

УДК 616.71-089.843:615.461](048.83)

DOI: <http://dx.doi.org/10.15674/0030-598720174107-113>

Остеоінтеграція з імплантатом і чинники ризику її порушень (огляд літератури)

С. Є. Бондаренко

ДУ «Інститут патології хребта та суглобів ім. проф. М. І. Ситенка НАМН України», Харків

Biological fixation of the hip joint endoprosthesis today plays an important role in cementless total hip arthroplasty. The duration of stable fixation of endoprosthesis components largely depends on the osseointegration of bone tissue into the implant. Objective: to determine the features of osseointegration around the implant and to identify the risk factors which affect this process. Methods: more than 40 works from electronic databases PubMed, Medline, as well as abstracts, articles and other sources of scientific and medical information were analyzed. Results: on the basis of the received information, the following issues were investigated: mechanisms and stages of osseointegration, factors affecting peri-implantation osteogenesis and osseointegration at arthroplasty. Osteointegration goes through the following stages: the inflammation, migration and differentiation of osteogenic cells, the formation of bone tissue, in which the surface of the implant is surrounded by an osteoid and a mineralized matrix; and bone tissue remodeling. Factors affecting peri-implantation osteogenesis and osseointegration in arthroplasty are also outlined. The following risk factors negatively influencing the process of osseointegration are highlighted: decrease in the amount or activity of osteoblasts, increase in the density of osteoclasts, imbalance between local and systemic factors affecting the formation and remodeling of the bone, violation of vascularization as a key factor affecting the differentiation of osteogenic cells. Conclusions: it was established that the implant surface has a great importance in the process of osseointegration: its composition, technological characteristics, hydrophilicity or hydrophobicity in the biological environment, tropicity to cells and possibility to perform their main function — the expression of the products of genes forming a macromolecular environment between the implant and the bone, followed by mineralization and characteristic structure. Key words: osteointegration, biomaterial, endoprosthetics.

Биологическая фиксация компонентов эндопротеза тазобедренного сустава сегодня играет значительную роль при операциях бесцементного эндопротезирования. Продолжительность стабильной фиксации компонентов эндопротеза в значительной степени зависит от остеоинтеграции костной ткани с имплантатом. Цель: определить особенности остеоинтеграции вокруг имплантата и выявить факторы риска, влияющие на этот процесс. Методы: проанализировано более 40 работ из электронных баз PubMed, Medline, тезисы, статьи и другие источники научно-медицинской информации. Результаты: на основе полученной информации освещены механизмы остеоинтеграции, базирующиеся на таких феноменах, как остеоокондукция и остеоиндукция. Остеоинтеграция проходит следующие стадии: воспаления, миграции и дифференциации остеогенных клеток, формирования костной ткани (поверхность имплантата окружает остеоид и минерализованный матрикс), ремоделирования костной ткани. Охарактеризованы условия, влияющие на периимплантационный остеогенез и остеоинтеграцию при эндопротезировании суставов. Освещены факторы риска, негативно влияющие на процесс остеоинтеграции: снижение количества или активности остеобластов, повышение плотности остеокластов, дисбаланс между локальными и системными показателями, влияющими на формирование и ремоделирование кости, нарушение васкуляризации, как ключевого звена в дифференциации клеток в остеогенном направлении. Выводы: установлено, что большое значение в процессе остеоинтеграции имеет поверхность имплантата — ее состав, технологические характеристики, гидрофильность или гидрофобность в биологической среде, тропность к клеткам и возможность выполнения их основной функции, экспрессии продуктов генов, формирующих макромолекулярную среду между имплантатом и костью с последующей минерализацией и характерным строением. Ключевые слова: остеоинтеграция, биоматериал, эндопротезирование.

Ключові слова: остеоінтеграція, біоматеріал, ендопротезування

Серед різних станів, які спричиняють ендопротезування, близько 90 % випадків припадає на артроз, а до інших належать: аваскулярний некроз, перелом шийки стегнової кістки або травматичні ушкодження суглобів, запальні артропатії [1]. Із кожним роком удосконалюються ендопротези, зокрема й завдяки використанню нових біоматеріалів. Загалом, біоматеріали широко застосовують в ортопедії та травматології. Це керамічні та вуглецеві матеріали, біоактивне скло, натуральні та синтетичні полімери і композити на їх основі [2–5]. Серед біоматеріалів значне місце займають метали та їхні сплави, титан із різним покриттям, з яких виготовляють ендопротези, накісткові та внутрішньокісткові фіксувальні пристрої.

Введення в кістку імплантата сприяє створенню нової системи, тобто взаємодії живого з неживим. У зв'язку з цим важливу роль відіграє остеоінтеграція, яку описав Р. І. Vrenemark [6], досліджуючи кровотечу в кістках кролів за умов введення титанового імплантата. Наприкінці експерименту він зазначив, що імплантати тісно зв'язані з кісткою. Автор назвав відкриття «остеоінтеграцією» — формуванням прямого зв'язку між імплантатом і кісткою без інтерпозиції м'яких тканин. Перші спостереження остеоінтеграції титанового імплантата дали змогу визначити поняття на декількох рівнях — клінічних, анатомічних, гістологічних і ультраструктурних [7, 8]. Детально остеоінтеграцію та її складові описали Т. Albrektsson, С. Johansson [8]. Нині фахівці вивчають цей процес в умовах імплантації різних біоматеріалів, досліджують і розширюють уявлення щодо його механізмів [9].

Мета огляду літератури: визначити особливості остеоінтеграції з імплантатом і виявити чинники ризику, які впливають на цей процес.

Механізми остеоінтеграції базуються на таких феноменах, як остеокондукція або остеоіндукція — складові успішної взаємодії імплантата з прилеглими тканинами.

Прикріплення до поверхні імплантата клітин, які мігрують із кров'яного згустку, кісткового мозку, ендосту та періосту з наступною диференціацією камбіальних клітин в остеогенні, біосинтезом ними макромолекул матриксу, його кальцифікацією та формуванням кістки — це остеокондукція [8]. На основі процесу, який перебігає на ранній стадії, залежно від міграції, адгезії клітин, їхньої проліферації та диференціації можливо прогнозувати успіх остеоінтеграції.

Остеоіндукція. Сутність остеогенної індукції полягає в стимуляції здатності малодиференційованих мезенхімальних клітин розділятися на окремі різномірні елементи — пре- та остеообласти. Остеоіндукція може бути первинною або вторинною, тобто імплантаційний матеріал володіє індуктивними якостями або ймовірна наведена індукція завдяки сорбції на модифікованій поверхні імплантата біологічно активних речовин із міжтканевої рідини з подальшою стимуляцією адгезії, проліферації та диференціації клітин-попередників остеообластів. До остеоіндукторів відносять трансплантати з кісткової тканини, демінералізованої кістки, імплантати, насичені біологічно активними речовинами (факторами росту тощо).

Регенерація кістки навколо імплантата. Стадії остеоінтеграції

На межі «імплантат – кістка» перебігають процеси, характерні для репаративного остеогенезу згідно зі стадіями: запалення, проліферація та диференціація клітин, формування кістки *de novo*, ремоделювання [10–12].

Виділяють контактний і дистанційний остеогенез, процеси, які були вперше описані в 1980 р. на основі досліджень остеоінтеграції титанового імплантата [13].

В умовах контактного остеогенезу нова кістка формується в напрямку від поверхні імплантата до травмованої кістки. Мінімальна дистанція між кісткою та імплантатом становить до 1 мм, простір між ними заповнюється кров'яним згустком, з якого на поверхню імплантата мігрують клітини — еритроцити, тромбоцити та клітини запалення (поліморфноядерні гранулоцити та моноцити). Попередники остеогенних клітин на поверхні імплантата експресують цитокіни та фактори росту, що сприяє подальшій диференціації клітин. Тобто, на поверхні матеріалу відтворюються умови, необхідні для прикріплення остеогенних клітин, диференціації їх в остеообласти з експресією ними макромолекул матриксу для формування остеоїду та сітки кісткових трабекул, між якими розташовуються кровеносні судини та клітини-попередники остеообластів [14, 10]. Кістка, яка формується, з'єднується з материнською.

Дистанційним остеогенезом називають утворення кістки в напрямку від поверхні травмованої материнської до імплантата. Тобто на поверхню кістки мігрують остеогенні клітини з кісткового мозку та кров'яного згустку і формують нову кістку, яка проростає до поверхні імплантата. Біологічні механізми однакові з контактним остеогенезом. Кінцевий результат обох типів

остеогенезу аналогічний — імплантат оточує новоутворена кісткова тканина, зв'язана з материнською кісткою [9].

Детальніше зупинимось на стадії запалення, яка перебігає в разі контактної і дистанційної остеогенезу та спрямована на підвищення пулу остеогенних клітин. Введення в кістку біоматеріалу супроводжується каскадом порушень у локальній ділянці, а саме: крововиливом, аноксією й апоптозом клітин [6]. Виникає термічне та механічне ушкодження кістки (кісткової тканини, періоста й ендоста) і кісткового мозку. Водночас ця стадія дуже важлива для подальшого розвитку процесів проліферації та диференціації остеогенних клітин в остеобласти. Деякі автори чітко в інтервалі часу виділяють етапи подій, які розгортаються після встановлення імплантата [15]. Протягом наносекунд поверхня імплантата оточується молекулярним шаром води, а впродовж від 30 с до декількох годин на його поверхні осідає фібрин та інші білкові компоненти, вона вкривається шаром матричних білків, які спочатку надходять із крові та інтерстиціальної рідини в місці травми, а потім експресуються клітинами, розташованими в зоні імплантації. Клітини взаємодіють із поверхнею матеріалу через білковий шар, який ініціює міграцію та адгезію клітин. Фактично протягом першого дня після операції тромбоцити на поверхні імплантата серед волокон фібрину секретують численні фактори росту, а саме: тромбоцитарний, інсуліноподібні (IGF-1, IGF-2), росту фібробластів (FGF- α , FGF- β), кісткові морфогенетичні білки, вазоактивні фактори — серотонін і гістамін, які сприяють міграції мультипотентних мезенхімальних клітин, їхньої проліферації та диференціації, а також зв'язку з поверхнею введеного матеріалу.

Проте разом із загальними механізмами, експресія хемокінів та інтегринів відрізняється на поверхнях різних матеріалів. Зокрема, протягом перших 24 год після введення в кортикальну кістку шурів титанових імплантатів з оксидною поверхнею виявлено значну щільність клітин із високою експресією хемокінів, рецепторів CXCR4 та інтегринів- $\beta 1$, $\beta 2$ та αv порівняно з імплантатами з механічно обробленою поверхнею. Навколо них зафіксовано підвищення експресії клітинами прозапальних цитокінів — фактора некрозу пухлин- α та інтерлейкіну-1 β [16]. Автори дійшли висновку, що незабаром після хірургічної травми залежно від поверхні матеріалу модулюються запальні реакції, формуються клітинні диферони та їх адгезивні якості.

Найбільшу кількість нейтрофілів виявлено через 24–48 год [15], а за даними інших авторів — в інтервалі 3–4 дні та до кінця першого тижня [12]. Поряд із макрофагами підвищується кількість лімфоцитів (Т-, β -клітин) і кілерів (К, НК-клітин). Цей процес регулюють локально синтезовані (аутокринно та паракринно) фактори росту та цитокіни [12]. Диференціація мультипотентних клітин в остеобласти залежить від оксигенації, надходження живильних речовин, ангіогенезу та експресії регуляторних чинників.

На ранні терміни після імплантації досліджено експресію генів у клітинах на поверхні титанових імплантатів із мікрошорсткою поверхнею (AT-I) та наноструктурованою (AT-II) [17]. Різниця в поведінці кістки не виявлено, проте автори встановили значні відмінності рівнів експресії генів-регуляторів. На 2-гу добу клітинами експресовано 392 гена, а на 4-ту — 649. Функціонально відповідні категорії генів, пов'язані з мінералізацією, диференціацією остеобластів, розвитком кісток і біомінералізацією тканин, були підвищені на поверхні титану AT-I (день 4 проти дня 2) порівняно з AT-II. Кількість генів, які були пов'язані з категорією запалення/імунної відповіді, була збільшеною для AT-I, ніж AT-II. Доведено, що трабекулярний титан також модулює експресію генів, які кодують колагенові білки позаклітинного матриксу — колаген типу 1 $\alpha 1$ (COL1A1) і 3 $\alpha 1$ (COL3A1) [18]. Проте необхідно враховувати, що транскриптомні дослідження цілого геному показують складні молекулярні шляхи, які можуть відігравати непередбачувану роль в остеointegraції [19, 20].

Присутність остеобластів запускає каскад перетворень у циклі остеointegraції — формування кістки *de novo* [9].

Формування кістки de novo. На 16-й день навколо імплантата утворюється остеоїд і мінералізований матрикс [15]. Остеобласти синтезують органічний матрикс кістки — колаген I типу, неколагенові білки, фібронектин, тромбоспондин, остеонектин, остеопонтин, кістковий сіаловий протеїн. Серед останніх важливу роль у мінералізації матриксу відіграють остеопонтин та кісткові сіалопротеїни. На 28-й день на поверхні імплантата виявляють мінералізовану кісткову тканину залежно від її стану та мікрооточення.

Періімплантаційне ремоделювання кістки. Новоутворена кісткова тканина, яка контактує з імплантатом, унаслідок адаптації до стресу та механічного навантаження перебудовується, тобто ремоделюється [10]. Ознаками ремоделювання

є наявність остеокластів у кістковому мозку між кістковими трабекулами, прилеглими до імплантата, остеобластів та остеїду, кровоносних і лімфатичних судин. Паралельно поверхні імплантата і перпендикулярно до його довгої осі розташовуються новоутворені остеони. Ремоделювання кістки може поширюватися до 1 мм від поверхні імплантата.

Доведено, що остеointegraційні процеси в компактній і губчастій кістковій тканині відрізняються за молекулярними профілями експресії генів [21]. У нормі в трабекулярній кістці відмічено високу експресію маркерів остеогенезу (лужної фосфатази й остеокальцину) і кісткової резорбції (тарtrat-резистентної кислоти фосфатази та катепсину К), що свідчить про підвищений метаболізм. У корковій кістці виявлено підвищену експресію прозапальних цитокінів (фактора некрозу пухлин- α , інтерлейкіну- 1β) та остеокальцину [16, 22]. У разі використання титанових імплантатів з оксидною поверхнею в клітинах, які прикріплюються до них у зоні трабекулярної кістки, на 3-тю добу встановлено вищий рівень експресії інтерлейкіну- 1β , а в корковому шарі — лужної фосфатази й остеокальцину. Тобто, різні ділянки кістки демонструють певні конститутивні експресії генів — маркерів запалення та ремоделювання. Автори вважають, що існують біологічні відмінності між компактною та губчастою кістковою тканиною як у нормальному стаціонарному стані, так й у відповідь на введення біоматеріалів.

Чинники, які впливають на періімплантаційний остеогенез і остеointegraцію. Молекулярні та клітинні механізми, які регулюють унікальну тканинну реакцію, що приводить до остеointegraції, повністю не розкриті. Доля імплантата в кістці залежить від різноманітних чинників, які впливають на його остеointegraцію та довготривалість [23, 24, 12]: анатомічності (відповідності імплантата за формою, розмірами порожнини, в яку імплантують матеріал), стану прилеглих тканин, біосумісності або біоінертності матеріалу, адекватності (відповідності механічних і фізико-хімічних характеристик імплантата властивостям прилеглих тканин або заміщуваних структур), атравматичності (мінімального ушкодження прилеглих тканин у процесі введення та функціонування імплантата), функціональності (найбільш повного та безболісного відтворення функції заміщених природних тканин), механічної стабільності (функціонування деталей і компонентів ендопротеза якомога триваліший термін без корозії, абразивного та інших видів зносу,

без токсикації організму продуктами останніх, мікрорухомості). До чинників, які порушують періімплантаційний остеогенез, відносять зниження численності або активності остеобластів, підвищення щільності остеокластів, дисбаланс між локальними і системними факторами, що впливають на формування та ремоделювання кістки, порушення васкуляризації як ключового фактора диференціації остеогенних клітин [10].

Велике значення для успішної остеointegraції має структура поверхні матеріалу, оскільки остеокондуктивні якості значною мірою залежать від її фізичних і хімічних характеристик, рельєфу, гідрофільності або гідрофобності [25–29].

Поведінка клітин на гідрофільній поверхні значно відрізняється порівняно з гідрофобною. На гідрофільній поверхні швидше відбувається коагуляція крові, прикріплення фібрину [28], волокна якого на імплантаті утворюють матрицю для подальшої міграції клітин та їх диференціації [9]. Гідрофільні якості імплантатів сприяють стимуляції міграції остеобластів на ранні терміни кісткоутворення. Генна експресія клітин підвищена на гідрофільній поверхні імплантатів [29].

Виявлено, що структура поверхні є важливою для адгезії клітин. До шорсткої поверхні клітини відростками прикріплюються краще ніж до рівної, що підвищує показники контакту «кістка – імплантат». Також велике значення має пористість поверхні або матеріалу.

Безумовно, вплив навантаження частини скелета, куди імплантують біоматеріал, важливий. У навантажених ділянках скелета перебудова кістки перебігає активніше.

До чинників, які порушують остеointegraцію, належать деякі фармакологічні препарати, а саме: циклоспорин А, метатрексат, цис-платинум, варфарин та низькомолекулярні гепарини, нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), особливо високоселективні інгібітори ЦОГ-2 [10, 30].

Циклоспорин А чинить антианаболічний ефект на остеобласти і пригнічує Т-лімфоцити, які відіграють критичну роль у ремоделюванні кістки, що призводить до розвитку остеопенії [31].

Негативний ефект на остеointegraцію мають глюкокортикоїди в умовах хронічного використання, що доведено в експерименті на тваринах [32]. Вони знижують формування кістки та підвищують її резорбцію. Проте необхідно проведення рандомізованих клінічних випробувань для підтвердження впливу глюкокортикоїдів на кісткоутворення навколо імплантатів у людини.

Доведено негативну дію НПЗП на остеointegraцію, її механізм пов'язаний із порушенням перетворення арахідонової кислоти в простагландин, який потрібен для регенерації кістки, остеокластичної активності, формування кістки та ангиогенезу. Усі НПЗП інгібують ЦОГ-2, яка бере участь у диференціації остеобластів. В експериментальних умовах на щурах встановлено порушення остеointegraції титанових імплантатів у губчастій і компактній кісткових тканинах після впливу мелоксикаму та диклофенаку натрію [31, 33–35].

Негативний вплив на остеointegraцію чинить радіаційна терапія [36].

Стан пацієнта має важливе значення під час лікування, бо такі захворювання як: остеопороз, ревматоїдний артрит, ниркова недостатність — провокують зниження остеointegraції.

Тютюнопаління — це також один із негативних чинників остеointegraції.

Досліджено деякі механізми порушення остеointegraції в пацієнтів із хронічним алкоголізмом. Алкоголь впливає на нервову систему, шлунково-кишковий тракт, імунну та кардіоваскулярну системи, печінку, виступає фактором ризику остеопорозу, уповільнює регенерацію кістки [31, 37]. В експериментах на кролях і щурах виявлено, що на фоні алкогольної дієти зменшується мінеральна щільність кісткової тканини та прямий контакт між титановим імплантатом та кісткою [38, 37].

Доведено, що дефіцит вітаміну D негативно впливає на формування контакту «кістка – імплантат» [39]. На моделі щурів після оваріоектомії та дієти з низьким рівнем вітаміну D доведено порушення контакту імплантата з корковою кісткою. Проте в разі достатнього надходження вітаміну D з їжею зафіксовано тісний контакт кістки з імплантатом. На підставі генетичних досліджень зроблено припущення, що допоміжним механізмом для підтримки остеointegraції на фоні дефіциту вітаміну D може бути система циркадних ритмів [19].

Позитивно впливають на остеointegraцію бісфосфонати. Їхня антирезорбційна дія сприяє профілактиці втрати кістки через зниження її локального ремоделювання навколо імплантата [40].

Статини, які використовують локально або системно, стимулюють остеогенез і підвищують щільність кістки навколо імплантатів [32].

Визначено позитивну роль мелатоніну, введеного локально (3 мг), на остеointegraцію [41].

Таким чином, остеointegraція — це складний процес, пов'язаний із утворенням кісткової тка-

нини навколо імплантата. Він складається з остеокондукції, остеоіндукції, яка може бути вторинною. Остеointegraція перебігає за класичною схемою репаративного остеогенезу та проходить характерні стадії — запалення, проліферації та диференціації клітин, формування кістки *de novo* з подальшим її ремоделюванням. Остеointegraцію досліджено на гістологічному, клітинному та молекулярному рівнях. Новий підхід до цієї проблеми містить генетичний рівень — дослідження експресії генів у процесі остеointegraції. Геном людини складний, має індивідуальні властивості, що може відобразитись на кінцевому результаті. Дотепер вивчено низку чинників екзогенного та ендогенного походження, які впливають на остеointegraцію. Серед них визначають технічні та медичні. Безсумнівно, велике значення має поверхня імплантата: її склад, технологічні характеристики, гідрофільність або гідрофобність у біологічному середовищі, тропність до клітин і можливість виконання їх основної функції — експресії продуктів генів, які формують макромолекулярний матрикс між імплантатом і кісткою з подальшою мінералізацією та утворенням характерної будови.

Конфлікт інтересів. Автор декларує відсутність конфлікту інтересів.

Список літератури

1. Van Grunsven W. Porous metal implants for enhanced bone ingrowth and stability: thesis submitted to the University of Sheffield for the degree of Doctor of Philosophy / W. van Grunsven — 2014. — 154 p.
2. Имплантационные материалы и остеогенез. Роль биологической фиксации и остеointegrации в реконструкции кости / Н. А. Корж, Л. А. Кладченко, С. В. Малышкина, И. Б. Тимченко // Ортопедия, травматология и протезирование. — 2005. — № 4. — С. 118–127.
3. Имплантационные материалы и остеогенез. Роль индукции и кондукции в остеогенезе / Н. А. Корж, В. А. Радченко, Л. А. Кладченко, С. В. Малышкина // Ортопедия, травматология и протезирование. — 2003. — № 2. — С. 150–157.
4. Особливості остеопаративного процесу в разі імплантації композитів на основі лактидів і гліколідів з різним вмістом трикальційфосфату і гідроксилапатиту / В. О. Радченко, Н. В. Дедух, С. В. Малышкина [та ін.] // Ортопедия, травматология и протезирование. — 2010. — № 3 (580). — С. 15–21. — DOI: 10.15674/0030-59872010315-21.
5. Міцність кістково-металевого блоку для різних типів поверхонь імплантатів за умов нормального стану кісткової тканини та остеопорозу в щурів / В. А. Філіпенко, М. Ю. Карпінський, О. Д. Карпінська [та ін.] // Ортопедия, травматология и протезирование. — 2016. — № 1. — С. 72–77. — DOI: 10.15674/0030-59872016172-77.
6. Brenemark P. I. Osseointegration and its experimental studies / P. I. Brenemark // J. Prosthet. Dent. — 1983. — Vol. 50. — P. 399–410.
7. Electron microscopic analysis of the bone titanium interface / L. Linder, T. Albrektsson, P. I. Brånemark [et al.] // Acta Orthop. Scand. — 1983. — Vol. 54 (1). — P. 45–52.

8. Albrektsson T. Osteoinduction, osteoconduction and osseointegration / T. Albrektsson, C. Johansson // *Eur. Spine*. — 2001. — Vol. 10. — P. 96–101.
9. Reddy K. V. Osseointegration / K. V. Reddy // *International Dental & Medical Journal of Advanced Research*. — 2015. — Vol. 1. — P. 1–7. — DOI: 10.15713/ins.idmjar.23.
10. Biology of implant osseointegration / A. F. Mavrogenis, R. Dimitriou, J. Parvizi, G. C. Babis // *J. Musculoskelet. Neuronal. Interact.* — 2009. — Vol. 9 (2). — P. 61–71.
11. Osseointegration in implants : a review / D. Macha, P. Koppolu, L. A. Swapna, C. Bathini // *J. Res. Adv. Dent.* — 2014. — Vol. 3 (3). — P. 67–72. — DOI: 10.13140/RG.2.1.2306.2806.
12. Osseointegration — a review / P. Vaidya, S. Mahale, S. Kale, A. Patil // *IOSR Journal of Dental and Medical Sciences*. — 2017. — Vol. 16 (1). — P. 45–48. — DOI: 10.9790/0853-1601014548.
13. Osborn J. F. Dynamics aspects of the implant bone interface / J. F. Osborn, H. Newsley // *Dental implants — materials and systems* / G. Heimke (ed.). — Munich : Carl Hanser, Verlag, 1980. — P. 111–123.
14. Biological fixation of endosseous implants / M. Franchi, M. Fini, D. Martini [et al.] // *Micron*. — 2005. — Vol. 36 (7–8). — P. 665–671. — DOI: 10.1016/j.micron.2005.05.010.
15. Hosseini S. H. A brief overview of cellular and molecular mechanisms of osseointegration / S. H. Hosseini, M. Kazemian, S. Ghorbanzadeh // *Int. J. Contemp. Dent. Med. Rev.* — 2015. — Article ID: 010415. — DOI: 10.15713/ins.ijcdmr.70.
16. Integrin and chemokine receptor gene expression in implant-adherent cells during early osseointegration / O. Omar, M. Lenneras, S. Svensson [et al.] // *J. Mater. Sci. Mater. Med.* — 2010. — Vol. 21 (3). — P. 969–980. — DOI: 10.1007/s10856-009-3915-x.
17. Thalji G. Comparative molecular assessment of early osteo-integration in implant-adherent cells / G. Thalji, C. Gretzer, L. F. Cooper // *Bone*. — 2013. — Vol. 52 (1). — P. 444–453. — DOI: 10.1016/j.bone.2012.07.026.
18. Genetic effects of trabecular titanium on MG-63 cell line: a genetic profiling evaluation / V. Sollazzo, L. Massari, F. Pezzetti [et al.] // *ISRN Materials Scienc* — 2011. — Vol. 2011. — Article ID 392763. — DOI: 10.5402/2011/392763.
19. Circadian rhythm and cartilage extracellular matrix genes in osseointegration: a genome-wide screening of implant failure by vitamin D deficiency / C. M. Mengatto, F. Mussano, Y. Honda [et al.] // *PLoS One*. — 2011. — Vol. 6 (1). — Article ID: e15848. — DOI: 10.1371/journal.pone.0015848.
20. Nishimura I. Genetic networks in osseointegration / I. Nishimura // *J. Dental Res.* — 2013. — Vol. 92 (12, Suppl.). — P. 109S–118S. — DOI: 10.1177/0022034513504928.
21. The influence of bone type on the gene expression in normal bone and at the bone-implant interface: experiments in animal model / O. Omar, F. Suska, M. Lenneras [et al.] // *Clin. Implant Dent. Relat. Res.* — 2011. — Vol. 13 (2). — P. 146–156. — DOI: 10.1111/j.1708-8208.2009.00195.x.
22. Omar O. Mechanisms of osseointegration: experimental studies on early cellular and molecular events in vivo : doctoral thesis / O. Omar // *University of Gothenburg*. — 2010. — 102 p.
23. Савич В. В. Современные материалы хирургических имплантатов и инструментов / В. В. Савич, М. Г. Киселев, А. И. Воронович // УП Технопринт. — 2003. — 119 с.
24. Osseointegration and biocompatibility of different metal implants — a comparative experimental investigation in sheep / M. Plecko, C. Sievert, D. Andermatt [et al.] // *BMC Musculoskeletal Disorders*. — 2012. — Vol. 13 (32). — P. 1–12. — DOI: 10.1186/1471-2474-13-32.
25. Gotfredsen K. Anchorage of titanium implants with different surface characteristics: an experimental study in rabbits / K. Gotfredsen, T. Berglundh, J. Lindhe // *Clin. Implant. Dent. Relat. Res.* — 2000. — Vol. 2 (3). — P. 120–128.
26. Experimental and clinical performance of porous tantalum in orthopedic surgery / B. R. Levine, S. Sporer, R. A. Poggie [et al.] // *Biomaterials*. — 2006. — Vol. 27 (27). — P. 4671–4681. — DOI: 10.1016/j.biomaterials.2006.04.041.
27. Експериментально-морфологічні особливості остеінтеграції пористих танталових імплантатів / Н. В. Дєдх, С. С. Бондаренко, В. А. Філіпенко, І. О. Батура // *Ортопедія, травматологія і протезування*. — 2016. — № 4 (605). — С. 5–10. — DOI: 10.15674/0030-5987201645-10.
28. Dental implant surface enhancement and osseointegration [Web source] / S. Anil, P. S. Anand, H. Alghamdi, J. A. Jansen // *Implant Dentistry: A rapidly evolving practice* / I. Turkyilmaz (ed.). — 2011. — Available from : <http://www.intechopen.com/books/implant-dentistry-a-rapidly-evolvingpractice/dental-implant-surface-enhancement-and-osseointegration>.
29. Gene expression profile of osseointegration of a hydrophilic compared with a hydrophobic microrough implant surface / N. Donos, S. Hamlet, N. P. Lang [et al.] // *Clin. Oral. Implants Res.* — 2011. — Vol. 22 (4). — P. 365–372. — DOI: 10.1111/j.1600-0501.2010.02113.x.
30. Influence of cyclosporin A on quality of bone around integrated dental implants: a radiographic study in rabbits / C. E. Sakakura, E. Marcantonio Jr., A. Wenzel, G. Scaf // *Clin. Oral. Implants Res.* — 2007. — Vol. 18 (1). — P. 34–39. — DOI: 10.1111/j.1600-0501.2006.01253.x.
31. Ouanounou A. The influence of systemic medications on osteo-integration of dental implants / A. Ouanounou, S. Hassanpour, M. Glogauer // *J. Can. Dent. Assoc.* — 2016. — Vol. 82. — Article ID g7.
32. Statins, glucocorticoids, and nonsteroidal anti-inflammatory drugs: their influence on implant healing / J. F. Fu, J. D. Bushutski, K. Al-Hezaimi, H. L. Wang // *Implant Dent.* — 2012. — Vol. 21 (5). — P. 362–367. — DOI: 10.1097/ID.0b013e3182611ff6.
33. Selective cyclooxygenase-2 inhibitor may impair bone healing around titanium implants in rats / F. V. Ribeiro, J. B. Cesar-Neto, F. H. Nociti Jr. [et al.] // *J. Periodontol.* — 2006. — Vol. 77 (10). — P. 1731–1735. — DOI: 10.1902/jop.2006.060119.
34. Effect of meloxicam and diclofenac sodium on peri-implant bone healing in rats / A. B. Pablos, S. A. Ramalho, B. Konig Jr. [et al.] // *J. Periodontol.* — 2008. — Vol. 79 (2). — P. 300–306. — DOI: 10.1902/jop.2008.070301.
35. Effect of aluminum oxide-blasted implant surface on the bone healing around implants in rats submitted to continuous administration of selective cyclooxygenase-2 inhibitors / F. V. Ribeiro, F. H. Nociti Jr., E. A. Sallum, M. Z. Casati // *Int. J. Oral Maxillofac. Implants*. — 2009. — Vol. 24 (2). — P. 226–233.
36. A histomorphometric study of the tissue reaction around hydroxyapatite implants irradiated after placement / M. Kudo, Y. Matsui, K. Ohno, K. A. Michi // *J. Oral Maxillofac. Surg.* — 2001. — Vol. 59 (3). — P. 293–300.
37. Extended periods of alcohol intake negatively affects osteo-integration in rats / C. P. de Deco, A. M. da Silva Marchini, L. Marchini, R. F. da Rocha // *J. Oral Implantol.* — 2015. — Vol. 41 (3). — P. 44–49. — DOI: 10.1563/AID-JOI-D-13-00111.
38. Effects of alcohol consumption on osteo-integration of titanium implants in rabbits / S. Koo, B. Konig Jr., C. I. Mizusaki [et al.] // *Implant. Dent.* — 2004. — Vol. 13 (3). — P. 232–237.
39. Impact of dietary vitamin D on osteo-integration in the ovariectomized rat / G. Dvorak, A. Fugl, G. Watzek [et al.] // *Clin. Oral Implants Res.* — 2012. — Vol. 23 (11). — P. 1308–1313. — DOI: 10.1111/j.1600-0501.2011.02346.x.
40. Risedronate directly inhibits osteoclast differentiation and inflammatory bone loss / H. B. Kwak, H. B. Kim, K. J. Kim [et al.] // *Bio. Pharm. Bull.* — 2009. — Vol. 32 (7). — P. 1193–1198.
41. Doaa Amr A. Heshmat Rostom. Effect of melatonin on osteo-integration of immediate loading implant supported mandibular over denture : Randomized clinical trail / Doaa Amr A. Heshmat Rostom, A. A. Ela, M. F. Abdalla // *Int. Dental Med. J. Advanced Res.* — 2016. — Vol. 2. — P. 1–5. — DOI: 10.15713/ins.idmjar.55.

OSTEOINTEGRATION WITH IMPLANT AND FACTORS OF IT'S VIOLATION
(LITERATURE REVIEW)

S. E. Bondarenko

Sytenko Institute of Spine and Joint Pathology National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kharkiv

✉ Stanislav Bondarenko, PhD in Orthopaedics and Traumatology: bondarenke@gmail.com