

DOI: 10.37988/1811-153X\_2021\_2\_72

А.А. Куликова<sup>1</sup>,

учебный мастер кафедры челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии

А.Б. Дымников<sup>1</sup>,

к.м.н., доцент кафедры челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии

С.Ю. Иванов<sup>1,2</sup>,

член-корр. РАН, д.м.н., профессор, зав. кафедрой челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии; зав. кафедрой челюстно-лицевой хирургии

А.А. Мураев<sup>1</sup>,

д.м.н., профессор кафедры челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии

Г.А. Туманян<sup>1</sup>,

врач — стоматолог-хирург

<sup>1</sup> РУДН, 117198, Москва, Россия<sup>2</sup> Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, 119991, Москва, Россия

## Научные исследования Пер-Ингвара Бранемарка в области остеоинтеграции и костной регенерации (обзор, часть 1)

**Реферат.** Работы П.-И. Бранемарка и его научной команды являются фундаментальной основой научных исследований в области остеоинтеграции и репаративной регенерации костной ткани. При этом в отечественной литературе отсутствуют четкие ссылки на работы П.-И. Бранемарка. Таким образом, **целью настоящей работы** стала систематизация работ П.-И. Бранемарка, посвященных остеоинтеграции и костной регенерации. В смысловом и хронологическом порядке рассмотрены научные публикации с 1963 по 2016 г. Проанализированы данные в отношении остеоинтеграции различных видов имплантатов, трансплантатов, костной регенерации. Анализ работ П.-И. Бранемарка позволяет сделать вывод, что под его руководством были проведены фундаментальные экспериментальные исследования остеоинтеграции титановых имплантатов и репаративной регенерации костной ткани, а также сформулированы основные принципы остеоинтеграции и требования к имплантатам. **Выводы.** Научные работы П.-И. Бранемарка можно по праву считать базовыми в современной дентальной имплантологии.

**Ключевые слова:** остеоинтеграция, костная регенерация, имплантация

### ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:

Куликова А.А., Дымников А.Б., Иванов С.Ю., Мураев А.А., Туманян Г.А. Научные исследования Пер-Ингвара Бранемарка в области остеоинтеграции и костной регенерации (обзор, часть 1). — *Клиническая стоматология*. — 2021; 24 (2): 72–76. DOI: 10.37988/1811-153X\_2021\_2\_72

А.А. Kulikova<sup>1</sup>,

training master of the Oral and maxillofacial surgery Department

А.В. Dymnikov<sup>1</sup>,

PhD in Medical Sciences, associate professor of the Oral and maxillofacial surgery Department

S.Yu. Ivanov<sup>1,2</sup>,

Associate Member of the Russian Academy of Sciences, Grand PhD in Medical Sciences, professor of the Oral and maxillofacial surgery Department; professor of the maxillofacial surgery Department

А.А. Muraev<sup>1</sup>,

Grand PhD in Medical Sciences, professor of the Oral and maxillofacial surgery Department

Г.А. Tumanyan<sup>1</sup>,

dental surgeon

<sup>1</sup> RUDN University, 117198, Moscow, Russia<sup>2</sup> Sechenov University, 119991, Moscow, Russia

## Research Per-Ingvar Brånemark in the field of osseointegration and bone regeneration (review, part 1)

**Abstract.** The work of P.-I. Brånemark and his scientific team is the fundamental basis of scientific research in the field of osseointegration and reparative regeneration of bone tissue. At the same time, there is a lack of clear references to the works of P.-I. Brånemark in the Russian literature. **The purpose** of this work was to systematize the works of P.-I. Brånemark, devoted to osseointegration and bone regeneration, in semantic and chronological order. Scientific publications in the period from 1963 to 2016 are considered in semantic and chronological order. Data on osseointegration of various types of implants, grafts, and bone regeneration were analyzed. The analysis of the works of P.-I. Brånemark allows us to conclude that under his leadership, fundamental experimental studies of the osseointegration of titanium implants and the reparative regeneration of bone tissue were carried out. The basic principles of osseointegration and the requirements for implants were formulated. **Conclusions.** The scientific works of P.-I. Brånemark can rightly be considered basic in modern dental implantology.

**Key words:** osseointegration, bone regeneration, implantation

### FOR CITATION:

Kulikova A.A., Dymnikov A.B., Ivanov S.Yu., Muraev A.A., Tumanyan G.A. Research Per-Ingvar Brånemark in the field of osseointegration and bone regeneration (review, part 1). *Clinical Dentistry (Russia)*. 2021; 24 (2): 72–76 (In Russ.). DOI: 10.37988/1811-153X\_2021\_2\_72

**Р**егенерация костной ткани и остеоинтеграция остаются базовыми процессами, которые обеспечивают успех дентальной имплантации. Все современные ученые и клиницисты признают ведущую роль шведского ученого Пер-Ингвара Бранемарка (Per-Ingvar Brånemark, 1929–2014) и его научной группы, заложивших основы научных исследований в области остеоинтеграции и репаративной регенерации костной ткани. При этом в отечественной литературе отсутствуют четкие ссылки на работы П.-И. Бранемарка.

**Цель** — систематизация работ П.-И. Бранемарка, посвященных остеоинтеграции и костной регенерации, в смысловом и хронологическом порядке.

Для обзора были отобраны работы П.-И. Бранемарка по костной регенерации и остеоинтеграции, проиндексированные в PubMed, с доступными полными текстами. Всего удалось найти 60 работ.

Начало исследовательской деятельности Бранемарка связано с изучением микроциркуляции [1–4]. Для наблюдения за сосудистым руслом кроликам устанавливали специальные оптические камеры из титана. В совместной с J. Lindstrom публикации 1963 г. описывается изобретение новой ушной камеры из титана для долгосрочного наблюдения за сосудистым руслом, влиянием сосудистых препаратов, а также наблюдением за трансплантатом. Авторы решили использовать титан, потому что он не нарушал процессы регенерации и не вызывал негативные реакции со стороны тканей [5]. Также описывается необходимость применения камер из титана для наблюдения за клетками крови человека [6]. После проведения исследования ученые отметили, что извлечение камер затруднено вследствие ее сращения с костной тканью.

В 1964 г. проводили работы по изучению регенерации костной ткани. Было проведено исследование на ребре кроликов и собак, после удаления части ребра (кости и костного мозга) и замыкания надкостницы в трубку наблюдалось образование кости и костного мозга; было выдвинуто предположение, что новая кость и новый костный мозг образуются в результате деятельности остеобластов [7].

Научные работы по изучению остеоинтеграции датируются 1969 г. Бранемарк и соавторы сделали попытку установить внутрикостные имплантаты из титана в челюсти собакам. Постепенно менялся дизайн имплантата: первоначально он имел форму арки с внутрикостным сквозным винтом, но при дальнейшем наблюдении, после установки, было выяснено, что данная форма не приемлема, так как она вызывает воспаление и некроз окружающих тканей, его установка занимала много времени, а конструкция была громоздкой. Было решено поменять конструкцию имплантата на более знакомый в настоящее время хирургам-стоматологам — небольшой штифт с резьбой. Через 6–8 месяцев после установки была произведена нагрузка на имплантат в виде мостовидных протезов. В результате исследования выяснили, что имплантаты полностью интегрировались в кость, — это подтверждалось рентгенологически

и гистологически. Выкрутить имплантат было невозможно, а при сильных боковых нагрузках при жевании конструкции протеза деформировались, однако сам имплантат оставался неподвижен. Благодаря параллельному наблюдению за собаками, у которых намеренно нарушили качественное проведение операции, было выяснено, что травматичная установка имплантата, нарушение стерильности и отсутствие гигиены полости рта отрицательно сказываются на приживлении конструкции. Проведенные наблюдения позволили сделать следующие выводы: 1) необходим инертный, механически и химически чистый имплантат; 2) необходим имплантат достаточно малых размеров, позволяющий полностью погрузиться в кость; 3) требуется атравматичная подготовка ложа для имплантата; 4) обязательно первичное глухое закрытие имплантата от ротовой полости до восстановления барьерной функции тканей; 5) нагрузка имплантата через протез приводит к ремоделированию кости челюсти; 6) недопустимо развитие или длительное сохранение гингивита с образованием грануляционной ткани [8].

В статье 1970 г. был проведен анализ клинических наблюдений за имплантатами, опубликованных другими авторами, и сделан вывод, что основной упор у всех врачей сделан на механические свойства имплантата, однако при этом не уделяется должного внимания реакции окружающих тканей. Также многие авторы не учитывали строение поверхности имплантата, не проводили операции максимально атравматично, не применяли ирригацию при формировании ложа для имплантата, не проводили должной подготовки полости рта перед операцией. Все эти факторы могли способствовать неудачам при проведении имплантации другими докторами [9].

Параллельно проведено исследование в области реконструктивной хирургии. При установке титановых шин на большеберцовые кости собак было отмечено, что происходит полное приживление и быстрое восстановление функциональной активности животного. На основании результатов эксперимента решено провести реконструкцию нижней челюсти у 10 пациентов с онкологическими заболеваниями, требующими резекции значительного объема костной ткани. Было решено использовать аутогенный костный материал из гребня подвздошной кости и фиксацию титановыми шинами. При дальнейшем наблюдении отмечалось успешное восстановление пациентов, а также у всех пациентов в области трансплантата, но не в области шины и фиксирующих винтов, была отмечена резорбция. Таким образом, доказана возможность успешного применения титановых шин в реконструктивной хирургии [10].

В 1975 г. опубликованы результаты наблюдения за 31 пациентом в течение нескольких лет после реконструктивной операции на нижней челюсти с использованием титановых шин для сохранения непрерывности нижней челюсти и дальнейшего восстановления и с дополнительным использованием аутогенных трансплантатов у части пациентов. По результатам исследования

сделаны выводы, что проведение подобных операций позволяет добиться хорошего косметического и функционального результата [11].

Исследовательские работы Бранемарка и его команды проводились не только в направлении реабилитации пациентов с отсутствием зубов. Публикация 1976 г. сообщает о том, как на основе ранее проведенных исследований было решено вырастить аутогенный трансплантат в форме из титана для протезирования среднего уха. Теория была проверена на 6 кроликах и 6 собаках, которым была установлена специальная титановая форма на метафизе большеберцовой кости, спустя 6–8 месяцев проведенное гистологическое исследование показало образование тонкого слоя кортикальной кости и губчатой кости с активным костным мозгом в трабекулах. Дальнейшее исследование образца установило, что кость была хорошо минерализована [12].

Спустя 2 года, в 1978-м, сообщалось, что на основе успешных результатов экспериментов на животных были проведены операции у 5 пациентов. Титановую форму помещали в проксимальный метафиз большеберцовой кости, заживление проходило в течение 6 месяцев. При извлечении форм кость обнаружена в 7 из 10 камер. У 2 из них кость была стабильной и пригодной для оссикулопластики. При гистологическом исследовании обнаружена та же картина, что и в опытах на животных: наружный слой кортикальной кости, окружающий систему губчатой кости с костным мозгом и кроветворными клетками. Микрорадиологическое исследование подтвердило наличие минерализованной костной ткани [13]. В том же году как продолжение исследования по получению аутогенных трансплантатов был проведен эксперимент на кроликах по приживлению предварительно сформированного трансплантата. В ходе эксперимента было доказано, что происходит образование сосудистого русла и наблюдаются признаки сращения трансплантата с приемным участком [14]. Затем были прооперированы еще 5 пациентов, экспериментальная конструкция камеры была изменена по сравнению с первым пилотным исследованием. В дополнение к большеберцовым формам 10 титановых цилиндров были помещены в височную кость; 9 из 10 таких цилиндров содержали костную ткань, пригодную для оссикулопластики. Гистологическое исследование показало более высокую плотность остеоцитов и более высокую долю жизненно важных остеоцитов в выполненных трансплантатах по сравнению с трансплантатами из большеберцовой кости. При гистохимическом исследовании выполненные трансплантаты казались жизнеспособными в момент трансплантации [15].

В публикации 1980 г. рассматривается реабилитация пациентов с беззубыми челюстями, имплантация у которых затруднена из-за резко выраженной резорбции костной ткани челюстей. Разработана и опробована на собаках методика, заключающаяся в создании аутогенного трансплантата на большеберцовой кости с интегрированными титановыми имплантатами и дальнейшей реконструкции челюсти. Успешный

эксперимент на животных позволил провести операции у 9 пациентов, стабильность имплантатов под нагрузкой мостовидными протезами подтверждается 6-летними наблюдениями за пациентами [16]. В еще одной публикации того же года рассматривается вопрос о создании слуховых аппаратов для слабослышащих людей с внутрикостным креплением из титана, 14 пациентам были установлены слуховые аппараты, отмечалось улучшение качества и громкости звука, однако авторы сообщают о необходимости дальнейших исследований [17].

Публикация 1981 г. описывает применение аутогенной кости для реконструкции нижней челюсти. Предварительно сформированные костные трансплантаты были использованы для восполнения крупных дефектов челюстной кости у 5 пациентов. Трансплантаты успешно прижились, не наблюдалось изменений через 3, 5 и 8 лет после трансплантации соответственно. Однако преформирование костных трансплантатов рассматривается как ресурсоемкий метод, который следует использовать только в отдельных случаях реконструкции нижней челюсти. Помимо описания метода преформации, в настоящей статье также представлены рекомендации по минимальному травмированию твердых тканей при операции костного трансплантата [18].

В том же 1981 г. опубликована масштабная работа по изучению остеоинтеграции. Проведено изучение в общей сложности на 2895 резбовых цилиндрических титановых имплантатах, установленных в нижнюю или верхнюю челюсть, а также на 124 аналогичных имплантатах, установленных в большеберцовой, височной или подвздошной костях человека. Титановые винты были имплантированы без цемента, используя технику, направленную на формирование остеоинтеграции — прямого контакта между живой костью и имплантатом. Оценку проводили с помощью рентгенологических снимков, гистологического исследования, трансмиссионной электронной и сканирующей электронной микроскопии. Исследование показало очень тесную пространственную связь между титаном и костью. Схема крепления коллагеновых нитей к титану была аналогична схеме крепления Шарпеевых волокон к кости. Мягкие ткани также плотно прилегали к титановому имплантату, образуя биологическое уплотнение, предотвращающее проникновение микроорганизмов вдоль имплантата. Сделан вывод о том, что остеоинтеграция является надежным видом бесцементной внутрикостной опоры для протезов. Были сформулированы принципы для достижения остеоинтеграции:

1. **Материал для изготовления имплантата должен быть инертным, не подвергаться коррозии.**
2. **Дизайн имплантата. Конфигурация имплантата цилиндрической формы минимизирует напряжение в кости, резьба увеличивает площадь контакта кость—имплантат.**
3. **Обработка имплантата. Шероховатая поверхность имплантата увеличивает площадь сцепления имплантата с костью.**



4. **Состояние костной ткани. Важно удостовериться в отсутствии воспалительных процессов. Вопрос об установке имплантата в губчатую или кортикальную кость не имеет большого значения, так как со временем наблюдается тенденция к кортикализации кости вокруг имплантата.**
5. **Атравматичная техника операции. Необходимо следовать принципам минимальной травматичности, а также использовать водяное охлаждение.**
6. **Условия нагрузки имплантата. Перед нагрузкой имплантата необходимо убедиться в его стабильности [19].**

В конце года была выпущена еще одна научная статья; в ней описан 15-летний период (с 1965 по 1980 г.), в который 2768 имплантатов были установлены в 410 беззубых челюстях у 371 пациента подряд. Всем пациентам были зафиксированы условно-съёмные мостовидные протезы. Все пациенты находились на непрерывном ежегодном контроле. По результатам обследований установлено, что 81% имплантатов на верхней челюсти и 91% имплантатов на нижней челюсти сохраняли стабильность в качестве опор мостовидных протезов. В 89% случаев верхнечелюстные и 100% нижнечелюстные мостовидные протезы оставались стабильными. Во время заживления и в первый год после нагрузки имплантатов среднее значение маргинальной потери костной ткани составляло 1,5 мм. После этого ежегодно терялось только 0,1 мм [20].

В 1983 г. опубликованы результаты использования титановых имплантатов и золотых мостовидных протезов для восстановления беззубых челюстей. Получен 91% положительный результат за 5–9 лет. Было прооперировано около 400 пациентов подряд. Успех интеграции имплантата зависел от закрепления имплантатов именно в костной ткани без проникновения клеток мягких тканей [21].

В то же время были выпущены еще две работы. Первая публикация была экспериментальной, она описывала электронно-микроскопический анализ интегрированных имплантатов. Десять цилиндрических имплантатов из поликарбоната, покрытых слоем чистого титана толщиной 120–250 нм, были имплантированы в каждый метафиз большеберцовой кости 5 кроликам. Время экспериментального наблюдения составило 12 недель. Имплантаты были окружены зрелой живой костью. Прорастания клеток мягких тканей не обнаружено. С помощью ТЭМ-микроскопии удалось обнаружить, что поверхность титана граничит со слоем протеогликанов толщиной 20 нм, демонстрирующим характеристики измельченного вещества и отделяющим

коллаген от поверхности имплантата. Кристаллы гидроксиапатита наблюдались в слое основного вещества, иногда, по-видимому, в непосредственном контакте с титаном. Нормальная минерализация кости присутствовала на расстоянии 100–500 нм от поверхности имплантата [22].

Вторая работа была посвящена структурным аспектам. На границе титан – костная ткань обнаружен слой коллагеновых волокон, отделенный от поверхности имплантата слоем протеогликанов, цепи которых не находились в непосредственном контакте с титаном, а также кристаллы гидроксиапатита. При сравнении с имплантатами из сплава золота было выявлено, что у последних зона матричного вещества, отделяющая коллагеновые волокна от металла на границе, была в 2 раза больше, чем у титановых имплантатов. При анализе границы имплантатов из биокерамики с костью наблюдалось образование слоя основного вещества в 10 раз толще, чем у имплантатов из титана. Была проанализирована граница между имплантатом и соединительной тканью подслизистого слоя, где также обнаружались коллагеновые волокна, отделенные слоем протеогликанов, доминировали фибробласты, явлений фиброза или чрезмерного разрастания тканей не обнаружено. Соединительная ткань не воспринимала имплантат как чужеродное тело. При анализе зоны контакта имплантата и эпителия обнаружено образование плотной манжеты вокруг имплантата. Признаков воспаления не обнаружено [23].

Завершается год публикацией обобщающей статьи, где проанализирована проведенная работа по изучению остеоинтеграции с 1952 по 1983 г. [24].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Начало деятельности П.-И. Бранемарка освещает открытие феномена остеоинтеграции и его изучение, формирование принципов обработки имплантата и его приживления, применения аутогенных костных трансплантатов.

*Продолжение в следующем номере.*

**Конфликт интересов.** Автор декларирует отсутствие конфликта интересов.

**Поступила:** 27.02.2021     **Принята в печать:** 20.04.2021

**Conflict of interests.** The author declares no conflict of interests.  
**Received:** 27.02.2021     **Accepted:** 20.04.2021

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. **Branemark P.I.** Vital microscopy of bone marrow in rabbit. *Scand J Clin Lab Invest.* 1959; 11 Suppl. 38: 1–82. PMID: 13658913
2. **Breine U., Branemark P.I., Johanson B.** Regeneration of bone marrow. A clinical and experimental study (preliminary report). *Acta Chir Scand.* 1961; 122: 125–30. PMID: 13872773
3. **Branemark P.I.** Capillary function in connective tissue. *Acta Rheumatol Scand.* 1963; 9: 3–9. PMID: 14014975
4. **Lindstrom J., Branemark P.I.** Capillary circulation in the joint capsule of the rabbit's knee: a vital microscopic study. *Arthritis Rheum.* 1962; 5: 226–36. PMID: 14465558

5. **Branemark P.I., Lindstrom J.** A modified rabbit's ear chamber; high-power high-resolution studies in re-generated and preformed tissues. *Anat Rec.* 1963; 145: 533—40. PMID: 14014974
6. **Branemark P.I., Harders H.** Intravital analysis of micro-vascular form and function in man. *Lancet.* 1963; 2 (7319): 1197—9. PMID: 14072941
7. **Branemark P.I., Breine U.** Formation of bone marrow in isolated segment of rib periosteum in rabbit and dog. *Blut.* 1964; 10: 236—52. PMID: 14290059
8. **Brånemark P.I., Adell R., Breine U., Hansson B.O., Lindström J., Ohlsson A.** Intra-osseous anchorage of dental prostheses. I. Experimental studies. *Scand J Plast Reconstr Surg.* 1969; 3 (2): 81—100. PMID: 4924041
9. **Adell R., Hansson B.O., Brånemark P.I., Breine U.** Intra-osseous anchorage of dental prostheses. II. Review of clinical approaches. *Scand J Plast Reconstr Surg.* 1970; 4 (1): 19—34. PMID: 4920517
10. **Brånemark P.I., Breine U., Hallén O., Hansson B., Lindström J.** Repair of defects in mandible. *Scand J Plast Reconstr Surg.* 1970; 4 (2): 100—8. PMID: 4925175
11. **Brånemark P.I., Lindström J., Hallén O., Breine U., Jeppson P.H., Ohman A.** Reconstruction of the defective mandible. *Scand J Plast Reconstr Surg.* 1975; 9 (2): 116—28. PMID: 1103278
12. **Hallén O., Brånemark P.I., Lindström J., Tjellström A.** Preformed autologous ossicles. Experimental studies. *Acta Otolaryngol.* 1976; 82 (5—6): 394—401. PMID: 793288
13. **Tjellström A., Lindström J., Albrektsson T., Brånemark P.I., Hallén O.** A clinical pilot study on preformed autologous ossicles. I. *Acta Otolaryngol.* 1978; 85 (1—2): 33—9. PMID: 343482
14. **Albrektsson T., Brånemark P.I., Eriksson A., Lindström J.** The preformed autologous bone graft. An experimental study in the rabbit. *Scand J Plast Reconstr Surg.* 1978; 12 (3): 215—23. PMID: 368971
15. **Tjellström A., Lindström J., Albrektsson T., Brånemark P.I., Hallén O.** A clinical pilot study on preformed autologous ossicles. II. *Acta Otolaryngol.* 1978; 85 (3—4): 232—42. PMID: 205085
16. **Breine U., Brånemark P.I.** Reconstruction of alveolar jaw bone. An experimental and clinical study of immediate and preformed autologous bone grafts in combination with osseointegrated implants. *Scand J Plast Reconstr Surg.* 1980; 14 (1): 23—48. PMID: 6992264
17. **Tjellström A., Håkansson B., Lindström J., Brånemark P.I., Hallén O., Rosenhall U., Leijon A.** Analysis of the mechanical impedance of bone-anchored hearing aids. *Acta Otolaryngol.* 1980; 89 (1—2): 85—92. PMID: 7405582
18. **Lindström J., Brånemark P.I., Albrektsson T.** Mandibular reconstruction using the preformed autologous bone graft. *Scand J Plast Reconstr Surg.* 1981; 15 (1): 29—38. PMID: 7022618
19. **Albrektsson T., Brånemark P.I., Hansson H.A., Lindström J.** Osseointegrated titanium implants. Requirements for ensuring a long-lasting, direct bone-to-implant anchorage in man. *Acta Orthop Scand.* 1981; 52 (2): 155—70. PMID: 7246093
20. **Adell R., Lekholm U., Rockler B., Brånemark P.I.** A 15-year study of osseointegrated implants in the treatment of the edentulous jaw. *Int J Oral Surg.* 1981; 10 (6): 387—416. PMID: 6809663
21. **Brånemark P.I., Adell R., Albrektsson T., Lekholm U., Lundkvist S., Rockler B.** Osseointegrated titanium fixtures in the treatment of edentulousness. *Biomaterials.* 1983; 4 (1): 25—8. PMID: 6838955
22. **Linder L., Albrektsson T., Brånemark P.I., Hansson H.A., Ivarsson B., Jönsson U., Lundström I.** Electron microscopic analysis of the bone-titanium interface. *Acta Orthop Scand.* 1983; 54 (1): 45—52. PMID: 6829281
23. **Hansson H.A., Albrektsson T., Brånemark P.I.** Structural aspects of the interface between tissue and titanium implants. *J Prosthet Dent.* 1983; 50 (1): 108—13. PMID: 6576146
24. **Brånemark P.I.** Osseointegration and its experimental background. *J Prosthet Dent.* 1983; 50 (3): 399—410. PMID: 6352924