

3  
НОМЕР

БОИЦ

ISSN 2304-9081

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

# БЮЛЛЕТЕНЬ

ОРЕНБУРГСКОГО НАУЧНОГО ЦЕНТРА УРО РАН



Чибилёв А.А.

2018

УЧРЕДИТЕЛИ

УРАЛЬСКОЕ ОТДЕЛЕНИЕ РАН  
ОРЕНБУРГСКИЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР УРО РАН

© Коллектив авторов, 2018

УДК 616.314-76/616-06

*В.В. Лабис<sup>1</sup>, Э.А. Базикян<sup>1</sup>, С.В. Сизова<sup>3</sup>, С.В. Хайдуков<sup>3</sup>, И.Г. Козлов<sup>2</sup>*

**ТРАНСМИССИОННАЯ ЭЛЕКТРОННАЯ МИКРОСКОПИЯ И ЭЛЕМЕНТНЫЙ СОСТАВ НАНОРАЗМЕРНЫХ ЧАСТИЦ, ПОЛУЧЕННЫХ С ПОВЕРХНОСТИ РАЗЛИЧНЫХ СИСТЕМ ДЕНТАЛЬНЫХ ИМПЛАНТАТОВ И РЕКОНСТРУКТИВНЫХ МЕТАЛЛИЧЕСКИХ СЕТОК**

<sup>1</sup> Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова, Москва, Россия

<sup>2</sup> Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России, Москва, Россия

<sup>3</sup> Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, Москва, Россия

*Цель.* Идентифицировать наноразмерные частицы в составе супернатантов, полученных с поверхности медицинских изделий, изготовленных на основе сплава TiO<sub>2</sub> методом трансмиссионной электронной микроскопии, и изучить их элементный состав.

*Материалы и методы.* С помощью разработанного способа получения наноразмерных металлических частиц с поверхности медицинских изделий, изготовленных на основе сплавов TiO<sub>2</sub>, были получены супернатанты для изучения поверхности таких систем дентальных имплантатов, как: «Straumann SLActive»; «Root»; «Astra Tech», «Mis», «Nobel Replace», «BioHorizons», «SIC», «Alpha BiO», а также реконструктивных сеток «Trinon» и «Конмет». В данном исследовании супернатанты были получены методом инкубации в условиях CO<sub>2</sub> инкубатора в течение 5 дней, в результате свободной и вынужденной (под действием ультразвука 35 кГц в течение 20 минут) эмиссии в бидистиллят частиц с дентальных имплантатов различных систем производителей.

*Результаты.* Показано наличие наноразмерных частиц, полученных в составе супернатантов при свободной эмиссии в бидистиллят с поверхности различных систем дентальных имплантатов и реконструктивных металлических сеток, а также при имитации долгосрочного функционирования в условиях организма методом ультразвуковой обработки частотой 35 кГц. Впервые проведено исследование по изучению наноразмерных частиц в составе 10 образцов супернатантов методом трансмиссионной электронной микроскопии и элементного анализа, что позволило визуально оценить не только форму, размер, но и их элементный состав, отличающийся от заявленного по стандартам ISO сплава, используемого в изготовлении медицинских изделий на основе сплава TiO<sub>2</sub>. Данные результаты указывают на то, что, несмотря на обработку поверхностей металлических медицинских изделий, наноразмерные частицы, расположенные в окисном слое имеют элементный состав не соответствующий основному заявленному производителем сплаву.

*Заключение.* В результате проведенных исследований можно говорить о наличии во всех исследуемых образцах супернатантов наноразмерных частиц, отличающихся друг от друга не только формой, размером, но и элементным составом.

*Ключевые слова:* наноразмерные частицы, дентальные имплантаты трансмиссионная микроскопия, элементный анализ.

V.V. Labis<sup>1</sup>, E.A. Bazikyan<sup>1</sup>, S.V. Sizova<sup>3</sup>, S.V. Khaidukov<sup>3</sup>, I.G. Kozlov<sup>2</sup>

## **TRANSMISSION ELECTRONIC MICROSCOPY AND ELEMENT COMPOSITION OF NANO-DIMENSIONAL PARTICLES RECEIVED FROM SURFACE OF DIFFERENT SYSTEMS OF DENTAL IMPLANTS AND METALLIC MESHES**

<sup>1</sup> Moscow State Medico-Stomatological University named A.I. Evdokimov, Moscow, Russia

<sup>2</sup> Federal scientific and clinical center of pediatric Hematology, Oncology and immunology by Dmitry Rogachev, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

<sup>3</sup> Institute of Bioorganic Chemistry named academicians M.M. Shemyakin & Yu.A. Ovchinnikov, RAS, Moscow, Russia

*Aim.* Identify nano-sized particles in the composition of supernatants obtained from the surface of medical devices manufactured on the basis of the TiO<sub>2</sub> alloy by the method of transmission electron microscopy and to study their elemental composition.

*Materials and methods.* Using the developed method of obtaining nanoscale metal particles from the surface of medical products made on the basis of TiO<sub>2</sub> alloys, supernatants were obtained to study the surface of such systems of dental implants as: «Straumann SLActive»; «Root»; «Astra Tech», «Mis», «Nobel Replace», «BioHorizons», «SIC», «Alpha BiO», as well as reconstructive grids "Trinon" and "Konmet". In this study, the supernatants were obtained by incubation in the conditions of the CO<sub>2</sub> incubator for 5 days, as a result of the free and forced (under the action of ultrasound 35 kHz for 20 minutes) emission of particles into the bidistillate of dental implants of various systems of manufacturers.

*Results.* The presence of nanoscale particles obtained in the composition of supernatants with free emission into bidistillate from the surface of various systems of dental implants and reconstructive metal nets, as well as in the simulation of long-term function in the conditions of the body by ultrasonic treatment at a frequency of 35 kHz is shown. For the first time, a study was carried out to study nano-sized particles in the composition of 10 samples of supernatants by the method of transmission electron microscopy and elemental analysis, which allows us to visually evaluate not only the shape, size, but also their elemental composition, different from the declared alloy, used in the manufacture of medical products based on the TiO<sub>2</sub> alloy. These results indicate that, despite the treatment of the surfaces of metal medical products, nanoscale particles located in the oxide layer have an elemental composition that does not correspond to the main declared by the manufacturer of the alloy.

*Conclusion.* As a result of the research we can talk about the presence in all the samples of supernatants, nanoscale particles, different from each other, not only the shape, size, but also the elemental composition.

*Key words:* nanosized particles, dental implants, transmission microscopy, elemental analysis.

### **Введение**

Дентальная имплантация или внедрение дентального имплантата, изготовленного на основе сплава TiO<sub>2</sub>, нацелена на его дальнейшее приживление и использование в качестве внутрикостной опоры для ортопедической конструкции в полости рта. Эффект приживления имплантата, а именно – остеоинтеграция, представляет собой биологический феномен в виде принятия инородного материала. В 50-60-х годах прошлого века данное явление интерпретировалось П.И. Бранемарком «биоинертностью сплава», из которого изготавливался сам дентальный имплантат.

Однако, учитывая имеющиеся фундаментальные знания в иммунологии, не существует чужеродных объектов, которые не подвергались бы иммунологическим реакциям врожденного и адаптивного иммунитета и были бы внедрены в организм без взаимодействия со специфическими рецепторами, а именно – PRRs (Образ-распознающие рецепторы, или рецепторы опознавания паттерна). Иначе говоря, «биоинертность» – понятие, которое, скорее, может быть приравнено к понятию «биотолерантности», а, значит, сам чужеродный объект распознан и принят организмом [5]. Механизм иммунологического распознавания и «принятия» дентального имплантата остается неизученным.

Нами сделано предположение, что сам имплантат как макроструктура может быть распознан на клеточном уровне с помощью рецепторного аппарата и клеток врожденного иммунитета при взаимодействии с окисным слоем, расположенным на поверхности макроструктуры. Состав окисного слоя в виде наноразмерных металлических частиц используемого сплава и белков крови человека, взаимодействуя, образуют гаптен, распознаваемый, по нашему мнению, с помощью рецепторного аппарата, и вызывает, тем самым, синтез цитокинов, определяющих в дальнейшем ответ на внедрение дентального имплантата. Последующая активация клеток как врожденного, так и адаптивного иммунитета, регулирующих процесс репаративного остеогенеза, определяет исход фибро- и остеоинтеграции, а также дезинтеграции дентальных имплантатов. На основании проведенного обзора литературы не было выявлено работ, посвященных изучению наноразмерных частиц, полученных с поверхности сертифицированных изделий в составе супернатантов, что послужило первым шагом к изучению данного аспекта нанотехнологий в имплантологии [8]. Нами разработан способ получения наноразмерных частиц с поверхности сплавов  $TiO_2$ , имитируя погружение дентальных имплантатов в организм человека, как без нагрузки, так и с нагрузкой, что позволило изучить не только форму, размер, но и элементный состав наноразмерных частиц в составе окисного слоя сертифицированных изделий. Данное исследование позволило визуализировать объекты, которые изначально были заявлены в иммунологической концепции остеоинтеграции дентальных имплантатов как NaMePAMPs – (NanoMetall Pathogen Associated Molecular Patterns) [9].

Цель – идентифицировать наноразмерные частицы в составе супернатантов, полученных с поверхности медицинских изделий разных фирм-

производителей, изготовленных на основе сплава  $TiO_2$  методом трансмиссионной электронной микроскопии, и изучить их элементный состав.

### **Материалы и методы**

С помощью трансмиссионной электронной микроскопии (ТЭМ) и элементного анализа в независимой лаборатории Технопарк «Сколково» на приборе «FEI TECNAI G2 F20 S-TWIN» изучены стерильные образцы супернатантов, полученные ранее с помощью разработанного нами способа [7] с поверхности дентальных имплантатов разных систем производителей, используемых в реконструктивной хирургии, а именно: 1 – «Straumann SLActive»; 2 – «Root»; 3 – «Astra Tech», 4 – «Mis», 5 – «Nobel Replace CC», 6 – «BioHorizons», 7 – «SIC», 8 – «Alpha BiO», 9 – Сетка «Trinon», 10 – Сетка «Konmet». Данные методы позволяют не только визуализировать металлические наноразмерные частицы, но и определить их форму, размер, а также изучить элементный состав.

Для получения наноразмерных частиц стерильные образцы дентальных имплантатов и металлических сеток погружали в стерильных условиях в бидистиллированную воду в пробирки и инкубировали при температуре  $37,2C^0$  в течение 5 суток. В результате такой инкубации, часть систем дентальных имплантатов и все металлические сетки выделили в супернатант металлические наноразмерные частицы. Наноразмерные частицы, полученные с помощью классического метода (ультразвук с частотой 35 кГц и времени воздействия в течение 20 минут), подвергнуты более тщательному исследованию. Для этого супернатанты от 10 образцов поочередно помещались на предметное стекло, высушивались и укладывались под тубус микроскопа. Проводилось изучение характеристик визуализированных наноразмерных частиц – их формы, размера и элементного состава.

### **Результаты и обсуждение**

Представлены результаты трансмиссионной электронной микроскопии 3 контрольных образцов: 1 контроль – (бидистиллят – растворитель, входящий в состав супернатантов 10 исследуемых образцов), 2 контроль – свежая плазма венозной крови человека, 3 контроль – свежая плазма венозной крови человека при добавлении к наноразмерным частицам, полученным в составе супернатантов, с поверхности дентальных имплантатов (рис. 1А-В).

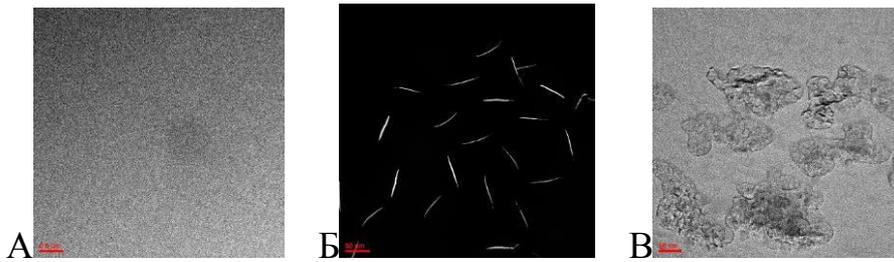
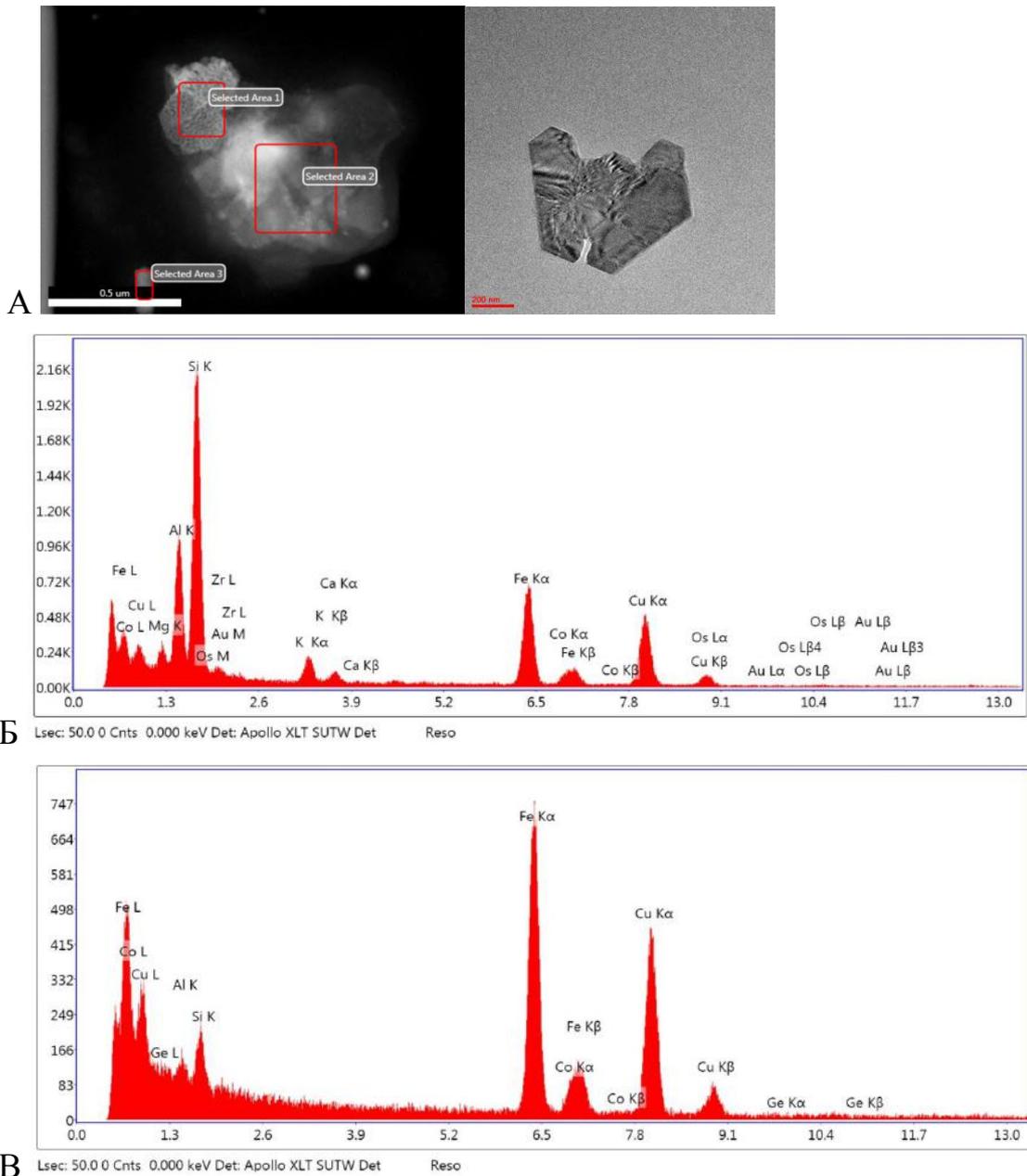


Рис. 1. Контрольные образцы: А - Контроль 1; Б - Контроль 2. В - Контроль 3.

На рисунке 2 представлены формы наноразмерных частиц, полученных с поверхности дентального имплантата «Straumann SLActive» и результаты элементного анализа трех изученных зон: зона А1 - Selected Area 1; зона А2 - Selected Area 2 и зона А3 - Selected Area 3 (рис. 2Б-Г соответственно).



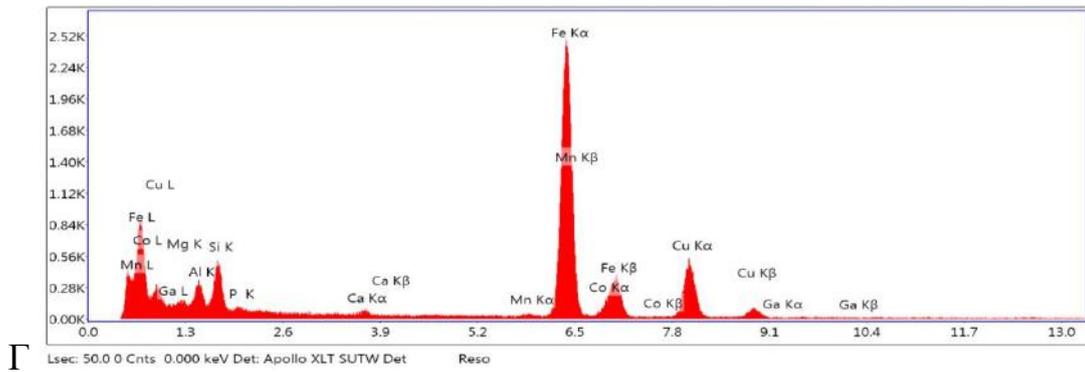
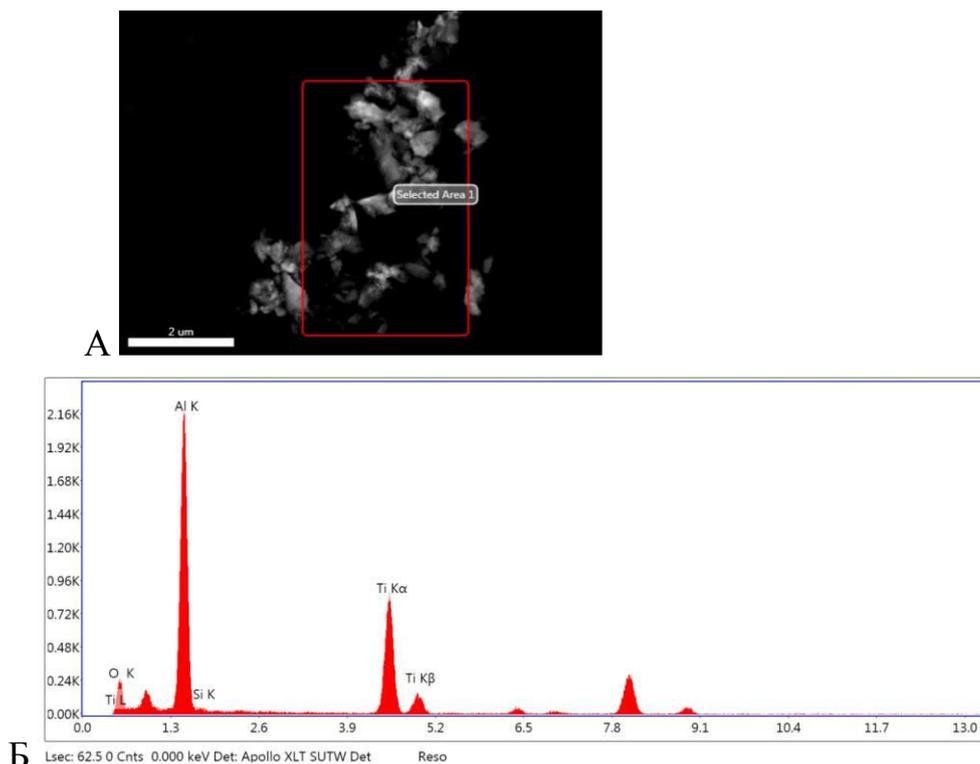


Рис. 2. Форма наноразмерных частиц, полученных с поверхности дентального имплантата «Straumann SLActive», при разном разрешении (А) и элементный состав изученных зон наночастиц: Б – зона А1; В – зона А2; Г – зона А3.

Исходя из результатов элементного анализа наноразмерных частиц, полученных с поверхности дентального имплантата «Straumann SLActive», можно говорить о наличии в них многих микроэлементов с различным соотношением, причем во всех изученных зонах А1-3 в значительном количестве встречались железо (Fe) и медь (Cu), в меньшем количестве выявлялись иные элементы: кобальт (Co), алюминий (Al) и др.

На рисунке 3 А-В отражена наноразмерная частица из супернатанта, полученного с поверхности дентального имплантата «Root», которая имеет гроздеподобную форму (рис. 3А), а ее элементный состав (в разных зонах) отличается разнообразием (рис. 3Б и В).



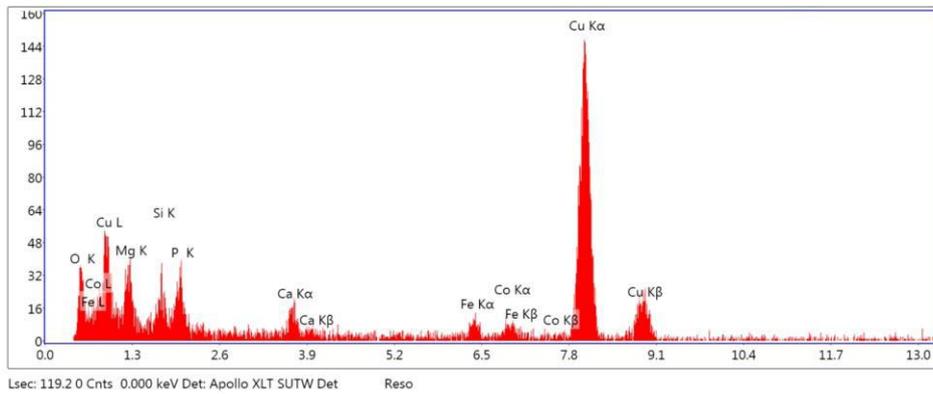
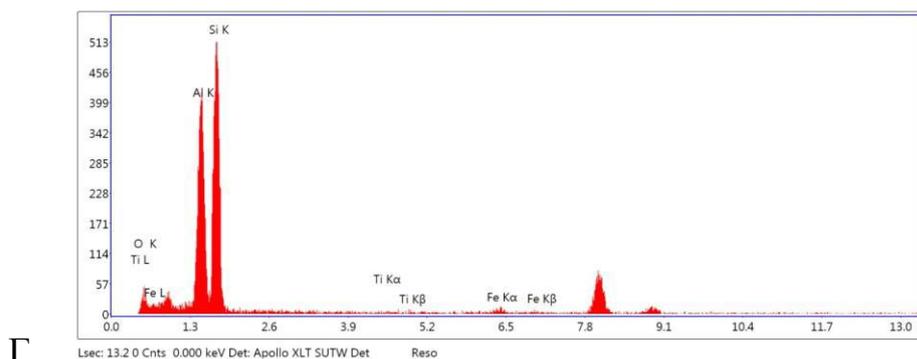
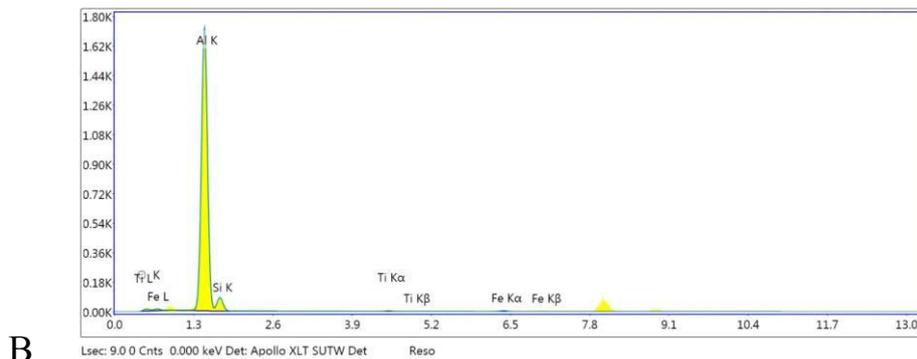
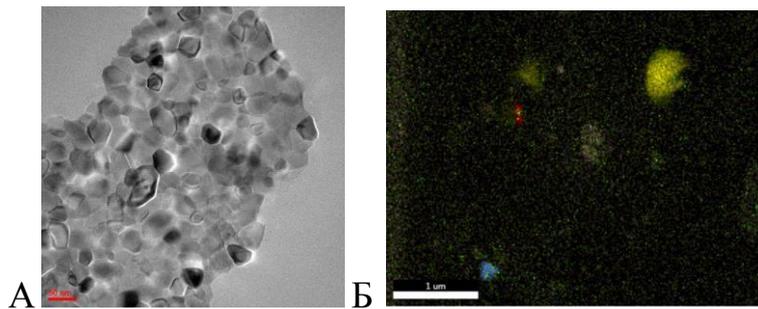


Рис. 3. Гроздеподобная форма наноразмерной частицы, полученной с поверхности дентального имплантата «Root» (А) и элементный состав изученных зон наночастицы: Б – зона А1; В – зона А2.

Из рисунков 3Б и В видно, что разные зоны изученной наночастицы с дентального имплантата «Root» отличаются по соотношению микроэлементов, среди которых чаще встречаются Al, Cu, Co, Mg, Ti, Fe.

На рисунках 4 А-Ж отражена характеристика наноразмерных частиц, полученных с поверхности дентального имплантата «Astra Tech».



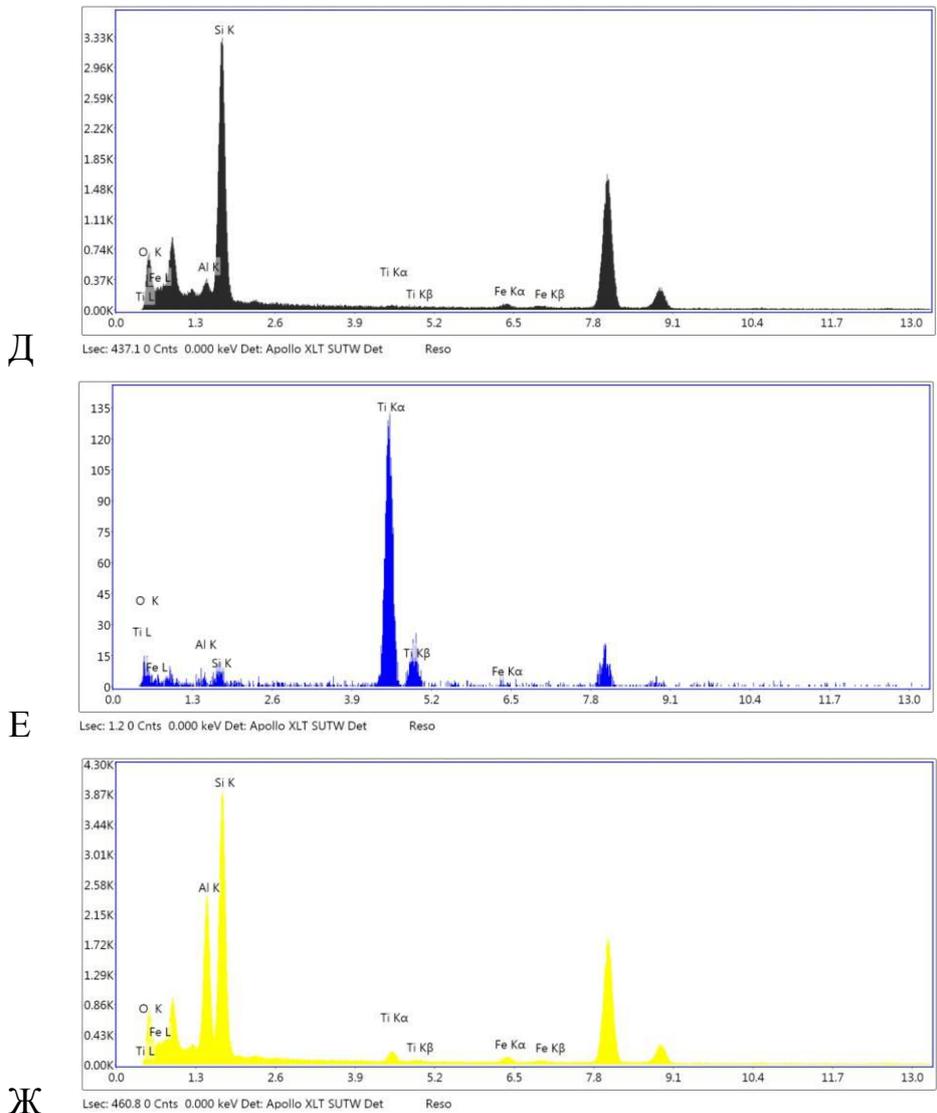


Рис. 4. Полигональная форма наноразмерных частиц, полученных с поверхности дентального имплантата «Astra Tech» (А) и зоны изучения их элементного состава, выделенные разным цветом (Б): В-Ж – элементный состав в соответствующих цветовых зонах.

Из рисунка 4 следует, что наноразмерные частицы, полученные с поверхности дентального имплантата «Astra Tech» имеют полигональную форму (рис. 4А), а их элементный состав весьма variabelен и отличается по соотношению микроэлементов, представленных преимущественно Al, Si Ti, Fe и др. (рис. 4В-Ж).

Кроме того, проведено изучение формы и элементного состава наноразмерных частиц, полученных в составе супернатанта с поверхности дентального имплантата «MIS», результаты которого представлены на рисунке 5 А-Г, на котором видно, что частицы имеют разнообразные очертания (рис. 5 А и Б), а их элементный состав отличается вариабельностью входящих в него

элементов (рис. 5 В и Г). Причем в первой частице из имплантата «MIS» выявлялось значительное количество содержания Si и Cu и незначительное Os (рис. 5В), а во второй – преимущественно, обнаруживались Cu, Si и Fe на фоне небольшого количества Os (осмий), Ge (германий) и Er (эрбий).

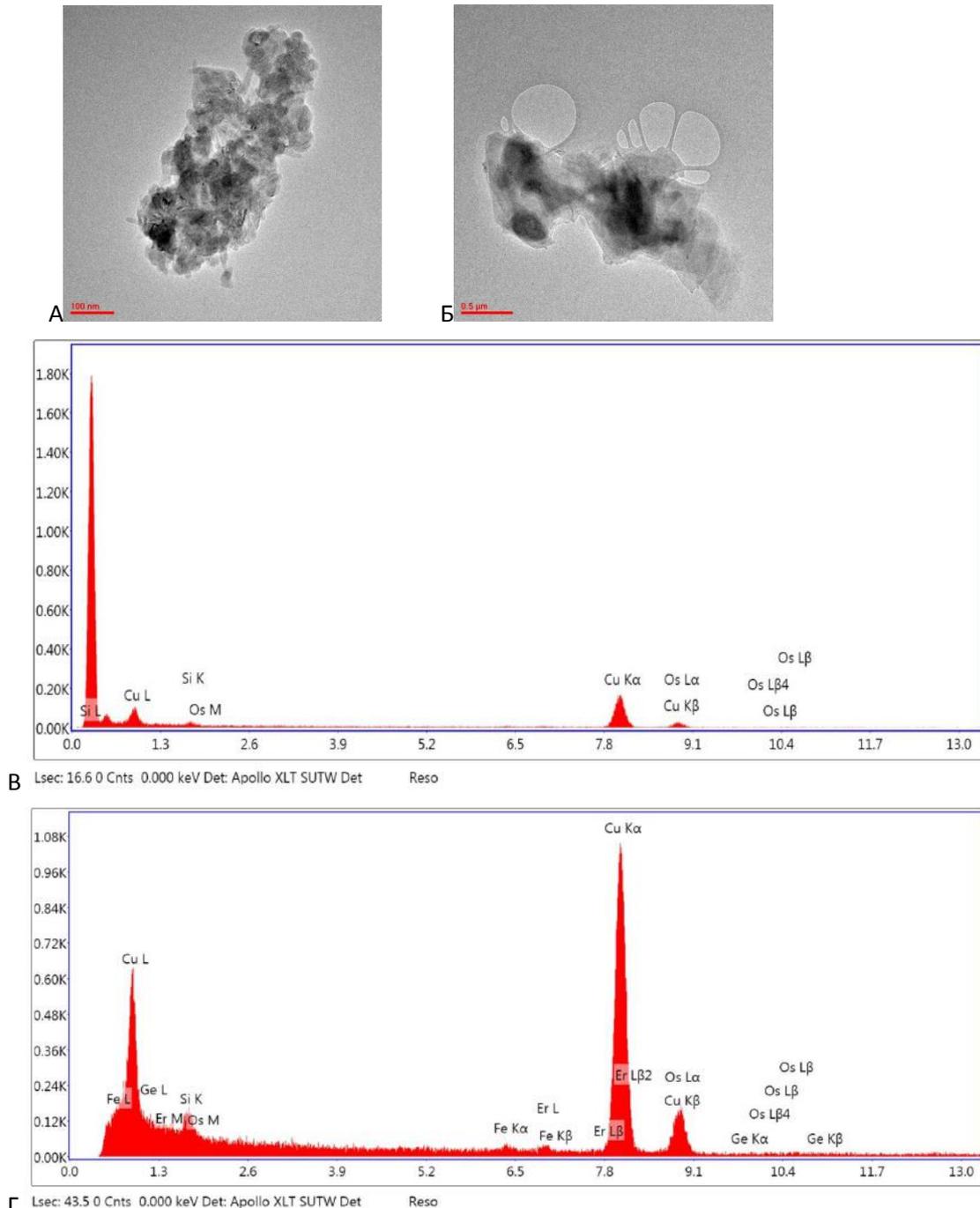


Рис. 5. Варибельные форма (А и Б) и элементный состав (В и Г) наноразмерных частиц, полученных с поверхности дентального имплантата «Mis».

Как и в предыдущих случаях, можно говорить о варибельности наноразмерных частиц, полученных с поверхности дентальных имплантатов системы «MIS», не только по форме, но и по элементному их составу.

То же самое заключение относится к наночастицам, полученным с поверхности дентального имплантата «Nobel Replace CC», которые были изучены методами трансмиссионной электронной микроскопии и элементного состава (рис. 6 А- Е).

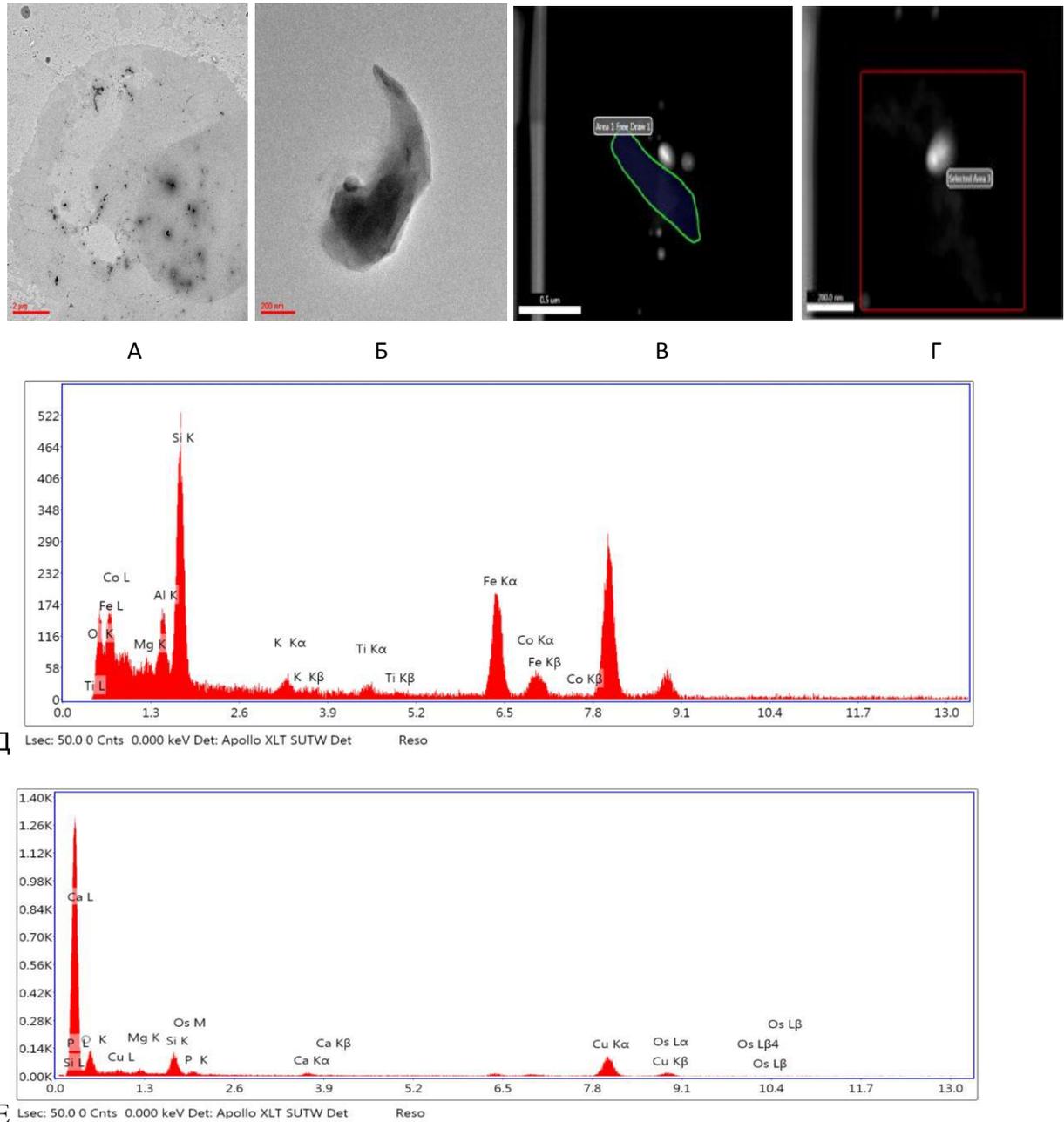


Рис. 6. Формы (А и Б), зоны изучения (В и Г) и элементный состав (Д и Е) наноразмерных частиц, полученных с поверхности дентального имплантата «Nobel Replace CC».

Как видно из представленных данных, визуализируются наночастицы разных размеров и неправильных форм (рис. 6 А и Б), а в их составе обнаруживаются, в одном случае, значительные количества Si, Al, Fe и Co с фоновыми значениями Ti и Mg, в другом – преобладание Ca, Os и Cu (рис. 6 Д и Е).

Вариабельную форму демонстрировали наночастицы, полученные с поверхности дентальных имплантатов «BioHorizons» (рис. 7 А и Б) и «SIC» (рис. 7 В и Г). Элементный анализ данных частиц не проводился.

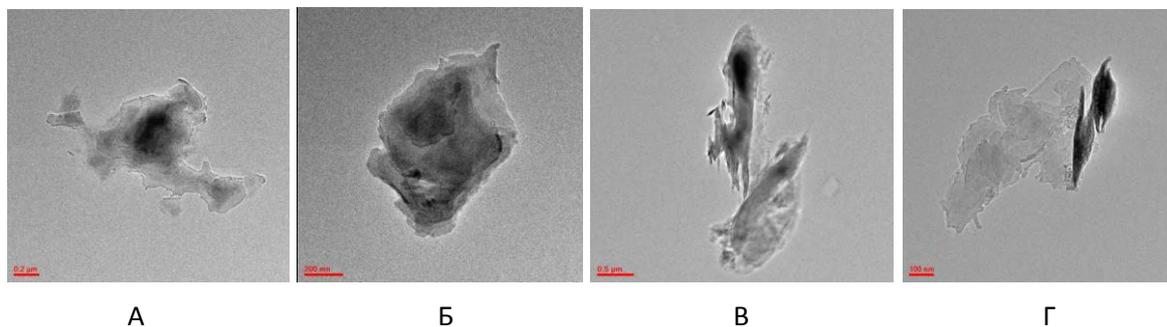
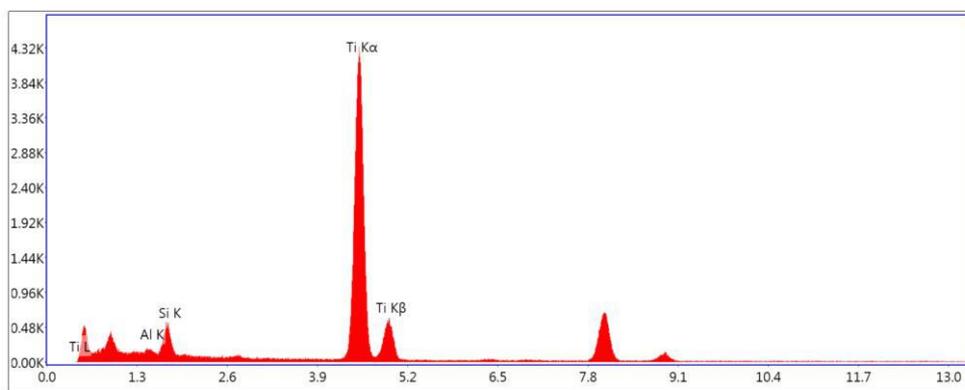
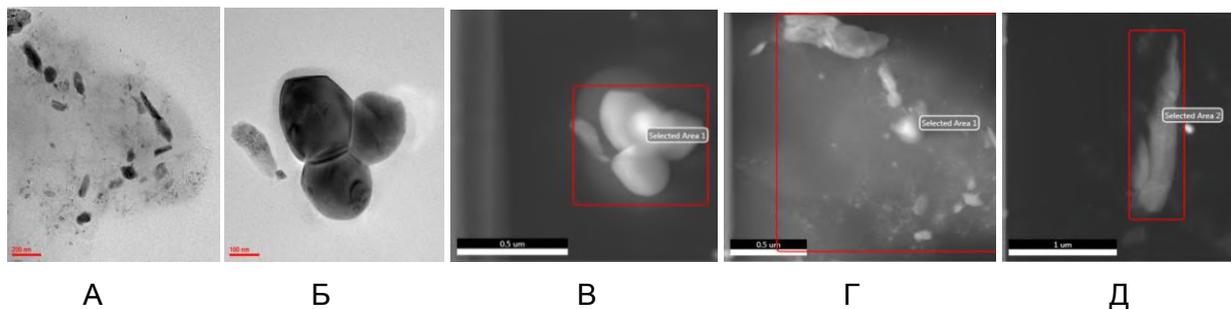
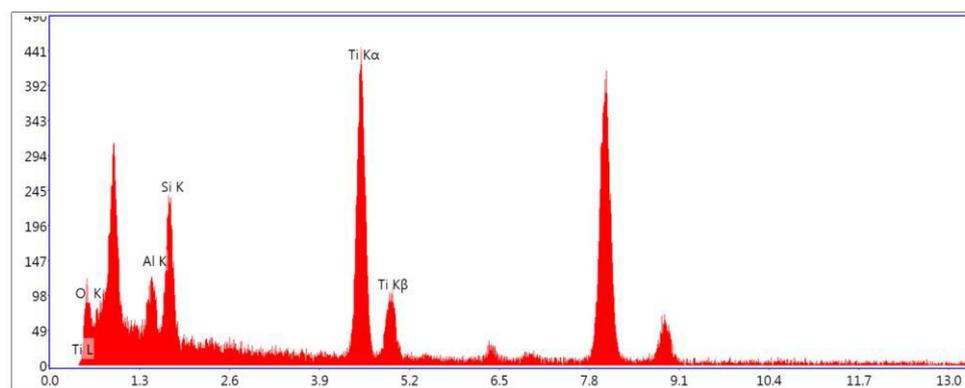


Рис. 7. Форма наноразмерных частиц, полученных с поверхности дентальных имплантатов «BioHorizons» (А и Б) и «SIC» (В и Г).

Ниже представлены результаты изучения наноразмерных частиц, полученных с поверхности дентального имплантата «Alpha Bio» (рис. 8 А-3).



Е Lsec: 50.0 0 Cnts 0.000 keV Det: Apollo XLT SUTW Det Reso



Ж Lsec: 50.0 0 Cnts 0.000 keV Det: Apollo XLT SUTW Det Reso

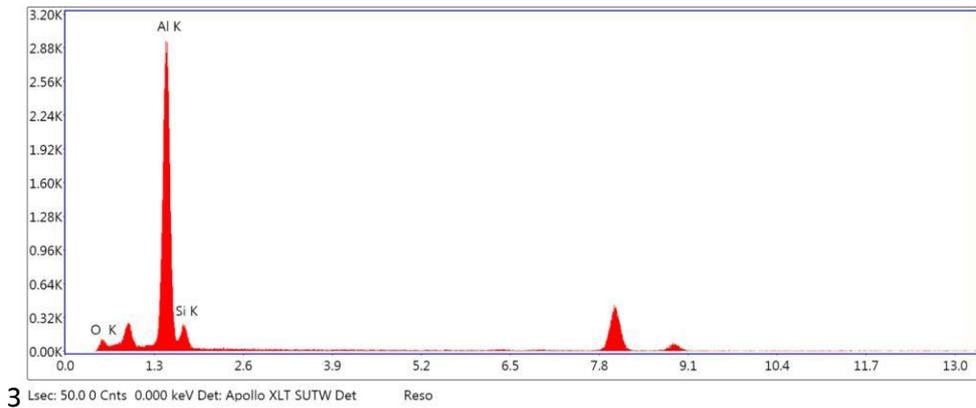
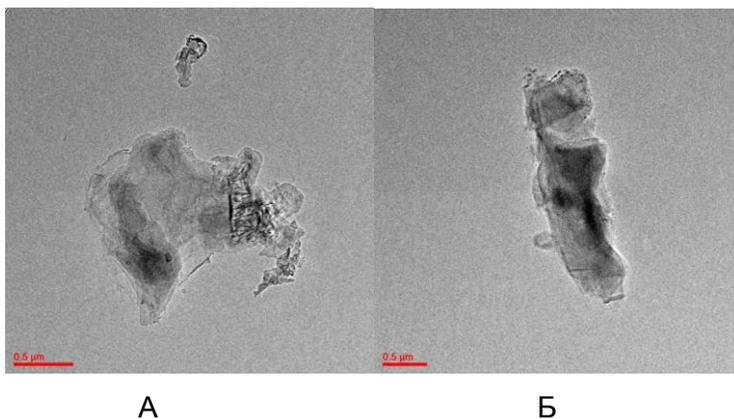


Рис. 8. Формы (А и Б), зоны изучения (В-Д) и элементный состав (Е-З) наноразмерных частиц, полученных с поверхности дентального имплантата «Alpha Bio».

Из представленных на рисунке 8 данных видно, что наночастицы с поверхности дентального имплантата «Alpha Bio», отличаются друг от друга как размером и формой (рис. 8А и Б), так и элементным составом в изученных зонах (рис. 8Е-З). Например, в зоне 1 (рис. 8В) визуализируется значительное количество таких элементов, как Ti и Si (рис. 8Е); в зоне 2 (рис. 8Г) – Ti, Si и Al (рис. 8Ж), а в зоне 3 (рис. 8Д) – преимущественно Al (рис. 8З).

Исходя из результатов элементного анализа наноразмерных частиц, полученных с поверхности дентального имплантата «Alpha Bio», можно говорить о различном соотношении микроэлементов в составе наноразмерных частиц, об их неоднородности как по составу отдельных участков, так и по форме, имеющей неправильную структуру, стремящейся к шестиграннику. Чаще всего встречаются такие микроэлементы как: Al, K, Si, Ti, K.

Дополнительно были изучены наноразмерные частицы, полученные в составе супернатантов с поверхности титановых сеток «Trinon» (рис. 9) и «Konmet» (рис. 10), используемых в реконструктивной челюсто-лицевой хирургии при костных пластиках.



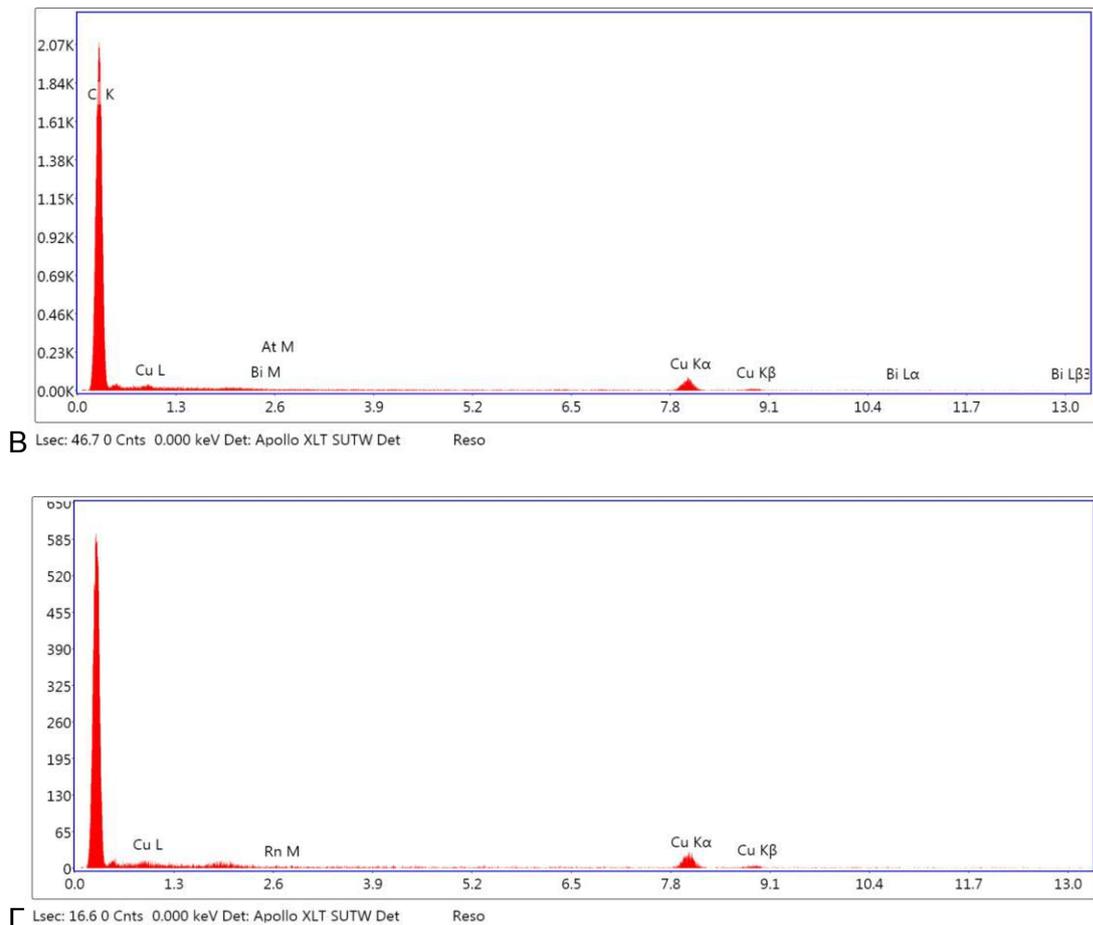
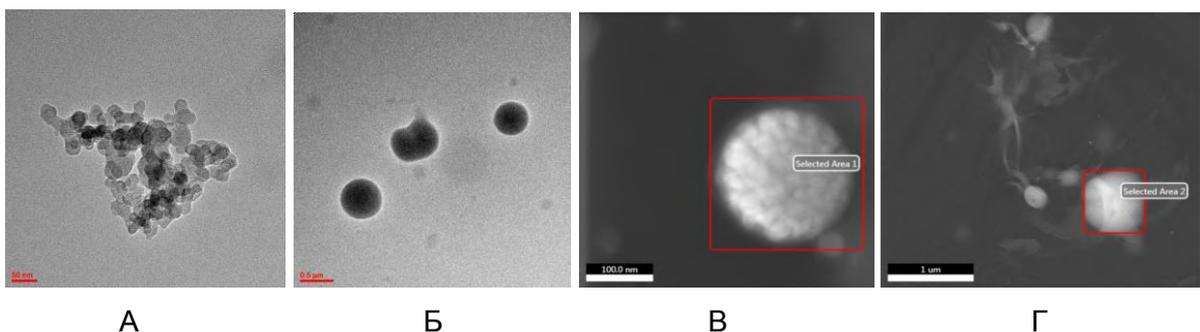


Рис. 9. Форма (А и Б) и элементный состав (В и Г) наноразмерных частиц, полученных с поверхности титановых сеток «Trinon».

Как видно из рисунка 9, общие закономерности, выявленные при изучении наноразмерных частиц с дентальных имплантатов разных фирм-производителей, относятся и к наночастицам, полученным с поверхности титановых сеток «Trinon», а именно – эти частицы характеризуются вариабельными размером и формой (рис. 9 А и Б), а также разнообразием элементов, входящих в их состав (рис. 9 В и Г), который представлен преимущественно Cu и С.

Эта особенность отличает указанные частицы от таковых, полученных с поверхности титановых сеток «Konmet» в составе супернатантов (рис. 10).



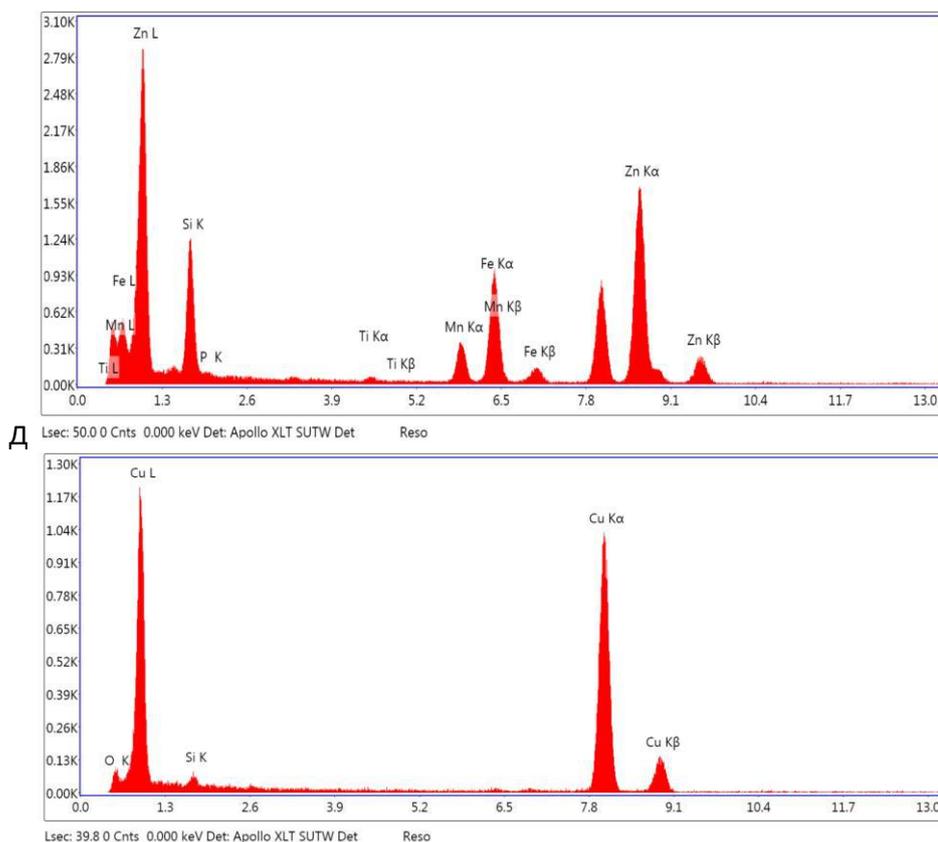


Рис. 10. Формы (А и Б), зоны изучения (В и Г) и элементный состав (Д и Е) наноразмерных частиц, полученных с поверхности титановых сеток «Konmet».

Как следует из данных, представленных на рисунке 10, наноразмерные частицы с поверхности титановых сеток «Konmet» имели разнообразную форму (рис. 10 А и Б), а элементный состав в выбранных зонах изучения (рис. 10 В и Г) характеризовался обилием регистрируемых элементов, среди которых в первом случае преобладали Zn, Fe, Si и Mn (рис. 10Д), а во втором – Cu и Si (рис. 10Е). Это указывает на неоднородность химического состава наноразмерных частиц и возможность присутствия в них указанных элементов в разных соотношениях.

### Заключение

С помощью методов трансмиссионной электронной микроскопии и элементного анализа проанализированы наноразмерные частицы, полученные с поверхности медицинских изделий, изготовленных на основе сплавов  $TiO_2$ , в частности дентальных имплантатов и металлических сеток разных фирм производителей.

Продемонстрирована вариабельность формы наноразмерных металлических частиц во всех исследуемых образцах, а также выявлены особенности

и отличия их элементного состава, в том числе относительно заявленных производителями элементных составов сплавов медицинских изделий, изготовленных по стандартам ISO. В самом общем (полуколичественно) и приближенном виде особенности распределения элементов в изученных наночастицах представлены в таблице, из которой следует, что наиболее часто регистрируемыми элементами в частицах являются Fe, Cu, Si, Al и Ti; остальные элементы обнаруживались гораздо реже и в меньшем количестве.

*Таблица.* Наличие микроэлементов в составе наноразмерных частиц, полученных с поверхности сплавов, используемых при изготовлении медицинских изделий на основе сплавов TiO<sub>2</sub>

Фирмы-производители	Fe	Cu	Mn	Si	Al	Co	Ti	Mg	Zn	C	Ca	Os	Ge	Er	P
Дентальные имплантаты															
«Straumann SLActive»	+++	++	+	+	+	+									
«Root»	+	+		+	+	+	+	+							
«Astra Tech»	++			+++	+++		++								
«Mis»	+	++		+								++	+	+	
«Nobel Replace»	+	+		+	+	+	+	++			+	+			+
«Alpha BiO»				+++	++++		++								
Металлические сетки															
«Trinon»		+++								+					
«Конмет»	+	++	+	++			+		++						

*Примечание:* + - незначительное количество микроэлемента; ++ - значимое количество микроэлемента; +++ - повышенное количество микроэлемента, ++++ - основное количество микроэлемента.

С одной стороны, особенности химического состава элементов, входящих в состав наноразмерных частиц, безусловно, в значительной степени определяются физико-химическими характеристиками окисного слоя медицинских изделий, с другой стороны, они могут оказывать существенное воздействие на биологические эффекты тканевой репарации как в процессе самой остеоинтеграции, так и после нее, влияя на долгосрочность функционирования медицинских изделий в организме человека.

Данное предположение указывает на необходимость изучения иммунологических аспектов механизма остеоинтеграции на животной модели в экспериментах, связанных с определением воздействия наноразмерных частиц на биологию тканевой репарации.

## 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 цитофлюориметрия 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 научного Оренбургского научного центра УрО РАН. 2016. 1: 1-18. [Электр. 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. Лабис В.В., Базилян Э.А., Козлов И.Г. Роль PAMPs, DAMPs и RAMPs в механизме остеоинтеграции дентальных имплантатов. Медицинский Академический Журнал. 2012. Приложение: 391-392.
9. Ranjan S., Dasgupta N., Srivastava P., Ramalingam C. A spectroscopic study on interaction between bovine serum albumin and titanium dioxide nanoparticle synthesized from microwave-assisted hybrid chemical approach. J. Photochem Photobiol B. 2016. 161: 472-81.
10. Wang J., Wang L., Fan Y. Adverse Biological Effect of TiO<sub>2</sub> and Hydroxyapatite Nanoparticles Used in Bone Repair and Replacement. Int. J. Mol. Sci. 2016. 24; 17(6): pii: E798. doi: 10.3390/ijms17060798.
11. Maurer M.M., Donohoe G.C., Maleki H., Yi J., et al. Comparative plasma proteomic studies of pulmonary TiO<sub>2</sub> nanoparticle exposure in rats using liquid chromatography tandem mass spectrometry. Proteomics. 2016. 130: 85-93.

*Поступила 07.08.2018*

*Повторно 21. 09.2018*

*(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; 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; E-mail: khsergey54@mail.ru)*

*Козлов Иван Генрихович – д.м.н., профессор, заведующий лабораторией экспериментальной и клинической фармакологии имени НМИЦ ГОИ им. Дмитрия Рогачева; E-mail: immunopharmacology@yandex.ru*

## LITERATURA

1. Bazikyan E.H.A., Labis V.V. Proshloe i budushchee v ponimanii mekhanizma osteointegracii dental'nyh implantatov. *Medicina katastrof.* 2012. 2: 57-61.
2. Bazikyan E.H.A., Labis V.V. Immunoreaktivnost' i osteointegraciya dental'nyh implantatov. *Medicina katastrof.* 2012. 3: 29-32.
3. Bazikyan E.H.A., Labis V.V. Immunologicheskie aspekty mekhanizma osteointegracii dental'nyh implantatov. *Medicina katastrof.* 2013. 2: 59-63.
4. Labis V.V. Novyj vzglyad na bioinertnost' dental'nyh implantatov. *Medicinskaya immunologiya.* 2011. 13 (4-5): 485-486.
5. Labis V.V., Bazikyan E.H.A., Kozlov I.G., Guseva O.A., Hajdukov S.V. Protochnaya citoflyuorimetriya kak metod prognoza vzniknoveniya oslozhnenij pri dental'noj implantacii. *Rossijskij immunologicheskij zhurnal.* 2014. T. 8 (17). 2(1): 93-96.
6. Labis V.V., Bazikyan E.H.A., Kozlov I.G., Sizova S.V., Hajdukov S.V. Nanorazmernye chasticy - uchastniki osteointegracii. *Byulleten' nauchnogo Orenburgskogo nauchnogo centra UrO RAN.* 2016. 1: 1-18. [Elektr. 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., Bazikyan E.H.A., Kozlov I.G. Rol' nanochastic metallov v mekhanizme osteointegracii dental'nyh implantatov. *Rossijskij immunologicheskij zhurnal.* 2015. T. 9(18). 2 (2): 48-53.
8. Labis V.V., Bazikyan E.H.A., Kozlov I.G. Rol' PAMPS, DAMPS i RAMPS v mekhanizme osteointegracii dental'nyh implantatov. *Medicinskij Akademicheskij Zhurnal.* 2012. Prilozhenie: 391-392.
9. Ranjan S., Dasgupta N., Srivastava P., Ramalingam C. A spectroscopic study on interaction between bovine serum albumin and titanium dioxide nanoparticle synthesized from microwave-assisted hybrid chemical approach. *J. Photochem Photobiol B.* 2016. 161: 472-81.
10. Wang J., Wang L., Fan Y. Adverse Biological Effect of TiO<sub>2</sub> and Hydroxyapatite Nanoparticles Used in Bone Repair and Replacement. *Int. J. Mol. Sci.* 2016. 24; 17(6): pii: E798. doi: 10.3390/ijms17060798.
11. Maurer M.M., Donohoe G.C., Maleki H., Yi J., et al. Comparative plasma proteomic studies of pulmonary TiO<sub>2</sub> nanoparticle exposure in rats using liquid chromatography tandem mass spectrometry. *Proteomics.* 2016. 130: 85-93.

### **Образец ссылки на статью:**

Лабис В.В., Базикян Э.А., Сизова С.В., Хайдуков С.В., Козлов И.Г. Трансмиссионная электронная микроскопия и элементный состав наноразмерных частиц, полученных с поверхности различных систем дентальных имплантатов и реконструктивных металлических сеток. *Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН.* 2018. 3: 16 с. [Электр. ресурс] (URL: <http://elmag.uran.ru:9673/magazine/Numbers/2018-3/Articles/VVL-2018-3.pdf>). DOI: 10.24411/2304-9081-2018-13013.