

DOI: 10.18481/2077-7566-2025-21-1-142-147

УДК 616.31-085

## ВЛИЯНИЕ ПОКРЫТИЯ КОСТНЫМ MORFOГЕНЕТИЧЕСКИМ БЕЛКОМ 2 ПОВЕРХНОСТИ ДЕНТАЛЬНОГО ИМПЛАНТАТА НА ЕГО ОСТЕОГЕНЕРАЦИЮ

Степанов А. Г.<sup>1</sup>, Апресян С. В.<sup>1</sup>, Начарьян Э. Г.<sup>1</sup>, Копылов М. В.<sup>1</sup>, Маркин В. А.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы, г. Москва, Россия

<sup>2</sup> Российский университет медицины, г. Москва, Россия

### Аннотация

Одной из актуальных задач современной стоматологии является решение проблемы оптимальной остеоинтеграции дентального имплантата — прочной структурно-функциональной связи между поверхностью имплантата и костной тканью, что является решающим фактором для обеспечения позитивных отдаленных результатов ортопедического лечения. Известно, что имплантационное протезирование сопряжено с достаточно широким спектром рисков, включая вероятность отторжения имплантатов. Современным клиническим сообществом предложен достаточно широкий спектр подходов к профилактике и лечению нарушений остеогенерации, как предиктивной меры для достижения оптимальных, в том числе, отдаленных результатов дентальной имплантации: реализация антирезорбтивной и остеонабологической терапии, локальное использование в качестве модифицирующих компонентов факторов роста и морфогенетических белков костной ткани.

Статья посвящена изучению вопроса влияния покрытия костным морфогенетическим белком 2 (BMP-2) поверхности дентального имплантата на его остеогенерацию. Авторами обосновывается актуальность и значимость темы исследования. Рассматриваются современные методы биологической (биохимической) модификации поверхности дентальных имплантатов. Проводится обзор литературы и анализ накопленного в международной доклинической и клинической практике опыта в области применения BMP-2 как компонента остеоиндуктивных материалов. Обобщаются данные о влиянии покрытия BMP-2 поверхности дентального имплантата, в том числе в комбинации с другими биоактивными компонентами, на его остеогенерацию. Делается вывод об актуальности применения BMP-2 в стоматологии с целью увеличения остеогенного потенциала дентальной имплантации у пациентов «группы риска» с нарушениями костного метаболизма, в том числе, минерального обмена в челюстных костях. Указывается на необходимость дальнейших углубленных исследований для уточнения факторов риска (побочных эффектов), связанных с применением BMP-2, и разработки оптимальных систем его доставки, позволяющих длительно контролировать и точно высвобождать белок с течением времени.

**Ключевые слова:** вторичная адентия, дентальная имплантация, остеоинтеграция, остеоиндуктивный материал, модификация поверхности дентального имплантата, бактериальная адгезия, костный морфогенетический белок 2

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Александр Геннадьевич СТЕПАНОВ ORCID ID 0000-0002-6543-0998

д.м.н., профессор, профессор института цифровой стоматологии медицинского института, Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы, г. Москва, Россия  
stepanovmd@list.ru

Самвел Владиславович АПРЕСЯН ORCID ID 0000-0002-3281-707X

д.м.н., профессор, директор института цифровой стоматологии медицинского института, Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы, г. Москва, Россия  
dr.apresyan@mail.ru

Эдуард Георгиевич НАЧАРЬЯН ORCID ID 0009-0005-0081-915X

соискатель института цифровой стоматологии медицинского института, Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы, г. Москва, Россия  
ndg033@me.com a

Максим Валерьевич КОПЫЛОВ ORCID ID 0000-0001-8567-2225

соискатель института цифровой стоматологии медицинского института, Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы, г. Москва, Россия  
kopylov.surg@gmail.ru

Владимир Александрович МАРКИН ORCID ID 0009-0007-3613-5889

д.м.н., профессор, профессор кафедры ортопедической стоматологии и гнатологии, Российский университет медицины, г. Москва, Россия  
mavlal@yandex.ru

Адрес для переписки: Александр Геннадьевич СТЕПАНОВ

117049, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая д. 6  
+7(495) 003-14-53  
stepanovmd@list.ru

### Образец цитирования:

Степанов А. Г., Апресян С. В., Начарьян Э. Г., Копылов М. В., Маркин В. А.

ВЛИЯНИЕ ПОКРЫТИЯ КОСТНЫМ MORFOГЕНЕТИЧЕСКИМ БЕЛКОМ 2 ПОВЕРХНОСТИ ДЕНТАЛЬНОГО ИМПЛАНТАТА НА ЕГО ОСТЕОГЕНЕРАЦИЮ. Проблемы стоматологии. 2025; 1: 142-147.

© Степанов А. Г. и др., 2025

DOI: 10.18481/2077-7566-2025-21-1-142-147

Поступила 11.03.2025. Принята к печати 30.03.2025

DOI: 10.18481/2077-7566-2025-21-1-142-147

## **EFFECT OF BONE MORPHOGENETIC PROTEIN COATING 2 ON THE SURFACE OF A DENTAL IMPLANT ON ITS OSTEOGENESIS**

**Stepanov A.G.<sup>1</sup>, Apresyan S.V.<sup>1</sup>, Nacharyan E.G.<sup>1</sup>, Kopylov M.V.<sup>1</sup>, Markin V.A.<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Moscow, Russia

<sup>2</sup> Russian University of Medicine, Moscow, Russia

### **Annotation**

One of the urgent tasks of modern dentistry is to solve the problem of optimal osseointegration of a dental implant — a strong structural and functional connection between the implant surface and bone tissue, which is a crucial factor for ensuring positive long-term results of orthopedic treatment. It is known that implantation prosthetics is associated with a fairly wide range of risks, including the possibility of implant rejection. The modern clinical community has proposed a fairly wide range of approaches to the prevention and treatment of osteogenesis disorders as a predictive measure to achieve optimal, including long-term results of dental implantation: the implementation of antiresorption and osteoanabolic therapy, the local use of growth factors and morphogenetic bone proteins as modifying components.

The article is devoted to the study of the effect of coating with bone morphogenetic protein 2 (BMP2) on the surface of a dental implant on its osteogenesis. The authors substantiate the relevance and significance of the research topic. Modern methods of biological (biochemical) modification of the surface of dental implants are considered. A review of the literature and an analysis of the experience gained in international preclinical and clinical practice in the field of BMP2 application as a component of osteoinductive materials is carried out. The data on the effect of the BMP2 coating on the surface of a dental implant, including in combination with other bioactive components, on its osteogenesis are summarized. It is concluded that the use of VMR-2 in dentistry is relevant in order to increase the osteogenic potential of dental implantation in patients at risk with impaired bone metabolism, including mineral metabolism in the jawbones. It is pointed out that further in-depth research is needed to clarify the risk factors (side effects) associated with the use of BMP-2 and to develop optimal delivery systems for its long-term monitoring and accurate release of protein over time.

**Keywords:** secondary adentia, dental implantation, osseointegration, osteoinductive material, modification of the surface of a dental implant, bacterial adhesion, bone morphogenetic protein 2

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

**Alexander G. STEPANOV** ORCID ID 0000-0002-6543-0998

Grand PhD in Medical Sciences, Associate Professor, Professor at the Institute of Digital Dentistry of the Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Moscow, Russia  
stepanovmd@list.ru

**Samvel V. APRESYAN** ORCID ID 0000-0002-3281-707X

Grand PhD in Medical Sciences, Professor, Director of the Institute of Digital Dentistry at the Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Moscow, Russia  
dr.apresyan@mail.ru

**Eduard G. NACHARYAN** ORCID ID 0009-0005-0081-915X

PhD in Medical Sciences, Institute of Digital Dentistry at the Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia  
ndg033@me.com

**Maxim V. KOPYLOV** ORCID ID 0000-0001-8567-2225

PhD in Medical Sciences, Institute of Digital Dentistry at the Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia  
kopylov.surg@gmail.ru

**Vladimir A. MARKIN** ORCID ID 0009-0007-3613-5889

Grand PhD in Medical Sciences, Associate Professor, Professor of the Department of Orthopedic Dentistry and Gnatology, Russian University of Medicine, Moscow, Russia  
mavlal@yandex.ru

**Correspondence address: Alexander G. STEPANOV**

6 Miklukho-Maklaya St., Moscow, 117049  
+7 (495) 003-14-53  
stepanovmd@list.ru

### **For citation:**

Stepanov A.G., Apresyan S.V., Nacharyan E.G., Kopylov M.V., Markin V.A.

EFFECT OF BONE MORPHOGENETIC PROTEIN COATING 2 ON THE SURFACE OF A DENTAL IMPLANT ON ITS OSTEOGENESIS. Actual problems in dentistry. 2025; 1: 142-147. (In Russ.)

© Stepanov A.G. et al., 2025

DOI: 10.18481/2077-7566-2025-21-1-142-147

Received 11.03.2025. Accepted 30.03.2025

## Введение

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), оптимальный уровень качества жизни обеспечивается при сохранении 20 и более функциональных (здоровых) зубов на протяжении всей жизни без необходимости их замены (восстановления) [22, 29]. Результаты отдельных национальных исследований указывают, что средний возраст людей, попадающих под данную эпидемиологическую характеристику, составляет 42,1 года, однако наблюдается тенденция постепенного снижения данной возрастной границы, а, следовательно, омоложения вторичной адентии как рекуррентной дентальной аномалии [44, 48]. Ежегодная частота потери одного или нескольких постоянных зубов составляет от 1,3% до 13,7% на 100 тыс. человек глобального населения; их среднее количество уменьшается с возрастом в следующей градации: с 27 единиц в возрасте от 20–34 лет до 23,3 в возрасте 50–64 лет, с 21,7 в возрасте 65–74 лет до 19,8 в возрасте 75 лет и старше [21]. В качестве основной причины потери естественных зубов называются патологии зубочелюстной системы (ЗЧС), ведущее место среди которых (53,8–64,8%) занимает кариес и его осложнения [16]. Среди иных эпидемиологически значимых заболеваний отмечаются пульпит, гингивит и пародонтит. Аналитики CDC указывают, что 47,2% людей старше 30 лет страдают от того или иного заболевания тканей пародонта, что свидетельствует о снижении социального акцента на культуре стоматологического здоровья [21].

Появление новых диагностических и лечебных технологий на рынке медицинских (стоматологических) услуг, обуславливают все более возрастающий спрос на **дентальную имплантацию**, как способ восстановления утраченных постоянных зубов и, таким образом, улучшения качества жизни пациентов за счет достижения морфологического, функционального и эстетического равновесия в ЗЧС [9, 46]. Одной из актуальных задач современной стоматологии (ортопедии) является решение проблемы оптимальной остеоинтеграции дентального имплантата — прочной структурно-функциональной связи между поверхностью имплантата и костной тканью, что является решающим фактором для обеспечения позитивных отдаленных результатов ортопедического лечения [17, 19]. Известно, что имплантационное протезирование сопряжено, в том числе с риском отторжения имплантатов [45, 51]. Несмотря на относительную низкую вероятность его реализации (не более 20% [34]), установлено, что нарушения процессов костного ремоделирования при системных метаболических заболеваниях скелета (остеопороз и проч.) существенно повышают риск ранней потери имплантата вследствие недостаточной остеогенерации [3, 23, 27, 41].

**Цель статьи** — систематизация знания о применении костного морфогенетического белка 2 (BMP-2) как компонента остеоиндуктивных материалов и вли-

янии покрытия им дентальных имплантов на их остеогенерацию.

## Материалы и методы

Материалами к исследованию послужили фундаментальные (диссертации, отчеты лабораторных исследований) и нефундаментальные (научные статьи) труды российских и зарубежных авторов, посвященные изучению методов и технологий биологической (биохимической) модификации поверхности дентальных имплантатов для повышения их остеоинтеграции, в том числе путем покрытия BMP-2. Использован комплекс исследовательских методик, сочетающий общенаучные (анализ и синтез литературных данных, сравнительной аналогии, извлечение информации из научных источников) и специальные методы (системный и сравнительный анализ).

## Результаты и их обсуждение

Многие современные исследования, направленные на поиск новых решений для повышения биосовместимости и обеспечения оптимальной остеоинтеграции дентальных имплантатов, преимущественно связаны с изучением методов и технологий модификации их поверхности [7, 20, 40]. Данный процесс обуславливает изменение ее структуры и качества, морфологии, химического состава реставрации [14, 32]. Для достижения данной цели используются следующие методы (технологии) модификации поверхности: текстурирование, гидрофилизация, нанесение биоактивных покрытий и функционализация молекулами или наночастицами, и проч. С их помощью обеспечивается лучший контакт имплантата с костью (BIC), ускоряется процесс остеоинтеграции, что позволяет поддерживать клиническую протетическую нагрузку на более ранних стадиях заживления [33].

Биологические (биохимические) методы модификации поверхности дентального имплантата, предполагают его покрытие биоактивными компонентами, влияющими на остеогенез в области костно-имплантатного интерфейса, таких как биомолекулы пептида Arg-Gly-Asp (RGD), факторов роста, морфогенетических белков, лекарственных препаратов и проч. [5, 49]; они напрямую взаимодействуют с остеогенными клетками и окружающими имплантат тканями, способствуя пролиферации, минерализации и дифференцировке клеток. Концепция биоактивности при модификации поверхности имплантата предполагает ее способность вызывать специфическую реакцию, способствующую повышению остеогенного потенциала и биосовместимости [10, 50].

Биоактивные поверхности имитируют естественный внеклеточный матрикс, обеспечивая сигналы, способствующие клеточной адгезии и, как было отмечено, пролиферации и дифференцировке. Данный эффект достигается посредством нанесения гидроксиапатита, коллагена, магния, кальция, фосфата, хитозана, оксида графена, биоактивного стекла, биоактивной керамики,

факторов роста, морфогенетических белков и других остеоиндуктивных и остеокондуктивных материалов, их комбинаций [17, 38, 39]. В качестве перспективных в настоящее время рассматриваются органические покрытия, включающие как синтетические, так и натуральные материалы, такие как полимолочная-ко-гликолевая кислота (PLGA), полиэтиленгликоль (PEG), белки внеклеточного матрикса, аутологичные концентраты тромбоцитов и проч. [30].

С.Ю. Ю и соавт. провели исследование с целью оценки начальных и промежуточных эффектов покрытия имплантата большой берцовой кости кроликов в комбинации PLGA и рекомбинантного BMP-2 на интеграцию костной ткани и стабильность имплантата [54]. М. В. Кардозо и соавт. оценивали эффективность покрытия модифицированного BMP и фосфорилированным пуллуланом (PPL10) с позиции стимулирования регенерации костной ткани и стабильности имплантатов теменных костей свиней в зависимости от времени [20]. А. Аланези и соавт. указали, что локальная доставка фосфата кальция, биофосфатов в BMP на поверхность дентальных имплантатов, установленных в моделях *in vivo*, улучшает процесс остеогенерации без побочных эффектов, в том числе цитотоксичности [18]. К. Панг и соавт. оценивали влияние комбинации BMP-2 и гидроксиапатита на остеогенез большеберцовой кости кроликов для определения синергетического воздействия компонентов на остеointеграцию и заживление костей [43].

В настоящее время наибольшую эффективность в повышении остеогенерации в качестве самостоятельного компонента покрытия дентального имплантата показывает BMP-2. BMP-2 является гликопротеином, который последовательно производит индукцию развития костей; она оказывает плеiotропную функцию, которая варьирует от внескелетного органогенеза к скелетному росту и регенерации [11, 31]. Отмечается, что мутация в генах, кодирующих BMP-2 или ключевые внутриклеточные белки (Runx2, Msx2, Dlx5, 6 и проч.) обеспечивают трансдукцию его сигналов, сопровождающихся выпадением их функций, приводят к развитию тяжелых расстройств. Так, генетически обусловленная недостаточность BMP-2 приводит к повышенной хрупкости костей, нарушениям энхондрального остеогенеза и минерализации костного матрикса. Работой других белков функция BMP-2 не может быть компенсирована.

BMP-2, таким образом, выступает одним из ключевых факторов роста костной ткани, поддержание достаточной концентрации которого в течение продолжительного времени способствует ускоренному восстановлению костной ткани в зоне регенерации. Отмечается, что общая успешность регенерации костной ткани с помощью рекомбинантного BMP-2 составляет 81,4%, а успешность установки имплантатов — 87,4% [25]. BMP-2 играет важнейшую роль в регулировании роста, дифференцировки и апоптоза различных типов клеток, включая остеобласты, хондробласты, нервные и эпителиальные клетки [1, 8].

Интерес представляет работа отечественных авторов М. З. Федоровой и соавт., в рамках которой была проведена оценка влияния композиционного материала на основе белково-минеральных компонентов, содержащего пролонгированную форму рекомбинантного BMP-2 (rhBMP-2), и способа обработки поверхности титанового имплантата на репаративный остеогенез и адгезионную прочность контакта костной ткани с поверхностью имплантата. Было установлено, что композиционное покрытие с rhBMP-2 способствовало увеличению адгезионных связей новообразованной костной ткани с поверхностью образцов в сравнении с контролем [13]. О. Ю. Майка и соавт. экспериментально доказали эффективность остеointеграции титановых имплантатов с текстурированным капиллярно-пористым покрытием и нанесенным на них фактором роста BMP-2. В экспериментальной группе отмечалось, в том числе формирование молодой грануляционной ткани с участками гиалинового хряща, в окружающей костной ткани выявлены незначительные зоны перестройки. В контрольной группе (биологическое покрытие — гидроксиапатит) отмечалось преимущественное формирование гиалинового хряща и соединительной ткани, в окружающей костной ткани определялись участки активной перестройки [6]. Д. Ю и соавт. было установлено, что сочетание поверхности из кальций-фосфатного сплава, нанесенного методом плазменного напыления, и покрытия из rhBMP-2 значительно улучшает остеointеграцию [53]. Отмечается, что BMP играет существенную роль в регуляции и продвижении остеогенных и костных мезенхимальных стволовых клеток, что говорит о возможности их широкого применения в клинической практике [26].

Добавление рекомбинантного BMP-2 в состав материала, независимо от его формы и функции, также обуславливает наличие остеоиндуктивных свойств, оказывающих положительное влияние на остеointеграцию и неоостеогенез [28, 35]. Исследование BMP-2-копреципитированных гранул фосфата кальция на моделях животных показало, что это потенциальный остеоиндуктивный, усиливающий терапевтический эффект трансплантат [37]. Следовательно, для целей эффективного использования остеоиндуктивных материалов следует выбирать оптимальный носитель. Как правило, им выступает коллагеновая губка (ACS), смачиваемая раствором BMP-2 [42].

Так, в исследовании Ю. Ч. Чо на модели свиньи изучалась эффективность формирования костной ткани *in vivo* с помощью инновационного титанового зубного имплантата в сочетании с коллагеновой губкой, содержащей рекомбинантный BMP-2 (20 и 40 мкг/мл). Было установлено, что через неделю после операции, импланты с BMP-2 демонстрировали самые высокие показатели BIC (от 58% до 76%). Кроме того, они обладали самыми высокими значениями коэффициента стабильности имплантата ( $50,1 \pm 1,3$  Н-см) в течение 8-недельного периода заживления. Импланты с покрытием BMP-2 продемонстрировали оптимальный уровень биосовместимости *in vivo* и продемонстрировали высокие остео-

индуктивные характеристики [24]. Отмечается, что ВМР в оптимальных концентрациях с применением других носителей, таких как гидроксиапатит / трикальцийфосфат (НА/ТСР), в том числе усиленный желатином, с биоке-рамическим наполнителем может ускорить рост кости на начальных стадиях заживления [47].

Также в ряде исследований описываются случаи использования ВМР-2 в сочетании с ауто- и аллотрансплантатами, введение инъекционным методом в зону дефекта или осуществление контролируемой доставки на различных материалах [2, 12, 15]. Так, в исследовании М. Ванг и соавт. предложен вариант комбинации ВМР-2 и кальций-фосфатного цемента (ВМР-2@СРС) [52]. В эксперименте *in vivo* материал показал значительно более высокую плотность объема костной ткани и плотность объема остеобластов, чем в контрольной группе (СРС) после имплантации в дорсальную область крыс. Средняя плотность объема фиброзной ткани была значительно ниже в экспериментальной группе. Ретроспективное клиническое исследование показало, что из 110 пациентов только у 4 обнаруживались незначительные побочные эффекты; корреляция с возрастом и дозой материала отсутствует (0,5–1 мг).

ВМР-2, таким образом, имеет экспериментально доказательную доклиническую эффективность. Отме-

чается возможность усиления остеогенной активности, посредством использования синтезированных молекул гетеродимера ВМР-2/7, микроРНК, регулирующих остеогенную дифференцировку клеток, ген-активированных конструкций, влияющих на экспрессию генов ВМР-2 и проч. [4, 36]. Перспективным считается использованием рекомбинантного ВМР-2 человека, полученного методом генной инженерии.

## Заключение

По результатам проведенного обзора мы приходим к выводу об актуальности применения ВМР-2 в стоматологии с целью увеличения остеогенного потенциала дентальной имплантации у пациентов с нарушениями костного метаболизма, в том числе минерального обмена в челюстных костях. Вместе с тем, необходимо продолжение исследований влияния покрытия ВМР-2 дентальных имплантатов на их остеогенерацию, в том числе для уточнения факторов риска (побочных эффектов), связанных с применением ВМР-2, дискуссии о которых в международном медицинском сообществе продолжаются и по сей день, и разработки оптимальных систем его доставки, позволяющих длительно контролировать и точно высвобождать белок с течением времени.

## Литература/References

1. Бартов М.С. Новые биотехнологические подходы к созданию остеоиндуктивных материалов на основе белка rhBMP-2, полученного микробиологическим синтезом в *Escherichia coli*; диссертация ... кандидата биологических наук. Москва; 2015. 138 с. [Bartov M.S. New biotechnological approaches to the creation of osteoinductive materials based on the rhBMP-2 protein obtained by microbiological synthesis in *Escherichia coli*; dissertation ... Candidate of Biological Sciences. Moscow; 2015. 138 p. (In Russ.).]
2. Воложин Г.А. Разработка и внедрение комплексного тканеинженерного и биотехнологического подхода для реконструкции костной ткани челюстей; диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук. Москва; 2023. 237 с. [Volozhin G.A. Development and implementation of a comprehensive tissue engineering and biotechnological approach for reconstruction of jaw bone tissue; dissertation for the degree of Doctor of Medical Sciences. Moscow; 2023. 237 p. (In Russ.).]
3. Дьячкова Е.Ю. Реабилитация пациентов с потерей зубов на фоне нарушений минерального обмена при дефиците витамина D3 посредством протезирования с опорой на дентальные имплантаты; диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук. Москва; 2024. 199 с. [Dyachkova E.Yu. Rehabilitation of patients with tooth loss due to mineral metabolism disorders with vitamin D3 deficiency through prosthetics supported by dental implants; dissertation for the degree of Doctor of Medical Sciences. Moscow; 2024. 199 p. (In Russ.).] <https://www.sechenov.ru/upload/iblock/736/v97lq5vqa50esy034jgngkvrvqb19xr2/DISSERTATSIYA-Dyachkova.pdf>
4. Кузнецова В.С., Васильев А.В., Бухарова Т.Б., Гольдштейн Д.В., Кулаков А.А. Безопасность и эффективность применения морфогенетических белков кости 2 и 7 в стоматологии. Стоматология. 2019;98(1):64-69. [Kuznetsova V.S., Vasilyev A.V., Bukharova T.B., Goldshtein D.V., Kulakov A.A. Safety and efficacy of BMP-2 and BMP-7 use in dentistry. Stomatology. 2019;98(1):64-69. (In Russ.).] <https://doi.org/10.17116/stomat20199801164>
5. Майбородин И.В., Шевела А.А., Тодер М.С., Шевела А.И. Современные тенденции выбора и обработки материалов для дентальной имплантации. Стоматология. 2018;97(4):68-76. [Maiborodin I.V., Shevela A.A., Toder M.S., Shevela A.I. Current trends of the choice and processing of materials for dental implantation. Stomatology. 2018;97(4):68-76. (In Russ.).] <https://doi.org/10.17116/stomat20189704168>
6. Майка О.Ю., Кавалерова Д.А., Букатин М.В. Морфологические особенности остеointegrации титановых имплантатов с биологическим покрытием и факторами роста. Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2012;(1):116-117. [Maika O.Yu., Kavalerova D.A., Bukatin M.V. Morphological features of osseointegration of titanium implants with biological coating and growth factors. International Journal of Applied and Fundamental Research. 2012;(1):116-117. (In Russ.).] <https://applied-research.ru/ru/article/view?id=2430>
7. Мурзабеков А.И., Мураев А.А., Мухаметшин Р.Ф., Ким Э.В., Иванов С.Ю., Клименков В.А. Результаты применения дентальных имплантатов ИРИС с поверхностью, модифицированной методом плазменного электролитического окисления. Медицинский алфавит. 2024;(1):77-82. [Murzabekov A.I., Muraev A.A., Mukhametshin R.F., Kim E.V., Ivanov S.Yu., Klimenkov V.A. Results of application of the IRIS dental implants with the surface modified by the method of plasma electrolytic oxidation. Medical alphabet. 2024;(1):77-82. (In Russ.).] <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-1-77-82>
8. Мухаметов У.Ф., Люлин С.В., Борзунов Д.Ю., Гареев И.Ф. Клиническое применение костных морфогенетических белков BMP-2 и BMP-7: анализ текущих клинических испытаний. Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. 2023;15(1):5-20. [Mukhametov U.F., Lyulin S.V., Borzunov D.Y., Gareev I.F. Clinical use of bone morphogenetic proteins BMP-2 and BMP-7: analysis of current clinical trials. HERALD Of North-Western State Medical University Named After I.I. Mechnikov. 2023;15(1):5-20 (In Russ.).] <https://doi.org/10.17816/mechnikov112617>
9. Налбандян М.С., Тер-Погосян Г.Ю., Есаян Л.К., Казарян Э.Р. Роль эстетики в современной ортодонтической диагностике и лечении. Проблемы стоматологии. 2018;14(3):86-90. [Nalbandyan M.S., Ter-Poghosyan H.Yu., Esayan L.K., Ghazaryan E.R. The role of aesthetics in contemporary orthodontic diagnosis and treatment. Actual problems in dentistry. 2018;14(3):86-90. (In Russ.).] <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=36458699>
10. Омаров Т.В., Жусев А.И., Ломакин М.В. Результаты клинического использования дентальных имплантатов с модифицированной биоактивной поверхностью. Российская стоматология. 2018;11(3):13-17. [Omarov T.V., Zhusev A.I., Lomakin M.V. The results of the clinical application of dental implants with the modified biologically active surfaces. Russian journal of stomatology. 2018;11(3):13-17. (In Russ.).] <https://doi.org/10.17116/rosstomat20181103113>
11. Семенов П.С. Использование костного морфогенетического белка 2 для стимуляции остеорегенерации. Вестник ВолГУ. Серия 9: Исследования молодых ученых. 2013;(1):81-83. [Semenov P.S. Use of bone morphogenetic protein-2 for osseoregeneration stimulation. Science Journal of Volgograd State University. Young Scientists' Research. 2013;(1):81-83. (In Russ.).] <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=rwwbgv>
12. Тарба И.И. Замещение костных дефектов челюстных костей посредством применения разработанной тканеинженерной конструкции. Клинико-экспериментальное исследование; автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Москва; 2023. 24 с. [Tarba I.I. Replacement of bone defects of the jaw bones by using the developed tissue-engineering structure. Clinical and experimental study; abstract of the dissertation for the degree of Candidate of Medical Sciences. Moscow; 2023. 24 p. (In Russ.).] [https://rusneb.ru/catalog/000199\\_000009\\_011892953/](https://rusneb.ru/catalog/000199_000009_011892953/)
13. Федорова М.З., Надеждин С.В., Семихин А.С., Лазебная М.А., Храмов Г.В., Колобов Ю.Р. и др. Экспериментальная оценка композиционного материала на основе белково-минеральных компонентов и рекомбинантного костного морфогенетического белка-2 в качестве покрытия титановых имплантатов. Травматология и ортопедия России. 2011;(2):101-106. [Fedorova M.Z., Nadezhdin S.V., Semikhin A.S., Lazebnaya M.A., Khramov G.V., Kolobov Y.R. et al. Experimental evaluation of composite material based on protein-mineral components and recombinant bone morphogenetic protein-2 as a coating for titanium implants. Traumatology and Orthopedics of Russia. 2011;(2):101-106. (In Russ.).] <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=16904397>

14. Шербовских А.Е. Обоснование применения модифицированных дентальных имплантатов на основе нетканого титанового материала со сквозной пористостью (клинико-экспериментальное исследование); диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Самара; 2017. 169 с. [Shcherbovskikh A.E. Justification for the use of modified dental implants based on non-woven titanium material with through porosity (clinical and experimental study); dissertation for the degree of Candidate of Medical Sciences. Samara; 2017. 169 p. (In Russ.)].
15. Яременко А.И., Галетский Д.В., Королёв В.О. Современные остеопластические и остеоиндуктивные материалы. Состояние проблемы. Перспективы применения в стоматологии и челюстно-лицевой хирургии. Институт стоматологии. 2011;(2):70-71. [Yaremenko A.I., Galetskiy D.V., Korolev V.O. Modern osteoplastic and osteoinductive materials. State of the problem. Prospects of application in dentistry and maxillofacial surgery. The Dental Institute. 2011;(2):70-71. (In Russ.)]. <https://elibrary.ru/item.asp?id=16553534>
16. Abdalla H., Allison P.J., Madathil S.A., Veronneau J.E., Pustavoitava N., Tikhonova S. Caries lesions progression in adults: A prospective 2-year cohort study. *Community dentistry and oral epidemiology*. 2025;53(1):33-41. <https://doi.org/10.1111/cdoe.13005>
17. Albertini M., Fernandez-Yague M., Lázaro P., Herrero-Climent M., Rios-Santos J.V., Bullon P. et al. Advances in surfaces and osseointegration in implantology. *Biomimetic surfaces. Medicina oral, patologia oral y cirugía bucal*. 2015;20(3):e316-e325. <https://doi.org/10.4317/medoral.20353>
18. Alenezi A., Chrcanovic B., Wennerberg A. Effects of local drug and chemical compound delivery on bone regeneration around dental implants in animal models: a systematic review and meta-analysis. *The International journal of oral & maxillofacial implants*. 2018;33(1):e1-e18. <https://doi.org/10.11607/jomi.6333>
19. Anta M.A., Novák, P. Advances in Osseointegration for Dental Implants: Influencing Factors and Measuring Methods. *Archive of Orofacial Data Science*. 2025;2. <https://doi.org/10.17879/aods-2024-6116>
20. Cardoso M.V., de Rycker J., Chaudhari A., Coutinho E., Yoshida Y., Van Meerbeek B. et al. Titanium implant functionalization with phosphate-containing polymers may favour in vivo osseointegration. *Journal of clinical periodontology*. 2017;44(9):950-960. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12736>
21. Centers for Disease Control and Prevention. Oral Health Surveillance Report: Dental Caries, Tooth Retention, and Edentulism, United States, 2017 — March 2020. U.S. Dept of Health and Human Services, 2024. — 28 p. <https://www.cdc.gov/oral-health/php/2024-oral-health-surveillance-report/index.html>
22. Chalub L.L.F.H., Ferreira R.C., Vargas A.M.D. Influence of functional dentition on satisfaction with oral health and impacts on daily performance among Brazilian adults: a population-based cross-sectional study. *BMC Oral Health*. 2017;17(1):112. <https://doi.org/10.1186/s12903-017-0402-5>
23. Chaudhary N.K., Sunuwar D.R., Sapkota M.R., Pant S., Pradhan M., Bhandari, K.K. Prevalence of osteoporosis and associated factors among people aged 50 years and older in the Madhesh province of Nepal: a community-based cross-sectional study. *Journal of health, population, and nutrition*. 2024;43(1):100. <https://doi.org/10.1186/s41043-024-00591-7>
24. Cho Y.C., Peng P.W., Ou Y.S., Liu C.M., Huang B.H., Lan W.C. et al. An Innovative Design to Enhance Osteoinductive Efficacy and Biomechanical Behavior of a Titanium Dental Implant. *Materials (Basel)*. 2024;17(10):2276. <https://doi.org/10.3390/ma17102276>
25. de Queiroz Fernandes J., de Lima V.N., Bonardi J.P., Filho O.M., Queiroz S.B.F. Bone regeneration with recombinant human bone morphogenetic protein 2: a systematic review. *Journal of maxillofacial and oral surgery*. 2018;17(1):13-18. <https://doi.org/10.1007/s12663-016-0988-1>
26. Dong H., Liu H., Zhou N., Li Q., Yang G., Yi L. et al. Surface modified techniques and emerging functional coating of Dental implants. *Coatings*. 2020;10(11):1012. <https://doi.org/10.3390/coatings10111012>
27. Fan Y., Li Q., Liu Y., Miao J., Zhao T., Cai J. et al. Sex- and Age-Specific Prevalence of Osteopenia and Osteoporosis: Sampling Survey. *JMIR public health and surveillance*. 2024;10:e48947. <https://doi.org/10.2196/48947>
28. Gkiliopoulos D., Tsamesidis I., Theocharidou A., Pouroutzidou G., Christodoulou E., Stalika E. et al. SBA-15 Mesoporous Silica as Delivery Vehicle for rhBMP-2 Bone Morphogenetic Protein for Dental Applications. *Nanomaterials (Basel)*. 2022;12(5):822. <https://doi.org/10.3390/nano12050822>
29. Go H., Jung H.I., Ahn S.V., Ahn J., Shin H., Amano A. et al. Trend in the Incidence of Severe Partial Edentulism among Adults Using the Korean National Health Insurance Service Claim Data, 2014-2018. *Yonsei medical journal*. 2024;65(4):234-240. <https://doi.org/10.3349/ymj.2023.0380>
30. Grzelak A., Hnydká A., Higuichi J., Michalak A., Tarczynska M., Gaweda K. et al. Recent Achievements in the Development of Biomaterials Improved with Platelet Concentrates for Soft and Hard Tissue Engineering Applications. *International Journal of Molecular Sciences*. 2024;25(3):1525. <https://doi.org/10.3390/ijms25031525>
31. Han J.J., Yang H.J., Hang S.J. Enhanced Bone Regeneration by Bone Morphogenetic Protein-2 after Pretreatment with Low-Intensity Pulsed Ultrasound in Distraction Osteogenesis. *Tissue engineering and regenerative medicine*. 2022;19(4):871-886. <https://doi.org/10.1007/s13770-022-00457-1>
32. Jimbo R., Coelho P.G., Bryington M., Baldassarri M., Tovar N., Currie F. et al. Nano hydroxyapatite-coated implants improve bone nanomechanical properties. *Journal of dental research*. 2012;91(12):1172-1177. <https://doi.org/10.1177/0022034512463240>
33. Kunrath M.F., Garaicoa-Pazmino C., Giraldo-Osorno P.M., Haj Mustafa A., Dahlin C., Larsson L. et al. Implant surface modifications and their impact on osseointegration and peri-implant diseases through epigenetic changes: A scoping review. *Journal of periodontal research*. 2024;59(6):1095-1114. <https://doi.org/10.1111/jre.13273>
34. Kupka J.R., König J., Al-Nawas B., Sagheb K., Schiegnitz E. How far can we go? A 20-year meta-analysis of dental implant survival rates. *Clinical oral investigations*. 2024;28(10):541. <https://doi.org/10.1007/s00784-024-05929-3>
35. Kuznetsova V.S., Vasilyev A.V., Bukharova T.B., Nedorubova I.A., Goldshtein D.V., Popov V.K. et al. Application of BMP-2 and its gene delivery vehicles in dentistry. *The Saudi dental journal*. 2024;36(6):855-862. <https://doi.org/10.1016/j.sdentj.2024.03.015>
36. Liu P., Zhang Y., Ma Y., Tan S., Ren B., Liu S. et al. Application of dental pulp stem cells in oral maxillofacial tissue engineering. *International journal of medical sciences*. 2022;19(2):310-320. <https://doi.org/10.7150/ijms.68494>
37. Liu T., Zheng Y., Wu G., Wismeijer D., Pathak J.L., Liu Y. BMP2-coprecipitated calcium phosphate granules enhance osteoinductivity of deproteinized bovine bone, and bone formation during critical-sized bone defect healing. *Scientific reports*. 2017;7:41800. <https://doi.org/10.1038/srep41800>
38. López-Valverde N., Flores-Fraile J., Ramírez J.M., Macedo de Sousa B., Herrero-Hernández S., López-Valverde A. Conventional Surfaces in Titanium Dental Implants: A Comparative Systematic Review. *Journal of Clinical Medicine*. 2020;9(7):2047. <https://doi.org/10.3390/jcm9072047>
39. Losiewicz B., Osak P., Nowińska D., Maszybrocka J. Developments in Dental Implant Surface Modification. *Coatings*. 2025;15(1):109. <https://doi.org/10.3390/coatings15010109>
40. Maher N., Mahmood A., Fareed M.A., Kumar N., Rokaya D., Zafar M.S. An updated review and recent advancements in carbon-based bioactive coatings for dental implant applications. *Journal of advanced research*. 2024;S2090-1232(24)00300-X. <https://doi.org/10.1016/j.jare.2024.07.016>
41. Naso C.M., Lin S.Y., Song G., Xue H. Time trend analysis of osteoporosis prevalence among adults 50 years of age and older in the USA, 2005-2018. *Osteoporosis international*. 2025; 36(3):547-554. <https://doi.org/10.1007/s00198-025-07395-3>
42. On S-W., Park S-Y., Yi S-M., Park I-Y., Byun S.H., Yang B.E. Current Status of Recombinant Human Bone Morphogenetic Protein-2 (rhBMP-2) in Maxillofacial Surgery: Should It Be Continued? *Bioengineering*. 2023;10(9):1005. <https://doi.org/10.3390/bioengineering10091005>
43. Pang K., Seo Y.K., Lee J.H. Effects of the combination of bone morphogenetic protein-2 and nano-hydroxyapatite on the osseointegration of dental implants. *Journal of the Korean Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*. 2021;47(6):454-464. <https://doi.org/10.5125/jkaoms.2021.47.6.454>
44. Park H.E., Song H.Y., Han K., Cho K.H., Kim Y.H. Number of remaining teeth and health-related quality of life: the Korean national health and nutrition examination survey 2010-2012. *Health Qual Life Outcomes*. 2019;17(1):5. <https://doi.org/10.1186/s12955-019-1078-0>
45. Park K., Kang N.G., Lee J.H., Srinivasan M. Removable complete denture with a metal base: Integration of digital design and conventional fabrication techniques. *Journal of esthetic and restorative dentistry*. 2024;36(2):255-262. <https://doi.org/10.1111/jerd.13121>
46. Pimenta J., Szmukler-Moncler S., Raigrodski A.J. Physical characterization of 3 implant systems made of distinct materials with distinct surfaces. *The Journal of prosthetic dentistry*. 2022;128(1):63-72. <https://doi.org/10.1016/j.prosdent.2020.11.015>
47. Raza F.B., Vijayaragavalu S., Vaidyanathan A.K. Bone Morphogenetic Protein as Bone Additive around Dental Implant and its Impact on Osseointegration: a Systematic Review. *Journal of dentistry (Shiraz)*. 2022;23(2 Suppl):336-348. <https://doi.org/10.30476/DENTJODS.2021.90931.1536>
48. Schonberger S., Kadry R., Shapira Y., Finkelstein T. Permanent Tooth Agensis and Associated Dental Anomalies among Orthodontically Treated Children. *Children (Basel)*. 2023;10(3):596. <https://doi.org/10.3390/children10030596>
49. Shayeb M.A., Elfadil S., Abutayyem H., Shqaidef A., Marrapodi M.M., Cicciù M. et al. Bioactive surface modifications on dental implants: a systematic review and meta-analysis of osseointegration and longevity. *Clinical oral investigations*. 2024;28(11):592. <https://doi.org/10.1007/s00784-024-05958-y>
50. Shin Y.C., Bae J.H., Lee J.H., Raja I.S., Kang M.S. et al. Enhanced osseointegration of dental implants with reduced graphene oxide coating. *Biomaterials Research*. 2022;26:11. <https://doi.org/10.1186/s40824-022-00257-7>
51. Teshaboev M.G., Yuldoshev A. A., Umarchojaeva M. Evaluation of Chewing Efficiency of Prosthetics in the Complete Absence of Teeth with Removable Prosthesis Based on Dental Implants. *Miasto Przyszłości*. 2023;35:98-101. <https://miastoprzyszlosci.com.pl/index.php/mp/article/view/1345>
52. Wang M., Xu C., Zheng Y., Pieterse H., Sun Z., Liu Y. In vivo validation of osteoinductivity and biocompatibility of BMP-2 enriched calcium phosphate cement alongside retrospective description of its clinical anchorage events. *International journal of implant dentistry*. 2024;10(1):47. <https://doi.org/10.1186/s40729-024-00567-6>
53. Yoo D., Tovar N., Jimbo R., Marin C., Anchieta R.B., Machado L.S. et al. Increased osseointegration effect of bone morphogenetic protein 2 on dental implants: an in vivo study. *Journal of biomedical materials research. Part A*. 2014;102(6):1921-1927. <https://doi.org/10.1002/jbm.a.34862>
54. Yoo S.Y., Kim S.K., Heo S.J., Koak J.Y., Lee J.H., Heo J.M. Biochemical Responses of Anodized Titanium Implants with a Poly(lactide-co-glycolide)/Bone Morphogenetic Protein-2 Submicron Particle Coating. Part 2: An In Vivo Study. *The International journal of oral & maxillofacial implants*. 2015;30(4):754-760. <https://doi.org/10.11607/jomi.3701b>