

2
НОМЕР



ISSN 2304-9081

Электронный журнал
On-line версия журнала на сайте
<http://www.elmag.uran.ru>

БЮЛЛЕТЕНЬ

ОРЕНБУРГСКОГО НАУЧНОГО ЦЕНТРА УРО РАН



2016

УЧРЕДИТЕЛИ

УРАЛЬСКОЕ ОТДЕЛЕНИЕ РАН
ОРЕНБУРГСКИЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР УРО РАН

© Коллектив авторов, 2016

УДК 616.314-76/616-06

В.В. Лабис¹, Э.А. Базикян¹, С.В. Сизова², С.В. Хайдуков², И.Г. Козлов³

ИССЛЕДОВАНИЕ НАНОРАЗМЕРНЫХ ЧАСТИЦ, ПОЛУЧЕННЫХ В СУПЕРНАТАНТАХ С ДЕНТАЛЬНЫХ ИМПЛАНТАТОВ ДВУХ СИСТЕМ А И В

¹ Московский государственный медико-стоматологический университет
им. А.И. Евдокимова, Москва, Россия

² Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова
РАН, Москва, Россия

³ Российский национальный исследовательский медицинский университет
им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия

Цель. Оценить возможность эмиссии с поверхности дентальных имплантатов двух систем А и В в водную среду наноразмерных частиц металлов, провести их идентификацию, изучить влияние белков свежей плазмы и сыворотки венозной крови при добавлении к супернатантам.

Материалы и методы. С помощью метода динамического светорассеяния, трансмиссионной электронной микроскопии и элементного анализа детектировать металлические наноразмерные частицы, выделившиеся спонтанно в бидистиллированную воду после 5 дней инкубации в CO₂ инкубаторе при 37,2⁰С, а также после обработки ультразвуком с частотой 35 кГц в течение 5, 10 и 20 минут, с 40 дентальных имплантатов системы Nobel Replace и 42 дентальных имплантатов системы Alpha-Bio. К супернатантам добавлена свежая тромбоцитарная плазма и сыворотка венозной крови человека и методом динамического светорассеяния изучено образование белковой оболочки вокруг наноразмерных металлических частиц. Проведена сравнительная характеристика спонтанно образованных комплексов из компонентов плазмы и сыворотки крови и наноразмерных металлических частиц, предположительно, «белки крови-металлические наноразмерные частицы».

Результаты. Установлено содержание металлических наноразмерных частиц в супернатантах 40 дентальных имплантатов системы Nobel Replace и 42 дентальных имплантатов системы Alpha-Bio после инкубации в условиях CO₂ инкубатора в течение 5 суток без физического и механического воздействия. При воздействии ультразвука, имитирующем нагрузку в условиях организма, также наблюдался выход наноразмерных частиц, зависящий от сроков воздействия. Обнаружено образование белковых оболочек с включением наноразмерных металлических частиц как при добавлении свежей тромбоцитарной плазмы, так и при добавлении сыворотки крови. Отмечена разница в размерах спонтанно образовавшихся комплексов.

Заключение. При инкубации 40 дентальных имплантатов системы Nobel Replace и 42 дентальных имплантатов системы Alpha Bio в бидистиллированной воде впервые были получены супернатанты с наноразмерными частицами со всех исследуемых дентальных имплантатов обеих систем. В дальнейшем, имитируя физическую и механическую нагрузку, получены изменения в размерном и количественном соотношении наноразмерных частиц, исходя из временного диапазона воздействия ультразвуком, с частотой 35 кГц. Образование спонтанных комплексов наноразмерных частиц с белками тромбоцитарной плазмы крови и сыворотки указывает на необходимость проведения дальнейших исследований по идентификации белковых фракций, входящих в состав как в группе при добавлении свежей сыворотки, так и плазмы крови.

Ключевые слова: дентальные имплантаты Nobel Replace и Alpha-Bio, супернатанты, наноразмерные частицы.

V.V. Labis¹, E.A. Bazikyan¹, S.V. Sizova², S.V. Khaidukov², I.G. Kozlov³

NANOSIZED PARTICLES OBTAINED IN SUPERNATANES FROM DENTAL IMPLANTS OF SYSTEMS A AND B

¹ Moscow State Medico-Stomatological University named A.I. Evdokimov, Moscow, Russia

² Institute of Bioorganic Chemistry named academicians M.M. Shemyakin & Yu.A. Ovchinnikov, RAS, Moscow, Russia

³ Russian National Research Medical University named N.I. Pirogov, Moscow, Russia

Objective. Assess the possibility of emission from dental implants of two dental implant systems A. and B. into the aquatic environment of nanosized metal particles to conduct their identification, study the effect of forming complexes with proteins of fresh venous blood plasma and serum, when they are added to the supernatants.

Materials and Methods. Using methods: dynamic light scattering, transmission electron microscopy and elemental analysis - were detected nanosized metal particles separated out spontaneously in bidistilled water after 5 days of incubation in CO₂ incubator at 37,2⁰C and after sonication with a frequency of 35 kHz for 5, 10 and 20 minutes, with 40 Nobel Replace dental implants and 42 Alpha-Bio dental implants. Fresh plasma and platelet serum of venous blood was obtained from a human. Was studied using dynamic light scattering forming a protein shell around the nanosized particles in the supernatants. The comparative characteristic obtained spontaneously formed complexes, presumably, "Blood proteins - metallic nanosized particles."

Results. It installs the metallic nanosized particles in the supernatants after incubation in a CO₂ incubator for 5 days without the physical and mechanical action, under sterile conditions, 40 Nobel Replace dental implants and 42 Alpha-Bio dental implants. When sonication simulating load conditions of the organism, the output results are also obtained nanosized particles based on the exposure time range. The formation of the inclusion of protein shells nanosized metal particles by adding a fresh platelet plasma and adding serum. There was a difference in size of spontaneously formed complexes that requires further study.

Conclusion. Imitating the human body in vitro conditions for the implementation of 40 Nobel Replace dental implants and 42 Alpha Bio dental implants in sterile vials containing bidistilled water, we were first obtained supernatants with nanosized particles from all dental implants studied both systems. Further, by issuing the physical and mechanical stress, produced changes in the size and a proportion of nanosized particles based on the ultrasound exposure time range, with the frequency of 35 kHz. Spontaneous formation of nanoparticles complexes with proteins and blood platelet plasma serum indicates a need for further investigation for identification of protein fractions that are part of a group with the addition of fresh serum and blood plasma.

Keywords: dental implants Nobel Replace and Alpha-Bio, supernatants, nanosized particles.

Введение

Механизмы остеointеграции дентальных имплантатов в настоящее время описываются без учета возможного выхода наноразмерных частиц с поверхности окисного слоя, что приводит к неполноценному восприятию целостной картины репаративных процессов как на молекулярном и клеточном, так и тканевом уровнях [1, 7, 10, 11].

Вместе с тем дентальный имплантат, очевидно, следует рассматривать не как монолитное стоматологическое изделие из сплава металла на основе

TiO₂, а как структуру с расположенными в окисном слое наноразмерными частицами, способными к эмиссии и взаимодействию с тканями и клетками иммунной системы макроорганизма [2-4, 6, 8, 9, 14].

В этой связи актуальна разработка иммунологической концепции механизмов остеоинтеграции, в которой бы учитывалась роль наноразмерных металлических частиц, принимающих непосредственное участие в тканевых репаративных процессах [3, 6].

При анализе литературных источников обнаружены лишь единичные междисциплинарные научные исследования, посвященные изучению этого вопроса [9, 12, 15]. На основе данных литературы и результатов собственных исследований нами предложен новый иммунологический термин, а именно – NaMePAMPs (NanoMetal Pathogen-associated Molecular Pattern) – наноразмерные металлические частицы как паттерны, которые могут быть непосредственными участниками процесса тканевой репарации, в том числе при внедрении дентального имплантата в сформированное костное ложе [3, 4, 5, 7].

В настоящей работе мы решили оценить возможность эмиссии, без физического и механического воздействия, а также при ультразвуковой обработке с разным временным диапазоном воздействия, с поверхности дентальных имплантатов двух систем А и В в водную среду наноразмерных частиц металлов, провести их идентификацию, изучить влияние на них белков свежей плазмы и сыворотки венозной крови при добавлении к супернатантам.

Материалы и методы

В работе использовано 42 дентальных имплантата системы Alpha-Bio и 40 дентальных имплантатов системы Nobel Replace размером 5.0-10.0 мм. Для приготовления супернатантов, с включением дентальных имплантатов обеих систем, каждый дентальный имплантат помещали в пробирку с 2 мл бидистиллированной воды. Инкубацию образцов проводили в течение 5 дней в CO₂ инкубаторе при температуре 37,2⁰С (контроль). В опытной серии, пробирки с супернатантами, содержащими объекты исследования, подвергали ультразвуковому воздействию с рабочей частотой 35 кГц в течение 5, 10 и 20 минут в ультразвуковой ванне (ПСБ-Галс, Россия) и повторно проводили измерения металлических наноразмерных частиц методом динамического светорассеяния, как это делали ранее [6].

Наноразмерные частицы, полученные в супернатантах с поверхностями дентальных имплантатов систем Alpha-Bio и Nobel Replace, детектированы

методом динамического светорассеяния – ДСР (фотон-корреляционное или квазиупругое рассеяние света), который используется для измерения размера объектов от 1 до 1000 нм и проведения химических исследований полимеров для анализа свойств отдельных молекул/их ассоциаций [24], что позволило зафиксировать выход наноразмерных металлических частиц из объектов исследования.

Кроме того, для выявления наноразмерных частиц в полученных супернатантах их изучали с использованием прибора фирмы 90 Plus Partical Size Analyzer (Brookhaven instruments corporation, США) в мультимодальном режиме. Для определения размера частиц использовали автоматическую функцию 90Plus/BI-MAS, а также функцию прибора «dust cut-off», позволяющую удалять из учитываемых наноразмерных частиц очень крупные объекты, а именно, пыль. В экспериментах значение фильтра составляло 20.

Для идентификации наноразмерных частиц и установления их качественного состава, полученные с дентальных имплантатов обеих систем супернатанты, были подвергнуты дополнительным исследованиям. При определении размеров и формы имеющихся в супернатантах наноразмерных частиц использовали трансмиссионную электронную микроскопию. Анализ элементного состава также проводили на приборе FEI TECNAI G2 F20 (S-TWIN, США). Объектами исследования явились наноразмерные частицы, полученные в супернатантах с дентальных имплантатов систем Nobel Replace и Alpha Bio; контроль – пробирки с бидистиллятом.

В дальнейшем, супернатанты, содержащие наноразмерные металлические частицы с поверхности дентальных имплантатов систем Alpha-Bio (n=42) и Nobel Replace (n=40), после 20 минутной обработки ультразвуком с частотой 35 кГц и детектирования, разделяли пополам и внедряли в отдельные стерильные микропробирки. В одну из микропробирок с супернатантом добавляли свежеполученную тромбоцитарную плазму (10 мкл), а в другую – свежеполученную сыворотку крови человека (10 мкл). Затем в течение 30 минут, используя постоянное перемешивание при комнатной температуре, проводили повторные измерения вновь образованных комплексов, предположительно «белки крови-наноразмерные частицы», изучая частоту встречаемости, размер и полидисперсность изучаемых объектов исследования.

Результаты и обсуждение

Исследование супернатантов, содержащих наноразмерные частицы с

дентальных имплантатов двух систем А и В, после инкубации в CO_2 инкубаторе без физического и механического воздействия, а также после обработки ультразвуком с разным временным диапазоном воздействия, показало эмиссию наноразмерных частиц с поверхности всех изученных дентальных имплантатов обеих систем (рис. 1 А и Б соответственно).



Рис. 1. Размеры частиц (первый пул частиц, D1) в супернатантах после инкубации имплантатов систем А (А) и В (Б) в бидистилляте в течение 5 суток без механического и физического воздействия (0 мин.) и после обработки ультразвуком частотой 35 кГц в течение 5, 10 и 20 мин.

При анализе размеров частиц в супернатантах в мультимодальном режиме во всех образцах выявлено полимодальное распределение по размеру, при этом вклад второго и третьего пиков, соответствующий образовавшимся агрегатам, при анализе по числу частиц (режим Number) был незначитель-

ным, поэтому представлены суммарные графики, демонстрирующие факт выхода частиц (первый пул частиц) с поверхности имплантатов до (0 мин) и после обработки ультразвуком 5, 10 и 20 минут.

Как видно из результатов, представленных на рисунках 2 А и Б, практически во всех случаях с увеличением времени ультразвукового воздействия повышается значение АСР (отражающее частоту встречаемости объектов), то есть при ультразвуковой обработке возрастает общее количество частиц.

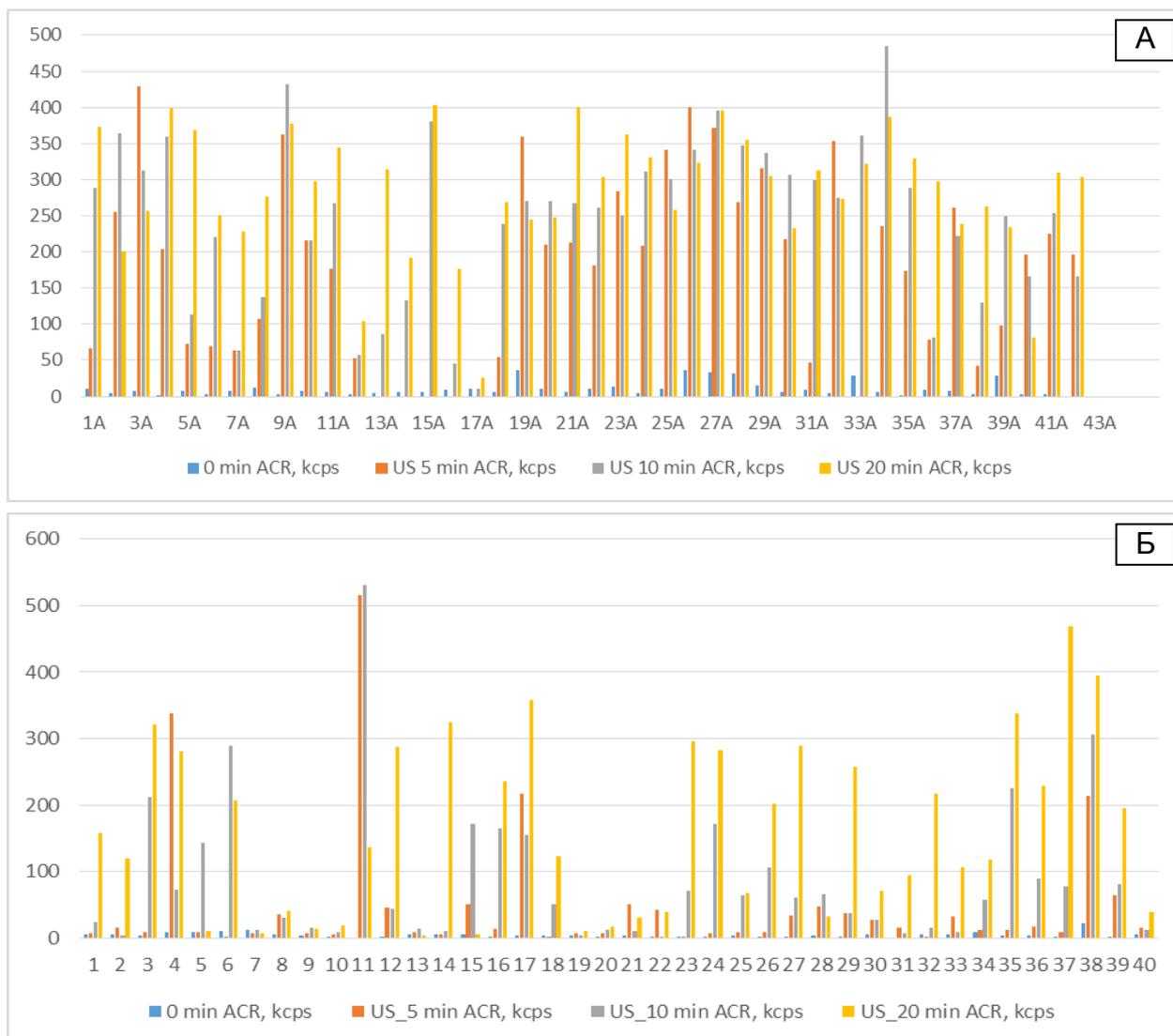


Рис. 2. Изменение интенсивности сигнала АСР (кcps) - частоты встречаемости наноразмерных частиц в зависимости от времени обработки ультразвуком супернатантов, полученных с дентальных имплантатов систем А (А) и В (Б).

В то же время при обработке супернатантов ультразвуком коэффициент полидисперсности, наоборот, снижается (рис. 3 А и Б), что указывает на то, что имеющиеся агрегаты частиц при таком воздействии склонны к дезинтеграции.

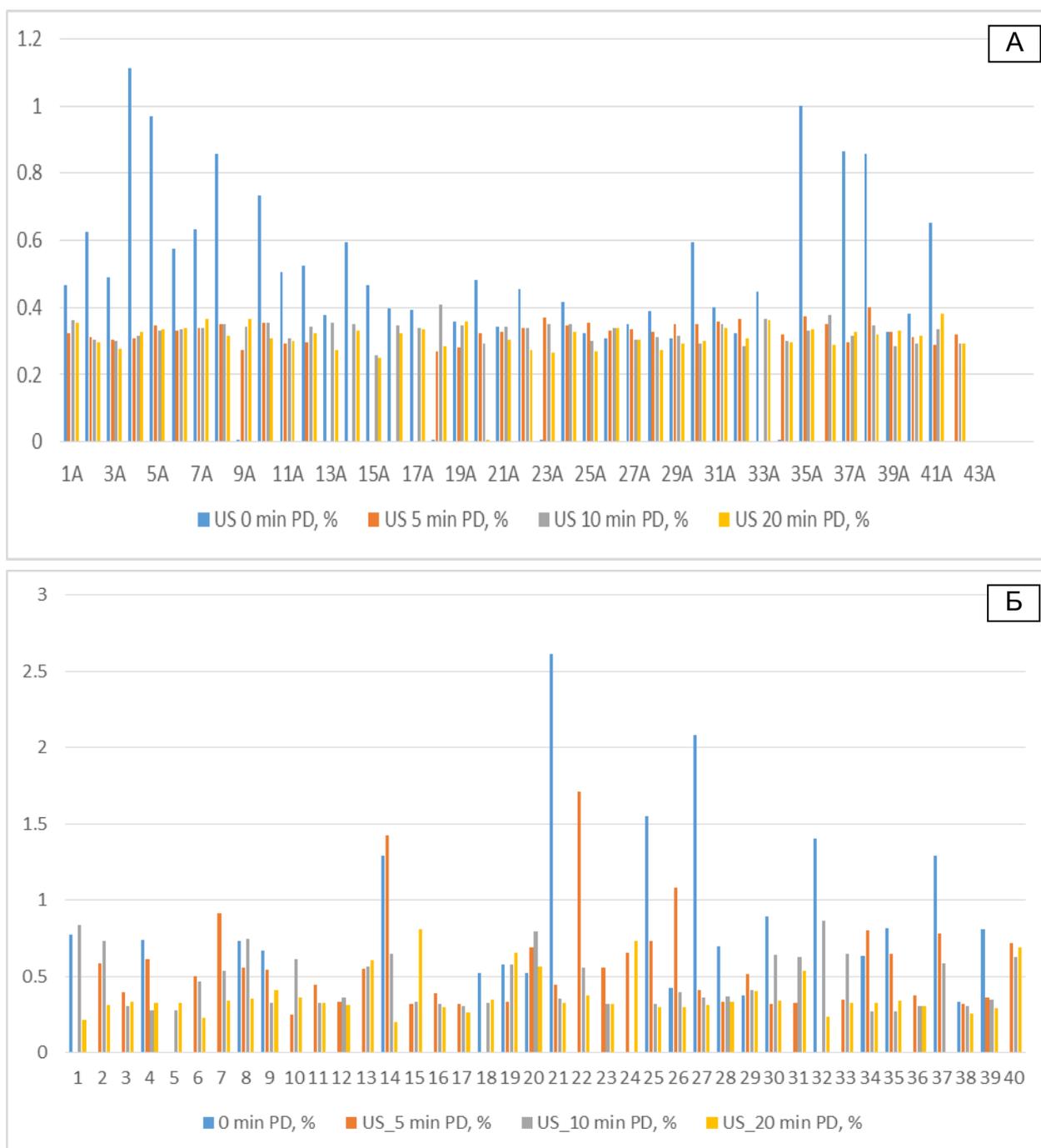


Рис. 3. Изменение значения коэффициента полидисперсности (PD, %) супернатантов, полученных с дентальных имплантатов систем А (А) и В (Б), в зависимости от времени обработки ультразвуком.

Полученные супернатанты с двух систем дентальных имплантатов, были исследованы на возможность формирования комплексов с элементами свежеполученной сыворотки крови человека. К супернатантам добавляли по 10 мкл сыворотки крови, инкубировали в течение 30 мин при 25⁰С и проводили измерения в мультимодальном режиме по интенсивности для визуализации крупных объектов (рис. 4-6).

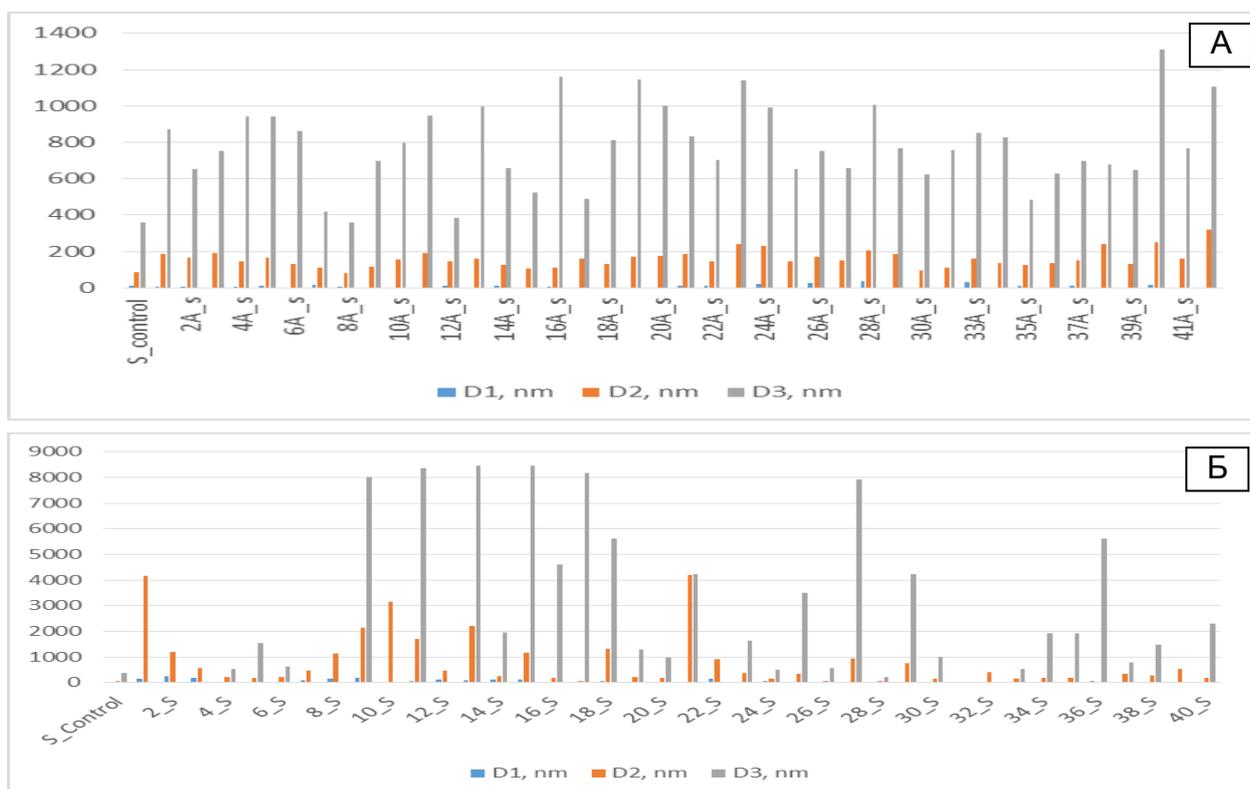


Рис. 4. Молекулярно-массовое распределение супернатантов с дентальных имплантатов систем А (А) и В (Б) при контакте с компонентами сыворотки крови (размер комплексов наноразмерные частицы металлов-компоненты сыворотки крови в nm). P-control – MMP сыворотка крови.

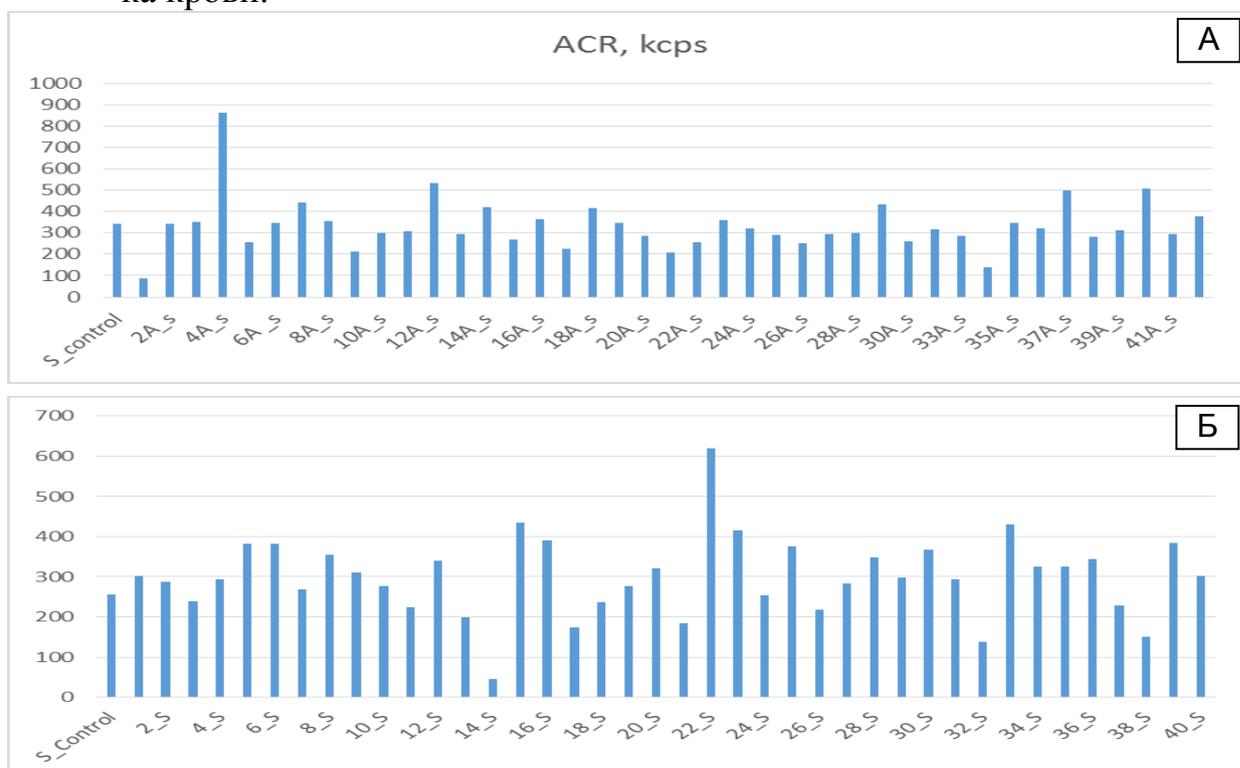


Рис. 5. Изменение интенсивности сигнала ACR (kcps) после добавления сыворотка крови к супернатантам с дентальных имплантатов систем А (А) и В (Б).

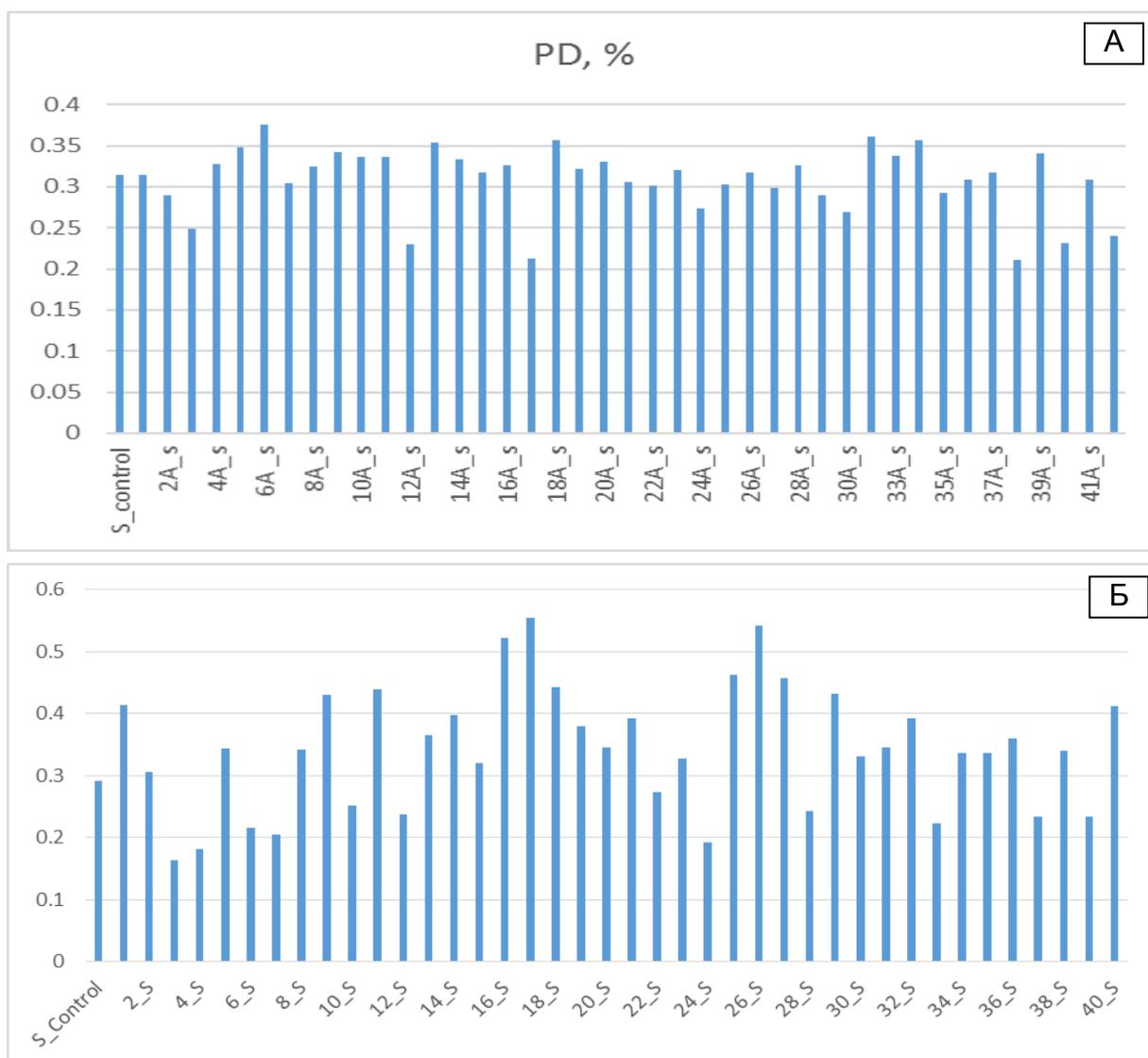


Рис. 6. Изменение интенсивности коэффициента полидисперсности (малые и крупные объекты) PD, % после добавления сыворотки крови к супернатантам с дентальных имплантатов систем А (А) и В (Б).

Полученные супернатанты, с дентальных имплантатов систем А и В, были исследованы на возможность формирования комплексов с элементами свежеполученной плазмы крови. К супернатантам добавляли по 10 мкл плазмы крови, инкубировали в течение 30 мин при 25⁰С и проводили измерения в мультимодальном режиме.

Формируемые комплексы с элементами плазмы анализировали по интенсивности для визуализации крупных объектов. При анализе размеров частиц в мультимодальном режиме было выявлено полимодальное распределение частиц по размерам (рис. 7-9).

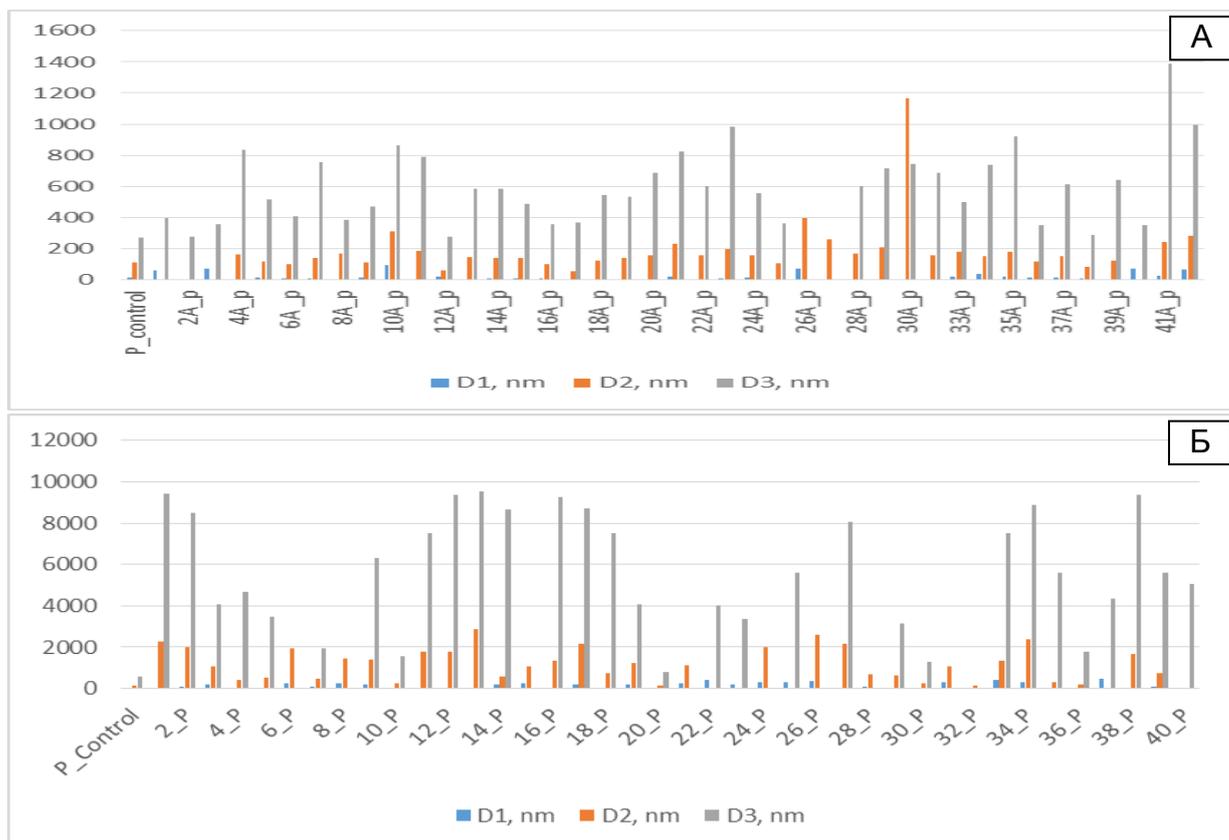


Рис. 7. Молекулярно-массовое распределение супернатантов (размер комплексов частицы-компоненты плазмы крови в nm), содержащих наноразмерные частицы с дентальных имплантатов систем А (А) и В (Б) с компонентами плазмы крови. S-control – ММР плазмы крови.

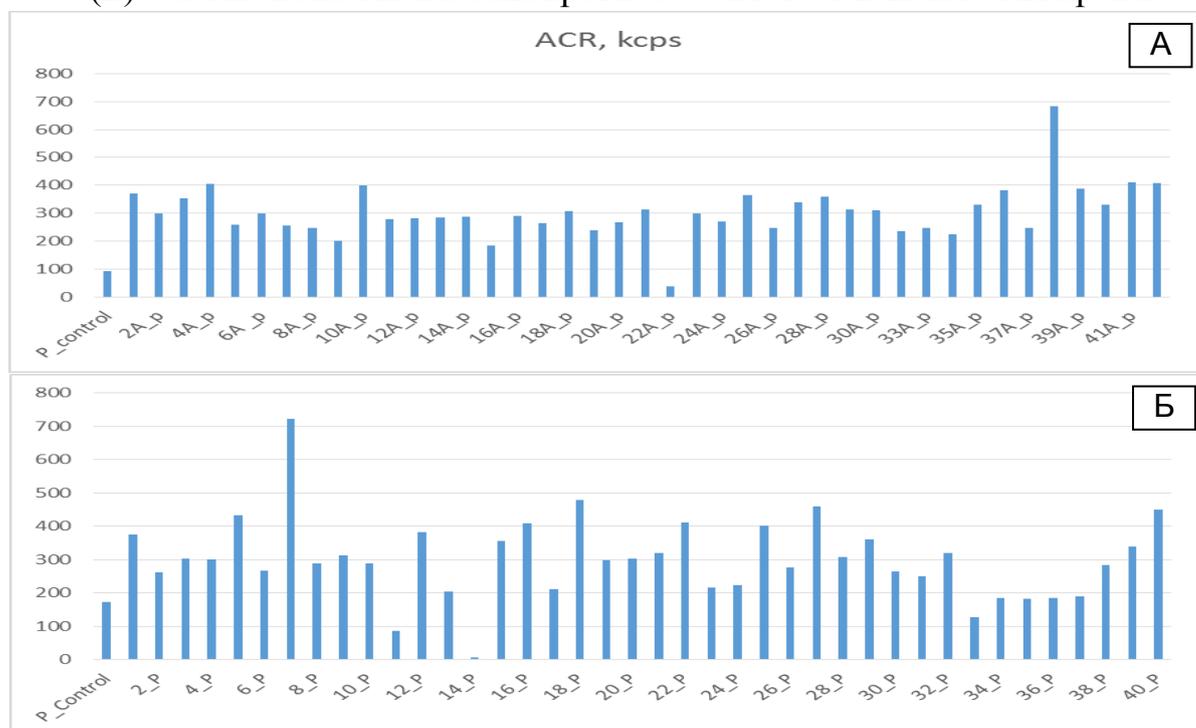


Рис. 8. Изменение интенсивности сигнала АСR (кrcps - частота встречаемости наноразмерных частиц) после добавления плазмы крови к супернатантам, содержащим наноразмерные частицы с дентальных имплантатов систем А (А) и В (Б).

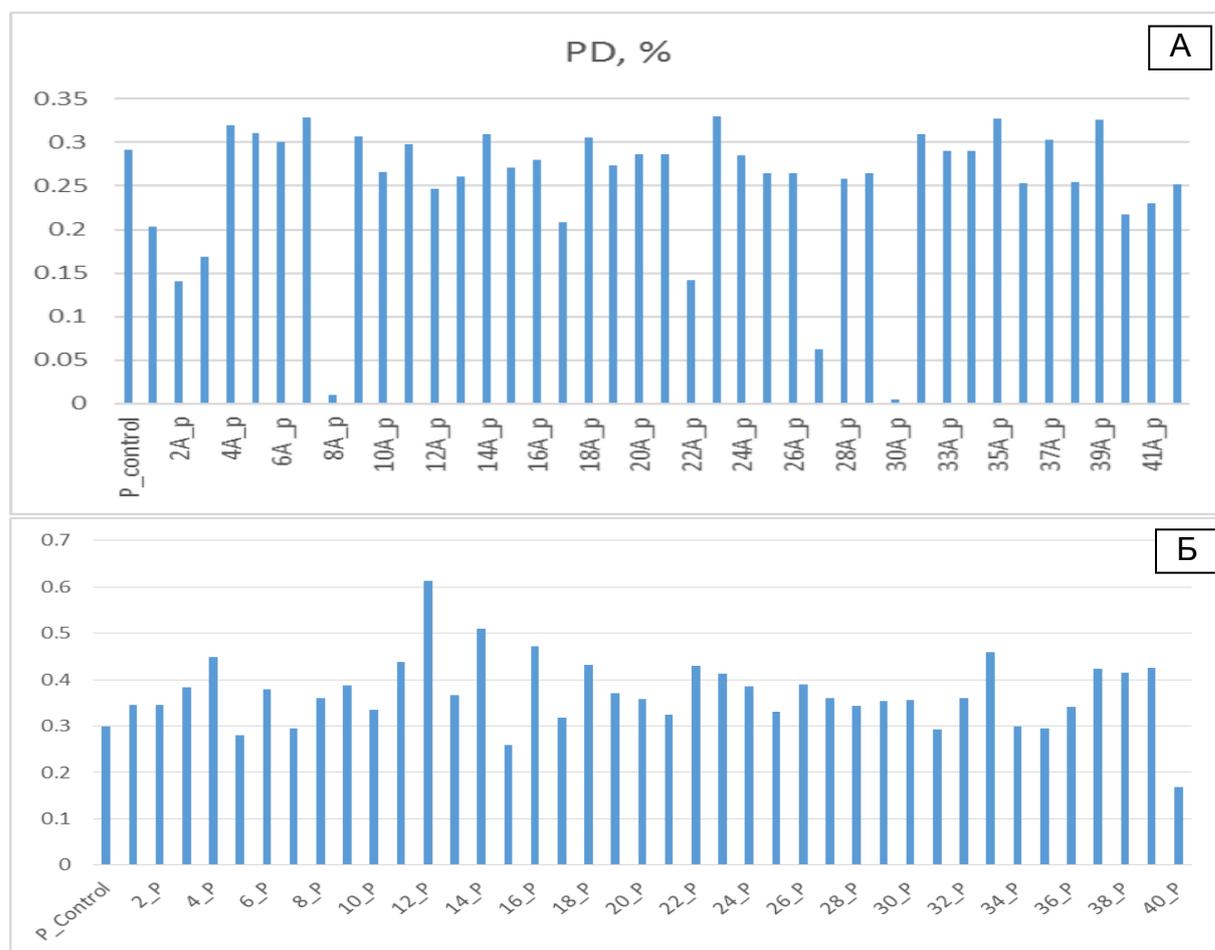


Рис. 9. Изменение интенсивности коэффициента полидисперсности - малые и крупные объекты (PD, %) после добавления свежеполученной плазмы крови к супернатантам, содержащим наноразмерные частицы с дентальных имплантатов систем А (А) и В (Б).

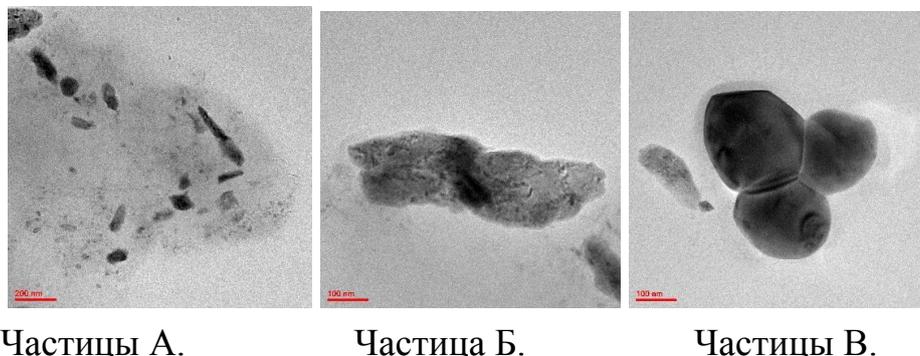
Таким образом, при инкубации в течение 5 суток в бидистиллированной воде образцов дентальных имплантатов систем А и В, без механического и физического воздействия, и после ультразвукового воздействия частотой 35 кГц в течение 5, 10 и 20 мин в супернатантах появляются наноразмерные частицы в значительном количестве (см. значения АСR), причем, исходя из значений полидисперсности, происходит распад агрегатов частиц в процессе ультразвуковой обработки.

Инкубация имплантатов с сывороткой и плазмой крови приводит к появлению пулов частиц с новыми характеристиками, что, очевидно, указывает на их участие в формировании комплексов с компонентами как сыворотки, так и плазмы крови.

Необходимо отметить разницу в изменении изучаемых параметров на разных системах дентальных имплантатов, что может отражать особенности обработки их поверхностей, а также используемых сплавов для изготовления

самых дентальных имплантатов.

Результаты трансмиссионной электронной микроскопии (ТЭМ) и элементного анализа наноразмерных частиц, полученных в составе супернатантов с дентальных имплантатов системы А, представлены на рисунках 10 и 11.



Частицы А. Частица Б. Частицы В.
Рис.10. Варианты наноразмерных частиц (А, Б и В) после обработки дентальных имплантатов системы А ультразвуком 35кГц в течение 10 минут.

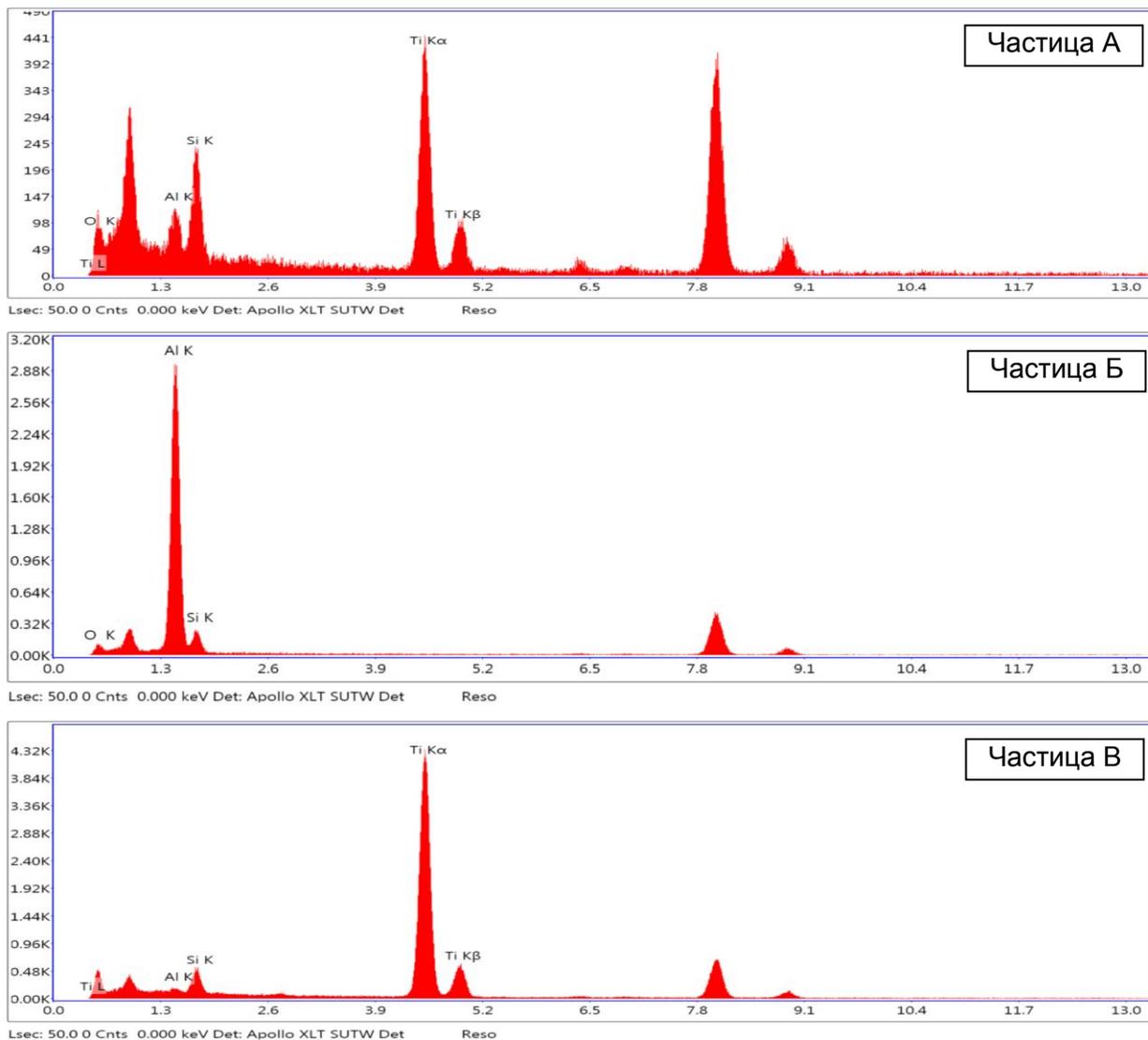
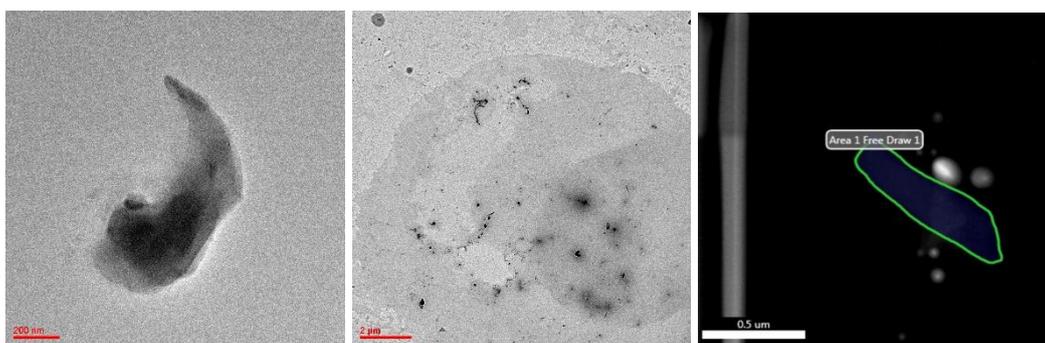


Рис.11. Результаты анализа элементного состава наноразмерных частиц А, Б и В, с дентальных имплантатов системы А.

По результатам ТЭМ и элементного анализа детектированы наноразмерные частицы в составе супернатанта, полученные с поверхности дентальных имплантатов системы А. Необходимо отметить, что основными встречающимися элементами являлись Ti и Al.

Результаты трансмиссионной электронной микроскопии и элементного анализа наноразмерных частиц, полученных в составе супернатантов с дентальных имплантатов системы В, представлены на рисунках 12 и 13.



Частица А.

Частицы Б.

Частица В.

Рис.12. Варианты наноразмерных частиц (А, Б и В) после обработки дентальных имплантатов системы В, ультразвуком 35кГц, в течение 10 минут.

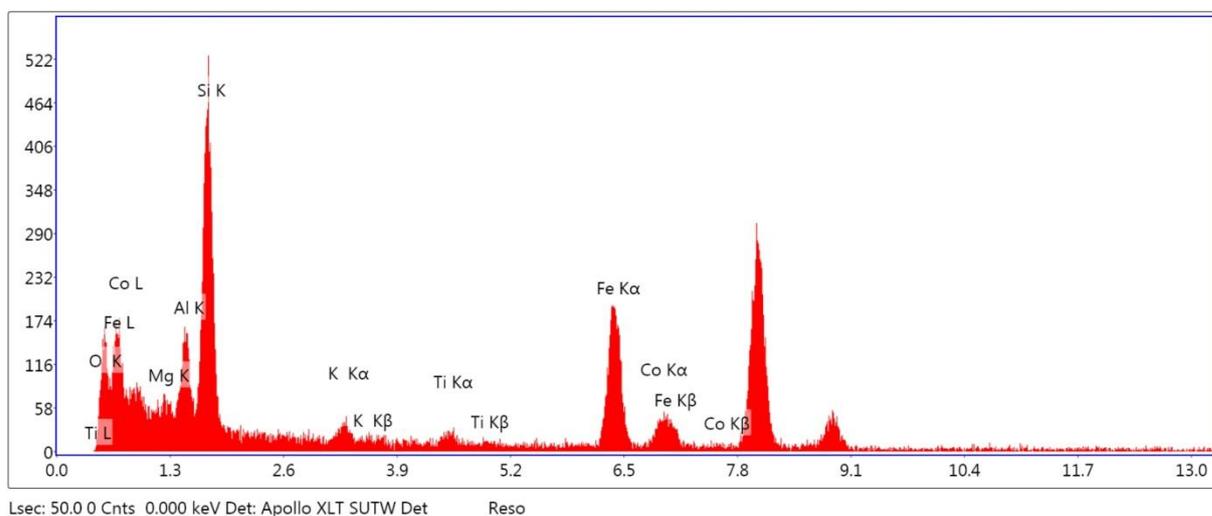


Рис.13. Элементный состав наноразмерной частицы из супернатанта, полученного с дентального имплантата системы В. Частица В обозначена на рисунке 12 (справа).

Элементный состав наноразмерной частицы с дентального имплантата системы В, состоит из таких элементов, как Si, Co, Fe, Al и Ti.

Заключение

Результаты проведенных исследований позволяют уверенно говорить о наличии эмиссии наноразмерных металлических частиц с 82 дентальных им-

плантатов обеих изучаемых систем А и В как после их инкубации в бидистиллированной воде (без физического и механического воздействия), так и после воздействия ультразвуком частотой 35 кГц с разным временным диапазоном выдержки. Разработанная технология получения супернатантов, содержащих металлические наноразмерные частицы, и использованные в работе современные методы исследования обеспечили возможность зафиксировать особенности выделения этих частиц с поверхности дентальных имплантатов изучаемых систем А и В, а также охарактеризовать размер и элементный состав указанных наноразмерных частиц металлов.

Несмотря на обработку поверхности дентальных имплантатов на основе сплава TiO_2 , имеются предпосылки к эмиссии наноразмерных металлических частиц и их непосредственному участию в процессах тканевой репарации и остеоинтеграции. Результаты трансмиссионной электронной микроскопии и элементного анализа супернатантов, содержащих металлические наноразмерные частицы, указывают на необходимость изучения механизмов распознавания данных частиц на клеточно-молекулярном уровне. Особенности адгезии компонентов сыворотки на наноразмерных частицах с образованием комплексов определяют целесообразность идентификации структурных компонентов данного комплекса для изучения изменений третичной структуры белков и способности к образованию антигенных эпитопов. Роль рецепторного аппарата клеток иммунной системы, принимающих непосредственное участие в распознавании данных комплексов, пока, к сожалению, остается не изученной [9, 13, 15]. Очевидно, именно рецепторный аппарат иммунокомпетентных клеток может оказывать влияние на исход репаративного остеогенеза в принятии или элиминации образующихся гаптенных, подтверждение чего требует проведения специальных исследований.

На наш взгляд, остеоинтеграция – сложный процесс клеточно-молекулярных взаимодействий тканей макроорганизма со сплавом металла и выходящими с его поверхности наноразмерными частицами, регулируемый иммунной системой и обеспечивающий, в конечном итоге, образование прочного комплекса «дентальный имплантат-кость».

ЛИТЕРАТУРА

1. Базилян Э.А., Лабис В.В. Прошлое и будущее в понимании механизма остеоинтеграции дентальных имплантатов. Медицина катастроф. 2012. 2: 57-61.
2. Базилян Э.А., Лабис В.В. Иммунореактивность и остеоинтеграция дентальных имплантатов. Медицина катастроф. 2012. 3: 29-32.

3. Базилян Э.А., Лабис В.В. Иммунологические аспекты механизма остеоинтеграции дентальных имплантатов. Медицина катастроф. 2013. 2: 59-63.
4. Лабис В.В. Новый взгляд на биоинертность дентальных имплантатов. Медицинская иммунология. 2011. 13 (4-5): 485-486.
5. Лабис В.В., Базилян Э.А., Козлов И.Г., Гусева О.А., Хайдуков С.В. Проточная цитофлуориметрия как метод прогноза возникновения осложнений при дентальной имплантации. Российский иммунологический журнал. 2014. Т. 8 (17). 2(1): 93-96.
6. Лабис В.В., Базилян Э.А., Козлов И.Г., Сизова С.В., Хайдуков С.В. Наноразмерные частицы – участники остеоинтеграции. Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН. 2016. 1: 1-18 [Электронный ресурс] (URL: <http://elmag.uran.ru:9673/magazine/Numbers/2016-1/Articles/LVV-2016-1.pdf>).
7. Лабис В.В., Сизова С.В., Хайдуков С.В., Базилян Э.А., Козлов И.Г. Роль наночастиц металлов в механизме остеоинтеграции дентальных имплантатов. Российский иммунологический журнал. 2015. Т. 9(18). 2 (2): 48-53.
8. Auttachoat W1, McLoughlin CE, White KL Jr, Smith MJ. Route-dependent systemic and local immune effects following exposure to solutions prepared from titanium dioxide nanoparticles. J Immunotoxicol. 2014. 11(3): 273-282.
9. Andersson-Willman B., Gerhmann U., Cansu Z. et al. Effects of subtoxic concentrations of TiO₂ and ZnO nanoparticles on human lymphocytes, dendritic cells and exosome production. Toxicology and Applied Pharmacology. 2012. 264: 94-103.
10. Bressan E, Sbricoli L, Guazzo R. et al. Nanostructured surfaces of dental implants. Int J Mol Sci. 2013. 14(1): 1918-1931.
11. Choi A.H., Cazalbou S., Ben-Nissan B. Nanobiomaterial Coatings in Dentistry. Front Oral Biol. 2015. 17: 49-61. doi: 10.1159/000381693.
12. He X., Hartlieb E., Rothmund L., Waschke J., Wu X., Van Landuyt K.L., Milz S., Michalke B., Hickel R., Reichl F.X., Högg C. Intracellular uptake and toxicity of three different Titanium particles. Dent Mater. 2015. 31(6):734-44. doi: 10.1016/j.dental.2015.03.017.
13. Pajarinen J., Mackiewicz Z., Pollanen R. et al. Titanium particles modulate expression of Toll-like receptor proteins. Wiley Inter Science. 2009. Doi: 10.1002 / jmb.a.32495.
14. Peng Meng Kou, Schwartz Z., Boyanetal B.D. Dendritic cell responses to surface properties of clinical titanium surfaces. Acta. Biomaterialian. 2011. 7: 1354-1363.
15. Wang N., Li H., Lü W. et al. Effects of TiO₂ nanotubes with different diameters on gene expression and osseointegration of implants in minipigs. Biomaterials. 2011. 32(29): 6900-6911.

Поступила 06.05.2016

(Контактная информация: Лабис Варвара Владимировна - к.м.н., ассистент кафедры хирургии полости рта Московского государственного медико-стоматологического университета имени А.И. Евдокимова; E-mail: varvara2001@mail.ru;

Базилян Эрнест Арамович – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой хирургии полости рта стоматологического факультета Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова; E-mail: prof.bazikian@gmail.com;

Сизова Светлана Викторовна – к.х.н., научный сотрудник лаборатории, лаборатория Молекулярной биофизики, ИБХ РАН им. Акад. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН; адрес: 117997, Москва, ГСП-7, ул. Миклухо-Маклая, 16/10; E-mail: sv.sizova@gmail.com;

Хайдуков Сергей Валерьевич – д.б.н, старший научный сотрудник Института биорганической химии им. акад. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН; адрес: 117997, Москва, ГСП-7, ул. Миклухо-Маклая, 16/10; E-mail: khsergey54@mail.ru;

Козлов Иван Генрихович – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой фармакологии педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова; E-mail: immunopharmacology@yandex.ru)

LITERATURA

1. Bazikjan Je.A., Labis V.V. Proshloe i budushhee v ponimanii mehanizma osteointegracii dental'nyh implantatov. *Medicina katastrof.* 2012. 2: 57-61.
2. Bazikjan Je.A., Labis V.V. Immunoreaktivnost' i osteointegracija dental'nyh implantatov. *Medicina katastrof.* 2012. 3: 29-32.
3. Bazikjan Je.A., Labis V.V. Immunologicheskie aspekty mehanizma osteointegracii dental'nyh implantatov. *Medicina katastrof.* 2013. 2: 59-63.
4. Labis V.V. Novyj vzgljad na bioinertnost' dental'nyh implantatov. *Medicinskaja immunologija.* 2011. 13 (4-5): 485-486.
5. Labis V.V., Bazikjan Je.A., Kozlov I.G., Guseva O.A., Hajdukov S.V. Protochnaja citofluorimetrija kak metod prognoza vozniknovenija oslozhnenij pri dental'noj implantacii. *Rossijskij immunologicheskij zhurnal.* 2014. T. 8 (17). 2(1): 93-96.
6. Labis V.V., Bazikjan Je.A., Kozlov I.G., Sizova S.V., Hajdukov S.V. Nanorazmernye chasticy – uchastniki osteointegracii. *Bjulleten' Orenburgskogo nauchnogo centra UrO RAN.* 2016. 1: 1-18 [Elektronnyj resurs] (URL: <http://elmag.uran.ru:9673/magazine/Numbers/2016-1/Articles/LVV-2016-1.pdf>).
7. Labis V.V., Sizova S.V., Hajdukov S.V., Bazikjan Je.A., Kozlov I.G. Rol' nanochastic metallov v mehanizme osteointegracii dental'nyh implantatov. *Rossijskij immunologicheskij zhurnal.* 2015. T. 9(18). 2 (2): 48-53.
8. Auttachoat W1, McLoughlin CE, White KL Jr, Smith MJ. Route-dependent systemic and local immune effects following exposure to solutions prepared from titanium dioxide nanoparticles. *J Immunotoxicol.* 2014. 11(3): 273-282.
9. Andersson-Willman B., Gerhmann U., Cansu Z. et al. Effects of subtoxic concentrations of TiO₂ and ZnO nanoparticles on human lymphocytes, dendritic cells and exosome production. *Toxicology and Applied Pharmacology.* 2012. 264: 94-103.
10. Bressan E, Sbricoli L, Guazzo R. et al. Nanostructured surfaces of dental implants. *Int J Mol Sci.* 2013. 14(1): 1918-1931.
11. Choi A.H., Cazalbou S., Ben-Nissan B. Nanobiomaterial Coatings in Dentistry. *Front Oral Biol.* 2015. 17: 49-61. doi: 10.1159/000381693.
12. He X., Hartlieb E., Rothmund L., Waschke J., Wu X., Van Landuyt K.L., Milz S., Michalke B., Hickel R., Reichl F.X., Högg C. Intracellular uptake and toxicity of three different Titanium particles. *Dent Mater.* 2015. 31(6):734-44. doi: 10.1016/j.dental.2015.03.017.
13. Pajarinen J., Mackiewicz Z., Pollanen R. et al. Titanium particles modulate expression of Toll-like receptor proteins. *Wiley Inter Science.* 2009. Doi: 10.1002 / jmb.a.32495.
14. Peng Meng Kou, Schwartz Z., Boyanetal B.D. Dendritic cell responses to surface properties of clinical titanium surfaces. *Acta. Biomaterialian.* 2011. 7: 1354-1363.
15. Wang N., Li H., Lü W. et al. Effects of TiO₂ nanotubes with different diameters on gene expression and osseointegration of implants in minipigs. *Biomaterials.* 2011. 32(29): 6900-6911.

Образец ссылки на статью:

Лабис В.В., Базикян Э.А., Сизова С.В., Хайдуков С.В., Козлов И.Г. Исследование наноразмерных частиц, полученных в супернатантах с дентальных имплантатов двух систем А и В. *Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН.* 2016. 2: 16с. (URL: <http://elmag.uran.ru:9673/magazine/Numbers/2016-2/Articles/VVL-2016-2.pdf>).