

DOI: 10.37988/1811-153X\_2025\_1\_186

Т.В. Царева<sup>1</sup>,

к.м.н., доцент кафедры микробиологии, вирусологии, иммунологии

Е.В. Ипполитов<sup>1</sup>,

д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярно-биологических исследований

М.Г. Козодаев<sup>2</sup>,

к.ф.-м.н., с.н.с. центра коллективного пользования уникальным научным оборудованием в области нанотехнологий

В.В. Царева<sup>1</sup>,

научный сотрудник лаборатории экспериментальной и клинической офтальмологии

М.С. Подпорин<sup>1</sup>,

к.м.н., м.н.с. лаборатории молекулярно-биологических исследований

В.Н. Царев<sup>1</sup>,

д.м.н., профессор, зав. кафедрой микробиологии, вирусологии, иммунологии, директор НИМСИ

<sup>1</sup> Российский университет медицины, 127006, Москва, Россия<sup>2</sup> МФТИ, 141701, Долгопрудный, Россия

## Сравнительная характеристика антимикробных свойств покрытия диоксида титана в форме анатаз на поверхности титана и его сплавов

**Аннотация.** Изделия из титана и его сплавов активно используются для реконструкции опорно-двигательной и челюстно-лицевой систем организма. Однако в отдельных случаях наблюдается отторжение имплантированных изделий, что связано с присоединением бактериальных инфекций. Для ускорения процесса остеоинтеграции изделий используются различные способы обработки их поверхности, включая пескоструйную обработку, создающую определенный микро рельеф, а также нанесение биоактивного покрытия из диоксида титана (TiO<sub>2</sub>) в кристаллической форме анатаз. Поскольку метод формирования TiO<sub>2</sub>, а именно атомно-слоевое осаждение (АСО), обладает определенной чувствительностью к структуре и химии исходной поверхности, что проявляется в области малых толщин, характеристики покрытия могут зависеть от материала имплантата. **Цель исследования** — оценка антиадгезивных и антимикробных свойств поверхности образцов из титана и его сплавов с учетом различий в их структуре и типе обработки поверхности, включающих формирование покрытия TiO<sub>2</sub> с кристаллической структурой анатаз. **Материалы и методы.** Использованы микробиологические и молекулярно-биологические методы, а также методы статистического анализа для количественной оценки микробной адгезии *in vitro* к образцам материалов. Исследованы образцы титана Grade 4 (ASTM F67) и сплавов различного состава Ti6Al4V (ASTM F136)/Ti6Al7Nb (ASTM F1295) с различной обработкой поверхности, которые могут быть использованы для ортопедического лечения. **Результаты.** Впервые проведена сравнительная оценка адгезии санитарно-значимых микроорганизмов (например, *S. aureus*, *E. coli*) и анаэробных бактерий к исследуемым образцам. Наиболее низкий уровень адгезии наблюдался на образцах Ti6Al4V с покрытием TiO<sub>2</sub>, что указывает на их бактерицидные и фунгицидные свойства. Образцы, содержащие ниобий (Ti6Al7Nb), показали избирательные антиадгезивные свойства, что подтверждает их активность в отношении жизнеспособных клеток микробов. **Заключение.** Результаты подчеркивают потенциальную эффективность покрытия TiO<sub>2</sub> с кристаллической структурой анатаз для применения в медицинских имплантатах и конструкциях.

**Ключевые слова:** оксид титана, кристаллическая структура, анатаз, адгезия микробов, анаэробные виды, дрожжевые грибы

### ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:

Царева Т.В., Ипполитов Е.В., Козодаев М.Г., Царева В.В., Подпорин М.С., Царев В.Н. Сравнительная характеристика антимикробных свойств покрытия диоксида титана в форме анатаз на поверхности титана и его сплавов. — *Клиническая стоматология*. — 2025; 28 (1): 186—195. DOI: 10.37988/1811-153X\_2025\_1\_186

T.V. Tsareva<sup>1</sup>,

PhD in Medical Sciences, associate professor of the Microbiology, virology, immunology Department

E.V. Ippolitov<sup>1</sup>,

PhD in Medical Sciences, professor, leading researcher of the Molecular biology research Laboratory

M.G. Kozodaev<sup>2</sup>,

PhD in Physical and Mathematical Sciences, senior researcher at the Center of shared facilities in nanotechnology

V.V. Tsareva<sup>1</sup>,

researcher at the Laboratory of experimental and clinical ophthalmology

## Comparative characteristics of antimicrobial properties of titanium dioxide coating in the anatase form on the surface of titanium and its alloys

**Abstract.** Products from titanium and its alloys are actively used for the reconstruction of the musculoskeletal and maxillofacial systems of the body. However, in some cases, their rejection is observed, which is associated with the addition of bacterial infections. To accelerate the process of osseointegration, various methods of surface treatment are used, including sandblasting, which creates a certain microrelief, as well as the deposition of a bioactive coating of titanium dioxide (TiO<sub>2</sub>) with the anatase structure. Since the method of TiO<sub>2</sub> formation, namely atomic layer deposition (ALD), has a certain sensitivity to the structure and chemistry of the initial surface, especially in the low-thickness range, the characteristics of the coating may depend on the implant material. Therefore, **the purpose of this study** is to evaluate the antiadhesive and antimicrobial properties

[M.S. Podporin](#)<sup>1</sup>,

PhD in Medical Sciences, researcher  
at the Molecular biology research Lab

[V.N. Tsarev](#)<sup>1</sup>,

Doctor of Science in Medicine, full professor  
of the Microbiology, virology, immunology  
department, director of the Medico-dental  
research Institute

<sup>1</sup> Russian University of Medicine,  
127006, Moscow, Russia

<sup>2</sup> MIPT, 141701, Dolgoprudny, Russia

of titanium and its alloy samples, taking into account the differences in their structure and type of surface treatment, including the formation of a TiO<sub>2</sub> coating with anatase crystalline structure. **Materials and methods.** In order to quantitatively evaluate the in vitro microbial adhesion to samples of Grade 4 titanium (ASTM F67) and Ti6Al4V (ASTM F136)/Ti6Al7Nb (ASTM F1295) alloys with different surface treatments, authors used microbiological, molecular biological methods and statistical analysis. **Results.** The work studies samples of titanium and its alloys with various surface preparation, that can be used for orthopedic treatment. Comparative assessment was carried out for the first time which included adhesion of sanitary-significant microorganisms (for example, *S. aureus*, *E. coli*) and anaerobic bacteria to the studied samples. The lowest level of adhesion was observed on Ti6Al4V samples coated with TiO<sub>2</sub>, which indicates their bactericidal and fungicidal properties. Samples containing niobium (Ti6Al7Nb) showed selective anti-adhesive properties, which confirms their activity against viable microbial cells. **Conclusions.** The results highlight the potential effectiveness of TiO<sub>2</sub> coating with anatase crystalline structure for utilization in medical implants and structures.

**Key words:** titanium oxide, crystal structure, anatase, microbes adhesion, anaerobic species, yeast fungi

**FOR CITATION:**

Tsareva T.V., Ippolitov E.V., Kozodaev M.G., Tsareva V.V., Podporin M.S., Tsarev V.N. Comparative characteristics of antimicrobial properties of titanium dioxide coating in the anatase form on the surface of titanium and its alloys. *Clinical Dentistry (Russia)*. 2025; 28 (1): 186—195 (In Russian). DOI: 10.37988/1811-153X\_2025\_1\_186

## ВВЕДЕНИЕ

В современном мире стоматология играет все более значительную роль в сохранении здоровья человека. С появлением новых технологий и материалов данное направление медицины претерпевает значительные изменения, которые помогают улучшить качество жизни пациентов [1, 2].

Одним из ключевых изменений в стоматологии стало использование титановых сплавов для создания имплантируемых изделий, что обусловлено совокупностью их превосходных механических свойств и коррозионной стойкости, а также покрытий, обладающих биосовместимостью, например из оксида титана в кристаллической форме анатаз, что позволяет создавать качественные и долговечные решения для пациентов. Особый интерес также представляют наноструктурированные материалы, которые позволяют значительно улучшить функциональные и эстетические качества стоматологических изделий [3, 4].

Однако, несмотря на достижения в этой области, исследования показывают, что герметизация, достигаемая вокруг абатментов, часто уступает той, которая наблюдается при естественных зубах. Это связано с особенностями конструкции имплантатов, используемыми материалами и влиянием на нарушение кровоснабжения в области имплантата. Эти факторы создают условия для колонизации бактериальной и грибковой микробиоты, что может сигнализировать о начале воспалительных процессов, таких как мукозит и периимплантит. Эти состояния не только ухудшают качество жизни пациентов, но и могут привести к необходимости повторных операций, что создает дополнительную нагрузку на систему оказания лечебно-профилактической помощи в стоматологии [5, 6].

С другой стороны, с увеличением распространения лекарственной устойчивости микроорганизмов

и их способности вызывать бактериальные инфекции эффективные методы борьбы с патогенами становятся критически важными [7–9]. В этом контексте в последние годы наблюдается значительный интерес к материалам с бактерицидными свойствами, особенно в связи с их применением в медицине и биотехнологии [10]. Одним из таких материалов является диоксид титана TiO<sub>2</sub>, который благодаря своим уникальным физико-химическим свойствам, включая фотокаталитическую активность, способствующую разрушению клеточных стенок бактерий и их гибели [11, 12], находит широкое применение в стоматологии и других медицинских сферах [13, 14].

Для ускорения процесса остеоинтеграции медицинских изделий используются различные способы обработки их поверхности, включающие пескоструйную обработку, создающую определенный микрорельеф, а также нанесение биоактивного покрытия TiO<sub>2</sub>. Принимая во внимание их сложную геометрию, метод атомно-слоевого осаждения (АСО), основанный на поверхностных химических реакциях, является наиболее подходящим для решения данной задачи, поскольку обеспечивает исключительную конформность и воспроизводимость. Данный метод является поверхностно-чувствительным, то есть свойства сравнительно тонких (до 50 нм) покрытий во многом могут определяться микроструктурой (тип решетки, размер кристаллического зерна) и химией подложки. В то же время очевидно, что микроструктура поверхности имплантата, степень пористости и наличие функциональных групп могут существенно повлиять на адгезию микроорганизмов, что критически важно в условиях растущей антибиотикорезистентности, когда традиционные методы борьбы с инфекциями становятся менее эффективными [15, 16].

Таким образом, оптимизация обработки поверхности имплантатов, изготовленных из различных материалов, с целью выявления ее влияния на процесс взаимодействия с микроорганизмами представляет собой

важное направление для повышения эффективности борьбы с инфекциями. Понимание этих процессов не только расширит научные знания в области материаловедения и микробиологии, но и позволит разработать практические рекомендации для применения покрытия  $TiO_2$  в реальных условиях [17, 18]. В конечном итоге, это может привести к созданию более безопасных и эффективных медицинских решений, способствующих улучшению здоровья и качества жизни людей.

Учитывая вышеизложенное, целью данного исследования являлась оценка антиадгезивных и антимикробных свойств образцов из титана и его сплавов с учетом различий в их структуре и типе обработки поверхности, включающих формирование покрытия  $TiO_2$  с кристаллической структурой анатаза.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для изучения антиадгезивных и антибактериальных свойств *in vitro* на технологическом участке ООО «КОН-МЕТ» (Москва) были изготовлены образцы, имеющие форму дисков диаметром 8 и толщиной 1,5 мм. В качестве материала использовали коммерчески чистый титан Grade4 (ASTM F67), сплав  $Ti6Al4V$  (ASTM F136) и сплав  $Ti6Al7Nb$  (ASTM F1295). Для исследований были выбраны следующие 4 варианта обработки поверхности дисков, отличающиеся по параметрам шероховатости поверхности ( $R_a$ ) и ее химическому состоянию (рис. 1):

- I — без обработки ( $R_a = 0,2$  мкм), естественная пленка оксида  $TiO_2$  (контроль);
- II — пескоструйная обработка ( $R_a = 1,6$  мкм), естественная пленка  $TiO_2$ ;
- III — без обработки ( $R_a = 0,2$  мкм) с покрытием  $TiO_2$  толщиной 10 нм, полученным методом АСО, с кристаллической структурой анатаза;
- IV — пескоструйная обработка ( $R_a = 1,6$  мкм) с покрытием  $TiO_2$  толщиной 10 нм, полученным методом АСО, с кристаллической структурой анатаза.



Рис. 1. Исследуемые титановые образцы (диаметр 8 мм, высота 1,5 мм) с рабочей маркировкой в стерильной чашке Петри  
Fig. 1. Test titanium samples (8 mm diameter, 1.5 mm height) with working marking in a sterile Petri dish

До постановки эксперимента *in vitro* диски хранили в стерильных чашках Петри

Отбор штаммов для исследования адгезии основывался на их значении в микробиоме организма человека, в том числе на потенциальном влиянии на развитие воспалительной патологии челюстно-лицевой области, а также на возможное развитие инфекционных осложнений, возникающих после протезирования. Все тестовые штаммы были выделены в бактериологической лаборатории с соблюдением необходимых разрешений. Для их идентификации применялись биохимические наборы API 20A и Biochemical Identification Test Kits, а также ПЦР для труднокультивируемых анаэробных (пародонтопатогенных) микроорганизмов.

В ходе экспериментов образцы помещались в суспензию суточных культур тестовых штаммов, среди которых были 4 санитарно-значимых и 6 анаэробных штаммов микроорганизмов (табл. 1).

Данный подход позволил оценить адгезию микроорганизмов к исследуемым образцам в зависимости от композиционного состава материала и способа обработки поверхности. В конечном итоге это позволило нам косвенно судить об их антимикробных свойствах.

При проведении модельных экспериментов готовили взвесь культур с мутностью 0,5 ед. по Макфарланду, что примерно соответствует  $10^8$  КОЕ/мл для бактерий и  $10^6$  КОЕ/мл для грибов *Candida*. Время выдержки — 40 мин в анаэроstate при  $37^\circ C$  (для анаэробных бактерий), а для грибов — в обычных условиях при температуре  $22-24^\circ C$ . После экспозиции образцы омывали стерильным изотоническим раствором, чтобы удалить не прилипшие клетки.

Затем образцы помещали в 5 мл стерильного изотонического раствора и обрабатывали в ультразвуковой ванне (60 кГц, 10 мин), что позволило перевести прилипшие клетки

Таблица 1. Тест-штаммы микроорганизмов

Table 1. Test strains of microorganisms

Условная группа, род или вид	Краткая характеристика	Источник
Санитарно-значимые условно патогенные микроорганизмы		
<i>Staphylococcus aureus</i>	Грамположительные кокки	Референс-штамм ATCC 25993
<i>Enterococcus faecium</i>	Грамположительные кокки	Клинический изолят (гнояная рана)
<i>Escherichia coli</i>	Грамотрицательные палочки	Клинический изолят (гнояная рана)
<i>Candida albicans</i>	Дрожжевые грибы	Референс-штамм ATCC 10231
Анаэробные возбудители гнойной инфекции		
<i>Actinomyces israelii</i>	Грамположительные палочки	Клинический изолят (ротовая полость)
<i>A. actinomycetemcomitans</i>	Граммвариабельные овоиды	Клинический изолят (ротовая полость)
<i>Fusobacterium necroforum</i>	Грамотрицательные палочки	Референс-штамм ATCC 89-5 ФНЦ ВИЭВ РАН
<i>Porphyromonas gingivalis</i>	Грамотрицательные овоиды	Клинический изолят (ротовая полость)
<i>Prevotella intermedia</i>	Грамотрицательные овоиды	Клинический изолят (ротовая полость)
<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>	Грамположительные кокки	Клинический изолят (гнояная рана)

во взвешенное состояние. Полученную взвесь высевали на соответствующие среды для выделения микробных клеток и инкубировали при необходимых условиях. Исследования с каждым образцом повторяли 4–5 раз (для каждого штамма). После инкубации проводили подсчет колоний с использованием стереомикроскопа и автоматического счетчика колоний Scan-500.

Вычисляли индекс адгезии  $I_a$  [19, 20]:

$$I_a = \lg A / \lg N,$$

где  $A$  — количество прилипших бактерий,  $N$  — количество бактерий в исходной взвеси.

Определяли 5 степеней адгезии: низкую ( $I_a \leq 0,30$ ), среднюю (0,31–0,50), умеренную (0,51–0,70), высокую (0,71–0,90) и очень высокую ( $I_a > 0,90$ ).

Для статистической обработки данных применяли методы вариационной параметрической и непараметрической статистики для малой выборки. С учетом количества выборки определяли вероятность различий  $p$ . Для малой выборки использовали критерий Манна–Уитни, статистически значимыми считали значения при  $p \leq 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

При сравнительной оценке адгезии санитарно-значимых микроорганизмов к образцам с различными методами обработки поверхности были выявлены существенные различия. Индексы адгезии для *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecium* и других тест-штаммов в значительном числе случаев показали статистически значимые результаты (табл. 2).

В первой серии испытаний контрольный образец из Ti6Al4V показал  $I_a = 0,75$  для *S. aureus*, что означает, что около 75% клеток успешно прилипали и сохраняли жизнеспособность. Образцы с другими вариантами обработки поверхности показали  $I_a$  от 0,54 до 0,58, что было статистически ниже контроля ( $p < 0,05$ ). Для образца из Ti6Al7Nb и с I вариантом обработки индекс адгезии *S. aureus* равнялся  $I_a = 0,61$ , что было существенно ниже, чем в первой серии. Наиболее близким к контролю оказался образец с пескоструйной обработкой ( $I_a = 0,54$ ), тогда как варианты с покрытием значительно снизили показатели — до 0,47–0,49 ( $p < 0,05$ ). В третьей серии с образцом Grade4 *S. aureus* продемонстрировал  $I_a = 0,64$ , что было статистически ниже, чем для Ti6Al4V ( $p < 0,05$ ). Особенно заметное снижение наблюдалось у образца без пескоструйной обработки с покрытием TiO<sub>2</sub> —  $I_a = 0,51$  ( $p < 0,05$ ).

Что касается *E. faecium*, контроль первой серии Ti6Al4V составил 0,54 и соответствовал умеренному уровню адгезии, но был значимо ниже, чем для *S. aureus*. Все варианты обработки в первой серии варьировались от 0,50 до 0,55 и не проявили статистически значительных отличий. При использовании второй серии с контрольным образцом Ti6Al7Nb индекс адгезии для *E. faecium* составил 0,65, однако снизился до 0,56 только при пескоструйной обработке ( $p < 0,05$ ), без других значительных изменений. При использовании третьей серии образцов контрольный образец Grade4 показал умеренный уровень адгезии для энтерококка с  $I_a = 0,51$ ,

при этом все варианты обработки не отличались значимо (0,55), кроме комбинированного, который увеличил  $I_a$  до 0,60 ( $p < 0,05$ ).

Результаты для *E. coli* в ряде случаев были более явными. Контрольный образец Ti6Al4V в первой серии имел высокий индекс адгезии 0,74, что означало, что около 75% микробных клеток прилипали к поверхности. Опытные образцы показали средний уровень адгезии от 0,54 до 0,57, что было статистически ниже контроля ( $p < 0,05$ ), однако между собой эти варианты не отличались. При использовании материалов второй серии с Ti6Al7Nb индекс адгезии составил 0,65, снижаясь до 0,57 и 0,58 с покрытиями ( $p < 0,05$ ). Пескоструйная обработка без покрытия не показала значительного снижения. Для третьей серии с образцом Grade4 уровень адгезии *E. coli* составил 0,66, все варианты обработки демонстрировали снижение, но только при покрытии индекс упал до 0,53 ( $p < 0,05$ ).

Результаты с *C. albicans* были значительно ниже, чем у бактериальных штаммов. Контроль Ti6Al4V в первой серии составил 0,41, что указывает на средний уровень адгезии и был значительно ниже, чем у *S. aureus* и *E. coli* ( $p < 0,05$ ). Варианты этой серии не отличались по индексу, за исключением пескоструйной обработки, где он поднялся до 0,56 ( $p < 0,05$ ). Во второй серии с Ti6Al7Nb индекс оставался на уровне 0,40, увеличиваясь при пескоструйной обработке до 0,66 ( $p < 0,05$ ). В третьей серии с Grade4 грибы рода *Candida* показали высокий индекс адгезии 0,71. Однако два варианта обработки с покрытием TiO<sub>2</sub> показали статистически значимое снижение до 0,50 и 0,59 ( $p < 0,05$ ). Пескоструйная обработка увеличила индекс до 0,75, но не показала значимого различия с контролем.

**Таблица 2. Индекс первичной адгезии основных санитарно-значимых штаммов**

Table 2. Primary adhesion indices of the main sanitary strains

Микроорганизм	Вариант покрытия			
	I	II	III	IV
<b>Ti6Al4V</b>				
<i>S. aureus</i>	0,75±0,05*	0,58±0,03*	0,58±0,03*	0,54±0,03*
<i>E. faecium</i>	0,54±0,03	0,55±0,03	0,50±0,03	0,55±0,03
<i>E. coli</i>	0,74±0,04*	0,57±0,04*	0,54±0,04*	0,55±0,04*
<i>C. albicans</i>	0,41±0,04	0,56±0,04*	0,44±0,04	0,47±0,04
<b>Ti6Al7Nb</b>				
<i>S. aureus</i>	0,61±0,03*	0,54±0,03	0,49±0,03*	0,47±0,03*
<i>E. faecium</i>	0,65±0,03*	0,56±0,03*	0,65±0,03	0,69±0,03
<i>E. coli</i>	0,65±0,04*	0,60±0,04	0,57±0,04*	0,58±0,04*
<i>C. albicans</i>	0,40±0,04	0,66±0,04*	0,43±0,04	0,45±0,04
<b>Титан Grade 4</b>				
<i>S. aureus</i>	0,64±0,05*	0,58±0,03*	0,51±0,03*	0,61±0,03
<i>E. faecium</i>	0,51±0,03	0,55±0,03	0,55±0,03	0,60±0,03*
<i>E. coli</i>	0,66±0,04*	0,57±0,04*	0,53±0,04*	0,61±0,04
<i>C. albicans</i>	0,71±0,04*	0,75±0,04	0,50±0,04*	0,59±0,04*

Примечание. Статистически достоверное отличие ( $p < 0,05$ ): \* — от I варианта покрытия; \* — между вариантами обработки в контрольных пробах с Ti6Al4V.



Рис. 2. Индекс первичной адгезии *E. coli* к образцу Ti6Al4V с покрытием без обработки ( $10^7$  КОЕ)  
Fig. 2. Primary adhesion index of *E. coli* to uncoated Ti6Al4V sample ( $10^7$  CFU)

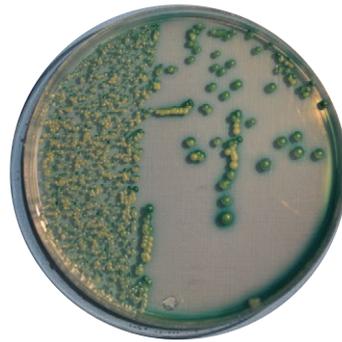


Рис. 3. Индекс первичной адгезии *C. albicans* к образцу Ti6Al7Nb с покрытием ( $5 \cdot 10^6$  КОЕ)  
Fig. 3. Primary adhesion index of *C. albicans* to coated Ti6Al7Nb sample ( $5 \cdot 10^6$  CFU)

Примеры количественной оценки микробной адгезии штаммов санитарно-значимых микроорганизмов демонстрируют рис. 2 и 3.

При исследовании адгезивных и антимикробных свойств анаэробных бактерий к образцам титанового сплава с различной обработкой поверхности, были выявлены значительные различия, представленные в табл. 2 и 3 для штаммов *Actinomyces israeli*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Peptostreptococcus anaerobius*, *Porphyromonas gingivalis* и *Fusobacterium necroforum*.

*A. israeli* показал умеренный индекс адгезии контрольного образца Ti6Al4V, который составил 0,42, что указывает на адгезию около 40% клеток. Вариант с покрытием не продемонстрировал адгезии, тогда как образцы с пескоструйной обработкой и комбинированным методом показали результаты, статистически не отличающиеся от контроля (табл. 3). Во второй серии с образцом Ti6Al7Nb индекс адгезии оставался на уровне 0,45 без значительного изменения при пескоструйной обработке. Вариант с покрытием TiO<sub>2</sub> привел к полной потере адгезии, но только лишь при отсутствии

предварительной пескоструйной обработки, где  $I_a$  составил 0,36, что несколько ниже контрольного образца. Третья серия с контролем Grade4 также показала нулевой показатель адгезии с покрытием, а при пескоструйной обработке уровень составил 0,42 ( $p < 0,05$ ).

Для *A. actinomycetemcomitans* индекс адгезии в первой серии Ti6Al4V составил 0,45, значительно снижаясь до 0,30 при пескоструйной обработке ( $p < 0,05$ ). Вторая серия показала схожие, достаточно низкие значения (0,45), с нулевым показателем адгезии при использовании покрытия. В третьей серии с Grade4 индекс адгезии был на уровне 0,51, снижаясь до 0,30 ( $p < 0,05$ ) при использовании покрытия независимо от пескоструйной обработки.

Со штаммом *P. anaerobius* в первой серии контрольный индекс составил 0,58 и оставался стабильным при различных обработках, достигая 0,59 ( $p < 0,05$ ) при комбинированной. Во второй серии индекс варьировался от 0,58 до 0,60 без значительных различий. При использовании третьей серии материалов с контрольным образцом Grade4 индекс адгезии пептострептококка составил 0,55. При применении покрытия и комбинированного варианта индекс адгезии увеличился до 0,64 и 0,59 соответственно. Эти результаты могут быть связаны с большей устойчивостью пептострептококка к различным воздействиям по сравнению с другими анаэробными штаммами.

Обнадеживающие результаты получены и для грамотрицательных анаэробных бактерий, значимых для патологии пародонта и одонтогенной инфекции (табл. 4).

Для *P. gingivalis* контроль в первой серии Ti6Al4V составил 0,38 — средний уровень адгезии, который переходил в нулевой показатель при всех вариантах обработки. Аналогичный результат был получен для образца Ti6Al7Nb — показатель для исходного сплава составил 0,30, а при обработке при всех вариантах адгезия не выявлена. В третьей серии с Grade4 показал более высокий уровень адгезии — 0,50, который снижался до 0,30 ( $p < 0,05$ ) при пескоструйной обработке, тогда как все варианты с покрытием TiO<sub>2</sub> не выявили адгезии.

Со штаммом *P. intermedia* наблюдаются сходные тенденции к снижению адгезии анаэробных бактерий при использовании покрытия и пескоструйной обработки. Индекс адгезии контрольного образца Ti6Al4V составил 0,40, что означает, что около 40% клеток вступили в первичную адгезию. При пескоструйной обработке, покрытии TiO<sub>2</sub> и комбинированном методе адгезия не выявлена ( $p < 0,05$ ). Во второй серии с контрольным образцом Ti6Al7Nb

Таблица 3. Индексы первичной адгезии грамположительных анаэробных штаммов

Table 3. Primary adhesion indices of Gram-positive anaerobic strains

Микроорганизм	Вариант покрытия			
	I	II	III	IV
Ti6Al4V				
<i>A. israeli</i>	0,42±0,03	0,45±0,03	0	0,45±0,03
<i>A. actinomycetemcomitans</i>	0,45±0,03	0,30±0,03*	0	0,44±0,03
<i>P. anaerobius</i>	0,58±0,04	0,51±0,04*	0,51±0,04*	0,59±0,04*
Ti6Al7Nb				
<i>A. israeli</i>	0,45±0,03	0,47±0,03	0	0,36±0,03*
<i>A. actinomycetemcomitans</i>	0,45±0,03	0,45±0,03	0	0,45±0,03
<i>P. anaerobius</i>	0,58±0,04	0,60±0,04	0,59±0,04	0,59±0,04
Титан Grade 4				
<i>A. israeli</i>	0,36±0,03#	0,42±0,03*	0	0
<i>A. actinomycetemcomitans</i>	0,51±0,03#	0,45±0,03*	0,30±0,06*	0,30±0,06*
<i>P. anaerobius</i>	0,55±0,04#	0,51±0,04	0,64±0,04*	0,59±0,04*

Примечание. Статистически достоверное отличие ( $p < 0,05$ ): \* — от I варианта покрытия; # — между вариантами обработки в контрольных пробах с Ti6Al4V

индекс адгезии *Prevotella* находился на низком уровне — 0,24, а при использовании покрытия и пескоструйной обработке не был определен ни в одном случае. В третьей серии образцов Grade4 индекс адгезии составил 0,32, а при вариантах с покрытием и комбинированной обработкой адгезия не была обнаружена ( $p < 0,05$ ).

Со штаммом *F. necroforum* также наблюдаются тенденции к снижению адгезии при обработке поверхности. Наиболее четко антимикробная/антиадгезивная активность прослеживалась у сплава Ti6Al4V. Индекс адгезии составил 0,38, следовательно, 38% клеток сохраняли свою жизнеспособность. При пескоструйной обработке и использовании покрытия адгезия не определялась, независимо от наличия предварительной пескоструйной обработки — наблюдался полный антимикробный эффект. Во второй серии экспериментов с Ti6Al7Nb индекс адгезии фузобактерий был значительно выше — 0,72, но проявлял тенденцию к незначительному снижению при пескоструйной обработке, который полностью нивелировался при использовании покрытия TiO<sub>2</sub>, в том числе с пескоструйной обработкой (нулевые показатели адгезии). В третьей серии образцов Grade4 индекс адгезии также был умеренным и составил 0,64, снижаясь в 2 раза при вариантах с покрытием и комбинированной обработкой до 0,36 и 0,30 соответственно ( $p < 0,05$ ). Однако ни в каком случае полной отмены адгезии до нулевого показателя не происходило.

Примеры полученных результатов продемонстрированы на рис. 4 и 5.

## ОБСУЖДЕНИЕ

В последние годы накоплено значительное количество данных, подтверждающих антиадгезивные и биоцидные свойства ионов определенных металлов, их оксидов и наночастиц, которые оказывают влияние на микробиоту, колонизирующую поверхности организма [21]. Однако механизмы их действия и методы создания эффективных покрытий остаются недостаточно исследованными. В частности, медицинские композиты, модифицированные металлосодержащими наночастицами, продемонстрировали способность ингибировать первичную адгезию и формирование биопленок на медицинских изделиях [22]. Это открывает новые возможности для применения таких материалов в стоматологии и ортопедии, где модификации могут значительно повысить антимикробные свойства и биосовместимость [23].

Наше исследование в целом возможность придания антиадгезивных свойств поверхности медицинских имплантатов, изготовленных из различных материалов на основе титана. В частности, при нанесении покрытия из диоксида титана в кристаллической форме анатаз, экспериментально подтверждена способность не только снижать первичную адгезию, но и выживаемость микробных клеток, что в клинических условиях будет препятствовать формированию микробных биопленок на медицинских изделиях. Последнее особенно важно в условиях, когда традиционные антибиотики становятся менее эффективными из-за развития резистентности. Так же, в отличие от традиционных антибиотиков,

**Таблица 4. Индексы первичной адгезии грамотрицательных анаэробных штаммов**

Table 4. Primary adhesion indices of Gram-negative anaerobic strains

Микроорганизм	Вариант покрытия			
	I	II	III	IV
<b>Ti6Al4V</b>				
<i>P. gingivalis</i>	0,38±0,02	0	0	0
<i>P. intermedia</i>	0,40±0,04	0	0	0
<i>F. necroforum</i>	0,38±0,04	0,68±0,04*	0	0
<b>Ti6Al7Nb</b>				
<i>P. gingivalis</i>	0,30±0,03	0	0	0
<i>P. intermedia</i>	0,24±0,02	0	0	0
<i>F. necroforum</i>	0,72±0,04#	0,64±0,04	0	0
<b>Титан Grade 4</b>				
<i>P. gingivalis</i>	0,50±0,02#	0,30±0,03*	0	0
<i>P. intermedia</i>	0,32±0,03#	0	0	0
<i>F. necroforum</i>	0,64±0,04#	0,64±0,04	0,36±0,06*	0,30±0,06*

Примечание. Статистически достоверное отличие ( $p < 0,05$ ): \* — от I варианта покрытия; # — между вариантами обработки в контрольных пробах с Ti6Al4V.

ионы металлов и наночастицы действуют на широкий спектр микробов, что минимизирует риск развития резистентности. Очевидно, что основным структурным элементом, на который воздействуют эти агенты, остается клеточная стенка, которая различается у грамположительных и грамотрицательных бактерий.



Рис. 4. Различия в степени первичной адгезии *P. gingivalis* к образцам из титана Grade4 до ( $2 \cdot 10^7$  КОЕ/мл) и после пескоструйной обработки ( $7 \cdot 10^4$  КОЕ/мл)

Fig. 4. Differences in the degree of primary adhesion of *P. gingivalis* to titanium Grade4 before ( $2 \cdot 10^7$  CFU/mL) and after sandblasting ( $7 \cdot 10^4$  CFU/mL)



Рис. 5. Различия в степени первичной адгезии *P. anaerobius* к образцам из Ti6Al4V ( $10^8$  КОЕ/мл), Ti6Al7Nb ( $5 \cdot 10^8$  КОЕ/мл) и титана Grade4 ( $2 \cdot 10^7$  КОЕ/мл)

Fig. 5. Differences in the degree of primary adhesion of *P. anaerobius* to samples made of Ti6Al4V ( $10^8$  CFU/mL), Ti6Al7Nb ( $5 \cdot 10^8$  CFU/mL), and titanium Grade4 ( $2 \cdot 10^7$  CFU/mL)

Результаты исследования микробной адгезии, проведенного на десяти различных штаммах микроорганизмов, включая как грамположительные, так и грамотрицательные бактерии, аэробные и анаэробные формы, а также грибы, продемонстрировали разнообразные и порой противоречивые закономерности. По всей видимости, данные различия обусловлены как шероховатостью поверхности, так и структурой используемых материалов ввиду малой толщины покрытия  $TiO_2$  и специфики процесса его осаждения. Например, грамположительные условно-патогенные бактерии, такие как стафилококки, проявляют большую устойчивость к биоцидным воздействиям, что может объяснять их повышенную адгезию к исследуемым образцам. В то же время грамотрицательные микробы, такие как кишечная палочка, с тонкой клеточной стенкой более подвержены этим воздействиям. Это подчеркивает важность выбора материалов и их обработки для достижения оптимальных антимикробных свойств.

Эксперименты с санитарно-значимыми штаммами бактерий и грибов продемонстрировали сниженную адгезию при использовании покрытия из диоксида титана с кристаллической структурой анатаз, что было особенно четко выражено для штаммов *S. aureus*, *E. coli* и *C. albicans* на сплавах  $Ti6Al4V$  и  $Ti6Al7Nb$ . На образцах Grade4, которые изначально имели высокий уровень адгезии, наблюдалась аналогичная тенденция. Это открывает новые горизонты для применения таких материалов имплантатов и покрытий в клинической практике, особенно в стоматологии, где риск инфекций и формирования биопленок является критически важным.

Для анаэробных бактерий уровни адгезии на образцах с покрытием  $TiO_2$  были значительно ниже, в некоторых случаях рост микроорганизмов вообще отсутствовал. Это может быть связано с кислород-зависимым биоцидным механизмом. Актиномицеты и пептострептококки, обладая ферментами защиты, проявляют большую устойчивость к этим воздействиям, в то время как превотеллы, порфириомонады и фузобактерии отличаются большей чувствительностью к окислительному стрессу. Это открывает новые возможности для разработки антимикробных решений, которые могут эффективно бороться с инфекциями, вызванными анаэробными микроорганизмами.

Согласно литературе, высокое отношение поверхности к объему образцов определяет их антиадгезивную активность [24, 25]. Высокая химическая активность биоактивного покрытия, в том числе за счет описанных фотокаталитических свойств [13, 14, 26], приводит к лизису клеток и гибели бактерий, что может быть полезным в борьбе с антибиотикорезистентными штаммами [26–28].

Соответственно, уместно поставить вопрос о значении пескоструйной обработки титана и его сплавов для микробной колонизации и сделать заключение о необходимости дальнейших исследований в этом направлении. Наши исследования показали, что пескоструйная обработка в большинстве случаев не оказывала значительного влияния на адгезию бактерий. Однако, что

особенно важно, она приводила к значительному увеличению адгезии дрожжевых грибов рода *Candida*. Это может быть связано с их способностью прикрепляться к субстрату благодаря синтезируемым ими гликополисахаридам и шероховатости поверхности [18, 20].

Таким образом, результаты нашего исследования показывают, что антибактериальная активность диоксида титана в кристаллической форме анатаз снижает риски инфицирования и распространения антибиотикорезистентности. Это, в свою очередь, уменьшает затраты на лечение и финансовую нагрузку на систему здравоохранения.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В данном исследовании были оценены адгезия санитарно-значимых микроорганизмов, дрожжевых грибов и анаэробных бактерий к образцам из титана, покрытым диоксидом титана в форме анатаз. Результаты показали, что образцы  $Ti6Al4V$  с покрытием анатаз обладали высокой антимикробной активностью, что способствовало снижению адгезии бактерий. Большинство образцов  $Ti6Al4V$  также демонстрировали высокую биоцидную активность, что помогало подавлять адгезию грамотрицательных анаэробных бактерий. При этом материалы  $Ti6Al7Nb$  и Grade4 показали повышенную адгезию грибов, но использование покрытия анатаз значительно уменьшило этот эффект. Пескоструйная обработка титана и его сплавов, в целом, не влияла на адгезию санитарно-значимых бактерий и анаэробных бактерий, но способствовала увеличению адгезии дрожжевых грибов рода *Candida*.

Данные исследования также выявили значительные различия в адгезивной активности микроорганизмов с разным типом дыхания. Анаэробные бактерии оказались менее адгезивными и более чувствительными к биоцидному эффекту покрытия, что указывает на важность дальнейших исследований в этой области.

Таким образом, результаты данного исследования позволяют лучше понять влияние материалов и покрытий на адгезию различных микроорганизмов и разработать новые методики для борьбы с бактериальной колонизацией имплантационных и ортопедических конструкций. Дальнейшие исследования в этой области могут привести к разработке более эффективных материалов и покрытий для предотвращения возникновения различных инфекций и заболеваний.

## ФИНАНСИРОВАНИЕ

Государственное задание Министерства высшего образования и науки, проект FSMG-2023-0006 (соглашение 075-03-2025-662 от 17.01.25).

## FUNDING

State assignment of the Ministry of Higher Education and Science, project FSMG-2023-0006 (agreement 075-03-2025-662 dated 17.01.2025).

Поступила/Received: 19.10.2024

Принята в печать/Accepted: 05.03.2025

## Л И Т Е Р А Т У Р А :

1. Походенько-Чудакова И.О., Савич А.О. Новые направления исследований по использованию имплантационных материалов в хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии. — *Вятский медицинский вестник*. — 2021; 1 (69): 91—95. [eLibrary ID: 44882346](#)
2. Haleem A., Javaid M., Singh R.P., Rab S., Suman R. Applications of nanotechnology in medical field: a brief review. — *Global Health Journal*. — 2023; 2: 70—77. [DOI: 10.1016/j.glojh.2023.02.008](#)
3. Шулятникова О.А., Рогожников Г.И., Порозова С.Е., Рогожников А.Г., Леушина Е.А. Функциональные наноструктурированные материалы на основе диоксида титана для использования в ортопедической стоматологии. — *Проблемы стоматологии*. — 2020; 1: 171—177. [eLibrary ID: 42817268](#)
4. Куликова А.А., Николаева А.Д., Заблоцкая Н.В., Блинова А.В., Румянцев В.А., Битюкова Е.В. Современные наноматериалы и нанопрепараты в стоматологии: обзор литературы. — *Верхневолжский медицинский журнал*. — 2020; 2: 16—20. [eLibrary ID: 43791532](#)
5. Янушевич О.О., Ахмедов Г.Д., Панин А.М., Арутюнов С.Д., Царев В.Н. Микроэкология полости рта и инфекционно-воспалительные осложнения в хирургической стоматологии. — М.: Практическая медицина, 2019. — С. 125—165
6. Zhou N., et al. Microbiota analysis of peri-implant mucositis in patients with periodontitis history. — *Clin Oral Investig*. — 2022; 26 (10): 6223—6233. [PMID: 35672515](#)
7. Даудова А.Д., Демина Ю.З., Генатуллина Г.Н., Абдрахманова Р.О., Баева Г.Р., Ясенявская А.Л., Рубальский О.В. Антибиотикорезистентность. Вызов современности. — *Антибиотики и химиотерапия*. — 2023; 3—4: 66—75. [eLibrary ID: 54127185](#)
8. Смирнов Г.Б. Лекарственная устойчивость бактерий. — *Молекулярная генетика, микробиология и вирусология*. — 2024; 3: 43—48. [eLibrary ID: 72893441](#)
9. Rather M.A., Gupta K., Mandal M. Microbial biofilm: formation, architecture, antibiotic resistance, and control strategies. — *Braz J Microbiol*. — 2021; 52 (4): 1701—1718. [PMID: 34558029](#)
10. Страумал Б.Б., Горнакова А.С., Кильмаметов А.Р., Рабкин Е., Анисимова Н.Ю., Киселевский М.В. Сплавы для медицинских применений на основе  $\beta$ -титана. — *Известия высших учебных заведений. Цветная металлургия*. — 2020; 6: 52—64. [eLibrary ID: 44388934](#)
11. Jafari S., et al. Biomedical applications of TiO<sub>2</sub> nanostructures: Recent advances. — *Int J Nanomedicine*. — 2020; 15: 3447—3470. [PMID: 32523343](#)
12. Светлакова А.В., Sanchez Mendez M., Тучина Е.С., Ходан А.Н., Траоре М., Azouani R., Канаев А., Тучин В.В. Исследование фотокаталитической антимикробной активности нанокompозитов на основе TiO<sub>2</sub>—Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> при воздействии светодиодного излучения (405 nm) на стафилококки. — *Оптика и спектроскопия*. — 2021; 6: 736—740. [eLibrary ID: 46489749](#)
13. Ikram M., Hassan J., Raza A., Haider A., Naz S., Ul-Hamid A., Haider J., Shahzadi I., Qamar U., Ali S. Photocatalytic and bactericidal properties and molecular docking analysis of TiO<sub>2</sub> nanoparticles conjugated with Zr for environmental remediation. — *RSC Adv*. — 2020; 10 (50): 30007—30024. [PMID: 35518250](#)
14. Gartner M., Szekeres A., Stroescu H., Mitrea D., Covei M. Advanced nanostructured coatings based on doped TiO<sub>2</sub> for various applications. — *Molecules*. — 2023; 28 (23): 7828. [PMID: 38067557](#)

## R E F E R E N C E S :

1. Pohodenko-Chudakova I.O., Savich A.O. New perspectives in research on the use of implantation materials in oral surgery and maxillofacial surgery. *Medical Newsletter of Vyatka*. 2021; 1 (69): 91—95 (In Russian). [eLibrary ID: 44882346](#)
2. Haleem A., Javaid M., Singh R.P., Rab S., Suman R. Applications of nanotechnology in medical field: a brief review. *Global Health Journal*. 2023; 2: 70—77. [DOI: 10.1016/j.glojh.2023.02.008](#)
3. Shulyatnikova O., Rogozhnikov G., Porozova S., Rogozhnikov A., Leushina E. Functional nanostructured materials based on titanium dioxide for use in orthopedic dentistry. *Actual Problems in Dentistry*. 2020; 1: 171—177 (In Russian). [eLibrary ID: 42817268](#)
4. Kulikova A.A., Nikolaeva A.D., Zablotzskaya N.V., Blinova A.V., Rumyantsev V.A., Bityukova E.V. Modern nanomaterials and nanomedications in dentistry: literature review. *Upper Volga Medical Journal*. 2020; 2: 16—20 (In Russian). [eLibrary ID: 43791532](#)
5. Yanushevich O.O., Akhmedov G.V., Panin A.M., Arutyunov S.V., Tsarev V.N. Microecology of the oral cavity and infectious and inflammatory complications in surgical dentistry. Moscow: Practical Medicine, 2019. Pp. 125—1 (In Russian).
6. Zhou N., Huang H., Liu H., Li Q., Yang G., Zhang Y., Ding M., Dong H., Mou Y. Microbiota analysis of peri-implant mucositis in patients with periodontitis history. *Clin Oral Investig*. 2022; 26 (10): 6223—6233. [PMID: 35672515](#)
7. Daudova A.D., Demina J.Z., Genatullina G.N., Abdrakhmanova R.O., Baeva G.R., Ysenyavskaya A.L., Rubalsky O.V. Antibacterial Resistance. The Challenge of Modernity. *Antibiotics and Chemotherapy*. 2023; 3—4: 66—75 (In Russian). [eLibrary ID: 54127185](#)
8. Smirnov G.B. Bacterial drug-resistance. *Molecular Genetics, Microbiology and Virology*. 2024; 3: 43—48 (In Russian). [eLibrary ID: 72893441](#)
9. Rather M.A., Gupta K., Mandal M. Microbial biofilm: formation, architecture, antibiotic resistance, and control strategies. *Braz J Microbiol*. 2021; 52 (4): 1701—1718. [PMID: 34558029](#)
10. Straumal B.B., Gornakova A.S., Kilmametov A.R., Rabkin E., Anisimova N.Yu., Kiselevsky M.V.  $\beta$ -Ti-based alloys for medical applications. *Izvestiya. Non-Ferrous Metallurgy*. 2020; 6: 52—64 (In Russian). [eLibrary ID: 44388934](#)
11. Jafari S., Mahyad B., Hashemzadeh H., Janfaza S., Gholikhani T., Tayebi L. Biomedical applications of TiO<sub>2</sub> nanostructures: Recent advances. *Int J Nanomedicine*. 2020; 15: 3447—3470. [PMID: 32523343](#)
12. Svetlakova A.V., Sanchez Mendez M., Tuchina E.S., Khodan A.N., Traore M., Azouani R., Kanev A., Tuchin V.V. Study of the photocatalytic antimicrobial activity of nanocomposites based on TiO<sub>2</sub>—Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> under the action of LED radiation (405 nm) on Staphylococci. *Optics and Spectroscopy*. 2021; 129: 846—850. [DOI: 10.1134/S0030400X21060175](#)
13. Ikram M., Hassan J., Raza A., Haider A., Naz S., Ul-Hamid A., Haider J., Shahzadi I., Qamar U., Ali S. Photocatalytic and bactericidal properties and molecular docking analysis of TiO<sub>2</sub> nanoparticles conjugated with Zr for environmental remediation. *RSC Adv*. 2020; 10 (50): 30007—30024. [PMID: 35518250](#)
14. Gartner M., Szekeres A., Stroescu H., Mitrea D., Covei M. Advanced nanostructured coatings based on doped TiO<sub>2</sub> for various applications. *Molecules*. 2023; 28 (23): 7828. [PMID: 38067557](#)

15. Wu S., Xu J., Zou L., Luo S., Yao R., Zheng B., Liang G., Wu D., Li Y. Long-lasting renewable antibacterial porous polymeric coatings enable titanium biomaterials to prevent and treat peri-implant infection. — *Nat Commun.* — 2021; 12 (1): 3303. [PMID: 34083518](#)
16. Ильяина Т.С., Романова Ю.М. Бактериальные биопленки: роль в хронических инфекционных процессах и поиск средств борьбы с ними. — *Молекулярная генетика, микробиология и вирусология.* — 2021; 2: 14—24. [eLibrary ID: 46239874](#)
17. Рогачева Е.В. Антибактериальные свойства новых химических соединений природного и синтетического происхождения в отношении бактерий группы ESKAPE: автореф. дис. ... к.м.н. — М.: РУДН, 2024. — 23 с.
18. Царев В.Н., Подпорин М.С., Царева Т.В., Царева В.В., Козодаев М.Г., Ипполитов Е.В. Антиадгезивное и антимикробное действие покрытия из оксида титана с кристаллической структурой анатаз в экспериментах *in vitro* для имплантируемых медицинских изделий. — *Клиническая стоматология.* — 2024; 3: 6—13. [eLibrary ID: 71035211](#)
19. Царев В.Н., Степанов А.Г., Ипполитов Е.В., Подпорин М.С., Царева Т.В. Контроль первичной адгезии микроорганизмов и формирования биопленок на стоматологических материалах, используемых для трансдентальной имплантации при зубосохраняющих операциях. — *Клиническая лабораторная диагностика.* — 2018; 9: 568—573. [eLibrary ID: 36510269](#)
20. Царев В.Н., Ипполитов Е.В., Трефилов А.Г., Арутюнов С.Д., Пивоваров А.А. Особенности адгезии анаэробных пародонтопатогенных бактерий и грибов *Candida albicans* к экспериментальным образцам базисной стоматологической пластмассы в зависимости от шероховатости поверхности и способа полировки. — *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии.* — 2014; 6: 21—27. [eLibrary ID: 23492909](#)
21. Nazarov D., Kozlova L., Rudakova A., Zemtsova E., Yudin tceva N., Ovcharenko E., Koroleva A., Kasatkin I., Kraeva L., Rogacheva E., Maximov M. Atomic layer deposition of chlorine containing titanium—zinc oxide nanofilms using the supercycle approach. — *Coatings.* — 2023; 5: 960. [DOI: 10.3390/coatings13050960](#)
22. Иванов С.Ю., Карасенков Я.Н., Латута Н.В., Джатдаев В.В., Егоров Е.А., Тарасова Е.К., Козлова Э.В., Козлов П.А. Применение наночастиц металлов и их оксидов в стоматологических композитных материалах и конструкциях. Обзор (часть 1). — *Клиническая стоматология.* — 2022; 4: 159—165. [eLibrary ID: 49940631](#)
23. Иванов С.Ю., Царев В.Н., Ивашкевич С.Г., Чувилкин В.И., Алешин Н.А. Оценка степени адгезии бактерий полости рта к электретной поверхности дентальных имплантатов. — *Институт стоматологии.* — 2006; 2 (31): 40—41. [eLibrary ID: 14343848](#)
24. Naikoo G., Al-Mashali F., Arshad F., Al-Maashani N., Hassan I.U., Al-Baraami Z., Faruck L.H., Qurashi A., Ahmed W., Asiri A.M., Al-jabali A.A., Bakshi H.A., Tambuwala M.M. An overview of copper nanoparticles: Synthesis, characterisation and anticancer activity. — *Curr Pharm Des.* — 2021; 27 (43): 4416—4432. [PMID: 34348615](#)
25. Yin I.X., Zhang J., Zhao I.S., Mei M.L., Li Q., Chu C.H. The antibacterial mechanism of silver nanoparticles and its application in dentistry. — *Int J Nanomedicine.* — 2020; 15: 2555—2562. [PMID: 32368040](#)
26. Горбачев С.А., Осовская И.И. Диоксид титана. Повышение его фотокаталитической активности: учебное пособие. — СПб.: Санкт-Петербургский государственный университет промышленных технологий и дизайна, 2019. — 24 с. [DOI: 10.23682/102511](#)
15. Wu S., Xu J., Zou L., Luo S., Yao R., Zheng B., Liang G., Wu D., Li Y. Long-lasting renewable antibacterial porous polymeric coatings enable titanium biomaterials to prevent and treat peri-implant infection. *Nat Commun.* 2021; 12 (1): 3303. [PMID: 34083518](#)
16. Ilyina T.S., Romanova Yu.M. Bacterial biofilms: their role in chronic infection processes and the means to combat them. *Molecular Genetics, Microbiology and Virology.* 2021; 2: 14—24 (In Russian). [eLibrary ID: 46239874](#)
17. Rogacheva E.V. Antibacterial properties of new chemical compounds of natural and synthetic origin in relation to ESKAPE group bacteria: dissertation abstract: master's thesis abstract. Moscow: RUDN University, 2024. 23 p. (In Russian).
18. Tsarev V.N., Podporin M.S., Tsareva T.V., Tsareva V.V., Kozodaev M.G., Ippolitov E.V. Antiadhesive and antimicrobial effect of titanium oxide coating with anatase structure in *in vitro* experiments for medical implants. *Clinical Dentistry (Russia).* 2024; 3: 6—13 (In Russian). [eLibrary ID: 71035211](#)
19. Tsarev V.N., Stepanov A.G., Ippolitov E.V., Podporin M.S., Tsareva T.V. Control of primary adhesion of microorganisms and formation of biofilms on stomatological materials used for transdental implantation in dental stabilizing operations. *Russian Clinical Laboratory Diagnostics.* 2018; 9: 568—573 (In Russian). [eLibrary ID: 36510269](#)
20. Tsarev V.N., Ippolitov E.V., Trefilov A.G., Arutyunov S.D., Pivovarov A.A. Features of adhesion of anaerobic periodontopathogenic bacteria and *Candida albicans* fungi to experimental samples of basis dental plastic depending on surface roughness and polishing method. *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology.* 2014; 6: 21—27 (In Russian). [eLibrary ID: 23492909](#)
21. Nazarov D., Kozlova L., Rudakova A., Zemtsova E., Yudin tceva N., Ovcharenko E., Koroleva A., Kasatkin I., Kraeva L., Rogacheva E., Maximov M. Atomic layer deposition of chlorine containing titanium—zinc oxide nanofilms using the supercycle approach. *Coatings.* 2023; 5: 960. [DOI: 10.3390/coatings13050960](#)
22. Ivanov S.Yu., Karasenkov Ya.N., Latuta N.V., Dzhathdaev V.V., Egorov E.A., Tarasova E.K., Kozlova E.V., Kozlov P.A. Application of metal nanoparticles and their oxides in dental composite materials and structures: A review (part I). *Clinical Dentistry (Russia).* 2022; 4: 159—165 (In Russian). [eLibrary ID: 49940631](#)
23. Ivanov S.Yu., Tsarev V.N., Ivashkevich S.G., Chuvilkin V.I., Alyoshin N.A. Evaluation of the degree of adhesion of oral bacteria to the electret surface of dental implants. *The Dental Institute.* 2006; 2 (31): 40—41 (In Russian). [eLibrary ID: 14343848](#)
24. Naikoo G., Al-Mashali F., Arshad F., Al-Maashani N., Hassan I.U., Al-Baraami Z., Faruck L.H., Qurashi A., Ahmed W., Asiri A.M., Al-jabali A.A., Bakshi H.A., Tambuwala M.M. An overview of copper nanoparticles: Synthesis, characterisation and anticancer activity. *Curr Pharm Des.* 2021; 27 (43): 4416—4432. [PMID: 34348615](#)
25. Yin I.X., Zhang J., Zhao I.S., Mei M.L., Li Q., Chu C.H. The antibacterial mechanism of silver nanoparticles and its application in dentistry. *Int J Nanomedicine.* 2020; 15: 2555—2562. [PMID: 32368040](#)
26. Gorbachev S.A., Osovskaya I.I. Titanium dioxide. Increasing its photocatalytic activity: a textbook. Saint-Petersburg: Saint Petersburg State University of Industrial Technologies and Design, 2019. 24 p. [DOI: 10.23682/102511](#)

27. Sadoon A.A., Khadka P., Freeland J., Gundampati R.K., Manso R.H., Ruiz M., Krishnamurthi V.R., Thallapuram S.K., Chen J., Wang Y. Silver ions caused faster diffusive dynamics of histone-like nucleoid-structuring proteins in live bacteria. — *Appl Environ Microbiol.* — 2020; 86 (6): e02479—19. [PMID: 31953329](#)
28. Shetnev A., Tarasenko M., Kotlyarova V., Baykov S., Geyl K., Kasatkina S., Sibińčić N., Sharoyko V., Rogacheva E.V., Kraeva L.A. External oxidant-free and transition metal-free synthesis of 5-amino-1,2,4-thiadiazoles as promising antibacterials against ESKAPE pathogen strains. — *Mol Divers.* — 2023; 27 (2): 651—666. [PMID: 35639224](#)
27. Sadoon A.A., Khadka P., Freeland J., Gundampati R.K., Manso R.H., Ruiz M., Krishnamurthi V.R., Thallapuram S.K., Chen J., Wang Y. Silver ions caused faster diffusive dynamics of histone-like nucleoid-structuring proteins in live bacteria. *Appl Environ Microbiol.* 2020; 86 (6): e02479—19. [PMID: 31953329](#)
28. Shetnev A., Tarasenko M., Kotlyarova V., Baykov S., Geyl K., Kasatkina S., Sibińčić N., Sharoyko V., Rogacheva E.V., Kraeva L.A. External oxidant-free and transition metal-free synthesis of 5-amino-1,2,4-thiadiazoles as promising antibacterials against ESKAPE pathogen strains. *Mol Divers.* 2023; 27 (2): 651—666. [PMID: 35639224](#)