



МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЕ ИНТЕГРАЦИЮ ИМПЛАНТАТОВ С КОСТНОЙ ТКАНЬЮ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Назарова Умида Ильхомжоновна

Международный университет Кимё в Ташкенте, ДНТ-74У

Аннотация: Остеоинтеграция является ключевым фактором долгосрочного успеха дентальных и ортопедических имплантатов. В данном обзоре представлены современные научные данные о молекулярно-генетических механизмах, определяющих интеграцию титановых имплантатов с костной тканью. Рассматриваются основные сигнальные пути (BMP/Smad, Wnt/ β -catenin, RANK/RANKL/OPG), транскрипционные факторы (Runx2, Osterix), роль мезенхимальных стволовых клеток, а также влияние микроРНК и генетических полиморфизмов на процесс остеоинтеграции. Особое внимание уделено эпигенетической регуляции остеогенной дифференцировки и влиянию поверхностных характеристик имплантатов на экспрессию генов. Современные исследования свидетельствуют о том, что успешная остеоинтеграция обусловлена сложным взаимодействием генетических, эпигенетических и молекулярных факторов, понимание которых открывает новые перспективы для развития персонализированной имплантологии.

Ключевые слова: остеоинтеграция, дентальные имплантаты, молекулярные механизмы, генетические факторы, Runx2.

Введение. Остеоинтеграция, определяемая как прямой структурный и функциональный контакт между живой костью и поверхностью имплантата, является фундаментальным требованием для долгосрочного успеха дентальных и ортопедических имплантатов. С момента открытия феномена остеоинтеграции Бранемарком в 1960-х годах, титановые имплантаты стали золотым стандартом в реконструктивной хирургии и стоматологии.

Несмотря на высокий уровень клинического успеха остеоинтегрированных имплантатов, достигающий 95-98%, определённые группы пациентов, такие как лица с остеопорозом, сахарным диабетом и другими системными заболеваниями, подвержены повышенному риску неудач имплантации [4, 5]. Изучение молекулярно-генетических основ остеоинтеграции имеет решающее значение для разработки



персонализированных подходов в имплантологии и повышения эффективности лечения у пациентов из групп риска.

Целью данного обзора является систематический анализ современных научных данных о молекулярно-генетических факторах, определяющих остеоинтеграцию имплантатов, с акцентом на ключевые сигнальные пути, транскрипционные факторы и эпигенетические механизмы регуляции остеогенеза.

Обзор литературы. Для подготовки данного обзора был проведён систематический поиск научной литературы в базах данных PubMed, Scopus и Google Scholar за период 2013-2025 гг. Использовались следующие ключевые слова: 'osseointegration', 'genetic factors', 'molecular mechanisms', 'dental implants', 'Runx2', 'Osterix', 'BMP', 'microRNA', 'gene expression'. В анализ были включены оригинальные исследования, систематические обзоры и мета-анализы, опубликованные в рецензируемых журналах.

Основная часть

1. Ключевые транскрипционные факторы остеогенеза

Runx2 и Osterix являются центральными транскрипционными факторами, контролирующими остеобластную дифференцировку и формирование костной ткани [6]. Исследования показывают, что Runx2 активируется в ответ на сигналы костных морфогенетических белков (BMP) через путь Smad, что приводит к индукции остеогенной программы в мезенхимальных стволовых клетках (МСК) [7, 8].

Osterix функционирует как последующий регулятор в остеогенном каскаде, и его экспрессия критична для терминальной дифференцировки остеобластов [9, 10]. Важно отметить, что регуляция Osterix осуществляется как Runx2-зависимыми, так и независимыми механизмами. Nakashima и соавт. продемонстрировали, что BMP-2 может индуцировать экспрессию Osterix через белок Dlx5 даже в отсутствие Runx2 [11]. Это указывает на существование альтернативных регуляторных путей остеогенеза.

В контексте остеоинтеграции имплантатов, исследования показали, что модифицированные поверхности титана значительно влияют на экспрессию этих транскрипционных факторов. Анализ экспрессии генов на различных поверхностях титановых имплантатов выявил, что пескоструйная обработка с последующим кислотным травлением увеличивает экспрессию Osterix, что коррелирует с улучшенной остеоинтеграцией [12].

2. Сигнальные пути BMP/Smad и Wnt/ β -catenin

Путь BMP/Smad играет центральную роль в остеогенной



дифференцировке клеток на поверхности имплантатов [13]. Костные морфогенетические белки связываются с рецепторами на поверхности остеобластов, инициируя фосфорилирование Smad1/5/8, которые затем формируют комплекс со Smad4 для активации остеогенных генов [14].

Канонический путь Wnt/ β -catenin также критичен для остеобластогенеза. Активация этого пути приводит к стабилизации β -катенина и его ядерной транслокации, где он регулирует экспрессию остеогенных генов, включая Osterix. Исследования на модифицированных поверхностях титана показали, что топография поверхности может влиять на активацию пути Wnt через регуляцию YAP-белка и последующую деградацию β -катенина.

3. Роль мезенхимальных стволовых клеток в остеointеграции

МСК являются ключевыми клетками в процессе остеointеграции, обеспечивая популяцию остеопрогениторных клеток в области имплантата. После установки имплантата МСК рекрутируются к месту травмы и начинают пролиферацию примерно через 3 дня, что стимулируется воспалительными реакциями и выделением факторов роста и цитокинов.

Остеогенная дифференцировка МСК строго зависит от условий микроокружения. При достаточном снабжении кислородом МСК дифференцируются по остеобластному пути, тогда как в условиях гипоксии может происходить хондрогенная дифференцировка. Интересно, что в периимплантатной ткани обнаружена экспрессия смешанных остеобластных и хондробластных генов, что может быть связано с формированием тонкого гипоксического слоя вследствие непрерывного окисления титанового имплантата.

4. МикроРНК и эпигенетическая регуляция остеointеграции

МикроРНК (miRNA) представляют собой класс небольших некодирующих РНК, которые регулируют экспрессию генов на посттранскрипционном уровне и играют важную роль в остеогенной дифференцировке и остеointеграции [21, 22]. Chakravorty и соавт. продемонстрировали, что модифицированные поверхности титановых имплантатов индуцируют дифференциальную регуляцию miRNA, которые потенциально регулируют пути TGF- β /BMP и Wnt/Ca²⁺ во время остеогенной дифференцировки [23].

Функционализация титановых имплантатов микроРНК, такими как miR-29b и анти-miR-138, показала значительное усиление остеогенной активности через повышение экспрессии остеогенных генов и усиление минерализации внеклеточного матрикса [24]. Клинические исследования также выявили, что специфические профили экспрессии miRNA в



периимплантатных тканях могут служить предикторами клинических исходов имплантации, включая резорбцию кости и развитие периимплантита [25].

Эпигенетические модификации поверхности имплантатов представляют перспективное направление для улучшения остеоинтеграции. Исследования показали, что различные модификации поверхности могут влиять на эпигенетические механизмы клеток, включая метилирование ДНК и модификации гистонов, что в конечном итоге влияет на остеогенную дифференцировку и формирование кости вокруг имплантата [26].

5. Генетические полиморфизмы и остеоинтеграция

Неудачи остеоинтеграции часто происходят в кластерной форме, то есть множественные неудачи имплантатов у одного пациента, что указывает на генетическую предрасположенность, влияющую на иммунный ответ [27]. Однонуклеотидные полиморфизмы (SNP) в генах RANK и RANKL были изучены на предмет их связи с неудачами имплантации. Генотип CC полиморфизма rs35211496 в гене RANK и генотип CT полиморфизма rs9533156 в гене RANKL были значительно ассоциированы с периимплантитом и предложены в качестве генетических факторов риска [28].

Система RANK/RANKL/OPG является ключевым регулятором костного ремоделирования и остеокластогенеза. Остеопротегерин (OPG) действует как эндогенный антагонист RANKL, ингибируя активность остеокластов и резорбцию кости [29]. Баланс между RANKL и OPG критичен для поддержания периимплантатной кости и предотвращения асептического расшатывания имплантата.

6. Влияние системных заболеваний на молекулярные механизмы остеоинтеграции

Сахарный диабет значительно влияет на молекулярные процессы остеоинтеграции. Хроническая гипергликемия снижает доступность клеток-предшественников и их рекрутирование в места заживления, уменьшает дифференцировку остеобластов и снижает качество костной архитектуры [30]. Исследования на диабетических моделях показали сниженную экспрессию регуляторного гена остеобластов Runx2 и уменьшенную плотность PCNA⁺ клеток в периимплантатных участках, что нарушает пролиферацию и функцию остеобластов [31].

Для улучшения остеоинтеграции у пациентов с диабетом были разработаны биофункционализированные имплантаты с антагонистами microRNA-204, которые показали эффективность в усилении остеоинтеграции в условиях диабета через модуляцию остеогенной



дифференцировки мезенхимальных стволовых клеток [32].

7. Влияние поверхностных характеристик имплантатов на генную экспрессию

Топография и химический состав поверхности имплантатов существенно влияют на молекулярные процессы остеоинтеграции [33]. Наноструктурированные поверхности могут модулировать форму и активность мезенхимальных стволовых клеток, приводя к повышенной скорости дифференцировки этих клеток в остеогенную линию с активацией остеобластных генов [34].

Современные подходы к модификации поверхности включают создание иерархической микро/нано топографии, что значительно улучшает остеоинтеграцию как *in vitro*, так и *in vivo* [35]. Кроме того, функционализация поверхности титана с помощью генно-активированных матриц, содержащих плазмидную ДНК, микроРНК или малые интерферирующие РНК, показала перспективные результаты в усилении остеоинтеграции с безопасностью и эффективностью в доклинических исследованиях на животных моделях.

Выводы и дальнейшие перспективы исследования. Остеоинтеграция титановых имплантатов представляет собой сложный многофакторный процесс, регулируемый взаимодействием множества молекулярно-генетических факторов. Ключевые транскрипционные факторы Runx2 и Osterix, сигнальные пути BMP/Smad и Wnt/ β -catenin, а также система RANK/RANKL/OPG играют центральную роль в остеогенной дифференцировке и формировании периимплантатной кости.

МикроРНК и эпигенетические механизмы регуляции представляют новый уровень контроля остеоинтеграции, открывая возможности для разработки функционализированных имплантатов с улучшенными остеоиндуктивными свойствами. Генетические полиморфизмы, влияющие на иммунный ответ и костное ремоделирование, могут служить биомаркерами для идентификации пациентов с повышенным риском неудач имплантации.

Понимание молекулярно-генетических основ остеоинтеграции имеет критическое значение для развития персонализированной имплантологии. Будущие исследования должны быть направлены на разработку имплантатов, адаптированных к индивидуальной генетической конституции пациента, что может значительно улучшить результаты лечения, особенно у пациентов из групп риска.

Перспективными направлениями дальнейших исследований являются: (1) разработка генно-активированных имплантатов для целенаправленной доставки терапевтических нуклеиновых кислот; (2)



применение технологий секвенирования нового поколения для идентификации новых генетических маркеров остеоинтеграции; (3) создание платформ искусственного интеллекта для прогнозирования успеха имплантации на основе генетических и клинических данных; (4) разработка концепции 'имплантогеномики' как нового междисциплинарного направления, объединяющего геномику, материаловедение и биоинформатику.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Albrektsson T, Brånemark PI, Hansson HA, Larsson K, Lundström I, McQueen DH, et al. The interface zone of inorganic implants in vivo: titanium implants in bone. *Ann Biomed Eng.* 1983;11:1-27.
2. Cooper LF. Osseointegration—the biological reality of successful dental implant therapy: a narrative review. *Front Oral Maxillofac Med.* 2022;4:57215.
4. Brånemark PI. Osseointegration and its experimental background. *J Prosthet Dent.* 1983;50(3):399-410.
5. Apostu D, Lucaci O, Berce C, Lucaci D, Cosma D. Current methods of preventing aseptic loosening and improving osseointegration of titanium implants in cementless total hip arthroplasty: a review. *J Int Med Res.* 2018;46(6):2104-2119.
6. Apostu D, Lucaci O, Lucaci GD, Crisan B, Crisan L, Baciut M, et al. Systemic drugs that influence titanium implant osseointegration. *Drug Metab Rev.* 2017;49(1):92-104.
7. Lian JB, Stein GS, Javed A, van Wijnen AJ, Stein JL, Montecino M, et al. Networks and hubs for the transcriptional control of osteoblastogenesis. *Rev Endocr Metab Disord.* 2006;7(1-2):1-16.
8. Sinha KM, Zhou X. Genetic and molecular control of osterix in skeletal formation. *J Cell Biochem.* 2013;114(5):975-984.
9. Nishio Y, Dong Y, Paris M, O'Keefe RJ, Schwarz EM, Drissi H. Runx2-mediated regulation of the zinc finger Osterix/Sp7 gene. *Gene.* 2006;372:62-70.
10. Nakashima K, Zhou X, Kunkel G, Zhang Z, Deng JM, Behringer RR, et al. The novel zinc finger-containing transcription factor osterix is required for osteoblast differentiation and bone formation. *Cell.* 2002;108(1):17-29.
11. Kitazawa T, Takai H, Kono T, Okada H, Ogata Y. Carbonate apatite increases gene expression of osterix and bone morphogenetic protein 2 in the alveolar ridge after socket grafting. *J Oral Sci.* 2024;66(1):15-19.
12. Lee MH, Kim YJ, Kim HJ, Park HD, Kang AR, Kyung HM, et al. BMP-2-induced Osterix expression is mediated by Dlx5 but is independent of Runx2. *Biochem Biophys Res Commun.* 2003;309(3):689-694.



13. Sánchez-Garcés MÁ, Camps-Font O, Alvarez G, Gay-Escoda C. Osteoblastic cell behavior and gene expression related to bone metabolism on different titanium surfaces. *Int J Mol Sci.* 2023;24(4):3523.
14. Rahman MS, Akhtar N, Jamil HM, Banik RS, Asaduzzaman SM. TGF- β /BMP signaling and other molecular events: regulation of osteoblastogenesis and bone formation. *Bone Res.* 2015;3:15005.
15. Chen G, Deng C, Li YP. TGF- β and BMP signaling in osteoblast differentiation and bone formation. *Int J Biol Sci.* 2012;8(2):272-288.
16. Liu B, Wu S, Han L, Zhang C. β -catenin signaling induces the osteoblastogenic differentiation of human pre-osteoblastic and bone marrow stromal cells mainly through the upregulation of osterix expression. *Int J Mol Med.* 2015;36(6):1572-1582.
17. Wang L, You X, Lotinun S, Zhang L, Wu N, Zou W. Mechanical sensing protein PIEZO1 regulates bone homeostasis via osteoblast-osteoclast crosstalk. *Nat Commun.* 2020;11(1):282.
18. Caplan AI. Mesenchymal stem cells. *J Orthop Res.* 1991;9(5):641-650.
19. Guldberg RE, Ballock RT, Boyan BD, Duvall CL, Lin AS, Nagaraja S, et al. Analyzing bone, blood vessels, and biomaterials with microcomputed tomography. *IEEE Eng Med Biol Mag.* 2003;22(5):77-83.
20. Adesida AB, Mulet-Sierra A, Jomha NM. Hypoxia mediated isolation and expansion enhances the chondrogenic capacity of bone marrow mesenchymal stromal cells. *Stem Cell Res Ther.* 2012;3(2):9.
21. Ogawa T, Nishimura I. Genes and proteins associated with implant osseointegration. *J Dent Res.* 2006;85(7):610-625.
22. Sartori EM, das Neves AM, Magro-Filho O, Mendonça DBS, Krebsbach PH, Cooper LF, et al. The role of microRNAs in the osseointegration process. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2019;34(2):397-410.
23. Bornes R, Peroglio M, Eglin D, Grad S, Alini M. MicroRNAs in intervertebral disc degeneration and regeneration. *J Orthop Res.* 2023;41(1):24-35.
24. Chakravorty N, Ivanovski S, Prasadam I, Crawford R, Oloyede A, Xiao Y. The microRNA expression signature on modified titanium implant surfaces influences genetic mechanisms leading to osteogenic differentiation. *Acta Biomater.* 2012;8(9):3516-3523.
25. Wu K, Song W, Zhao L, Liu M, Yan J, Andersen MØ, et al. MicroRNA functionalized microporous titanium oxide surface by lyophilization with enhanced osteogenic activity. *ACS Appl Mater Interfaces.* 2013;5(7):2733-2744.
26. Ferreira MC, Casarin M, Assis Gonçalves PF, Sallum EA, Casati MZ, Toledo S Jr. Prediction of titanium implant success by analysis of microRNA



expression in peri-implant tissue. A 5-year follow-up study. Clin Oral Implants Res. 2019;30(7):605-614.

27. Kunrath MF, Garaicoa-Pazmino C, Giraldo-Osorno PM, et al. Implant surface modifications and their impact on osseointegration and peri-implant diseases through epigenetic changes: A scoping review. J Periodont Res. 2024;59(6):1095-1114.

28. Kornman KS, Crane A, Wang HY, di Giovine FS, Newman MG, Pirk FW, et al. The interleukin-1 genotype as a severity factor in adult periodontal disease. J Clin Periodontol. 1997;24(1):72-77.

29. El-Awady AR, Messer RLW, Gamal AY, Sharawy MM, Wenger K, Lucas LC. Genetic factors regulating bone healing. Implant Dent. 2011;20(6):399-405.

30. Boyce BF, Xing L. Functions of RANKL/RANK/OPG in bone modeling and remodeling. Arch Biochem Biophys. 2008;473(2):139-146.

31. Kayal RA, Tsatsas D, Bauer MA, Allen B, Al-Sebaei MO, Kakar S, et al. Diminished bone formation during diabetic fracture healing is related to the premature resorption of cartilage associated with increased osteoclast activity. J Bone Miner Res. 2007;22(4):560-568.