

doi: 10.25005/2074-0581-2025-27-2-453-462

ОСТЕОИНДУКТИВНЫЕ И ПРОТИВОМИКРОБНЫЕ НАНОРАЗМЕРНЫЕ ПОКРЫТИЯ ДЕНТАЛЬНЫХ ИМПЛАНТАТОВ

А.В. БЛИНОВА¹, А.А. АВАКЯН², И.В. КОРОЛЁВ³, И.А. ТРОФИМОВ⁴

¹ Кафедра пародонтологии, Тверской государственный медицинский университет, Тверь, Российская Федерация

² Кафедра стоматологии, Тверской государственный медицинский университет, Тверь, Российская Федерация

³ Кафедра стоматологии общей практики Медицинского института, Белгородский государственный национальный исследовательский университет, Белгород, Российская Федерация

⁴ Лечебный факультет, Тверской государственный медицинский университет, Тверь, Российская Федерация

В связи с увеличением общего числа устанавливаемых имплантатов, растёт и процент их утрат, вследствие воспалительных осложнений – периимплантита и периимплантного мукозита. Для повышения прогнозируемости лечения и активации биологических процессов, ответственных за интеграцию имплантата, разрабатываются дентальные имплантаты с модифицированными поверхностями. Основные векторы развития имплантологии направлены, с одной стороны, на создание технологий, обеспечивающих высокое химическое сродство биологически инертного титанового имплантата с окружающими тканями (например, создание особого микрорельефа или внедрение биологически активных сигнальных молекул: аминокислот, пептидов, нуклеотидов). С другой стороны, разрабатываются покрытия, основной целью которых становится воспрепятствование жизнедеятельности патогенных микроорганизмов и предотвращение образования микробных биоплёнок. Это достигается, в том числе, за счёт биоцидных свойств наноразмерных частиц металлов и органических соединений: хитозана и графена. В настоящем обзоре литературы использовано 67 статей на английском языке, опубликованных в период с 2018 по 2024 год, размещённых на платформах PubMed и Cochrane и посвящённых вопросам создания биологически активных дентальных имплантатов. Из них 7 представляли собой обзоры литературы и мета-анализы, 60 – оригинальные клинико-лабораторные исследования.

Ключевые слова: дентальная имплантация, нанотехнологии, биокерамика, графен, костные морфогенетические белки, генная инженерия.

Для цитирования: Blinova AV, Avakyan AA, Korolyov IV, Trofimov IA. Osteoinduktivnye i protivomikrobnnye nanorazmernye pokrytiya dental'nykh implantatov [Antibacterial and osteoinductive dental implant surface nanoparticle coatings]. *Vestnik Avitsenny [Avicenna Bulletin]*. 2025;27(2):453-62. <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2025-27-2-453-462>

ANTIBACTERIAL AND OSTEOINDUCTIVE DENTAL IMPLANT SURFACE NANOPARTICLE COATINGS

A.V. BLINOVA¹, A.A. AVAKYAN², I.V. KOROLYOV³, I.A. TROFIMOV⁴

¹ Department of Periodontology, Tver State Medical University, Tver, Russian Federation

² Department of Dentistry, Tver State Medical University, Tver, Russian Federation

³ Department of General Practice Dentistry, Belgorod State National Research University, Belgorod, Russian Federation

⁴ Medical Faculty, Tver State Medical University, Tver, Russian Federation

The increase in the total number of dental implants installed has led to a rise in the percentage of losses due to inflammatory complications, such as peri-implantitis and peri-implant mucositis. To enhance the predictability of treatment and stimulate the biological processes responsible for implant integration, researchers are developing dental implants with modified surfaces. The primary focus of advancing implantology involves creating technologies that ensure high biocompatibility between bioinert titanium implants and the surrounding tissues. This goal can be achieved, for example, by designing a particular surface microrelief or by incorporating biologically active signaling molecules such as amino acids, peptides, and nucleotides. Additionally, researchers are developing coatings that aim to inhibit the activity of pathogenic microorganisms and prevent the formation of microbial biofilms. This aim is often accomplished through the biocidal properties of nanoparticles derived from metals and organic compounds, including chitosan and graphene.

This literature review analyzed 67 English-language articles published between 2018 and 2024, sourced from the PubMed and Cochrane platforms. Among these, 7 were literature reviews and meta-analyses, while 60 were original clinical laboratory studies.

Keywords: Dental implantation, nanotechnology, bioceramics, graphene, bone morphogenetic proteins, genetic engineering.

For citation: Blinova AV, Avakyan AA, Korolyov IV, Trofimov IA. Osteoinduktivnye i protivomikrobnnye nanorazmernye pokrytiya dental'nykh implantatov [Antibacterial and osteoinductive dental implant surface nanoparticle coatings]. *Vestnik Avitsenny [Avicenna Bulletin]*. 2025;27(2):453-62. <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2025-27-2-453-462>

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы для ортопедической реабилитации пациентов с частичной и полной потерей зубов всё чаще используют искусственные опоры. Перечень абсолютных и относительных противопоказаний для дентальной имплантации сужается, и к этому методу лечения прибегают во всё большем числе клинических случаев. Опубликованный в 2020 году масштабный систематический обзор результатов имплантологического лечения более 1000 пациентов, показал, что от 4,7 до 13,7% установленных дентальных имплантатов дезинтегрируются вследствие инфекционных осложнений в течение первых 40 месяцев после операции [1, 2]. Жалобы на воспалительные явления в слизистой оболочке, не сопровождающиеся потерей имплантата (периимплантный мукозит), предъявляют до 38% пациентов [3]. В тех случаях, когда имплантат устанавливается в зону, где ранее располагался зуб, удалённый по поводу хронического апикального периодонтита, риск дезинтеграции достигает 50,41% (в пересчёте на общее количество имплантатов, установленных в подобных клинических ситуациях) [4]. При одномоментной имплантации он дополнительно возрастает [5, 6]. Таким образом, улучшение долгосрочных прогнозов дентальной имплантации представляется своевременной задачей. Основными направлениями исследований в этой области являются разработка и внедрение протекторных антибактериальных компонентов, препятствующих развитию микробных биоплёнок на поверхности имплантата, а также создание остеоиндуктивных покрытий, способствующих его более эффективной интеграции (табл.).

ОСТЕОИНДУКТИВНЫЕ ПОКРЫТИЯ ДЕНТАЛЬНЫХ ИМПЛАНТАТОВ

Технологии создания благоприятной геометрии поверхности имплантата

Активно ведётся разработка имплантатов с такой топографией, которая способствовала бы интеграции мягких и твёрдых тканей. Исследования показали, что особенности рельефа имплантата, такие как диаметр пор и межпоровое пространство, преобразуются клеткой в конкретные биохимические сигналы, влияющие на степень экспрессии отдельных генов: в первую очередь, компонентов актинового цитоскелета, щёлочной фосфатазы, остеокальцина и остеопонтина [7, 8]. В зависимости от состава электролитов и условий реакции – величины приложенного напряжения, межэлектродного расстояния – методами электрохимического анодирования может быть достигнута различная геометрия поверхности имплантата. Так, если процесс проходит при

Таблица Основные векторы создания биологически активных дентальных имплантатов

Биологически активные покрытия дентальных имплантатов Bioactive coatings for dental implants	
Остеоиндуктивные покрытия Osteoinductive coatings	Антибактериальные покрытия Antibacterial coatings
Имплантаты с поверхностной наногеометрией Nanoscale surface modification of implants	Покрывтия, содержащие наночастицы серебра, золота и других металлов Coatings containing nanoparticles of silver, gold, and other metals
Покрывтия, содержащие соединения кальция, фосфора; биостеклокерамические покрытия Calcium phosphate/Bioglass composite coatings	Покрывтия на основе хитозана Chitosan-based coating of implants
Покрывтия, содержащие костные белки, РНК и ДНК Coatings containing bone proteins, RNA, and DNA	Покрывтия на основе графена Graphene-based coating of implants

INTRODUCTION

In recent years, dental implants have increasingly been used for the orthopedic rehabilitation of patients with partial or complete tooth loss. The list of absolute and relative contraindications for dental implantation is narrowing, and this treatment method is being employed in an increasing number of clinical cases. A large-scale systematic review of implant treatment results published in 2020, involving more than 1000 patients, indicated that between 4.7% and 13.7% of installed dental implants disintegrate due to infectious complications within the first 40 months following surgery [1, 2]. Up to 38% of patients report inflammatory phenomena in the mucous membrane without implant loss, a condition known as peri-implant mucositis [3]. In cases where an implant is placed in a tooth extraction site due to chronic apical periodontitis, the risk of disintegration is 50.41%, based on the total number of implants placed in similar clinical situations [4]. With single-stage implantation, this risk increases further [5, 6]. Therefore, enhancing the long-term prognosis of dental implantation is a pressing task. Key research areas in this field focus on developing and implementing protective antibacterial components that prevent microbial biofilms from forming on the surface of implants. Additionally, there is an emphasis on creating osteoinductive coatings that enhance the integration of the implants (See the Table for details).

OSTEOINDUCTIVE COATINGS FOR DENTAL IMPLANTS

Dental implant surface modification technologies

Currently, there is active development of implants designed with topographical features that enhance the dental implant integration into the soft and hard tissues in the oral cavity. Research has shown that the relief features of implants, such as pore diameter and the space between pores, can be interpreted by cells as specific biochemical signals. These signals influence the expression levels of individual genes, particularly those related to the actin cytoskeleton, alkaline phosphatase, osteocalcin, and osteopontin [7, 8]. Electrochemical anodizing can create various geometries on implants by adjusting the electrolyte composition and reaction conditions during the process. The conditions affecting anodizing include the applied voltage and the distance between the electrodes. For instance, when anodizing occurs at a voltage of 60 V with a low water content in the electrolytic solution, pores with a diameter of 52 nm form on the smooth titanium surface. In contrast, when the voltage is decreased to 30 V, and the water content is high, a rough network of cells measuring 77×47

Table The primary methods for creating biologically active dental implants

напряжении 60 В и низком содержании воды в электролитической жидкости, на гладкой поверхности титана образуются поры диаметром 52 нм, в то время как при напряжении 30 В и высоком содержании воды формируется шероховатая сеть с диаметром ячейки 77×47 нм, напоминающая микроскопическую структуру трабекулярной кости [9]. При проведении конфокальной микроскопии получаемых *in vivo* гистопрепаратов можно заметить, что клетки, адгезия которых произошла на наноструктурированную поверхность, ориентированы более упорядоченно, а клетки на образцах титана с порами малого диаметра, расположенными далеко друг от друга, демонстрируют хаотичное расположение актиновых волокон [10].

Современные технологии позволяют регулировать и рельеф имплантатов, сделанных из диоксида циркония. Ещё в 2005 году, на заре развития CAD-CAM технологий, было показано, что «крутящий момент» более грубо обработанных циркониевых имплантатов был значительно больше, чем у образцов, имеющих гладкий рельеф [11]. Однако в 2017 году группа исследователей на основании изучения гистологических срезов, полученных на CCD камеру и проанализированных с помощью программного обеспечения «Olympus Soft Imaging System» (Olympus Soft Imaging System GmbH, Muenster, Germany), показала, что увеличение площади контакта имплантата с костью, в случае придания шероховатости диоксиду циркония с помощью пескоструйной обработки, не было статистически значимым [12]. Возможно, имеет значение метод, с помощью которого достигается структурирование поверхности изделия: в отдельных публикациях отмечаются позитивные наблюдения за «поведением» циркониевых имплантатов, подвергнутых воздействию волоконного лазера [13].

Известны технологии кислотного и щелочного травления поверхности циркония, с применением плавиковой кислоты и гидроксидов калия и натрия [14, 15]. Некоторые исследователи сообщают о том, что предварительное облучение циркониевого имплантата УФ-светом также положительно влияет на процесс его интеграции [16]. Исследовательская группа создала циркониевые имплантаты с помощью аддитивного производства – трёхмерной печати [17]. Это позволило создать имплантаты с заранее «запрограммированной» уникальной геометрией поверхности. Поверхностные поры, которые в предыдущих поколениях экспериментов с применением анодного окисления и кислотного травления не имели определённой и предсказуемой направленности [18], благодаря струйной технологии печати приобрели строгое пространственное расположение.

Покрyтия из соединений кальция, фосфора и биостеклокерамики

Для прогнозируемой остеоинтеграции дентального имплантата важно благоприятное ионное микроокружение. Наиболее изучены на данный момент препараты и материалы, содержащие производные кальция и фосфора – основных неорганических компонентов костной ткани. Так, по данным молекулярно-генетического (ПЦР в реальном времени) и иммуноферментного (ELISA) анализа, при контакте преостеобластов с ионами кальция активируется сигнальная система интегринов и киназ, способствующих клеточной адгезии [19]. С целью улучшения остеоинтеграции поверхность имплантатов может быть модифицирована с помощью покрытий из фосфата кальция и наногидроксиапатита [20, 21].

После трёхнедельного культивирования преостеобластов на подобных образцах полученные клетки фиксировались и окрашивались ализариновым красным – красителем, образующим хелатные комплексы с ионами двухвалентных металлов. При этом

nm forms, resembling the microscopic structure of trabecular bone [9]. Confocal microscopy of the obtained *in vivo* histological preparations reveals that cells adhering to the nanostructured surface are arranged in a more orderly fashion. In contrast, cells on titanium samples with small-diameter pores positioned far apart exhibit a chaotic arrangement of actin fibers [10].

Modern technologies have facilitated the transformation of implant relief made from zirconium dioxide. As early as 2005, during the initial development of CAD-CAM technology, it was demonstrated that the fracture resistance of more coarsely processed zirconium implants was significantly greater than that of samples with a smooth surface [11]. In 2017, a research group conducted a study using histological sections captured with a CCD camera and analyzed with Olympus Soft Imaging System software (Olympus Soft Imaging System GmbH, Muenster, Germany). The study found that the positive effect of surface roughness on bone-to-implant contact (BIC) was not statistically significant [12]. It may be that the method used to structure the product's surface is critical, as some publications highlight the positive effect of fiber laser irradiation, which produces adequate surface roughening of zirconia ceramics to support osseointegration [13].

Acid and alkaline etching techniques are well-established methods for modifying the surface of zirconium. The use of hydrofluoric acid and solutions of potassium hydroxide and sodium hydroxide is widely recognized [14, 15]. Some researchers suggest that a preliminary surface treatment of zirconia using short-wave UV light may have a positive effect on the osseointegration of dental implants [16]. A research group has developed zirconia dental implants using additive manufacturing, specifically 3D printing [17]. This method allowed for the creation of implants with unique, pre-programmed surface geometries. In previous experiments using anodic oxidation and acid etching, the surface pores lacked specific and predictable orientations [18]. However, due to inkjet printing technology, they now exhibit a clearly defined spatial arrangement.

Coatings made of calcium, phosphorus, and bioglass ceramic compounds

A favorable ionic microenvironment is essential for the predictable osseointegration of dental implants. Currently, the most extensively studied are calcium phosphate-based biomaterials, which are the primary inorganic components of bone tissue. Molecular genetic analyses, including techniques such as real-time PCR and ELISA, demonstrate that when preosteoblasts are exposed to calcium ions, a signaling pathway involving integrins and kinases is activated, which subsequently promotes cellular adhesion [19]. To enhance osseointegration, coatings of calcium phosphate and nanohydroxyapatite are used on implant surfaces [20, 21].

After three weeks of culturing preosteoblasts on similar samples, the cells were fixed and stained with alizarin red, a dye that forms chelate complexes with divalent metal ions. In this case, preosteoblasts that lacked extracellular calcium deposits appeared pink and predominated in the control group. In contrast, the mineralized cells were bright orange and covered nearly the entire surface of the experimental implants. Research has shown that the formerly common technique of thermally applying calcium phosphate results in unsatisfactory stability and weak coating strength. Consequently, the sol-gel method and wet powder spraying method are now preferred [22].

Another promising biomaterial is bioactive glass, also known as ceramic polymer, which is a promising material composed of

преостеобласты без внеклеточных отложений кальция были розовыми и преобладали в контрольной группе, в то время как минерализованные клетки имели ярко-оранжевый цвет и покрывали практически всю поверхность экспериментальных имплантатов. Исследования показали, что распространённая когда-то технология термического нанесения фосфата кальция обеспечивает неудовлетворительную стабильность и слабую прочность покрытия, поэтому в настоящее время используются золь-гель-метод и метод влажного порошкового напыления [22].

Ещё одним перспективным материалом являются керамические полимеры, известные как биоактивное стекло и содержащие оксиды кремния, фосфора, магния, кальция. В стоматологии его уже сейчас активно используют в качестве материалов для реставрации зубов, создания пролонгированных реминерализующих агентов, силеров для постоянного пломбирования корневых каналов [23]. В одном из исследований *in vitro* топографию поверхности и биологическую активность новых биоактивных имплантатов со «стеклянным» покрытием авторы изучали с помощью сканирующей электронной и атомно-силовой микроскопии, в т.ч. атомно-эмиссионной спектроскопии с индуктивно связанной плазмой. Топографически такое покрытие имело пористую структуру и приводило к пролонгированному высвобождению во внешнюю среду активных частиц кальция и фосфора [24].

Приёмы генной и белковой инженерии: РНК, ДНК и костные протеины

Не последнее место в перечне интересов компаний, занимающихся разработкой дентальных имплантатов, занимают приёмы непосредственной регуляции работы различных звеньев белоксинтезирующих систем. Подобные исследования пока немногочисленны, т.к. находятся на фронтире медицинской науки. Одним из знаковых экспериментов в этом направлении стала работа группы исследователей, где было изучено клиническое применение малых интерферирующих РНК (миРНК) – небольших нуклеотидных последовательностей, обеспечивающих транскрипционный сайленсинг определённых генов. Авторы считают, что путём подавления синтеза лизосомальных протеиназ остеокластов можно добиться позитивной реакции со стороны костной ткани [25].

В эксперименте 2020 года тиолированные миРНК были нанесены на поверхность титанового имплантата в составе многослойного покрытия на основе хитозана и желатина. Методом ПЦР в реальном времени было установлено, что выброс миРНК в буферный раствор имел пролонгированный характер и обеспечивал значительное ингибирование трансляции генов катепсина. Исследование *in vitro* на аспирате крысиного костного мозга показало, что позиционирование функционализированного имплантата способствовало экспрессии как факторов остеогенеза – остеокальцина, щёлочной фосфатазы, фактора дифференцировки остеобластов – так и факторов ангиогенеза – фактора роста эндотелия, тромбоцитарного фактора роста и эндотелиальных клеточных предшественников [26].

Если РНК выполняет регуляторную и транспортную функции, то основным «эффекторным» звеном белкового метаболизма является другая кислота – дезоксирибонуклеиновая (ДНК). С одной стороны, молекула ДНК может служить каркасом, направляющим костный рост, поскольку содержит многочисленные фосфатные группы, которые могут связывать кальцийсодержащие соединения. Доказательством этой концепции может служить эксперимент, проведённый в Университете Цуруми (Япония). После предварительной обработки поверхности титана триэтилхлори-

silicon, phosphorus, magnesium, and calcium oxides. In dentistry, this material is actively used for dental restorations, the development of long-lasting mineralizing agents, and as sealers for the permanent filling of root canals [23]. The surface topography and *in vitro* bioactivity of the new bioactive glass-coated implants were studied using scanning electron microscopy and energy-dispersive X-ray spectroscopy. The surface nanohardness and coating degradation were evaluated using atomic force microscopy and inductively coupled plasma atomic emission spectroscopy, respectively. The coating displayed a porous structure, which enhanced the prolonged release of active calcium phosphate particles into the surrounding environment [24].

Genetic and protein engineering techniques: RNA, DNA, and bone proteins

A significant area of interest for companies developing dental implants is the direct regulation of various components involved in protein synthesis. Research in this field is still limited, as it is at the forefront of medical science. A landmark study focused on the clinical application of small interfering RNA (siRNA), which are short sequences of nucleotides that induce the silencing of specific genes. The authors propose that inhibiting the production of lysosomal proteinases in osteoclasts could lead to a favorable response from bone tissue [25].

In a 2020 experiment, researchers investigated the use of thiol-modified siRNA incorporated into a multilayer coating on titanium implants. The coating consisted of chitosan and gelatin, applied using a layer-by-layer technique. Real-time PCR results indicated that the release of siRNA into the buffer solution was prolonged, leading to a significant inhibition of cathepsin gene translation. *In vitro* studies using rat bone marrow aspirate demonstrated that positioning the functionalized implant enhanced the expression of osteogenesis factors – such as osteocalcin, alkaline phosphatase, and osteoblast differentiation factor – along with angiogenesis factors, including endothelial growth factor, platelet-derived growth factor, and endothelial progenitor cells [26].

While RNA plays crucial roles in regulatory and transport functions within the cell, it's DNA that acts as the primary template for directing protein synthesis. The DNA molecule can serve as a scaffold to promote bone growth due to its numerous phosphate groups that have the ability to bind with calcium-containing compounds. An experiment conducted at Tsurumi University in Japan illustrates this concept. The researchers treated a titanium surface with cresyl chloride and protamine sulfate, following the method proposed by Sakurai T et al. (2016) [28]. The surface was then immersed in an anionic aqueous solution of either single- or double-stranded DNA. After this exposure, the surface was placed in a simulated body fluid (SBF) solution, a tris buffer with pH and ionic concentration similar to the plasma of the blood. Apatite formation on either coating surface after immersion in SBF was evaluated using the quartz crystal microbalance. The results showed that the samples with a double-stranded DNA coating contributed to significantly earlier apatite formation [27].

Active DNA molecules on implant surfaces promote better integration by fostering biological interactions rather than purely chemical ones, potentially allowing for the expression of therapeutic proteins at the site. Methods like liposomes and non-viral vectors are being explored to enhance the stability of these DNA-based systems. Special attention is being given to combinations that incorporate lyoprotectors [29]. Advancements in bone tissue engineering are crucial for the clinical application of gene tech-

дом и протаминсульфатом (по методу, предложенному Sakurai T et al [28]) их погружали в анионные водные растворы одно- или двухцепочечной ДНК. После экспозиции образцов в SBF-растворе, близком по ионному составу к плазме крови человека, на кварцевых микровесах оценивали количество кальцийсодержащих комплексов, осевших на исследуемые поверхности. Оказалось, что именно в группе с «двухцепочечным» покрытием наблюдался более активный рост апатитов [27].

С другой стороны, присутствие на поверхности имплантата активных молекул ДНК может улучшать его интеграцию не «химическим», а «биологическим» путём: за счёт экспрессии терапевтически значимых белков в месте имплантации. Для повышения стабильности таких систем (например, липосом и невирусных векторов) предлагаются различные методы и, в первую очередь, комбинация с липотекторами [29]. Разработки в этой области – ключ к будущему применению генных технологий в практическом здравоохранении.

Интерес вызывает и клиническое применение аутогенных и синтетических белков костной ткани – особенно в augmentационных протоколах, часто сопровождающих операцию дентальной имплантации. Так, костные морфогенетические белки (BMP), принадлежащие к суперсемейству морфогенетических сигнальных белков-цитокинов, являются биологическими факторами, которые играют важнейшую роль в процессе остеогенеза путём регуляции дифференцировки костных мезенхимальных стволовых клеток. BMP широко используются в качестве дополнения к костным алло- и ксенотрансплантатам [30]. Эксперименты показали, что из всего разнообразия BMP варианты «BMP-2» и «BMP-7» оказались наиболее перспективными для индукции костного морфогенеза.

В одном из исследований в пилотный образец синтетического остеопластического материала на основе фосфата кальция был включён именно BMP-2. Интересно, что процесс синтеза графта был неодинаков в разных экспериментальных группах: в первой группе белки адсорбировались непосредственно на поверхность гранул, во второй – через промежуточный слой гидроксиапатита, в третьей – вводились в их состав в ходе химической реакции кристаллизации. В конечном итоге, именно образцы с «объёмным» инкорпорированием BMP-2 продемонстрировали наилучший гистологический результат [31].

Разработчики аддитивных 3D-технологий также не остаются равнодушными к подобным свойствам. В 2022 году была предпринята попытка модифицировать рекомбинантным белком BMP-2 напечатанный на 3D-принтере поликапролактоновый композитный костный каркас, а также собственно поверхность имплантата. Гистометрический и денситометрический анализ был проведён через 8 недель после установки имплантатов и наглядно продемонстрировал преимущества экспериментальных материалов для augmentации [32].

АНТИМИКРОБНЫЕ ПОКРЫТИЯ ДЕНТАЛЬНЫХ ИМПЛАНТАТОВ

Несмотря на важность «адекватных взаимоотношений» между имплантатом и окружающей костной тканью, ключевой причиной воспалительных осложнений, сопровождающихся дезинтеграцией, является патогенная микробная биоплёнка, по видовому составу схожая с таковой при пародонтите [33]. Модификация поверхности имплантатов активными частицами и молекулами, обладающими биоцидными свойствами, – перспективный путь улучшения их интегративных свойств и профилактики

nologies in healthcare, especially in dental implantation and bone regeneration. The use of autogenous and synthetic bone tissue proteins, particularly in augmentation procedures, is a significant aspect of this field. Bone morphogenetic proteins (BMPs) are part of a superfamily of signaling proteins and cytokines that are essential for bone formation. They regulate the differentiation of bone mesenchymal stem cells, which is crucial for the process of osteogenesis. BMPs are commonly used as supplementary agents in bone allografts and xenografts [30]. Research indicates that among the various BMPs, BMP-2 and BMP-7 are the most effective for promoting bone formation.

In one study, BMP-2 was incorporated into a synthetic osteoplastic material made from calcium phosphate. The process of graft synthesis varied across different experimental groups: in the first group, proteins were directly adsorbed onto the surface of the granules; in the second group, proteins were introduced through a hydroxyapatite intermediate layer; and in the third group, they were incorporated during a chemical crystallization reaction. Ultimately, the samples with "bulk" incorporation of BMP-2 showed the most favorable histological outcomes [31].

In 2022, researchers focused on improving 3D-printed polycaprolactone bone frameworks by incorporating the recombinant BMP-2 protein into the implant's structure and surface. This composite material, along with its implant surface, demonstrated positive results in histometric and densitometric analyses conducted eight weeks post-implantation, suggesting enhanced tissue augmentation capabilities [32].

ANTIMICROBIAL COATINGS FOR DENTAL IMPLANTS

While the "fit" between an implant and the surrounding bone is essential, the main driver of inflammation (peri-implantitis) and implant disintegration is the presence of a pathogenic microbial biofilm, with a bacterial composition similar to that seen in periodontitis, according to multiple sources [33]. Enhancing dental implant surfaces with biocidal particles and molecules can significantly improve integration and reduce the risk of peri-implantitis and mucositis [34-36]. Techniques like electrolytic plasma oxidation, magnetron sputtering, laser ablation, or scalable pyrolysis can be used to create micro- and nanostructured surfaces that incorporate these particles, including silver, tantalum, copper, and their oxides [37-40].

Antimicrobial coatings based on silver nanoparticles

One of the most accessible methods for creating an antimicrobial coating using silver nanoparticles is the classical chemical method. This process involves reducing silver nitrate in the presence of detergents. Additionally, new, environmentally friendly, and cost-effective methods for biological synthesis are being actively developed. For instance, one approach utilizes a technique for synthesizing silver nanoparticles using the fungus *Fusarium semitectum*. This fungus is known to produce enzymes capable of reducing metal cations, including those found in silver nitrate solutions, to form silver nanoparticles [41].

Laboratory studies have confirmed the antimicrobial effectiveness of these materials. When modified titanium disks are placed in a nutrient medium, they release up to $3.27 \pm 0.152 \mu\text{g/l}$ of silver ions over time, resulting in a significant biocidal effect against *S. aureus* [42]. Experimental titanium implants developed using this technology, when implanted in the jaws of Labrador dogs, showed increased bone formation, high bone mineral den-

ки периимплантита и мукозита [34-36]. Путём электролитического плазменного окисления, магнетронного напыления, лазерной абляции или масштабируемого пиролиза микро- и наноструктурированные поверхности могут быть импрегнированы различными видами частиц: серебра, тантала, меди и её оксидов [37-40].

Противомикробные покрытия на основе наночастиц серебра

Одним из наиболее доступных способов создания антимикробного покрытия из наночастиц серебра остаётся «классический» химический метод, подразумевающий восстановление нитрата серебра в присутствии детергентов. Активно развиваются и новые методы биологического синтеза – более экологически безопасные и дешёвые – например, способ получения частиц серебра с помощью эндофитных грибов *Fusarium semitectum*, имеющих ферментные системы, восстанавливающие катионы металлов, в том числе и в водном растворе нитрата серебра [41].

Антимикробная эффективность подобных материалов подтверждается в лабораторных исследованиях. Так, позиционирование на питательной среде модифицированных титановых дисков, пролонгировано выделяющих во внешнюю среду до $3,27 \pm 0,152$ мкг/л ионов серебра, обеспечило выраженное биоцидное действие против *S. aureus* [42]. Созданные по данной технологии экспериментальные титановые имплантаты, установленные в челюстях собак-лабрадоров, *in vivo* продемонстрировали повышенное образование костной ткани, высокую минеральную плотность кости и чёткий трабекулярный рисунок [43]. В другом исследовании аналогичное покрытие делалось в шахте имплантата. После погружения собранных систем «имплантант-абатмент» в отвар декстрозы Сабуро, инкубации и последующей разборки было выявлено статистически значимое ингибирование роста мицелия *C. albicans* в экспериментальной группе [44].

Подобные позитивные сообщения стоит воспринимать не только с энтузиазмом, но и с осторожностью. В литературе имеются данные о том, что высокие концентрации ионов серебра могут проявлять токсический эффект по отношению к окружающим тканям, индуцируя окислительный стресс [45, 46]. Найти баланс между антибактериальными свойствами и биологической совместимостью возможно при использовании гибридных многослойных покрытий [47, 48]. Наночастицы серебра включаются в полимерные плёнки на основе дофамина – его катехол- и аминогруппы могут образовывать хелатные комплексы с металлами [49-51] – и в сердцевину комбинированных мезопористых наночастиц кремния [52]. Аналогом дофаминовых плёнок являются двумерные пленки из лизоцима [53] и покрытия из катехол-функционализированного хитозана, получаемого в ходе реакции этерификации данного аминсахара [54]. В полимерную структуру хитозана включаются и другие ионы – так, цинксоодержащие частицы в эксперименте придали титановому имплантату не только устойчивость к адгезии грамотрицательных микроорганизмов, но и коррозионную стойкость [55].

Противомикробные покрытия на основе хитозана

Хитозан является аминополисахаридом, получаемым из хитиновых панцирей членистоногих и обладающим биоцидной активностью широкого спектра [56]. Особый интерес к его применению в практическом здравоохранении появился после публикации, в которой исследовательская группа предложила использовать хитозановое покрытие для модификации полимерных венозных катетеров, с целью профилактики грибковой инфекции, провоцируемой *Candida albicans*, и успешно обосновала своё

существование, и distinct trabecular pattern *in vivo* [43]. In a separate study, a similar coating was applied to the shaft of the implant. After immersing the assembled implant-abutment units in a *Candida albicans* suspension and allowing them to incubate, researchers observed a statistically significant inhibition of *C. albicans* mycelial growth in the experimental group [44].

Positive reports should be viewed with both enthusiasm and caution. Literature indicates that high concentrations of silver ions can have toxic effects on surrounding tissues, inducing oxidative stress [45, 46]. Achieving a balance between antibacterial properties and biocompatibility is feasible with hybrid multilayer coatings [47, 48]. Silver nanoparticles can be incorporated into polymer films made from dopamine, a molecule containing catechol and amine groups because these groups can form chelate complexes with metal ions [49-51]. Additionally, they are integrated within the cores of mesoporous silica nanoparticles [52]. Analogous to dopamine films are two-dimensional films made from lysozyme [53]. It also includes coatings made from catechol-functionalized chitosan (CatChit), which are produced during the esterification reaction of this amino sugar [54]. For example, zinc-containing particles incorporated into a chitosan matrix have been shown to enhance the resistance of titanium implants to bacterial adhesion, particularly from Gram-negative microorganisms, while also increasing the implant's corrosion resistance [55].

Antimicrobial coatings based on chitosan

Chitosan is an amino polysaccharide derived from chitin, which is found in the exoskeletons of arthropods and exhibits a broad spectrum of biocidal activity [56]. There has been significant interest in the practical applications of chitosan, particularly after a research group proposed using a chitosan coating to modify polymer venous catheters. This modification aims to prevent fungal infections caused by *Candida albicans*, and the group successfully supported their proposal with experimental evidence [57]. Further studies have confirmed the effectiveness of chitosan as an antibacterial agent when combined with polyurethane scaffolds, including those used in artificial heart valves and thin films. These studies demonstrate that chitosan can inhibit both Gram-positive and Gram-negative bacteria [58, 59]. A laboratory study suggests that titanium implants coated with chitosan and gold nanoparticle hybrid complexes can promote dense bone formation, even in patients with a history of osteoporosis. This hybrid coating aims to enhance osseointegration, the process by which the implant integrates with the surrounding bone, by leveraging the properties of both chitosan and gold nanoparticles [60]. These findings may be beneficial when planning implant-supported prostheses for the elderly, as well as for postmenopausal women.

Antibacterial photodynamic therapy is a technique that utilizes a photosensitizer, such as chitosan-indocyanine green, to stain an implant. When this stained implant is exposed to low-energy laser light of a specific wavelength, the photosensitizer's chromophore groups induce chemical reactions that convert oxygen into its singlet state, which is lethal to bacteria. Photoactivated systems can effectively eliminate planktonic bacteria, but biofilms, with their complex, layered structure, pose a challenge for dye penetration and inactivation. To address this, researchers have explored combining photoactivated dyes with ultrasound, which can enhance dye penetration into the biofilm matrix. Electron microscopy of biofilms treated with this combined approach shows deformed and dead cells from *A. actinomycetemcomitans*, *P. gingivalis*, and *P. intermedia*, indicating successful inactivation [61].

предложение экспериментально [57]. Позже были продолжены исследования хитозана на полиуретановых каркасах для искусственных сердечных клапанов и тонких плёнках, и подтверждена активность хитозана против как грамположительных, так и грамотрицательных бактерий [58, 59]. Лабораторное исследование показало, что титановые имплантаты, покрытые гибридным комплексом, включающем наночастицы хитозана и золота, даже у пациентов с остеопорозом в анамнезе, позволяют добиться формирования плотной кости [60]. Это может быть полезно при планировании протезирования с опорой на имплантаты у пожилых людей, а также у женщин постменопаузального периода.

Интересна комбинация относительно недавно появившейся методики – фотосенсибилизационной противомикробной терапии (P-SACT) – с комплексным красителем «хитозан-индоцианиновый зелёный». Для реализации P-SACT-методики имплантат окрашивается фотосенсилайзером и облучается низкоэнергетическим лазером. В связи с наличием в молекулах красителей хромофорных групп, в присутствии света определённой длины волны индуцируются химические реакции, переводящие молекулы кислорода окружающей среды в возбуждённое (синглетное) состояние, губительное для бактерий. Хотя планктонные формы бактерий уничтожаются фотоактивируемыми системами с высокой степенью эффективности, сложная структура биоплёнки, включающая многочисленные слои бактериальных полимеров, не позволяет красителям достичь её внутренних слоёв. Для преодоления этого препятствия и было предложено дополнительное ультразвуковое воздействие. Электронные микрофотографии показали, что биоплёнки, обработанные методом P-SACT в комбинации с новым красителем, состояли в основном из деформированных и мёртвых клеток микроорганизмов видов *A. actinomycetemcomitans*, *P. gingivalis* и *P. intermedia* [61].

Одним из важных исследований потенциала хитозана для нужд дентальной имплантологии стало его изучение для создания специализированных ручных инструментов, используемых для очищения поверхности титана от микробных биоплёнок. В клиническом исследовании, включавшем 39 пациентов, оценивалась динамика индекса кровоточивости и глубины зондирования пародонтальных карманов [62].

Противомикробные покрытия на основе графена

Особые поверхностные свойства имплантатам придают покрытия из графена [63]. Антибактериальное действие этих нанопластин, по-видимому, обусловлено наличием у них острых краёв, способных «извлекать» фосфолипиды из липидного биослоя. Отсутствие функциональных групп на двумерной плоскости, состоящей из одного слоя атомов углерода, дополнительно ингибирует адгезию клеток [64]. В эксперименте, проведённом на базе кафедры стоматологии университета Сапиенца в Риме, коллоидные суспензии наночастиц графена распыляли на титановые диски. Затем диски инкубировали с культурой *S. aureus* и окрашивали кристаллическим фиолетовым. Для количественной оценки толщины биоплёнки проводилось элюирование и расчёт массы сорбированного красителя. По данным авторов, бактериальная обсеменённость экспериментальных образцов была на 40% меньше, по сравнению с негативным контролем [65].

В 2023 году были опубликованы данные об испытаниях сложного комбинированного покрытия для титановых имплантатов, включающего оксид графена, фосфат серебра и хитозан [66]. В свою очередь, другие авторы изготовили титановую поверхность с оксидом графена и минерализованным коллагеном. Помимо антибактериальных свойств, это также усиливало силу

Chitosan, a biocompatible and antimicrobial polysaccharide, has potential applications in dental implantology, specifically in developing instruments for biofilm removal and assessing its impact on peri-implantitis treatment. A clinical study involving 39 patients evaluated the effectiveness of chitosan-based instruments in reducing bleeding index and probing depth in periodontal pockets [62].

Antimicrobial implant graphene-based coatings

Graphene coatings can significantly enhance the surface properties of implants, making them more biocompatible and resistant to infection [63]. The antibacterial properties of these nanoplatelets are attributed to the carboxyl groups located at their edges, which can extract phospholipids from the lipid bilayer. Furthermore, the lack of functional groups on a two-dimensional surface made up of a single layer of carbon atoms prevents cell adhesion [64]. In an experiment, researchers at Sapienza University's Department of Dentistry, Rome, Italy, investigated the antibacterial properties of graphene nanoparticles on titanium disks. They coated titanium disks with graphene suspensions and then exposed them to *Staphylococcus aureus* bacteria. The presence and extent of bacterial growth were assessed using a crystal violet staining method. To quantitatively evaluate the thickness of the biofilm, they performed elution and calculated the mass of the adsorbed dye. According to the authors, the bacterial contamination of the experimental samples was 40% lower than that of the negative control [65].

In 2023, data were published on tests of a complex combined coating for titanium implants, which included graphene oxide, silver phosphate, and chitosan [66]. Researchers have developed a titanium surface incorporating graphene oxide and mineralized collagen that exhibits enhanced antibacterial properties and improved cell attachment. This combination promotes stronger cell adhesion and a more organized cytoskeleton arrangement, as evidenced by fluorescein diacetate staining and scanning electron microscopy, respectively [67].

CONCLUSION

This literature review aims to highlight promising areas of collaboration between fundamental disciplines and surgical dentistry, with a specific focus on periodontology. These interactions present numerous intriguing prospects that deserve attention. A key objective in the development of implantology is to create technologies that enhance the chemical affinity between biologically inert titanium implants and surrounding tissues. Achieving this transforms the implants from osteoneutral structures into osteoinductive ones. Additionally, there is a need to inhibit the activity of pathogenic microorganisms through the biocidal properties of nanosized particles derived from metals and organic compounds.

Advancements in synthetic bioorganic chemistry and nanotechnology are beginning to find practical applications. Medical science relies on effective interdisciplinary collaboration, which can lead to innovative treatment methods and improvements to existing ones. Only time will reveal how productive and commercially viable this integration of specialized fundamental research into practical applications will be.

клеточного прикрепления (что показало дальнейшее окрашивание образцов флуоресцеиндицетатом) и способствовало более упорядоченной организации цитоскелета (по данным сканирующей электронной микроскопии) [67].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящем обзоре литературы предпринята попытка осветить наиболее перспективные направления коллабораций фундаментальных дисциплин с хирургической стоматологией и пародонтологией. Подобное взаимодействие открывает множество любопытных перспектив, на которые стоит обратить внимание. Основные векторы развития имплантологии направлены на создание технологий, обеспечивающих высокое химическое сродство биологически инертного титанового имплантата с окружаю-

щими тканями (по сути, превращающих его из остеонейтральной конструкции в остеоиндуктивную) и, с другой стороны, препятствующих жизнедеятельности патогенных микроорганизмов за счёт биоцидных свойств наноразмерных частиц металлов и органических соединений.

Передовые разработки в области синтетической биоорганической химии и нанотехнологий уже сегодня могут найти применение в прикладных областях. Медицинская наука остро нуждается в эффективных междисциплинарных взаимодействиях, результатом которых могут стать как новые методы лечения, так и совершенствование уже существующих. Насколько продуктивной и коммерчески успешной будет связь узкопрофильных фундаментальных исследований в практическую деятельность покажет только время.

ЛИТЕРАТУРА

- Panchal H, Shamsunder MG, Petrovic I, Rosen EB, Allen RJ Jr, Hernandez M, et al. Dental implant survival in vascularized bone flaps: A systematic review and meta-analysis. *Plast Reconstr Surg.* 2020;146(3):637-48. <https://doi.org/10.1097/PRS.0000000000000707>
- Oh SL, Shiao HJ, Reynolds MA. Survival of dental implants at sites after implant failure: A systematic review. *J Prosthet Dent.* 2020;123(1):54-60. <https://doi.org/10.1016/j.prosdent.2018.11.007>
- French D, Grandin HM, Ofec R. Retrospective cohort study of 4,591 dental implants: Analysis of risk indicators for bone loss and prevalence of peri-implant mucositis and peri-implantitis. *J Periodontol.* 2019;90(7):691-700. <https://doi.org/10.1002/JPER.18-0236>
- López-Martínez F, Gómez Moreno G, Olivares-Ponce P, Eduardo Jaramillo D, Eduardo Maté Sánchez de Val J, Calvo-Guirado JL. Implants failures related to endodontic treatment. An observational retrospective study. *Clin Oral Implants Res.* 2015;26(9):992-5. <https://doi.org/10.1111/clr.12415>
- Peñarrocha-Oltra D, Blaya-Tárraga JA, Menéndez-Nieto I, Peñarrocha-Diogo M, Peñarrocha-Diogo M. Factors associated with early apical peri-implantitis: A retrospective study covering a 20-year period. *Int J Oral Implantol (Berl).* 2020;13(1):65-73.
- Saleh MHA, Khurshid H, Travan S, Sinjab K, Bushahri A, Wang HL. Incidence of retrograde peri-implantitis in sites with previous apical surgeries: A retrospective study. *J Periodontol.* 2021;92(1):54-61. <https://doi.org/10.1002/JPER.20-0056>
- Necula MG, Mazare A, Ion RN, Ozkan S, Park J, Schmuki P, Cimpan A. Lateral spacing of TiO₂ nanotubes modulates osteoblast behavior. *Materials (Basel).* 2019;12(18):2956. <https://doi.org/10.3390/ma12182956>
- Ferrà-Cañellas MDM, Llopis-Grimalt MA, Monjo M, Ramis JM. Tuning nanopore diameter of titanium surfaces to improve human gingival fibroblast response. *Int J Mol Sci.* 2018;22(19):2881. <https://doi.org/10.3390/ijms19102881>
- Llopis-Grimalt MA, Amengual-Tugores AM, Monjo M, Ramis JM. Oriented cell alignment induced by a nanostructured titanium surface enhances expression of cell differentiation markers. *Nanomaterials (Basel).* 2019;9(12):1661. <https://doi.org/10.3390/nano9121661>
- Yin D, Komasa S, Yoshimine S, Sekino T, Okazaki J. Effect of mussel adhesive protein coating on osteogenesis in vitro and osteointegration in vivo to alkali-treated titanium with nanonetwork structures. *Int J Nanomedicine.* 2019;23;14:3831-43. <https://doi.org/10.2147/IJN.S206313>
- Sennerby L, Dasmah A, Larsson B, Iverhed M. Bone tissue responses to surface-modified zirconia implants: A histomorphometric and removal torque study in the rabbit. *Clin Implant Dent Relat Res.* 2005;7:13-20. <https://doi.org/10.1111/j.1708-8208.2005.tb00070.x>
- Mihatovic I, Golubovic V, Becker J, Schwarz F. Bone tissue response to experimental zirconia implants. *Clin Oral Investig.* 2017;21(2):523-32. <https://doi.org/10.1007/s00784-016-1904-2>
- Taniguchi Y, Kakura K, Yamamoto K, Kido H, Yamazaki J. Accelerated osteogenic differentiation and bone formation on zirconia with surface grooves created with fiber laser irradiation. *Clin Implant Dent Relat Res.* 2016;18(5):883-94. <https://doi.org/10.1111/cid.12366>

REFERENCES

- Hafezeqorani A, Koodaryan R. Effect of zirconia dental implant surfaces on bone integration: A systematic review and meta-analysis. *Biomed Res Int.* 2017;2017:9246721. <https://doi.org/10.1155/2017/9246721>
- Saulacic N, Erdösi R, Bosshardt DD, Gruber R, Buser D. Acid and alkaline etching of sandblasted zirconia implants: A histomorphometric study in miniature pigs. *Clin Implant Dent Relat Res.* 2014;16(3):313-22. <https://doi.org/10.1111/cid.12070>
- Brezavšek M, Fawzy A, Bächle M, Tuna T, Fischer J, Att W. The effect of UV treatment on the osteoconductive capacity of zirconia-based materials. *Materials (Basel).* 2016;9(12):958. <https://doi.org/10.3390/ma9120958>
- Zhang F, Spies BC, Willems E, Inokoshi M, Wesemann C, Cokic SM, et al. 3D printed zirconia dental implants with integrated directional surface pores combine mechanical strength with favorable osteoblast response. *Acta Biomater.* 2022;150:427-41. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2022.07.030>
- Ren B, Wan Y, Liu C, Wang H, Yu M, Zhang X, et al. Improved osseointegration of 3D printed Ti-6Al-4V implant with a hierarchical micro/nano surface topography: An in vitro and in vivo study. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl.* 2021;118:111505. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2020.111505>
- da Silva RA, da Silva Feltran G, Ferreira MR, Wood PF, Bezerra F, Zambuzzi WF. The impact of bioactive surfaces in the early stages of osseointegration: an in vitro comparative study evaluating the HANano® and SLActive® super hydrophilic surfaces. *Biomed Res Int.* 2020;3026893. <https://doi.org/10.1155/2020/3026893>
- Goldschmidt GM, Krok-Borkowicz M, Zybala R, Pamula E, Telle R, Conrads G, et al. Biomimetic in situ precipitation of calcium phosphate containing silver nanoparticles on zirconia ceramic materials for surface functionalization in terms of antimicrobial and osteoconductive properties. *Dent Mater.* 2021;37(1):10-8. <https://doi.org/10.1016/j.dental.2020.09.018>
- de Lima Cavalcanti JH, Matos PC, Depes de Gouvêa CV, Carvalho W, Calvo-Guirado JL, Aragonese JM, et al. In vitro assessment of the functional dynamics of titanium with surface coating of hydroxyapatite nanoparticles. *Materials (Basel).* 2019;12(5):840. <https://doi.org/10.3390/ma12050840>
- Schünemann FH, Galárraga-Vinueza ME, Magini R, Fredel M, Silva F, Souza JCM, et al. Zirconia surface modifications for implant dentistry. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl.* 2019;98:1294-305. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2019.01.062>
- Skalleveid HE, Rokaya D, Khurshid Z, Zafar MS. Bioactive glass applications in dentistry. *Int J Mol Sci.* 2019;20(23):5960. <https://doi.org/10.3390/ijms20235960>
- Lung CYK, Abdalla MM, Chu CH, Yin I, Got SR, Matinlinna JP. A multi-element-doped porous bioactive glass coating for implant applications. *Materials (Basel).* 2021;14(4):961. <https://doi.org/10.3390/ma14040961>
- Xing H, Wang X, Xiao G, Zhao Z, Zou S, Li M, et al. Hierarchical assembly of nanostructured coating for siRNA-based dual therapy of bone regeneration and revascularization. *Biomaterials.* 2020;235:119784. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2020.119784>
- Wu K, Liu M, Li N, Zhang L, Meng F, Zhao L, et al. Chitosan-miRNA functionalized microporous titanium oxide surfaces via a layer-by-layer approach with a sustained release profile for enhanced osteogenic activity. *J Nanobiotechnology.* 2020;18(1):127. <https://doi.org/10.1186/s12951-020-00674-7>

27. Miyamoto N, Yamachika R, Sakurai T, Hayakawa T, Hosoya N. Bone response to titanium implants coated with double- or single-stranded DNA. *Biomed Res Int*. 2018;9204391. <https://doi.org/10.1155/2018/9204391>
28. Sakurai T, Yoshinari M, Toyama T, Hayakawa T, Ohkubo C. Effects of a multilayered DNA/protamine coating on titanium implants on bone responses. *J Biomed Mater Res A*. 2016;104(6):1500-9. <https://doi.org/10.1002/jbm.a.35679>
29. Malkawi WI, Laird NZ, Phruttiwanichakun P, Mohamed E, Elangovan S, Salem AK. Application of lyophilized gene-delivery formulations to dental implant surfaces: Non-cariogenic lyoprotectant preserves transfection activity of polyplexes long-term. *J Pharm Sci*. 2023;112(1):83-90. <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2022.11.008>
30. Haimov H, Yosupov N, Pinchasov G, Juodzbalsys G. Bone morphogenetic protein coating on titanium implant surface: A systematic review. *J Oral Maxillofac Res*. 2017;8(2):e1. <https://doi.org/10.5037/jomr.2017.8201>
31. Uijlenbroek HJ, Lin X, Liu T, Zheng Y, Wismeijer D, Liu Y. Bone morphogenetic protein-2 incorporated calcium phosphate graft promotes peri-implant bone defect healing in dogs: A pilot study. *Clin Exp Dent Res*. 2022;8(5):1092-1102. <https://doi.org/10.1002/cre2.613>
32. Chang YY, Lee S, Jeong HJ, Cho YS, Lee SJ, Yun JH. In vivo evaluation of 3D printed polycaprolactone composite scaffold and recombinant human bone morphogenetic protein-2 for vertical bone augmentation with simultaneous implant placement on rabbit calvaria. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*. 2022;110(5):1103-12. <https://doi.org/10.1002/jbm.b.34984>
33. James GA, Boegli L, Hancock J, Bowersock L, Parker A, Kinney BM. Bacterial adhesion and biofilm formation on textured breast implant shell materials. *Aesthetic Plast Surg*. 2019;43(2):490-497. <https://doi.org/10.1007/s00266-018-1234-7>
34. Nelson K, Hesse B, Addison O, Morrell AP, Gross C, Lagrange A, et al. Distribution and chemical speciation of exogenous micro- and nanoparticles in inflamed soft tissue adjacent to titanium and ceramic dental implants. *Anal Chem*. 2020;92(21):14432-43. <https://doi.org/10.1021/acs.analchem.0c02416>
35. Souza W, Piperni SG, Laviola P, Rossi AL, Rossi MID, Archanjo BS, et al. The two faces of titanium dioxide nanoparticles bio-camouflage in 3D bone spheroids. *Sci Rep*. 2019;9(1):9309. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-45797-6>
36. Messous R, Henriques B, Bousbaa H, Silva FS, Teughels W, Souza JCM. Cytotoxic effects of submicron- and nano-scale titanium debris released from dental implants: An integrative review. *Clin Oral Investig*. 2021;25(4):1627-1640. <https://doi.org/10.1007/s00784-021-03785-z>
37. Oleshko O, Liubchak I, Husak Y, Kornienko V, Yusupova A, Oleshko T, et al. In vitro biological characterization of silver-doped anodic oxide coating on titanium. *Materials (Basel)*. 2020;13(19):4359. <https://doi.org/10.3390/ma13194359>
38. Krce L, Šprung M, Maravić A, Umek P, Salamon K, Krstulović N, et al. Bacteria exposed to silver nanoparticles synthesized by laser ablation in water: Modelling E. coli growth and inactivation. *Materials (Basel)*. 2020;13(3):653. <https://doi.org/10.3390/ma13030653>
39. Fialho L, Grenho L, Fernandes MH, Carvalho S. Porous tantalum oxide with osteoconductive elements and antibacterial core-shell nanoparticles: A new generation of materials for dental implants. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*. 2021;120:111761. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2020.111761>
40. Matter MT, Maliqi L, Keavend K, Guimond S, Ng J, Armagan E, et al. One-step synthesis of versatile antimicrobial nano-architected implant coatings for hard and soft tissue healing. *ACS Appl Mater Interfaces*. 2021;21(13):33300-10. <https://doi.org/10.1021/acsami.1c10121>
41. Halkai KR, Mudda JA, Shivanna V, Rathod V, Halkai RS. Biosynthesis, characterization and antibacterial efficacy of silver nanoparticles derived from endophytic fungi against P. gingivalis. *J Clin Diagn Res*. 2017;11(9):92-6. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2017/29434.10681>
42. Gunpath UF, Le H, Lawton K, Besinis A, Tredwin C, Handy RD. Antibacterial properties of silver nanoparticles grown in situ and anchored to titanium dioxide nanotubes on titanium implant against Staphylococcus aureus. *Nanotoxicology*. 2020;14(1):97-110. <https://doi.org/10.1080/17435390.2019.1665727>
43. Qiao S, Cao H, Zhao X, Lo H, Zhuang L, Gu Y, et al. Ag-plasma modification enhances bone apposition around titanium dental implants: An animal study in Labrador dogs. *Int J Nanomedicine*. 2015;10:653-64. <https://doi.org/10.2147/IJN.S73467>
44. Matsubara VH, Igai F, Tamaki R, Tortamano Neto P, Nakamae AE, Mori M. Use of silver nanoparticles reduces internal contamination of external hexagon implants by Candida albicans. *Braz Dent J*. 2015;26(5):458-62. <https://doi.org/10.1590/0103-644020130087>
45. Xie H, Wang P, Wu J. Effect of exposure of osteoblast-like cells to low-dose silver nanoparticles: Uptake, retention and osteogenic activity. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*. 2019;47(1):260-7. <https://doi.org/10.1080/21691401.2018.1552594>
46. Wang P, Qiao P, Xing H, Zhang R, Lingling E, Liu H. Cytotoxicity, oxidative stress, and autophagy effects of tantalum nanoparticles on MC3T3-E1 mouse osteoblasts. *J Nanosci Nanotechnol*. 2020;20(3):1417-1424. <https://doi.org/10.1166/jnn.2020.17158>
47. Salaie RN, Besinis A, Le H, Tredwin C, Handy RD. The biocompatibility of silver and nanohydroxyapatite coatings on titanium dental implants with human primary osteoblast cells. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*. 2020;107:110210. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2019.110210>
48. Sobolev A, Valkov A, Kossenko A, Wolicki I, Zinigrad M, Borodianskiy K. Bioactive coating on Ti alloy with high osseointegration and antibacterial ag nanoparticles. *ACS Appl Mater Interfaces*. 2019;11(43):39534-44. <https://doi.org/10.1021/acsami.9b13849>
49. Guo C, Cui W, Wang X, Lu X, Zhang L, Li X, et al. Poly-L-lysine/sodium alginate coating loading nanosilver for improving the antibacterial effect and inducing mineralization of dental implants. *ACS Omega*. 2020;5(18):10562-71. <https://doi.org/10.1021/acsomega.0c00986>
50. Wang Z, Mei L, Liu X, Zhou Q. Hierarchically hybrid biocoatings on Ti implants for enhanced antibacterial activity and osteogenesis. *Colloids Surf B Biointerfaces*. 2021;204:111802. <https://doi.org/10.1016/j.colsurf.2021.111802>
51. Cao H, Yang Y, Liang M, Ma Y, Sun N, Gao X, Li J. Pt@polydopamine nanoparticles as nanozymes for enhanced photodynamic and photothermal therapy. *Chem Commun (Camb)*. 2021;57(2):255-8. <https://doi.org/10.1039/d0cc07355e>
52. Li D, Qiu Y, Zhang S, Zhang M, Chen Z, Chen J. A multifunctional antibacterial and osteogenic nanomedicine: QAS-modified core-shell mesoporous silica containing Ag nanoparticles. *Biomed Res Int*. 2020;2020:4567049. <https://doi.org/10.1155/2020/4567049>
53. Ding Y, Yuan Z, Liu P, Cai K, Liu R. Fabrication of strontium-incorporated protein supramolecular nanofilm on titanium substrates for promoting osteogenesis. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*. 2020;111:110851. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2020.110851>
54. Cheng YF, Zhang JY, Wang YB, Li CM, Lu ZS, Hu XF, et al. Deposition of catechol-functionalized chitosan and silver nanoparticles on biomedical titanium surfaces for antibacterial application. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*. 2019;98:649-56. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2019.01.019>
55. Lin MH, Wang YH, Kuo CH, Ou SF, Huang PZ, Song TY, et al. Hybrid ZnO/chitosan antimicrobial coatings with enhanced mechanical and bioactive properties for titanium implants. *Carbohydr Polym*. 2021;257:117639. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2021.117639>
56. Zhang C, Hui D, Du C, Sun H, Peng W, Pu X, et al. Preparation and application of chitosan biomaterials in dentistry. *Int J Biol Macromol*. 2021;167:1198-210. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2020.11.073>
57. Martinez LR, Mihu MR, Tar M, Cordero RJ, Han G, Friedman AJ, et al. Demonstration of antibiofilm and antifungal efficacy of chitosan against candidal biofilms, using an in vivo central venous catheter model. *J Infect Dis*. 2010;201(9):1436-40. <https://doi.org/10.1086/651558>
58. Kara F, Aksoy EA, Yuksekdog Z, Hasirci N, Aksoy S. Synthesis and surface modification of polyurethanes with chitosan for antibacterial properties. *Carbohydr Polym*. 2014;112:39-47. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2014.05.019>
59. Bulwan M, Wójcik K, Zapotoczný S, Nowakowska M. Chitosan-based ultrathin films as antifouling, anticoagulant and antibacterial protective coatings. *J Biomater Sci Polym Ed*. 2012;23(15):1963-80. <https://doi.org/10.1163/092050611X601711>
60. Takanche JS, Kim JE, Kim JS, Lee MH, Jeon JG, Park IS, et al. Chitosan-gold nanoparticles mediated gene delivery of c-myc facilitates osseointegration of dental implants in ovariectomized rat. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*. 2018;46(sup3):S807-S817. <https://doi.org/10.1080/21691401.2018.1513940>
61. Pourhajibagher M, Rokn AR, Barikani HR, Bahador A. Photo-sonodynamic antimicrobial chemotherapy via chitosan nanoparticles-indocyanine green against polymicrobial periopathogenic biofilms: Ex vivo study on dental implants. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2020;31:101834. <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2020.101834>
62. Khan SN, Koldsland OC, Roos-Jansåker AM, Wohlfahrt JC, Verket A, Mdala I, et al. Non-surgical treatment of mild to moderate peri-implantitis using an oscillating chitosan brush or a titanium curette – A randomized multicentre controlled clinical trial. *Clin Oral Implants Res*. 2022;33(12):1254-64. <https://doi.org/10.1111/clr.14007>
63. Silveira SR, Sahm BD, Kreve S, Dos Reis AC. Osseointegration, antimicrobial capacity and cytotoxicity of implant materials coated with graphene compounds: A systematic review. *Jpn Dent Sci Rev*. 2023;59:303-11. <https://doi.org/10.1016/j.jdsr.2023.08.005>

64. Al-Jumaili A, Alancherry S, Bazaka K, Jacob MV. Review on the antimicrobial properties of carbon nanostructures. *Materials (Basel)*. 2017;10(9):1066. <https://doi.org/10.3390/ma10091066>
65. Pranno N, La Monaca G, Polimeni A, Sarto MS, Uccelletti D, Bruni E, et al. Antibacterial activity against *Staphylococcus aureus* of titanium surfaces coated with graphene nanoplatelets to prevent peri-implant diseases. An in-vitro pilot study. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(5):1568. <https://doi.org/10.3390/ijerph17051568>
66. Wang Y, Xu Y, Zhang X, Liu J, Han J, Zhu S, et al. Near-infrared excited graphene oxide/silver nitrate/chitosan coating for improving antibacterial properties of titanium implants. *Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi*. 2023;37(8):937-44. <https://doi.org/10.7507/1002-1892.202303041>
67. Gao Y, Kang K, Luo B, Sun X, Lan F, He J, et al. Graphene oxide and mineralized collagen-functionalized dental implant abutment with effective soft tissue seal and remotely repeatable photodisinfection. *Regen Biomater*. 2022;9. <https://doi.org/10.1093/rb/rbac024>

i СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Блинова Алиса Владимировна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры пародонтологии, Тверской государственный медицинский университет

ORCID ID: 0000-0002-4315-163X

SPIN-код: 4239-0519

Author ID: 985695

E-mail: blinova-alisa@mail.ru

Авакян Айк Артурович, ординатор 1 года обучения кафедры стоматологии, Тверской государственный медицинский университет

ORCID ID: 0009-0002-9149-7552

E-mail: avakyan.aik007@yandex.ru

Королёв Игорь Викторович, ординатор 1 года обучения кафедры стоматологии общей практики Медицинского института, Белгородский государственный национальный исследовательский университет

ORCID ID: 0009-0008-4251-8445

E-mail: notyouraddon@gmail.com

Трофимов Илья Алексеевич, студент 5 курса лечебного факультета, Тверской государственный медицинский университет

ORCID ID: 0009-0004-5825-9434

E-mail: maddissonxd@mail.ru

Информация об источнике поддержки в виде грантов, оборудования, лекарственных препаратов

Финансовой поддержки со стороны компаний-производителей лекарственных препаратов и медицинского оборудования авторы не получали

Конфликт интересов: отсутствует

✉ АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Блинова Алиса Владимировна

кандидат медицинских наук, ассистент кафедры пародонтологии, Тверской государственный медицинский университет

170100, Российская Федерация, г. Тверь, ул. Советская, 4

Тел.: +7 (919) 0516059

E-mail: blinova-alisa@mail.ru

i AUTHORS' INFORMATION

Blinova Alisa Vladimirovna, Candidate of Medical Sciences, Assistant Professor of the Department of Periodontology, Tver State Medical University

ORCID ID: 0000-0002-4315-163X

SPIN: 4239-0519

Author ID: 985695

E-mail: blinova-alisa@mail.ru

Avakyan Aik Arturovich, Resident of the Department of Dentistry, Tver State Medical University

ORCID ID: 0009-0002-9149-7552

E-mail: avakyan.aik007@yandex.ru

Korolyov Igor Viktorovich, Resident of the Department of General Practice Dentistry, Belgorod State National Research University

ORCID ID: 0009-0008-4251-8445

E-mail: notyouraddon@gmail.com

Trofimov Ilya Alekseevich, Student, Medical Faculty, Tver State Medical University

ORCID ID: 0009-0004-5825-9434

E-mail: maddissonxd@mail.ru

Information about support in the form of grants, equipment, medications

The authors did not receive financial support from manufacturers of medicines and medical equipment

Conflicts of interest: The authors have no conflicts of interest

✉ ADDRESS FOR CORRESPONDENCE:

Blinova Alisa Vladimirovna

Candidate of Medical Sciences, Assistant Professor of the Department of Periodontology, Tver State Medical University

170100, Russian Federation, Tver, Sovietskaya str., 4

Tel.: +7 (919) 0516059

E-mail: blinova-alisa@mail.ru

ВКЛАД АВТОРОВ

Разработка концепции и дизайна исследования: БАВ

Сбор материала: ААА, КИВ, ТИА

Анализ полученных данных: БАВ, ААА, КИВ, ТИА

Подготовка текста: ААА, КИВ, ТИА

Редактирование: БАВ

Общая ответственность: БАВ

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Conception and design: BAV

Data collection: AAA, KIV, TIA

Analysis and interpretation: BAV, AAA, KIV, TIA

Writing the article: AAA, KIV, TIA

Critical revision of the article: BAV

Overall responsibility: BAV

Поступила 31.08.24

Принята в печать 29.05.25

Submitted 31.08.24

Accepted 29.05.25