

УДК 616-092

# О местном повреждающем эффекте продуктов биогенного разрушения матрикса БАК-1000 после имплантации (экспериментально-морфологическое исследование)

Фидаров А.Ф.<sup>1</sup>, Григорьян А.С.<sup>2</sup>, Колокольцова Т.Д.<sup>1,3</sup>, Орлов А.А.<sup>3</sup>, Устинова Е.Е.<sup>3</sup>, Сабурин И.Н.<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> Федеральное Государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская Академия непрерывного профессионального образования»

Министерства здравоохранения Российской Федерации. 123995, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение «Центральный научно-исследовательский институт стоматологии и челюстно-лицевой хирургии» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 119991, Москва, ул. Тимура Фрунзе, д. 16

<sup>3</sup> Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии». 125315, Москва, ул. Балтийская, д. 8

**Актуальность.** Травматизм костных тканей остается одной из серьезных проблем современности. Восстановление структуры и функциональности костной ткани больных с посттравматическими поражениями подчеркивает высокую значимость и актуальность проведения исследований по поиску новых методов и материалов для восстановления целостности и оптимизации процессов заживления костной ткани. **Целью** исследования было экспериментально-морфологическое изучение эффективности применения остеокондуктивного апатитосиликатного композита БАК-1000 в качестве имплантационного материала для восстановления обширного дефекта костной ткани. **Методика.** Исследования проведены на крысах линии CD, самцах массой  $600 \pm 10$  г ( $n = 12$ ). После остеотомии с удалением фрагмента кости размером  $0,3 \times 0,5$  см дефект заполняли стерильным имплантационным материалом БАК-1000 в виде цилиндрических блоков того же размера. Контроль восстановления костной ткани проводили гистологическим методом. **Результаты** показали, что БАК-1000 обладает выраженным местным побочным эффектом, приводящим к возникновению очагов патологического процесса на поздних сроках заживления. **Заключение.** Данные экспериментально-морфологического исследования подтверждают необходимость проведения более тщательных исследований предлагаемых для использования в клинической практике материалов или композитов на поздних сроках после применения.

**Ключевые слова:** имплантационный материал, остеокондуктивный композит БАК-1000; апатитосиликатный матрикс; кристаллические микрочастицы; цитрин; патогенез.

**Для цитирования:** Фидаров А.Ф., Григорьян А.С., Колокольцова Т.Д., Орлов А.А., Устинова Е.Е., Сабурин И.Н. О местном повреждающем эффекте продуктов биогенного разрушения матрикса БАК-1000 после имплантации (экспериментально-морфологическое исследование). Патогенез. 2018; 16(3): 44–49

DOI: 10.25557/2310-0435.2018.03.44-49

**Для корреспонденции:** Колокольцова Тамара Дмитриевна, e-mail: kolokoltd@mail.ru

**Финансирование.** Исследование не имеет спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Поступила:** 24.04.2018

## On the local damaging effect of biogenic degradation products of the BAK-1000 silicate matrix after implantation (experimental morphological study)

Fidarov A.F.<sup>1</sup>, Grigoryan A.S.<sup>2</sup>, Kolokoltsova T.D.<sup>1,3</sup>, Orlov A.A.<sup>3</sup>, Ustinova E.E.<sup>3</sup>, Saburina I.N.<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> Russian Medical Academy of Continuing Vocational Education, BARRIKADNAYA Str. 2/1, Moscow 123995, Russian Federation

<sup>2</sup> Central Research Institute of Dental and Maxillofacial Surgery, Timura Frunze Str. 16, Moscow 119991, Russian Federation

<sup>3</sup> Institute of General Pathology and Pathophysiology, Baltijskaya Str. 8, Moscow 125315, Russian Federation

**Background.** Bone tissue trauma remains one of serious current challenges. Restoration of the bone tissue structure and function in posttraumatic lesions emphasizes a high relevance of searching for new methods and materials to restore the bone tissue integrity and optimize the healing process. **The aim** of this experimental morphological study was to evaluate the effectiveness of an osteoconductive apatite-silicate composite BAK-1000 as an implant material for restoration of large defects in bone tissue. **Methods.** The study was performed on male rats (CD strain) weighing  $600 \pm 10$  g ( $n = 12$ ). After osteotomy with removal of a  $0.3 \times 0.5$  cm bone fragment, the defect was filled with sterile BAK-1000 implantation material in the form of cylindrical blocks of the same size. The bone tissue restoration process was monitored histologically. **The results** showed that BAK-1000 had a pro-

nounced local side effect, leading to the emergence of pathological foci at late stages of healing. **Conclusion.** This experimental morphological study confirmed the need to study more thoroughly the materials or composites proposed for use in clinical practice at late terms following application.

**Key words:** implantation material BAK-1000, apatite-silicate matrix, crystalline microparticles, cell lysis, citrine, pathogenesis.

**For citation:** Fidarov A.F., Grigoryan A.S., Kolokoltsova T.D., Orlov A.A., Ustinova E.E., Saburina I.N. [On the local damaging effect of biogenic degradation products of BAK-1000 silicate matrix after implantation (experimental morphological study)]. *Patogenez [Pathogenesis]*. 2018; 16(3): 44–49 (in Russian)

**DOI:** 10.25557/2310-0435.2018.03.44-49

**For correspondence:** Kolokoltsova Tamara Dmitrievna, e-mail: kolokoltd@mail.ru

**Funding.** The study had no sponsorship.

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

**Received:** 24.04.2018

## Введение

Центральной проблемой современности остается травматизм костных тканей. Ежегодно более 5 миллионов людей погибает и более 45 миллионов на длительное время теряют трудоспособность из-за повреждений опорного двигательного аппарата. По оценкам ВОЗ травмы приводят к сокращению жизни более 14 000 человек ежедневно, что значительно влияет на состояние общества, сферы его жизни: экономику, включая производственные отношения и развитие производственных сил [1]. Серьезную проблему представляют автодорожные травмы, поскольку они приводят к гибели или нарушению трудоспособности молодых людей (20–29 лет) [2]. Даже при отсутствии угрозы жизни пострадавших, остается проблема восстановления их трудоспособности, что делает в высшей степени актуальной разработку средств и методов лечения больных с посттравматическими поражениями костной системы [3–5].

Одним из таких методов является индукция остеогенеза при восстановлении кости в случае ее повреждения. Восстановление структуры и функциональности костной ткани осуществляется в том числе и за счет таких процессов, как пролиферация предшественников костных клеток и их дифференцировка в остеогенном направлении [6, 7]. При обширных дефектах кости, в качестве наиболее перспективного, рассматривается способ восстановления с использованием материалов, обычно комплексных, которые способствуют образованию кости *de novo* [8–10]. Таким образом, поиск новых методов и материалов для восстановления целостности и оптимизации процессов заживления костной ткани является актуальным, научно и практически значимым.

В последние годы значительное число исследований посвящено поиску новых материалов для восполнения дефектов костной ткани и способствующих ее регенерации [10, 11]. Показано, что на скорость остеогенеза или остеоинтеграции влияет не только состав материала, но и его структура и способы обработки [12, 13].

Одним из новых отечественных материалов, предложенных для заполнения костного дефекта, рассматривается BAK-1000. Он представляет собой композит, имеющий в своем составе силикатную матрицу, в которой диспергирована резорбируемая фосфатная фаза — гидроксипатит или гидроксипатит в сочетании с трикальцийфосфатом. По минеральному составу, пористой структуре и свойствам этот материал близок к минеральному матриксу губчатых костных тканей. Это обеспечивает его полную инфильтрацию тканевой жидкостью организма с последующей

колонизацией открытых ячеек костными клетками [14]. BAK-1000 предложен как биосовместимый остеокондуктивный апатитосиликатный композит в качестве остеопластического материала для замещения обширных костных дефектов в челюстно-лицевой хирургии, нейрохирургии и хирургической ортопедии. BAK-1000 внесен в Реестр Госстандартов России за № 200/017852 и рекомендован Минздравом РФ к серийному производству и клиническому применению на всей территории России [14].

*Целью настоящей работы* было экспериментально-морфологическое исследование эффективности применения материала BAK-1000 в качестве имплантата для восстановления больших дефектов костной ткани.

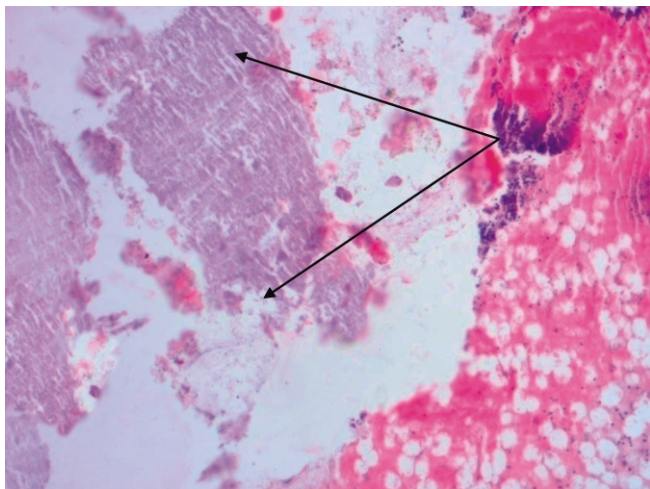
## Материалы и методы исследования

**Лабораторные животные.** Исследования проведены на крысах линии CD, самцах массой  $600 \pm 10$  г ( $n = 12$ ). Эксперименты проводили с соблюдением современных биоэтических требований на базе лаборатории биологических испытаний Филиала Института Биоорганической химии (г. Пушкино). Для наркоза использовали смесь препаратов золетил 100 и ксилазин 2% (1:1 по объему в одном шприце, 25 мг/кг золетила + 5 мг/кг ксилазина, 0,05 мл смеси на 100 г массы тела). Препарат вводили внутримышечно в левую четырехглавую мышцу бедра. Время наступления наркоза составляло от пяти до десяти минут.

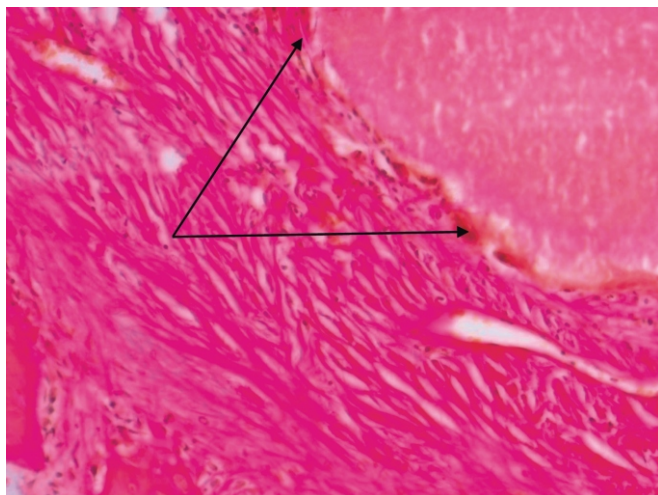
Животных выводили из эксперимента через 30, 60 и 120 суток после операции. Эвтаназию подопытных животных, производили посредством их помещения в атмосферу углекислого газа в соответствии с рекомендациями ВОЗ [15].

**Имплантация BAK-1000 лабораторным животным.** По наружной поверхности бедра делали разрез кожи длиной до 3,0 см. Далее острым и тупым путем осуществляли доступ к бедренной кости и бором производили две поперечные остеотомии с удалением фрагмента кости размером  $0,3 \times 0,5$  см. Дефект заполняли стерильным имплантационным материалом BAK-1000 в виде цилиндрических блоков того же размера. Костные отломки бедра стягивали при помощи микропластины с фиксацией титановыми микровинтами (L 5 м, D 1,2 мм) и компрессией, равной примерно 1–2 Н/см. Зону перелома окутывали листом коллагеновой мембраны размерами  $1,5 \times 1,0$  см. Мышцы восстанавливали по месту. Рану ушивали послойно с использованием шовного материала «Викрил» № 5. Гемостаз производили по ходу операции легированием сосудов. Средняя продолжительность каждой операции составляла 30 минут.

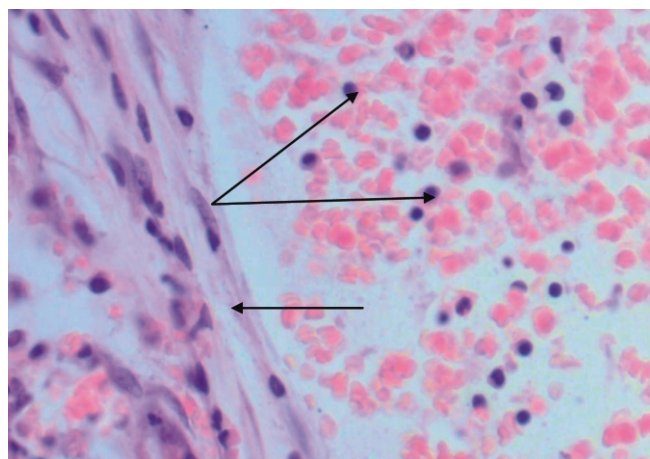




**Рис. 1.** Гистологический срез ткани через 30 суток после имплантации композита БАК-1000. Микрофрагменты имплантационного материала имеют ячеисто-каналикулярную структуру (стрелки углом). Окружающая ткань преимущественно рыхлая, местами с очагами нагноения. Гематоксилин-эозин.  $\times 100$ .



**Рис. 2.** Гистологический срез ткани через 60 суток после имплантации композита БАК 1000. Имплантационный материал сохраняет ячеисто-каналикулярную структуру, окружен грубоволокнистой фиброзной соединительной тканью. По краю располагаются гигантских многоядерные клетки (стрелки). Ван-Гизон.  $\times 100$ .



**Рис. 3.** Гистологический срез ткани через 120 суток после имплантации. Разрушение матрикса, формирование полей из микрочастиц желтого цвета и их сrostков, между которыми наблюдается инвазия многочисленных макрофагов (стрелки углом). Формирование тонкой фиброзной капсулы вокруг имплантата (одинарная стрелка).

*Послеоперационные мероприятия.* Операционную рану обрабатывали антисептиком «Алюминий спрей». Животных помещали в клетку на стерильной салфетке (с несколькими гранулами корма, смоченными водой). Наблюдение за животным проводили до выхода из наркоза. В послеоперационном периоде животным вводили нестероидный противовоспалительный обезболивающий препарат кетафен по 2 мг/кг в течение 5 суток, и противомикробный препарат 2,5% Байтрил в течение 5 суток (5 мг/кг).

*Гистологическое исследование.* Тканевые блоки вырезали из области экспериментального воздействия, включая имплантат с фиксаторами и окружающие ткани, и помещали в нейтральный формалин на 24 часа с последующим промыванием тканевого материала в проточной воде при комнатной температуре в течение 24 часов. Декальцинацию тканевых образцов проводили в 25% растворе Трилона Б. Металлические фиксаторы удаляли по мере декальцинации костных участков тканевых фрагментов. Контроль декальцинации осуществляли методом рентгеноскопии или пробы с помощью иглы.

С полученных блоков с помощью ротационного микротомы Microm HM 355S (Thermo Scientific) получали срезы толщиной 8 мкм. Срезы окрашивали общепринятым методом окраски гематоксилин-эозином и фуксин-пикриновым методом по Ван Гизону. Препараты просматривали в видимом световом диапазоне на микроскопе Olympus BX51 (Olympus, Япония), снабженном фотокамерой ColorView II.

### Результаты исследования и обсуждение

Результаты морфологического исследования срезов ткани на 30 сутки после операции подтвердили присутствие имплантационного материала с хорошо выраженной ячеисто-каналикулярной структурой (рис. 1). Развитие воспалительных (посттравматических) реакций наблюдалось в области инокуляции имплантационного материала. Отмечалось преобладание рыхлой соединительной ткани, местами с очагами нагноения.

Через 60 суток имплантационный материал был окружен грубоволокнистой фиброзной соединительной тканью. По краю имплантационного материала располагались многочисленные гигантские многоядерные клетки. Сохранялась каналикулярно-ячеистая структура имплантационного материала (рис. 2).

Через 120 суток после имплантации композита БАК 1000 только у одного животного отмечалось сохранение ячеисто-каналикулярной структуры материала, однако во всех других случаях структура матрикса была разрушена. Активная инвазия макрофагов происходила в область разрушения имплантата (рис. 3).

В результате разрушения матрикса БАК-1000 на месте имплантата формировались поля из желтых микрочастиц, между которыми в имплантационный материал активно внедрялись крупные круглые клетки, макрофаги. Цитоплазма их была окрашена в желтый цвет, поскольку макрофаги активно захватывали вышеописанные микрочастицы. Благодаря высокой подвижности этих клеток, микрочастицы распада матрикса имплантационного материала, а также содержащие его клетки, обнаруживались далеко за пределами имплантата. Под большим увеличением можно было видеть, что эти микрочастицы представляют собой кристаллики желтого цвета и их сrostки (рис. 4).



На препаратах наблюдались картины, свидетельствующие о нарастании проявлений повреждения тканевых структур в области расположения кристаллических частиц. Встречались участки некроза клеток в стенках капилляров, без развития воспалительных реакций, что можно расценивать как картину развития апоптоза. На срезах ткани через 120 суток после имплантации наблюдалось утолщение стенок сосудов, плотно инфильтрованных лимфомакрофагальными элементами, что свидетельствует о развитии патологического процесса — панваскулита (рис. 5).

Возможно, данный процесс был обусловлен деструктивным воздействием на сосудистые стенки микрокристаллов, которые по своей химической природе являются одной из разновидностей кварца, носящего в силу своей окраски название цитрин (лат. Citrin, лимонно-желтый) [16]. Показано, что его образование в живом организме может происходить в результате замещения двухвалентного железа (которого достаточно много, например, в гемоглобине) молекулой кремния [17]. По нашим представлениям, которые опираются на данные литературы, микрочастицы желтого цвета, наблюдаемые в ткани, окружающей имплантат в сроки 60 и 120 суток после имплантации, представляют кристаллики цитрина, имеющего желтый цвет.

Данные других авторов подтверждают, что аналогичным эффектом обладают практически все микрочастицы золота, серебра и ряда других металлов [18, 19]. Отмечено, что повреждающее действие наночастиц на мембранные структуры приводит к нарушению обменных процессов в клетках и к их гибели. Вместе с тем, субстрат с наночастицами двуокиси кремния, но включенными в полимер, отличался хорошей биосовместимостью и стимулировал остеогенез [12]. Возможно, разрушение имплантационного материала и формирование микрочастиц обусловлено внутритканевыми биологическими процессами.

### Заключение

Таким образом, проведенные экспериментально-морфологические исследования показали, что БАК-1000 обладает местным повреждающим побочным действием, приводящим к возникновению очагов патологического процесса на поздних сроках заживления. Полученные данные подтверждают необходимость проведения более тщательных исследований на поздних сроках, предлагаемых для использования в клинической практике материалов или композитов.

### Список литературы

1. *Injuries and violence: the facts*. WHO Global Health Estimates, 2014. 20 pp. Режим доступа: [www.who.int/healthinfo/global\\_burden\\_disease/projections/en/](http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/projections/en/) Дата обращения: 23.04.2018
2. Campos J.R., Pereira do Nascimento E.R., Hermida P.M.V., Galetto S.G., Rasia M.A., Silveira N.R. Characteristics of road traffic accidents based on public hospital services. *Cogitare Enferm.* 2018; (23)2: e53094 DOI: 10.5380/ce.v23i2.53094
3. Arslan M.N., Kertmen C., Melez D.O., Evcuman D., Buyuk Y. Use of trauma scoring systems to determine the physician's responsibility in cases of traumatic death with medical malpractice claim. *Ulus Travma Acil Cerrahi. Derg.* 2017; 23(4): 328-336 DOI: 10.5505/tjtes.2016.50540
4. Clay F.J., Newstead S.V., Watson W.L., McClure R.J.: Determinants of return to work following non-life threatening acute ortho-

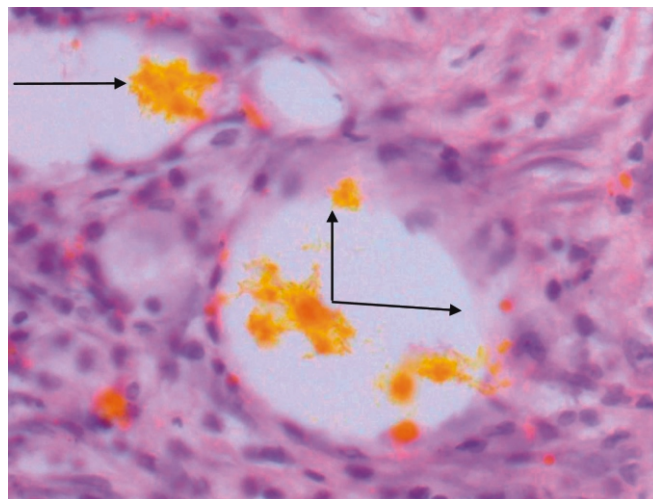


Рис. 4. Гистологический срез ткани через 120 суток после имплантации. Кристаллы и их сrostки желтого цвета (одинарная стрелка) в просвете капилляра. Клетки стенок капилляра и сосудистая мембрана часть подвергается лизису (стрелки углом). Гематоксилин-эозин. x1000.

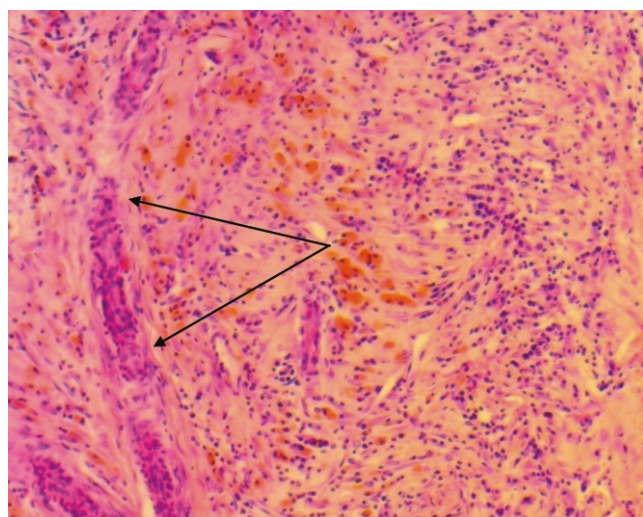


Рис. 5. Гистологический срез ткани через 120 суток после имплантации. Развитие диффузной лимфомакрофагальной инфильтрации. Выраженный ангиоматоз. Стенки части сосудов утолщены, плотно инфильтрованы лимфомакрофагальными элементами в результате развития панваскулита (стрелки углом). Отмечается множество макрофагов, содержащих кристаллический желтого цвета материал. Гематоксилин-эозин. x200.

pedic trauma: a prospective cohort study. *J. Rehabil. Med.* 2010; 42(2): 162-169. DOI: 10.2340/16501977-0495

5. Unnanuntana A., Gladnick B.P., Donnelly E., Lane J.M. The Assessment of Fracture Risk. *J. Bone Joint Surg. Am.* 2010; 92(3): 743-753. DOI: 10.2106/JBJS.I.00919

6. Albrektsson T., Johansson C. Osteoinduction, osteoconduction and osseointegration. *Eur. Spine J.* 2001; 10 (2): 96-101. DOI: 10.1007/s005860100282

7. Shie M.Y., Chiang W.H., Chen I.W.P., Liu W.Y., Chen Y.W. Synergistic acceleration in the osteogenic and angiogenic differentiation of human mesenchymal stem cells by calcium silicate-graphene composites. *Mater. Sci. Eng. C. Mater. Biol. Appl.* 2017; 73: 726-735. DOI: 10.1016/j.msec.2016.12.071

8. Hotz G., Herr G. Bone substitute with osteoinductive biomaterials — current and future clinical applications. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* 1994; 23(6 Pt 2): 413-417.

9. Сабурин И.Н., Колокольцова Т.Д., Кошелева Н.В., Зурина И.М., Горкун А.А., Орлов А.А., Ольховцев А.Н., Юдин Д.А. Исследование цитотоксичности стоматологических имплантатов

Dentmol Easy Fast S (Ti) и Easy Fast K (ZrO<sub>2</sub>) in vitro. *Новое в стоматологии*. 2014; 1(197): 48-52.

10. Zhang S., Yang Q., Zhao W., Qiao B., Cui H., Fan J., Li H., Tu S., Jiang D. In Vitro and in Vivo Biocompatibility and Osteogenesis of Graphene-Reinforced Nanohydroxyapatite Polyamide66 Ternary Biocomposite as Orthopedic Implant Material. *Int. J. Nanomedicine*. 2016; 11: 3179-3189. DOI: 10.2147/IJN.S105794.

11. Gao C., Feng P., Peng S., Shuai C. Carbon Nanotube, Graphene and Boron Nitride Nanotube Reinforced Bioactive Ceramics for Bone Repair. *Acta Biomater*, 2017; 61: 1-20. DOI: 10.1016/j.actbio.2017.05.020.

12. Nacer R.S., Silva B.A., Poppi R.R., Silva D.K., Cardoso V.S., Delben J.R., Delben A.A. Biocompatibility and osteogenesis of the castor bean polymer doped with silica (SiO<sub>2</sub>) or barium titanate (BaTiO<sub>3</sub>) nanoparticles. *Acta Cirurgica Brasileira*, 2015, 30(4), 255-263. DOI: 10.1590/S0102-865020150040000004

13. Ruggeri A., Guizzardi S., Galli C., Franchi M., Martini D., Bacchelli B., Orsini E., De Pasquale V., Ottani V., Scandroglio R. Peri-implant osteogenesis: influence of titanium implants surface topography. *Orthopaedic Proceedings*. 2018; 87-B(SUPP\_1): 62-62.

14. Биосовместимый остеокондуктивный апатитосиликатный композит БАК-1000. Инновационный центр РХТУ им. Д.И. Менделеева, 2018. Режим доступа: <https://lib.muctr.ru/ic/show.php?page=110> Дата обращения: 23.04.2018

15. Close B., Banister K., Baumans V., Bernoth E.M., Bromage N., Bunyan J., Erhardt W., Flecknell P., Gregory N., Hackbarth H., Morton D., Warwick C. Recommendations for euthanasia of experimental animals: Part 2. DGXT of the European Commission. *Lab. Anim.* 1997; 31(1): 1-32. DOI: 10.1258/002367797780600297

16. *Minerals net. The mineral Citrine*. Available at: <https://www.minerals.net/mineral/citrine.aspx> Retrieved: 23.04.2018

17. Nadin E. *The secret lives of minerals*. Engineering and Science, 2007: 70(1): 10-20.

18. Yu Q., Wang H., Peng Q., Li Y., Liu L., Li M. Different toxicity of anatase and rutile TiO<sub>2</sub> nanoparticles on macrophages: Involvement of difference in affinity to proteins and phospholipids. *J. Hazard Mater.* 2017; 335: 125-134. DOI: 10.1016/j.jhazmat.2017.04.026

19. Yu Q., Li J., Zhang Y., Wang Y., Liu L., Li M. Inhibition of Gold Nanoparticles (AuNPs) on Pathogenic Biofilm Formation and Invasion to Host Cells. *Sci. Rep.* 2016; 6: 26667. DOI: 10.1038/srep26667.

## References

1. *Injuries and violence: the facts*. WHO Global Health Estimates, 2014. 20 pp. Available at: [www.who.int/healthinfo/global\\_burden\\_disease/projections/en/](http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/projections/en/) Retrieved: 23.04.2018

2. Campos J.R., Pereira do Nascimento E.R., Hermida P.M.V., Galetto S.G., Rasia M.A., Silveira N.R. Characteristics of road traffic accidents based on public hospital services. *Cogitare Enferm.* 2018; 23(2): e53094 DOI: 10.5380/ce.v23i2.53094

3. Arslan M.N., Kertmen C., Melez D.O., Evcuman D., Buyuk Y. Use of trauma scoring systems to determine the physician's responsibility in cases of traumatic death with medical malpractice claim. *Ulus Travma Acil. Cerrahi. Derg.* 2017; 23(4): 328-336 DOI: 10.5505/tjtes.2016.50540

4. Clay F.J., Newstead S.V., Watson W.L., McClure R.J.: Determinants of return to work following non-life threatening acute ortho-

pedic trauma: a prospective cohort study. *J. Rehabil. Med.* 2010; 42(2): 162-169. DOI: 10.2340/16501977-0495

5. Unnanuntana A., Gladnick B.P., Donnelly E., Lane J.M. The Assessment of Fracture Risk. *J. Bone Joint Surg. Am.* 2010; 92(3): 743-753. DOI: 10.2106/JBJS.I.00919

6. Albrektsson T., Johansson C. Osteoinduction, osteoconduction and osseointegration. *Eur. Spine J.* 2001; 10 (2): 96-101. DOI: 10.1007/s005860100282

7. Shie M.Y., Chiang W.H., Chen I.W.P., Liu W.Y., Chen Y.W. Synergistic acceleration in the osteogenic and angiogenic differentiation of human mesenchymal stem cells by calcium silicate-graphene composites. *Mater. Sci. Eng. C. Mater. Biol. Appl.* 2017; 73: 726-735. DOI: 10.1016/j.msec.2016.12.071

8. Hotz G., Herr G. Bone substitute with osteoinductive biomaterials — current and future clinical applications. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* 1994; 23(6 Pt 2): 413-417.

9. Saburina I.N., Kolokoltsova T.D., Kosheleva N.V., Zurina I.M., Gorkun A.A., Orlov A.A., Olhovtcev A.N., Yudin D.A. [The study of cytotoxicity of dental implants Easy FastS (Ti) and Easy on (ZrO<sub>2</sub>) in vitro]. *Novoe v stomatologii [New in stomatology]*. 2014. 1: 48-52. (in Russian)

10. Zhang S., Yang Q., Zhao W., Qiao B., Cui H., Fan J., Li H., Tu S., Jiang D. In Vitro and in Vivo Biocompatibility and Osteogenesis of Graphene-Reinforced Nanohydroxyapatite Polyamide66 Ternary Biocomposite as Orthopedic Implant Material. *Int. J. Nanomedicine*. 2016; 11: 3179-3189. DOI: 10.2147/IJN.S105794.

11. Gao C., Feng P., Peng S., Shuai C. Carbon Nanotube, Graphene and Boron Nitride Nanotube Reinforced Bioactive Ceramics for Bone Repair. *Acta Biomater*, 2017; 61: 1-20. DOI: 10.1016/j.actbio.2017.05.020.

12. Nacer R.S., Silva B.A., Poppi R.R., Silva D.K., Cardoso V.S., Delben J.R., Delben A.A. Biocompatibility and osteogenesis of the castor bean polymer doped with silica (SiO<sub>2</sub>) or barium titanate (BaTiO<sub>3</sub>) nanoparticles. *Acta Cirurgica Brasileira*, 2015, 30(4), 255-263. DOI: 10.1590/S0102-865020150040000004

13. Ruggeri A., Guizzardi S., Galli C., Franchi M., Martini D., Bacchelli B., Orsini E., De Pasquale V., Ottani V., Scandroglio R. Peri-implant osteogenesis: influence of titanium implants surface topography. *Orthopaedic Proceedings*. 2018; 87-B(SUPP\_1): 62-62.

14. [Biocompatible osteoconductive apatite-silicate composite БАК-1000]. Innovative Center of Mendeleev Chemical Technology University, 2018. Available at: <https://lib.muctr.ru/ic/show.php?page=110> Retrieved: 23.04.2018 (in Russian)

15. Close B., Banister K., Baumans V., Bernoth E.M., Bromage N., Bunyan J., Erhardt W., Flecknell P., Gregory N., Hackbarth H., Morton D., Warwick C. Recommendations for euthanasia of experimental animals: Part 2. DGXT of the European Commission. *Lab. Anim.* 1997; 31(1): 1-32. DOI: 10.1258/002367797780600297

16. *Minerals net. The mineral Citrine*. Available at: <https://www.minerals.net/mineral/citrine.aspx> Retrieved: 23.04.2018

17. Nadin E. *The secret lives of minerals*. Engineering and Science, 2007: 70(1): 10-20.

18. Yu Q., Wang H., Peng Q., Li Y., Liu L., Li M. Different toxicity of anatase and rutile TiO<sub>2</sub> nanoparticles on macrophages: Involvement of difference in affinity to proteins and phospholipids. *J. Hazard Mater.* 2017; 335: 125-134. DOI: 10.1016/j.jhazmat.2017.04.026

19. Yu Q., Li J., Zhang Y., Wang Y., Liu L., Li M. Inhibition of Gold Nanoparticles (AuNPs) on Pathogenic Biofilm Formation and Invasion to Host Cells. *Sci. Rep.* 2016; 6: 26667. DOI: 10.1038/srep26667.

## Сведения об авторах:

Фидаров Аслан Феликсович — аспирант Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская Академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Григорьян Алексей Суренович — доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела общей патологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт стоматологии и челюстно-лицевой хирургии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Колокольцова Тамара Дмитриевна — доктор биологических наук, профессор кафедры общей патологии и патофизиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополни-

---

тельного профессионального образования «Российская медицинская Академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; ведущий научный сотрудник лаборатории клеточной биологии и патологии развития Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»

Орлов Андрей Алексеевич — доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории клеточной биологии и патологии развития Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»

Устинова Екатерина Евгеньевна — младший научный сотрудник лаборатории клеточной биологии и патологии развития Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»

Сабурина Ирина Николаевна — доктор биологических наук, профессор кафедры общей патологии и патофизиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская Академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; заведующая лабораторией клеточной биологии и патологии развития Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»