

УДК: 616.314-089.843:611.08

DOI: 10.33295/1992-576X-2019-5-75

О.Н. Мищенко^{1,2}, И.В. Любчак³, А.Н. Олешко³, М.В. Погорелов^{2,3}

Морфологические аспекты интерфейса имплантат-кость в отдаленные сроки функционирования дентальных имплантатов

¹Запорожский государственный медицинский университет, Запорожье, Украина²NanoPrime, Дембица, Польша³Сумский государственный университет, Сумы, Украина

Резюме. Из многих составляющих аспектов успеха имплантации остеоинтеграция, возможно, является наиболее важной и сама по себе зависит от нескольких факторов, включающих биомедицинские характеристики имплантата, способность к защите от стресса прилегающей ткани и долговечность функционирования после имплантации. На сегодня отмечается недостаточное количество результатов объективной оценки интерфейса имплантат-кость *in vivo* в отдаленные сроки функционирования имплантата у человека.

Цель исследования: изучить морфологические аспекты интерфейса имплантат-кость в отдаленные сроки функционирования дентальных имплантатов из различных сплавов.

Материалы и методы. По причине несостоятельности ортопедической конструкции или же из-за выхода из строя конструктивных элементов супраструктуры, при невозможности ремонта конструкции проводили удаление имплантатов с последующей аугментацией в область образовавшегося дефекта. Рассматривали препараты дентальных имплантатов человека из сплава титана (Grade5- BT-6) – $7,6 \pm 1,5$ года после установки (3 случая), циркония (КТЦ-125) – $5,7 \pm 1,9$ (4 случая), бета-титан-циркониевого сплава – $6,2 \pm 2,6$ года после установки (3 случая). После извлечения интерфейс имплантат-кость изучался методами растровой электронной микроскопии с энергодисперсионным анализом и гистологии с окраской гематоксилин-эозином.

Результаты. Изучение состояния интерфейса имплантат/кость в удаленных конструкциях различного состава показало преимущество бета-титан-циркониевого сплава перед BT-6 а также КТЦ-125. Количество наблюдений не позволяет выявить достоверную зависимость структуры интерфейса от различной геометрии имплантата, но уменьшение количества микротрещин кости и отсутствие соединительной ткани могут свидетельствовать о преимуществе параболы вращения.

Ключевые слова: морфологические аспекты интерфейса имплантат-кость, энергодисперсионный анализ, имплантат.

Вступление

Достижение клинического успеха при установке дентальных имплантатов является сложной и многогранной задачей. Среди многочисленных составляющих успеха, остеоинтеграция, возможно, является наиболее важной, и, сама по себе, зависит от ряда факторов. Клинически ориентированное определение остеоинтеграции следующее «Остеоинтеграция – это процесс, при котором достигается клинически бессимптомная жесткая фиксация аллопластических материалов в кости, которая поддерживается во время функциональной нагрузки» [T. Albrektsson, 2001]. Согласно этому определению, остеоинтегрированный имплантат должен выполнять свою функцию передачи физиологических нагрузок на окружающую костную и мягкую ткани, не вызывая каких-либо осложнений. Факторы успеха остеоинтеграции включают в себя биомедицинские характеристики имплантата, способность к защите прилегающей ткани от перегрузки и долговечность функционирования после имплантации. Все из вышеупомянутых факторов клинической эффективности в значительной степени зависят от состава материала и структуры внутрикостных имплантатов (S.M. Kurtz, 2007). Остеоинтеграция так же определяется как непосредственная связь между имплантатом и живой ремоделирующейся костью без какой-либо прослойки мягких тканей между имплантатом и костью на световом микроскопическом уровне (Branemark P.I., 1983). Остеоин-

теграция связана с улучшением вторичной стабильности и, таким образом, с благоприятным прогнозом долгосрочного успеха имплантации (Szmukler-Moncler S., 1998; Spears I.R., 2001). Чтобы обеспечить раннюю адгезию фибрина, рост кровеносных сосудов и, в конечном итоге, формирование новой костной ткани необходима первичная стабильность имплантата, достигаемая за счет уменьшения его микродвижности (Schenk R.K., 1988; Davies J.E., 1998). Если микродвижность нельзя снизить до минимального уровня, на поверхности имплантата появится фиброзная ткань вместо костной (Aspenberg P., 1992; Gondolph-Zink B., 1998; Brunski J.B., 1999). Для первоначального уменьшения микродвижений и последующего улучшения остеоинтеграции было разработано множество вариантов геометрии поверхности имплантата (Chang Y.S., 1998; D’Lima D.D., 1998; Li J., 1997). Известно, что геометрия поверхности определяет взаимодействие белков и клеток с поверхностью имплантата (Schwartz Z., 1994; Kasemo B., 1999) и что ее повышенная шероховатость связана с лучшей адгезией клеток, более высоким контактом кости с имплантатом и улучшенным биомеханическим взаимодействием (Thomas K.A., 1987; Buser D., 1991; Thomas K.A., 1992; Feighan J.E., 1995; Cooper L.F., 2000).

Очевидно, что вращение кости в пористые поверхности имплантата может привести к улучшению остеоинтеграции и механической стабильности путем сцепления окружающей костной ткани с имплантатом

(Hulbert S.F., 1973; Sauer B.W., 1974; Roderic L., 1995). Остеоны в кортикальном слое и трабекулы в губчатом слое создаются путем ремоделирования кости (Parfitt A.M., 1994), заменяя биомеханически несоответствующую условиям нагрузки ткань пластинчатой костью и ликвидируя микроповреждения, которые иначе могли бы накопиться на границе между костью и имплантатом [Frost НМ., 1991]. Таким образом, ремоделирование кости в порах имеет большое значение для долгосрочной стабильности интерфейса кость-имплантат.

Несмотря на благоприятные клинические результаты и достаточно предсказуемую выживаемость имплантатов, расшатывание внутрикостной конструкции является причиной более половины неудач при постановке имплантатов за последние несколько десятилетий (P. Ramies, 2017). Это явление в основном объясняется недостаточной остеоинтеграцией и нарушением процессов, которые включают в себя целый ряд биологических реакций и вовлекают различные клетки и медиаторы. Клеточная линия остеобластов, в частности, контролирует остеогенез и необходима для быстрой остеоинтеграции путем создания внеклеточного матрикса, который впоследствии минерализуется (S.-I. Narada, 2003). Опосредованный эндотелиальными клетками ангиогенез необходим для формирования кости *de novo*, обеспечивая обмен кислорода и питательных веществ и внесения факторов роста в зону раздела между костью и имплантатом (F. Le Noble, 2014). Отражая это, современная парадигма разработки имплантируемых биоматериалов фокусируется на оптимизации физико-химических свойств поверхности, которые способствуют остео/ангиогенезу (S. Bose, 2013). Однако, учитывая, что имплантат является инородным телом, остеоинтеграция происходит в результате процесса, инициированного воспалением, на поверхности имплантата и в окружающих тканях (H. Takayanagi, 2007). Ранний воспалительный ответ иммунокомпетентных клеток (макрофагов/моноцитов) на поверхность материала еще до начала остеогенеза и ангиогенеза определяет судьбу имплантата *in vivo* посредством остеоиммуномодуляции (A. Vishwakarma, 2016). Достижения в области биологии привели к тому, что оптимизация поверхностных свойств имплантируемых материалов, таких как топография и состав, может регулировать поведение множества клеток, начиная от клеточной адгезии до экспрессии генов (Y. Li, 2017). Соответственно, создание многофункциональных имплантатов с необходимыми физико-химическими свойствами поверхности, которые не только способствуют остео/ангиогенезу, но и координируют остеоиммуномодуляцию, является главным направлением при проектировании поверхности дентальных имплантатов следующего поколения.

Хотя имплантаты на основе титана (Ti) широко используются в клинике, они не способствуют формированию надежного контакта кости с имплантатом из-за недостаточной биологической активности (Y.-T. Sul, 2003). Биомедицинские имплантаты следующего поколения разработаны с целью получить поверхности, которые целенаправленно взаимодействуют с биологическими системами (L.L. Hench, 2002). Микро топографическая шероховатость поверхности Ti продемонстрировала улучшение остеогенной активности по сравнению с гладкими поверхностями (L. Zhao, 2010). Микропористые покрытия из диоксида титана (TiO₂), построенные на Ti и его сплавах методом микродугового окисления (MAO) в многокомпонентных электролитах, показали удовлетворительную механическую прочность и остеогенную способность (R. Zhou, 2015). Дальнейшее развитие поверхностей Ti наноразмерными покрытиями придает материалу улучшенные характеристики,

которые способствуют остеоинтеграции (W.L. Murphy, 2014). С точки зрения бионики, наноразмерный гидроксипатит (ГА) является идеальным компонентом поверхности размеры, состав и кристаллическая структура которого аналогичны неорганическому компоненту естественной кости и могут непосредственно связываться с костной тканью *in vivo* (M.M. Stevens, 2005). В то же время вопросы широкого клинического внедрения этого типа поверхности все еще требуют глубокой разработки.

Иммунный ответ хозяина на имплантированные материалы является ключевым фактором, объясняющим различиям в поведении имплантатов *in vivo* и *in vitro*. После установки все хирургические имплантаты адсорбируют белки и одновременно вызывают воспалительную реакцию по типу инородного тела, которая начинается как острый асептический воспалительный ответ и завершается хроническим процессом фиброза, который представляет собой первые этапы восстановления тканей (Anderson J.M., 2008). Макрофаги и их предшественники-моноциты, ключевые представители врожденного иммунитета, сначала распознают и атакуют инородные объекты в дополнение к секретируемым воспалительным медиаторам для инициирования воспаления (Jones J.A., 2007). Макрофаги демонстрируют значительную пластичность в отношении пространственной структуры имплантатов. Например, имплантация синтетических биоматериалов, таких как поликапролактон и силикон, в виде пленок поверх твердых форм обычно приводит к типичной реакции инородного тела с хроническим воспалительным фиброзом. Свойства поверхности биоматериала играют важную роль в определении реакции клеток хозяина на материалы имплантатов, используемые в тканевой инженерии и регенеративной медицине. Модификации поверхностной микроархитектоники, химии или энергии могут изменить клеточную адгезию, пролиферацию и экспрессию генов (Hench L.L., 2006; Krigamapan R., 2006). Разрабатывая материалы для достижения конкретных свойств поверхности, можно контролировать реакцию клеток в желательном направлении.

Процессы, приводящие к интеграции имплантата, происходят в основном на интерфейсе имплантат-кость. Разработка этого интерфейса является сложной задачей и включает в себя множество факторов, связанных с имплантатом (материал, форма, топография и химия поверхности, механическая нагрузка, хирургическая техника) и статусом пациента (количество и качество кости). Также целью современных исследований в имплантологии является разработка устройств, которые вызывают контролируемое, управляемое и быстрое заживление. Более конкретно, в дополнение к ускорению нормальных явлений заживления ран, имплантаты должны вызывать образование межфазного матрикса с характеристиками состава и структуры кости, и этот матрикс должен иметь адекватные биомеханические свойства. Решение этих задач позволит не только ускорить выздоровление для пациента, но также обеспечить стабильную связь между костью и имплантатом, которая позволяла бы применять раннюю или немедленную нагрузку устройства. Этот последний момент имеет большое значение с точки зрения снижения заболеваемости пациентов, улучшения их психологического состояния и снижения затрат на здравоохранение. Однако для достижения этих целей необходимо лучше понимание механизмов и этапности заживления тканей. На сегодняшний день количество результатов объективной оценки интерфейса имплантат-кость *in vivo* в отдаленные сроки функционирования имплантата у человека все еще недостаточное. Тот факт, что исследования *in*

in vitro і дослідження на тваринах не відображають в повній мірі реальну картину процесів інтеграції і процесів ремоделювання костної ткани в умовах реального функціонування конструкцій з опорой на імплантати послужив основою для проведення даного дослідження.

Цель дослідження: Вивчити морфологічні аспекти інтерфейсу імплантат-кістка в віддаленні терміни функціонування дентальних імплантатів різних сплавів.

Матеріали і методи

Матеріалом даного дослідження було 10 остеоінтегрованих імплантатів, удалених разом з оточуючою тканиною. Удалення імплантатів проводили по причині неспроможності ортопедическої конструкції або ж із-за виходу із строю конструктивних елементів супроструктури, при неможливості ремонту конструкції з наступною аугментацією в область утвореного дефекту. Вилучення імплантатів вироблялося неінвазивним для інтерфейсу імплантат-кістка методом: висверлюванням циліндрическою фрезою більшого діаметра з інтенсивним охолодженням, що дозволяло виткам і міжвитковим просторам залишатися непошкодженими. Серед удалених дентальних імплантатів 3 були виготовлені зі сплаву титана (Grade5- BT-6) – $7,6 \pm 1,5$ років після установки, 4 – із цирконія (КТЦ-125) – $5,7 \pm 1,9$ років, 3 – із бетта-титан-цирконієвого сплаву – $6,2 \pm 2,6$ років після установки. По формі внутрішньої частини: титанові імплантати були коніческі, цирконієві і бетта-цирконієві – в формі параболоїда вращення.

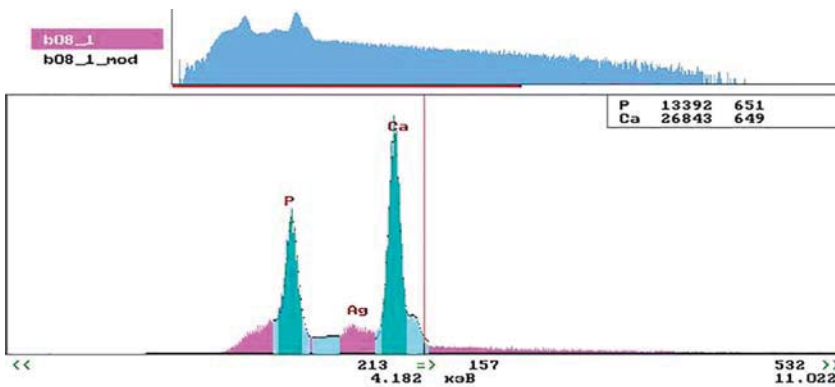


Рис. 1. Пример энергодисперсионного спектра поверхности костной ткани, окружающей имплантат из сплава КТЦ-125.

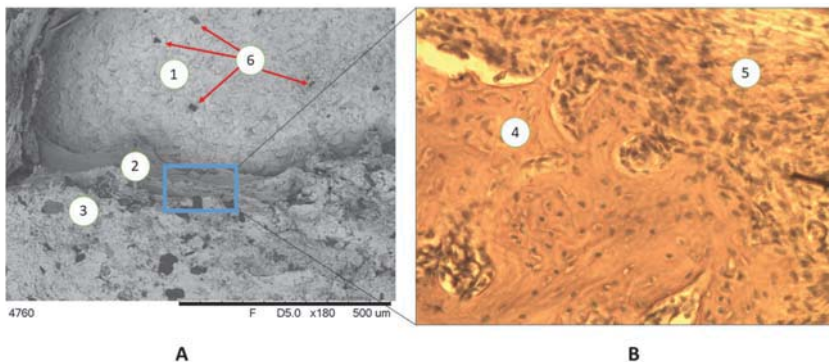


Рис. 2. Растровая электронная микроскопия (А) и световая микроскопия гистологического препарата ткани, окружающей удаленный имплантат из сплава титана (Пациент О, 2,5 года после имплантации). 1 – поверхность имплантата, 2 – соединительнотканые элементы, 3 – костная ткань, 4 – грубоволокнистая костная ткань, 5 – соединительная ткань, 6 – очаги коррозии на поверхности имплантата.

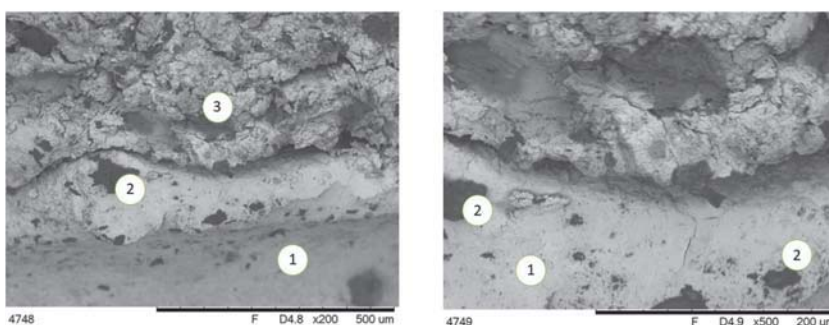


Рис. 3. Растровая электронная микроскопия перимплантационной области удаленного имплантата из сплава титана (Пациент Ш, 7,9 лет после имплантации). 1 – поверхность имплантата, 2 – дефект поверхности, 3 – костная ткань.

После извлечения имплантаты помещали в 2,5 % глютаральдегида на 48 часов для фиксации органического материала и затем проводили в батарее спиртов возрастающей концентрации до 100% спирта и напыляли 5 нм слоем серебра в вакуумной установке ВУП-5 (Сумы, SELMI). Контроль состава кальция и фосфора, а также миграции элементов сплава в окружающие ткани производили при помощи энергодисперсионной приставки Hitachi TM-3000 (рис. 1).

При наличии достаточного количества костной ткани на поверхности имплантата проводили изучение гистологической структуры перимплантатной костной ткани. Для этого костную ткань удаляли с поверхности имплантата и помещали в раствор азотной кислоты на 24 часа для декальцинации. Декальцинированные образцы обезвоживали в спиртах возрастающей концентрации и заливали в парафин. Готовили гистологические срезы толщиной 5–7 мкм и окрашивали их гематоксилин-эозином. Полученные препараты изучали с помощью светового микроскопа «OLYMPUS».

Результаты

Анализ имплантатов из сплава титана (Grade5- BT-6) показал зависимость структуры интерфейса имплантат/кістка от срока эксплуатации конструкции. Так, после 2,5 лет после имплантации наблюдалось отсутствие полноценной остеоинтеграции и наличие волокнистых структур. Энергодисперсионный анализ

(EDX) поверхності тканин показав наявність великої кількості вуглецю (до 12 мас %), що свідчить на користь наявності зв'язуючої тканини. Соотношение Са/Р по результатам EDX складало 1,29, що характерно для кальцій-дефіцитного апатиту і наявності вираженої органічної складової в матриці.

Так, інтерфейс імплантат/кістка пацієнта О., 1983 г.р. представлений чітко розличимими двома видами тканин (рис. 2). Ближче до винтових структур розташована прослойка низкомінералізованої тканини фібрилярної структури, яка переривається участками кісткової тканини (соотношение Са/Р – 1,56).

При цьому слід відзначити щільний контакт між поверхнею імплантата і тканиною. На поверхні імплантата визначалися окремі дрібні осередки корозії. Гістологічний аналіз кісткової тканини показав наявність як зв'язуючої (розташована в невіддаленній близькості до імплантата), так і кісткової тканини, яка являється переважаючою в усіх полях зору.

При більшій тривалості експлуатації титанового сплаву (більше 7 років – 2 спостереження) практично неможливо виявити наявність зв'язуючих елементів. При цьому відбувається достатньо щільна упаковка тканин навколо імплантата. Структура кісткової тканини достатньо рихла, що можливо свідчувало про наявність грубоволокнистої або трабекулярної кістки. В даних клінічних випадках було неможливо виділити тканину для гістологічних досліджень, тому верифікувати тип кістки не представлялося можливим. Поверхня імплантата має дефекти, свідчаючі про наявність корозії (рис. 3). Об цьому свідчує також наявність титану в концентраціях 0,5–1,2 мас % в тканині навколо імплантата. Крім цього, на поверхні кісткової тканини виявлені численні тріщини, які можуть виникати в результаті невідповідності механічних параметрів сплаву і кісткової тканини.

Аналіз інтерфейсу віддалених імплантатів складу КТЦ-125 також свідчать про незначительну різницю структури кісткової тканини в залежності від термінів експлуатації. Так, інтерфейс імплантата, віддаленого через 3,7 років після операції представлений високо- і низкомінералізованими компонентами, по структурі характерними для кісткової тканини, які мають щільний контакт з поверхнею імплантата

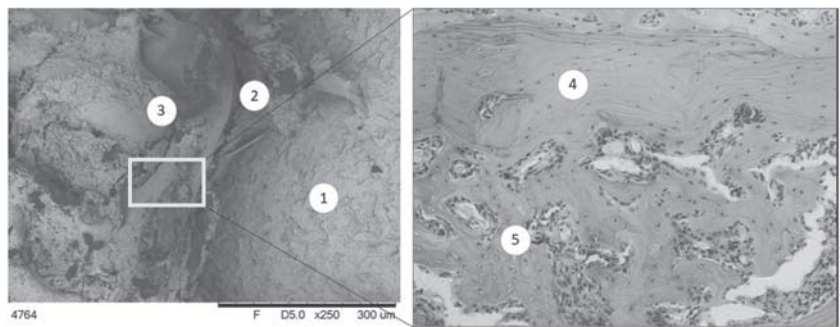


Рис. 4. Растровая електронна мікроскопія (А) і світлова мікроскопія гістологічного препарату ткани, оточуючої віддалений імплантат із сплаву цирконія (Пацієнт М, 3,7 років після імплантації).

- 1 – поверхню імплантата,
- 2 – волокнисті елементи,
- 3 – кісткова тканина,
- 4 – пластинчаста кісткова тканина,
- 5 – трабекулярна кісткова тканина.

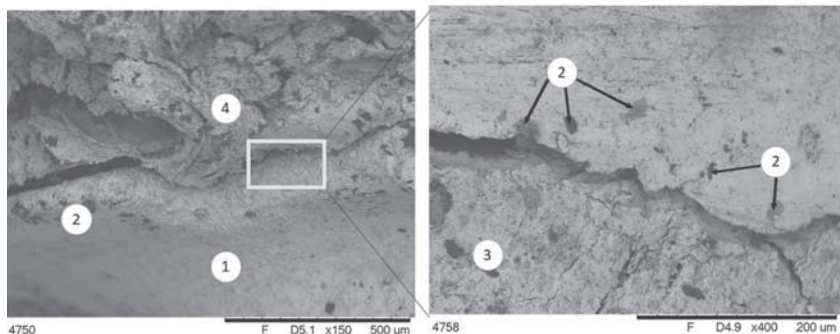


Рис. 5. Обзорная растровая електронна мікроскопія (А) і поперечний шліф через вибраний ділянку (В) ткани віддаленого імплантата із сплаву цирконія (Пацієнт Н, 8,2 роки після імплантації).

- 1 – поверхню імплантата,
- 2 – осередки корозії поверхні імплантата,
- 3 – електроннощільні утворення в кістковій тканині,
- 4 – пластинчаста кісткова тканина.

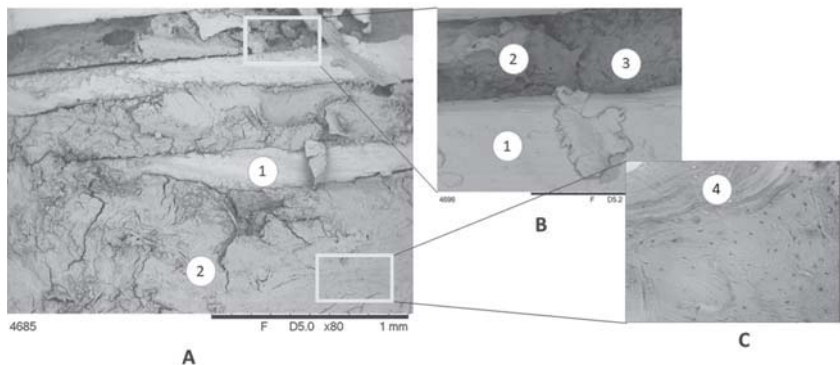


Рис. 6. Обзорная (А) і прицільна (В) растровая електронна мікроскопія (А) і світлова мікроскопія гістологічного препарату ткани, оточуючої віддалений імплантат із бета-титан-цирконієвого сплаву (Пацієнт С, 4,8 років після імплантації).

- 1 – поверхню імплантата,
- 2 – компактна кісткова тканина,
- 3 – трабекулярна кісткова тканина,
- 4 – лінії цементування компактною кістковою тканиною в перимплантатній області.

Результаты энергодисперсионного анализа (масс %) состава периимплантационных тканей в зависимости от типа имплантата.

Имплантат	Кальций	Фосфор	Углерод	Титан	Цирконий
BT-6, n=3	16,4±5,7	25,58	7,8±2,6	0,9±0,3	–
КТЦ-125, n=4	19,7±6,3	31,9±4,9	3,2±0,9	–	0,4±0,1
β-TiZr, n=3	21,3±4,1	34,3±6,3	2,4±1,1	–	–

(рис. 4). Заметным является наличие трабекулярной и компактной кости, при чем последняя располагается в непосредственной близости от имплантата. Визуализация волокнистых структур методом растровой электронной микроскопии не подтвердилась гистологически. Во всех препаратах ткани периимплантационной зоны визуализируется костная ткань – как компактная, так и губчатая, чередующиеся без выраженной зависимости.

В имплантатах, удаленных в более поздние сроки (более 6 лет, 3 клинических случая) интерфейс представлен костной тканью, которая плотно упакована в межвитковые пространства. В некоторых наблюдениях возможно заметить промежутки между тканью и поверхностью имплантата, но в данном случае не исключено их «искусственное» формирование во время извлечения конструкции и проводки образцов. В данные сроки не визуализируется наличие соединительнотканых элементов, что свидетельствует о ремоделировании кости вокруг имплантата. Как и в случае с титановым сплавом, на поверхности металла визуализируются дефекты, представленные электронноплотными образованиями (рис. 5).

На поперечных шлифах можно заметить распространение данных дефектов вглубь и наличия элементов коррозии по краю винта. На поперечных шлифах характерно наличие микротрещин на поверхности кости, но их распространенность менее выражена, чем в случаях с титановыми сплавами. При этом поперечные срезы позволили визуализировать хорошо развитую компактную костную ткань. В толще костной ткани визуализируется скопление электронноплотных участков ткани, которые при энергодисперсионном анализе показывают наличие циркония в количестве до 0,5 масс %. Соотношение Са/Р в костной ткани приближается к стехиометрическому и составляет 1,62.

При анализе результатов растровой электронной микроскопии и гистологии ткани после извлечения имплантатов из бета-титан-циркониевого сплава (3 клинических случая) мы не заметили временной зависимости структуры интерфейса имплантат/кость (рис. 6А). Так, межвитковые пространства выполнены костной тканью, которая имеет как компактную, так и губчатую структуру (рис. 6В). Во всех наблюдаемых случаях мы не визуализировали наличие соединительной ткани. Наблюдается плотная упаковка ткани и ее тесный контакт с поверхностью имплантата. На больших увеличениях мы не наблюдали разрывов в интерфейсе даже через 4 года эксплуатации (рис. 6В). Гистологические исследования ткани из межвитковых пространств показали наличие компактной костной ткани обычной структуры. Характерно наличие линий цементации, что свидетельствует о постепенном формировании слоев в процессе ремоделирования (рис. 6С).

Соотношение Са/Р на поверхности кости составляет 1,61, что близко к нормальным показателям костной ткани. Во всех случаях наблюдения мы не выявили коррозии поверхности сплава и наличия металлических включений в толще окружающих тканей. Также характерно наличие незначительных трещин в межвитковых пространствах, что возможно является свидетельством наличия разности напряжений в интерфейсе. Следует отметить, что толщина трещин и их продолжительность является наименьшими среди всех клинических случаев.

Анализируя состав тканей периимплантационной зоны, следует обратить внимание на дефицит кальция в группе пациентов с титановыми имплантатами (табл.). В этой же группе содержится значительное количество углерода, что свидетельствует о преобладании органической составляющей (в сравнении с остальными группами). Массовое содержание кальция и фосфора, а также их соотношение (1,56) достоверно меньше, чем у остальных групп. Выход титана и циркония в первой и второй группах пациентов свидетельствует о наличии коррозии, которая возникает в период после 5 лет эксплуатации конструкции. Кальций-фосфорное соотношение в группе BT-6 и β-TiZr находится в пределах нормы.

Таким образом, мы наблюдали удовлетворительную интеграцию имплантатов во всех клинических случаях, но следует отметить принципиальную разницу в процессах ремоделирования и развития тканей в интерфейсе имплантат/кость. Развитие незначительных областей соединительной ткани в периимплантационной зоне возникает во всех случаях после имплантации титановых сплавов. При этом в отдаленные (более 7 лет) периоды происходит ремоделирование с образованием трабекулярных структур. После имплантации сплава КТЦ-125 и бета-титан-циркониевого сплава гистологически не визуализируется соединительная ткань, хотя в первом случае на растровой электронной микроскопии заметны волокнистые структуры. Характерно наличие микротрещин, по размеру и распространенности, убывающие от титанового сплава к бета-титан-циркониевому. Для классических титановых сплавов и КТЦ наблюдается процессы коррозии в отдаленные сроки наблюдения (более 5 лет), при этом продукты коррозии (титан и цирконий) выявляются в окружающих тканях. В настоящем исследовании мы не выявили различия в структуре интерфейса имплантат/кость в межвитковых пространствах – данный вопрос требует дополнительных исследований с детальными срезами извлеченных имплантатов.

Выводы

Изучение состояния интерфейса имплантат/кость в удаленных конструкциях имплантатов различного состава показало преимущество бета-титан-циркониевого

сплава перед ВТ-6 а также КТЦ-125 с точки зрения отдаленного результата остеоинтеграции. Количество наблюдений не позволяет выявить достоверную зависимость структуры интерфейса от различной гео-

метрии имплантата, но уменьшение количества микротрещин кости и отсутствие соединительной ткани может свидетельствовать о преимуществе параболы вращения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Albrektsson T, Johansson C. Osteoinduction, osteoconduction and osseointegration. *Eur Spine J.* 2001 Oct;10(2):96-101. DOI: 10.1007/s005860100282
2. Kurtz SM, Devine JN. PEEK biomaterials in trauma, orthopedic, and spinal implants. *Biomaterials.* 2007 Nov; 28(32): 4845–69. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2007.07.013
3. Branemark PI. Osseointegration and its experimental background. *J Prosthet Dent.* 1983 Sep;50(3):399–410. DOI: 10.1016/s0022-3913(83)80101-2
4. Szmukler-Moncler S, Salama H, Reingewirtz Y, Dubruille JH. Timing of loading and effect of micromotion on bone-dental implant interface: review of experimental literature. *J Biomed Mater Res.* 1998 Summer; 43(2): 192–203. DOI: 10.1002/(sici)1097-4636(199822)43:2<192::aid-jbm14>3.0.co;2-k
5. Spears IR, Pfliegerer M, Schneider E, Hille E, Morlock MM. The effect of interfacial parameters on cup-bone relative micromotions. A finite element investigation. *J Biomech.* 2001 Jan; 34(1): 113–20. DOI: 10.1016/s0021-9290(00)00112-3
6. Schenk RK, Buser D. Osseointegration: a reality. *Periodontol 2000.* 1998 Jun;17: 22–35.
7. Donath K. Vergleichende histologische Untersuchung verschiedener enossaler Implantattypen. *Z Zahnarztl Implantol* 1988;4:106–8.
8. Davies JE. Mechanisms of endosseous integration. *Int J Prosthodont.* 1998 Sep-Oct; 11(5): 391–401.
9. Branemark PI. Osseointegration and its experimental background. *J Prosthet Dent.* 1983 Sep;50(3):399–410. DOI: 10.1016/s0022-3913(83)80101-2
10. Aspenberg P, Goodman S, Toksvig-Larsen S, Ryd L, Albrektsson T. Intermittent micromotion inhibits bone ingrowth. Titanium implants in rabbits. *Acta Orthop Scand.* 1992 Apr;63(2): 41–5. DOI: 10.3109/17453679209154809
11. Gondolph-Zink B. [Effect of hydroxyapatite layering on the osteo-integration of weightbearing and non-weightbearing implants. Comparison to other microporous surfaces in animal experiments]. *Orthopade.* 1998 Feb; 27(2): 96–104.
12. Brunski JB. In vivo bone response to biomechanical loading at the bone/dental-implant interface. *Adv Dent Res.* 1999 Jun; 13: 99–119. DOI: 10.1177/08959374990130012301
13. Chang YS, Gu HO, Kobayashi M, Oka M. Influence of various structure treatments on histological fixation of titanium implants. *J Arthroplasty.* 1998 Oct; 3(7): 816–25. DOI: 10.1016/s0883-5403(98)90037-7
14. D’Lima DD, Lempeler SM, Chen PC, Holmes RE, Colwell Jr CW. Bone response to implant surface morphology. *J Arthroplasty.* 1998 Dec; 13(8): 928–34. DOI: 10.1016/s0883-5403(98)90201-7
15. Li J, Liao H, Fartash B, Hermansson L, Johnsson T. Surface- dimpled commercially pure titanium implant and bone ingrowth. *Biomaterials.* 1997 May; 18(9): 691–6. DOI: 10.1016/S0142-9612(96)00185-8
16. Schwartz Z, Boyan BD. Underlying mechanisms at the bone- biomaterial interface. *J Cell Biochem.* 1994 Nov; 56(3): 340–7. DOI: 10.1002/jcb.240560310
17. Kasemo B, Gold J. Implant surfaces and interface processes. *Adv Dent Res.* 1999 Jun; 13: 8–20. DOI: 10.1177/08959374990130011901
18. Thomas KA, Kay JF, Cook SD, Jarcho M. The effect of surface macrotexture and hydroxylapatite coating on the mechanical strengths and histologic profiles of titanium implant materials. *J Biomed Mater Res.* 1987 Dec; 21(12): 1395–414. DOI: 10.1002/jbm.820211205
19. Buser D, Schenk RK, Steinemann S, Fiorellini JP, Fox CH, Stich H. Influence of surface characteristics on bone integration of titanium implants. A histomorphometric study in miniature pigs. *J Biomed Mater Res.* 1991 Jul; 25(7): 889–902. DOI: 10.1002/jbm.820250708
20. Thomas KA, Cook SD. Relationship between surface characteristics and the degree of bone-implant integration. *J Biomed Mater Res.* 1992 Jun; 26(6): 831–3. DOI: 10.1002/jbm.820260612
21. Feighan JE, Goldberg VM, Davy D, Parr JA, Stevenson S. The influence of surface-blasting on the incorporation of titanium- alloy implants in a rabbit intramedullary model. *J Bone Joint Surg Am.* 1995 Sep; 77(9): 1380–95. DOI: 10.2106/0004623-199509000-00015
22. Cooper LF. A role for surface topography in creating and maintaining bone at titanium endosseous implants. *J Prosthet Dent.* 2000 Nov; 84(5): 522–34. DOI: 10.1067/mpr.2000.111966
23. Hulbert SF, Cooke FW, Klawitter JJ, Leonard RB, Sauer BW, Moyle DD et al. Attachment of prostheses to the musculoskeletal system by tissue ingrowth and mechanical interlocking. *J Biomed Mater Res.* 1973; 7(3): 1–23. DOI: 10.1002/jbm.820070303
24. Sauer BW, Weinstein AM, Klawitter JJ, Hulbert SF, Leonard RB, Bagwell JG. The role of porous polymeric materials in prosthesis attachment. *J Biomed Mater Res.* 1974; 8(3): 145–53. DOI: 10.1002/jbm.820080315
25. Roderic L. Composite biomaterials. In: Bronzino JD, editor. *The biomedical engineering handbook.* Boca Raton, FL: CRC Press; 1995. p. 309–14.
26. Parfitt AM. Osteonal and hemi-osteonal remodeling: the spatial and temporal framework for signal traffic in adult human bone. *J Cell Biochem.* 1994 Jul; 55(3): 273–86. DOI: 10.1002/jcb.240550303
27. Frost HM. Some ABC’s of skeletal pathophysiology. 5. Micro-damage physiology. *Calcif Tissue Int.* 1991 Oct;49(4):229-31. DOI: 10.1007/bf02556207
28. P. Pamies, Long-lived biomaterials, *Nat. Biomed. Eng.* 1 (2017) 0095. DOI: 10.1038/s41551-017-0095
29. D. Buser, L. Sennerby, H. De Bruyn, Modern implant dentistry based on osseointegration: 50 years of progress, current trends and open questions. *Periodontol 2000.* 2017 Feb; 73(1): 7–21. DOI: 10.1111/prd.12185.
30. Harada S, Rodan G. A. Control of osteoblast function and regulation of bone mass. *Nature.* 2003 May 15; 423(6937): 349–55. DOI: 10.1038/nature01660
31. le Noble F, le Noble J. Bone biology: Vessels of rejuvenation. *Nature.* 2014 Mar 20;507(7492):313-4. DOI: 10.1038/nature13210
32. Bose S, Fielding G, Tarafder S, Bandyopadhyay A. Understanding of dopant-induced osteogenesis and angiogenesis in calcium phosphate ceramics. *Trends Biotechnol.* 2013 Oct;31(10):594-605. DOI: 10.1016/j.tibtech.2013.06.005
33. Takayanagi H. Osteoimmunology: shared mechanisms and crosstalk between the immune and bone systems. *Nat. Nat Rev Immunol.* 2007 Apr;7(4):292-304. DOI: 10.1038/nri2062
34. Vishwakarma A, Bhise NS, Evangelista MB, Rouwkema J, Dokmeci MR, Ghaemmaghami AM, et al. Engineering immunomodulatory biomaterials to tune the inflammatory response. *Trends Biotechnol.* 2016 Jun;34(6):470-482. DOI: 10.1016/j.tibtech.2016.03.009
35. Li Y, Xiao Y, Liu C. The horizon of materiobiology: A perspective on material-Guided cell behaviors and tissue engineering. *Chem Rev.* 2017 Mar 8; 117(5): 4376–4421. DOI: 10.1021/acs.chemrev.6b00654
36. Sul YT. The significance of the surface properties of oxidized titanium to the bone response: special emphasis on potential biochemical bonding of oxidized titanium implant. *Biomaterials.* 2003 Oct; 24(22): 3893–907. DOI: 10.1016/s0142-9612(03)00261-8
37. Hench LL, Polak JM. Third-generation biomedical materials. *Science.* 2002 Feb 8; 295(5557): 1014–7. DOI: 10.1126/science.1067404
38. Zhao L, Mei S, Chu PK, Zhang Y, Wu Z. The influence of hierarchical hybrid micro/nano-textured titanium surface with titania nanotubes on osteoblast functions. *Biomaterials.* 2010 Jul; 31(19): 5072-82. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2010.03.014
39. Zhou R, Wei D, Cao J, Feng W, Cheng S, Du Q, et al. Synergistic effects of surface chemistry and topologic structure from modified microarc oxidation coatings on ti implants for improving osseointegration. *ACS Appl. Mater. Inter.* 7 (2015) Apr 8932–8941. DOI: 10.1021/acsami.5b02226
40. Murphy WL, McDevitt TC, Engler AJ. Materials as stem cell regulators. *Nat Mater.* 2014 Jun; 13(6): 547–57. DOI: 10.1038/nmat3937
41. Stevens MM, George JH. Exploring and Engineering the Cell Surface Interface. *Science.* 2005 Nov 18; 310(5751): 1135–8. DOI: 10.1126/science.1106587
42. Anderson JM, Rodriguez A, Chang DT. Foreign body reaction to biomaterials. *Semin Immunol.* 2008 Apr; 20(2): 86–100. DOI: 10.1016/j.smim.2007.11.004
43. Jones JA, Chang DT, Meyerson H, Colton E, Kwon IK, Matsuda T, et al. Proteomic analysis and quantification of cytokines and chemokines from biomaterial surface-adherent macrophages and foreign body giant cells. *J Biomed Mater Res A.* 2007 Dec 1; 83(3): 585–96. DOI: 10.1002/jbm.a.31221
44. Hench LL, Polak JM. Third-generation biomedical materials. *Science.* 2002 Feb 8; 295(5557): 1014–7. DOI: 10.1126/science.1067404
45. Jell G, Stevens MM. Gene activation by bioactive glasses. *J Mater Sci Mater Med.* 2006 Nov; 17(11): 997–1002. DOI: 10.1007/s10856-006-0435-9
46. Kriparamanan R, Aswath P, Zhou A, Tang L, Nguyen KT. Nanotopography: cellular responses to nanostructured materials. *J Nanosci Nanotechnol.* 2006 Jul; 6(7):1 905–19. DOI: 10.1166/jnn.2006.330

Морфологічні аспекти інтерфейсу імплантат-кістка в віддалені терміни функціонування дентальних імплантатів

О.М. Міщенко, І.В. Любчак, О.М. Олешко, М.В. Погорєлов

Резюме. З багатьох складових аспектів успіху імплантації, остеоінтеграція, можливо, є найбільш важливою і сама по собі залежить від декількох факторів, що включають в себе біомедичні характеристики імплантату, здатність до захисту від стресу прилеглої тканини і довговічність функціонування після імплантації. На сьогоднішній день відзначається недостатня кількість результатів об'єктивної оцінки інтерфейсу імплантат-кістка *in vivo* у віддалені терміни функціонування імплантату у людини.

Мета дослідження: вивчити морфологічні аспекти інтерфейсу імплантат-кістка в віддалені терміни функціонування дентальних імплантатів різних складів.

Матеріали та методи. Через неспроможність ортопедичної конструкції або ж через вихід з ладу конструктивних елементів супраструктури, при неможливості ремонту конструкції проводили видалення імплантатів з подальшою аугментацією в ділянку утвореного дефекту. Розглядали препарати дентальних імплантатів людини зі сплаву титану (Grade5- BT-6) – $7,6 \pm 1,5$ років після установки (3 випадки), цирконію (КТЦ-125) – $5,7 \pm 1,9$ (4 випадки), бета-титан-цирконієвого сплаву – $6,2 \pm 2,6$ років після установки (3 випадки). Після вилучення, інтерфейс імплантат-кістка вивчався методами растрової електронної мікроскопії з енергодисперсійним аналізом і гістології з забарвленням гематоксилін-еозином.

Результати. Вивчення стану інтерфейсу імплантат/кістка в видалених конструкціях різного складу показало перевагу бета-титан-цирконієвого сплаву перед BT-6 а також КТЦ-125. Кількість спостережень не дозволяє виявити достовірну залежність структури інтерфейсу від різної геометрії імплантату, але зменшення кількості мікротріщин кістки і відсутність сполучної тканини може свідчити про перевагу параболи обертання.

Ключові слова: морфологічні аспекти інтерфейсу імплантат-кістка, енергодисперсійний аналіз, імплантат.

Morphological aspects of the implant-bone interface in the long postoperative period after implantation

O. Mishchenko, I. Liubchak, O. Oleshko, M. Pogorielov

Summary. Of the many constituent aspects of the success of implantation, osseointegration is perhaps the most important and in itself depends on several factors, including the biomedical characteristics of the implant, the ability to protect against adjacent tissue stress and the longevity of functioning after implantation. To date, there is an insufficient number of results of an objective assessment of the implant-bone interface *in vivo* in the long term functioning of the implant in humans.

Objective: to study the morphological aspects of the implant-bone interface in the long-term functioning of dental implants of various alloys.

Materials and methods. Due to the failure of the orthopedic design or due to the failure of the structural elements of the superstructure, if it is impossible to repair, the implants were removed, followed by augmentation to the area of the resulting defect. We studied dental implants from titanium alloy (Grade5) – 7.6 ± 1.5 years after installation (3 cases), zirconium (KTZ-125) – 5.7 ± 1.9 (4 cases), beta-titanium-zirconium alloy – 6.2 ± 2.6 years after installation (3 cases). After extraction, the implant-bone interface was studied by scanning electron microscopy with energy dispersive analysis and histology with hematoxylin-eosin staining.

Results. Implant / bone interface status in remote structures of various compositions has shown the advantage of beta-titanium-zirconium alloy over Grade5 and KTZ-125. The number of observations does not allow to reveal a reliable dependence of the interface structure on different implant geometry, but a decrease in the number of bone microcracks and the absence of connective tissue may indicate the advantage of a rotation parabola.

Key words: morphological aspects of the implant-bone interface, energy dispersive analysis, implant.

Міщенко Олег Миколайович – доцент, Запорізький державний мед. університет.

Адреса домашня: Запорізька обл. с. Хортиця, Т. Шевченка, 50.

Тел.: (098)-388-05-50. E-mail: dr.mishchenko@icloud.com.

Любчак Ірина Володимирівна – студентка медичного інституту Сумського державного університету.

Адреса домашня: м. Суми, 40000, вул. Троїцька, 15.

Тел.: (099) 716-40-92. E-mail: irinalybchak@gmail.com.

Олешко Олександр Миколайович – ст. наук. спів.

Центру колективного користування науковим обладнанням медичного інституту Сумського державного університету.

Адреса домашня: м. Суми, 40018, вул. Санаторна, 31/4.

Тел.: (095) 931-70-33. E-mail: oleshosanya007@gmail.com.

Погорєлов Максим Володимирович – проф.,

керівник Центру колективного користування науковим обладнанням медичного інституту Сумського державного університету.

Адреса домашня: м. Суми, 40035, вул. Інтернаціоналістів, 35-д, кв. 23.

Тел.: 066-900-54-48. E-mail: m.pogorielov@gmail.com.