

<https://doi.org/10.17116/rosstomat201710432-40>

Особенности взаимодействия дентальных имплантатов с живыми тканями и современные методы придания антибактериальных свойств материалам для имплантации

Д.м.н., проф. И.В. МАЙБОРОДИН^{1*}, к.м.н. А.А. ШЕВЕЛА², М.С. ТОДЕР², д.м.н., проф. А.И. ШЕВЕЛА¹

¹Отдел «Центр новых медицинских технологий» ФГБУН «Институт химической биологии и фундаментальной медицины» СО РАН, Новосибирск, Россия; ²Отделение хирургической стоматологии и имплантации Международного центра имплантологии iDent, Новосибирск, Россия

Материалы, используемые для изготовления дентальных имплантатов, должны обладать механической прочностью, высокой биосовместимостью, отсутствием биодеградации и в основном должны решать две задачи: улучшение интеграции инородных тел с живыми тканями организма и борьбу с периимплантной инфекцией. Обе неурегулированные проблемы могут стать причиной отторжения искусственных изделий. Для выявления современного положения дел по выбору материалов для изготовления дентальных имплантатов и приданию им антибактериальных свойств была изучена научная литература за последние 2 года. Принимая во внимание большое число разноречивых результатов исследований, посвященных каждой из проблем дентальной имплантации, можно сделать заключение, что ни одна из основных задач окончательно не решена. Продолжаются поиски материалов, которые взаимодействуют с биологическими тканями без развития сопутствующего воспалительного процесса. Также не закончены разработки методов, направленных на профилактику и борьбу с периимплантной инфекцией. Формирование костной ткани на границе имплантата, срастание его поверхности с костью, несомненно, является благоприятным признаком, свидетельствующим о стабильности установки изделия, долгосрочности его службы. Необходима тщательная обработка поверхности имплантатов для исключения попадания в ткани даже мельчайших его частиц, что может поставить под сомнение успешность самой процедуры дентальной имплантации. Целесообразно изготавливать все детали имплантата из одного материала для профилактики электрохимической коррозии изделий в тканях на границе различных металлов. Перспективно нанесение покрытия на дентальные имплантаты, которое не только обладает антимикробным свойством, но и улучшает процессы их остеоинтеграции. Также представляется эффективной активная или пассивная адсорбция бактериофага или смеси нескольких бактериофагов на поверхности имплантируемых материалов. Необходимо отметить, что качество изделий, внедряемых в организм, постоянно улучшается, постепенно совершенствуются их различные характеристики, что способствует повышению эффективности ближайших и отдаленных результатов хирургического вмешательства — дентальной имплантации.

Ключевые слова: обзор литературы, дентальная имплантация, имплантируемые материалы, взаимодействие искусственных материалов с тканями организма, антибактериальные свойства имплантатов.

The features of interaction between dental implants and organism tissues and the modern methods of creation of antibacterial covering on implant surfaces

I.V. MAIBORODIN¹, A.A. SHEVELA², M.S. TODER², A.I. SHEVELA¹

¹Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, Russian Academy of Science, Siberian Branch, Novosibirsk, Russia; ²International Center of Implantology of iDent, Novosibirsk, Russia

The materials used for manufacture of dental implants need to have mechanical strength, high biocompatibility, lack of biodegradation, and they, generally need to solve 2 tasks: improvement of integration between foreign bodies and organism tissues and fight against a peri-implant infection, both not solved problems can promote not engraftment of artificial products. For studying of the modern situation at the choice of materials for manufacture of dental implants and the creation on their surface of an antibacterial covering the scientific literature for the last 2 years was studied. On the basis of a large number of contradictory results of the researches devoted to each of problems of dental implantation it is possible to make the conclusion that any of primal problems is finally not solved. Search of materials interacting with biological tissues without initiation of the accompanying inflammatory process continues. Also developments of the methods directed to prophylaxis and fight against a peri-implant infection are not finished. Formation of a bone tissue on border of implants, accretion of its surface with a bone, undoubtedly, is the favorable sign testifying to stability of product installation, long-term of its service. Careful surfacing of implants is necessary for an exception of penetration into tissues even of its smallest particles that can call into question success of the procedure of dental implantation. It is expedient to make all implant details from one material for prophylaxis of electrochemical corrosion of products on border of various metals in tissues. The development of a covering for dental implants which not only possesses the antimicrobial action, but also improves processes of their osteointegration is perspective. Also the active or passive adsorption of a bacteriophage or their mix on the surface of the implanted materials can be efficient. It should be noted that the quality of the products introduced

in an organism constantly improves, their various characteristics are gradually improved that promotes increase in effectiveness of the immediate and remote results of a surgical intervention — dental implantation.

Keywords: review of literature, dental implantation, implanted materials, interaction between artificial materials and organism tissues, antibacterial properties of implants.

Связанное со здоровьем полости рта качество жизни больных, подвергшихся дентальному протезированию, в значительной степени повышается, причем независимо от способа реконструкции на основе имплантатов [1]. Изучение взаимодействия организма с различными искусственными материалами имеет большое значение в связи с созданием эндопротезов в травматологии и ортопедии, восстановительной медицине и стоматологии. Материалы, используемые для изготовления дентальных имплантатов, должны обладать механической прочностью, высокой биосовместимостью, отсутствием биодegradации и в основном должны решать две задачи: улучшение интеграции инородных тел с живыми тканями организма и борьбу с периимплантной инфекцией. Обе неурегулированные проблемы могут стать причиной отторжения искусственных изделий. В настоящее время для замещения утраченных тканей или с косметической целью применяют изделия, вызывающие минимальную воспалительную реакцию.

Особенности реакций живых тканей на дентальную имплантацию

Имплантат из любого искусственного материала с любым характером поверхности после внедрения в организм сразу инициирует переход фибриногена в фибрин (повреждение кровеносных сосудов и тканей) и покрывается этим фибрином. Далее в фибрин мигрируют лейкоциты, сначала нейтрофилы и лимфоциты, далее эти клетки при отсутствии инфекции заменяются моноцитами и макрофагами постепенно там появляются фибробласты и продуцируют коллаген. Инородное тело вместе с макрофагальным валом покрывается капсулой из плотной волокнистой соединительной ткани, т.е. начинается и продолжается асептическая воспалительная реакция, индуцируемая инородным телом. Формирование соединительнотканной капсулы вокруг имплантата является естественной реакцией организма на внедрение инородного тела, речь идет не об осложнениях, а о комплексе физиологических реакций организма на инородное тело, которые включают реакцию фагоцитов и изоляцию инородного тела соединительной тканью [2, 3].

Наиболее вероятно, что вследствие именно этого происходит отграничение дентальных имплантатов, и полированных и шероховатых, от структур кости различными типами волокнистой соедини-

тельной ткани: ближе к металлу — плотной, дальше — рыхлой. Кость является одним из видов соединительной ткани и постепенно происходит развитие новой кости по границе внедренного в челюсть изделия. Возможно, что на некоторых участках разные типы соединительной ткани, разграничивающие инородное тело и структуры кости, переходят друг в друга [4, 5].

Адгезия клеток очень важна для успешной интеграции зубных имплантатов. Быстрая интеграция мягких тканей к инородному телу необходима, чтобы закрыть его и предотвратить попадание инфекции, которая может привести к лизису кости и вызвать отторжение имплантата. Кроме того, успешная работа с мягкими тканями дает возможность получения хорошего эстетического результата [6].

Есть рекомендации анализировать взаимодействие между костью и имплантатом в экспериментах на двух уровнях: *in vivo* и *in vitro* через оценку рентгенограмм периимплантатной зоны и после эксплантации, путем анализа вертикальных и горизонтальных срезов с образцов методами оптической и электронной микроскопии, в том числе — сканирующей [7].

Несмотря на множество общих реакций организма на инородное тело, отдельные эффекты часто связаны со свойствами именно материала, из которого изготовлен имплантат [8].

Металлы широко используются в клинике в качестве биоматериалов, особенно в ортопедии и стоматологии. Металлические поверхности лучше адсорбируют белок с формированием более толстой пленки, относительно других материалов, сразу после контакта с тканями, что важно для первых этапов приживления инородного тела. Поверхность металлических имплантатов изнашивается в области соприкосновения, там образуются металлические частицы, в ткани попадают ионы металлов, которые могут давать токсический эффект [9, 10].

Методом световой микроскопии сравнивали состояние окружающих тканей через 2 и 6 мес после имплантации титановых винтовых дентальных имплантатов в большеберцовую кость беспородных кроликов. Во всех случаях изделия плотно прилегли к костной ткани, края которой имели незначительные рубцовые изменения. В структурах костного мозга инородные тела отграничивались от организма различными типами соединительной ткани. Признаки воспаления и формирования слившихся многоядерных макрофагов не были найдены ни в

одном случае. Однако в тканях рядом с имплантатами были обнаружены частицы металла [4, 5].

Для точного определения начала изменений костных тканей имплантировали 12 гибридных титановых изделий двухэтапным методом. Через 30 мес резорбция края кости была зарегистрирована на протяжении $0,76 \pm 0,37$ мм. Более 60% ($0,42 \pm 0,29$ мм) от этого произошло в срок от $3,1 \pm 0,2$ до $7,5 \pm 0,6$ нед. Еще 40% ($0,34$ мм) изменений было отмечено в срок с $7,5 \pm 0,6$ до 30 нед, но эта динамика происходила постепенно, без получения статистически достоверных результатов с $7,5 \pm 0,6$ нед до 12 мес и с 12 до 30 мес [11].

Секретируемый лейкоцитами протеазный ингибитор (сериновая протеаза) способствует миграции и пролиферации клеток и подавляет воспалительную реакцию. Недавние исследования показали, что этот ингибитор регулирует формирование и минерализацию дентина одонтобластами, а также увеличивает адгезию и жизнеспособность их предшественников на поверхности титана. Кроме того, указанный протеазный ингибитор увеличивает жизнеспособность остеобластов во время дифференцирования на титановых дисках. Также возросло формирование минерализованных островков, экспрессия мРНК щелочной фосфатазы, дентиновых сиалофосфопротеина и матриксного протеина I, костного сиалопротеина и коллагена I типа. Возможно, что некоторые протеазные ингибиторы являются эффективными соединениями для достижения успешной остеоинтеграции между остеобластами и поверхностью титановых имплантатов [12].

Определяли приживление и лизис костной ткани на границе с циркониевыми имплантатами после их применения с отдельными коронками или в качестве опоры для мостовидных зубных протезов. Исследование проведено с участием 326 пациентов (398 имплантатов) в течение 12—60 мес. Потеря имплантатов была отмечена главным образом в течение первого года, особенно в период заживления. Далее данные об успехе процедуры были практически постоянными и составляли в среднем 95,6% (93,3—97,9%) после 12 мес с сокращением по 0,05% в год (0,25% после 5 лет). Через 12 мес резорбция костной ткани была равна в среднем 0,79 мм ($0,73—0,86$ мм) [13].

В организме происходит постепенное разрушение, изнашивание всех инородных тел, даже конструкций из очень прочных искусственных материалов при контакте с биологическими тканями и жидкостями [2, 3], в том числе и имплантатов, изготовленных на основе титана [4, 5, 14, 15].

Фиксация имплантата происходит главным образом на уровне кортикальной кости, в норме только в непосредственной близости от нижних альвеолярных нервов можно обнаружить фиброзную ткань. Хирургическая травма, движение, сдвиг ино-

родного тела относительно контакта с костью, диссоциация ионов изделия могут негативно воздействовать на остеогенез, появляются костные гиперразрастания вдоль поверхности имплантатов, начиная с области первоначального контакта [16].

Периимплантиты являются деструктивным воспалительным процессом, характеризующимся разрушением тканей кости, в том числе и вокруг имплантируемого материала. Дентальные периимплантиты характеризуются многофакторной этиологией, в которой определенную роль может играть присутствие металлических частиц в ткани. Многие исследователи оценивали цитотоксические и провоспалительные эффекты металлов (титан, кобальт, хром и молибден), используемых для изготовления зубных имплантатов *in vitro* и *in vivo* [17, 18].

Провоспалительные цитокины, лейкоцитарная инфильтрация и активация функций остеокластов стимулируются в периимплантатных тканях в присутствии металлических частиц и ионов. Кроме того, получены данные о дегенеративных изменениях макрофагов и нейтрофилов, фагоцитировавших микрочастицы титана. В клетках человека, культивируемых в среде, содержащей наночастицы титана, наблюдали мутагенный эффект. Детрит, образовавшийся при деградации дентальных имплантатов, оказывал цитостатическое и генотоксическое влияние на ткани вокруг инородных тел. Объем и физико-химические свойства продуктов деградации имплантатов определяют выраженность патологического воздействия на периимплантатные ткани [18].

Ионы титана в физиологическом растворе активировали инфламсомы (большие внутриклеточные мультипротеиновые комплексы, играющие центральную роль во врожденном иммунитете через активацию выхода провоспалительных цитокинов) в макрофагах человека и выброс интерлейкина-1 β . Эффект в дальнейшем был усилен макрофагами, активированными липополисахаридом. Провоспалительное действие ионов титана исчезло после фильтрации жидкости через поры $0,22$ мкм, что указывает на влияние именно частиц металла. Размер частиц титана в образцах тканей, полученных из области имплантатов, был достаточно большим (≥ 40 мкм), эти фрагменты стимулировали секрецию интерлейкина-1 β макрофагами человека *in vitro*. Из частиц титана в ткани попадают ионы металла, которые действуют как вторичные стимулы для провоспалительных реакций [19].

Этиология лизиса края костной ткани, граничащего с имплантатом, окончательно не выяснена, но частично может быть обусловлена продуктами коррозии инородного тела. Ионы металлов (титан, алюминий, ванадий, кобальт, хром и молибден) в концентрациях, соответствующих содержанию в пограничных тканях, являются основной причиной сокращения жизнеспособности остеобластов *in vitro* после

7 дней воздействия, эти клетки продемонстрировали более высокие признаки раннего апоптоза, по сравнению с интактными. Уже после 1-го дня воздействия дозозависимо повышается экспрессия интерлейкинов (-6 и -8), циклооксигеназы-2 и RANKL¹. Таким образом, ионы металлов и другие продукты коррозии могут являться одной из причин резорбции костной ткани вокруг зубных имплантатов [20].

Увеличенное содержание титана в костной ткани наблюдается у больных после дентальной имплантации с применением титановых конструкций, металл в ткани попадает из таких изделий, распределение титана в кости зависит от расстояния до имплантата [21]. В связи с этим устанавливали концентрацию металлических элементов в кости и тканях слизистой оболочки полости рта пациентов (12 больных; 7 образцов кости и 5 — слизистой оболочки) вокруг титанового имплантата при развитии периимплантита. Образцы костных и мягких тканей, полученные при удалении имплантатов, были проанализированы для определения содержания различных элементов (кальций, фосфор, титан, железо) методами лучевой синхротронной рентгеновской флуоресцентной спектроскопии и поляризационной световой микроскопии. Также изучали присутствие макрофагов и лимфоцитов в гистологических образцах. В 9 (75%) из 12 образцов спектральным анализом было обнаружено присутствие титана в ассоциации с железом. Металлические частицы были обнаружены в мягких тканях и на уровне поляризационной световой микроскопии. В образцах с увеличенной концентрацией ионов титана обнаружены лимфоциты, тогда как M1² макрофаги были преимущественно зафиксированы в образцах с крупными металлическими частицами [17].

В процессе измерения содержания титана в челюстных костях пациентов с дентальными имплантатами изучены 7 образцов от 4 субъектов. В качестве контроля использованы 6 биоптатов топографически аналогичных регионов, полученных от больных без титановых изделий ротовой полости. Использовали методы гистологической оценки тканей, сканирующую электронную микроскопию,

¹RANKL — Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand — мембранный белок, цитокин семейства факторов некроза опухоли (TNFSF11), играет важную роль в метаболизме костной ткани, активируя остеокласты.

²*In vitro* под воздействием экзогенных стимулов, макрофаги могут активироваться. Активация сопровождается существенным изменением профиля экспрессии генов и формированием клеточного фенотипа, специфичного для каждого типа стимулов. Исторически первыми были открыты два во многом противоположных типа активированных макрофагов, которые по аналогии с Th1/Th2 назвали M1 и M2. Макрофаги типа M1 дифференцируются *ex vivo* при стимуляции предшественников интерфероном- γ при участии фактора транскрипции STAT1 [22]. Макрофаги типа M2 дифференцируются *ex vivo* при стимуляции интерлейкином-4 (через STAT6).

рентгеновский анализ, оптическую эмиссионную спектрометрию с индуктивно связанной плазмой, плазменную масс-спектрометрию с индуктивно связанной лазерной абляцией. Содержание титана в нижнечелюстной кости оказалось значительно выше у пациентов с титановыми имплантатами (в среднем 1940 мкг/кг костной ткани с максимумом 37 700 мкг/кг против 634 мкг/кг в контроле), увеличенная концентрация была отмечена на расстоянии 556—1587 мкм от имплантатов, этот показатель прогрессивно возрастал по мере приближения к изделиям. Частицы размером 0,5—4,0 мкм присутствовали на расстоянии 60—700 мкм от имплантатов [21].

Улучшение состояния перимплантатной кости может быть связано с уменьшением количества ионов металлов, попавших в окружающие ткани. Сравнивали уровень электрохимической коррозии с проникновением в ткани ионов при составлении пар различных металлов на фоне контакта ортопедических головок с имплантатами. 36 образцов сплава титана (Ti6Al4V) или сплава кобальт-хрома были соединены с титановыми цилиндрами, 18 моноизделий выступали в качестве контроля. Экземпляры были подвергнуты ускоренной коррозии статическим погружением в 1% раствор молочной кислоты на 1 нед. Среди элементов, оказавшихся в растворе, преобладали ионы титана, также присутствовали ванадий, алюминий, кобальт, хром и молибден. При сканирующей электронной микроскопии была видна точечная коррозия по границе контакта металлов. Пары различных металлов по месту контакта имплантата с абатментом подвергаются активному ускоренному коррозионному процессу, приводящему к попаданию ионов металла в окружающую среду [20].

Разным способом обработанные металлические имплантаты были внедрены хирургическим путем в бедренную кость кроликов, которые были выведены из эксперимента в 34-недельный период. Концентрация цитокинов, интерлейкинов-1 β , -6 и TNF- α в месте имплантации не зависела от характера поверхности. Однако частиц металла в тканях было значительно меньше в случае имплантации изделий с электролитической обработкой поверхности. Практически отсутствие металлических фрагментов в тканях вместе с формированием фиброзной капсулы свидетельствует об улучшенной биосовместимости имплантатов с электролитической обработкой поверхности. Возможно, что такое состояние внешних слоев внедряемой конструкции может предотвратить коррозию имплантата в области контакта с живыми тканями [10].

Присутствие детрита и ионов металлов, поступающих в ткани из-за коррозии дентальных имплантатов в естественных условиях, может приводить к неблагоприятным реакциям, возможно, лизису перимплантатной костной ткани и в конечном счете потере самих имплантатов. Не исключено, что синерги-

ческий эффект бактериальной биопленки и микросмещений имплантатов может вызвать коррозию изделий и образование ионов металлов. Найдено, что скручивающее усилие во время внедрения не привело к формированию частиц изнашивания изделия или его ионов. При испытаниях на усталость во влажной окружающей среде (имитация окклюзии зубных рядов) удалось вызвать излом имплантатов и повреждения, связанные с поверхностной коррозией, такие как изменения цвета, расслаивание и появление усталостных трещин. Микроорганизмы (*Streptococcus mutans*) могут создать кислую среду, которая также способствует изменениям цвета, появлению точечной коррозии и ржавчины. На основании полученных данных сделано предположение, что поверхностные повреждения, начатые в кислой среде из-за развития бактерий, могут быть ускорены в tandem с механическим воздействием вследствие фреттинг-коррозии (коррозия в условиях трения двух поверхностей при дополнительном воздействии на них коррозионной среды). Повреждение поверхности имплантатов может нарушить их остеоинтеграцию, а поступление ионов металлов в окружающие ткани служит триггерным механизмом для развития периимплантатной воспалительной реакции [23].

Следует отметить, что возможна гиперчувствительность организма отдельных больных к определенным металлам, чаще это отмечено для протезов, полностью изготовленных с покрытием из кобальта и хрома, несколько реже — для хромовых сплавов без кобальта. При лечении таких пациентов лучше использовать изделия из других материалов, изменений конструкции и хирургических методов не требуется [24].

Можно заключить, что дентальные имплантаты, сделанные из любых искусственных материалов, в организме со временем инкапсулируются разными типами волокнистой соединительной ткани, в том числе грубоволокнистой и костной. Формирование костной ткани на границе имплантата, срастание его поверхности с костью, несомненно, является благоприятным признаком, свидетельствующим о стабильности установки изделия, долгосрочности его службы. Хотя, по мнению некоторых исследователей [10], образование фиброзной капсулы свидетельствует об улучшенной биосовместимости. Скорее всего, такое явление указывает на непрочное соединение имплантата с тканями, его подвижность. Фиброзная ткань более легко, чем костная, рвется, что приводит к быстрой потере внедренного изделия.

Необходима тщательная обработка поверхности имплантатов для исключения попадания в ткани даже мельчайших частиц, что может поставить под сомнение успешность процедуры дентальной имплантации [25]. Также заслуживает особого внимания рекомендация G. Alrabeah и соавт. [20] об изготовлении всех деталей дентальных имплантатов из одного

материала (даже одинакового химического состава и одной партии исходного сырья) для профилактики электрохимической коррозии изделий в тканях на границе различных металлов, например собственно имплантата и его ортопедической головки, абатмента.

Придание антибактериальных свойств имплантируемым материалам

Бактериальные инфекции являются одной из главных причин неудачной дентальной имплантации. Формирование бактериальных биопленок на поверхности дентальных изделий из титана может привести к развитию периимплантитов, влияющих на успешность процедуры в долгосрочной перспективе. Предварительная обработка поверхности имплантатов (антисептики, применение лазера и т.п.), уменьшающая содержание там микроорганизмов, является основным элементом для нехирургической профилактики периимплантитов. В связи с этим постоянно разрабатываются новые методы снижения степени адсорбции микроорганизмов для предотвращения формирования микробных биофильмов на поверхности изделий [23, 26—34].

Микробная контаминация имплантируемых материалов и сопутствующее воспаление препятствуют адгезии остеобластов. Кроме того, бактериальные инфекции могут являться причиной серьезных и опасных для жизни процессов, таких как остеомиелит [35]. Для успешного проведения дентальной имплантации необходима максимально полная дезинфекция поверхности изделия и удаление субгингивальных микроорганизмов [30].

Модификация характера поверхности изделий для придания антибактериальных свойств

На диски из полированного хрома—кобальта (гладкая поверхность с небольшими углублениями) и фрезерованного титана (возвышения, пики с острыми краями) в течение 2 ч пассивно адсорбировали патогенные микроорганизмы, характерные для периодонтальных тканей и являющиеся причинами развития периимплантитов: *Porphyromonas gingivalis*, *Fusobacterium nucleatum*, *Prevotella intermedia* и *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*. Диски из обоих материалов продемонстрировали частичную гидрофильность, что дает возможность инициирования бактериального прилипания. *P. gingivalis*, *F. nucleatum* и их со-культуры продемонстрировали одинаково высокую возможность контаминации поверхностей полированного хрома—кобальта и более грубого фрезерованного титана. *Pr. intermedia* и *A. actinomycetemcomitans* адсорбировались слабее, несколько больше на дисках из титана. Исследованные материалы с указанным способом обработки поверхностей облегчают апикальную миграцию бактерий, вызывающих периимплантиты [32].

Изучали особенности образования бактериальных пленок на титановых изделиях с поверхностью, модифицированной лазером и пескоструйной обработкой. Оценивали суммарное формирование биофильма, созданного *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* и *P. gingivalis*, выделенными из тканей при развитии периимплантитов. Методы полуколичественной спектрофотометрии и конфокальной лазерной сканирующей микроскопии показали более слабое образование биопленок на титане с лазерной модификацией поверхности, в частности отмечен более низкий суммарный объем биомассы. Однако не было найдено изменений соотношения живых и погибших бактерий на сравниваемых объектах. Лазерная обработка поверхности титана может препятствовать формированию на ней бактериальных биофильмов [29].

Оценивали влияние состояния поверхности титановых имплантатов на адгезию бактерий. Титановые изделия полировали различными типами наждачной бумаги (50, 100 и 250 мкм) с последующей чисткой воздушной струей, обрабатывали на пескоструйной установке или протравливали кислотой. Изучали адгезию кишечной палочки таким образом на обработанных изделиях после 8 ч экспозиции в культуре. Далее пытались очистить имплантаты от бактерий посредством кюретажа полимерной конструкцией, обдувания воздушным потоком с абразивным порошком или лазерным воздействием (Er:YAG лазер). Шероховатость поверхности (размер пор) изменялась от 0,2 мкм (минимальное значение) для изделий, обработанных на пескоструйном аппарате, до 2,0 мкм в результате лазерного воздействия и до 2,7 мкм (максимум) после полирования самой грубой наждачной бумагой (250 мкм). Значительных различий в адгезии *Escherichia coli* не найдено, за исключением имплантатов после полирования наждачной бумагой с самыми мелкими (50 мкм) и самыми крупными (250 мкм) частицами абразива. Применение всех способов удаления бактерий не привело к выраженным изменениям поверхности титана, но антисептический эффект был более выражен в результате обработки воздушной струей с абразивным порошком или лазером по сравнению с кюретажем полимерным материалом [28].

Титановые имплантаты, обладающие высокой антибактериальной активностью, безусловно, необходимы для профилактики инфекций, связанных с имплантацией. Продемонстрирована возможность одноступенчатой, основанной на водном растворе, процедуры формирования нанокompозитов из наночастиц серебра на поверхности изделий из титана. Титан с инкорпорированным серебром показал высокую антибактериальную активность в отношении *S. aureus* и некоторых других микроорганизмов, а также предотвращает их адгезию. Такие имплантаты поддерживают активность остеобластов и имеют

перспективы применения в ортопедии, стоматологии и при создании различных биомедицинских устройств [33].

Сравнивали свойства технически чистого титана и его сплава с серебром. Минипластины с 6 отверстиями были внедрены на 12 нед в область мандибулярного перелома взрослым собакам. Преципитаты серебра были найдены в сплаве титана с этим металлом методом порошковой рентгеновской дифракции. Биологическая совместимость была сопоставима у сравниваемых образцов с точки зрения цитотоксичности, клеточной адгезии и скорости пролиферации предшественников остеобластов. Сплав с серебром обладал до 3 раз большей прочностью на изгиб, чем чистый титан. *In vivo* пластины обоих типов имели сравнимое влияние на регенерацию мягких и костных тканей. Ионы серебра были найдены в тканях нижней челюсти после применения сплава этого металла с титаном [36].

Для борьбы с инфекцией и профилактики формирования бактериальных биопленок исследовали возможность добавления меди в состав титановых конструкций, эффективность сравнивали с чистым титаном. Разработанный сплав препятствовал образованию биофильмов, приводил к гибели микроорганизмов и, таким образом, подавлял бактериальную инфекцию, вызванную *Streptococcus mutans* и *P. gingivalis*. На основании пролиферации и адгезии мезенхимальных стволовых клеток, а также оценки содержания ионов Cu^{2+} в тканях, авторы [34] делают заключение о биологической совместимости сплава меди и титана.

Наночастицы золота являются довольно привлекательным материалом для использования в качестве остеогенного агента из-за стимуляции дифференцирования остеобластов. Силанизировали поверхность титана обработкой (3-Меркаптопропил) *trimethoxysilane* и иммобилизировали на ней слой из наночастиц золота посредством связи Au-S . Согласно данным сканирующей электронной и атомно-силовой микроскопии, этот слой однороден и равномерно покрывает всю поверхность окиси титана. *In vitro* показано, что титан с наночастицами золота значительно увеличивает остеогенное дифференцирование с возрастанием экспрессии мРНК специфических генов, отвечающих за остеогенное направление дифференцирования, мультипотентных стромальных клеток жировой ткани человека. Кроме того, *in vivo* продемонстрировано значительное влияние титана с золотом на формирование костной ткани по границе имплантата [37].

Применение химических агентов для воздействия на микроорганизмы на поверхности имплантатов. Для профилактики периимплантита в качестве дополнения к механической обработке изделий использовали химические агенты. *In vitro* оценивали эффективность хлорноватистой кислоты, хлорноватистоки-

лого натрия и хлоргексидина в отношении грамотрицательных (*E. coli* и *P. gingivalis*) и грамположительных (*E. faecalis* и *S. sanguinis*) бактерий. Препаратами воздействовали на поврежденные песком и контаминированные биопленками диски из титанового сплава. Все указанные соединения продемонстрировали антибактериальную активность и вызвали гибель большинства микроорганизмов в биофильмах на поверхности титана. Хлорноватистая кислота оказалась наиболее эффективной, результат был лучше при увеличении объема орошения и времени экспозиции. Кроме того, хлорноватистая кислота, в отличие от других сравниваемых веществ, значительно снизила концентрацию липополисахарида, продуцируемого *P. gingivalis* [37].

Тиофенон соединяется с нержавеющей сталью ковалентной связью. Нанесение на поверхность металлических изделий соединений тиофенона, ингибирует формирование биофильма из *S. epidermidis*, который является частой причиной инфекций, связанных с имплантированием инородных тел [26]. Добавление цинка в состав гидроксиапатита на поверхности титанового имплантата может способствовать антимикробному действию и улучшить остеоинтеграцию [31].

Использование антибиотиков для профилактики перимплантитов

Для борьбы с инфекцией наночастицы фиброина (протеин шелка, продуцируемый *Antheraea mylitta*) с адсорбированным гентамицином депонировали на поверхности титана. Таким образом обработанные изделия, кроме антимикробного действия, улучшили адгезию остеобластов, ускорили их пролиферацию и дифференцирование относительно чистого титана [35].

Селективное лазерное воздействие использовали, чтобы на поверхности титанового сплава (Ti6Al4V) создать резервуары из соединяющихся каналов и пор для накопления антибиотика. Вводимый инъекционно в эти емкости брушит, цемент на основе фосфата кальция использовали в качестве средства для транспорта гентамицина. Причем, добавление этого препарата значительно и достоверно ($p=0,01$) улучшило предел прочности этого цемента при сжатии ($5,8 \pm 0,7$ МПа), по сравнению с образцами без антибиотика. Объем гентамицина сульфата, выделяемый имплантатом за 6-часовой период (<28% общего количества), превышает минимальную бактериостатическую концентрацию для *S. aureus* (16 мг/мл) и *S. epidermidis* (1 мг/мл), которые обычно присутствуют при перимплантатном инфицировании. Антимикробная активность изделий против обеих бактериальных культур была подтверждена диффузией в агаре. Примечательно, что ориентация пор и каналов на поверхности имплантата влияла на направленность распространения

ингибирующей зоны. Такие изделия могут являться привлекательной альтернативой существующим стратегиям профилактики и лечения перимплантатных инфекций [38].

Полированный до зеркального блеска технически чистый титан подвергли катодной поляризации в присутствии доксицилина. Образования гидрида с иммобилизованным антибиотиком на поверхности титана не было найдено. Однако доксицилин связывался с оксидной пленкой, которая была изменена во время электрохимического процесса. Титан с таким способом модифицированной поверхностью резко снижал колонизацию и содержание в культуральной среде биолюминесцентного *S. epidermidis* Xen43 [39].

Биологические методы борьбы с перимплантатными инфекциями

Показана эффективность бактериофагов против микроорганизмов, образующих биопленки на твердом субстрате, в том числе против *S. aureus* [40]. Описан способ получения полимерного цемента медицинского назначения, включающий смешивание рецептурного количества порошкообразного полимера, жидкого мономера, антибактериального компонента и перемешивание смеси. При этом в качестве антибактериального компонента используют раствор, содержащий бактериофаг или смесь из нескольких различных бактериофагов, обладающих литической активностью, в концентрации не менее 10^6 БОЕ/мл, в количестве 5,0—6,5 масс, который вносят в цемент после охлаждения смеси до температуры 4—10 °С. Преимущественно используют бактериофаг(и) против бактерий рода *Pseudomonas*, *Staphylococcus*, *Bacillus*. Способ обеспечивает повышение качества целевого продукта за счет повышения антибактериальных свойств полимерного цемента [41].

Можно сделать вывод, что определенные перспективы имеют способы нанесения покрытия на дентальные имплантаты, которое не только обладает антимикробным действием, но и улучшает процессы их остеоинтеграции [31, 35]. Также представляется эффективной активная или пассивная адсорбция бактериофага или их смеси на поверхности имплантируемых материалов [40, 41]. Вместе с этим вызывают определенные сомнения рекомендации с антибактериальной целью модифицировать поверхность титановых изделий с помощью ионов серебра [33, 36], меди [34] или даже золота [37]. Эти металлы, несомненно, обладают способностью сдерживать рост бактерий, но вместе с этим такое же сдерживающее и даже деструктивное действие оказывается и на клеточные элементы тканей рядом с имплантатами, в том числе и на остеобласты, что не будет способствовать ни остеоинтеграции, ни вообще успешности дентальной имплантации. Токсическое действие на клетки *in vivo* и *in vitro* описано в

многочисленных публикациях и для серебра [42—44], и для меди [45—47], и для золота [48—50].

Заключение

На основании большого числа разноречивых результатов исследований, посвященных каждой из проблем дентальной имплантации, можно сделать заключение, что ни одна из главных задач окончательно не решена. Продолжаются поиски материалов, которые взаимодействуют с биологическими тканями без развития сопутствующего воспалительного процесса. Также не закончены разработки методов, направленных на профилактику и борьбу с периимплантной инфекцией. Дентальные имплантаты, сделанные из любых искусственных материалов, в организме со временем инкапсулируются разными типами соединительной ткани, в том числе грубоволокнистой и костной. Формирование костной ткани на границе имплантата, срастание его поверхности с костью, несомненно, является благоприятным признаком, свидетельствующим о стабильности установки изделия, долговечности его службы. Необходимо тщательная обработка поверхности имплантатов для исключения попадания в ткани даже мель-

чайших его частиц, что может поставить под сомнение успешность самой процедуры дентальной имплантации. Целесообразно изготавливать все детали имплантата из одного материала (даже одинакового химического состава и одной партии исходного сырья) для профилактики электрохимической коррозии изделий в тканях на границе различных металлов. Перспективно нанесение покрытия на дентальные имплантаты, которое не только обладает антимикробным свойством, но и улучшает процессы их остеоинтеграции. Также представляется эффективной активной или пассивная адсорбция бактериофага или смеси нескольких бактериофагов на поверхности имплантируемых материалов. Необходимо отметить, что качество изделий, внедряемых в организм, постоянно улучшается, постепенно совершенствуются их различные характеристики, что способствует повышению эффективности ближайших и отдаленных результатов хирургического вмешательства — дентальной имплантации.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Все авторы в равной степени принимали участие в подготовке материала.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Yunus N, Masood M, Saub R, Al-Hashedi AA, Taiyeb Ali TB, Thomason JM. Impact of mandibular implant prostheses on the oral health-related quality of life in partially and completely edentulous patients. *Clin Oral Implants Res.* 2016;27(7):904-909. <https://doi.org/10.1111/clr.12657>
2. Майборodin И.В., Шевела А.И., Матвеева В.А., Дровосек М.Н., Баранник М.И., Кузнецова И.В. Морфологические изменения тканей после имплантации упругих пластинчатых инородных тел в эксперименте. // *Морфология.* 2012. — 141(2). — С54-60. [Maiborodin IV, Shevela AI, Matveeva VA, Drovosekov MN, Barannik MI, Kuznetsova IV. Morphological tissue changes after the implantation of elastic lamellar foreign bodies in the experiment. *Morfologiya.* 2012;141(2):54-60. (In Russ.)].
3. Майборodin И.В., Шевела А.И., Кузнецова И.В., Баранник М.И., Майбородина В.И. Тканевые реакции на силиконовые материалы в организме. // *Архив патологии.* — 2013. — Т. 75(4). — С. 28-33. [Maiborodin IV, Shevela AI, Kuznetsova IV, Barannik MI, Maiborodina VI. Tissue responses to silicone materials in the body. *Arkh Patol.* 2013;75(4):28-33. (In Russ.)].
4. Майборodin И.В., Тодер М.С., Шевела А.И., Разумахина М.С., Шевела А.А., Патрушев А.Ю., Рагимова Т.М., Кузнецова И.В. Гистологические результаты имплантации металлических изделий с шероховатой и гладкой поверхностью в костную ткань в эксперименте. // *Фундаментальные исследования.* 2014. — 7. — Часть 1. — С. 114-118. [Mayborodin IV, Toder MS, Shevela AI, Razumakhina MS, Shevela AA, Patrushev AYU, Ragimova TM, Kusnetsova IV. The morphological results of metallic implant introduction with various character of the surface in rabbit bone tissue. *Fundamental research.* 2014;7:part 1:114-118. (In Russ.)]. <http://www.fundamental-research.ru/ru/article/view?id=34402>
5. Toder MS, Shevela AI, Shevela AA, Zheleznyi PA, Zheleznaia AP, Mayborodin IV. The tissue reactions and changes of a surface of various metal implants after their introduction in a bone tissue in experiment. *Surgical Science.* 2016;7(2):100-106. <https://doi.org/10.4236/ss.2016.72014>
6. Dijk van IA, Beker AF, Jellema W, Nazmi K, Wu G, Wismeijer D, Krawczyk PM, Bolscher JG, Veerman EC, Stap J. Histatin 1 enhances cell adhesion to titanium in an implant integration model. *J Dent Res.* 2017;96(4):430-436. <https://doi.org/10.1177/0022034516681761>
7. Gatti AM, Zaffe D, Poli GP, Galetti R. The evaluation of the interface between bone and a bioceramic dental implant. *J Biomed Mater Res.* 1987;21(8):1005-1011.
8. Siddiqi A, Khan AS, Zafar S. 30 years of translational research in zirconia dental implants: A systematic review of the literature. *J Oral Implantol.* 2017;43(4):314-325. <https://doi.org/10.1563/aaid-joi-D-17-00016>
9. Nečas D, Vrbka M, Urban F, Gallo J, Krupka I, Hartl M. In situ observation of lubricant film formation in THR considering real conformity: The effect of diameter, clearance and material. *J Mech Behav Biomed Mater.* 2017;69:66-74. <https://doi.org/10.1016/j.jmbmm.2016.12.018>
10. Okada Y, Abe N, Hisamori N, Kaneeda T, Moriyama S, Ohmori H, Mizutani M, Yanai H, Nakashima Y, Yokoyama Y, Ozaki T. Verification of implant surface modification by a novel processing method. *Acta Med Okayama.* 2017;71(1):49-57. <https://doi.org/10.18926/AMO/54825>
11. Traini T, Berardini M, Congedi F, Sinjari B, Trisi P, Caputi S. Impact of second stage surgery on bone remodeling around new hybrid titanium implants: a prospective clinical study in humans. *Implant Dent.* 2017;26(1):121-128. <https://doi.org/10.1097/ID.0000000000000525>
12. Choi BD, Lee SY, Jeong SJ, Lim DS, Cha HJ, Chung WG, Jeong MJ. Secretory leukocyte protease inhibitor promotes differentiation and mineralization of MC3T3-E1 preosteoblasts on a titanium surface. *Mol Med Rep.* 2016;14(2):1241-1246. <https://doi.org/10.3892/mmr.2016.5381>
13. Pieralli S, Kohal RJ, Jung RE, Vach K, Spies BC. Clinical outcomes of zirconia dental implants: a systematic review. *J Dent Res.* 2017;96(1):38-46. <https://doi.org/10.1177/0022034516664043>
14. Майборodin И.В., Якушенко В.К., Майбородина В.И. Взаимодействие никелид-титанового имплантата с тканями человека. // *Архив патологии.* — 2002. — 64(2). — С. 50-52. [Maiborodin IV, Yakushenko V.K., Maiborodina V.I. Interaction of nickelide-titanium implant with tissues in human. *Arkh Patol.* 2002;64(2):50-52. (In Russ.)].
15. Prado AM, Pereira J, Silva FS, Henriques B, Nascimento RM, Benfatti CAM, López-López J, Souza JCM. Wear of Morse taper and external hexagon implant joints after abutment removal. *J Mater Sci Mater Med.* 2017;28(5):65. <https://doi.org/10.1007/s10856-017-5879-6>
16. Schepers E, De Clercq M, Ducheyne P. Histological and histomorphometrical analysis of bioactive glass and fibre reinforced bioactive glass dental root implants. *J Oral Rehabil.* 1988;15(5):473-487.
17. Fretwurst T, Buzanich G, Nahles S, Woelber JP, Riesemeier H, Nelson K. Metal elements in tissue with dental peri-implantitis: a pilot study. *Clin Oral Implants Res.* 2016;27(9):1178-1186. <https://doi.org/10.1111/clr.12718>
18. Noronha Oliveira M, Schunemann WVH, Mathew MT, Henriques B, Magini RS, Teughels W, Souza JCM. Can degradation products released from dental implants affect peri-implant tissues? *J Periodontol Res.* 2017. <https://doi.org/10.1111/jre.12479>
19. Pettersson M, Kelk P, Belibasakis GN, Bylund D, Molin Thorén M, Johansson A. Titanium ions form particles that activate and execute

- interleukin-1 β release from lipopolysaccharide-primed macrophages. *J Periodontol Res.* 2017;52(1):21-32. <https://doi.org/10.1111/jre.12364>
20. Alrabeah GO, Knowles JJ, Petridis H. The effect of platform switching on the levels of metal ion release from different implant-abutment couples. *Int J Oral Sci.* 2016;8(2):117-125. <https://doi.org/10.1038/ijos.2016.5>
 21. He X, Reichl FX, Wang Y, Michalke B, Milz S, Yang Y, Stolper P, Lindemaier G, Graw M, Hickel R, Högg C. Analysis of titanium and other metals in human jawbones with dental implants — a case series study. *Dent Mater.* 2016;32(8):1042-1051. <https://doi.org/10.1016/j.dental.2016.05.012>
 22. Murray PJ, Allen JE, Biswas SK, Fisher EA, Gilroy DW, Goerdts S, Gordon S, Hamilton JA, Ivashkiv LB, Lawrence T, Locati M, Mantovani A, Martinez FO, Mege JL, Mosser DM, Natoli G, Saeij JP, Schultze JL, Shirey KA, Sica A, Suttles J, Udalova I, van Ginderachter JA, Vogel SN, Wynn TA. Macrophage activation and polarization: nomenclature and experimental guidelines. *Immunity.* 2014;41(1):14-20. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2014.06.008>
 23. Sridhar S, Abidi Z, Wilson TG Jr, Valderrama P, Wadhvani C, Palmer K, Rodrigues DC. In vitro evaluation of the effects of multiple oral factors on dental implants surfaces. *J Oral Implantol.* 2016;42(3):248-257. <https://doi.org/10.1563/aaid-joi-D-15-00165>
 24. Ajwani SH, Charalambous CP. Availability of total knee arthroplasty implants for metal hypersensitivity patients. *Knee Surg Relat Res.* 2016;28(4):312-318. <https://doi.org/10.5792/ksrr.16.018>
 25. Bertoldi C, Lusuardi D, Battarra F, Sassatelli P, Spinato S, Zaffe D. The maintenance of inserted titanium implants: in-vitro evaluation of exposed surfaces cleaned with three different instruments. *Clin Oral Implants Res.* 2017;28(1):57-63. <https://doi.org/10.1111/clr.12759>
 26. Aamdal Scheie A, Chamgordani EJ, Naemi AO, Hansen FK, Benneche T. Staphylococcus epidermidis biofilm on implant material is reduced by a covalently linked thiophenone. *J Appl Microbiol.* 2016;121(2):547-553. <https://doi.org/10.1111/jam.13188>
 27. Chen CJ, Chen CC, Ding SJ. Effectiveness of hypochlorous acid to reduce the biofilms on titanium alloy surfaces in vitro. *Int J Mol Sci.* 2016;17(7):pii:E1161. <https://doi.org/10.3390/ijms17071161>
 28. Chen CJ, Ding SJ, Chen CC. Effects of surface conditions of titanium dental implants on bacterial adhesion. *Photomed Laser Surg.* 2016;34(9):379-388. <https://doi.org/10.1089/pho.2016.4103>
 29. Drago L, Bortolin M, Vecchi de E, Agrappi S, Weinstein RL, Mattina R, Francetti L. Antibiofilm activity of sandblasted and laser-modified titanium against microorganisms isolated from peri-implantitis lesions. *J Chemother.* 2016;28(5):383-389. <https://doi.org/10.1080/1120009X.2016.1158489>
 30. Eick S, Meier I, Spoerl F, Bender P, Aoki A, Izumi Y, Salvi GE, Sculean A. In vitro-activity of Er:YAG laser in comparison with other treatment modalities on biofilm ablation from implant and tooth surfaces. *PLoS One.* 2017;12(1):e0171086. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0171086>
 31. El-Wassefy NA, Reicha FM, Aref NS. Electro-chemical deposition of nano hydroxyapatite-zinc coating on titanium metal substrate. *Int J Implant Dent.* 2017;3(1):39. <https://doi.org/10.1186/s40729-017-0095-1>
 32. Jordan RP, Marsh L, Ayre WN, Jones Q, Parkes M, Austin B, Sloan AJ, Waddington RJ. An assessment of early colonisation of implant-abutment metal surfaces by single species and co-cultured bacterial periodontal pathogens. *J Dent.* 2016;53:64-72. <https://doi.org/10.1016/j.jdent.2016.07.013>
 33. Li P, Tong Z, Huo L, Yang F, Su W. Antibacterial and biological properties of biofunctionalized nanocomposites on titanium for implant application. *J Biomater Appl.* 2016;31(2):205-214. <https://doi.org/10.1177/0885328216645951>
 34. Liu R, Memarzadeh K, Chang B, Zhang Y, Ma Z, Allaker RP, Ren L, Yang K. Antibacterial effect of copper-bearing titanium alloy (Ti-Cu) against *Streptococcus mutans* and *Porphyromonas gingivalis*. *Sci Rep.* 2016;6:29985. <https://doi.org/10.1038/srep29985>
 35. Sharma S, Bano S, Ghosh AS, Mandal M, Kim HW, Dey T, Kundu SC. Silk fibroin nanoparticles support in vitro sustained antibiotic release and osteogenesis on titanium surface. *Nanomedicine.* 2016;12(5):1193-1204. <https://doi.org/10.1016/j.nano.2015.12.385>
 36. Lee JH, Kwon JS, Moon SK, Uhm SH, Choi BH, Joo UH, Kim KM, Kim KN. Titanium-silver alloy miniplates for mandibular fixation: in vitro and in vivo study. *J Oral Maxillofac Surg.* 2016;74(8):1622.e1-1622.e12. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2016.04.010>
 37. Heo DN, Ko WK, Lee HR, Lee SJ, Lee D, Um SH, Lee JH, Woo YH, Zhang LG, Lee DW, Kwon IK. Titanium dental implants surface-immobilized with gold nanoparticles as osteoinductive agents for rapid osseointegration. *J Colloid Interface Sci.* 2016;469:129-137. <https://doi.org/10.1016/j.jcis.2016.02.022>
 38. Cox SC, Jamshidi P, Eisenstein NM, Webber MA, Hassanin H, Attallah MM, Shepherd DET, Addison O, Grover LM. Adding functionality with additive manufacturing: Fabrication of titanium-based antibiotic eluting implants. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl.* 2016;64:407-415. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2016.04.006>
 39. Geißler S, Tiainen H, Haugen HJ. Effect of cathodic polarization on coating doxycycline on titanium surfaces. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl.* 2016;63:359-366. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2016.03.012>
 40. Патент РФ на изобретение RU 2475273 C1 / 20.02.2013. Бюл. №5. Козлова Ю.Н., Самохин А.Г., Павлов В.В., Репин В.Е. Способ получения полимерного цемента медицинского назначения. Ссылка активна на 24.10.2017. [Patent of Russian Federation RU 2475273 C1 / 20.02.2013. Bul. № 5. Kozlova YuN, Samokhin AG, Pavlov VV, Repin VE. Method of obtaining polymeric cement of medical purpose. (In Russ.)]. http://www1.fips.ru/Archive/PAT/2013FULL/2013.02.20/INDEX_RU.HTM
 41. Патент РФ на изобретение RU 2565824 C1 / 20.10.2015. Бюл. № 29. Козлова Ю.Н., Морозова В.В., Тикунова Н.В., Рябчикова Е.И., Курильщиков А.М., Власов В.В. Штамм бактериофага *Staphylococcus aureus* SA20, обеспечивающий разрушение биопленок, образуемых бактериями рода *Staphylococcus*. Ссылка активна на 24.10.2017. [Patent of Russian Federation RU 2565824 C1 / 20.10.2015. Bul. № 29. Kozlova YuN, Morozova VV, Tikunova NV, Rjabchikova EI, Kuril'shchikov AM, Vlasov VV. Strain of bacteriophage *Staphylococcus aureus* SA20 ensuring destruction of biofilms created by bacteria of *Staphylococcus* family. (In Russ.)]. http://www1.fips.ru/Archive/PAT/2015FULL/2015.10.20/Index_ru.htm
 42. Allison SJ, Sadiq M, Baronou E, Cooper PA, Dunnill C, Georgopoulos NT, Latif A, Shepherd S, Shnyder SD, Stratford IJ, Wheelhouse RT, Willans CE, Phillips RM. Preclinical anti-cancer activity and multiple mechanisms of action of a cationic silver complex bearing N-heterocyclic carbene ligands. *Cancer Lett.* 2017;403:98-107. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2017.04.041>
 43. Brkić AL, Milić M, Pongrac IM, Marjanović AM, Mlinarić H, Pavičić I, Gajović S, Vinković VI. Impact of surface functionalization on the uptake mechanism and toxicity effects of silver nanoparticles in HepG2 cells. *Food Chem Toxicol.* 2017;107(Pt A):349-361. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2017.07.016>
 44. Roszak J, Domeradzka-Gajda K, Smok-Pieniążek A, Kozajda A, Spryszyńska S, Grobelny J, Tomaszewska E, Ranhoszek-Soliwoda K, Cieślak M, Puchowicz D, Stepnik M. Genotoxic effects in transformed and non-transformed human breast cell lines after exposure to silver nanoparticles in combination with aluminium chloride, butylparaben or di-n-butylphthalate. *Toxicol In Vitro.* 2017;45(Pt 1):181-193. <https://doi.org/10.1016/j.tiv.2017.09.003>
 45. Huang HC, Hong L, Chang P, Zhang J, Lu SY, Zheng BW, Jiang ZF. Chitoooligosaccharides attenuate Cu²⁺-induced cellular oxidative damage and cell apoptosis involving Nrf2 activation. *Neurotox Res.* 2015;27(4):411-420. <https://doi.org/10.1007/s12640-014-9512-x>
 46. Jing M, Liu Y, Song W, Yan Y, Yan W, Liu R. Oxidative damage induced by copper in mouse primary hepatocytes by single-cell analysis. *Environ Sci Pollut Res Int.* 2016;23(2):1335-1343. <https://doi.org/10.1007/s11356-015-5360-3>
 47. Karlsson HL, Cronholm P, Hedberg Y, Tornberg M, De Battice L, Svedhem S, Wallinder IO. Cell membrane damage and protein interaction induced by copper containing nanoparticles — importance of the metal release process. *Toxicology.* 2013;313(1):59-69. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2013.07.012>
 48. Chueh PJ, Liang RY, Lee YH, Zeng ZM, Chuang SM. Differential cytotoxic effects of gold nanoparticles in different mammalian cell lines. *J Hazard Mater.* 2014;264:303-312. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2013.11.031>
 49. Di Bucchianico S, Fabbrizi MR, Cirillo S, Uboldi C, Gilliland D, Valsami-Jones E, Migliore L. Aneuploidogenic effects and DNA oxidation induced in vitro by differently sized gold nanoparticles. *Int J Nanomedicine.* 2014;9:2191-2204. <https://doi.org/10.2147/IJN.S58397>
 50. Zhao JY, Cui R, Zhang ZL, Zhang M, Xie ZX, Pang DW. Cytotoxicity of nucleus-targeting fluorescent gold nanoclusters. *Nanoscale.* 2014;6(21):13126-13134. <https://doi.org/10.1039/c4nr04227a>

Первый медицинский канал



Онлайн телевидение для врачей

- Более 80 000 зрителей
- Свыше 1 500 городов вещания
- 40 специализаций
- Вещание в прямом эфире
- Телесеминары, школы, репортажи с мероприятий, круглые столы, видеоконференции
- Прямое общение с лекторами в режиме on-line



ИЗДАТЕЛЬСТВО
МЕДИА СФЕРА

Тел.: 8-800-1001-786

www.1med.tv