Шевела Т.Л.¹, Походенько-Чудакова И.О.¹, Адольф Е.В.², Павлович Т.П.¹

¹ Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

² Минское городское клиническое патологоанатомическое бюро, Минск, Беларусь

Shevela T.¹, Pohodenko-Chudakova I.¹, Adolf E.², Pavlovich T.¹

¹ Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

² Minsk City Clinical Pathoanatomic Bureau, Minsk, Belarus

Гиперкомпрессия костной ткани челюстей как этиологический фактор развития периимплантита: результаты морфологических и морфометрических исследований

Hypercompression of the Jaw Bone Tissue, as an Etiological Factor
of Peri-Implantitis Development: the Results of Morphological and
Morphometric Studies

Резюме

Цель исследования. На основании результатов морфологических и морфометрических исследований определить влияние избыточного давления дентального имплантата на костную ткань челюстей.

Материалы и методы. В экспериментальные исследования были включены 24 самца кролика породы шиншилла массой 3500–3800 грамм. На основе модели отсроченной дентальной имплантации, создаваемой внеротовым доступом с учетом максимального приближения к клиническим условиям, была определена и разработана модель периимплантита. Экспериментальных животных разделили на серии наблюдения следующим образом. Серия А (8 особей), которым установку имплантатов осуществляли по стандартной технологии, предполагающей давление имплантата на кость в 80 Н/см². Серия Б (8 особей) – установку имплантатов проводили с давлением последнего 80–100 Н/см² на кость. Серия В (8 особей) – с давлением на кость более 100 Н/см². В серии А диагностировали развитие периимплантита I стадии, когда сохраняется стабильность имплантата в костной ткани, отсутствует патологический карман между имплантатом и костной тканью. В серии Б – развитие II стадии периимплантита, характеризующееся наличием патологического кармана в области имплантата и кости при сохранении стабильности имплантата. Серия В – имплантат подвижен, наличие патологического кармана соответствовало III стадии периимплантита. Забор материала для морфологического и морфометрического исследования проводили на 3, 7, 14, 21-е сутки после оперативного вмешательства. Морфометрическое исследование осуществляли по стандартной методике серийных срезов с подсчетом в оцифрованных полях зрения клеток воспалительного инфильтрата, также высчитывали число элементов сосудистого русла и фибробластов, отражающих процессы ремоделирования костной ткани. Полученные данные подвергали статистической обработке с помощью пакета прикладных таблиц Statistica 10.0.

Результаты. Очевидно, результатом избыточного давления на костную ткань имплантационного ложа является частичный ее некроз. При этом вокруг имплантата образуется грануляционная и фиброзная ткань, которая поддерживает воспаление и замедляет течение репаративных процессов, что приводит к образованию первичной костно-хрящевой ткани, которая не дифференцируется в костную.

Заключение. Полученные результаты имеют важное фундаментальное значение, так как являются фактически объективным доказательством, что основным компонентом патогенеза периимплантита, в том числе и когда имплантат выработал свой ресурс и когда произошли качественные и количественные изменения в несущей его костной ткани, является избыточное давление имплантата на костную ткань. А все остальные факторы следует рассматривать только как способствующие развитию осложнений и определяющие уровень активности воспалительного процесса.

Ключевые слова: гиперкомпрессия, периимплантит, морфологические изменения, морфометрические показатели, этиологический фактор.

Abstract

The purpose of the study is to determine the effect of excessive pressure of the dental implant on the jaw bone based on the results of morphological and morphometric studies.

Objects and methods. 24 male Chinchilla rabbits weighing 3500–3800 grams were included in the experimental studies. Based on the model of delayed dental implantation created by extra-oral access, taking into account the maximum approximation to clinical conditions, a model of peri-implantitis was determined and developed. The experimental animals were divided into observation series as follows. Series A (8 individuals), to which the implants were installed according to a standard technology, assuming an implant pressure on the bone of 80 N/cm². Series B (8 individuals) – the implants were installed with the pressure on the bone from 80–100 N/cm². Series B (8 individuals) – with a pressure on the bone of more than 100 N/cm². In series A, the development of stage I peri-implantitis was diagnosed, when the stability of the implant in the bone tissue is maintained, there is no pathological pocket between the implant and the bone tissue. In series B the development of stage II peri-implantitis, characterized by the presence of a pathological pocket in the implant area and bone, while maintaining the stability of the implant. In series B the implant was mobile, the presence of a pathological pocket corresponded to the III stage of peri-implantitis. The sampling of the material for morphological and morphometric studies was carried out on 3, 7, 14, 21 days after surgery. The morphometric study was carried out according to the standard method of serial sections with counting of inflammatory infiltrate cells in the digitized visual fields, and the number of vascular bed elements and fibroblasts reflecting the processes of bone tissue remodeling was also calculated. The obtained data were subjected to statistical processing using the package of applied tables "Statistica 10.0".

Results. Obviously, the result of excessive pressure on the bone tissue of the implantation bed is its partial necrosis. At the same time, granulation and fibrous tissue forms around the implant, which support inflammation and slow down the course of reparative processes, which leads to the formation of primary bone-cartilage tissue that does not differentiate into bone.

Conclusion. The obtained results are of great fundamental importance, since they are actually objective evidence that the main component of the pathogenesis of peri-implantitis, including when the implant has exhausted its resource and when there were qualitative and quantitative changes in the bone tissue carrying it. And all other factors should be considered only as contributing to the development of complications and determining the level of activity of the inflammatory process.

Keywords: hypercompression, peri-implantitis, morphological changes, morphometric indicators, etiological factor.

■ ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время незначительная часть экспериментальных исследований посвящена патогенезу периимплантита. Присутствие имплантата в костной ткани вызывает воспалительный процесс в виде иммунного защитного ответа обоих звеньев иммунитета – специфического и неспецифического [1, 2]. В прилежащих к дентальному имплантату тканях формируется зона воспаления, где увеличивается проницаемость кровеносных сосудов, имеет место повышенная адгезия лейкоцитов и лимфоцитов, присутствуют нейтрофильные гранулоциты, гигантские клетки инородных тел [3].

Разработанная экспериментальная модель периимплантита, условия получения которой сходны с реальной клинической ситуацией, обеспечивает возможность исследования развития деструктивно-воспалительного процесса в динамике на основании данных морфологических и морфометрических изменений.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

На основании результатов морфологических и морфометрических исследований определить влияние избыточного давления дентального имплантата на костную ткань челюстей.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В экспериментальные исследования были включены 24 самца кролика породы шиншилла массой 3500–3800 грамм. Указанные животные находились на стандартном рационе питания в виварии научно-исследовательской лаборатории учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет» со свободным доступом к воде и пище. Перед проведением исследований животных взвешивали, тщательно осматривали на наличие видимой патологии и признаков заболеваний. Перед началом эксперимента лабораторные животные были выдержаны в отдельном изолированном боксе в течение 10 дней с целью прохождения карантина.

Экспериментальные исследования осуществляли в соответствии с современными принципами биоэтики (GLP – надлежащая лабораторная практика), в том числе «Европейской конвенцией по защите прав позвоночных животных», принятой в Страсбурге (Франция) 18.03.1986 г., и «Всемирной декларацией прав животных» (Universal Declaration of Animal Rights), принятой Международной лигой прав животных в Лондоне (Великобритания) 23.09.1977 г.) [4, 5]. Данным исследованиям предшествовало положительное заключение биоэтической комиссии УО «БГМУ».

На основе модели отсроченной дентальной имплантации, создаваемой внеротовым доступом с учетом максимального приближения к клиническим условиям, была определена и разработана модель периимплантита. Экспериментальных животных разделили на серии наблюдения следующим образом. Серия А (8 особей), которым установку имплантатов осуществляли по стандартной технологии, предполагающей давление имплантата на кость в 80 Н/см². Серия Б (8 особей) – установку имплантатов проводили с давлением последнего 80–100 Н/см² на кость. Серия В (8 особей) – с давлением на кость более 100 Н/см².

У животных серии А диагностировали развитие периимплантита I стадии, когда сохраняется стабильность имплантата в костной ткани, отсутствует патологический карман между имплантатом и костной тканью. У животных серии Б – развитие II стадии периимплантита, характеризующееся наличием патологического кармана в области имплантата и кости при сохранении стабильности имплантата. У животных серии В имплантат был подвижен, наличие патологического кармана соответствовало III стадии периимплантита [6].

Забор материала для морфологического и морфометрического исследования проводили на 3, 7, 14, 21-е сутки после оперативного вмешательства. Выбор указанных сроков наблюдения был обусловлен временным аспектом развития воспалительно-деструктивных процессов в костной ткани – остеомиелита [7]. Животных выводили из эксперимента путем передозировки тиопентала натрия. Выпиливание блоков нижней челюсти у экспериментальных объектов проводили, отступив 0,5–0,7 см по обе стороны от ложа имплантата.

После забора материал помещали в 10% раствор нейтрального формалина и сохраняли до обработки, после чего подвергали декальцинации в 5% азотной кислоте. Дентальный имплантат из декальцинированной кости извлекали путем вывинчивания. Затем макропрепараты проводили по стандартной схеме через спирты восходящей крепости и заключали в парафин. Изготовленные серийные срезы окрашивали гематоксилином, эозином и по Массону с последующим заключением в бальзам [8]. Микропрепараты подвергли тщательному исследованию с использованием светового микроскопа.

Осуществляли морфометрическое исследование по стандартной методике серийных срезов с подсчетом в оцифрованных полях зрения клеток воспалительного инфильтрата, также высчитывали число элементов сосудистого русла и фибробластов, отражающих процессы ремоделирования костной ткани [9].

Полученные данные подвергали статистической обработке с помощью пакета прикладных таблиц Statistica 10.0 и Excel. Перед использованием методов описательной статистики определяли тип распределения количественных признаков с использованием критерия Колмогорова – Смирнова. При распределении признака, отличным от нормального, проводили расчет медианы (Me), нижнего (25%) и верхнего (75%) квартилей. Анализ статистической значимости различий показателей сравниваемых групп осуществляли с применением непараметрического метода: критерия Краскала – Уоллиса (H). Результат учитывали как статистически значимый, если вероятность отвергнуть нулевую гипотезу об отсутствии различий не превышала 5% ($p < 0,05$) [10].

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Патогистологические исследования в сериях А, Б, В, где имплантаты были установлены при разных компрессионных нагрузках, на 3-и сутки имеют сходную морфологическую и морфометрическую картины. После операции в тканях, окружающих имплантат, определяли один крупный и несколько мелких, диффузно расположенных воспалительных инфильтратов. В полях зрения выявляли присутствие лейкоцитов – 6 (2–15) ед., лимфоцитов – 31 (16–45) ед., плазматических клеток –

17 (9–28) ед., эозинофильных гранулоцитов – 4 (3–10) ед., фибробластов – 28 (13–109) ед. Число микрососудов составляло 38 (18–104) ед., гаверсовых каналов 6 (3–21) ед.

Имели место незначительные признаки разрушения костной ткани, прилежащей к имплантату, сохранялось достаточное число остеоцитов – 203 (124–285) ед., по сравнению с некротизированными – 28 (15–70) ед. По поверхности кости располагались глубокие резорбционные лакуны. В соединительной ткани, заполняющей эти лакуны, были обнаружены остеобласты – 118 (62–173) ед. и остеокласты – 2 (1–6), а также группы клеток воспалительной реакции и новообразованные кровеносные сосуды (рис. 1а).

На 7-е сутки вокруг имплантатов определяли соединительную ткань с диффузными абсцессами. Было заметно снижено число лейкоцитов – 3 (2–268) ед., эозинофильных гранулоцитов и плазматических клеток. Микрососудистые элементы становились более зрелыми и образовывали дифференцированные сосуды малого калибра – 18 (11–39) ед. (рис. 1б).

К 14-м и 21-м суткам после установки дентальных имплантатов в костной ткани животных серии А, Б, В наблюдали отличия в морфометрической картине. В указанные сроки наблюдений в серии животных А при установке имплантата с давлением на кость 80 Н/см² было отмечено сохранение его стабильности, на макропрепарате констатировали наличие воспалительных явлений прилежащей слизистой оболочки. На микропрепарате – в кости визуализируется толстый слой соединительной ткани, которая содержит большое число кровеносных сосудов и коллагеновых волокон, а также фрагменты грубоволокнистой слабо минерализованной костной ткани в виде петливидной сети трабекул. В отдельных полях зрения определяли прямой контакт вновь образованной кости с гранями резьбы имплантата (рис. 2).

Рис. 1. Микрофотография: а – крупного воспалительного инфильтрата (указан стрелкой) в области основания имплантата на 3-и сутки исследования. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 12,5$; б – на 7-е сутки визуализируется ложе имплантата с остеокластами. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 200$

Fig. 1. Micrograph: a – large inflammatory infiltrate (marked by arrow) in the area of the implant body on the 3rd day of the study. The staining is hematoxylin and eosin. $\times 12,5$; b – on the 7th day, the implant site with osteoclasts is visualized. The staining is hematoxylin and eosin. $\times 200$

Рис. 2. Микрофотография витков имплантата с фиброзной и грануляционной тканью на 14–21-е сутки наблюдений. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 100$

Fig. 2. Micrograph of the implant threads with fibrous and granulation tissue for 14–21 days of observation. The staining is hematoxylin and eosin. $\times 100$

В отмеченные сроки значительно увеличивалось число фибробластов – 246 (89–587) ($H=32,6$, $p=0,000$; $z_{3-14}=4,1$, $p=0,000$) на фоне уменьшения остеоцитов – 138 (99–181) ($H=14,4$, $p=0,002$; $z_{7-14}=2,9$, $p=0,002$), остеобластов – 110 (79–360) ($H=10,5$, $p=0,015$; $z_{3-14}=3,0$, $p=0,015$). Отмечали увеличение числа остеокластов – 4 (4–4) ($H=17,4$, $p=0,006$; $z_{7-14}=0,014$, $p=0,006$) и некротизированных остеоцитов – 36 (25–38) ($H=19,6$, $p=0,002$; $z_{7-14}=2,9$, $p=0,002$), снижение сосудов микроциркуляторного русла – 17 (9–45) ($H=15,9$, $p=0,001$; $z_{3-14}=3,2$, $p=0,001$) и гаверсовых каналов – 4 (3–6) ($H=16,1$, $p=0,001$; $z_{3-14}=3,3$, $p=0,001$).

В серии Б, где проводили дентальную имплантацию с давлением последнего на кость от 80–100 Н/см², имплантат в костной ткани был стабилен. На макропрепарате выявляли выраженные признаки гиперемии и кровоточивости слизистой оболочки, из патологического кармана при зондировании определяли грануляционную ткань. На микропрепарате картина течения периимплантита средней степени проявлялась процессом частичного разрушения костной ткани, с наличием фиброзной и грануляционной ткани, лейкоцитарной инфильтрации, полнокровия сосудов (рис. 3а), частичным разрушением костных балок (рис. 3б).

В данный срок наблюдения было значительно увеличено число некротизированных остеоцитов – 41 (22–73) ($H=19,6$, $p=0,001$; $z_{1-3}=2,9$, $p=0,001$), на фоне уменьшения остеоцитов – 122 (78–217) ($H=14,4$, $p=0,002$; $z_{7-14}=2,9$, $p=0,002$), остеобластов – 107 (55–168) ($H=10,5$, $p=0,015$; $z_{3-14}=3,0$, $p=0,015$). При этом сохранялось число остеокластов – 4 (4–4) ($H=17,4$, $p=0,006$; $z_{7-14}=0,014$, $p=0,006$), сосудов микроциркуляторного русла – 17 (9–45) ($H=15,9$, $p=0,001$; $z_{3-14}=3,2$, $p=0,001$) и гаверсовых каналов – 4 (3–6) ($H=16,1$, $p=0,001$; $z_{3-14}=3,3$, $p=0,001$).

В серии В, где проводили установку имплантата с давлением последнего на кость более 100 Н/см², констатировали подвижность имплантата. На макропрепарате определяли выраженное воспаление в мягких тканях, окружающих дентальный имплантат. Микропрепарат был представлен картиной, характеризующейся присутствием обильной лейкоцитарной инфильтрации. Вокруг имплантата имела фиброзная капсула и хондронидная ткань с признаками хронического вялотекущего воспалительного процесса (рис. 4).

Рис. 3. Микрофотография: а – витки имплантата прилежат к костной ткани с выявленным полнокровием сосудов на 14–21-е сутки наблюдений. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 200$; б – общий вид витков имплантата с прилежащей к ним костной тканью, в которой на 14–21-е сутки наблюдений отмечается разрушение костных балок. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 40$

Fig. 3. Micrograph: a – threads of the implant are adjacent to the bone tissue with revealed plethora of blood vessels on days 14–21 of observations. The staining is hematoxylin and eosin. $\times 200$; b – general view of the implant threads with the adjacent bone tissue, in which, on the 14th–21st day of observation, the destruction of the bone beam is noted. The staining is hematoxylin and eosin. $\times 40$

Морфометрическая картина была представлена оссифицирующей хондронидной метаплазией (формирование хряща в центре костной ткани) и большим числом хондроцитов. Микроциркуляторное русло характеризовалось снижением числа сосудистых просветов, что указывает на давление имплантата на костную ткань. Снижение числа гаверсовых каналов, остеобластов и остеоцитов свидетельствовало о нарушении процессов ремоделирования костной ткани. Такая картина доказывает присутствие хронического неспецифического воспаления в

Рис. 4. Микрофотография фиброзной и хондронидной ткани с замещением костной ткани на 14–21-е сутки наблюдения. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 40$

Fig. 4. Micrograph of fibrous and chondroid tissue with bone tissue replacement on days 14–21 of observation. The staining is hematoxylin and eosin. $\times 40$

костной ткани челюстей, которое оказывает дентальный имплантат на костную ткань. Изменения клеточного состава в костной ткани челюстей представлены в таблице.

Очевидно, результатом избыточного давления на костную ткань имплантационного ложа является частичный ее некроз. При этом вокруг имплантата образуется грануляционная и фиброзная ткань, которая поддерживает воспаление и замедляет течение репаративных процессов, что приводит к образованию первичной костно-хрящевой ткани, которая не дифференцируется в костную [11]. Регенерация хрящевой ткани в отличие от костной происходит обычно неполно, и только небольшие ее части способны замещаться новообразованной тканью за счет камбиальных элементов надхрящницы – хондробластов. Эти клетки составляют основное вещество хряща, а затем превращаются в хрящевые. Крупные дефекты хрящевой ткани, как правило, замещаются рубцовой, и в таких ситуациях остеоинтеграция дентального имплантата отсутствует, что согласуется с данными С.В. Сирак и соавт. (2020), А.С. Григорьяна и соавт. (2010) и Р.М. Тихилов и соавт. (2018) [1, 12, 13].

Таким образом, предложенный способ моделирования периимплантита в полной мере отвечает требованиям к научному эксперименту

Изменение количественного соотношения клеточных элементов костной ткани у экспериментальных животных с моделью периимплантита, Me (25%-75%)

Клеточные элементы	Сроки наблюдения экспериментальных животных серии В				Статистическая значимость различий
	3-и сутки	7-е сутки	14-е сутки	21-е сутки	
Хондроциты	8 (7–196)	28(17–191)	121 (18–269)	354 (2–419)	U=690, p<0,001
Фибробласты	78 (43–163)	70 (52–139)	128 (13–149)	246(3–509)	U=657, p<0,001
Остеоциты	203 (124–285)	145 (87–253)	138 (99–181)	62 (40–290)	U=647, p<0,001
Остеоциты некротизированные	28 (15–70)	31 (19–47)	68 (33–104)	41 (22–73)	U=855, p=0,004
Остеобласты	118 (62–285)	118 (62–173)	7 (7–25)	7 (7–25)	U=877, p=0,007
Остеокласты	2 (1–6)	4 (2–9)	13 (3–31)	4 (2–9)	U=680, p<0,001
Гаверсовы каналы	6 (3–21)	4 (3–7)	4 (3–7)	2 (1–3)	U=890, p=0,009
Сосуды микроциркуляторного русла	38 (18–104)	38 (18–104)	17 (10–28)	13 (6–28)	U=904, p=0,012
Оссифицированная хондроидная метаплазия	0	0	3 (1–9)	4 (1–6)	U=90, p=0,012

Changes in the quantitative ratio of cellular elements of bone tissue in experimental animals with a peri-implantitis model, Me (25%-75%)

Cellular elements	Timing of observation of experimental animals series B				Statistical significance of differences
	3 day	7 day	14 day	21 day	
Chondrocytes	8 (7–196)	28(17–191)	121 (18–269)	354 (2–419)	U=690, p<0.001
Fibroblasts	78 (43–163)	70 (52–139)	128 (13–149)	246(3–509)	U=657, p<0.001
Osteocytes	203 (124–285)	145 (87–253)	138 (99–181)	62 (40–290)	U=647, p<0.001
Necrotic osteocytes	28 (15–70)	31 (19–47)	68 (33–104)	41 (22–73)	U=855, p=0.004
Osteoblasts	118 (62–285)	118 (62–173)	7 (7–25)	7 (7–25)	U=877, p=0.007
Osteoclasts	2 (1–6)	4 (2–9)	13 (3–31)	4 (2–9)	U=680, p<0.001
Haversian canals	6 (3–21)	4 (3–7)	4 (3–7)	2 (1–3)	U=890, p=0.009
Microcirculatory bed vessels	38 (18–104)	38 (18–104)	17 (10–28)	13 (6–28)	U=904, p=0.012
Ossified chondroid metaplasia	0	0	3 (1–9)	4 (1–6)	U=90, p=0.012

с привлечением животных [14] и доказывает, что формирование избыточного давления дентального имплантата на кость находится в прямой зависимости от получаемых функциональных нагрузок, а восстановление жевательной функции при помощи имплантата всегда связано с нагрузкой и даже с перегрузкой челюстной кости [15, 16].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные результаты имеют важное фундаментальное значение, так как являются фактически объективным доказательством, что основным компонентом патогенеза периимплантита, в том числе и когда имплантат выработал свой ресурс и когда произошли качественные и количественные изменения в несущей его костной ткани (что мы наблюдаем при дезинтеграции имплантата через 5–10 лет), является избыточное давление имплантата на костную ткань. А все остальные факторы следует рассматривать только как способствующие развитию осложнений и определяющие уровень активности воспалительного процесса.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Sirak S., Didenko M., Sirak A., Shchetinina E., Sirak E., Pogozheva A., Petrosyan G., Lenev V. (2020) Vliyanie nagruzki na processy modelirovaniya i remodelirovaniya kostnoj tkani pri jeksperimental'nom periimplantite [Influence of load on modeling and remodelling of bone tissue in experimental perimplantitis]. *Medical News of North Caucasus*, 15 (3), pp. 364–9. doi: 10.14300/mnnc.2020.15086
2. Birang R., Shahabooei M., Mashhadiabbas F., Atabaki M., Naghsh N., Kavosh K., Birang E., Mogharehabed A. (2012) Effect of enamel matrix derivative on bone formation around intraosseous titanium implant: an experimental study in canine model. *Dent. Res. J.*, 9 (6), pp. 790–6.
3. Ivanov P., Makarova N., Bulkina N., Zyl'kina L. (2018) Sovremennye predstavleniya ob osteointegracii dental'nyh implantatov (obzor literatury) [Modern views on the osseointegration of dental implants (literature review)]. *University proceedings. Volga region*, 48 (4), pp. 191–202. doi: 10.21685/2072-3032-2018-4-19.
4. Chadayev V. (2012) Jetchieskie principy pri rabote s laboratornymi zhivotnymi [Ethical principles when working with laboratory animals]. *Bull. of Probl. of Biology and Med.*, 1 (92) 2, pp. 113–5.
5. Turner P.V., Brabb Th., Pekow C., Vasbinder M.A. (2011) Administration of substances to laboratory animals routes of administration and factors to consider. *Am. Assoc. Lab. Anim. Sci.*, 50 (5), pp. 600–13.
6. Shevela T., Pohodenko-Chudakova I., Pavlovich T. (2018) Rannaja diagnostika periimplantita [Early diagnosis of peri-implantitis]. *Dentist*, 28 (1), pp. 54–7.
7. Martin-Monge E., Tresguerres I.F., Blanco L., Khraisat A., Rodriguez-Torres R., Tresguerres J.A.F. (2011) Validation of an osteoporotic animal model for dental implant analyses: an in vivo densitometric study in rabbits. *Int. J. Oral Maxillofac. Implants*, 26 (4), pp. 725–30.
8. Nikol'skij V. (2005) Morfologicheskij analiz reparativnogo osteogeneza pri neposredstvennoj dental'noj implantacii v jeksperimente na krolikah [Morphological analysis of reparative osteogenesis during direct dental implantation in an experiment on rabbits]. *Stomatology*, 84 (3), pp. 8–12.
9. Avtandilov G. (1990) *Medicinskaja morfometrija: rukovodstvo* [Medical morphometry: handbook]. Moscow: Meditsina. (in Russian).
10. Truhacheva N. (2017) *Medicinskaja statistika: uchebnoe posobie* [Medical statistics: textbook]. Rostov on Don : Phoenix. (in Russian).
11. Rocchietta I., Schupbach P., Ghezzi C., Maschera E., Simion M. (2012) Soft tissue integration of a porcine collagen membrane: an experimental study in pigs. *Int. J. Periodontics Restorative Dent.*, 32 (1), pp. 34–40.
12. Grigor'ian A., Khamraev T., Toporkova A., Amirov A. (2010) Jeksperimental'noe issledovanie integracii v kostnuju tkan' dental'nyh implantatov s nanostrukturirovannym nerezorbiруемым pokrytiem [Experimental study of dental implants with nanostructured non-resorbable coating integration into bone tissue]. *Stomatology*, 89 (4), pp. 14–8.
13. Tikhilov R., Shubnyakov I., Denisov A., Konev V., Gofman I., Mikhailova P., Netylko G., Vasiliev A., Anisimova L., Bilyk S. (2018) Kostnaja i m'jagkotkannaja integracija poristyh titanovyh implantatov (jeksperimental'noe issledovanie) [Bone and soft tissues integration in porous titanium implants (experimental research)]. *Traumatology and Orthopedics of Rus.*, 24 (2), pp. 95–107. doi: 10.21823/2311-2905-2018-24-2-95-107
14. Denisov A., Cheprakova V., Anisin A., Bezrukov S. (2018) Jetchieskie aspekty ispol'zovaniya zhivotnyh v sovremennyh jeksperimental'nyh issledovanijah [Ethical aspects of modern use of animals in experimental studies]. *Bull. of the Rus. Military Med. Academy*, 63 (3), pp. 238–42.
15. Renvert S., Dzhevanoli Zh.L. (2014) *Periimplantit* [Peri-implantitis]. Moscow: Publishing house "Azbuka". (in Russian).
16. Ushakov A., Zoryan E., Anisimova E., Dayan A., Onishchenko V., Ushakov A., Sukhov V. (2012) Vybór metodiki napravlennoj kostnoj regeneracii i medikamentoznogo soprovozhdenija pri dental'noj implantacii [The choice of a method of directed bone regeneration and medical support for dental implantation]. *Rus. Dentistry*, 4, pp. 44–50.

Подана/Submitted: 09.08.2021

Принята/Accepted: 27.08.2021

Контакты/Contacts: shevelatatyana@mail.ru