий алгоритм:

- 1) Препарирование пилотной фрезой с частотой 500 об/мин на глубину 6,5 мм (Рис. 36)

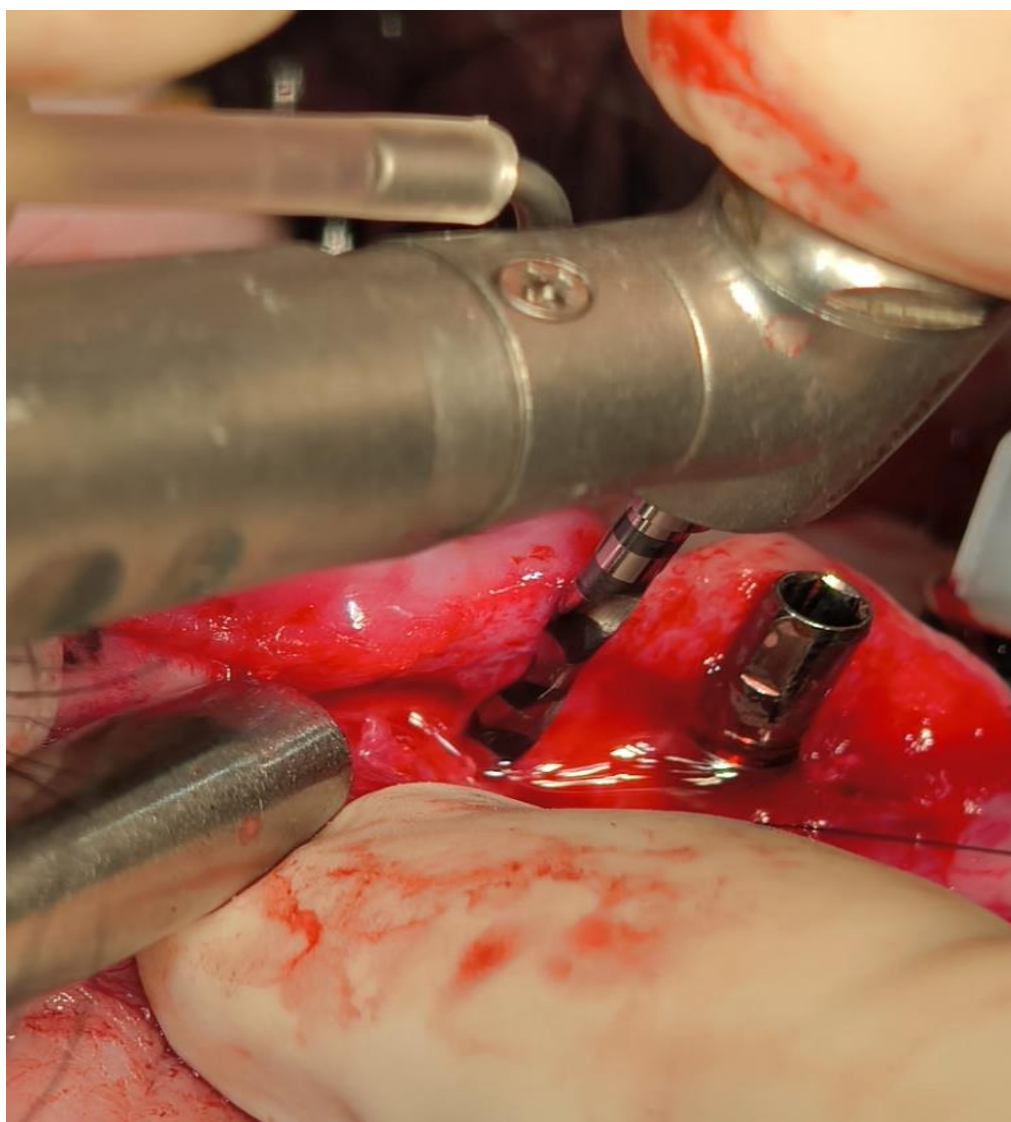


Рис. 36. Формирование костного ложа для имплантата A2 Rock пилотной фрезой

- 2) Препарирование ступенчатой фрезой с частотой 500 об/мин на глубину 11 мм (Рис. 37)

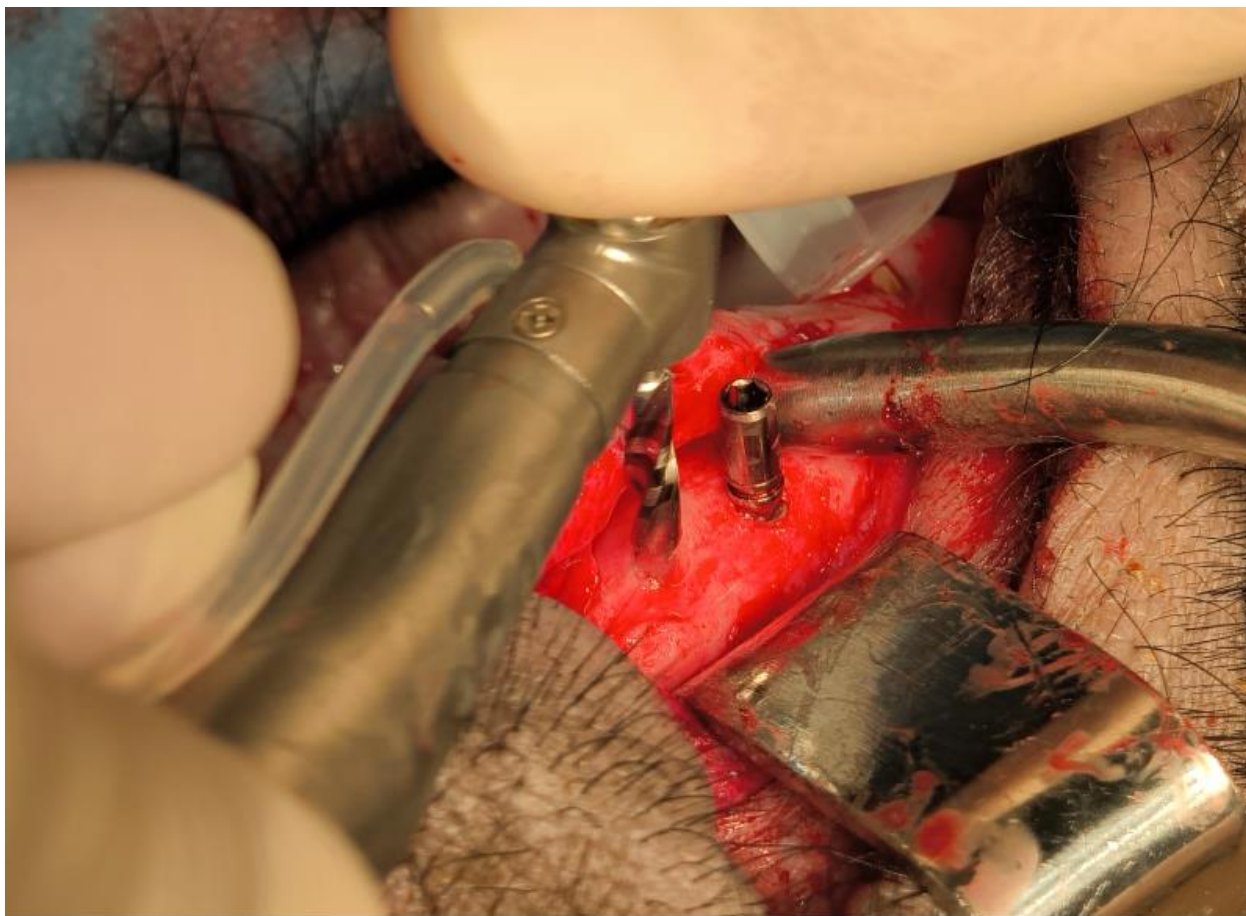


Рис. 37. Формирование костного ложа ступенчатой фрезой

Далее устанавливали имплантат A2 Rock (Рис. 38). По аналогии с образцами серии Classic, в случае остановки имплантата не на необходимой глубине при использовании хирургического углового наконечника окончательное погружение проводили при помощи динамометрического ключа.

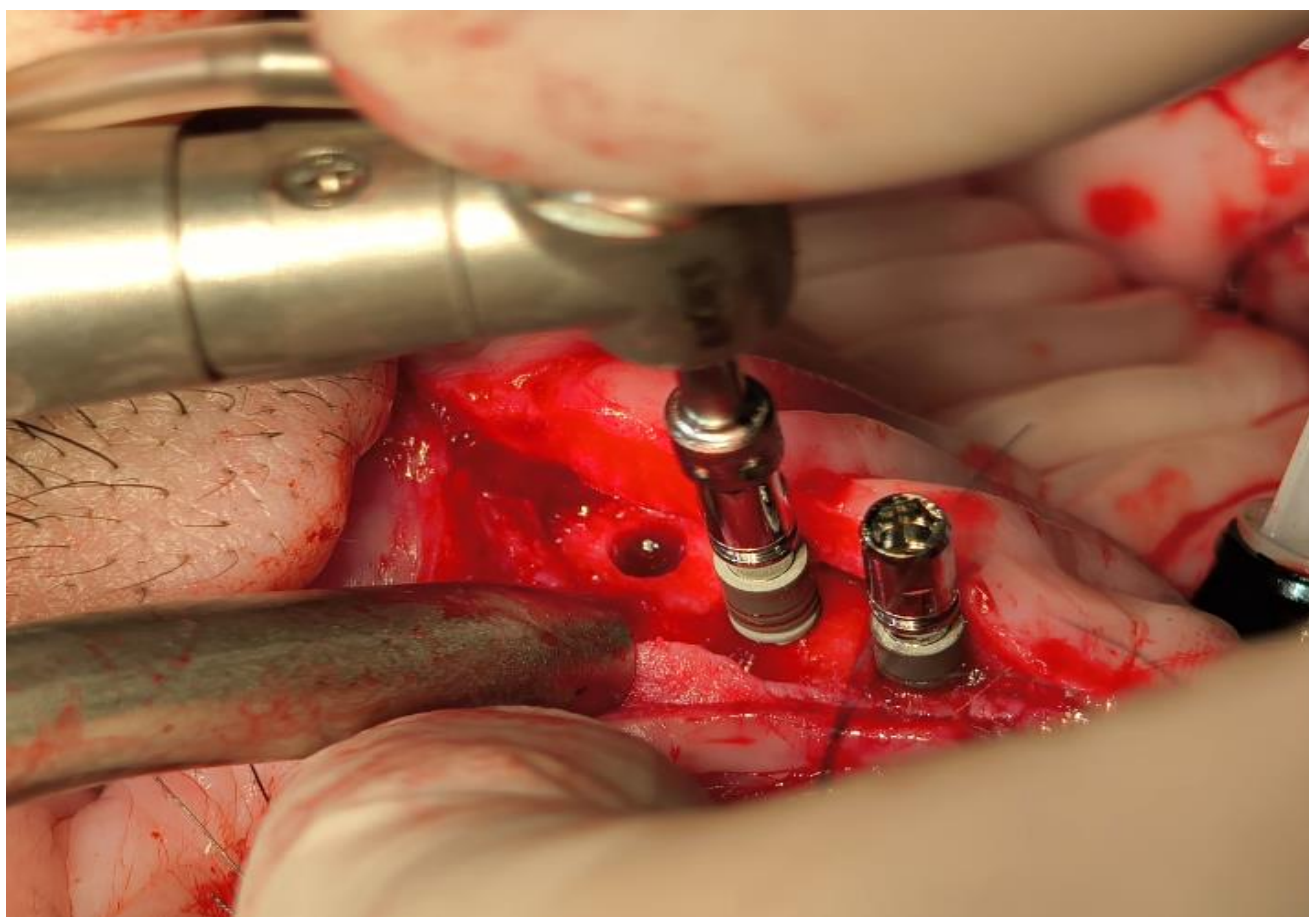


Рис. 38. Установка имплантата A2 Rock

Определение показателей максимального крутящего момента и коэффициента стабильности ISQ в третьей части исследования

По аналогии с первой и второй частью исследования, показатели максимального крутящего момента определяли при помощи используемого физиодиспенсера с хирургическим угловым наконечником (NSK, Nakanishi Inc., Япония) и динамометрического ключа из имплантационного набора A2 (Рис. 39). Под величиной максимального крутящего момента подразумевалось значение, полученное при использовании динамометрического ключа при прокручивании имплантата, установленного на необходимую глубину.

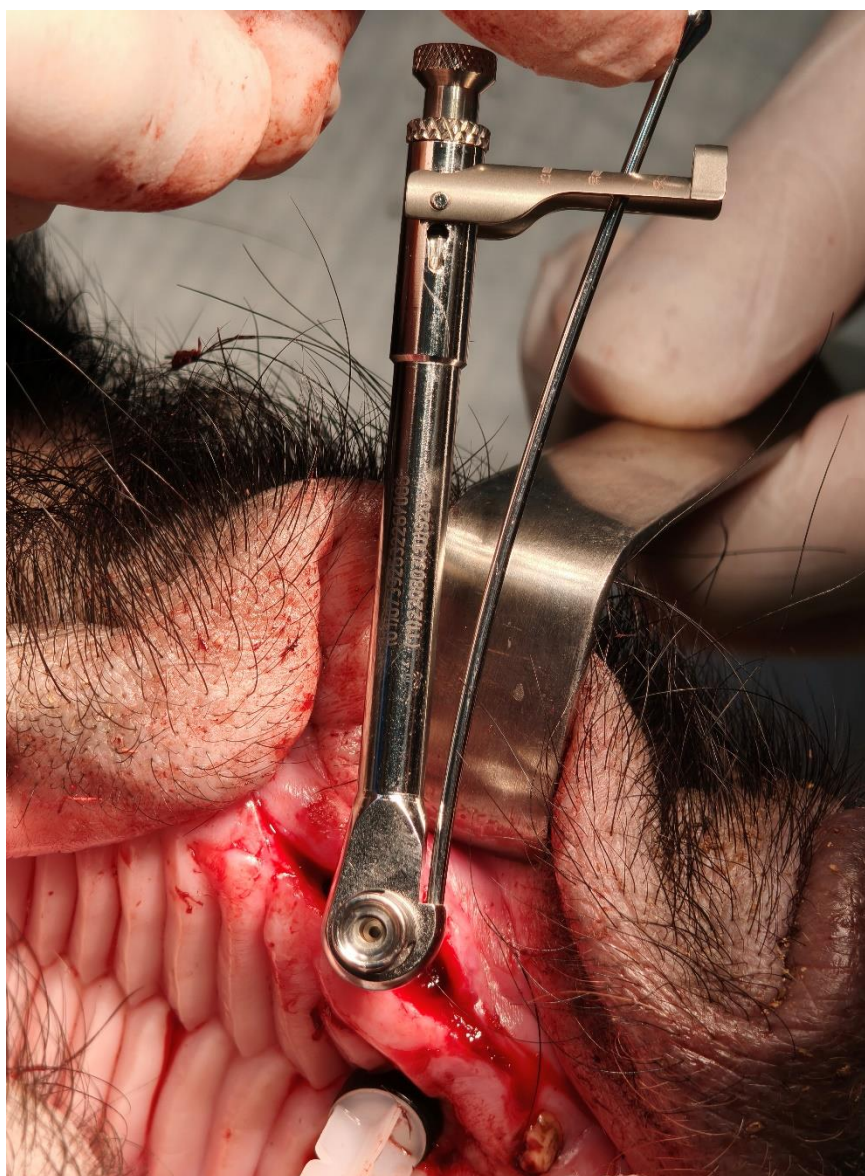


Рис. 39. Определение показателя максимального крутящего момента при помощи динамометрического ключа. Значение на инструменте равно 40 Н*см

Коэффициент стабильности ISQ для каждого имплантата определяли в вестибуло-оральном и медио-дистальном направлениях при помощи аппарата Osstell (ООО W&H Dentalwerk Bürmoos, Австрия) со штифтами Smartpeg (ООО W&H Dentalwerk Bürmoos, Австрия) и Multipeg (Integration Diagnostics AB, Швеция) № 16 (Рис. 40). Сумму полученных измерений делили на 2, получая таким образом среднее арифметическое значение коэффициента стабильности. При использовании штифтов Multipeg в последующем проводили корректировку, требуемую производителем штифтов при работе с аппаратом Osstell.

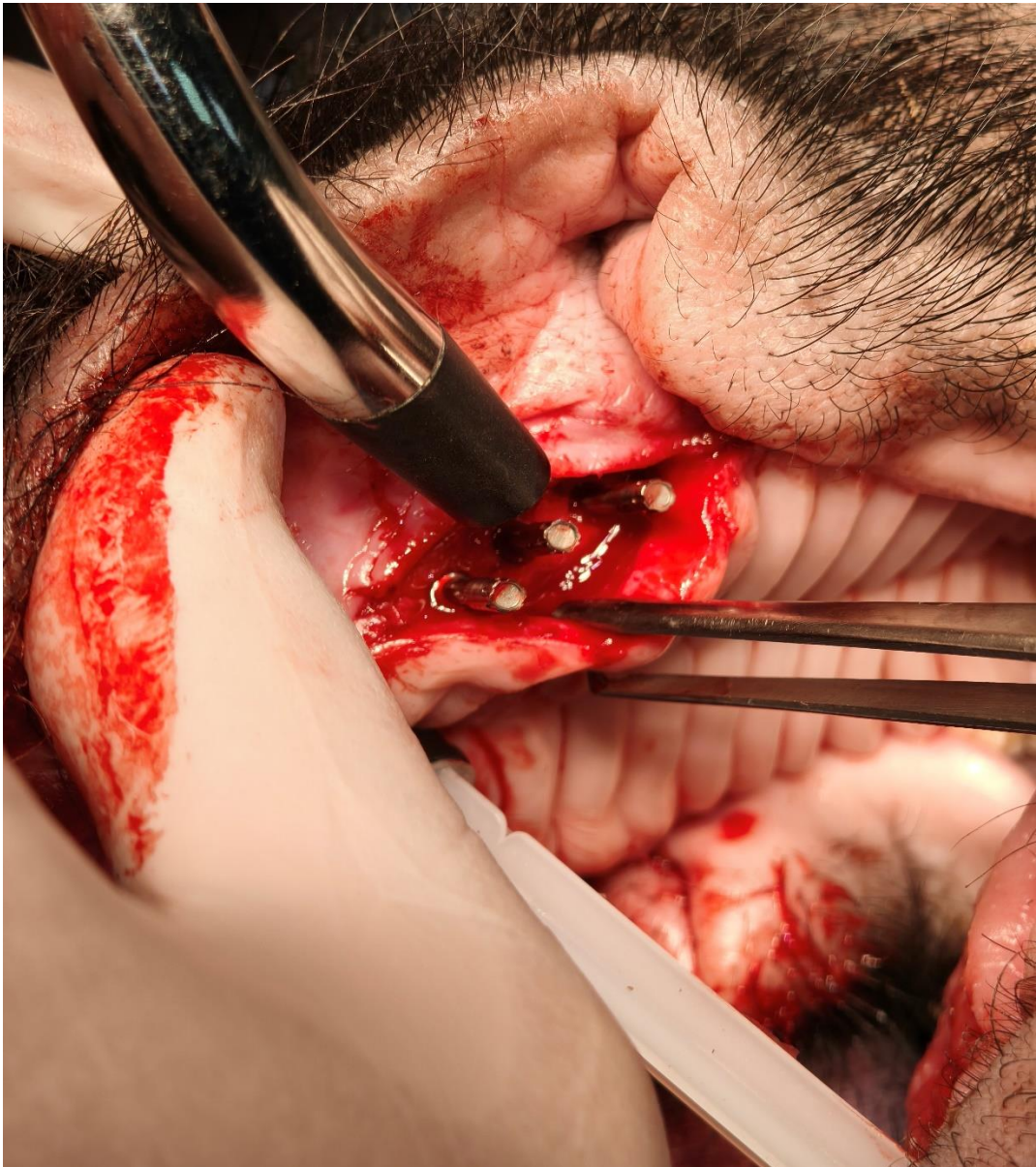


Рис. 40. Измерение коэффициента стабильности ISQ аппаратом Osstell со
штифтами Multipeg № 16

По окончании измерения проводили антисептическую обработку операционной области раствором хлоргексидина 0,05 %, устанавливали винты-заглушки (Рис. 41), ушивали рану нитью Vicryl 4-0 (Ethicon, США) (Рис. 42), после чего переходили на противоположную сторону верхней челюсти. Аналогичным образом проводили манипуляции всем остальным биомоделям.

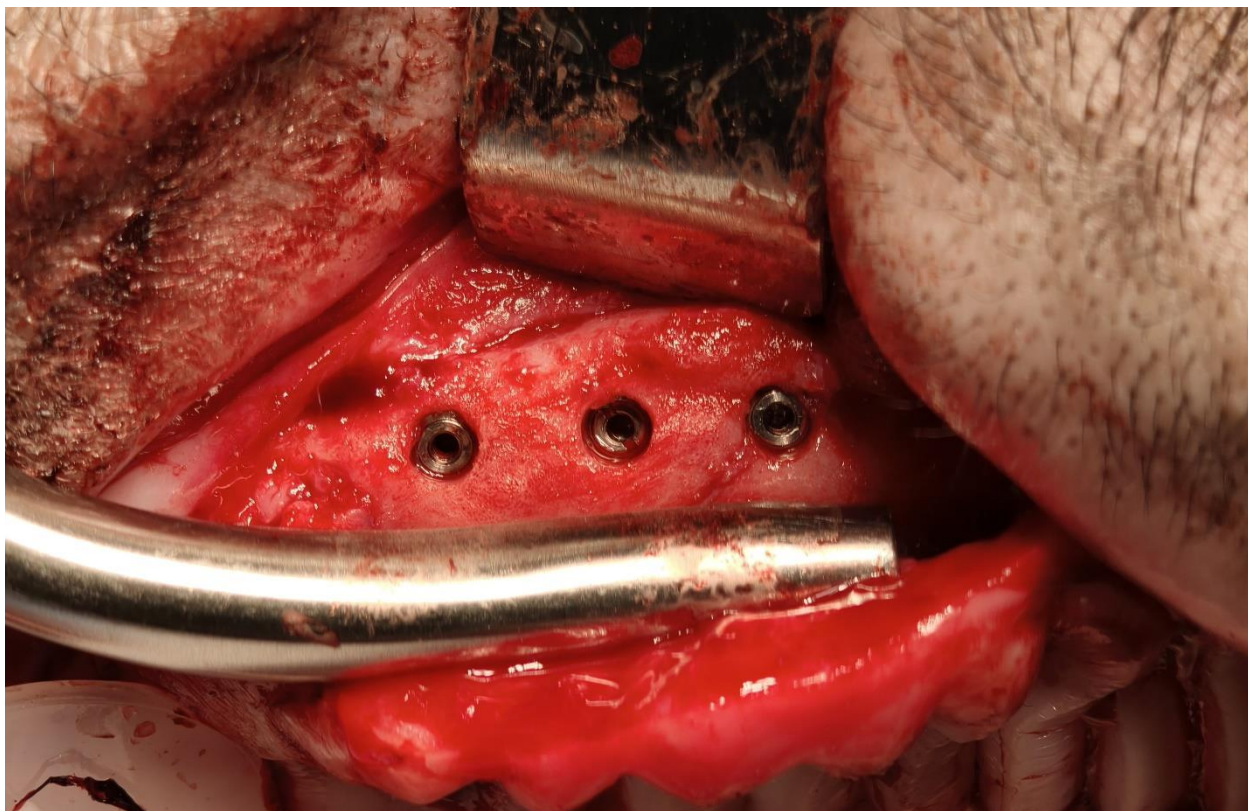


Рис. 41. Установленные имплантаты на верхней челюсти слева у мини-пига № 1

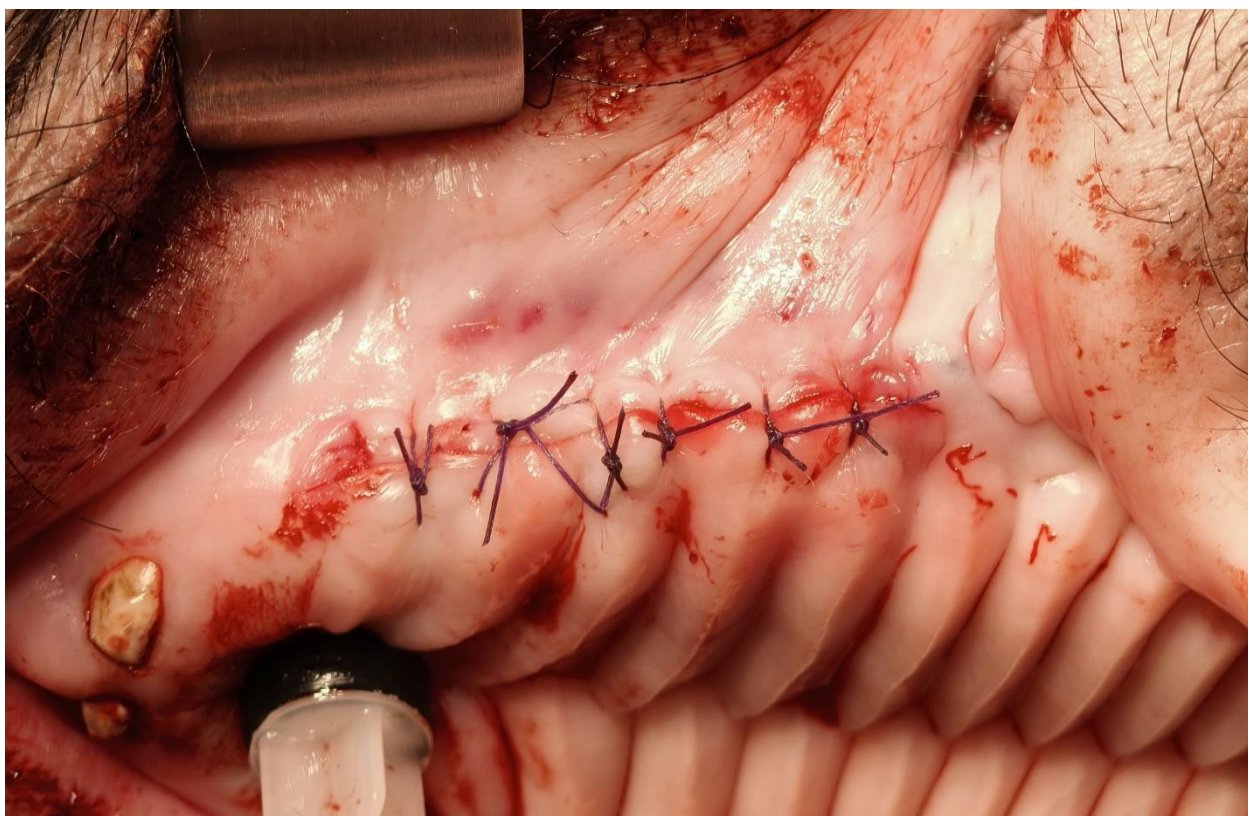


Рис. 42. Ушитая рана в области верхней челюсти слева у мини-пига № 1

Послеоперационное наблюдение

После проведения операции были проведены инъекции антибиотика («Энрофлон 5 %», 2,5 мг/кг п/к в течение 7 дней) и противовоспалительного препарата («Кетонал», 3 мг/кг в/м в течение 3 дней). Осмотры швов были назначены на 3, 7, 10, 14 дни после проведения операции. Через 7 дней после имплантации были измерены основные гематологические и биохимические показатели (Таб. 3).

Таблица 3. Основные гематологические и биохимические показатели через 7 дней после имплантации

Показатель	Единица измерения	Мини-пиг № 1	Мини-пиг № 2	Мини-пиг № 3	Мини-пиг № 4	Референсный диапазон (для мини-пигов)
Гемоглобин (Hb)	г/л	125	128	122	127	115–145
Эритроциты (RBC)	$\times 10^{12}/\text{л}$	5,7	5,9	5,6	5,4	5,0–6,5
Лейкоциты (WBC)	$\times 10^9/\text{л}$	12,8	13,4	12,5	13,0	7,0–12,0
Тромбоциты (PLT)	$\times 10^9/\text{л}$	275	283	268	273	200–300
Гематокрит (Hct)	%	37,1	38,3	36,5	37,7	35–42
Общий белок	г/л	69	72	68	71	65–80
Альбумин	г/л	34	35	33	32	32–40
АЛТ (аланинаминотрансфераза)	Ед/л	30	32	29	32	20–45
АСТ (аспартатаминотрансфераза)	Ед/л	42	44	40	43	25–50
Щелочная фосфатаза	Ед/л	135	142	130	138	90–140
Креатинин	мкмоль/л	94	98	91	96	70–110
Мочевина	ммоль/л	6,3	6,7	6,1	6,5	4,0–7,0
Глюкоза	ммоль/л	6,8	7,1	6,6	6,7	3,9 – 6,4

На 7-е сутки после имплантации у всех четырёх мини-свиней отмечалась положительная динамика основных показателей крови: сохранялся умеренный лейкоцитоз, при этом его уровень был ниже пиковых значений на ранних сроках, что говорило о переходе воспалительного ответа из острой в подострую фазу, что было ожидаемой реакцией на хирургическую травму.

Показатели красной крови (Hb, RBC, Hct) были стабильны и не демонстрировали признаков нарастающей анемии; тенденция к нормализации альбумина и общего белка отражала снижение острофазовой реакции и восстановление белкового обмена. Биохимические маркёры функции печени (АЛТ) и почек (креатинин) оставались в пределах референсных диапазонов, что подтверждало отсутствие органной дисфункции на фоне проведённого вмешательства. Умеренное повышение щелочной фосфатазы и АСТ, а также лёгкая гипергликемия и тенденция к росту мочевины носили характер остаточных проявлений стресс-реакции и катаболизма, при этом их динамика указывала на постепенную стабилизацию метаболического статуса. В совокупности полученные данные свидетельствовали о благоприятном течении послеоперационного периода, отсутствии осложнений и наличии условий для начала процессов остеоинтеграции имплантатов.

2.3.4. Забор костных блоков с дентальными имплантатами

Учитывая данные некоторых подобных исследований [1, 12] относительно сроков проведения анализа процесса ремоделирования костной ткани в области имплантатов в динамике и изучения гистоморфометрических показателей предварительно биомоделям была проведена операция по выделению костных блоков с дентальными имплантатами в разные периоды остеоинтеграции – двум животным спустя 4 недели после имплантации и двум животным спустя 12 недель после имплантации.

Эвтаназия животных

Эвтаназию животных проводили в строгом соответствии с этическими нормами и регламентированными протоколами гуманного выведения из исследования (Европейская конвенция о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (ETS N 123),

Директива Европейского парламента и Совета Европейского Союза 2010/63/ЕС). Предварительно осуществляли седацию посредством внутримышечной инъекции комбинированного препарата тилетамина и золазепама («Везотил», производитель — «Ветстем», Россия) в объёме 1 мл, а также 1 мл 1 % раствора гидрохлорида медетомидина («Медитин», Арисеппа, Россия). Данная комбинация обеспечивала достаточный уровень седативного эффекта, снижение стрессовой реакции и подготовку животного к дальнейшему этапу вмешательства. После наступления адекватного уровня седации проводили установку периферического внутривенного катетера, через который последовательно вводили 30 мл 10 мг/мл «Пропофол-Ново» (ООО НОВОФАРМ-БИОСИНТЕЗ ФИРМА, Россия) и 30 мл раствора 20 мг/мл «Лидокаин» (ООО Гротекс, Россия). Схема введения и объёмы препаратов были строго унифицированы для всех особей, что гарантировало соответствие критериям гуманного завершения эксперимента. После подтверждения отсутствия жизненных показателей и констатации наступления летального исхода приступали к операции по извлечению костных блоков с интегрированными имплантатами.

Процесс извлечения костных блоков с дентальными имплантатами

При помощи скальпеля № 15 провели трапецевидный разрез в области установленных ранее имплантатов. Распатором отслоили слизисто-надкостничный лоскут и визуализировали альвеолярный гребень (Рис. 43).

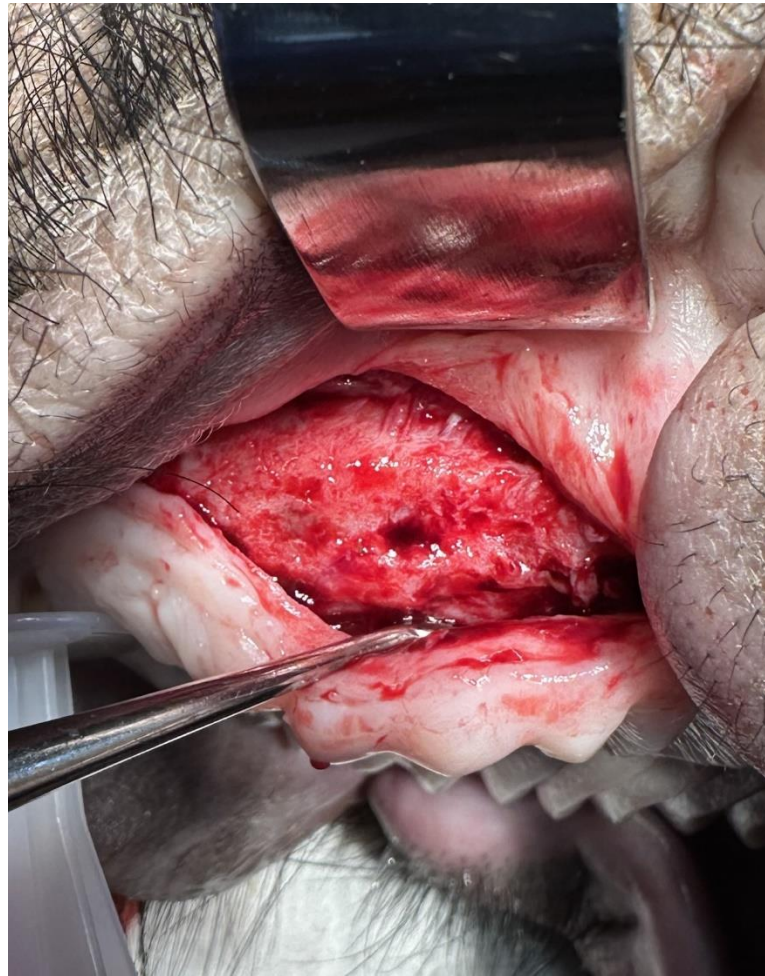


Рис. 43. Отслойка слизисто-надкостничного лоскута и визуализация альвеолярного гребня в области установленных ранее имплантатов на верхней челюсти слева мини-пига № 1

Далее при помощи физиодиспенсера и прямого наконечника с костной фрезой Линдемана H162.SL.104.014 (Gebr. Brasseler GmbH & Co. KG, Германия) на чистоте 2000 об/мин под постоянным охлаждением прецизионно провели два вертикальных и два горизонтальных распила, выделяя таким образом единый костный блок с имплантатами (Рис. 44), который затем аккуратно извлекали при помощи элеватора (HLW, Германия).

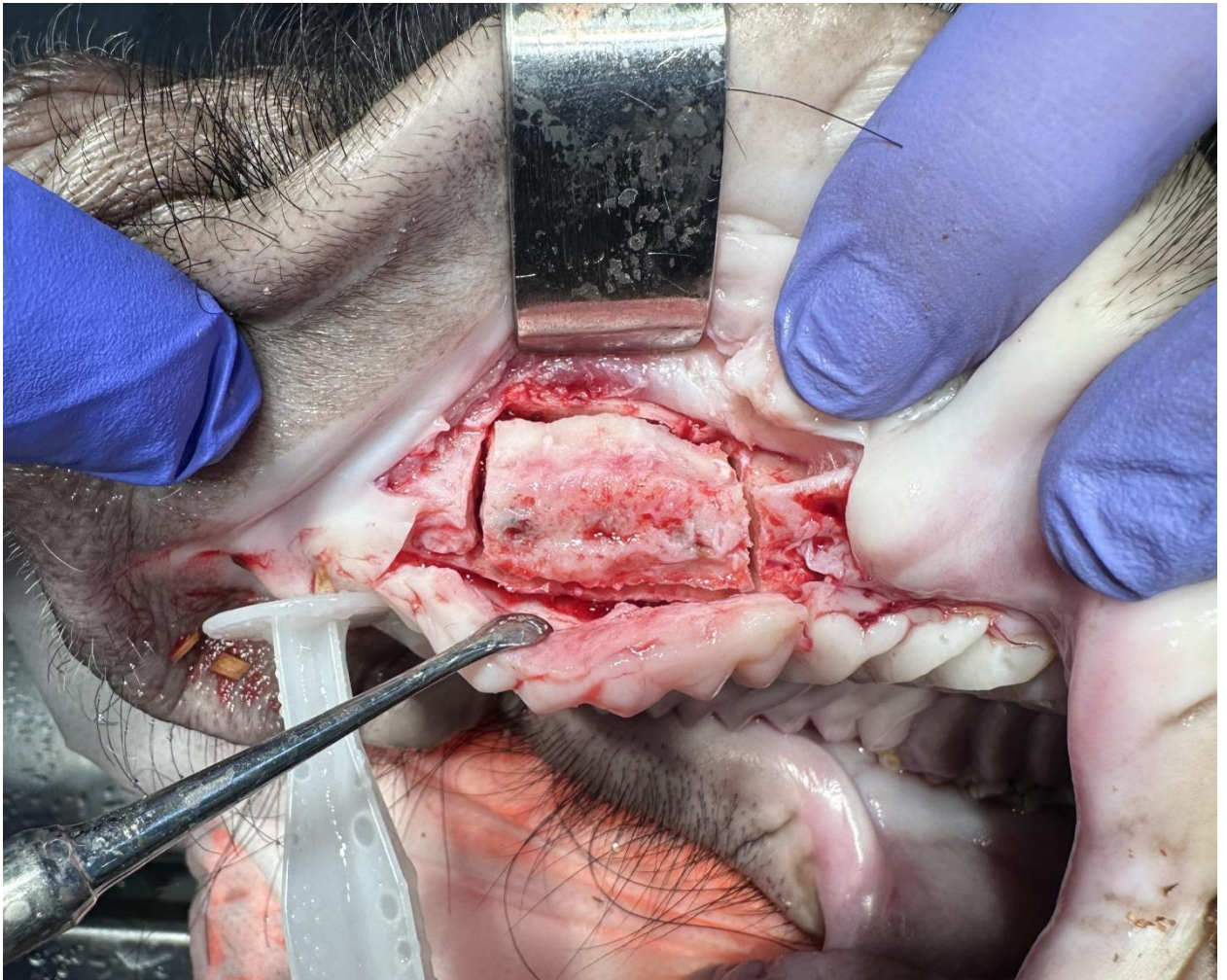


Рис. 44. Выделенный единый костный блок с имплантатами

После этого вне полости рта аналогичным образом проводили разделение на отдельные фрагменты, каждый из которых включал имплантат с окружающей его костной тканью толщиной минимум 1 мм (Рис. 45). Для дальнейшего пространственного ориентирования относительно положения имплантата на вестибулярной костной стенке наносили контрольную насечку.

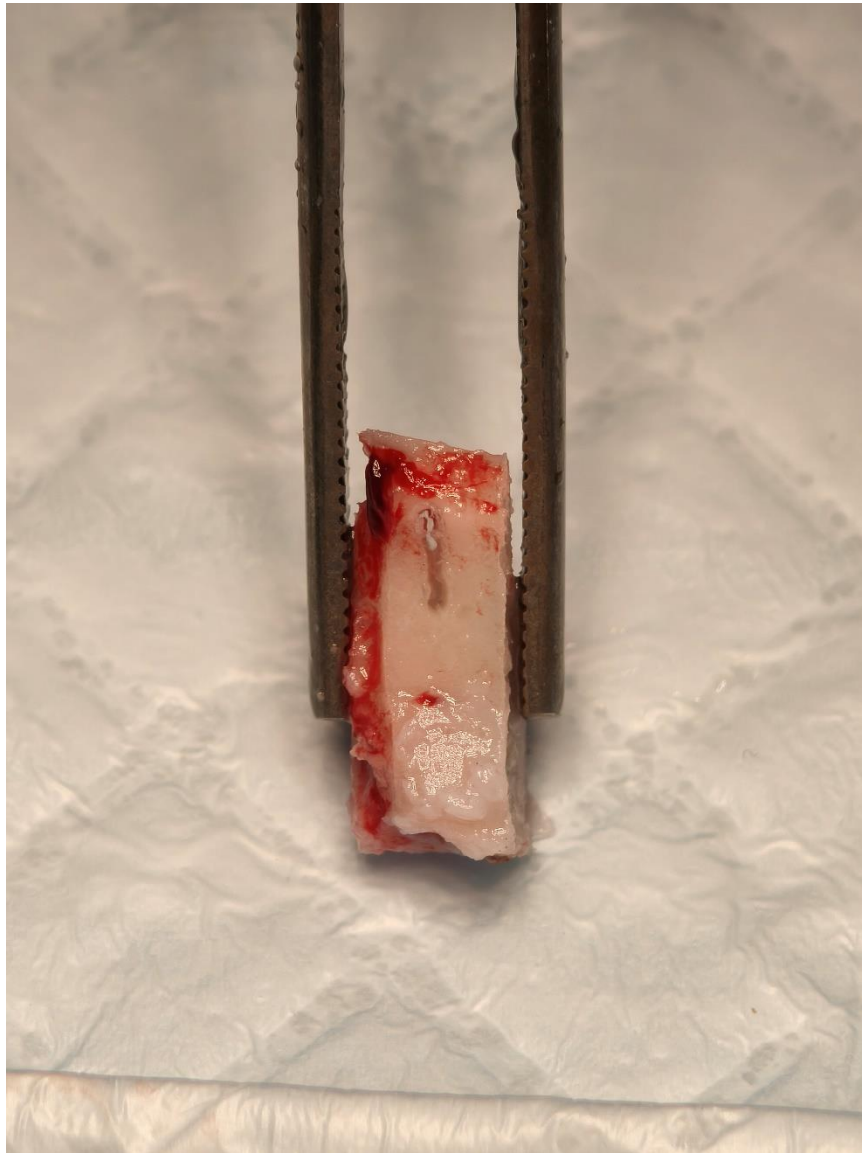


Рис. 45. Фрагментированный костный блок с имплантатом

По окончании остеотомии каждый фрагмент незамедлительно помещали в маркированный контейнер с фиксирующим раствором (10 % нейтральным забуференным формалином) с указанием идентификационного номера животного, локализации имплантата и его типа (Classic или Rock), а также даты извлечения, после чего материал передавали для проведения микрокомпьютерной томографии. Аналогичным образом проводили манипуляции остальным животным.

2.3.5. Микрокомпьютерная томография костных блоков с дентальными имплантатами

Для выполнения микро-КТ фрагменты альвеолярных отростков мини-пигов с дентальными имплантатами помещали в пластиковый контейнер, заполненный нейтральным 10 % формалином. Сканирование проводили при помощи микротомографа SkyScan 1276 (Bruker, Бельгия) с использованием следующих параметров: напряжение источника рентгеновского излучения 90 кВ, сила тока - 200 мкА, фильтр Al+Cu, размер вокселя 20 мкм. Реконструкция производилась в программе NRecon 2.0.0.5 (Bruker, Бельгия), интегрированной с томографом. Просмотр проводили в классическом черно-белом режиме.

Анализ микрокомпьютерной томографии

Данные ранее выполненной микрокомпьютерной томографии (Рис. 46, 47) были загружены в программу 3D Slicer v. 5.10.0 (Open Source: BSD).

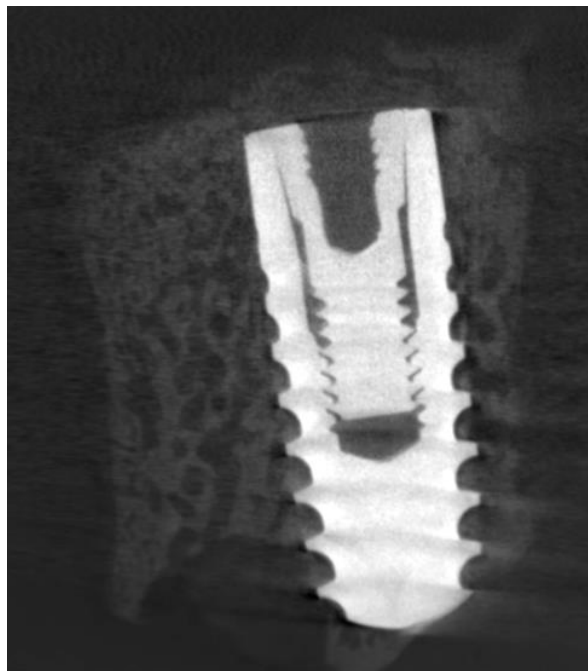


Рис. 46. Срез микро-КТ одного из имплантатов A2 Classic

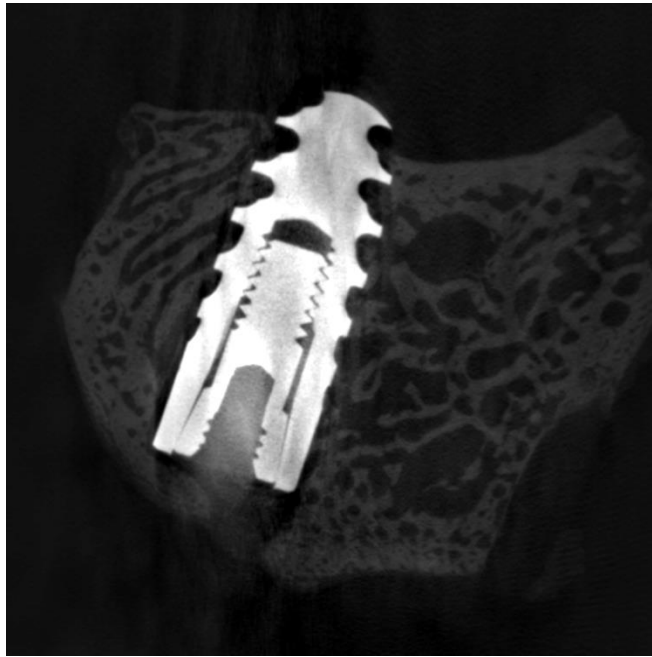


Рис. 47. Срез микро-КТ одного из имплантатов A2 Rock

После этого по пороговым значениям со сверкой с ожидаемой картиной распределения карты рентгенологической плотности, соответствующей минерализованной костной ткани и имплантата с помощью порогового отсечения и модуля закрытия пустот WrapSolidify (Sebastian Andreß) было проведено сегментирование срезов. Сглаживания было проведено для нивелирования шумов на границе разделений (Рис. 48). На основе данных сегментации были построены модели костной ткани и имплантата в формате «.stl».

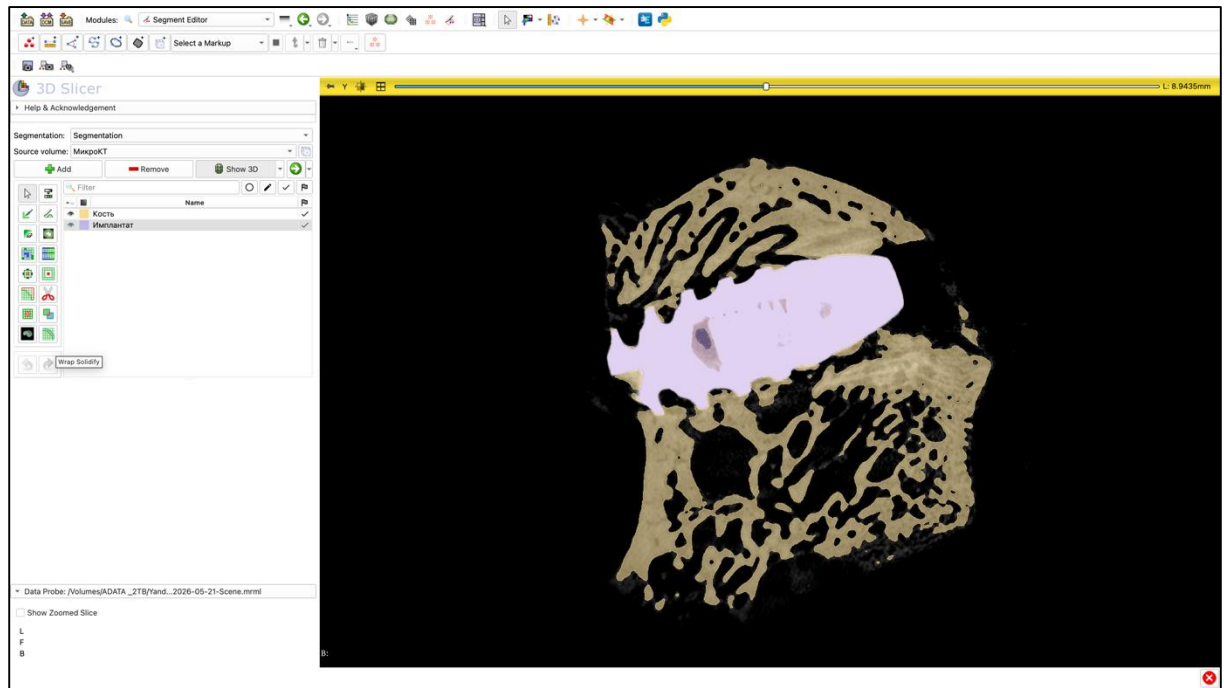


Рис. 48. Рабочая среда программы 3D Slicer в режиме сегментации

Модели были загружены в программу Blender v. 5.1.2 (Open Source: GPL, Blender Foundation, Нидерланды). С помощью операций составных объектов (boolean) был получен массив костной ткани на дистанции 0,1 мм от поверхности имплантата для нивелирования шумов и артефактов, возникающих непосредственно у поверхности имплантатов на срезах микро-КТ. Площади контакта поверхности костной ткани и имплантата и погружной части самого имплантата были измерены с помощью вычислений атрибутов геометрических нод и далее переданы для дальнейшего статистического анализа (Рис. 49).

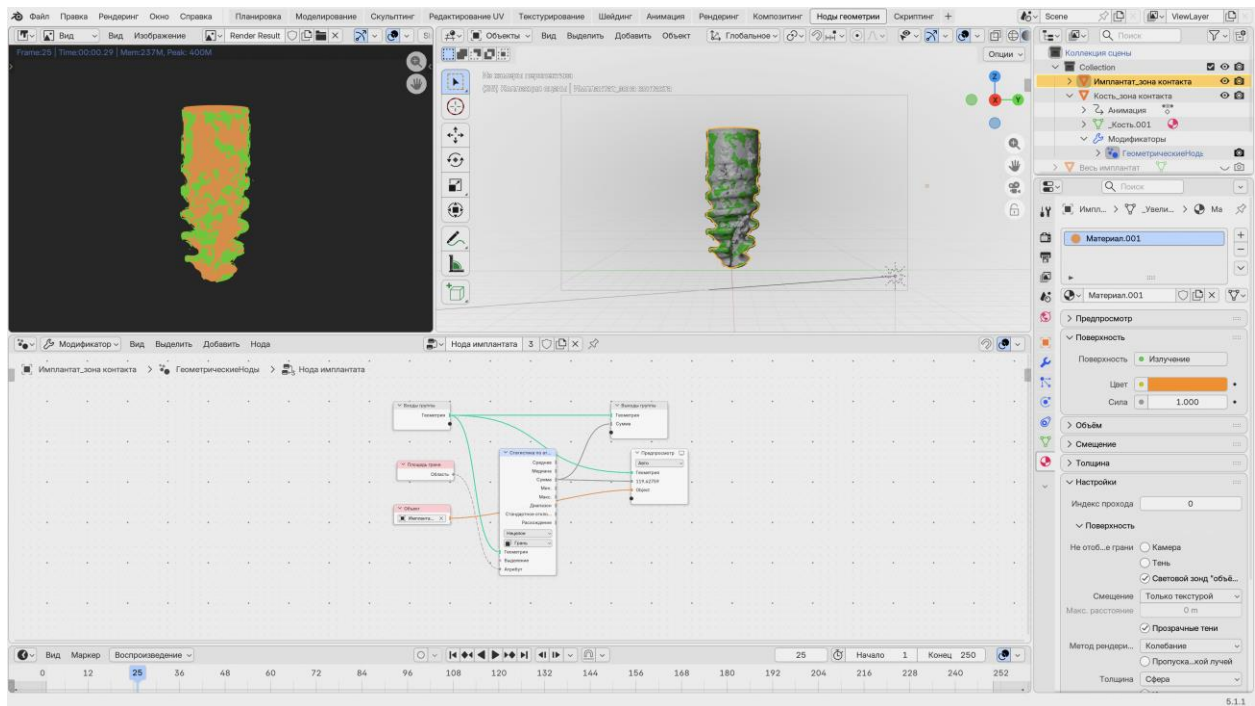


Рис. 49. Рабочая среда программы Blender в режиме вычисления площади объектов

2.3.6. Гистологическое исследование

Недекальцинированные шлифы с имплантатами. Способ приготовления недекальцинированных шлифов с имплантатами проводили по описанной ранее методике [5, 14]. Образцы для приготовления шлифов фиксировали в 10% формалине при температуре плюс 4°C в течение 7 дней. Затем образцы дегидратировали в спиртах возрастающей концентрации. После этого образцы помещали в ацетон, после чего перекладывали в мономер этилметакрилата Technovit 4100 (Heraeus Kulzer, Германия). Далее образцы помещали в смесь метилметакрилата и бензоила пероксида и помещали в термостат при температуре плюс 37°C для полимеризации заливочной среды. Шлифы толщиной 20-30 мкм изготавливали с помощью дисковой алмазной пилы Secotron 200 (Remet, Италия) и впоследствии шлифовали до толщины 25-50 мкм.

Декальцинированные срезы. Фрагменты костной ткани, полученные в области ближе к шейке имплантата вне области плоскости предполагаемых

шлифов, были исследованы с помощью классических гистологических методик. Образцы некропсий фиксировали 10% раствором нейтрального формалина не менее суток, после чего выполняли декальцинацию в Трилоне Б 21 сутки по общепринятой методике. После обезвоживания в градиенте спиртов и ксилола образцы заключали в парафин. Далее изготавливали срезы толщиной 5-10 мкм. Срезы окрашивали гематоксилином и эозином (Biovitrum, Россия).

Гистотопограммы получали с помощью микроскопа Axioplan 2 imaging и камеры AxioCam R5 (CarlZeiss, Германия). Шлифы позволяли получить информацию о контакте костной ткани с имплантатом, а классические декальцинированные срезы — о структуре костной ткани в области контакта с имплантатом.

Морфометрия. Сегментирование, измерение площадей и количества исследуемых объектов выполняли с помощью Photoshop v21 (Adobe, США) (Рис. 50). В процессе морфометрии был измерен периметр костной ткани, прилежащей к имплантату, и периметр всей внутрикостной части имплантата. Их соотношение было представлено в виде индекса BIC.% (bone-to-implant contact) и проиллюстрировано в процентах.

А. Шлиф костной ткани

Б. Результат сегментации



Рис. 50. Сегментирование зон с костной тканью и дентальным имплантатом на изображении шлифа для последующей морфометрии

2.4. Статистический анализ данных

Для определения объёма выборки проводимого исследования полученные результаты первоначально загружали в программу Microsoft Excel. При обработке данных рассчитывали такие характеристики, как среднеквадратическое отклонение и значение предельно допустимой ошибки (Δ). Далее, с учётом выбранного нами уровня значимости ($\alpha=0,05$), мощности исследования 80% и рекомендуемом значении доверительного коэффициента (t) равном 3, при помощи специализированного для медицинских исследований калькулятора рассчитан объём выборки. С учётом заданных критериев, по формуле Лера [128] и методу M.Bland [49] объём выборки не превышал 10, в связи с чем было принято решение ограничиться 10-ю единицами имплантатов каждого вида в обеих группах в первой и второй части исследования *ex vivo* и 12-ю единицами имплантатов каждого вида в обеих группах в третьей части исследования *in vivo*.

Статистический анализ показателей механической фиксации имплантатов проводили с помощью программы StatTech v 4.14.2 (ООО СТАТТЕХ, Россия). Межгрупповые сравнения данных, полученных при измерении показателей максимального крутящего момента и первичной стабильности, оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро-Уилка. Показатели, выборочное распределение которых соответствовало нормальному, описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений ($\pm SD$). В случае отсутствия нормального распределения данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей ($Q1$; $Q3$). Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого в каждой из групп соответствовало нормальному, при условии равенства дисперсий выполнялось с помощью t -критерия Стьюдента, при неравенстве –

использовалась коррекция Уэлча. Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, при условии равенства дисперсий выполнялось с помощью U-критерия Манна–Уитни.

Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Статистический анализ данных, полученных в ходе гистологических исследований, проводили при помощи программы GraphPad Prism v.11 (США). Отклонение характера распределения от нормального оценивали с помощью критерия Д'Агостино-Пирсона. Поскольку распределение исследуемых параметров приближалось к нормальному, на каждом сроке наблюдения для выявления межгрупповых различий применяли однофакторный дисперсионный анализ с последующим применением критерия Шидака. Для сравнения двух групп использовали t-критерий Стьюдента с коррекцией Уэлча. На столбчатых диаграммах в виде высоты столбца применяли арифметическое среднее (M) и в виде усов — стандартное отклонение ($\pm SD$).

Различия считали статистически значимыми при уровне статистической значимости равной 5% ($\alpha = 0,05$) или уровне ошибки отклонения от нулевой гипотезы ниже 5% ($p < 0,05$). Статистически значимые различия на диаграммах изображали по методу американской ассоциации физиологов (АРА): «ns» при $p \geq 0,05$; * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$ или методу буквенных обозначений «ABC», где присвоение группам разных букв указывало на статистически значимые различия при $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.

3.1. Результаты первого этапа исследований *ex vivo*

Для того, чтобы определить влияние способа формирования имплантационного ложа на исследуемые характеристики, значения, полученные в ходе работы как по стандартному протоколу, так и методом остеоденсификации, были подвергнуты статистической обработке (Таб. 4).

Таблица 4. Максимальный крутящий момент и коэффициент стабильности в зависимости от протокола установки имплантатов в первой части исследования *ex vivo*

Показатели	Протокол установки имплантатов		p
	Стандартный протокол A2	Остеоденсификация	
Максимальный крутящий момент (Н*см), Me [Q1; Q3]	15,00 [13; 16,00]	44,00 [36; 52]	< 0,001*
Коэффициент ISQ (штифт Smartpeg), M $\pm$ SD	68,00 $\pm$ 4	76 $\pm$ 2	< 0,001*
Коэффициент ISQ (штифт Multipeg), Me [Q1; Q3]	70 [69; 71]	78,00 [77; 78]	< 0,001*

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

Медианное значение среднего максимального крутящего момента по стандартному протоколу A2 составило 15 Н*см со значениями квартилей 13 и 16. То есть, данный протокол в условиях эксперимента при работе в кости низкой плотности позволил получить невысокие значения крутящего момента, которые недостаточны для успешного проведения одномоментной нагрузки. В то же время методика остеоденсификации обеспечила среднее значение крутящего момента 44 Н*см со значениями квартилей 36 и 52, что превышало среднее значение по стандартному протоколу A2 в 2,93 раза.

Протокол остеоденсификации обеспечил и существенные различия средних значений по коэффициентам стабильности ISQ. Так, среднее значение данного показателя при измерении со штифтом Smartpeg по стандартному протоколу составило 68 ± 4 и 76 ± 2 по протоколу остеоденсификации. То есть, повышение коэффициента стабильности в среднем составило 12 %.

Определение показателей первичной стабильности с использованием штифта Multipeg показало, что медиана коэффициента ISQ по стандартному протоколу A2 составила 70 с квантилями 69 и 71, а по протоколу остеоденсификации - 78 с квантилями 77 и 78. Это означало, что применение протокола остеоденсификации способствовало повышению данного показателя в среднем на 11 %.

Особенно актуальны результаты статистического анализа, проведённого в ходе сравнения показателей крутящего момента и коэффициента стабильности у имплантатов одного типа, установленных с формированием костного ложа по разным протоколам (Таб. 5, 6).

Таблица 5. Максимальный крутящий момент и коэффициент стабильности имплантатов A2 Classic в зависимости от протокола установки в первой части исследования *ex vivo*

Показатели	Протокол установки имплантатов A2 Classic		p
	Стандартный протокол A2	Остеоденсификация	
Максимальный крутящий момент (Н*см), Me [Q1; Q3]	16 [15,00; 16,00]	53 [49; 56]	< 0,001*
Коэффициент ISQ (Штифт Smartpeg), M $\pm$ SD	69 ± 4	78 ± 2	< 0,001*
Коэффициент ISQ (Штифт Multipeg), Me [Q1; Q3]	70 [69; 71]	78 [77; 79]	< 0,001*

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

Таблица 6. Максимальный крутящий момент и коэффициент стабильности имплантатов A2 Rock в зависимости от протокола установки в первой части исследования *ex vivo*

Показатели	Протокол установки имплантатов A2 Rock		p
	Стандартный протокол A2	Остеоденсификация	
Максимальный крутящий момент (Н*см), М ± SD	14 ± 2	36 ± 6	< 0,001*
Коэффициент ISQ (Штифт Smartpeg), М ± SD	67 ± 5	77 ± 2	< 0,001*
Коэффициент ISQ (Штифт Multipeg), Me [Q1; Q3]	69 [67; 71]	78 [77; 78]	< 0,001*

* – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)

Среднее значение максимального крутящего момента по группе имплантатов A2 Classic, установленных по стандартному протоколу составило 16 Н*см с квантилями 15 и 16, а по протоколу остеоденсификации – 53 с квантилями 49 и 56. То есть, протокол остеоденсификации обеспечил увеличение этого показателя в 3,3 раза.

При применении протокола остеоденсификации имеет место увеличение коэффициента стабильности ISQ при определении последнего со штифтом Smartpeg. Так, если при использовании стандартного протокола среднее значение коэффициента стабильности составило 69 ± 4 , то при установке имплантатов данного типа по протоколу остеоденсификации уже 78 ± 2 (увеличение в среднем на 13 %).

Похожая картина была получена и при изучении первичной стабильности при помощи со штифтом Multipeg. При применении стандартного протокола медиана коэффициента стабильности ISQ составила 70 с квантилями 69 и 71, а при применении протокола остеоденсификации 78 с квантилями 77 и 79 соответственно (увеличение в среднем на 11 %).

Результаты статистической обработки данных по установке имплантатов A2 Rock по различным протоколам показали, что среднее значение крутящего момента при использовании стандартного протокола составило 14 ± 2 Н*см. При применении протокола остеоденсификации эта величина возросла и составила 36 ± 6 Н*см, что означает увеличение в 2,57 раза.

Кроме того, в результате применения протокола остеоденсификации отмечалось увеличение коэффициента стабильности ISQ как при измерении со штифтами Smartpeg, так и Multipeg. При измерении со штифтами Smartpeg данный показатель при работе по методу остеоденсификации с 67 ± 5 возрос до 77 ± 2 , а при использовании штифтов Multipeg – с 69 с квантилями 67 и 71 до 78 с квантилями 77 и 78. В среднем прирост составил 15 % и 13 % соответственно. Результаты первого этапа исследований *ex vivo* были опубликованы с соавторами [30].

3.2. Результаты второго этапа исследований *ex vivo*

Первоначально сравнительному анализу были подвергнуты показатели, полученные при установке имплантатов A2 Classic, которые характеризуются цилиндрической формой и наличием невыраженной резьбы. Исходя из данных таблицы 7 (Таб. 7), имплантаты подобной конструкции в ходе использования как со стандартным, так и со ступенчатым протоколом при работе в кости низкой плотности характеризовались невысокими значениями крутящего момента и первичной стабильности. Кроме того, между вышеуказанными методами препарирования в данном случае отсутствовала статистически значимая разница.

Таблица 7. Максимальный крутящий момент и коэффициент стабильности имплантатов A2 Classic в зависимости от протокола установки во второй части исследования *ex vivo*

Показатели	Тип имплантата	p
------------	----------------	---

	A2 Classic группа № 1 (стандартные фрезы)	A2 Classic группа № 2 (ступенчатая фреза)	
Максимальный крутящий момент (Н*см), Me [Q1; Q3]	15 [15; 15]	15 [14; 15]	0,617
Коэффициент ISQ (Штифт Smartpeg), M $\pm$ SD	71 $\pm$ 1	71 $\pm$ 2	0,548
Коэффициент ISQ (Штифт Multipeg), M $\pm$ SD	71 $\pm$ 1	72 $\pm$ 1	0,450

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

Большой интерес представляют результаты статистической обработки данных, полученных при установке имплантатов A2 Rock (Таб. 8).

Таблица 8. Максимальный крутящий момент и коэффициент стабильности имплантатов A2 Rock в зависимости от протокола установки во второй части исследования ex vivo

Показатели	Тип имплантата		p
	A2 Rock группа № 1 (стандартные фрезы)	A2 Rock группа № 2 (ступенчатая фреза)	
Максимальный крутящий момент (Н*см), M $\pm$ SD	16 $\pm$ 1	27 $\pm$ 2	< 0,001*
Коэффициент ISQ (Штифт Smartpeg), M $\pm$ SD	71 $\pm$ 1	77 $\pm$ 2	< 0,001*
Коэффициент ISQ (Штифт Multipeg), M $\pm$ SD	71 $\pm$ 1	76 $\pm$ 2	< 0,001*

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

В отличие от имплантатов A2 Classic, в данном случае при формировании костного ложа с использованием ступенчатой фрезы отмечается значительное увеличение всех исследуемых характеристик. Так, среднее арифметическое значение максимального крутящего момента имплантатов A2 Rock возросло с

16 ± 1 до 27 ± 2 Н*см. То есть, формирование костного ложа при помощи ступенчатой фрезы обеспечило увеличение этого показателя в 1,7 раза. Аналогичная картина имела место и при сравнении показателей первичной стабильности. Среднее арифметическое значение коэффициента ISQ со штифтами Smartpeg составило 71 ± 1 и 77 ± 2, а со штифтами Multipeg – 71 ± 1 и 76 ± 2, что демонстрировало увеличение этой характеристики в среднем на 8% и 7% соответственно.

Особенно актуальны результаты сравнения данных, полученных при установке цилиндрических имплантатов с невыраженной резьбой A2 Classic по протоколу A2 и конических имплантатов с выраженной резьбой A2 Rock с использованием ступенчатого сверла (Таб. 9).

Таблица 9. Максимальный крутящий момент и коэффициент стабильности имплантатов в зависимости от их типа и протокола их установки во второй части исследования ex vivo

Показатели	Тип имплантата		p
	A2 Classic группа № 1 (стандартные фрезы)	A2 Rock группа № 2 (ступенчатая фреза)	
Максимальный крутящий момент (Н*см), Me [Q1; Q3]	15 [15; 15]	27 [25; 27]	< 0,001*
Коэффициент ISQ (Штифт Smartpeg), M ± SD	71 ± 1	77 ± 2	< 0,001*
Коэффициент ISQ (Штифт Multipeg), M ± SD	71 ± 1	76 ± 2	< 0,001*

* – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)

Применение имплантатов A2 Rock при формировании костного ложа по ступенчатому протоколу позволило получить статистически значимое увеличение показателей крутящего момента и первичной стабильности по

сравнению с установкой имплантатов A2 Classic по стандартному протоколу. Медианная величина максимального крутящего момента, полученного в ходе использования образцов с невыраженной резьбой, составила 15 Н*см, в то время как у образцов с выраженной резьбой – 27 Н*см с квантилями 25 и 27, что демонстрировало разницу в среднем в 80%. Среднее значение коэффициента стабильности ISQ у имплантатов A2 Classic, установленных по стандартному протоколу, составило 71 ± 1 при измерении с обоими видами штифтов, а у имплантатов A2 Rock по ступенчатому протоколу - 77 ± 2 со штифтом Smartpeg и 76 ± 2 со штифтом Multipeg (увеличение в среднем на 8% и 7% соответственно). Результаты второго этапа исследований *ex vivo* были опубликованы с соавторами [15].

3.3. Результаты третьего этапа исследований *in vivo*

Результаты измерения показателей максимального крутящего момента и первичной стабильности имплантатов, установленных живым биомоделем, по аналогии с лабораторной частью исследования, были подвергнуты статистической обработке (Таб. 10).

Таблица 9. Максимальный крутящий момент и коэффициент стабильности имплантатов в зависимости от их типа в третьей части исследования *in vivo*

Показатели	Тип имплантата		p
	A2 Classic	A2 Rock	
Максимальный крутящий момент (Н*см), $M \pm SD$	36 ± 3	43 ± 5	$< 0,001^*$
Коэффициент ISQ (Штифт Smartpeg), $Me [Q1; Q3]$	76 [75; 76]	79 [78; 81]	$< 0,001^*$
Коэффициент ISQ (Штифт Multipeg), $M \pm SD$	74 ± 1	79 ± 1	$< 0,001^*$

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

Среднее арифметическое максимального крутящего момента цилиндрических имплантатов с невыраженной резьбой A2 Classic, установленных в кость, плотность которой соответствовала кости челюсти человека типа D3, составило 36 ± 3 Н*см. В то же время, при использовании имплантатов с выраженной резьбой A2 Rock в сочетании с формированием костного ложа при помощи ступенчатого сверла удалось получить не большое, но вместе с тем статистически значимое увеличение данного показателя, величина которого составила 43 ± 5 Н*см. То есть, сочетание имплантатов с новым дизайном и ступенчатого протокола в указанных условиях позволило получить прирост данной характеристики в среднем на 19 % и добиться оптимальных показателей крутящего момента для проведения немедленной нагрузки.

Аналогичная тенденция отмечалась при сравнении коэффициента стабильности ISQ со штифтом Smartpeg. Медианная величина данного показателя при его измерении у имплантатов серии Classic составила 76 с квантилями 75 и 76, а при измерении у имплантатов линейки Rock – 79 с квантилями 78 и 81. Прирост составил в среднем 4 %.

При изучении первичной стабильности имплантатов A2 Classic со штифтом Multipleg среднее арифметическое коэффициента ISQ было равно 74 ± 1 , а у имплантатов A2 Rock – 79 ± 1 , что демонстрировало прирост на 7 %.

Результаты оценки контакта костной ткани по данным микро-КТ

Все установленные имплантаты успешно интегрировались в костную ткань. По сравнению с имплантатами с выраженной резьбой линейки Rock имплантаты с невыраженной резьбой серии Classic через 1 месяц после установки демонстрировали более выраженную площадь контакта с костной

тканью относительно всей площади поверхности имплантата (Рис. 51 А, В). Однако площадь контакта в абсолютной величине (мм²) статистически значимо не отличалась (Рис. 51 А, Г). Это было связано с тем, что, хотя площадь имплантатов с выраженной резьбой линейки Rock изначально была статистически значимо больше, чем у Classic, но различия площадей погружной части составляли всего лишь (6 ± 2) % (Рис. 51 Б). При этом к 3 месяцам относительная и абсолютная площадь контакта костной ткани с имплантатом статистически значимо возросла во всех группах и стремилась к полному покрытию поверхности имплантатов, что было связано с продолжающимся ростом костной ткани (Рис. 50 В, Г).

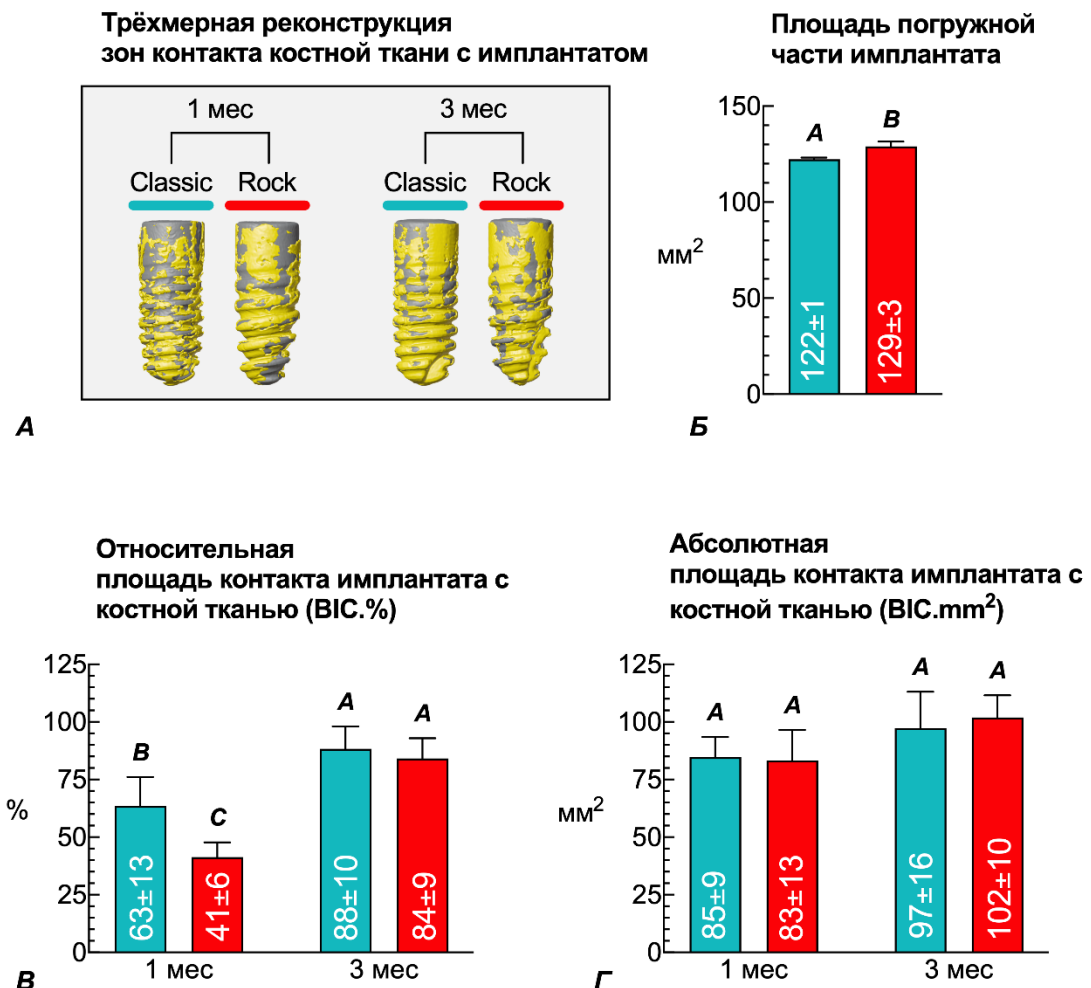


Рис. 51. Результаты морфометрии по данным сегментации и трёхмерной реконструкции микро-КТ

Результаты оценки контакта костной ткани по данным гистоморфометрического исследования

По данным морфометрического анализа гистологических шлифов было выявлено, что у мини-пигов на верхней челюсти периметр контакта костной ткани с имплантатами (BIC.%), к 1-му месяцу отличался между группами. Так, по сравнению с имплантатами с выраженной резьбой линейки Rock имплантаты с невыраженной резьбой серии Classic через 1 месяц после установки демонстрировали более выраженную площадь контакта с костной тканью относительно всей площади поверхности имплантата (Рис. 52 А, Б). При этом к 3 месяцам относительная и абсолютная площадь контакта костной ткани с имплантатом статистически значимо возрастала во всех группах и стремилась к полному покрытию поверхности имплантата, что также было связано с продолжающимся ростом костной ткани (Рис. 52 А).

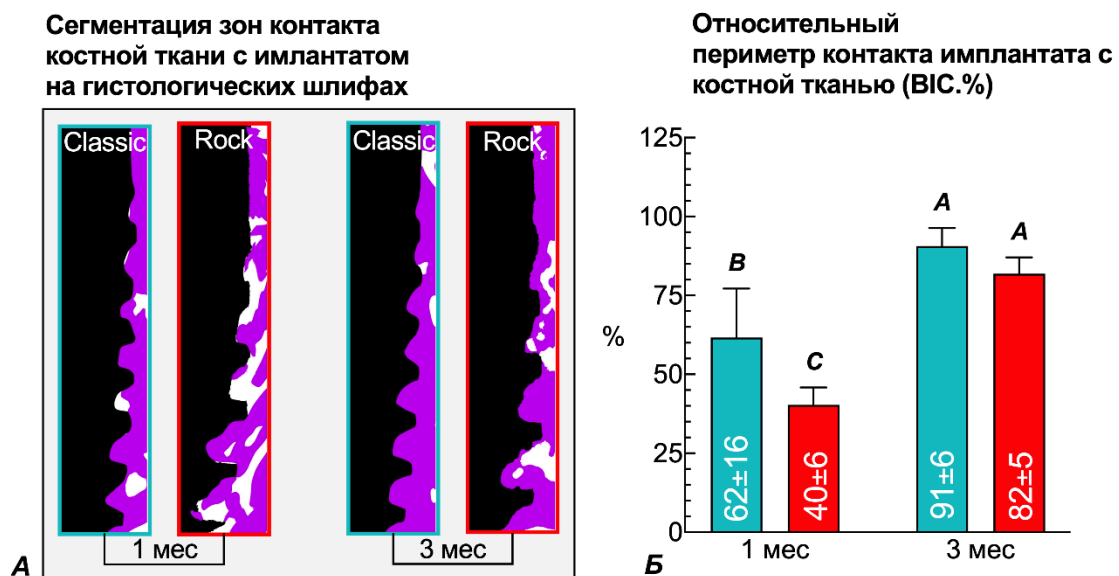


Рисунок 52. Характеристика контакта костной ткани к имплантату после имплантации мини-пигам на верхней челюсти

Паттерны результатов по оценке BIC.% с помощью гистоморфометрии и с помощью анализа микро-КТ, в целом, совпадали (Рис. 51 В, 52 Б). Незначительные отличия в конкретных значениях были связаны с тем, что при гистоморфометрии удавалось с большей точностью определить контакт

костной ткани с имплантатом из-за более высокого разрешения и однозначности гистологической многоцветной окраски, в то время как с помощью микро-КТ удавалось восстановить процент контакта в объёме со всей поверхности имплантатов, а не только с одного среза.

На гистологических шлифах можно было видеть особенности структуры костной ткани, контактирующей с отличающимися элементами – витками резьбы разной конструкции у имплантатов Rock и Classic (Рис. 53). По выраженности окраски можно было отличить остеоид от минерализованной костной ткани. К 1 месяцу после имплантации минерализация костной ткани была меньше, чем через 3 месяца, где доля окрашенной костной ткани резко снижалась. Структурные особенности костной ткани в пространстве у поверхности имплантата, в основном, были схожи и не имели регулярно различающихся паттернов строения (Рис. 53).

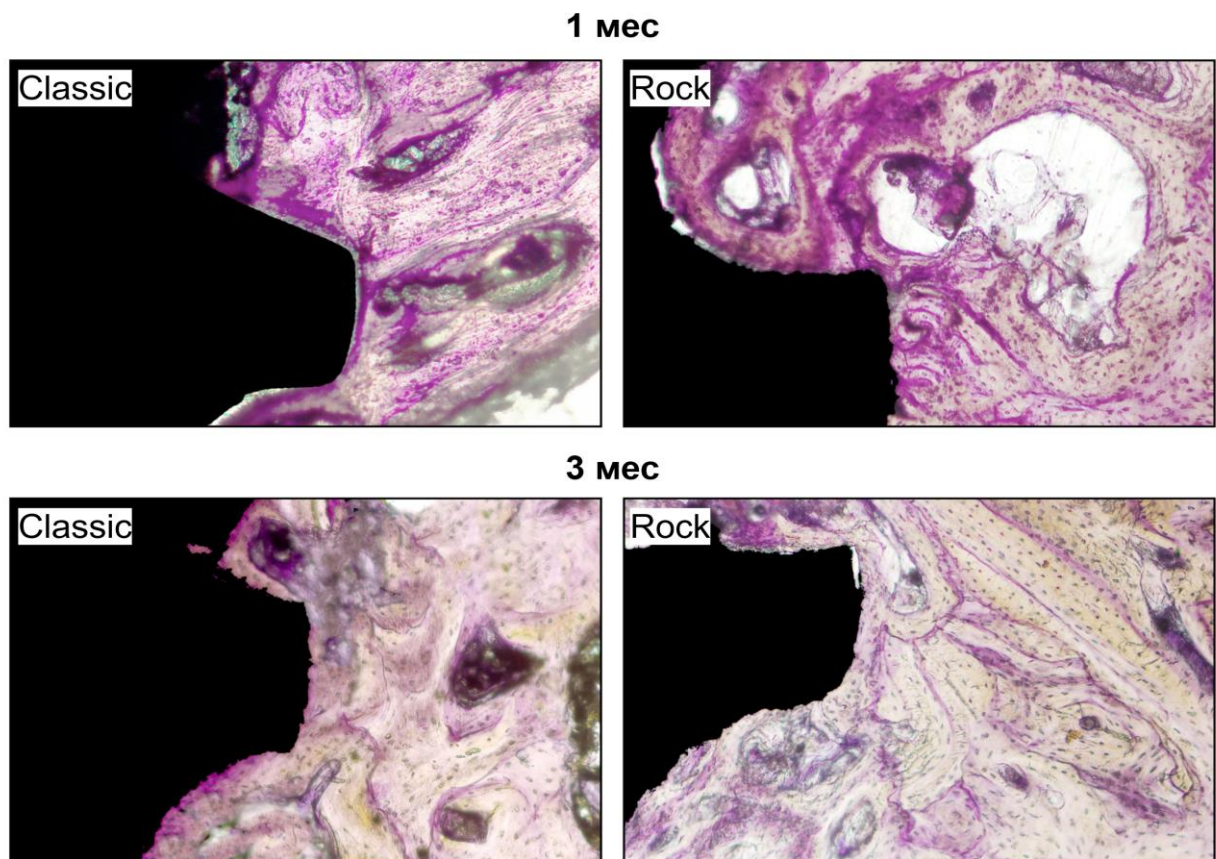


Рис. 53. Костная ткань в области витков имплантатов; *гистологические шлифы, окраска Г-Э. Увеличение объектива 5х.*

Исключения составляли отдельные зоны к 1 месяцу в области между последними витками резьбы у имплантатов с выраженной резьбой линейки Rock, где в отдельных полях зрения они были полностью заполнены молодой костной тканью: без выраженного пластинчатого рисунка с хаотичным расположением остеоцитов (Рис. 54), т.е. на сроке, который соответствовал первичному остеогенезу, когда в регенерате ещё не появляются отчётливые признаки пластинчатой костной ткани.

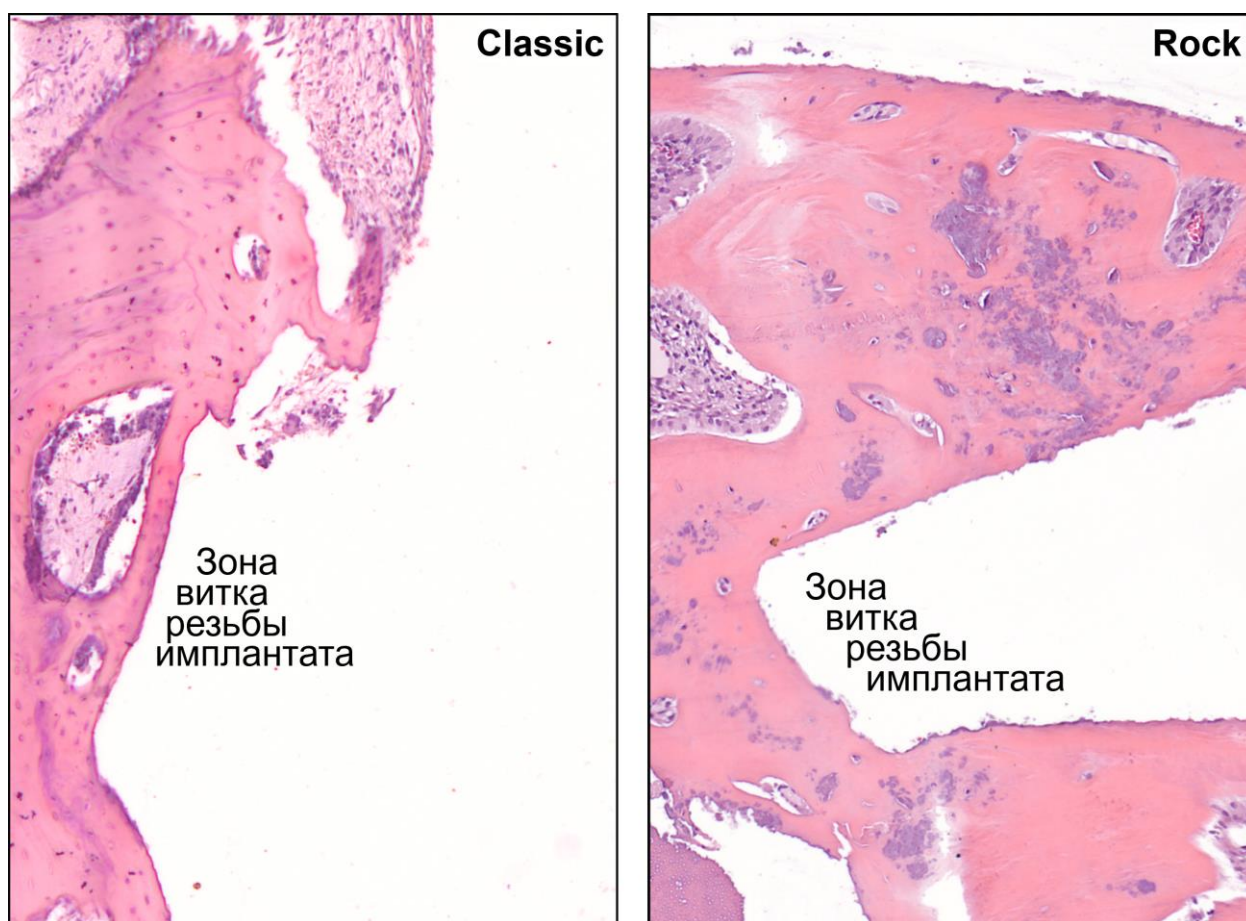


Рис. 54. Костная ткань в области предпоследних витков имплантатов через 1 месяц после имплантации; декальцинированные гистологические срезы (имплантат предварительно отделён), окраска Г-Э. Увеличение объектива 10х.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ.

Современное лечение с использованием дентальных имплантатов позволяет провести реабилитацию пациентов, страдающих частичным и полным отсутствием зубов, восстановив или улучшив не только жевательную функцию, но и эстетику [26]. Стремление безопасно сократить сроки терапии, например, проведя одномоментную с удалением зуба установку имплантата, а также при помощи временных конструкций, что особенно актуально при наличии дефекта в зоне улыбки или необходимости проведения тотального восстановления зубного ряда требует тщательного контроля таких показателей, как крутящий момент и коэффициент стабильности дентальных имплантатов. Кость низкой плотности типа D4, наиболее часто локализуемая в зоне премоляров и моляров верхней челюсти, является фактором, представляющим наибольшие затруднения для достижения оптимальных значений вышеуказанных характеристик. Для повышения предсказуемости операции дентальной имплантации, особенно при работе в обозначенных ранее условиях (одномоментная имплантация, немедленная нагрузка при установке во фронтальном отделе, тотальная реабилитация) многие компании производят образцы с выраженной резьбой. Это можно наблюдать на примере фирмы A2 (ООО Арт Стомус, Россия). Изменив подробно изученный макродизайн имплантатов серии Classic, компания выпустила линейку Rock, которые имеют более суженное коническое тело и выраженную прогрессивную резьбу, отличающейся по своей конструкции от той, что представлена в продукции многих известных фирм-производителей. Кроме того, в России повышенное внимание к данным имплантатам обусловлено необходимостью развития отечественного сегмента медицинской продукции, что проводится в рамках государственной стратегии по импортозамещению и достижению технологической независимости.

Архитектоника резьбы имплантатов A2 Rock характеризуется сочетанием таких параметров, как более широкие витки с длинным шагом и увеличенной глубиной профиля. В комплексе все эти характеристики определяют несколько иную форму резьбы, а углублённое пространство между её витками образует так называемые «healing chambers» или «камеры заживления». По данным исследований, в данных участках со временем формируются образования, напоминающие по своей структуре гаверсовы каналы, благодаря чему со временем под действием ортопедической нагрузки возрастают механические свойства окружающей имплантат костной ткани, а именно прочность и эластичность [96, 129].

Для того, чтобы адекватно оценить эффективность и рациональность проведённых изменений конструкции используемых в данном исследовании имплантатов, и на примере линейки Rock в целом оценить перспективность применения образцов с подобным макродизайном, необходимо дать обоснование выявленным в данной работе закономерностям, а также провести сравнение полученных данных с результатами использования в схожих условиях имплантатов с выраженной резьбой нескольких известных фирм-производителей.

В первой части исследований *ex vivo* проводили установку имплантатов с невыраженной и выраженной резьбой в кость низкой плотности, соответствующей кости челюсти человека типа D4 по стандартному протоколу, рекомендованному производителем для имплантатов серии Classic и с формированием костного ложа по методу остеоденсификации. При работе по стандартному протоколу применение обоих видов имплантатов характеризовалось невысокими значениями показателей крутящего момента и коэффициента стабильности. Формирование же костного ложа по методу остеоденсификации позволило добиться статистически значимого прироста всех изучаемых характеристик в обеих группах. Примечательно, что значения, полученные при установке цилиндрических имплантатов с невыраженной

резьбой A2 Classic по методу остеоденсификации были статистически выше не только по сравнению с использованием данных образцов со стандартным протоколом препарирования, подразумевающим использование конической развёртки для уплотнения костной ткани, но и значительно выше показателей, полученных при использовании метода остеоденсификации с имплантатами A2 Rock, характеризующимися наличием выраженной резьбы. Более того, значения крутящего момента у имплантатов A2 Classic даже при работе в кости низкой плотности фактически выходили за пределы оптимальных и находились в зоне гиперторка. По всей видимости, это было связано именно сочетанием особенностей метода остеоденсификации и конструкцией имплантатов A2 Classic. Используемые боры Densah отличались не только архитектурой по сравнению с конической развёрткой, но и иным режимом работы, в результате чего происходила значительно большая конденсация костной ткани, вследствие чего в ходе применения цилиндрических имплантатов с невыраженной резьбой A2 Classic происходило избыточное давление на стенки костного ложа. В свою очередь, установка имплантатов A2 Rock благодаря наличию у последних выраженной резьбы с таким дизайном позволило оптимально сконденсировать костную ткань, получив благодаря этому даже в кости низкой плотности средние значения показателей крутящего момента и коэффициента стабильности, фактически находящиеся в рекомендуемом для проведения немедленной нагрузки диапазоне.

Для оценки эффективности применения в кости низкой плотности метода остеоденсификации и имплантатов с дизайном, подобным A2 Rock, было проведено сравнение полученных данных с результатами исследований имплантатов с выраженной резьбой нескольких зарубежных систем, которые были установлены с применением указанного метода в аналогичных условиях.

Ibrahim A. и соавторы сравнивали показатели первичной стабильности при работе по стандартному протоколу и по методу остеоденсификации с использованием конических имплантатов Dentium (Dentium Co., Ltd., Южная

Корея) (Рис. 55), характеризующихся наличием выраженной резьбы, которые устанавливали в дистальных отделах верхней челюсти [100].



Рис. 55. Имплантат Dentium Superline

По сравнению с образцами линейки Rock, резьба представленных имплантатов имеет иной дизайн, сочетающий меньшую длину витков с более коротким шагом и иной формой. Коэффициент стабильности данных имплантатов, установленных с формированием костного ложа по методу остеоденсификации, в среднем был равен 74 ± 5 . То есть, в настоящей работе в результате применения имплантатов линейки Rock и указанного метода в подобных условиях показатели первичной стабильности были сопоставимы и даже несколько выше по сравнению с таковыми в приведённом исследовании.

Mercier F. и др. [130] в кадаверном исследовании изучали показатели крутящего момента и первичной стабильности, которые определяли при установке имплантатов с выраженной резьбой Anthogyr (Straumann Holding AG, Швейцария) (Рис. 56) по стандартному рекомендованному

производителем протоколу и по методу остеоденсификации в кость нижней челюсти, характеризовавшейся низкой плотностью.



Рис. 56. Имплантат Anthogyr Axiom

Резьба представленных имплантатов по сравнению с таковой у имплантатов A2 Rock характеризуется иным профилем. Среднее значение крутящего момента при использовании имплантатов Anthogyr и метода остеоденсификации было равно $35 \pm 19 \text{ Н*см}$, а коэффициента стабильности – 72 ± 6 . Это означает, что использование имплантатов с дизайном, подобным A2 Rock, при работе в подобных условиях с формированием ложа по методу остеоденсификации позволяет получить сопоставимые значения показателей крутящего момента и несколько превышающие представленные выше величины коэффициента стабильности.

Cáceres F. и соавторы изучали характеристики имплантатов с выраженной резьбой BioHorizons (BioHorizons, Inc., США) (Рис. 57), установленных в большеберцовую кость свиньи, представляющую собой кость низкой плотности типа III-IV по классификации Lekholm и Zarb в том числе с использованием метода остеоденсификации [78]. Макродизайн данных

имплантатов имеет очевидные различия при сравнении с образцами линейки Rock.



Рис. 57. Имплантат BioHorizons

Применение имплантатов BioHorizons и метода остеоденсификации в кости низкой плотности характеризовалось значениями крутящего момента и коэффициента стабильности ISQ равными в среднем 42 ± 26 Н*см и 72 ± 4 соответственно, что демонстрирует результаты, соизмеримые с таковыми при установке имплантатов линейки Rock в похожих условиях.

Таким образом, полученные результаты позволяют считать сочетание метода остеоденсификации и имплантатов с дизайном, подобным A2 Rock эффективным при работе в кости низкой плотности вследствие обеспечения оптимальных значений крутящего момента и коэффициента стабильности. Однако использование данной методики должно рассматриваться в качестве

альтернативы при формировании имплантационного ложа, так как в повседневной клинической практике существует необходимость применения более доступных фрез. Изучение вышеуказанных показателей периодически проводится у имплантатов с выраженной резьбой, установленных со ступенчатыми фрезами [51, 79]. Исходя из формы и конструкции резьбы имплантата A2 Rock было предположено, что именно сочетание фрез с указанной выше архитектурой и образцов с подобным дизайном будет рациональным с точки зрения получения оптимальных значений крутящего момента и первичной стабильности. В связи с этим, во второй части экспериментального исследования *ex vivo* один из протоколов формирования имплантационного ложа подразумевал использование ступенчатой фрезы. Однако следует отметить, что установка многих имплантатов с выраженной резьбой проводится с классическими спиральными фрезами.

По аналогии с результатами, полученными в первой части экспериментального исследования *ex vivo*, установка цилиндрических имплантатов с невыраженной резьбой в кость низкой плотности по стандартному рекомендованному производителем протоколу сопровождалась невысокими значениями показателей крутящего момента и коэффициента стабильности. Вместе с тем использование конических имплантатов с выраженной резьбой, характеризовавшейся широкими витками с длинным шагом и увеличенной глубиной профиля при работе в идентичных условиях с применением со ступенчатой фрезы показало статистически значимый прирост всех изучаемых величин. Ступенчатое сверло имеет схожую с имплантатом A2 Rock конусность и форму рабочей части, в значительной степени соответствующую резьбе имплантата, при этом создаёт ложе с максимальной шириной в 3 мм. По всей видимости, благодаря сочетанию данных факторов даже при использовании в кости низкой плотности удалось добиться большего сцепления с окружающей тканью, что характеризовалось повышенными значениями крутящего момента и первичной стабильности.

Стоит отметить отсутствие статистически значимой разницы между величинами, полученными как при установке имплантатов с выраженной резьбой A2 Rock по стандартному протоколу, так и образцов с невыраженной резьбой A2 Classic по ступенчатому протоколу.

В первом случае в ходе препарирования костной ткани использовали бор-формирователь канала, имеющий спиральную форму. Применение инструментов для формирования костного ложа с подобным дизайном и конических имплантатов с выраженной резьбой широко распространено во многих имплантационных системах. Бор-формирователь канала характеризуется меньшим (а именно 2,9 мм) диаметром по сравнению с таковым у имплантата, при этом создаёт ложе одинаковой ширины на всём протяжении. По всей видимости, вследствие этого, а также учитывая низкую плотность костной ткани, использование имплантатов с такой архитектурой резьбы, как у A2 Rock со стандартным протоколом препарирования не дало прироста крутящего момента и коэффициента стабильности из-за недостаточного сцепления с костной тканью и её компрессии, несмотря на меньший диаметр сформированного ложа, большую выраженность резьбы и отличие формы имплантатов линейки A2 Rock по сравнению с той, которую имеют образцы серии Classic.

Использование цилиндрических имплантатов с невыраженной резьбой A2 Classic со ступенчатым сверлом при работе в кости низкой плотности также продемонстрировало низкую эффективность. Несмотря на меньший диаметр костного ложа, особенно в его нижней трети, по всей видимости, по причине несоответствия формы ложа и имплантата, а также отсутствия у последнего выраженной резьбы даже в апикальной части были получены невысокие величины крутящего момента и коэффициента стабильности вследствие небольшой компрессии имплантатом окружающих костных стенок.

Для объективной оценки эффективности сочетания имплантатов с таким дизайном резьбы, как у A2 Rock и ступенчатого протокола при работе в кости

низкой плотности было проведено сравнение полученных данных с результатами применения в подобных условиях нескольких других линеек имплантатов с выраженной резьбой зарекомендовавших себя фирм-производителей. Так, в работе Jang M.J. и соавторов использовали имплантаты марки Osstem (Osstem Implant Co., Ltd., Южная Корея) серии TSIV (Рис. 59), при установке которых формирование костного ложа проводят при помощи ступенчатых фрез [122]. Резьба данных имплантатов напоминает таковую у представленных выше образцов Dentium, что важно учитывать при сравнении с имплантатами линейки Rock (Рис. 58). Тридцать два образца было установлено пациентам в области моляров верхней челюсти. По данным исследования, при измерении показателей первичной стабильности значения у восьми имплантатов находились в диапазоне 60-69, у одиннадцати – 70-79, у одного – более 80, а у остальных тринадцати – менее 60. То есть у более, чем половины образцов максимальный средний коэффициент ISQ составил 76, что фактически идентично полученным в ходе настоящей работы показателям первичной стабильности имплантатов серии Rock с формированием ложа ступенчатым сверлом.

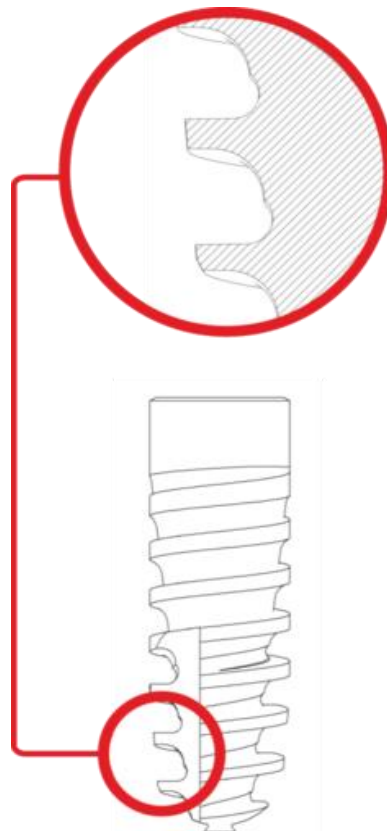


Рис. 58. Схематичное изображение имплантата A2 Rock и его резьбы под увеличением



Рис. 59. Имплантат Osstem TSIV

Различные линейки имплантатов Straumann (Straumann Holding AG, Швейцария), в том числе BLX (Рис. 60) были использованы в работе под авторством Emmert M. и др. [40]. Для формирования костного ложа при использовании указанных имплантатов применяют спиральные фрезы. Конструкция линейки BLX напоминает таковую у представленных ранее имплантатов Anthogyr и отличается от образцов серии Rock формой витков. Исследование проводилось на бычьих рёбрах, у которых плотность губчатого вещества соответствует плотности кости челюсти человека типа D4. Имплантаты линейки BLX продемонстрировали наибольшие значения коэффициента стабильности, которые периодически превышали 75 единиц в целом были статистически выше по сравнению с образцами других линеек.



Рис. 60. Имплантат Straumann BLX

Imai M. и соавторы выполнили похожее исследование с имплантатами Straumann, которые были установлены в кость низкой плотности, представленную гребнем подвздошной кости свиньи [145]. Образцы серии

BLX продемонстрировали наибольшие значения крутящего момента и первичной стабильности по сравнению с имплантатами других линеек, и, кроме того, соизмеримые с таковыми у имплантатов A2 Rock.

В другом исследовании под авторством Wang T. и др. использовали имплантаты фирмы Nobel Biocare (Nobel Biocare, Швейцария), в том числе образцы линейки Active (Рис. 61). с выраженной резьбой, конструктивно схожей с таковой у имплантатов Straumann BLX [165]. Модель для проведения эксперимента представляла собой полиуретановые блоки плотностью $0,16 \text{ г/см}^3$, что соответствует кости челюсти человека типа D4. По сравнению с образцами других линеек, имплантаты серии Active показали наивысшие величины крутящего момента, равного 17-и Н*см, и коэффициента стабильности, равного 45-и единицам.



Рис. 61. Имплантат Nobel Active

Таким образом, полученные результаты доказывают эффективность применения имплантатов с дизайном, подобным A2 Rock в кости низкой плотности при условии использования ступенчатой фрезы. В таком случае такие показатели, как крутящий момент и коэффициент стабильности сопоставимы или превышают таковые многих положительно зарекомендовавших себя зарубежных аналогов с выраженной резьбой, установленных в подобных условиях.

На основании результатов второй части исследования *ex vivo*, было принято решение о формировании костного ложа при помощи ступенчатой фрезы при установке имплантатов мини-пигам имплантатов линейки Rock. Кость верхней челюсти в зоне клыка и премоляров данных животных имела большую плотность по сравнению с грудиной, и по данным МСКТ соответствовала кости челюсти человека типа D3. Установка имплантатов A2 Rock сопровождалась сопоставимыми, но вместе с тем статистически большими величинами крутящего момента и коэффициента стабильности по сравнению с таковыми у образцов серии Classic. Важным фактором в данном случае выступала возросшая плотность кости, при работе в которой были получены рекомендуемые значения вышеуказанных характеристик для проведения немедленной нагрузки.

Подробного обоснования требуют результаты оценки контакта костной ткани по данным микро-КТ и гистологических исследований. Относительная площадь контакта костной ткани (BIC.%) по данным обоих видов анализа практически совпадала. При этом, к 1 месяцу данный показатель был выше у имплантатов с невыраженной резьбой серии Classic. Очевидно, это было связано с сочетанием таких факторов, как использование ступенчатого сверла и имплантатов A2 Rock, имеющих характерный дизайн резьбы. Вероятно, меньший диаметр фрезы и архитектура её рабочей части подразумевали формирование такого ложа, при установке в которое данных имплантатов имелись пустоты. То есть, сочетание дизайна имплантатов линейки Rock и

работы ступенчатым сверлом позволило получить оптимальные значения крутящего момента и первичной стабильности вследствие необходимой конденсации костной ткани, при этом на ранних сроках остеоинтеграции BIC % был ниже, чем у образцов серии Classic. По всей видимости, по этой же причине, а также увеличения «агрессивности» резьбы в апикальной части имплантатов линейки Rock на гистологических шлифах именно в области последних витков к 1 месяцу в отдельных полях зрения наблюдались зоны, заполненные молодой костной тканью без выраженного пластинчатого рисунка. Однако к 3-м месяцам остеоинтеграции относительная площадь контакта костной ткани с имплантатом (BIC.%) по данным обоих видов анализа значительно увеличивалась, и на данном сроке уже отсутствовала столь выраженная разница по сравнению со значениями, полученными к 1-му месяцу. При этом, на всех сроках наблюдения по данным микро-КТ площадь контакта костной ткани с имплантатом в абсолютных величинах (BIC.mm²) статистически значимо не отличалась и к 3-м месяцам была даже выше у имплантатов линейки Rock. Оба способа дополняли друг друга и отсутствие противоречий в результатах свидетельствовало об адекватности и эффективности каждой выбранной методики.

Использование комплекса методов для оценки контакта костной ткани с имплантатами позволило более достоверно сравнить результаты собственного исследования с некоторыми другими работами. Специалисты из Южной Кореи изучали показатели BIC имплантатов Osstem (Osstem Implant Co., Ltd., Южная Корея) линеек TSIII, TSIV и AstraTech OsseoSpeed TX (Dentsply Sirona Inc., США), установленных в нижнюю челюсть мини-пигам [74]. Несмотря на локализацию имплантатов на противоположных челюстях в настоящем и представленном исследовании, в связи с чем возможны некоторые различия в процессе регенерации, тем не менее, прослеживается общая тенденция. Анализ BIC.% показал, что максимальное среднее значение среди данных имплантатов к 1-му месяцу была равно 46,9 %, а к 3-м месяцам - 78,9 %, что

на обоих сроках наблюдения с высокой степенью сопоставимо с результатами, полученными при установке имплантатов A2 Rock.

Ferrés-Amat E. и др. [95] проводили гистологические исследования на собаках гончей породы с использованием имплантатов Straumann BLT (Straumann Holding AG, Швейцария). Биологические особенности костей собак схожи с таковыми у человека, в связи с чем данные животные являются ценной моделью при изучении различных характеристик имплантатов [4]. Имплантаты, часть из которых была покрыта специальной костной биоактивной жидкостью, были установлены в нижнюю челюсть животных через 3 месяца после удаления зубов. В результате изучения показателя BIC.% его максимальное среднее значение к 3-м месяцам остеоинтеграции составило 80 % <BIC.%<90 %, что на данном сроке анализа соизмеримо с результатами применения имплантатов A2 Rock, несмотря на установку последних не собакам, а мини-пигам.

Величина BIC.% с применением имплантатов Straumann BLX (Straumann Holding AG, Швейцария) была изучена после установки на нижней челюсти мини-пигов в исследовании под авторством Francisco H. и др. [140]. Максимальное среднее значение данного показателя к 3-месяцам, то есть на сроке, обычно соответствующему окончанию первичного остеогенеза у человека и рекомендуемого для постоянного протезирования, не превышало 80 %. Это означает, что результаты гистологического анализа в очередной раз демонстрировали сопоставимость с таковыми у образцов линейки Rock.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании всего вышеизложенного можно заключить, что применение внутрикостных дентальных имплантатов, имеющих дизайн, подобный A2 Rock, в сочетании с формированием костного ложа при помощи ступенчатых фрез представляется весьма перспективным, а результаты, полученные в ходе настоящего исследования, могут послужить основой для разработки

рекомендаций по применению подобного типа имплантатов в клинической практике.

ВЫВОДЫ

1. При установке имплантатов с новым дизайном в кость низкой плотности (D4) с формированием ложа при помощи спиральной фрезы значение максимального крутящего момента в среднем было равно 16 Н*см, а коэффициента стабильности – 71. При формировании костного ложа в идентичных условиях при помощи ступенчатого сверла значение максимального крутящего момента в среднем было равно 27 Н*см, а коэффициента стабильности – 77.
2. При установке цилиндрических имплантатов с невыраженной резьбой в кость низкой плотности (D4) максимальный крутящий момент в среднем был равен 15 Н*см, а коэффициент стабильности – 71.
3. При установке имплантатов с новым дизайном в кость низкой плотности (D4) с формированием ложа по методу остеоденсификации значение максимального крутящего момента в среднем было равно 36 Н*см, а коэффициента стабильности – 78, что позволяет провести немедленную нагрузку. При установке цилиндрических имплантатов с невыраженной резьбой в идентичных условиях аналогичным методом максимальный крутящий момент в среднем был равен 53 Н*см, а коэффициент стабильности – 78 как, что также позволяет провести немедленную нагрузку, но создаёт предпосылки для возникновения осложнений при работе в кости более высокой плотности.
4. При установке имплантатов с новым дизайном в кость более высокой плотности (D3) значение максимального крутящего момента в среднем было равно 43 Н*см, а коэффициента стабильности – 79. При установке цилиндрических имплантатов с невыраженной резьбой в идентичных условиях значение максимального крутящего момента в среднем было равно 36 Н*см, а коэффициента стабильности – 76. Установлено, что в

обоих случаях показатели механической фиксации позволяют провести немедленную нагрузку, но статистически выше у имплантатов с новым дизайном.

5. По результатам морфометрического анализа гистологических шлифов установлено, что относительный периметр контакта костной ткани с имплантатами (BIC.%) с новым дизайном к первому месяцу остеоинтеграции в среднем был равен 40%, а к третьему месяцу – 82 %. По данным гистологического анализа, определено, что показатели BIC.% имплантатов с новым дизайном и другими имплантатами с выраженной резьбой на разных сроках остеоинтеграции являются соизмеримыми.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для получения оптимальных значений крутящего момента и коэффициента стабильности при работе в кости низкой плотности типа D4 формирование ложа для имплантатов, имеющих выраженную резьбу с широкими витками с длинным шагом и увеличенной глубиной пространства между ними рекомендовано проводить при помощи ступенчатых фрез по следующему протоколу:
 - 1) Препарирование пилотной фрезой с частотой 800-1200 об/мин с водным охлаждением на необходимую глубину
 - 2) Препарирование ступенчатой фрезой с частотой 600-800 об/мин с водным охлаждением на необходимую глубину
2. При работе в кости типа D3 и использовании имплантатов с подобным дизайном для получения оптимальных значений показателей крутящего момента и коэффициента стабильности рекомендован аналогичный протокол формирования костного ложа.
3. При работе в кости высокой плотности (D2-D1) при использовании имплантатов с подобным дизайном с целью минимизации риска возникновения компрессионного некроза после применения ступенчатых фрез рекомендовано использование кортикальных фрез в пределах середины сформированного ложа.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

Ex vivo (лат. — «вне живого») — это научные эксперименты, проводимые на тканях, органах или клетках, извлечённых из организма

In vivo – (лат. — «в живом») — это научные эксперименты, проводимые внутри или на живом организме

Об – обороты

Мин – минуты

ММ - миллиметры

ММ² – квадратные миллиметры

BIC (Bone to implant contact) – индекс контакта костной ткани с поверхностью имплантата

КЛКТ – конусно-лучевая компьютерная томография

МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография

Микро-КТ – микрокомпьютерная томография

ISQ (Implant stability quotient) – коэффициент стабильности имплантата

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ашуев, Ж.А. Использование мини-свиней в экспериментальной дентальной имплантологии / Ж.А. Ашуев, А.А. Кулаков, Г.Д. Капанадзе // Биомедицина. – 2007. – №. 1. – С. 81-88.
2. Ашуев, Ж.А. К вопросу обоснования оптимальных сроков функциональных нагрузок при зубной имплантации/ Ж.А. Ашуев // Медицинский Алфавит. – 2012. - №2(7) – С.30-32.
3. Ашуров, Г.Г. Анализ современных взглядов на процессы интеграции дентальных имплантатов в костную ткань / Г.Г. Ашуров // Вестник последипломного образования в сфере здравоохранения. – 2016. - № 1. – С. 71-75.
4. Бадалян, В. А. Поиск оптимального объекта для определения первичной стабильности дентальных имплантатов в рамках экспериментального исследования / В.А. Бадалян, Э.А. Левонян, Б.А. Кудзаев // Клиническая стоматология. – 2024. - №4. – С. 114-121.
5. Васильев, А.В. Влияние опиоида периферического действия даларгина на клеточную пролиферацию *in vitro* и репаративную регенерацию костной ткани *in vivo*: дис. ... канд. мед. наук: 03.03.04 / Андрей Вячеславович Васильев — М., 2016. – 108 с.
6. Волков, А.В. Морфология репаративного остеогенеза и остеоинтеграции в челюстно-лицевой хирургии: дис. ... док. мед. наук: 14.03.02 / Алексей Вадимович Волков. – М., 2019. – 261 с.
7. Дентальная имплантология: уч. Пособие / Ф.Х. Мирсаева и др. - Уфа: Изд-во ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России. – 2015. – С. 68.
8. Елфимова, Н.В. Применение техники дентоальвеолярной реконструкции при немедленной имплантации в эстетически значимой зоне: дисс. ... канд. мед. наук: 14.01.14 / Наталья Владимировна Елфимова. – М., 2021. – 158 с.
9. Жидовинов, А. В. Дентальная имплантация как оптимальный способ фиксации съемных протезов / А.В. Жидовинов, Д.А. Глоденко //

- Прикаспийский вестник медицины и фармации. – 2021. – Т. 2, № 2. – С. 57-63.
10. Затолокина, М.А. Влияние базисных материалов, применяемых при изготовлении съемных зубных протезов на слизистую оболочку щеки / М.А. Затолокина // Региональный вестник. – 2020. – №. 14. – С. 5-6.
 11. Затолокина, М.А. Морфологическое обоснование применения богатой тромбоцитами аутоплазмы в комплексном лечении раневого дефекта кожного покрова / М.А. Затолокина // Региональный вестник. – 2020. – №. 7. – С. 3-4.
 12. Изучение остеоинтеграции имплантатов КОНМЕТ с биоактивной поверхностью / Б. С. Смбатян и др. // Российская стоматология. – 2014. – №. 4. – С. 15-24.
 13. К вопросу об остеоинтеграции дентальных имплантатов и способах ее стимуляции / С. В. Поройский и др. // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2015. – №. 3 (55). – С. 6-9.
 14. Костная и мягкотканная интеграция пористых титановых имплантатов (экспериментальное исследование) / Тихилов Р.М. и др. // Травматология и ортопедия России. – 2018. – Т. 24, № 2 – С. 95-107.
 15. Кудзаев, Б.А. Значения крутящего момента и коэффициента стабильности различных типов дентальных имплантатов в зависимости от дизайна используемых фрез / Б.А. Кудзаев, В.А. Бадалян, Е.М. Черновол // Стоматология. - 2026. - № 4. – С. 11-18.
 16. Кулаков, А.А. Выбор модели для определения первичной стабильности дентальных имплантатов в рамках экспериментального исследования / А.А. Кулаков, А.Т. Бегян // Стоматология. – 2024 - №6-2. – С. 53-57.
 17. Кулаков, А.А. Интеграция имплантатов в костную ткань: теоретические аспекты проблемы / А.А. Кулаков, А.С. Григорьян, А.В. Архипов // Стоматология. – 2010. – № 5. – С. 4-8.
 18. Кулаков, А.А. Факторы, влияющие на остеоинтеграцию и применение ранней функциональной нагрузки для сокращения сроков лечения при

- дентальной имплантации / А.А. Кулаков, А.С. Каспаров, Д.А. Порфенчук // Стоматология. – 2019 – № 4. – С. 107-115.
19. Левонян, Э. А. Остеоденсификация как метод оптимизации имплантологического лечения / Э.А. Левонян // Материалы XIV научно-практической конференции молодых ученых «Научные достижения современной стоматологии и челюстно-лицевой хирургии. – 2023. – С. 93.
 20. Мельников, Ю. А. Совершенствование метода немедленной имплантации у пациентов с отсутствием премоляров верхней челюсти: дисс. канд. мед. наук: 3.1.7 / Юрий Андреевич Мельников. – М., 2023. – 120 с.
 21. Метод непосредственной дентальной имплантации / С.Ю. Иванов и др. // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – №. 5. – С. 230-230.
 22. Михальченко, В. Ф. Способ улучшения процесса остеоинтеграции дентального имплантата / В.Ф. Михальченко, Д.В. Михальченко, А.В. Порошин // Волгоградский научно-медицинский журнал. — 2014. — № 3 (43). – С. 46-49.
 23. Муллоджанов, Г. Э. Анализ современных взглядов на процессы интеграции дентальных имплантатов в костную ткань/ Г.Э. Муллоджанов, Г.Г. Ашуров // Вестник последиplomного образования в сфере здравоохранения. – 2016. – №. 1. – С. 71-75.
 24. Назаралиев, Д. М. Сравнительная характеристика имплантационных систем для одномоментной имплантации с немедленной нагрузкой зубов верхней челюсти / Д.М. Назаралиев // Бюллетень медицинских интернет-конференций. – Общество с ограниченной ответственностью «Наука и инновации». - 2018. – Т. 8, № 4. – С. 136-137.
 25. Наумович, С. А. Анализ факторов, влияющих на процесс остеоинтеграции дентальных имплантатов при планировании ортопедического лечения / С.А. Наумович, А.И. Головкин // Современная стоматология. – 2019. – № 3 (76). – С. 44-50.

26. Оценка состояния костной ткани вокруг дентальных имплантатов до и после операции по ремоделированию периимплантной зоны / Л.А. Григорьянц и др. // Институт стоматологии. – 2022. – №. 2. – С. 30-32.
27. Оценка термометрических данных костной ткани при формировании воспринимающего материнского ложа под цилиндрические дентальные имплантаты / А.В. Иващенко и др. // Вестник Российского государственного медицинского университета. – 2021. – № 2. – С. 49-54.
28. Парфенюк, Г. В. Гендерные вариации оптической плотности костной ткани и типы кости в местах реципиентов дентальных имплантатов в зависимости от соматической патологии, приведшей к хбп, на разных стадиях заболевания, по данным конусно-лучевой компьютерной томографии / Г.В. Парфенюк, А.В. Лепилин, И.В. Парфенюк, В.А. Башков // Вестник новых медицинских технологий. – 2024. - №1. – С. 24-32.
29. Современные представления об остеоинтеграции дентальных имплантатов (обзор литературы) / П.В. Иванов и др. // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2018. – №. 4 (48). – С. 191-202.
30. Сравнительная характеристика показателей крутящего момента и первичной стабильности дентальных имплантатов с «классической» и «активной» резьбой, установленных в кость низкой плотности различными методами / Б.А. Кудзаев, В.А. Бадалян, Е.М. Черновол, А.П. Ведяева и др. // Стоматология. - 2025. - № 3. – С. 46-52.
31. Студеникин, Р.В. Стабильность зубных имплантатов с немедленной ортопедической нагрузкой в зависимости от типа кости / Р.В. Студеникин, А.В. Сущенко, А.А. Мамедов // Актуальные проблемы медицины. – 2023. – Т. 46, №. 2. – С. 179-190.
32. Тодер, М.М. Подробный протокол экспериментальных работ на кроликах: внутрикостное внедрение металлических имплантов / М.М. Тодер, А.А. Шевела, А.И. Шевела, И.В. Майбородин // Современные проблемы науки и образования. – 2017. - № 3. – С. 17.

- 33.Тунева, Н.А. Проблемы дентальной имплантации / Н.А. Тунева, Н.В. Богачева, Ю.О. Тунева // Вятский медицинский вестник. – 2019. - № 2 (62). – С. 86-93.
- 34.Экспериментально-морфологическое обоснование применения PRP-технологии при эндопротезировании передней брюшной стенки / Мутова Т.В. и др. // Журнал анатомии и гистопатологии. – 2018. – Т.7, № 3. – С. 26-34.
- 35.A Study of 42 Partially Edentulous Patients with Single-Crown Restorations and Implants to Compare Bone Loss Between Crestal and Subcrestal Endosseous Implant Placement / S. Jain et al. //Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research. – 2023. – Vol. 29. – P. 1-12
- 36.Additive manufacturing of titanium alloys in the biomedical field: processes, properties and applications / F. Trevisan et al. // Journal of applied biomaterials & functional materials. – 2018. – Vol. 16, №. 2. – P. 57-67.
- 37.Adhesion of osteoblast-like cell on silicon-doped TiO₂ film prepared by cathodic arc deposition / B. Wang et al. // Biotechnology letters. – 2013. – Vol. 35. – P. 975-982.
- 38.Albrektsson, A. On osseointegration in relation to implant surfaces / A. Albrektsson, A. Wennerberg // Clinical implant dentistry and related research. – 2019. – Vol. 21. – P. 4-7.
39. Alveolar ridge expansion by osseodensification-mediated plastic deformation and compaction autografting: a multicenter retrospective study / T. Koutouzis et al. // Implant dentistry. – 2019. – Vol. 28, №. 4. – P. 349-355.
- 40.An experimental study on the effects of the cortical thickness and bone density on initial mechanical anchorage of different Straumann® implant designs / M. Emmert, A. Gülses, E. Behrens, F. Karayürek F. Et al. // International journal of implant dentistry. – 2021. – Vol. 7, №1. – P. 83.

41. Analytical model for dental implant insertion torque / B. Yang et al. // Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials. – 2022. – Vol. 131., № 105223.
42. Assessing minipig compact jawbone quality at the microscale / T. Kochetkova, A. Groetsch, M. Indermaur et al. // J Mech Behav Biomed Mater. — 2022. - Vol. 134., №. 105405.
43. Atieh, M. A. Stability of tapered and parallel-walled dental implants: a systematic review and meta-analysis / M.A. Atieh, N. Alsabeeha, W.J. Duncan // Clinical implant dentistry and related research. – 2018. – Vol. 20, № 4. – P. 634-645.
44. Ayub, F. A. The influence of implant macro-geometry in primary stability in low-density bone: An in vitro study / M.A. Ayub, S. Sunarso, R.S. Dewi // Journal of International Society of Preventive & Community Dentistry. – 2025. – Vol. 15, №. 2. – P. 134-143.
45. Bedrossian, E. Fundamental principles for immediate implant stability and loading / E. Bedrossian, E.A. Bedrossian // Compendium. – 2019. – Vol. 40, № 9. – P. 1-8.
46. Biomechanical and bone histomorphologic evaluation of four surfaces on plateau root form implants: an experimental study in dogs / P.G. Coelho et al. // Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology. – 2010. – Vol. 109, № 5. – P. 39-45.
47. Biomechanical evaluation of implant osseointegration after guided bone regeneration with different bone grafts / N. Gunes et al. // Journal of Craniofacial Surgery. – 2021. – Vol. 32., №. 4. – P. 1545-1548.
48. Blanc-Sylvestre, N. Preclinical models in implant dentistry: Past, present, future / N. Blanc-Sylvestre, P. Bouchard, C. Chaussain, C. Bardet // Biomedicines. - 2021. - Vol. 9, № 11. – P. 1538.
49. Bland, M. An introduction to medical statistics / M. Bland. - Oxford University Press (UK), 2015. - 464 p.

50. Bose, S. Surface modification of biomaterials and biomedical devices using additive manufacturing / S. Bose, S.F. Robertson, A. Bandyopadhyay // *Acta biomaterialia*. – 2018. – Vol. 66. – P. 6-22.
51. Can the design of the instruments used for undersized osteotomies influence the initial stability of implants installed in low-density bone? An in vitro pilot study / M. de Carvalho Formiga et al. // *PLoS One*. – 2021. – Vol. 16, № 10. – P. e0257985.
52. Characteristics of large animal models for current cell-based oral tissue regeneration / F. Mangione, B. Salmon, M. EzEldeen, R. Jacobs et al. // *Tissue Eng Part B Rev*. - 2022. - Vol. 28, № 3. – P. 489-505.
53. Chatterjee, P. Comparative study of the crestal vs subcrestal placement of dental implants via radiographic and clinical evaluation / P. Chatterjee, R. Shashikala, A. Navneetham // *The Journal of Contemporary Dental Practice*. – 2022. – Vol. 23. – P. 623-627.
54. Clinical and esthetic evaluation following immediate implant placement and restoration with platform-switched morse taper implants in the esthetic zone: a cross-sectional study / K. Obreja et al. // *International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry*. – 2022. – Vol. 42, № 5. – P. 665-673
55. Clinical comparison between crestal and subcrestal dental implants: A systematic review and meta-analysis / R. S. Cruz et al. // *The Journal of Prosthetic Dentistry*. – 2022. – Vol. 127, №. 3. – P. 408-417.
56. Clinical evaluation of the implant survival rate in patients subjected to immediate implant loading protocols / Silva A. S. et al. // *Dental and Medical Problems*. – 2021. – Vol. 58. – №. 1. – C. 61-68.
57. Coelho, P. G. Osseointegration of metallic devices: current trends based on implant hardware design / P.G. Coelho, R. Jimbo // *Archives of biochemistry and biophysics*. – 2014. – Vol. 561. – P. 99-108.
58. Combining sandblasting, alkaline etching, and collagen immobilization to promote cell growth on biomedical titanium implants / C. F. Liu et al. // *Polymers*. – 2021. – Vol. 13, № 15. – P. 2550.

59. Comparison of bone healing in immediate implant placement versus delayed implant placement / G. Singh et al. // *Journal of Pharmacy & Bioallied Sciences*. – 2021. – Vol. 13, №. 2. – P. 1309-1314.
60. Comparison of immediate versus delayed implant placement in a failed implant site: A retrospective analysis of early implant survival / G. Troiano et al. // *International Journal of Oral Implantology*. – 2021. – Vol. 16, №. 1. – P. 67-76.
61. Comparison of osseointegration on various implant surfaces after bacterial contamination and cleaning: a rabbit study / K. Yuan et al. // *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*. – 2014. – Vol. 29, №. 1. – P. 32-40.
62. Correlation between implant geometry, bone density, and the insertion torque/depth integral: a study on bovine ribs / D.A. Di Stefano, P. Arosio, V. Perotti, G. Iezzi et al. // *Dentistry journal*. – 2019. – Vol. 7, №1. – P. 25.
63. Crestal and subcrestal placement of morse cone implant–abutment connection implants: an in vitro finite element analysis (fea) study / L. Comuzzi et al. // *Biomedicines*. – 2023. – Vol. 11, №. 11. – P. 3077.
64. Cytocompatible tantalum films on Ti6Al4V substrate by filtered cathodic vacuum arc deposition / A. C. Hee et al. // *Bioelectrochemistry*. – 2018. – Vol. 122. – P. 32-39.
65. Degidi, M. Influence of underpreparation on primary stability of implants inserted in poor quality bone sites: an in vitro study / M. Degidi, G. Daprile, A. Piattelli // *Journal of oral and maxillofacial surgery*. – 2015. – Vol. 73, № 6. – P. 1084-1088.
66. Dental Implants: Modern Materials and Methods of Their Surface Modification / C. Sotova et al. // *Materials*. – 2023. – Vol. 16, №. 23. – P. 7383.
67. Dental pulp stem cells on implant surface: An in vitro study / Laino L. et al. // *BioMed Research International*. – 2021. – Vol. 2021, №. 3582342
68. Diamond in the rough: Toward improved materials for the bone– implant interface / J.S.L. Fong et al. // *Advanced Healthcare Materials*. – 2021. – Vol. 10, №. 14. – C. 2100007.

69. Differences in dental implant survival between immediate vs. delayed placement: a systematic review and meta-analysis / R. Patel et al. // *Dentistry Journal*. – 2023. – Vol. 11, № 9. – P. 218.
70. Djošić, M. Electrophoretic deposition of biocompatible and bioactive hydroxyapatite-based coatings on titanium / M. Djošić, A. Janković, V. Mišković-Stanković // *Materials*. – 2021. – Vol. 14, № 18. – P. 5391.
71. Effect of different implant placement depths on crestal bone levels and soft tissue behavior: a 5-year randomized clinical trial / R. A.C. de Siqueira et al. // *Clinical Oral Implants Research*. – 2020. – Vol. 31, № 3. – P. 282-293.
72. Effect of Different Surface Treatments Applied to Short Zirconia and Titanium Abutments / N. Turker et al. // *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*. – 2020. – Vol. 35, № 5. – P. 948-954.
73. Effect of implant macro-design on primary stability: A prospective clinical study / N. Lozano-Carrascal et al. // *Medicina oral, patologia oral y cirugía bucal*. – 2016. – Vol. 21, № 2. – P. 214 – 221.
74. Effect of microthreads on removal torque and bone-to-implant contact: an experimental study in miniature pigs / Kwon Y.S. et al // *Journal of Periodontal & Implant Science*. – 2013. – Vol. 43, № 1. – P. 41-46.
75. Effect of supplemental acid-etching on the early stages of osseointegration: A preclinical model / E.B.B. Jalkh et al. // *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*. – 2021. – T. 122. – C. 104682.
76. Effects of interfacial micromotions on vitality and differentiation of human osteoblasts / J. Ziebart et al. // *Bone & Joint Research*. – 2018. – Vol. 7, № 2. – P. 187-195.
77. Effects of Novel Laser Dental Implant Microtopography on Human Osteoblast Proliferation and Bone Deposition / F. Mastrangelo et al. // *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*. – 2020. – Vol. 35, № 2. – P. 320-329.
78. Effects of osseodensification protocol on insertion, removal torques, and resonance frequency analysis of BioHorizons® conical implants. An ex vivo

- study / F. Cáceres et al. // Journal of Oral Biology and Craniofacial Research. – 2020. – Vol. 10, № 4. – P. 625-628.
79. Effects of the healing chambers in implant macrogeometry design in a low-density bone using conventional and undersized drilling / S.A. Gehrke et al. // Journal of International Society of Preventive and Community Dentistry. – 2021. – Vol. 11, № 4. – P. 437-447.
 80. Electrochemical deposition of lithium coating on titanium implant with enhanced early stage osseointegration / T. Huang et al. // Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials. – 2022. – Vol. 110, № 11. – P. 2399-2410.
 81. Electrophoretic deposition of lawsone loaded bioactive glass (BG)/chitosan composite on polyetheretherketone (PEEK)/BG layers as antibacterial and bioactive coating / M.F. Ur Rehman et al. // Journal of Biomedical Materials Research Part A. – 2018. – Vol. 106, № 12. – P. 3111-3122.
 82. Electrophoretic deposition of nanocrystalline calcium phosphate coating for augmenting bioactivity of additively manufactured Ti-6Al-4V / V.M. Suntharavel Muthaiah et al. // ACS Materials Au. – 2021. – Vol. 2, № 2. – P. 132-142.
 83. El-Helbawy, N. G. E. D. Comparison of Oxygen Plasma Treatment and Sandblasting of Titanium Implant-Abutment Surface on Bond Strength and Surface Topography / N.G.E.D. El-Helbawy, A.A.E.W. El-Hatery, V.H. Ahmed // International Journal of Oral & Maxillofacial Implants. – 2016. – Vol. 31, № 3. – P. 555-562
 84. Esposito, M. Interventions for replacing missing teeth: different types of dental implants / M. Esposito, Y. Ardebili, H.V. Worthington // Cochrane database of systematic reviews. – 2014. – № 7. – CD003815.
 85. Evaluation of hydrophilic surface osseointegration in low-density bone: Preclinical study in rabbits / G.C.S. Pinto et al. // Brazilian Dental Journal. – 2023. – Vol. 34. – P. 66-72.
 86. Evaluation of peri-implant marginal bone loss using modified abutment connections at various crestal level placements/ A. Veis et al. // The International

- journal of periodontics & restorative dentistry. – 2010. – Vol. 30, № 6. – P. 609-617
87. Evaluation of the osteogenic potential of the surface of dental implants coated with recombinant bmp-2 in an in vivo experiment / A.G. Stepanov et al. // Clinical Dentistry (Russia). 2026. – Vol. 29, № 1. – P. 153-159.
 88. Evaluation of the peri-implant bone level around platform-switched dental implants: a retrospective 3-year radiographic study / Y.H. Pan et al. // International journal of environmental research and public health. – 2019. – Vol. 16, № 14. – P. 2570.
 89. Evaluation of thin amorphous calcium phosphate coatings on titanium dental implants deposited using magnetron sputtering/ S. Yokota et al. // Implant dentistry. – 2014. – Vol. 23, № 3. – P. 343-350.
 90. Femtosecond laser-induced micropattern and Ca/P deposition on Ti implant surface and its acceleration on early osseointegration/ C. Liang et al. // ACS Applied Materials & Interfaces. – 2013. – Vol. 5, № 16. – P. 8179-8186.
 91. Gaspar, J. Osseodensification technique in crestal maxillary sinus elevation—A narrative review / J. Gaspar, Z. Mazor, E.A. Bonfante // Clinical Implant Dentistry and Related Research. – 2024. – Vol. 27, № 1. – P. 1-12.
 92. Global Dental Implants Market (by Material, Product, Design, & Region): Insights and Forecast with Potential Impact of COVID-19 (2022-2027) – 2024. – 82 p.
 93. Gupta R., Gupta N., Weber D. D. S. Dental implants. / R. Gupta. – Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023. - 13 p.
 94. Healing pattern analysis for dental implants using the mechano-regulatory tissue differentiation model / M. J. Li et al. // International Journal of Molecular Sciences. – 2020. – Vol. 21, № 23. – P. 9205.
 95. Histologic and histomorphometric evaluation of a new bioactive liquid bbl on implant surface: a preclinical study in foxhound dogs / E. Ferrés-Amat et al. // Materials. – 2021. – Vol. 14, № 20. – P. 6217.

96. Histomorphologic analysis of 30 plateau root form implants retrieved after 8 to 13 years in function. A human retrieval study / P.G. Coelho et al. // *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials: An Official Journal of The Society for Biomaterials, The Japanese Society for Biomaterials, and The Australian Society for Biomaterials and the Korean Society for Biomaterials.* – 2009. – Vol. 91, № 2. – P. 975-979.
97. Histomorphologic and histomorphometric evaluation of various endosseous implant healing chamber configurations at early implantation times: a study in dogs / C. Marin et al. // *Clinical oral implants research.* – 2010. – Vol. 21, № 6. – P. 577-583.
98. Histomorphometry and bone mechanical property evolution around different implant systems at early healing stages: an experimental study in dogs / R. Jimbo et al. // *Implant dentistry.* – 2013. – Vol. 22, № 6. – P. 596-603.
99. Huwais, S. A Novel Osseous Densification Approach in Implant Osteotomy Preparation to Increase Biomechanical Primary Stability, Bone Mineral Density, and Bone-to-Implant Contact / S. Huwais, E.G. Meyer // *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants.* – 2017. – T. 32, № 1. – P. 27-36
100. Ibrahim, A.M. The effect of osseodensification technique on implant stability (clinical trial) / A.M. Ibrahim, S.S. Ayad, A. ElAshwah A. // *Alexandria Dental Journal.* – 2020. – Vol. 45, № 2. – P. 1-7.
101. Immediate implant placement into fresh extraction sockets versus delayed implants into healed sockets: A systematic review and meta-analysis/ C.C. Mello et al. // *International journal of oral and maxillofacial surgery.* – 2017. – Vol. 46, № 9. – P. 1162-1177.
102. Immediate placement of endosseous implants into the extraction sockets / V. Ebenezer et al. // *Journal of pharmacy & bioallied sciences.* – 2015. – Vol. 7, № 1. – P. 234-237.
103. Immediate versus delayed implant placement in the esthetic zone: a prospective 3D volumetric assessment of peri-implant tissue stability / P. Parvini

- et al. // International Journal of Implant Dentistry. – 2022. – Vol. 8, № 58. – P. 1-11.
104. Immediate versus delayed loading of implant for replacement of missing mandibular first molar: a randomized prospective six years clinical study / P. R. L. V. Chidagam et al. // Journal of Clinical and Diagnostic Research: JCDR. – 2017. – Vol. 11, № 4. – P. 35-39.
 105. Immediate versus delayed loading of mandibular implant-retained overdentures: a 60-month follow-up of a randomized clinical trial / A. Salman et al. // Journal of Clinical Periodontology. – 2019. – Vol. 46, № 8. – P. 863-871.
 106. Immediate versus delayed loading of post-extraction implants in the aesthetic zone: a prospective longitudinal study with 4-year follow-up / G. Tetè et al. // Journal of Biological Regulators and Homeostatic Agents. – 2020. – Vol. 34, № 6. – P. 19-25.
 107. Immediate versus delayed loading of postextraction implants: A long-term retrospective cohort study / T. Testori et al. // Implant Dentistry. – 2017. – Vol. 26, № 6. – P. 853-859.
 108. Impact of different titanium implant thread designs on bone healing: A biomechanical and histometric study with an animal model / S. A. Gehrke et al. // Journal of Clinical Medicine. – 2019. – Vol. 8, № 6. – P. 777.
 109. Impact of implant thread design on insertion torque and osseointegration: a preclinical model / E.B. Benalcázar-Jalkh et al. // Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal. – 2023. – Vol. 28, № 1. – P. 48-55.
 110. Implant placement in fresh extraction sockets / J. Blanco et al. // Periodontology 2000. – 2019. – Vol. 79, № 1. – P. 151-167.
 111. Implant placement post extraction in esthetic single tooth sites: when immediate, when early, when late? / D. Buser et al. // Periodontology 2000. – 2017. – Vol. 73, № 1. – P. 84-102.
 112. Implant stability comparison of immediate and delayed maxillary implant placement by use of resonance frequency analysis—a clinical study / M. Granić et al. // Acta Clin Croat. – 2015. – Vol. 54, № 1. – P. 3-8.

113. In vitro evaluation of osteoblast response to the effect of injectable platelet-rich fibrin coating on titanium disks / R. Shah et al. // The Journal of Contemporary Dental Practice. – 2021. – Vol. 22, № 2. – P. 107-110.
114. In vivo evaluation of dual acid-etched and grit-blasted/acid-etched implants with identical macrogeometry in high-density bone / Y. Jinno et al. // Implant dentistry. – 2017. – Vol. 26, № 6. – P. 815-819.
115. Influence of alveolar ridge morphology and guide-hole design on the accuracy of static computer-assisted implant surgery with two implant macro-designs: an in vitro study / F.A. Dulla et al. // Journal of dentistry. – 2023. – Vol. 130. – P. 104426.
116. Influence of cortical layer and surgical techniques on the primary implant stability in low-density bone: An in vitro study / R.S. Shafiullah et al. // The Journal of Contemporary Dental Practice. – 2021. – Vol. 22, № 2. – P. 146-151.
117. Influence of implant design and under-preparation of the implant site on implant primary stability. An in vitro study / M. Herrero-Climent et al. // International Journal of Environmental Research and Public Health. – 2020. – Vol. 17, № 12. – P. 4436.
118. Influence of implant macro-design, length, and diameter on primary implant stability depending on different bone qualities using standard drilling protocols—an in vitro analysis / M. Stoilov et al. // Journal of Functional Biomaterials. – 2023. – Vol. 14, № 9. – P. 469.
119. Insertion torque of variable-thread tapered implants in the posterior maxilla: a clinical study / H. L. Abi-Aad et al. // Journal of Prosthodontics. – 2019. – Vol. № 2. – P. 788-794.
120. Investigation of multicomponent nanolayer coatings based on nitrides of Cr, Mo, Zr, Nb, and Al / S. Grigoriev et al. // Surface and Coatings Technology. – 2020. – Vol. 401. – P. 126258.
121. Investigation of the effect of chondroitine sulfate in intramuscular administration on reparative osteogenesis in an in vivo experiment / A.G. Stepanov et al. // Clinical Dentistry (Russia). – 2024. – Vol. 27, № 4. – P. 122-130.

122. Jang, M.J. Retrospective clinical study of new tapered design implants (TSIV) in maxillary posterior areas / M.J. Jang, P.Y. Yun, Y.K. Kim // Oral Biology Research. – 2013. – Vol. 37, №2. – P. 105-111.
123. Kim, M. Evaluation of primary stability of implants in bovine bone defects models / M. Kim, J.H. Lee, H.S. Kim, S.Y. Lee // Scientific Reports. – 2025. – Vol.15, №1. – P. 10237.
124. Kim, T. H. Effects of ultraviolet treatment and alendronate immersion on osseointegration of dental implants and mucosal attachment of dental implant abutments / T.H. Kim, K.C. Oh, H.S. Moon // International Journal of Oral & Maxillofacial Implants. – 2022. – Vol. 37. – № 7. – P. 1151-1159.
125. Kohli, N. The limit of tolerable micromotion for implant osseointegration: a systematic review / N. Kohli, J.C. Stoddart, R.J. van Arkel // Scientific Reports. – 2021. – Vol. 11, № 1. – P. 10797.
126. LASER as a tool for surface modification of dental biomaterials: A review / R. Saran et al. // Heliyon. – 2023. – Vol. 9. – № 6. – P. 17457.
127. Lee, J. W. Y. Physiology of osseointegration / J.W.Y. Lee, M.L. Bance // Otolaryngologic Clinics of North America. – 2019. – Vol. 52, № 2. – P. 231-242.
128. Lehr, R. Sixteen S-squared over D-squared: A relation for crude sample size estimates / R. Lehr // Statistics in medicine. - 1992. – Vol. 11, № 8. - P. 1099-1102.
129. Mechanical properties of human bone surrounding plateau root form implants retrieved after 0.3–24 years of function / M. Baldassarri et al. // Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials. – 2012. – Vol. 100, № 7. – P. 2015-2021.
130. Mercier, F. Evaluation of the Osseodensification Technique in Implant Primary Stability: Study on Cadavers / F.Mercier, M. Bartala, B. Ella // International Journal of Oral & Maxillofacial Implants. – 2022. – Vol. 37, № 3. – P. 593-600.
131. Microleakage and mechanical behavior of conical vs. internal hexagon implant-abutment connection under a cyclic load fatigue test / F. Lorusso et al. //

- European Review for Medical & Pharmacological Sciences. – 2023. – Vol. 27, № 3. – P. 122-127.
132. Modification of titanium alloys surface properties by plasma electrolytic oxidation (PEO) and influence on biological response / M. Echeverry-Rendón et al. // Journal of Materials Science: Materials in Medicine. – 2017. – Vol. 28. – P. 1-14.
 133. Nonsurgical cleaning potential of deep-threaded implants and titanium particle release: A novel in vitro tissue model / K.R. Fischer et al. // Clinical Oral Implants Research. – 2023. – Vol. 34, № 5. – P. 416-425.
 134. Osseodensification effect on implants primary and secondary stability: Multicenter controlled clinical trial / E.T.P. Bergamo et al. // Clinical implant dentistry and related research. – 2021. – Vol. 23, № 3. – P. 317-328.
 135. Osseodensification enables bone healing chambers with improved low-density bone site primary stability: an in vivo study / R.C. Mello-Machado et al. // Sci Rep. – 2021. - Vol. 11, №1. - P. 15436.
 136. Osseodensification: An Alternative to Conventional Osteotomy in Implant Site Preparation: A Systematic Review / J. Fontes Pereira et al. // Journal of Clinical Medicine. – 2023. – Vol. 12, № 22. – P. 7046.
 137. Osseodensification—a novel approach in implant dentistry / U.Y. Pai et al. // The Journal of Indian Prosthodontic Society. – 2018. – Vol. 18, № 3. – P. 196-200.
 138. Osseointegration of titanium implants after surface treatment with ultraviolet light or cold atmospheric plasma in vivo / A. Henningsen et al. // International Journal of Oral Implantology. – 2023. – Vol. 16, № 3. – P. 197-208.
 139. Outcome of early dental implant placement versus other dental implant placement protocols: A systematic review and meta-analysis / S.H. Bassir et al. // Journal of periodontology. – 2019. – Vol. 90, № 5. – P. 493-506.
 140. Peri-implant bone preservation of a novel, self-cutting, and fully tapered implant in the healed crestal ridge of minipigs: submerged vs. transgingival healing / H. Francisco et al. // Clinical Oral Investigations. – 2021. – Vol. 25, № 12. – P. 6821-6832.

141. Plasma Electrolytic Oxidation for Dental Implant Surface Treatment / A.A. Muraev et al. // *Современные технологии в медицине*. – 2023. – Т. 15. – №. 3 (eng). – С. 18-24.
142. Preparation of highly wettable coatings on Ti-6Al-4V ELI alloy for traumatological implants using micro-arc oxidation in an alkaline electrolyte / R. Gabor et al. // *Scientific reports*. – 2020. – Vol. 10, № 1. – P. 19780.
143. Preparation of superhydrophilic microrough titanium implant surfaces by alkali treatment / S. Tugulu et al. // *Journal of materials science: Materials in medicine*. – 2010. – Vol. 21. – P. 2751-2763.
144. Primary implant stability of two implant macro-designs in different alveolar ridge morphologies: an in vitro study / A. Jenner et al. // *International Journal of Implant Dentistry*. – 2025. – Vol. 11, №. 1. – P. 17.
145. Primary stability of different implant macrodesigns in a sinus floor elevation simulated model: an ex vivo study / M. Imai, Y. Ogino, H. Tanaka, K. Koyano K et al. // *BMC Oral Health*. – 2022. – Vol. 22, №1. – P. 332.
146. Prospective randomized clinical trial evaluating the effects of two different implant collar designs on peri-implant healing and functional osseointegration after 25 years / A. J. Camarda et al. // *Clinical oral implants research*. – 2021. – Vol. 32, № 3. – P. 285-296.
147. Raes, F. Immediate and conventional single implant treatment in the anterior maxilla: 1-year results of a case series on hard and soft tissue response and aesthetics / F. Raes, J. Cosyn, E. Crommelinck // *J Clin Periodontol*. - 2011. - Vol. 38, № 4. - P.385–394.
148. Sasada, Y. Implant-Abutment Connections: A Review of Biologic Consequences and Peri-implantitis Implications / Y. Sasada, D.L. Cocohran // *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*. – 2017. – Vol. 32, № 6. - P. 1296-1307.
149. Sikkema, R. Electrophoretic deposition of polymers and proteins for biomedical applications /R. Sikkema, K. Baker, I. Zhitomirsky // *Advances in Colloid and Interface Science*. – 2020. – Vol. 284. – P. 102272.

150. Slete, F.B. Histomorphometric comparison of 3 osteotomy techniques / F.B. Slete, P. Olin, H. Prasad // *Implant dentistry*. – 2018. – Vol. 27, № 4. – P. 424-428.
151. Sol-gel derived hydroxyapatite coatings for titanium implants: A review / A. Jaafar et al. // *Bioengineering*. – 2020. – Vol. 7, № 4. – P. 127.
152. Study of the effect of anodic oxidation on the corrosion properties of the Ti6Al4V implant produced from SLM / A. Orłowska et al. // *Journal of Functional Biomaterials*. – 2023. – Vol. 14, № 4. – P. 191.
153. Sulcus fluid volume, IL-6, and IL-1b concentrations in periodontal and peri-implant tissues comparing machined and laser-microtextured collar/abutment surfaces during 12 weeks of healing: a split-mouth RCT / R. Guarnieri et al. // *Clinical Oral Implants Research*. – 2022. – Vol. 33, № 1. – P. 94-104.
154. Surface characteristics and biocompatibility of ultrafine-grain Ti after sandblasting and acid etching for dental implants / F. Feng et al. // *ACS Biomaterials Science & Engineering*. – 2019. – Vol. 5, № 10. – P. 5107-5115.
155. Surface characteristics and in-vitro studies of TiO₂ coatings by plasma electrolytic oxidation in potassium-phosphate electrolyte / W. Boonrawd et al. // *Ceramics international*. – 2022. – Vol. 48, № 5. – P. 7071-7081.
156. Surface characterization and biocompatibility of hydroxyapatite coating on anodized TiO₂ nanotubes via PVD magnetron sputtering / M. Qadir et al. // *Langmuir*. – 2021. – Vol. 37, № 16. – P. 4984-4996.
157. Surface modification of titanium alloys for biomedical application: From macro to nano scale / D.P. De Oliveira et al. // *J. Biol. Regul. Homeost. Agents*. – 2017. – Vol. 31, № 2. – P. 221-232.
158. Surface treatment of 3D printed porous Ti6Al4V implants by ultraviolet photofunctionalization for improved osseointegration / C.Y et al. // *Bioactive Materials*. – 2022. – Vol. 7. – P. 26-38.
159. Terranova, M. L. Key challenges in diamond coating of titanium implants: Current status and future prospects / M.L. Terranova // *Biomedicines*. – 2022. – Vol. 10, № 12. – P. 3149.

160. The effect of thread pattern upon implant osseointegration / H. Abuhussein et al. // Clinical oral implants research. – 2010. – Vol. 21, № 2. – P. 129-136.
161. The surface anodization of titanium dental implants improves blood clot formation followed by osseointegration / T. Traini et al. // Coatings. – 2018. – Vol. 8, № 7. – P. 252.
162. Titania-based sol–gel coatings with Ag, Ca-P applied on titanium substrate developed for implantation / K. Švagrová et al. // Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials. – 2022. – Vol. 110, № 1. – P. 115-124.
163. Titanium surface roughing treatments contribute to higher interaction with salivary proteins MG2 and lactoferrin / Y. W. Cavalcanti et al. // The journal of contemporary dental practice. – 2015. – Vol. 16, № 2. – P. 141-146.
164. Turra M. Primary stability of three different aggressively threaded and tapered implants in low-density polyurethane / M. Turra, A. Petersson, L. Sennerby // Clinical Oral Implants Research. – 2020. – Vol. 31, № 2. – P. 60-61.
165. Wang, T.M. The effect of implant design and bone quality on insertion torque, resonance frequency analysis, and insertion energy during implant placement in low or low-to medium-density bone / T.M. Wang, M.S. Lee, J.S. Wand // International Journal of Prosthodontics. – 2015. – Vol. 28, №1. – P. 40-47.
166. World Health Organization. Global oral health status report: towards universal health coverage for oral health by 2030. – World Health Organization, 2022. – 100 p.
167. Yu, J. Observation of the clinical effect of immediate implantation and delayed implantation in the maxillary and maxillary molars / J. Yu, X. Liu, D. Li, Y. Xu // Afri Health Sci. – 2023. – Vol. 23, №2. – P. 597-605.