

DOI: 10.18481/2077-7566-2024-20-4-128-133

УДК: 616.314

СИНДРОМ «ЖЕЛТОГО НОГТЯ» У ПАЦИЕНТОВ С ТИТАНОВЫМИ ИМПЛАНТАТАМИ КАК РЕЗУЛЬТАТ НАКОПЛЕНИЯ ИОНОВ ТИТАНА В ОРГАНИЗМЕ И ЕГО ИСХОДЫ

Довгерд А. А.^{1,2}, Сиволапов К. А.²

¹ ООО «Стома», г. Кемерово, Россия

² Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей — филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, г. Новокузнецк, Россия

Аннотация

Синдром «желтого ногтя» (СЖН) — патологическое состояние, в основе которого лежит длительный патологический процесс, характеризующийся изменениями ногтей, лимфедемой и респираторными проблемами. В последние годы выявлена возможная связь между СЖН и накоплением ионов титана в организме у пациентов с титановыми имплантатами, что требует дополнительного изучения.

Целью данной статьи является изучение связи между титановыми имплантатами и развитием СЖН, а также исследование механизмов накопления ионов титана и их влияние на здоровье пациентов. В статье использованы следующие **материалы и методы**: проведен систематический обзор литературных источников, описывающих случаи СЖН у пациентов с титановыми имплантатами; проанализированы клинические данные, результаты измерения уровней титана в биологических жидкостях и ткани, а также описаны методы диагностики и лечения.

По результатам исследования у пациентов с титановыми имплантатами выявлен повышенный уровень ионов титана в организме, который может приводить к развитию СЖН. Клинические проявления включают изменение цвета ногтей, утолщение ногтевых пластин, лимфедему и респираторные заболевания. Предполагается, что ионы титана вызывают воспалительные реакции, нарушающие лимфатическую систему и метаболизм кератиноцитов, что приводит к развитию СЖН. В заключение сделаны выводы о том, что СЖН у пациентов с титановыми имплантатами представляет собой важную клиническую проблему, связанную с накоплением ионов титана. Необходимы дальнейшие исследования для понимания патофизиологических механизмов и разработки методов профилактики и лечения. Врачи должны учитывать эту возможную связь при ведении пациентов с титановыми имплантатами, особенно при наличии сопутствующих заболеваний.

Ключевые слова: синдром «желтого ногтя», титановые имплантаты, ионы титана, накопление титана, лимфедема, респираторные заболевания, воспалительная реакция, ногтевые патологии

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Александр Александрович ДОВГЕРД ORCID ID 0000-0001-5536-1086

к.м.н., хирург-стоматолог, ООО «Стома», г. Кемерово; MD (Университет Кремниевой Долины, США); ассистент кафедры челюстно-лицевой хирургии и стоматологии общей практики, Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей — филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, г. Новокузнецк, Россия
Vitadent421@mail.ru

Константин Анатольевич СИВОЛАПОВ AuthorID 866766

д.м.н., профессор кафедры челюстно-лицевой хирургии и стоматологии общей практики, Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей — филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, председатель Регионального общества челюстно-лицевых хирургов, г. Новокузнецк, Россия
K.A.Sivolapov@mail.ru

Адрес для переписки: Александр Александрович ДОВГЕРД

650025, г. Кемерово, ул. Чкалова, д. 16, п. 2

+7 (913) 4023021

Vitadent421@mail.ru

Образец цитирования:

Довгерд А. А., Сиволапов К. А.

СИНДРОМ «ЖЕЛТОГО НОГТЯ» У ПАЦИЕНТОВ С ТИТАНОВЫМИ ИМПЛАНТАТАМИ КАК РЕЗУЛЬТАТ НАКОПЛЕНИЯ ИОНОВ ТИТАНА В ОРГАНИЗМЕ И ЕГО ИСХОДЫ. Проблемы стоматологии. 2024; 4: 128-133.

© Довгерд А. А. и др., 2024

DOI: 10.18481/2077-7566-2024-20-4-128-133

Поступила 24.12.2024. Принята к печати 23.01.2025

DOI: 10.18481/2077-7566-2024-20-4-128-133

“YELLOW NAIL” SYNDROME IN PATIENTS WITH TITANIUM IMPLANTS AS A RESULT OF TITANIUM ION ACCUMULATION IN THE BODY AND ITS OUTCOMES

Dovgerd A.A.^{1,2}, Sivolapov K.A.²

¹ LLC “Stoma”, Kemerovo, Russia

² Novokuznetsk State Institute of Advanced Medical Training – Branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Novokuznetsk, Russia

Annotation

Yellow nail syndrome (YNS) is a rare disorder characterized by nail changes, lymphedema, and respiratory problems. In recent years, a possible link has been identified between YNS and titanium ion accumulation in the body of patients with titanium implants, which requires further study. In this regard, **the aim of this article** is to study the relationship between titanium implants and the development of YNS, as well as to investigate the mechanisms of titanium ion accumulation and their impact on patients' health. The article uses the following **materials and methods**: a systematic review of literature describing YNS cases in patients with titanium implants was conducted; clinical data, results of titanium level measurements in biological fluids and tissue were analyzed, and diagnostic and treatment methods were described. According to **the study results**, patients with titanium implants were found to have elevated levels of titanium ions in the body, which can lead to the development of YNS. Clinical manifestations include nail discoloration, thickening of the nail plates, lymphedema, and respiratory diseases. Titanium is thought to induce inflammatory reactions that disrupt the lymphatic system and eratinocyte metabolism, leading to the development of YNS. **In conclusion**, YNS in patients with titanium implants is an important clinical problem associated with titanium ion accumulation. Further studies are needed to understand the pathophysiological mechanisms and develop methods for prevention and treatment. Physicians should consider this possible association when managing patients with titanium implants, especially in the presence of comorbidities.

Keywords: *yellow nail syndrome, titanium implants, titanium ions, titanium accumulation, lymphedema, respiratory diseases, inflammatory reaction, nail pathologies*

The authors declare no conflict of interest.

Alexander A. DOVGGERD ORCID ID 0000-0001-5536-1086

PhD in Medical Sciences, Oral Surgeon, LLC “Stoma”, Kemerovo, Russia; PhD, University of Silicon Valley, USA; Assistant of the Department of Maxillofacial Surgery and Dentistry of General Practice, Novokuznetsk State Institute of Advanced Medical Training – Branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Novokuznetsk, Russia
vitadent421@mail.ru

Konstantin A. SIVOLAPOV AuthorID 866766

Grand PhD in Medical Sciences, Professor of the Department of Maxillofacial Surgery and Dentistry of General Practice, Novokuznetsk State Institute of Advanced Medical Training – Branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; Chairman of the Regional Society of Maxillofacial Surgeons, Novokuznetsk, Russia
K.A.Sivolapov@mail.ru

Correspondence address: Alexander A. DOVGGERD

650025, Kemerovo, Chekalova str. 16 st.2

+7 (913) 4023021

vitadent421@mail.ru

For citation:

Dovgerd A.A., Sivolapov K.A.

“YELLOW NAIL” SYNDROME IN PATIENTS WITH TITANIUM IMPLANTS AS A RESULT OF TITANIUM ION ACCUMULATION IN THE BODY AND ITS OUTCOMES. *Actual problems in dentistry.* 2024; 4: 00. (In Russ.)

© Dovgerd A.A. et al., 2024

DOI: 10.18481/2077-7566-2024-20-4-128-133

Received 24.12.2024. Accepted 23.01.2025

Введение

Синдром «желтого ногтя» (СЖН) — это патологическое состояние, в основе которого лежит длительный патологический процесс, характеризующийся изменением цвета, толщины и формы ногтей, часто сопровождающееся хронической лимфедемой и респираторными заболеваниями. Это заболевание имеет неустановленную этиологию и обычно поражает лиц пожилого возраста.

Ногтевая пластина достаточно информативна для диагностики различных заболеваний [1]. В частности, классический симптомокомплекс СЖН включает в себя изменение цвета ногтевых пластин, лимфедему, легочные проявления, такие как плевральный выпот, синусит, бронхит, бронхоэктазы, повторные пневмонии [2]. Несмотря на то, что диагноз СЖН является в основном клиническим, основанным на присутствии на теле человека характерных симптомов, из-за малой изученности заболевание чаще всего остается не диагностированным в течение многих лет [3].

Впервые синдром «желтых ногтей» был определен в 1964 году как сочетание желтых и утолщенных ногтей в связи с исследованием хронических респираторных заболеваний и лимфедемы и введен в научный оборот P. D. Samman и W. F. White [4]. Однако причина этих симптомов не была установлена, и данный патологический процесс не связывали с возможностью токсичности ионов титана в организме человека.

В 1990 годах впервые была обнаружена корреляция диагностированного синдрома «желтых ногтей» и титановых имплантов в зубах. Анализ на металлы в обрезках ногтей показал высокий уровень титана [5], что стало основанием для изучения свойств этого материала применительно к медицинским целям, в частности, к дентальной имплантации в стоматологии.

Диоксид титана — это соединение титана, которое представляет собой белый нерастворимый в воде порошок, обладающий высокой степенью стабильности и химической инертности [6]. С точки зрения медицины и медицинской практики, это вещество играет значительную роль в лечении различных форм патологии благодаря своим уникальным физико-химическим свойствам. Диоксид титана нерастворим в воде и кислоте, но растворим в щелочи. Это наиболее широко используемый белый пигмент из-за его яркости и высокого показателя преломления. Он использовался в медицине еще до 1934 года, когда в Швеции регистрация лекарственных средств стала обязательной. Он был одобрен в качестве красящей добавки (максимум 4 г/кг) в кондитерских изделиях в Швеции в 1958 году. Диоксид титана также широко используется в зубных пастах, косметике [12] и солнцезащитных средствах.

Одним из наиболее известных применений диоксида титана в медицине является его использование в качестве биосовместимого материала для производства дентальных имплантатов и протезов. Диоксид титана обладает высокой устойчивостью к коррозии,

что делает его идеальным для длительного пребывания в организме человека [7].

Еще одно важное применение диоксида титана в медицине связано с его использованием в фармацевтике. Он широко используется как инертный наполнитель и краситель в производстве таблеток и капсул, придавая им характерный белый цвет и обеспечивая равномерное распределение активных ингредиентов [8]. Благодаря его устойчивости к воздействию света и кислорода диоксид титана помогает сохранить стабильность лекарственных средств, увеличивая их срок годности.

Однако, несмотря на многочисленные полезные свойства, диоксид титана не лишен потенциальных рисков. В последнее время возникают вопросы о его безопасности, особенно в наноразмерной форме [9]. Некоторые исследования показывают, что при вдыхании наночастицы диоксида титана могут вызывать воспалительные реакции в легких и даже потенциально способствовать развитию раковых заболеваний [10].

Влияние титана может привести к высвобождению его ионов посредством гальванического воздействия стоматологических сплавов металлов через окислительный стресс фторидов [11]. Предполагается, что это гальваническое взаимодействие провоцирует изменение цвета ногтевой пластины, окрашивая ее в желтый.

Эти вопросы требуют дальнейших исследований и строгого регулирования использования диоксида титана в различных областях медицины.

В целом, диоксид титана играет важную роль в современной медицине, оказывая значительное влияние на качество и безопасность медицинских продуктов и процедур. Однако использовать его следует с учетом возможных рисков и при соблюдении всех стандартов безопасности, чтобы максимально снизить потенциальные негативные последствия для здоровья человека.

В последние годы все большее внимание уделяется потенциальной связи между СЖН и наличием титановых имплантатов у пациентов, в том числе ввиду того, что титан широко используется в медицине благодаря своей биосовместимости и устойчивости к коррозии. Недавние исследования указывают на то, что накопление ионов титана в организме может быть связано с развитием СЖН у пациентов [12]. Целью данной статьи является изучение механизма развития СЖН с учетом накопления ионов титана и анализ возможных исходов этого состояния.

Материалы и методы

Для проведения исследования был выполнен систематический обзор литературы, касающейся случаев СЖН у пациентов с титановыми имплантатами. Были проанализированы данные о пациентах, у которых развился СЖН после установки титановых имплантатов, включая описание клинической картины, методы диагностики и результаты лечения. Особое внимание

уделялось исследованиям, изучающим уровни титана в тканях и биологических жидкостях этих пациентов.

Основная часть

Анализ литературы показал, что у пациентов с титановыми имплантатами наблюдается повышение уровней ионов титана в биологических жидкостях, таких как кровь и моча. В некоторых случаях это сопровождается развитием СЖН, который проявляется изменением цвета ногтей (желтый или желто-зеленый оттенок), утолщением ногтевой пластины и нарушением роста ногтей. Характерными симптомами у пациентов с СЖН являются лимфедема и респираторные проблемы, такие как хронический бронхит или синусит [11, 13].

Одной из первых работ, где изучалось воздействие металлов на человека и степень их потенциальной токсичности на 30 пациентах с диагностированным синдромом желтого ногтя, было исследование F. Berglund и B. Carlmark [14] 2011 года. В теле этих пациентов были металлические импланты, зубные золотые вкладки или коронки, у большинства были титановые имплантаты. Пациентов изучали на предмет наличия симптомов «желтого ногтя» при воздействии металлов (амальгамы, золота, титана). Обрезки ногтей или небольшие фрагменты выпавших ногтей анализировались по методу более раннего исследования M. Forsell и др., с помощью энергодисперсионной рентгеновской флуоресценции с пределом обнаружения 1 мкг г^{-1} , отнесенным к поверхности образца [12].

Анализ металлов в обрезках ногтей выявил высокий уровень титана [16]. Он варьировался от 1,1 до 170 мкг/г, при этом медианный уровень составил 5 мкг/г. Выпавшие ногти имели высокие уровни [12] титана (48, 41 и 22 мкг/г), но некоторые из обрезков ногтей имели еще более высокие уровни титана (170, 120 и 111 мкг/г). При этом не было выявлено какой-либо корреляции между уровнем титана и желтизной или толщиной ногтей. В контрольной группе титан не был обнаружен ни у одного человека.

Среди пациентов с титановыми имплантатами было 23 женщины и 3 мужчин в возрасте от 15 до 86 лет на момент появления симптомов. У них были титановые дентальные имплантаты в челюстях (20 пациентов), в ногах (четыре пациента) или в животе (один пациент). У трех пациентов местное применение фторидов (фторирование здоровых зубов в полости рта, использование фторсодержащих зубных паст), по всей видимости, высвободило ионы титана из дентальных титановых стоматологических конструкций (имплантаты, абатменты). У одной из пациенток в челюстях было несколько титановых креплений, а зубные протезы были прикреплены золотыми винтами.

В целом, у многих пациентов основными признаками синдрома являются медленно растущие обесцвеченные ногти и отек [17]. Цвет обычно бледно-желтый, но может быть слегка зеленоватым. Другими признаками являются рецидивирующие плевральные выпоты, периодический

кашель с мокротой и бронхоэктазы [12, 18]. Несколько авторов сообщают о синуситах, некоторые упоминают рентгенографию, выявляющую слизистое утолщение одной или нескольких пазух [9, 12, 19]. V. A. Varney и др. в клинике по лечению заболеваний носа в Лондоне сообщили, что 14 из 17 пациентов с синдромом «желтых ногтей» страдали тяжелым риносинуситом, который предшествовал изменению ногтей у четырех, совпал с желтыми ногтями у шести [12] и возник позже у оставшихся семи пациентов. 13 пациентов сообщили о неприятном ежедневном постназальном затекании. Рентгенограммы придаточных пазух носа показали утолщение слизистой оболочки, иногда сообщалось об уровнях жидкости.

Некоторые пациенты говорят о постназальном затеке и «странном кашле» как основных признаках синдрома «желтых ногтей».

Если проследить патогенез отека и выпотов при синдроме «желтых ногтей», то еще Р.А. Emerson обнаружил, что плевральный выпот возникал у пациентов с хронической лимфедемой, и отметил у них высокое содержание белка (40, 50 и 90 г/л у трех пациентов) [23], который всегда повторно накапливался после дренажа. Он полагал, что повышенная проницаемость капилляров выступала важным фактором синдрома «желтых ногтей».

P. D. Samman и W. F. White предположили, что дефектный лимфоотток и изменения ногтей имеют прямую связь. Эта связь была подвергнута сомнению десятилетием позже, на том основании, что если лимфатическая аномалия связана с патогенезом состояния ногтей, то можно ожидать, что у пациентов с хронической слоновостью гемолимфангиома иногда будет проявляться в виде синдрома «желтого ногтя», однако только химический анализ патологических «желтых ногтей» может помочь выяснить этиологию этого синдрома. Современные методы обнаружения титана в ногтях пациентов с желтыми ногтями отчасти решили проблему этиологии [22].

Также следует упомянуть такое свойство, как гальваническое или окислительное высвобождение ионов титана из титановых имплантатов. Поскольку наше тело демонстрирует высокую электропроводность, это позволяет регистрировать электрокардиограмму через электроды, приложенные к коже. Проводимость кожи усиливается благодаря поту (гипотонический солевой раствор). Ионы разных видов могут попадать с поверхности кожи в организм с помощью электрического тока, так называемого ионофореза [12].

Клеточный ответ на частицы/ионы титана был исследован в основном для клеток слизистой оболочки полости рта [17]. Например, в исследовании W. Zhu and all было обнаружено, что воздействие ионов Ti на остеобластоподобные клетки MC3T3-E1 подавляет пролиферацию клеток (в зависимости от концентрации и времени) и вызывает ядерную экспрессию Yes-ассоциированного белка YAP (ключевого коактиватора транскрипции, активность которого ингибируется

сигнальным путем Hippo) в остеобластах, что приводит к снижению регуляции остеогенной дифференцировки клеток MC3T3-E1 [18].

Согласно исследованию *in vivo* по обнаружению лактатдегидрогеназы (LDH), интерлейкина (IL) и активированного ядерного фактора каппа В (NF-κB), воспалительная реакция (высокое содержание IL-6) и активированный NF-κB были обнаружены вокруг титанового имплантата. Более того, было высказано предположение, что TNF-α, IL-1β и IL-6 могут индуцировать остеокластогенез и ингибировать остеобластогенез через путь RANK–RANKL (рецепторный активатор ядерного фактора каппа-В-рецепторный активатор ядерного фактора каппа-В лиганд) [19].

На этом основании был сделан вывод, что титан может вызывать воспаление. Более того, было высказано предположение, что воздействие титана на клетки может также влиять на содержание белков и липидов. Действительно, титан вызвал снижение общего содержания белка и некоторых типов липидов, например, эфира холестерина и фосфатидилэтаноламина, вызывая потенциальное повреждение тканей.

Ряд исследователей отмечают повреждение ДНК дендральными имплантатами в десневых клетках, собранных у пациентов с имплантатами. Концентрация титана (Ti47) в этих клетках была значительно выше, чем в контрольных клетках (у пациентов без имплантатов). Частоты микроядер и двуядерных клеток, а также ядерных почеч в группе «имплантат» были выше, чем в контрольной группе. Более того, во время исследования влияния ионов Ti на остеобласты Ляо и др. выявили, что равная или более высокая концентрация ионов Ti, чем 10 ppm, подавляет пролиферацию клеток. Кроме того, было обнаружено, что ионы Ti: (i) снижают экспрессию мРНК остеонектина и остеопонтина, (ii) задерживают развитие экспрессии мРНК щелочной фосфатазы и (iii) снижают активность фермента. Следует отметить, что токсические симптомы, вызванные титаном, — это не только аллергические реакции, но и нарушения во всем организме.

В ряде работ высказывалось предположение, что высвобождение ионов Ti может участвовать в потере костной ткани вокруг имплантата. Кроме того, кислотные условия в полости рта могут усиливать коррозию титана. Более того, индукция остеокластогенеза и ингибирование остеобластогенеза может привести к резорбции кости вокруг суставных замен [9].

На основании этих и других исследований можно предположить, что титан, как и другие металлы с различной степенью восстановительного потенциала, может вызывать гальванические явления в организме или на коже. Основной причиной желтизны ногтей у многих таких пациентов было гальваническое взаимодействие между золотом в зубах и титановыми имплантатами. Поверхностный слой оксида титана на имплантате образуется спонтанно на воздухе, но он также чувствителен [12] к гальванической коррозии.

В некоторых публикациях упоминается воздействие лекарств, содержащих диоксид титана, предшествующее развитию желтых ногтей, а также возвращение к нормальному состоянию через несколько месяцев после отмены лекарств. Однако многие пациенты испытывают трудности с поиском замены лекарств без титана. В частности, есть предположение, что большие нагрузки амальгамы увеличивают проницаемость кишечника, в связи с чем у некоторых пациентов с диоксидом титана и более десятком крупными амальгамными пломбами наблюдались желудочно-кишечные расстройства, в основном диарея [12].

Синдром «желтых ногтей» почти всегда затрагивает верхние и нижние дыхательные пути, провоцируя синусит и кашель. Он вызван гальваническим высвобождением ионов титана другими металлами или окислительным высвобождением ионов титана фторидами, или поглощением диоксида титана из пищеварительного тракта. Наличие титана в ногтях подтверждает диагноз даже при отсутствии характерных изменений ногтей [12].

Механизм развития СЖН в контексте накопления ионов титана до конца не изучен. Тем не менее предполагается, что титан может вызывать локальную или системную воспалительную реакцию, которая, в свою очередь, нарушает функцию лимфатической системы и приводит к изменению структуры ногтей. Более того, ионы титана могут вмешиваться в метаболические процессы в кератиноцитах, что способно объяснить изменения в росте и цвете ногтей.

В целом следует констатировать, что СЖН у пациентов с титановыми имплантатами представляет собой сложное и плохо изученное состояние. Несмотря на то, что титан считается биосовместимым материалом, накопление ионов этого металла в организме может иметь негативные последствия для здоровья, особенно при длительном использовании имплантатов. Важно отметить, что не у всех пациентов с титановыми имплантатами развивается СЖН, что указывает на возможную роль генетических факторов или индивидуальной чувствительности к ионам титана.

Исходы СЖН варьируются в зависимости от тяжести симптомов и наличия сопутствующих заболеваний. У некоторых пациентов симптомы могут регрессировать после удаления титановых имплантатов или проведения курса противовоспалительной терапии. Однако в ряде случаев СЖН способен привести к хроническим проблемам, требующим длительного лечения и наблюдения.

Заключение

Синдром «желтого ногтя» у пациентов с титановыми имплантатами является весьма показательным патологическим состоянием, которое связано с накоплением ионов титана в организме. Необходимы дальнейшие исследования для более глубокого понимания патофизиологических механизмов развития СЖН и разработки эффективных методов его профилактики

и лечения. Врачи-хирурги, устанавливающие имплантаты из титановых сплавов, должны быть осведомлены о возможной связи между титановыми имплантатами и СЖН, особенно при наличии у пациентов плохих

реологических свойств крови, проблем с сердечно-сосудистой системой, лимфедемы и хронических респираторных заболеваний.

Литература/References

1. Gollins C.E., de Berker D. Nails in systemic disease. *Clinical medicine*. 2021;21(3):166-169. <https://doi.org/10.7759/cureus.55545>
2. Nagpal S., Pokhriyal S.C., Magacha H.M., Eisenstadt D., El-Abbassi A. Four-Year Follow-Up of a Case of Yellow Nail Syndrome With IgM Deficiency. *Cureus*. 2024;16(3):e55545. <https://doi.org/10.7759/cureus.55545>
3. Баллонис О.И., Трушенко Н.В., Ларченко Ю.А., Сухорукова А.Г. Синдром желтых ногтей как редкая причина плеврального выпота. Пульмонология. 2019;29(3):360-364. [Balionis O.I., Trushenko N.V., Larchenko Yu.A., Sukhorukova A.G. Yellow nail syndrome as a rare reason for pleural effusion. *Pulmonologiya*. 2019;29(3):360-364. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2019-29-3-360-364>
4. Kaur N., Singh M., Moumen A., Duina G., Comini E. 1D Titanium Dioxide: Achievements in Chemical Sensing. *Materials (Basel)*. 2020;13(13):2974. <https://doi.org/10.3390/ma13132974>
5. Nogueira R.P., Uchoa J.D., Hilario F., de Fátima Santana-Melo G., Luana Marotta Reis de Vasconcellos, Marciano F.R., et al. Characterization of optimized TiO₂ nanotubes morphology for medical implants: biological activity and corrosion resistance. *International journal of nanomedicine*. 2021;16:667-682. <https://doi.org/10.2147/IJN.S285805>
6. Peñas-Garzón M., Gómez-Avilés A., Álvarez-Conde J., Bedia J., García-Frutos E.M., Belver C. Azaindole grafted titanium dioxide for the photodegradation of pharmaceuticals under solar irradiation. *Journal of Colloid and Interface Science*. 2023;629(Pt A):593-603. <https://doi.org/10.1016/j.jcis.2022.09.005>
7. Sungur Ş. Titanium Dioxide Nanoparticles. In: Kharissova O.V., Torres-Martínez L.M., Kharisov B.I. eds. *Handbook of Nanomaterials and Nanocomposites for Energy and Environmental Applications*. Cham: Springer; 2021. P. 713-730. https://doi.org/10.1007/978-3-030-36268-3_9
8. Braakhuis H.M., Gosens I., Heringa M.B., Oomen A.G., Vandebriel R.J., Groenewold M., et al. Mechanism of action of TiO₂: recommendations to reduce uncertainties related to carcinogenic potential. *Annual review of pharmacology and toxicology*. 2021;61:203-223. <https://doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-101419-100049>
9. Kim S.M. Oral galvanism related to dental implants. *Maxillofacial Plastic and Reconstructive Surgery*. 2023;45(1):36. <https://doi.org/10.1186/s40902-023-00403-8>
10. Walz-Eschenlohr U., Witt S., Dieterle T. A 9-Year-Old Patient with Yellow Nail Syndrome. *Biomedical Journal of Scientific and Technical Research*. 2023;51(2): 42516-42520 <https://doi.org/10.26717/BJSTR.2023.51.008075>
11. Kim K.T., Eo M.Y., Nguyen T.T.H., Kim S.M. General review of titanium toxicity. *International journal of implant dentistry*. 2019;5(1):10. <https://doi.org/10.1186/s40729-019-0162-x>
12. Berglund F., Carlmark B. Titanium, Sinusitis, and the Yellow Nail Syndrome. *Biological trace element research*. 2011;143(1):1-7. <https://doi.org/10.1007/s12011-010-8828-5>
13. Vignes S., Baran R. Yellow nail syndrome: a review. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2017;12(1):42. <https://doi.org/10.1186/s13023-017-0594-4>
14. Varney V.A., Cumberworth V., Sudderick R., Durham S.R., Mackay I.S. Rhinitis, sinusitis and the yellow nail syndrome: a review of symptoms and response to treatment in 17 patients. *Clinical otolaryngology and allied sciences*. 1994;19(3):237-240. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2273.1994.tb01222.x>
15. Gutierrez C.N., Christopher M., Low C.M., Stokken J.K., Choby G., O'Brien E.K. Characterization of sinus disease in patients with yellow nail syndrome. *American Journal of Rhinology & Allergy*. 2020;34 (2):156-161. <https://doi.org/10.1177/1945892419881253>
16. Yadav V., Srivastava V., Dwivedi K.P., Singh R., Yadav A., Verma N.K. Pharm Disease of Nails (Fungal Infection), Diagnosis & Treatment (Nail Lacquer): A Review. *World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. 2022;11(10):663-694. https://www.wjpps.com/Wjpps_controller/abstract_id/17390
17. Markowska-Szczupak A., Endo-Kimura M., Paszkiewicz O., Kowalska E. Are titania photocatalysts and titanium implants safe? Review on the toxicity of titanium compounds. *Nanomaterials*. 2020;10(10):2065. <https://doi.org/10.3390/nano10102065>
18. Zhu W., Ming P., Qiu J., Shao S., Yu Y., Chen J., et al. Effect of Titanium Ions on the Hippo/YAP Signaling Pathway in Regulating Biological Behaviors of MC3T3-E1 Osteoblasts. *Journal of applied toxicology*. 2018;38(6):824-833. <https://repository.rudn.ru/records/article/record/159340/>
19. Fretwurst T., Nelson K., Tarnow D.P., Wang H.L., Giannobile W.V. Is Metal Particle Release Associated with Peri-implant Bone Destruction? An Emerging Concept. *Journal of dental research*. 2018;97 (3):259-265. <https://doi.org/10.1177/0022034517740560>