

На правах рукописи

ХАСАНОВА ЛИЛИЯ РАДМИРОВНА

**КЛИНИКО-ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ
ПРИМЕНЕНИЯ ДЕНТАЛЬНЫХ ИМПЛАНТАТОВ ИЗ
НАНОСТРУКТУРНОГО ТИТАНА**

14.01.14 – стоматология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Екатеринбург – 2010

Работа выполнена в Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Башкирский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Мирсаева Фания Зартдиновна

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор

Журавлев Валерий Петрович

доктор медицинских наук, профессор

Кислых Фаина Ильинична

Ведущая организация: Федеральное государственное учреждение "Центральный научно-исследовательский институт стоматологии и челюстно-лицевой хирургии Федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи"

Защита диссертации состоится «19» октября 2010 года в 10 часов на заседании Совета по защите докторских диссертаций Д 208.102.03 созданного при Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Уральская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» по адресу: 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГОУ ВПО УГМА Росздрава, по адресу: 620028 г. Екатеринбург, ул. Ключевская, д. 17, с авторефератом на сайте академии www.usma.ru

Автореферат разослан «16» сентября 2010 года.

Ученый секретарь Совета,

доктор медицинских наук, профессор

Базарный В.В.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Рост заболеваемости в нашей стране, осложненные формы кариеса зубов и заболевания пародонта ведут к увеличению числа пациентов с частичной адентией в возрасте 30-40 лет. Согласно результатам анализа стоматологической помощи вторичная адентия встречается у 40-75% взрослого населения (Жулев Е.Н., 2000; Тлустенко В.П., 2002).

Новые технологии в стоматологии в настоящее время позволяют на качественно новом уровне подойти к проблеме ортопедического лечения вторичной полной и частичной адентии. Благодаря внедрению в клиническую практику дентальной имплантации расширяются показания к несъемному зубному протезированию.

Научному обоснованию применения дентальных имплантатов, поиску дальнейших путей совершенствования посвящены многочисленные экспериментальные и клинические исследования отечественных и зарубежных авторов (Матвеева А.И., 1993; Олесова В.Н., 1993; Васильев А.В., 1995; Миргазизов М.З., 1996; Сухарев М.Ф., 1996; Перова М.Д., 1999; Дробышев А.Ю., 2000; Кулаков А.А., 2000; Osborn J.F. et al., 1980; Linkow L.I., 1987; Adell R. et al., 1990; Meffert R. et al., 1992; Becker W. et al., 1997 и др.). Успех дентальной имплантации во многом зависит от прочностных свойств самих имплантатов и от площади контакта их с окружающей костной тканью (Тян П.Р., Сидоров А.В., 1993; Перова М.Д., 1998; Миргазизов М.З., Миргазизов А.М., 2000; Салеева Р.А., Федорова Н.С., 2007; Димитрович Д.А., Бычков А.И., 2008). Так, например, пластическая деформация имплантата, перелом имплантата, возникают из-за недостаточных прочностных характеристик титана, применяемого для изготовления имплантата. Чистый титан, практически инертен для организма, но из-за своих низких прочностных свойств в медицине в чистом виде он не используется, а применяются его сплавы. На российском рынке этот сплав под названием ВТ-6 – аналог зарубежного Ti-6Al-4V. Однако, со-

гласно исследованиям А.И. Сидельникова (2009) через 2 недели после установки имплантатов, изготовленных из данного сплава, алюминий и ванадий обнаруживаются в почках, печени, кишечнике и легких экспериментальных животных. Таким образом, выявленные токсические свойства сплавов титана ВТ-6 для организма ставят перед исследователями задачу по созданию новых, безопасных для здоровья и высокопрочных материалов.

Использование нанотехнологий и наноматериалов бесспорно является одним из перспективных направлений науки и техники в XXI веке (Сидельников А.И., 1999; Лахтин В.М., Афанасьев С.С., Лахтин М.В., 2008). Одним из таких материалов является наноструктурный титан марки «Nano-Grade 4», получаемый в ООО «НаноМет» при Уфимском Государственном авиационном техническом университете (УГАТУ). Он изготавливается из титана марки «Grade 4», с помощью метода интенсивной пластической деформации. Полученный материал «Nano-Grade 4» имеет размер зерен 50-150 нм, тогда как зерна остальных титановых сплавов, в т.ч. титана марки «Grade 4» имеют размер около 1000 нм (1 мкм). По исследованиям материаловедов наноструктурный титан марки «Nano-Grade 4» имеет большой запас прочности, по сравнению со сплавами титана. В настоящее время совместно с исследователями Чехии налажено опытное производство дентальных имплантатов из данного материала. Однако для использования наноструктурного титана марки «Nano-Grade 4» в дентальной имплантологии не изучены его токсическое влияние на организм, возможность аккумуляции в органах и тканях, реакция костной ткани и организма в целом на имплантацию.

Цель исследования. На основании экспериментальных исследований обосновать применение дентальных имплантатов из наноструктурного титана в клинике.

Задачи исследования.

1. Изучить микроструктуру поверхности нанотитана марки «Nano-Grade 4», имплантатов «Implantium» и «КонМет» методом полуконтактной атомно-сканирующей микроскопии и провести сравнительный анализ.

2. Исследовать реакцию организма у экспериментальных животных на имплантацию нанотитана марки «Nano-Grade 4» (поведение животных, изменение показателей красной и белой крови, биохимических и иммунологических показателей крови).
3. Изучить в эксперименте на животных острую и хроническую токсичность нанотитана марки «Nano-Grade 4», а так же возможность его аккумуляции в органах и тканях.
4. Исследовать у экспериментальных животных реакцию костной ткани и характер остеоинтеграции на месте имплантации нанотитана марки «Nano-Grade 4».
5. Оценить результаты применения в клинике образцов дентальных имплантатов из наноструктурного титана марки «Nano-Grade 4».

Научная новизна исследования: впервые изучена в сравнительном аспекте поверхность нанотитана марки «Nano-Grade 4» и поверхность дентальных имплантатов «Implantium» и «КонМет» методом полуконтактной атомно-сканирующей микроскопии. Выявлено, что поверхность нанотитана марки «Nano-Grade 4» имеет большую шероховатость по сравнению с имплантатами «Implantium» и «КонМет»;

В эксперименте изучена реакция организма животных на имплантацию нанотитана марки «Nano-Grade 4». Установлено, что имплантация нанотитана в организм экспериментальных животных не вызывает каких либо отрицательных реакций, не влияет на биохимические и иммунологические показатели крови;

В эксперименте на животных изучена острая и хроническая токсичность нанотитана марки «Nano-Grade 4», возможность его аккумуляции в органах и тканях. Установлено, что имплантация нанотитана не вызывает острую и хроническую токсическую реакцию в организме животных, не аккумулируется в органах и тканях;

В эксперименте на животных изучен характер остеоинтеграции при имплантации наноструктурного титана марки «Nano-Grade 4». Установлено, что

нанотитан не вызывает деструктивно - дегенеративных процессов костной ткани в послеоперационном периоде, не вступает в реакции с костной тканью и обладает высоким остеointегративным свойством;

Экспериментально обосновано применение дентальных имплантатов из наноструктурного титана марки «Nano-Grade 4» в клинике для замещения дефектов зубного ряда.

Практическая значимость работы. В результате проведенного исследования, становится возможным замещение дефектов зубного ряда высокопрочными дентальными имплантатами из наноструктурного титана, безопасность которых научно обоснована.

Положения, выносимые на защиту.

1. Микроструктура поверхности нанотитана марки «Nano-Grade 4» в отличие от микроструктуры поверхностей имплантатов «Implantium» и «КонМет» имеет большую шероховатость.

2. Имплантация нанотитана марки «Nano-Grade 4» у экспериментальных животных не вызывает нежелательных и токсических реакций организма, не аккумулируется в органах и тканях, не способствует развитию окислительных и деструктивных процессов в кости.

3. Дентальные имплантаты из нанотитана марки «Nano-Grade 4» позволяют успешно замещать дефекты зубного ряда.

Личный вклад автора в исследование. Автором лично проведены постановка эксперимента, обработка экспериментального материала, иммунологических, биохимических, и физических методов исследования; клиническое обследование и лечение больных; систематизация и статистическая обработка результатов исследований.

Апробация работы. Материалы диссертации доложены и обсуждены на Всероссийской научно-практической конференции врачей стоматологов (г. Уфа, 2008, 2010), на Республиканской научно-практической конференции стоматологов РБ (г. Уфа, 2009), на XI Ежегодном научном форуме «Стоматология 2009», Инновации и перспективы в стоматологии (г. Москва, 2009),

на Итоговой конференции «Исследования и разработки по приоритетным направлениям развития научно-технологического комплекса России на 2007-2012 годы (г. Москва, 2009). А так же на совместном заседании кафедр хирургической, ортопедической, терапевтической стоматологии ГОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет «Росздрава» и кафедры стоматологии и челюстно-лицевой хирургии ИПО ГОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет «Росздрава».

Реализация результатов работы. Работа выполнена на кафедре хирургической стоматологии ГОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет Росздрава». Результаты исследования внедрены в практику работы стоматологической поликлиники № 2 г. Уфы, клинической стоматологической поликлиники Башкирского государственного медицинского университета, в Научно-исследовательский институт пересадки зубов «Витадент», в «Витадент-Люкс».

Публикации. По теме диссертации опубликовано 12 научных работ, 2 из которых в рекомендованных ВАК, изданиях.

Объем и структура диссертации. Работа изложена на 150 страницах машинописного текста, включая список литературы, состоит из введения, 4 глав, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций. Иллюстрирована 47 рисунками и 20 таблицами.

Библиографический указатель содержит 203 источника, в том числе иностранных.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования. Работа состоит из экспериментальной и клинической частей. Экспериментальные исследования проводили в два этапа. На первом этапе изучали микроструктуру поверхности наноструктурного титана марки «Nano-Grade 4», имплантатов «КонМет» и «Implan-

tium». При этом использовали метод полуконтактной атомно-силовой микроскопии. Всего исследовано 27 поверхностей имплантатов.

На втором этапе в организм животных имплантировали наноструктурный титан марки «Nano-Grade 4» и изучали общую реакцию животных, острую и хроническую токсичность, возможность аккумуляции в органах и тканях, реакцию костной ткани и характер остеоинтеграции.

Для изучения острой токсичности использовали 30 крыс. Их разделили на три группы, по 10 в каждой. Первой группе устанавливали образцы имплантатов из наноструктурного титана марки «Nano-Grade 4», второй – образцы имплантатов фирмы «КонМет», третьей – из титана марки «Implantium». До установки имплантатов животных взвешивали. После установки имплантатов фиксировали общее состояние, характер двигательной активности, состояние волосяного и кожного покровов, реакции на различные раздражители. Острая токсичность определялась по факту смерти экспериментального животного. Животных выводили из эксперимента через две недели, перед которым проводили повторное контрольное взвешивание.

Для изучения хронической токсичности нанотитана марки «Nano-Grade 4» использовали 23 кролика и 90 крыс. Животных разделили на две группы. Контрольная группа животных не подвергалась хирургическому вмешательству. Основной группе животных проводили имплантацию наноструктурного титана марки «Nano-Grade 4» (в подвздошную кость кроликов и в область холки крыс). У кроликов основной группы до операции, а так же на 7-е, 14-е и 28-е сутки и через 3, 6 месяцев изучали общее состояние, формулу крови, биохимические (общий белок, альбумины, α -глобулины, β -глобулины, γ -глобулины) и иммунологические (IgA, IgM, IgG, IgE) показатели крови. Животных (кроликов и крыс) выводили из эксперимента через 1, 3, 6 месяцев и исследовали шерсть, кровь, почки, печень, легкие на аккумуляцию титана. Аккумуляцию титана у животных, выведенных из эксперимента, изучали методом атомной абсорбции. Формулу крови изучали путем изготовления мазка на стекле, фиксации его метиловым спиртом и окрашиванием по Рома-

новскому – Гимзе. Общий белок определяли рефрактометрическим методом на аппарате ИРФ – 454. Альбумины, α -глобулины, β -глобулины, γ -глобулины определяли спектрофотометрическим методом с использованием стандартного набора реактивов фирмы «Lachema». Иммунологические исследования крови проводили на аппарате STAT FAX 3200 методом иммуноферментного анализа.

Реакцию костной ткани на имплантацию наноструктурного титана марки «Nano-Grade 4» изучали с помощью рентгенологического, денситометрического и гистологического методов исследования. Для рентгенологического исследования использовали компьютерный радиовизиограф «RVG – JRJX – 70 – CCX», денситометрического – цифровой ортопантомограф «Panoramic X-ray SystemVatech» с программой «Easy Dent V4» с использованием компьютерного инструмента «Profile». Препараты для гистологического исследования готовили по общеизвестной методике, окрашивали гематоксилин – эозином, по Ван – Гизону и по Маллори. В эксперименте использовано всего 23 кролика, 120 крыс. Изготовлено 450 гистологических препаратов, проведено 447 исследований крови, изучено 765 препаратов на содержание титана в различных органах и тканях.

Клиническая часть работы состояла в применении образцов дентальных имплантатов, изготовленных из нанотитана марки «Nano-Grade 4» у 37 больных и изучении формулы крови, биохимических, иммунологических показателей крови, ротовой жидкости (РЖ) и плотности костной ткани в динамике. Всего в клинике апробировано 45 образцов дентальных имплантатов из наноструктурного титана «Nano-Grade 4». Методы изучения формулы крови, биохимических, иммунологических показателей крови в клинической части работы были аналогичными, что и в эксперименте.

Статистическая обработка поверхностей исследуемых материалов производилась компьютерной программой «Roughness Analysis», обработка денситометрических данных проводилась компьютерной программой «Easy Dent V4». Статистическую обработку фактического материала проводили на пер-

сональном компьютере, на базе пакета программ «Excell 2000» с дополнением XLSTAT-Pro и вычислением t-критерия Стьюдента, парного критерия Стьюдента, критерия хи-квадрат, а так же Мак-Немара. Различия считали достоверным при $P < 0,05$.

Результаты исследования. Проведенные исследования по изучению микроструктуры поверхностей дентальных имплантатов показали, что максимальная высота первого образца из наноструктурного титана марки «Nano-Grade 4» составляет $249,964 \pm 0,7$ нанометра, образца под номером два фирмы «КонМет» – $32,656 \pm 0,6$ нанометра, а третьего образца имплантата «Implantium» – $209.664 \pm 0,9$ нанометра.

При компьютерном анализе поверхностных характеристик имплантатов установлено, что средняя арифметическая шероховатость у нанотитана составляет $21.86 \pm 0,2$ нм, у «Implantium» - $21,57 \pm 0,8$ нм и у «КонМет» - $3,085 \pm 0,033$ нм, соответственно средняя квадратичная шероховатость $28,86 \pm 0,33$ нм, $27,40 \pm 0,3$ нм и у «КонМет» - $4,012 \pm 0,5$ нм. Энтропия у нанотитана – 11,07 нм, у «КонМет» - 8,58 нм, у «Implantium» - 11 нм.

Средняя арифметическая шероховатость у наноструктурного титана марки «Nano-Grade 4» на 0,29 нм больше, чем у имплантатов «Implantium» и на 18,775, чем у имплантатов «КонМет». Соответственно, средняя квадратичная шероховатость у нанотитана на 1,46 нм больше, чем у «Implantium» и на 24,848 нм, чем у имплантатов, выпускаемых предприятием «КонМет» (рис. 1).

Таким образом, наибольшей шероховатостью поверхности обладает образец имплантата из наноструктурного титана марки «Nano-Grade 4». По сравнению с имплантатом «Implantium» размах высот этого образца на исследуемой поверхности больше на 40,33 нм, с имплантатом «КонМет» - на 214,55 нм.

Результаты изучения острой токсичности трех видов имплантатов («КонМет», «Implantium», из титана марки «Nano-Grade 4»), установленных в

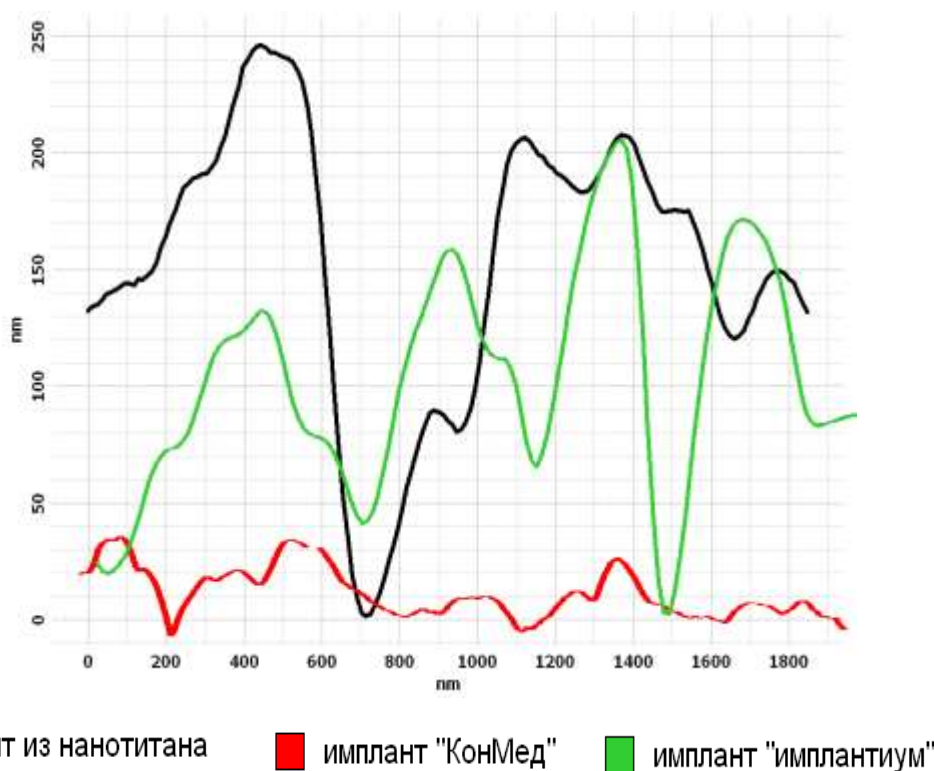


Рис.1. Профили поверхности имплантатов.

организм животных, показали, что во всех трех группах животных внешний вид волосяного и кожного покровов оставался без изменений, потеря массы тела и гибель животных не зафиксированы.

Таким образом, имплантат из наноструктурного титана марки «Nano-Grade 4» также как имплантат «KonMed», изготовленных из сплава титана ВТ 1-0 и ВТ 1-00 и имплантат «Implantium», изготовленных из сплава титана Ti-6Al-4V, является безопасным и относится к IV классу опасности - малоопасные вещества.

Результаты изучения хронической токсичности. При имплантации наноструктурного титана марки «Nano-Grade 4» в подвздошную кость кроликов не вызвала каких-либо изменений в общем состоянии и поведении животных, не отмечались изменения в размерах зрачка, тонусе мышц и положении хвоста, координации движений, лакримации и саливации. Внешний вид волосяного и кожного покровов на протяжении всего эксперимента оставался без изменений. Операционная рана заживала первичным натяжением.

В послеоперационном периоде у основной группы животных по сравнению с контрольной в формуле крови отмечалось достоверное увеличение гемоглобина (на 7-е, 14-е, 28-е сутки), юных нейтрофилов (на 7-е сутки), сегментоядерных нейтрофилов (на 7-е, 14-е, 28-е сутки) и лимфоцитов (на 7-е, 14-е, 28-е сутки). Со стороны общего количества лейкоцитов, палочкоядерных нейтрофилов, эозинофилов и моноцитов изменения не наблюдались.

При изучении биохимических показателей крови у экспериментальных животных до операции и в различные сроки после установки наноструктурного титана марки «Nano-Grade 4» установлено достоверное снижение общего белка в первые 14 суток после операции (до операции – $72,6 \pm 0,7$ г/л, на 7-е и 14-е сутки $61,5 \pm 0,3$ г/л, $63,1 \pm 0,5$ г/л соответственно). На 7-е сутки исследования отмечалось достоверное увеличение количества альбуминов $70,6 \pm 0,8\%$ (контроль – $49,7 \pm 2,5\%$). Значительное снижение процентного соотношения γ -глобулинов отмечалось на 14-е сутки после операции ($16,6 \pm 0,4\%$ – контроль, $6,1 \pm 0,2\%$ – на 14-е сутки). В последующие сроки исследования (через 28 суток и через 3, 6 месяцев) показатели γ -глобулина были в пределах нормы. Из белковых фракций крови процентное соотношение α -глобулинов в два раза снизилось на 7-е сутки и в 1,7 раза на 28-е сутки. В то время как снижение β -глобулинов отмечалось на 7-е сутки в 4 раза, а начиная с 14-х суток до 3-х месяцев достоверное повышение, а через 6 месяцев после операции не отличался от контроля.

Таким образом, после установки в подвздошную кость наноструктурного титана у экспериментальных животных, в течение 28 суток после операции отмечались некоторые отклонения изучаемых параметров периферической крови от исходных. Это расценивалась как реакция организма на операционную травму.

Проведенные иммунологические исследования крови у основной группы животных на 7-е сутки показали статистически достоверное увеличение IgA $1,37 \pm 0,32$ г/л, ($0,66 \pm 0,29$ у животных контрольной группы). Начиная с 14

суток и в последующие сроки исследования на 28 сутки, через 3, 6 месяцев после операции, каких либо достоверных изменений иммуноглобулинов не наблюдалось за исключением IgE (на 14-е, 28-е сутки и через 3 месяца после операции).

Результаты изучения аккумуляции титана в организме экспериментальных животных. Изучение возможности аккумуляции нанотитана марки «Nano-Grade 4» установленного в организм двух видов лабораторных животных (кролики и крысы) показало, что после операции в шерсти животных отмечается незначительное увеличение содержания титана. У крыс до операции содержание титана в шерсти составило $0,073 \pm 0,02$, а через три месяца после операции – $0,383 \pm 0,038$, у кроликов до операции – $0,179 \pm 0,106$, а через три месяца после операции – $0,336 \pm 0,110$. По литературным данным, такое накопление титана в шерсти животных является нормальным возрастным изменением. В остальных органах и тканях (кровь, легкие, печень, почки), исследованных в различные сроки после операции, статистически достоверного увеличения содержания титана не наблюдалось.

Таким образом, титан марки «Grade 4» при переходе в наноструктурное состояние не обладает свойством аккумуляции в органах и тканях.

Результаты денситометрических исследований в эксперименте. Денситометрические исследования показали, что подвздошная кость до установки имплантата имеет плотность $4,7 \pm 0,03$ у.е., диск из наноструктурного титана марки «Nano-Grade 4» имеет рентгенологическую плотность 12 у.е.

После установления имплантата через 1 месяц вокруг него четко определяется вновь образованная костная ткань с рентгенологической плотностью $2,7 \pm 0,2$ у.е., т.е. ниже чем до операции. В препаратах, исследуемых через 3 месяца после операции, вокруг установленного имплантата четко определяется ободок новообразованной костной ткани с рентгенологической плотностью $6,8 \pm 0,3$ у.е., т.е. выше, чем у окружающей подвздошной кости, не подвергшейся оперативному вмешательству. В то же время на обзорной

рентгенограмме подвздошной кости какие-либо деструктивные изменения вокруг установленного имплантата не обнаруживались.

Таким образом, проведенные в динамике денситометрические исследования костной ткани вокруг установленных имплантатов объективно свидетельствуют об их активной минерализации, что в последующем позволит успешно функционировать имплантату.

Результаты гистологических исследований. Гистологические исследования показали что, у животных через один месяц после установки наноструктурного титана марки «Nano-Grade 4» костная ткань имеет малозаметные структурные изменения в зоне соприкосновения костной ткани с имплантатом, а также на значительном расстоянии от него. В непосредственной близости от имплантата определяется увеличение количества активных остеобластов, покрывающих костные трабекулы губчатого вещества. Активные остеобласты выстилают внутреннюю стенку полости и между активными остеобластами и кровеносными сосудами всегда располагаются малодифференцированные клетки – адвенциональные. Вокруг имплантата костная ткань челюсти проявляет стереотипную защитно - приспособительную реакцию на инородное тело – как воспаление на имплантат. Ответной реакцией костной ткани является её ремоделирование, проявляющееся количественным ростом и в определенной степени перестройкой костной ткани.

Образование костной ткани преобладает над её резорбцией и стимулируется имплантатом.

Надкостница в зоне имплантации характеризуется некоторыми изменениями гистологической структуры. Наружный слой надкостницы, состоящий из волокнистой соединительной ткани, пронизан кровеносными сосудами различного диаметра. Определяется гиперемия микроциркуляторного русла, особенно посткапиллярных венул, связанные с выделением вазоактивных веществ – медиаторов воспаления, вызванного повреждающим агентом и вырабатываемые макрофагами, тучными клетками, эндотелиоцитами и тромбоцитами. Внутренний слой надкостницы состоит из тонких коллагеновых

волокон и остеогенных и камбинальных клеток. Остеогенные клетки имеют овальную или веретенообразную форму, встречается митотическое деление. Следовательно, отдаленной от имплантата зоны в надкостнице признаков воспалительной реакции не определяется.

В непосредственной близости от имплантата надкостница имеет определенные изменения морфологической структуры. В наружном (волокнутом) слое определяется образование жидкого экссудата в результате увеличения проницаемости стенок микрососудов. Значительные изменения определяются во внутреннем (клеточном) слое надкостницы. Количество фибробластоподобных клеток, а также остеобластов во внутреннем слое увеличивается. Выявляются резорбционные лакуны с остеокластами и в свободном от костной ткани участке выстраиваются остеобласты, синтезирующие межклеточное вещество. На пограничной зоне с имплантатом, реактивные изменения остеобластов и остеокластов проявляются в большей степени, чем в отдаленных от имплантатов участках костной ткани.

Через 3 месяца после имплантации, отмечаются определенные изменения в зоне имплантации. Тем не менее, гистоструктура трабекулярной кости сохраняет характерное строение губчатого вещества.

Губчатое вещество также имеет трехмерное строение, образованное из анастомозирующих костных перегородок, имеющих разнообразную конфигурацию, придающие высокую механическую прочность.

Во внутренней стенке костных трабекул со стороны кровеносного сосуда располагаются активные остеобласты кубической или призматической формы, связанные тонкими цитоплазматическими отростками.

Очаги минерализации по сравнению с предыдущим сроком наблюдения увеличиваются в размерах и сливаются друг с другом, превращая новообразованный остеонид в зрелый костный матрикс. В отдельных участках костных балок, особенно вокруг кровеносных сосудов, напоминающих остеон, все остеобласты оказываются активными.

Активные остеобласты содержат секреторные пузырьки, участвующие в минерализации остеоидов. Между полежащими остеобластами и поверхностью костных перекладин всегда присутствует тонкий слой неминерализованного матрикса, регулирующего минеральный обмен костной ткани. Активные остеобласты встречаются в межтрабекулярном пространстве и без кровеносных сосудов, при этом все клетки с признаками высокой функциональной активности.

Таким образом, вокруг имплантата через три месяца после операции образуется минерализованная новая костная ткань (рис. 2).

Через 6 месяцев после имплантации показали, что губчатое вещество в зоне имплантата покрыта надкостницей, она прочно прикреплена к ней толстыми пучками коллагеновых прободающих волокон (рис. 3).

Между коллагеновыми волокнами располагаются плоские веретенообразные клетки на стадии полежащих остеобластов, а также фибробласты.

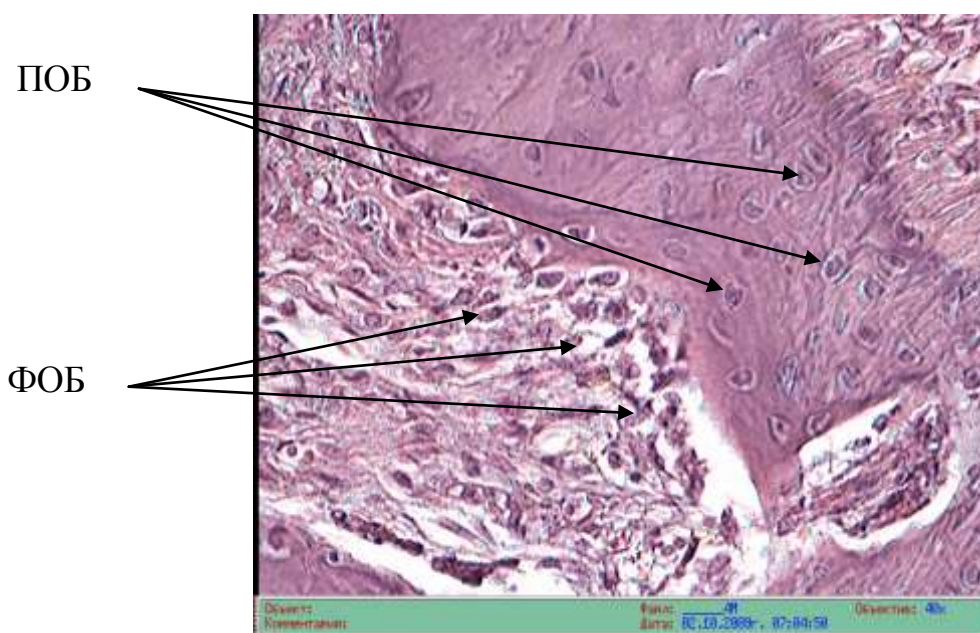


Рис. 2. Активные и полежащие остеобласты (ПОБ) и фибробласты (ФОБ) надкостницы животных через 3 месяца после имплантации.

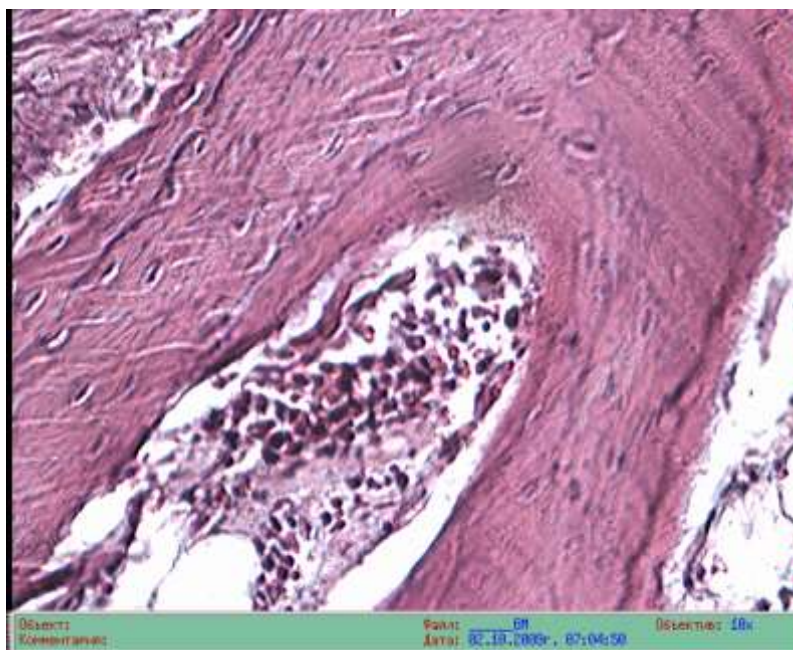


Рис. 3. Синтез костной ткани в межтрабекулярном пространстве губчатой кости через 6 месяцев после имплантации титана.

Губчатое вещество состоит из трехмерной сети анастомозирующих трабекул, между трабекулами пространство заполнено красным костным мозгом.

В отдельных участках костных трабекул губчатого вещества располагается слой покоящихся остеобластов, однако местами, особенно со стороны костного мозга, встречаются активные остеобласты, имеющие цилиндрическую форму. В красном костном мозге, расположенном между костными трабекулами идет интенсивная пролиферация и дифференцировка клеток миелоидного и лимфоидного рядов, а также мегакариоцитов. В зоне непосредственного контакта с титановым имплантатом определяется очень узкая полоса костной ткани со слабым восприятием красителей, однако признаки деструкции полностью отсутствуют. В костных трабекулах четко определяются костные пластинки, а в костных полостях располагаются остециты с ядром и базофильной цитоплазмой. Титановый имплантат в костной ткани оказывается полностью инертным. Признаки деструкции как клеток, так и межклеточного вещества кости, а также миелоидной ткани через 3-6 месяцев

после имплантации не определяются. Наноструктурный титан марки «Nano-Grade 4» не вступает в реакцию с костной тканью.

Таким образом, имплантация наноструктурного титана марки «Nano-Grade 4» в организм экспериментальных животных не сопровождается изменениями показателей красной и белой крови, биохимических, иммунологических показателей. Наноструктурный титан марки «Nano-Grade 4» в организме экспериментальных животных не вызывает острую и хроническую токсичность, а так же не сопровождается аккумуляцией. При имплантации наноструктурного титана марки «Nano-Grade 4» в кость животных он остается толерантным, не вызывает дегенеративно-деструктивные процессы, и окислительные реакции. Вокруг имплантата отмечается интенсивное экстравазкулярное кроветворение, усиление процесса обызвествления новообразованной костной ткани за счет активных остеобластов. Все вышеизложенное позволило апробацию дентальных имплантатов, изготовленных из наноструктурного титана марки «Nano-Grade 4», в клинике.

Результаты клинических исследований. Результаты исследования на 2-е сутки после операции показали, что из 37 больных у 15 (40,5%) отмечалась боль. При наружном осмотре отек мягких тканей не наблюдался, регионарные лимфатические узлы не пальпировались. В области проведенной операции гиперемия слизистой оболочки альвеолярного отростка отмечалась у 12 (32,4%) больных, отек слизистой у 2-х (0,74%).

На 7-е сутки после операции у всех пациентов отмечалось исчезновение вышеперечисленных симптомов.

Анализ результатов исследования формулы крови показал, что в ближайшие сроки после операции по сравнению с показателями до операции достоверно изменились только количество лейкоцитов на 7-е и 14-е сутки ($7,5 \pm 0,09$ и $7,8 \pm 0,31$ соответственно, до операции – $5,8 \pm 0,074$; $P < 0,05$) и количество эозинофилов на 14-е сутки ($2 \pm 0,18$, до операции – $3 \pm 0,043$). Количество эритроцитов, уровень гемоглобина, количество тромбоцитов, базофилов и лимфоцитов изменялись недостоверно ($P > 0,05$).

При исследовании общего белка и белковых фракций отмечались следующие изменения. Количество альбуминов достоверно увеличилось на 7-е сутки ($65,7 \pm 0,23$, до операции – $57 \pm 0,16$; $P < 0,05$), α -глобулинов – на 7-е и на 14-е сутки ($4,8 \pm 0,01$, $4,5 \pm 0,28$ соответственно; до операции – $2,8 \pm 0,18$; $P < 0,05$), достоверно уменьшилось количество γ -глобулинов на 7-е и 14-е сутки ($13,4 \pm 0,18$, $13,8 \pm 0,16$ соответственно; до операции – $18,1 \pm 0,33$; $P < 0,05$).

При анализе иммунологических показателей крови выявлены только изменения со стороны IgA и IgM, а показатели IgG, IgE оставались без изменения. Так, уровень IgA на 7-е и 14-е сутки составил $3,11 \pm 0,66$, $2,95 \pm 0,32$ соответственно (до операции $2,03 \pm 0,41$; $P < 0,05$), а уровень IgM – $1,18 \pm 0,23$, $1,2 \pm 0,07$ соответственно ($P < 0,05$).

В иммунологических показателях РЖ во всех сроках наблюдения каких-либо изменений не отмечалось.

При денситометрическом исследовании на 2-е сутки после операции плотность костной ткани незначительно уменьшилась и составила $9,5 \pm 0,01$ у.е. Начиная с 28-х суток после операции до 12 месяцев наблюдалось постепенное ее уплотнение. Так, на 28-е сутки плотность костной ткани вокруг имплантата составила $10,2 \pm 0,001$ у.е., через 3 месяца – $10,2 \pm 0,003$ у.е., через 6 месяцев – $10,3 \pm 0,005$ у.е., и через 12 месяцев – $10,3 \pm 0,001$ у.е.

Таким образом, дентальные имплантаты, изготовленные из наноструктурного титана марки «Nano-Grade 4», можно успешно применять в условиях клиники. При этом проводить одноэтапную имплантацию и начать изготовление ортопедической конструкции уже через месяц после операции.

ВЫВОДЫ

1. Шероховатость поверхности у наноструктурного титана марки «Nano-Grade 4» составляет $249.964 \pm 0,7$ nm, что на 40,33 nm больше, чем у дентального имплантата "Имплантиум", и на 214,55 nm больше, чем у "КонМет".

2. Имплантация наноструктурного титана марки «Nano-Grade 4» в организм экспериментальных животных не сопровождается изменениями показателей красной и белой крови, биохимических, иммунологических показателей.

3. Наноструктурный титан марки «Nano-Grade 4» в организме экспериментальных животных не вызывает острую и хроническую токсичность, а так же не сопровождается аккумуляцией.

4. Наноструктурный титан марки «Nano-Grade 4» имплантированный в кость животных остается толерантным, не вызывает дегенеративно-деструктивные процессы, и окислительные реакции. Вокруг имплантата отмечается интенсивное экстравазкулярное кроветворение, усиление процесса обызвествления новообразованной костной ткани за счет активных остеобластов.

5. Дентальные имплантаты, изготовленные из наноструктурного титана марки «Nano-Grade 4» позволяют провести в условиях клиники одноэтапную имплантацию и изготовление ортопедической конструкции уже через неделю после операции.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В клинической стоматологии одним из вариантов устранения дефектов зубного ряда рекомендуется использовать дентальные имплантаты из наноструктурного титана марки «Nano-Grade 4».

2. Обследование больных перед операцией по установлению дентальных имплантатов из наноструктурного титана марки «Nano-Grade 4», необходимо проводить по тем же принципам, что и при установлении других имплантатов.

3. При использовании дентальных имплантатов из наноструктурного титана марки «Nano-Grade 4» рекомендуется использовать одноэтапную имплантацию и изготовить ортопедическую конструкцию через одну неделю.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Хасанова Л.Р. Оценка микроструктуры поверхности нового дентального имплантата из нанотитана в сравнении с неизвестными / Л.Р. Хасанова, Р.З. Бахтизин // Уральский медицинский журнал. – 2009. – №5 (59). – С. 74-76.
2. Хасанова Л.Р. Перспектива использования имплантатов из нанотитана в стоматологии // Научно-практический журнал «Медицинский вестник Башкортостана». – Уфа, 2010. – Т. №5. – №1. – С. 62-64.
3. Хасанова Л.Р. Возможные перспективы и пути применения наноструктурного титана в стоматологической практике // Материалы всероссийской научно-практической конференции «Профилактика стоматологических заболеваний и их осложнений». – Уфа, 2008. – С. 76-77.
4. Хасанова Л.Р. Перспективы применения наноструктурного титана в стоматологической практике // Сборник научных трудов конференции ученых Республики Башкортостан «НАУЧНЫЙ ПРОРЫВ – 2008». – Уфа, 2008. – С. 38.
5. Хасанова Л.Р. Преимущества и перспективы применения наноструктурного титана в стоматологии // V Республиканская конференция стоматологов Башкортостана. – Уфа, 2009. – С. 28-31.
6. Хасанова Л.Р. Проведение проблемно-ориентированных поисковых исследований в области промышленного производства стоматологических имплантатов / Р.З. Валиев, К.А. Хисматуллин, Д.В. Гундеров, Г.И. Рааб, Л.Р. Хасанова // Сборник тезисов. Федеральное агентство по науке и инновациям. – М., 2009. – С. 117-118.
7. Хасанова Л.Р. Перспектива использования имплантатов из нанотитана в стоматологии // Материалы XI ежегодного научного форума «Стоматология 2009». Инновации и перспективы в стоматологии и челюстно-лицевой хирургии. – М., 2009. – С. 333-336.

8. Хасанова Л.Р. Имплантаты из нанотитана в стоматологии / Л.Р. Хасанова, Н.И. Шигаев // Konferencja naukowa universal medicina esperanto – asocio. Краков – 2009. – С. 37-38.
9. Хасанова Л.Р. Гистоморфологическая картина костной ткани животных после установки наноструктурного титана / Л.Р. Хасанова, Ф.И. Каюмов // Сборник статей. Всероссийская научно – практическая конференция «Актуальные вопросы стоматологии». – Уфа, 2010. – С. 45-46.
10. Хасанова Л.Р. Изучение возможности аккумуляции наноструктурного титана в органах и тканях экспериментальных животных / Л.Р. Хасанова, Ф.З. Мирсаева, Ф.И. Каюмов // Сборник статей. Всероссийская научно – практическая конференция «Актуальные вопросы стоматологии». – Уфа, 2010. – С. 55-56.
11. Хасанова Л.Р. Денситометрическая оценка состояния костной ткани после имплантации наноструктурного титана в эксперименте / Л.Р. Хасанова, Ф.И. Каюмов, К.В. Ханова, Г.Н. Бабаев // Сборник статей. Всероссийская научно – практическая конференция «Актуальные вопросы стоматологии». – Уфа, 2010. – С. 70.
12. Хасанова Л.Р. Применение антибиотиков в дентальной имплантологии / Л.И. Самигуллина, Л.Р. Хасанова // Справочное пособие. – Уфа, 2010. – 40с.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

РЖ – ротовая жидкость

Ig A – иммуноглобулин A

Ig G – иммуноглобулин G

Ig M- иммуноглобулин M

Ig E – иммуноглобулин E

α – альфа

β – бета

γ – гамма