

3
НОМЕР

БОНЦ

ISSN 2304-9081

ЭЛЕКТРОННЫЙ ЖУРНАЛ

On-line версия журнала на сайте

<http://www.elmag.uran.ru>

БЮЛЛЕТЕНЬ

ОРЕНБУРГСКОГО НАУЧНОГО ЦЕНТРА УРО РАН

Lysaena thersamon (Esper, 1784)
Червонец блестящий
Шовкун Д.Ф.



2019

УЧРЕДИТЕЛЬ

ОРЕНБУРГСКИЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР УРО РАН

© Коллектив авторов, 2019

УДК 616.314-089.23/616-06

*В.В. Лабис¹, Э.А. Базикян¹, А.В. Волков², С.В. Сизова³, С.В. Хайдуков³,
И.Г. Дьячкова⁴, А.В. Бузмаков⁴, Н.В. Немцева⁵, В.А. Гриценко⁵, И.Г. Козлов⁶*

РОЛЬ ИММУННЫХ МЕХАНИЗМОВ И ОРАЛЬНОЙ МИКРОФЛОРЫ В ПАТОГЕНЕЗЕ ПЕРИИМПЛАНТИТОВ

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

² Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова, Москва, Россия

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

⁴ Институт кристаллографии им. А.В. Шубникова РАН, ФНИЦ «Кристаллография и фотоника» РАН, Москва, Россия

⁵ Оренбургский федеральный исследовательский центр УрО РАН (Институт клеточного и внутриклеточного симбиоза УрО РАН), Оренбург, Россия

⁶ Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева, Москва, Россия

Цель. Обоснование нового этиопатогенетического звена в развитии периимплантита на основе результатов собственных исследований и анализа литературы.

Материалы и методы. Гистологические и микрорентгенологические исследования трепанбиоптатов, полученных при хирургических ревизиях в области удаляемых дентальных имплантатов.

Результаты. Проведен сравнительный анализ результатов собственных исследований, полученных методами микрорентгенографии и гистологии периимплантатных тканей, позволившими визуализировать наличие микрочастиц разрушенного окисного слоя дентальных имплантатов, накапливающихся в тканях.

Заключение. Невозможность своевременной утилизации наноразмерных металлических частиц клетками врожденного и адаптивного иммунитета приводит к накоплению частиц в периимплантатных тканях костного ложа с формированием комплексов микронного размера, запускающих преждевременную гибель собственных клеток иммунной системы и вызывающих, тем самым, асептическое аутоиммунное воспаление. Возникновение данного воспаления местно в тканях рассматривается нами в качестве основного триггера для дальнейшей дезинтеграции дентальных имплантатов. Реализация данного воспаления в периимплантатных тканях делает возможным проникновение в них бактерий из полости рта, что может способствовать образованию биопленок на дентальном имплантате, микрочастицах и костной ткани с формированием хронического воспаления, лизисом тканевых структур и дезинтеграцией дентальных имплантатов.

Ключевые слова: дентальные имплантаты, асептическое воспаление, инфицирование тканей, биопленка, периимплантит, дезинтеграция.

V.V. Labis¹, E.A. Bazikyan¹, A.V. Volkov², S.V. Sizova³, S.V. Khaidukov³,
I.G. D'yachkova⁴, A.V. Buzmakov⁴, N.V. Nemtseva⁵, V.A. Gritsenko⁵, I.G. Kozlov⁶

**THE ROLE OF IMMUNE MECHANISMS AND ORAL MICROFLORA IN THE
PATHOGENESIS OF PERIIMPLANTITIS**

¹ Moscow State Medical and Dental University named after A.I. Evdokimova, Moscow, Russia;

² National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics named after N.N. Priorov
Moscow, Russia

³ Institute of Bioorganic Chemistry named after Academicians M.M. Shemyakina and Yu.A.
Ovchinnikova RAS, Moscow, Russia

⁴ Institute of Crystallography named after A.V. Shubnikov RAS, Federal Research Center for
Crystallography and Photonics RAS, Moscow, Russia

⁵ Orenburg Federal Research Center, UB RAS (Institute of Cellular and Intracellular Symbiosis,
UB RAS), Orenburg, Russia

⁶ National Medical Research Center for Pediatric Hematology, Oncology and Immunology
named after Dmitry Rogachev, Moscow, Russia

Objective. Justification of a new etiopathogenetic link in the development of peri-implantitis based on the results of our own research and analysis of the literature.

Materials and methods. Histological and micro-roentgenological studies of trepanbiop-
tates obtained during surgical revisions in the field of removable dental implants.

Results. Comparative analyzes of the results of our own studies obtained by X-ray mi-
crographs and histology of peri-implant tissues were performed, which make it possible to visu-
alize the presence of microparticles of the destroyed oxide layer of dental implants that accumu-
late in tissues.

Conclusion. The impossibility of timely utilization of nanosized metal particles by the
cells of the immune system leads to the accumulation of particles in peri-implant tissues, with
the formation of micron-sized complexes that trigger the premature death of their own cells in
the immune system and thereby cause aseptic autoimmune inflammation. The occurrence of this
inflammation locally in the tissues is considered by us as the main trigger for the further disinte-
gration of dental implants. The implementation of this inflammation in peri-implant tissues
makes it possible for bacteria to enter from the oral cavity, which can contribute to the formation
of biofilms on the dental implant, microparticles and bone tissue with the formation of chronic
inflammation, lysis of tissue structures and the disintegration of dental implants.

Key words: dental implants, aseptic inflammation, tissue infection, biofilm, peri-
implantitis, disintegration.

Введение

Микробный фактор как один из ведущих триггеров в развитии мукози-
та и периимплантита рассматривается сегодня в качестве основополагающего
патогенетического звена при возникновении осложнений, связанных с кли-
ническими проявлениями локального воспалительного процесса – мукозита.
При этом необходимо отметить, что, несмотря на полиэтиологичность воз-
никновения дезинтеграции дентальных имплантатов, образование биопленки
на поверхности дентального имплантата не исключает существования перво-
причинного триггера. До сих пор идет поиск причин ранних и поздних дез-
интеграций дентальных имплантатов.

Пескоструйная обработка поверхности дентальных имплантатов с последующим кислотным травлением в настоящее время может рассматриваться как золотой стандарт для создания микрошероховатых поверхностей металлического сплава. Химические модификации поверхности, приводящие к повышению гидрофильности, еще больше увеличивают скорость остеоинтеграции имплантатов, изготовленных из сплава титана и титан-циркония, как у животных, так и у людей. Современные системы дентальных имплантатов с микрошероховатыми поверхностями, внедряемые в организм человека с использованием утвержденных протоколов оперативных вмешательств опытными клиницистами, демонстрируют высокие показатели долгосрочной выживаемости имплантатов.

Тем не менее, нельзя исключить наличие случаев дезинтеграции дентальных имплантатов. Необходимо отметить, что некоторое количество имплантатов теряется по причинам, отличным от бактериальной инфекции, вызванной биопленкой. Прием пациентом лекарственных препаратов может влиять на иммунную систему и клетки костной ткани, способствуя непрерывной потере костной массы, и поэтому такие воздействия должны контролироваться и изучаться более подробно [1].

Что же является пусковым моментом для возникновения дезинтеграции дентального имплантата? Этот вопрос остается открытым и требует проведения дальнейших исследований. Очевидно, характер воспалительного ответа как реакции врожденного и адаптивного иммунного ответа может отражать формирование условий для остеоинтеграции и фиброостеоинтеграции дентальных имплантатов, а также выступать интегральным качественно-количественным критерием оценки процессов, связанных с дезинтеграцией дентальных имплантатов в каждом конкретном случае.

Так, в исследованиях 2019 г. иранскими учеными было изучено содержание ряда цитокинов в пришеечной области периимплантатного ложа и показано, что IL-17 и IL-10 могут быть ведущими молекулярными маркерами в развитии периимплантита [2].

Необходимо учитывать, что в этом случае модификация цитокинового статуса может быть связана не только с реакцией иммунокомпетентных клеток на процессы костной ремодуляции в области дентального имплантата, но и с наличием в ротовой полости разнообразной, индивидуальной и изменяющейся микрофлоры (бактерии, вирусы, грибы и др.), которая также способ-

на оказывать влияние на продукцию цитокинов.

В этом плане актуальным является поиск этиопатогенетического звена, ассоциированного с возникновением воспалительного процесса, приводящего в последующем к дезинтеграции дентальных имплантатов, который должен осуществляться как с помощью клинических наблюдений, так и путем проведения исследований в модельных экспериментах *in vivo* и *in vitro*, в частности, с позиции формирования провоспалительного цитокинового каскада, что позволит, в конечном итоге, разработать объективные критерии, сигнализирующие о неспособности организма противостоять антигенным детерминантам в полости рта.

Установка и долгосрочное использование дентальных имплантатов в качестве ортопедической опоры в полости рта под нагрузкой, по нашему мнению, может сопровождаться формированием микроразмерных комплексов в периимплантатных тканях за счет разрушения окисного слоя самого сплава на основе TiO_2 и локального скопления наноразмерных частиц.

В наших предыдущих работах показан эффект выхода НРМЧ с поверхности разных систем дентальных имплантатов при имитации физической нагрузки с помощью ультразвукового воздействия силой 35 кГц в условиях *in vitro* [3, 4]. В 2016-2017 гг. нами было высказано и подтверждено предположение о том, что НРМЧ и микроразмерные частицы могут быть причиной развития периимплантита при долгосрочном использовании дентальных имплантатов в качестве опор для ортопедических конструкций в полости рта [5, 6].

В 2018 г. вышла зарубежная статья, в которой авторы также считают, что развитие периимплантита связано с частицами, выходящими с поверхности металлического сплава TiO_2 дентальных имплантатов [7]. Мы полагаем, что такие НРМЧ могут взаимодействовать с клетками иммунной системы и накапливаться в тканях местно из-за неспособности иммунокомпетентных клеток их утилизировать и элиминировать. В таком случае скопление НРМЧ местно может быть основным триггером для возникновения хронического асептического или/и септического воспаления.

При анализе литературных источников нами обнаружены единичные публикации, посвященные сравнительному анализу воздействия наноразмерных и микроразмерных частиц металлов, в частности серебра, на тканевое воспаление с использованием мышинной модели [1, 8]. В них показано усиление клеточного апоптоза и воспаления в целом при воздействии наноразмер-

ных частиц серебра в отличие от микроразмерных.

Мы считаем, что наноразмерные металлические частицы могут выступать этиологическим фактором развития хронического асептического воспаления с аутоиммунным компонентом [5, 6]. Их критическое накопление в тканях, названное нами «критическая доза наноразмерных металлических частиц» – CDNanoMP (Critical Dose of NanoMetall Particles), может приводить к ранней гибели собственных клеток иммунной системы, что способствует накоплению наночастиц и формированию их комплексов до микронных размеров. Данное асептическое воспаление с аутоиммунным компонентом и неспособность к сопротивлению микробной агрессии со стороны полости рта приводит к возникновению как мукозита, так и периимплантита, визуализируемых клиницистами намного позже тех явлений, что развиваются на клеточно-молекулярном уровне в тканях. При проникновении бактерий в периимплантатные ткани металлические нано- и микроразмерные частицы могут по-разному взаимодействовать с разными бактериями, персистирующими в полости рта [9].

Целью настоящего исследования явилось обоснование нового этиопатогенетического звена в развитии периимплантита на основе анализа наличия микроразмерных частиц в тканевых биоптатах, взятых у больных во время проведения хирургической ревизии при развитии у них периимплантитов и дезинтеграции дентальных имплантатов.

Материалы и методы

На кафедре хирургии полости рта Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова у пациентов при развитии периимплантита и дезинтеграций дентальных имплантатов проводились хирургические ревизии, во время которых осуществлялся забор материала (грануляционная ткань, биоптаты удаленных тканей) для проведения микрорентгенографических и гистологических исследований.

Микрорентгенологическое исследование.

Микротомографические исследования проводились на микротомографе ТОМАС [10], разработанном в Институте кристаллографии имени А.В. Шубникова ФНИЦ «Кристаллография и фотоника» РАН, с разрешением 9 мкм при использовании полихроматического рентгеновского излучения (максимальная энергия излучения 25 кэВ). С помощью рентгеновской микротомографии проанализированы мягкотканые компоненты переимплантатных тканей с 3D

моделированием полученных результатов клинических исследований.

Гистологическое исследование.

Образцы тканей в виде столбиков фиксировали в нейтральном буферном формалине в течение 24 часов. Затем промывали в проточной воде. Декальцинацию осуществляли в течение 12 часов в смеси 4% растворах соляной и муравьиной кислот, взятых в равных пропорциях. По завершении процесса декальцинации ткань находилась в 10% растворе аммиака в течение 20 мин. После промывки в проточной воде трепанобиоптаты проводили по стандартной парафиновой проводке через этиловый спирт восходящих концентраций до парафина. Образцы тканей заливали в блоки и приготавливали полусерийные срезы толщиной 5 мкм. Срезы окрашивали по гематоксилином и эозином. Наиболее удачные срезы документировали с использованием микроскопа Leica DM2500 цифровой камерой с матрицей 5МПикс.

Результаты и обсуждение

Полученные в результате проведенных исследований данные свидетельствуют о том, что при периимплантите и дезинтеграции дентальных имплантатов в тканях обнаруживаются микроразмерные частицы.

В качестве иллюстрации этого положения ниже приводим два клинических случая с результатами визуализации разными методами исследования микроразмерных частиц.

Клинический случай № 1. Пациентка А., 46 лет.

В клинику обратилась пациентка с наличием явлений периимплантита с дентальным имплантатом, установленным 15 лет назад. Проведена хирургическая ревизия с удалением дентального имплантата (рис. 1), а периимплантатные ткани направлены на микрорентгенографическое и гистологическое исследование.



Рис. 1. Состояние костного дефекта нижней челюсти после удаления дентального имплантата и рядом стоящего зуба 35.

После удаления дентального имплантата проводили механическую и медикаментозную обработку раневой поверхности с наложением сближающих швов.

По результатам гистологического исследования грануляционной ткани в области дентальных имплантатов и ткани периимплантатного ложа было сделано следующее заключение: мягкие ткани ложа имплантата представлены плотноволокнистой неоформленной соединительной тканью с веретеновидными фибробластоподобными клетками и сосудами различного диаметра. Между утолщенными, за счет плазматического пропитывания и гиалиноза, волокнами соединительной ткани встречаются лимфоциты, плазмоциты, клетки макрофагального ряда, излившиеся эритроциты. В некоторых фрагментах обнаруживается грануляционная ткань различной степени зрелости с окружающими ее свежими и сладжированными эритроцитами. Некоторые биоптаты содержали губчатую костную ткань пластинчатого строения с утолщенными трабекулами. В межтрабекулярных пространствах присутствует плотноволокнистая соединительная ткань с лимфо-плазмоцитарной инфильтрацией и излившимися эритроцитами.

При детальном исследовании грануляционной и плотноволокнистой соединительной ткани между волокнами, входящих в их состав обнаруживали микрочастицы темного цвета неправильной полигональной или звездчатой формы. Частицы в большинстве случаев расположены в излившейся крови на поверхности грануляционной ткани, и меньшая их часть расположена внутри соединительной ткани. Иногда на поверхности гранул обнаруживали резорбирующие клетки макрофагального ряда (рис. 2).

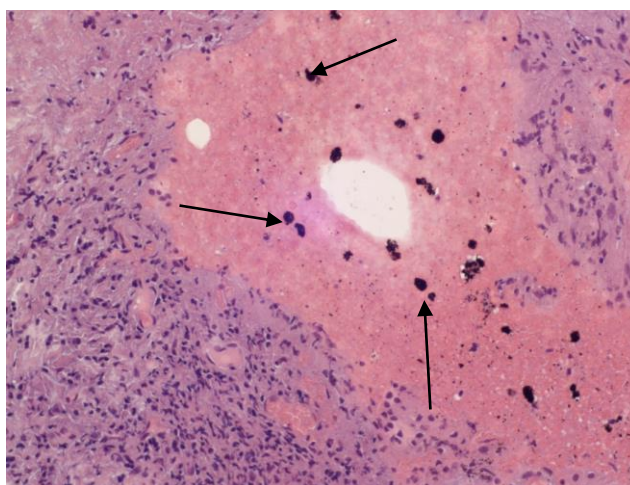


Рис. 2. Инородные тела (черные стрелки) среди излившейся крови.
Окраска гематоксилин и эозин. X100.

Те же мягкотканые биоптаты подвергали микрорентгенологическому исследованию с компьютерным 3D-моделированием, которое позволило идентифицировать наличие металлических включений (до 100 микрон), зафиксированных на фотографии (рис. 3).



Рис. 3. Металлические включения в мягкотканевом биоптате размером до 100 микрон.

Таким образом, в мягкотканном компоненте периимплантационных тканей костного ложа в области ранее установленного дентального имплантата обнаруживаются микроразмерные металлические частицы желтого цвета.

Клинический случай № 2. Пациент Б., 80 лет.

В клинику обратился пациент с наличием явлений дезинтеграции дентального имплантата, установленного 6 месяцев назад на верхней челюсти. Проведена хирургическая ревизия с удалением патологических тканей, а также дентального имплантата с помощью костного трепана (рис. 4).

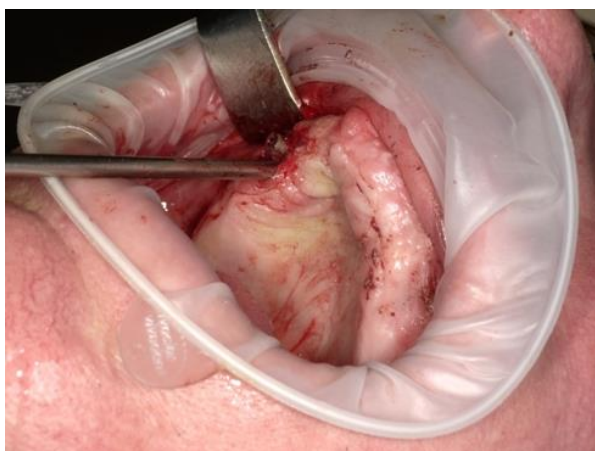


Рис. 4. Состояние дентального имплантата при проведении второго хирургического этапа дентальной имплантации через 6 месяцев после установки.

Периимплантатные ткани (костный биоптат с грануляциями внутри) направлены на микрорентгенографическое и гистологическое исследование.

При гистологическом и микрорентгенологическом исследовании костного биоптата с внутренним мягкотканым компонентом, полученным при одномоментном удалении дентального имплантата с периимплантатными тканями, включая кость альвеолы, удалось зафиксировать лишь единичный объект в виде микрочастицы (рис. 5, 6).

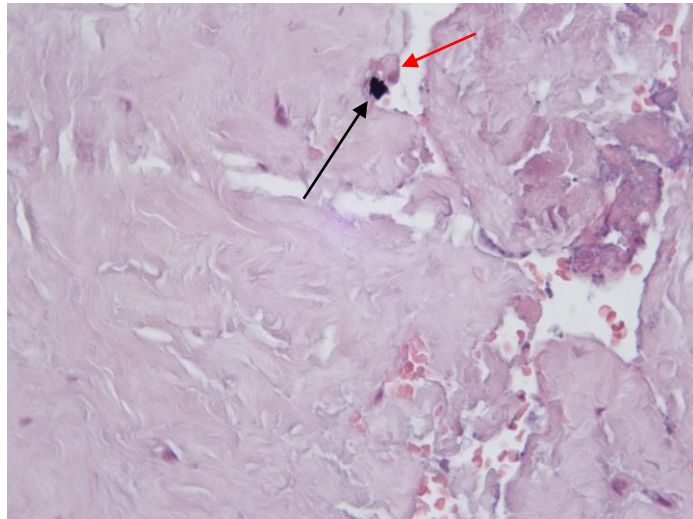


Рис. 5. Инородное тело (черная стрелка) среди плотноволокнистой соединительной ткани с резорбирующей клеткой (красная стрелка) на поверхности. Окраска гематоксилин и эозин. X100.

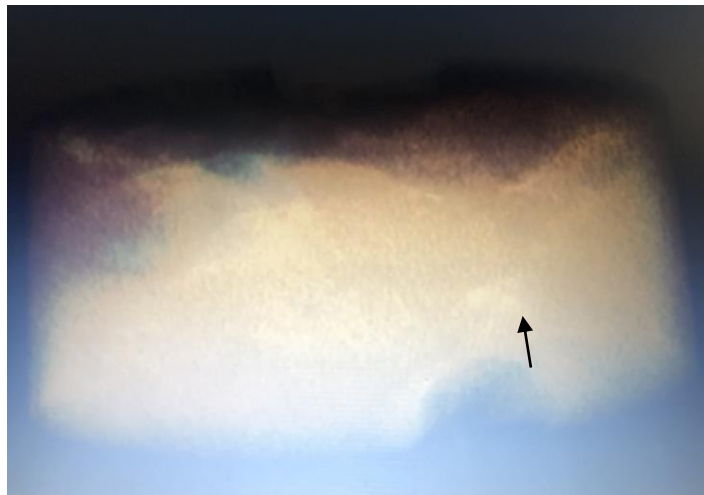


Рис. 6. Металлическое включение в тканевом биоптате периимплантатного ложа (микрорентгенографический снимок).

Таким образом, дезинтеграция данного имплантата произошла спустя 6 месяцев после его установки и сочеталась с появлением в периимплантатном ложе металлической частицы.

Заключение

Исходя из результатов собственных исследований [3-6] и анализа имеющейся литературы [1, 7-9], можно считать, что нано- и микрочастицы, образующиеся при нарушении окисного слоя металлического изделия (имплантата), изготовленного на основе сплава TiO_2 , и расположенные в периимплантатных тканях, являются непосредственными участниками выраженного хронического воспаления.

Несмотря на существующие представления о «биоинертности» имплантатов на основе сплава TiO_2 , нельзя исключить, что наноразмерные частицы, «выходящие» с поверхности окисного слоя функционирующего дентального имплантата, накапливаются в тканях. Наличие таких наноразмерных металлических частиц (НРМЧ) в тканях может потенцировать и поддерживать (первоначально, возможно, асептический) воспалительный процесс, на каком-то этапе вовлекая в его орбиту оральную микрофлору.

В 2017 г. нами было изучено в условиях *in vitro* взаимодействие НРМЧ, полученных с поверхности дентальных имплантатов, с тремя штаммами бактерий, а именно: *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* и *Escherichia coli*, при добавлении нативной и инактивированной нагреванием сыворотки крови человека, что имитировало экссудативное воспаление [11]. Результаты опытов свидетельствовали, что при добавлении нативной сыворотки наночастицы обеспечивали повышенное накопление в бульонной культуре биомассы *S. aureus* и *E. coli* на 8,1-8,3%, а *P. aeruginosa* – на 42,9% в сравнении с контролем, что указывало на ингибирование НРМЧ бактерицидного эффекта системы комплемента, возможно, за счет сорбции сывороточных белков, в том числе компонентов системы комплемента, на поверхности наночастиц с образованием так называемой «белковой короны». В то же время результаты экспериментов указывали на возможность адгезии потенциально пародонтопатогенных бактерий на поверхности НРМЧ, полученных с дентальных имплантатов и обработанных сывороткой, с последующим достаточно быстрым формированием биопленки [11].

В этом плане металлическая наночастица, «нагруженная» не только сывороточными белками, но и бактериальной биопленкой (в том числе, сформированной ассоциациями микроорганизмов разных видов), может служить, с одной стороны, плацдармом и эндогенным источником этиологических агентов периимплантита, мукозита и пародонтита, что схематично от-

ражено на рисунке 7, с другой стороны, комплексным стимулом (триггером) для реакций врожденного и адаптивного иммунитета, направленных на распознавание свойств и качеств внедренного в организм металла и определяющих, в конечном итоге, характер течения остеоинтеграции.

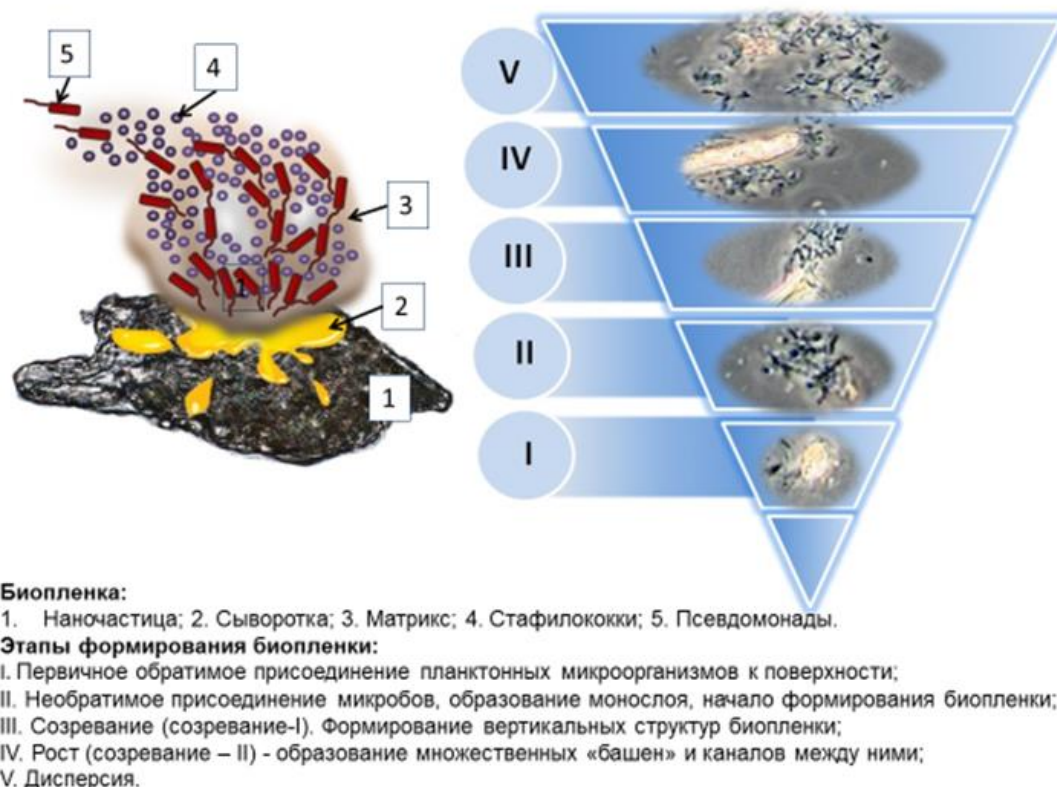


Рис. 7. Образование биопленки на поверхности НРМЧ.

Таким образом, в развитии периимплантита и дезинтеграции дентальных имплантатов нано- и микроразмерные металлические частицы могут выступать «точками активации» и важными участниками иммунопатологических реакций. Локальное накопление нано- и микрочастиц металлов в тканях, их контакт с сывороточными белками и секретируемыми пептидами фагоцитирующих клеток, адгезия на них бактерий и образование биопленок способны существенно изменить характер ответной реакции иммунной системы и, очевидно, в ряде случаев приводить к срыву толерантности иммунной системы при свершившейся остеоинтеграции, возникновению хронического воспаления и развитию нежелательных осложнений, в том числе к такому клиническому проявлению, как дезинтеграция дентального имплантата.

(Работа выполнена по теме Плана НИР ОФИЦ УрО РАН (ИКВС УрО РАН) «Эндогенные бактериальные инфекции: возбудители, факторы риска, биомаркеры, разработка алгоритмов диагностики, лечения и профилактики», № гос. рег. 0420-2017-0002 и по Госу-

ЛИТЕРАТУРА

1. Cha K., Hong H.W., Choi Y.G., Lee M.J., Park J.H., Chae H.K., Ryu G., Myung H. Comparison of acute responses of mice livers to short-term exposure to nano-sized or micro-sized silver particles. *Biotechnol Lett.* 2008. 30(11): 1893-1899. DOI: 10.1007/s10529-008-9786-2.
2. Farhad S.Z., Rezazadeh F., Mohammadi M. Interleukin - 17 and Interleukin-10 as Inflammatory and Prevention Biomarkers in Periimplant Diseases. *Int J Prev Med.* 2019. 10: 137. DOI: 10.4103/ijpvm.IJPVM_27_19. eCollection 2019.
3. 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. [Электр. ресурс] (URL: <http://elmag.uran.ru:9673/magazine/Numbers/2016-1/Articles/LVV-2016-1.pdf>)
4. Лабис В.В., Базилян 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: 1-16. [Электр. ресурс] (URL: <http://elmag.uran.ru:9673/magazine/Numbers/2016-2/Articles/VVL-2016-2.pdf>)
5. Базилян Э.А., Лабис В.В. Наноразмерные частицы и их роль в развитии периимплантитов. *Российский иммунологический журнал.* 2016. Том 10(19). 4-1: 451-453.
6. Лабис В.В., Базилян Э.А., Осташко А.А., Сизова С.В., Хайдуков С.В., Асадчиков В.Е., Бузмаков А.В.3, Козлов И.Г. Нано и микроразмерные частицы – новое звено в этиологии периимплантита. *Российский иммунологический журнал.* 2017. Том 11(20). 2: 162-165.
7. Fretwurst T., Nelson K., Tarnow D.P., Wang H.L., Giannobile W.V. Is Metal Particle Release Associated with Peri-implant Bone Destruction? An Emerging Concept. *J Dent Res.* 2018. 97(3): 259-265.
8. Perconti S., Aceto G.M., Verginelli F., Napolitano F., Petrarca C., Bernardini G., Raiconi G., Tagliaferri R., Sabbioni E., Di Gioacchino M., Mariani-Costantini R. Distinctive gene expression profiles in Balb/3T3 cells exposed to low dose cobalt nanoparticles, microparticles and ions: potential nanotoxicological relevance. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2013. 27(2): 443-454.
9. Bosshardt D.D., Chappuis V., Buser D. Osseointegration of titanium, titanium alloy and zirconia dental implants: current knowledge and open questions. *Periodontol.* 2000. 2017. 73(1): 22-40. DOI: 10.1111/prd.12179.
10. Бузмаков А.В., Асадчиков В.Е., Золотов Д. А., Рощин Б. С., Дымшиц Ю. М., Шишков В. А., Чукалина М.В., Ингачева А.С., Ичалова Д.Е. Лабораторные микротомографы. конструкция и алгоритмы реконструкции. *Материалы Первого Российского кристаллографического конгресса.* Москва, 2016: 122.
11. Лабис В.В., Базилян Э.А., Козлов И.Г., Сизова С.В., Хайдуков С.В., Немцева Н.В., Гриценко В.А. Микробиологические и иммунологические аспекты взаимодействия *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* с наноразмерными маллическими частицами, полученными с поверхности дентальных имплантатов. *Российский иммунологический журнал.* 2017. Том 11(20). 2: 166-169.

Поступила 12 сентября 2019 г.

(Контактная информация: Лабис Варвара Владимировна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры хирургии полости рта Московского государственного медикостоматологического университета имени А.И. Евдокимова; адрес: 127006, г. Москва, ул. Долгоруковская, д. 4., тел: +7(962)9777772; e-mail: varvara2001@mail.ru)

LITERATURA

1. Cha K., Hong H.W., Choi Y.G., Lee M.J., Park J.H., Chae H.K., Ryu G., Myung H. Compari-

- son of acute responses of mice livers to short-term exposure to nano-sized or micro-sized silver particles. *Biotechnol Lett.* 2008. 30(11): 1893-1899. DOI: 10.1007/s10529-008-9786-2.
2. Farhad S.Z., Rezazadeh F., Mohammadi M. Interleukin - 17 and Interleukin-10 as Inflammatory and Prevention Biomarkers in Periimplant Diseases. *Int J Prev Med.* 2019. 10: 137. DOI: 10.4103/ijpvm.IJPVM_27_19. eCollection 2019.
 3. Labis V.V., Bazikyan E.A., Kozlov I.G., Sizova S.V., Khaidukov S.V. Nanoscale particles - participants of osseointegration. *Bulletin of the Orenburg Scientific Center of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences.* 2016. 1: 1-18. [Electr. resource] (URL: <http://elmag.uran.ru:9673/magazine/Numbers/2016-1/Articles/LVV-2016-1.pdf>).
 4. Labis V.V., Bazikyan E.A., Sizova S.V., Khaidukov S.V., Kozlov I.G. Investigation of nanosized particles obtained in supernatants from dental implants of two systems A and B. *Bulletin of the Orenburg Scientific Center of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences.* 2016. 2: 1-16. [Electr. resource] (URL: <http://elmag.uran.ru:9673/magazine/Numbers/2016-2/Articles/VVL-2016-2.pdf>).
 5. Bazikyan E. A., Labis V. V. Nanoscale particles and their role in the development of periimplantitis. *Russian journal of immunology.* 2016. Volume 10(19). 4-1: 451-453.
 6. Labis V. V., Bazikyan E. A., Ostashko A. A., Sizova S. V., khaydukov S. V., Asadchikov V. E., Buzmakov A.V. 3, Kozlov I. G. Nano and micro-sized particles -a new link in the etiology of periimplantitis. *Russian journal of immunology.* 2017. Volume 11 (20). 2: 162-165.
 7. Fretwurst T., Nelson K., Tarnow D.P., Wang H.L., Giannobile W.V. Is Metal Particle Release Associated with Peri-implant Bone Destruction? An Emerging Concept. *J Dent Res.* 2018. 97(3):259-265.
 8. Perconti S., Aceto G.M., Verginelli F., Napolitano F., Petrarca C., Bernardini G., Raiconi G., Tagliaferri R., Sabbioni E., Di Gioacchino M., Mariani-Costantini R. Distinctive gene expression profiles in Balb/3T3 cells exposed to low dose cobalt nanoparticles, microparticles and ions: potential nanotoxicological relevance. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2013. 27(2): 443-454.
 9. Buzmakov A.V., Asadchikov V.E., Zolotov D.A., Roshchin B.S., Dymshits Yu.M., Shishkov V.A., Chukalina M.V., Ingacheva A.S., Ichalova D.E. Laboratory microtomographs. construction and reconstruction algorithms. *Materials of the First Russian Crystallographic Congress.* Moscow, 2016: 122.
 10. Bosshardt D.D., Chappuis V., Buser D. Osseointegration of titanium, titanium alloy and zirconia dental implants: current knowledge and open questions. *Periodontol 2000.* 2017. 73(1): 22-40. DOI: 10.1111/prd.12179.
 11. Labis V.V., Bazikyan E.A., Kozlov I.G., Sizova S.V., Khaidukov S.V., Nemtseva N.V., Gritsenko V.A. Microbiological and immunological aspects of the interaction of *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* with nanoscale mallicum particles obtained from the surface of dental implants. *Russian Journal of Immunology.* 2017. 11(20). №2: 166-169.

Образец ссылки на статью:

Лабис В.В., Базилян Э.А., Волков А. В., Сизова С.В., Хайдуков С.В., Дьячкова И.Г., Бужмаков А.В., Немцева Н.В., Гриценко В.А., Козлов И.Г. Роль иммунных механизмов и оральной микрофлоры в патогенезе периимплантитов. *Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН.* 2019. №3. 12с. [Электр. ресурс] (URL: <http://elmag.uran.ru:9673/magazine/Numbers/2019-3/Articles/VVL-2019-3.pdf>). DOI: <https://doi.org/10.24411/2304-9081-2019-13018>