

Обзорная статья

УДК616.71-004.8-77:666.3-4:616.71-003.93

<https://doi.org/10.18019/1028-4427-2024-30-1-114-123>



Современное состояние и перспективы использования имплантатов из циркониевых керамических материалов в травматологии и ортопедии

Е.А. Волокитина^{1,2}✉, И.П. Антропова^{1,2}, К.А. Тимофеев^{1,2}, Р.А. Труфаненко^{1,2}

¹ Уральский медицинский университет, Екатеринбург, Россия

² Институт высокотемпературной электрохимии Уральского отделения Российской академии наук, Екатеринбург, Россия

Автор, ответственный за переписку: Елена Александровна Волокитина, volokitina_elena@rambler.ru

Аннотация

Введение. Керамические материалы в настоящее время широко востребованы в разных областях медицины. Циркониевая керамика демонстрирует исключительные механические свойства и биосовместимость, не вызывает цитотоксические эффекты или аллергические реакции в окружающих тканях.

Цель работы – на основе данных литературы определить перспективы применения циркониевой керамики в качестве остеозамещающего материала в травматологии и ортопедии.

Материалы и методы. Поиск публикаций проведен в базе данных PubMed и электронной научной библиотеке eLIBRARY на двух языках: русский и английский. При поиске использовали ключевые слова: биокерамика, кость, костный дефект, цирконат, циркониевая керамика, инженерия костной ткани, имплантат, скаффолд, аугмент, биоинтеграция, биоактивность (bioceramics, bone, bone defect, zirconate, zirconium ceramics, bone tissue engineering, implant, scaffold, augment, biointegration, bioactivity). Глубина поиска – с 2000 по 2023 год включительно.

Результаты и обсуждение. Диоксид циркония является основным керамическим биоинертным материалом. Представлена характеристика ZrO_2 в качестве остеозамещающего материала, дано сравнение с титановыми имплантатами. Приведены данные о различных стратегиях совершенствования циркониевой биокерамики: улучшение поверхности материала физическими и химическими методами, получение объемной пористости, в том числе с помощью аддитивных технологий, создание композитных материалов, разработка биоактивных покрытий. Активно изучаются новые способы создания совместимой с живыми тканями циркониевой керамики, содержащей биоактивные ионы, способствующие как остеointegrации, так и регенерации костной ткани.

Заключение. Использование керамики на основе диоксида циркония представляется многообещающей альтернативой титановым имплантатам в плане механической прочности, биологической функциональности, химической стабильности, остеointegrации и антибактериальных свойств. Дальнейшие экспериментальные и клинические исследования будут способствовать совершенствованию циркониевой керамики.

Ключевые слова: биокерамика, цирконат, костный дефект, имплантат, биоинтеграция

Для цитирования: Волокитина Е.А., Антропова И.П., Тимофеев К.А., Труфаненко Р.А. Современное состояние и перспективы использования имплантатов из циркониевых керамических материалов в травматологии и ортопедии. *Гений ортопедии*. 2024;30(1):114-123. doi: 10.18019/1028-4427-2024-30-1-114-123. EDN: OBNLBM.



Current state and perspectives on the use of zirconium ceramic implants in traumatology and orthopaedics

E.A. Volokitina^{1,2✉}, I.P. Antropova^{1,2}, K.A. Timofeev^{1,2}, R.A. Trufanenko^{1,2}

¹ Ural Medical University, Ekaterinburg, Russian Federation

² Institute of High Temperature Electrochemistry of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Ekaterinburg, Russian Federation

Corresponding author: Elena A. Volokitina, volokitina_elena@rambler.ru

Abstract

Background Ceramic materials are currently in wide demand in various fields of medicine. Zirconium ceramics demonstrate exceptional mechanical properties and biocompatibility and do not cause cytotoxic effects or allergic reactions in surrounding tissues.

The objective was to present an analysis of current literature data on the use of zirconium ceramics as a bone replacement material in traumatology and orthopaedics.

Materials and methods The search for publications was conducted using the databases of Scopus, PubMed and the electronic scientific library eLIBRARY in the Russian and English languages using the keywords: bioceramics, bone, bone defect, zirconate, zirconium ceramics, bone tissue engineering, implant, scaffold, augment, biointegration, bioactivity. Depth of search for scientific papers was from 2000 to 2023.

Results and discussion Zirconium dioxide is the main ceramic bioinert material. The study presents the characteristics of ZrO₂ as a bone replacement material and its comparison with titanium implants. Data are presented on various strategies for improving zirconium bioceramics: improving the surface of the material by physical and chemical methods, obtaining volumetric porosity, including using additive technologies, creating composite materials, and developing bioactive coatings. New methods of creating zirconium ceramics compatible with living tissues containing bioactive ions that promote both osseointegration and bone tissue regeneration have been actively studied.

Conclusions Zirconium dioxide ceramics appear to be a promising alternative to titanium implants in terms of mechanical strength, biological functionality, chemical stability, osseointegration, and antibacterial properties. Future experimental and clinical studies will further improve zirconium ceramics.

Keywords: bioceramics, zirconate, bone defect, implant, biointegration

For citation: Volokitina EA, Antropova IP, Timofeev KA, Trufanenko RA. Current state and perspectives on the use of zirconium ceramic implants in traumatology and orthopaedics. *Genij Ortopedii*. 2024;30(1):114-123. doi: 10.18019/1028-4427-2024-30-1-114-123

ВВЕДЕНИЕ

Ежегодно во всем мире происходит около 130 млн. переломов, значительная часть из которых требует возмещения костных дефектов [1]. Также проблема возмещения костных дефектов встречается при дегенеративных заболеваниях опорно-двигательного аппарата, остеомиелитах, онкологических заболеваниях, которые требуют оперативного вмешательства с использованием костных трансплантатов [2]. Пациенты старших возрастных групп, пациенты со сложными многооскольчатыми переломами, пациенты с метаболическими нарушениями находятся в группе риска по несращению перелома ввиду нарушения репарации костной ткани [3]. К сожалению, в настоящее время не существует полностью удовлетворяющих решений этой проблемы, поскольку в идеале необходимо добиться создания биосовместимого каркаса, подобного естественной кости. Одним из важнейших свойств, которым должен обладать трансплантат, является остеокондукция, то есть способность выполнять функции каркаса для мезенхимальных стволовых клеток (МСК), остеобластов и остеокластов [4]. Данное свойство материала находится в прямой связи с качеством поверхности, которая должна напоминать структуру губчатой кости [5]. Другой необходимой характеристикой является остеоиндукция – способность трансплантата стимулировать формирование кости, обеспечивать рекрутирование, пролиферацию и последующую дифференцировку МСК в хондро- и остеобласты под влиянием факторов роста, цитокинов, молекул адгезии. Также стоит заметить, что немаловажной функцией ростовых факторов является индукция ангиогенеза для доставки питательных субстратов к формирующейся костной ткани [6]. Остеоинтеграция представляет собой возникновение прямого контакта имплантата с костью посредством новообразованной костной ткани (без роста фиброзной ткани на границе кость-имплантат). Одним из определяющих факторов успешной остеоинтеграции является геометрия и размер пор на поверхности и в структуре материала [7, 8]. Кроме того, остеозамещающий материал должен соответствовать механическим характеристикам кости, отвечать требованиям биосовместимости, прочности, инфекционной безопасности и доступности.

Аутотрансплантат считается «золотым стандартом» в клинике, поскольку обладает рядом преимуществ: хорошей остеокондукцией, остеоиндукцией и стимулирует остеогенез. Однако нельзя забывать о возможных осложнениях как в участке донорского забора кости, так и в месте замещения дефекта [9, 10]. Использование аллотрансплантатов также имеет существенные недостатки: возможность иммунного отторжения, передача инфекции, высокая частота неудач. Использование ксенотрансплантатов ограничено наличием иммуногенных межвидовых барьеров [11]. Дефицит натуральных источников на фоне роста потребности в имплантатах стимулировал поиск и разработку искусственных материалов для остеопластики.

Эффективность взаимодействия воспринимающего костного ложа и имплантата зависит не только от регенераторного потенциала костной ткани и площади взаимодействия имплантата с костью в зоне дефекта, но и от совместимости остеозамещающего материала с тканью организма по физико-химическим, биологическим и механическим свойствам. Искусственные материалы, разработанные специально для медицинских целей и являющиеся биосовместимыми, относят к биоматериалам. Среди таких материалов особое место занимает биокерамика, которая обладает уникальным сочетанием свойств в сравнении с металлами или полимерами. Биосовместимость биокерамики варьирует от оксидов, инертных в организме, до рассасывающихся материалов, которые, в конечном итоге, заменяются организмом. Высокая внутренняя прочность, износостойкость, низкий коэффициент трения позволяет использовать биокерамику при высоких нагрузках. Совместимость биокерамики с тканями человека снижает риск побочных реакций или воспаления; более того, некоторые виды биокерамики, в частности, гидроксипатит или биоактивные стекла, проявляют свойства, способствующие регенерации тканей и остеоинтеграции. Биокерамике присуща универсальность: материалу можно придать точную форму, а ее состав может быть адаптирован для улучшения конкретных свойств. Все эти особенности делают биокерамику адекватным материалом для решения широкого спектра медицинских проблем [12–15]. Исследования керамических биоматериалов развиваются быстрыми темпами, находя новые разделы применения в медицине, в частности, в травматологии и ортопедии. При этом анализ современного рынка биокерамики показал, что наметилась устойчивая тенденция к вытеснению циркониевой керамикой других видов оксидных керамик [16].

Цель работы – на основе данных литературы определить перспективы применения циркониевой керамики в качестве остеозамещающего материала в травматологии и ортопедии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Поиск публикаций проведен в базе данных PubMed и электронной научной библиотеке eLibrary по ключевым словам: биокерамика, кость, костный дефект, цирконат, циркониевая керамика, инженерия костной ткани, имплантат, скаффолд, аугмент, биоинтеграция, биоактивность (bioceramics, bone, bone defect, zirconate, zirconium ceramics, bone tissue engineering, implant, scaffold, augment, biointegration,

bioactivity). Глубина поиска – с 2000 по 2023 г. включительно. По ключевым словам и аннотациям найдено 592 источника, из них отобрано 79 полнотекстовых статей. Выбор определялся фундаментальностью, доказательностью, актуальностью работ по применению циркониевой керамики в травматологии и ортопедии.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Термин «керамика» происходит от греческого слова *κεραμικὸν* (*keramikò*), что означает «обожженный материал». Керамика включает в себя неорганические материалы, состоящие из металлических и неметаллических компонентов, химически связанных между собой. Свойства материала существенно зависят от их микроструктуры [17]. Основными характеристиками керамических материалов являются высокая прочность, стойкость к коррозии и износу, хорошая устойчивость к сжатию [12, 13]. В то же время хрупкость и относительно низкая прочность при растяжении и изгибе являются серьезной проблемой для использования керамики в качестве имплантатов [18, 19]. Для биомедицинского применения такие материалы могут быть использованы в качестве цельнокерамических компонентов, а могут содержать частицы других материалов [20]. Биокерамические каркасы (скаффолды) играют центральную роль в инженерии заменителей костной ткани в качестве опоры и модулятора для прикрепления, пролиферации и дифференцировки клеток, а также в качестве переносчика остеогенных веществ. Важно отметить, что морфология, микроструктура, пористость, механические и физико-химические характеристики каркаса должны быть максимально приближены к естественной кости [21].

В зависимости от активности при взаимодействии с организмом человека керамические биоматериалы можно разделить на три группы: 1) инертные; 2) имеющие низкую или среднюю поверхностную активность; 3) биорезорбируемые (адсорбируемые). Выбор типа керамического материала (инертный, биоактивный или биорезорбируемый) в каждом конкретном случае зависит от того, какие функции будет выполнять имплантат.

Инертная биокерамика не способствует соединению с живыми тканями, вокруг имплантата развивается соединительная ткань различной толщины, которая удерживает имплантат и, в то же время, изолирует его от соседних тканей. Обладая высокой биосовместимостью и механической прочностью, такая биокерамика, как правило, используется для постоянных имплантатов. Материалы с низкой и средней активностью, помимо связывания со специфическими белками, также могут высвобождать ионы, тем самым способствуя интеграции имплантатов в живые ткани. Биорезорбируемая керамика должна оставаться в целевом месте до тех пор, пока не произойдет регенерация костной ткани [14, 22].

Инертная биокерамика. В шестидесятых годах прошлого века было разработано первое поколение биоматериалов. Эти материалы были биоинертными, проявляли минимальное взаимодействие с окружающими тканями и не стимулировали образование костной ткани [23]. Наиболее важными биокерамическими инертными материалами являются диоксид циркония (ZrO_2) и глинозем (Al_2O_3). Такие свойства как пониженная скорость износа и хорошая долгосрочная биосовместимость позволяют применять эти материалы для ортопедических целей. Использование керамических материалов, по сравнению с имплантатами из металлических сплавов, обеспечивает меньшую скорость износа компонентов и приводит к снижению выделения ионов металла [24].

Al_2O_3 был первым оксидом, который вошел в клиническую практику в ортопедии благодаря биологической безопасности, жесткости, снижению скорости асептического остеолита в сравнении с металлическими имплантатами [25]. Поликристаллический оксид алюминия имеет относительно низкую стоимость, благодаря которой получил широкое распространение в травматологии и ортопедии как компонент в парах трения эндопротезов [26].

Диоксид циркония обладает более чем в два раза большей прочностью по сравнению с оксидом алюминия, благодаря чему этот материал также начали активно применять в производстве имплантатов [27]. Диоксид циркония встречается в трех основных кристаллофазных структурах: кубической, тетрагональной и моноклинной. Микротрещины в кристалло-сетчатой структуре диоксида циркония являются самоограничивающимися, если контролируется переход из тетрагональной в моноклинную кристаллическую структуру [28]. Для стабилизации структуры диоксида циркония к нему добавляют различные оксиды, в частности, оксид иттрия [29]. Биокерамика на основе диоксида циркония, в частности, керамика из тетрагональных поликристаллов диоксида циркония, стабилизированных иттрием (Y-TZP), демонстрирует исключительные механические свойства и биосовместимость, не вызывает цитотоксических эффектов или аллергических реакций в окружающих тканях. Хотя данный биоматериал был заявлен в качестве инертного, адсорбция белков крови, тромбоцитов и миграция остеогенных клеток предполагают, тем не менее, биологическое взаимодействие с поверхностями на основе диоксида циркония [30, 31].

Керамические имплантаты становятся многообещающей альтернативой титановым в плане механической прочности, биологической функциональности, химической стабильности и остеоинтеграции. A. Scarano et al. в экспериментальном исследовании на кроликах изучали реакцию кости на имплантаты из диоксида циркония. Показали, что новообразованная кость активно формировалась в тесном контакте с поверхностями циркониевой керамики, показатель контакта кости с имплантатом составил $68,4 \pm 2,4$ %, зрелую кость и активно секретирующие остеобласты наблюдали в большинстве частей имплантата, при этом воспаления выявлено не было [34]. Сравнительные исследования *in vitro* и *in vivo* показали, что имплантаты из диоксида циркония имеют схожие результаты в отношении индексов остеоинтеграции с имплантатами на основе титана [32-35].

Обнаружено преимущество диоксида циркония, в сравнении с титаном, и в отношении антибактериальных свойств. A. Scarano et al. показали, что поверхность, покрытая бактериями, на дисках из оксида циркония существенно меньше, чем на аналогичных дисках из титана [36]. S. Roehling et al. сравнили экспериментальные диски из титана и диоксида циркония с тремя типами рельефа поверхности: после механической или пескоструйной обработки и кислотного травления. Показали, что диоксид циркония имеет существенно более низкую бактериальную адгезию по сравнению с титаном [37].

Привлекательность керамики на основе ZrO_2 для медицинского применения обуславливается исключительной химической инертностью, высокой прочностью и хорошей совместимостью с организмом человека, однако инертность ограничивает его применение в качестве остеозамещающего материала для восполнения дефектов костной ткани. Для улучшения интеграции имплантатов из диоксида циркония в костную ткань применяются различные стратегии.

Поверхностные свойства имплантата имеют большое значение для формирования периимплантной костной ткани. Для улучшения поверхности диоксида циркония используют различные методы. Абразивное истирание частицами в воздухе, то есть пескоструйная обработка поверхностей диоксида циркония, значительно улучшает остеогенез и остеоинтеграцию вокруг имплантатов по сравнению с обработанными титановыми поверхностями [33, 38, 39]. Для улучшения поверхностных свойств диоксида циркония используют также химическую обработку (кислотное травление) [40, 41]. Вместе с тем нужно учитывать, что прочность диоксида циркония может быть снижена при механической обработке из-за истирания частицами и образования глубоких микротрещин, а термическая и кислотная обработки могут снижать прочность циркония на изгиб в условиях низкотемпературной деградации. Предполагаются дальнейшие исследования для разработки параметров механической и химической обработки поверхности материала, не влияющих на его механические свойства.

Ультрафиолетовое излучение может индуцировать возбуждение электронов, увеличивая поверхностную энергию диоксида циркония, что приводит к уменьшению угла контакта его поверхности с водой с 51 до $9,4^\circ$ и, соответственно, позволяет увеличить смачиваемость [42]. Это, в свою очередь, делает поверхность материала биологически более привлекательной для адсорбции белков, пролиферации остеобластов и остеоинтеграции. Обработка поверхности диоксида циркония ультрафиолетовым излучением способствует прикреплению, пролиферации и дифференцировке остеобластов без влияния на механические свойства материала [43].

Лазерное облучение также может стать перспективным способом улучшения остеоинтеграции диоксида циркония. Модифицирование лазером улучшает смачиваемость материала, повышает адгезию остеобластов по сравнению с необработанными образцами [44].

Разработка методов получения пористости в керамике позволяет производить материалы с улучшенными остеоинтеграционными свойствами. По структуре различают следующие виды керамик: тонкая (менее 5 % пор), грубая (от 5 до 30 % пор), высокопористая (более 30 % пор). Необходимые характеристики пористости – количество пор и их морфология – достигаются специальными технологическими приемами, в том числе введением специальных порообразующих добавок. При этом геометрия пор в керамике зависит от конфигурации частиц порообразователя [45]. М.В. Калинина с соавт. на основе стабилизированного ZrO_2 разработали высокопористую биокерамику. Синтезированный керамический материал-имплантат с открытой пористостью 55 % и размером пор 40-800 нм был помещен в организм лабораторных животных. Показана возможность прорастания сосудов в имеющееся поровое пространство керамики. Авторы предполагают, что пористая керамика на основе диоксида циркония может быть использована в производстве имплантатов для ортопедии и травматологии [46]. Особенно активно пористая циркониевая керамика разрабатывается для производства малоразмерных имплантатов [45].

Проводится работа по созданию отечественных керамических материалов на основе диоксида циркония из наноструктурированных порошков [47]. Синтезирован высокодисперсный порошок (9-10 нм) на основе тетрагонального твердого раствора частично стабилизированного диоксида цирко-

ния ($t\text{-ZrO}_2$), на основе этого порошка получена нанокристаллическая керамика (размер зерен 60–70 нм) с высокими физико-химическими и механическими характеристиками. Проведенные исследования *in vivo* показали отсутствие токсического влияния керамического имплантата на ткани, окружающие имплантат, и организм лабораторных животных. Результаты исследований позволяют констатировать, что полученная наноразмерная биокерамика может быть использована в медицинских целях [48]. С.П. Буякова с соавт. представили результаты исследований структуры и механического поведения пористой керамики, произведенной из нанокристаллического порошка частично стабилизированного диоксида циркония, предназначенного для использования при эндопротезировании. Была получена керамика с пористостью, способной обеспечить биомеханическую связь на границе раздела костная ткань – имплантат, что открывает новые возможности в использовании высокопористой керамики для замещения костной ткани [49].

Активно разрабатываются применительно к керамическим материалам аддитивные технологии. Их использование позволит получать из пористой биокерамики персонифицированные компоненты для замещения крупных костных дефектов [50–52].

Материалы на основе диоксида циркония используют в ортопедии с 1980-х годов, в основном благодаря их превосходным механическим свойствам, которые проявляются вследствие фазовых превращений. Однако было обнаружено, что данный материал подвергается гидротермическому старению (низкотемпературной деградации), в результате которого его механические свойства с течением времени постепенно ухудшаются во влажной среде, что может приводить к увеличению шероховатости и микрорастрескиванию поверхности, а медленный рост трещин в конечном итоге приводит к катастрофическому разрушению [53, 54]. Особое значение деградация материала имеет для медицинских имплантатов [55]. Полностью стабилизированный диоксид циркония не подвергается гидротермическому старению, однако его механические свойства недостаточно высоки.

Создание композитных материалов позволило во многом решить проблему низкотемпературной деградации [56]. Значительное внимание привлекли соединения оксида алюминия и диоксида циркония, в частности, закаленный алюминием цирконий (ATZ). Керамические композиты из закаленного оксида циркония являются универсальными материалами, известными своими исключительными механическими свойствами, включая высокую прочность, вязкость разрушения, эластичность, твердость и износостойкость, устойчивость к гидротермическому старению. [57]. При этом важен не только состав материала, но и способ его синтеза. Показано, что при использовании разных температур наблюдается различная устойчивость полученных керамических материалов к деградации [58]. Керамика ATZ имеет значительные перспективы для биомедицинских применений благодаря своей биосовместимости и замечательной способности выдерживать механические нагрузки. Имплантаты из такой керамики обладают превосходной износостойкостью и прочностью, обеспечивая долговечность в организме человека и снижая риск побочных реакций, что делает их предпочтительным выбором для восстановления и замены поврежденной костной ткани и суставов, в частности, при тотальном эндопротезировании тазобедренного и коленного суставов [31, 58–61], хотя А.Л. Плюшев с соавт. указали, что при наличии даже минимальных сомнений в стабильности головки во впадине к применению керамических компонентов следует относиться критически [62].

Разработка биоактивных покрытий на поверхности диоксида циркония была предпринята с целью повышения биосовместимости, антибактериального потенциала и биологической активности материала. В литературе описаны различные материалы покрытий с хорошими биологическими свойствами. Гидроксиапатит имеет минеральный состав, аналогичный костному, проявляет биологически активные свойства, усиливая остеоинтеграцию. Покрытия из гидроксиапатита повышают способность пористых каркасов из диоксида циркония к остеогенезу [63]. При этом увеличение содержания гидроксиапатита приводило к снижению механической и химической стабильности материала с одновременным повышением биологической активности [64]. Проводятся исследования по получению и оценке качества биокерамических покрытий из композиционного материала на основе совместного осаждения гидроксиапатита и гидратированного диоксида циркония [65]. Фосфат кальция также обладает биоактивностью, однако покрытия из этого материала демонстрируют низкую стабильность и обеспечивают слабую прочность сцепления с подложкой. Для преодоления этих недостатков изучались покрытия из гидроксиапатита, армированного трикальцийфосфатом [66]. Исследование, проведенное A.D.R. Silva et al., показало, что модифицирование поверхности скаффолдов из алюмо-циркониевой пористой керамики фосфатом кальция с включенным в его структуру строенцием позволяет получить скаффолды с высокой пористостью, трехмерной структурой и преимущественной адгезией и созреванием остеобластических клеток, которые необходимы для стимуляции регенерации костной ткани *in vivo* [67]. Покрытие функционализированными углеродными нанотрубками, повышающими шероховатость, смачиваемость и клеточную адгезию диоксида циркония, способствовало остеоинтегративным свойствам материала [68]. Предпринимались попытки получения биоактивных стеклянных

покрытий на подложках из диоксида циркония, но с ограниченным успехом. Эти покрытия имеют плохое сцепление с подложкой, вследствие чего часто подвергаются расслоению и разрушению. Для преодоления этих проблем предлагается стратегия, основанная на функционально градуированной системе стекло/диоксид циркония [69]. Для улучшения механических характеристик и износостойкости имплантатов из диоксида циркония изучается использование в качестве покрытия графена [70].

Создание совместимой с живыми тканями биоактивной керамики в настоящее время активно развивается. Синтезируя биоматериалы с соответствующими биофизическими и биохимическими характеристиками, можно модулировать клеточный ответ периимплантных тканей. Такое свойство биоактивных материалов как высвобождение биоактивных ионов (Ca, Mg, Sr, Zn, Cr, Ag, La и др.) может быть использовано для индуцирования фенотипических изменений в клетках или модуляции иммунного микроокружения для управления заживлением и регенерацией тканей [71]. Доказано, что биофизические характеристики биоматериалов, такие как топография, заряд, размер, электростатические взаимодействия и жесткость, могут быть модулированы путем добавления неорганических микро- и наночастиц [72]. Современные исследования показывают, что инертный ZrO_2 может быть преобразован в биоактивную систему, включающую различные молекулы, которые могут имитировать структурные и композиционные свойства костной ткани на макро-, микро- и наноуровне, улучшая остеоинтеграцию имплантата [73]. Значительные усилия приложили исследователи для модификации диоксида циркония в отношении морфологии и совершенствования биологической активности для лучшего прикрепления, пролиферации и дифференцировки клеток в период формирования приимплантной кости [74, 75]. K. Pardun et al. добавляли к иттрий-стабилизированному диоксиду циркония оксид магния или фторида магния. Присутствие ионов Mg^{2+} улучшало пролиферацию и дифференцировку клеток остеобластов [75]. D. Mushahary et al. также показали, что введение магния способствует пролиферации остеобластов, повышая биологическую активность диоксида циркония [76].

Известно, что кристаллическая решетка цирконата лантана ($La_2Zr_2O_7$) толерантна к различного рода замещениям, в частности, ионами кальция, стронция. В процессе остеоинтеграции возможно высвобождение катионов лантана, циркония, кальция, стронция. Взаимодействие свободных катионов с костной тканью может благоприятно влиять на процесс остеоинтеграции, способствовать адгезии и пролиферации клеток на поверхности циркониевых имплантатов. Изучение в эксперименте *in vivo* вновь синтезированного материала $La_{1,95}Ca_{0,05}Zr_2O_7$ в качестве имплантата показало, что в периимплантной области формируется полноценная костная ткань, архитектура которой позволяет эффективно противостоять действию механических напряжений, что может свидетельствовать о совместимости материала и костной ткани по физико-химическим и структурным характеристикам. Новый материал на основе цирконата лантана представляет перспективным для использования в травматологии и ортопедии [77]. Проведено изучение синтеза и свойств сложных оксидов на основе цирконата лантана. ($La_2Zr_2O_7$, $La_{0,9}Ca_{0,1}Zr_2O_{6,95}$ и $La_{0,9}Sr_{0,1}Zr_2O_{6,95}$). Доказано, что метод синтеза материалов влияет на плотность и пористость образцов. Определение цитосовместимости керамики на основе недопированного и допированного цирконата лантана показало, что при взаимодействии фибробластов человека с исследуемыми керамическими материалами жизнеспособность клеток изменяется в пределах допустимых значений и является достаточной для поддержания их восстановительного потенциала. Вместе с тем необходимы дополнительные исследования для оптимизации интеграции имплантатов из данного материала в костную ткань [78, 79].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Керамические материалы на основе диоксида циркония с исключительными механическими свойствами и биосовместимостью, не вызывающие цитотоксических эффектов и аллергических реакций в окружающих тканях, являются перспективными для применения в качестве остеозамещающих материалов в травматологии и ортопедии. Такие материалы представляют многообещающей альтернативой титановым имплантатам в плане механической прочности, биологической функциональности, химической стабильности, остеоинтеграции и антибактериальных свойств.

Для улучшения интеграции имплантатов из диоксида циркония в костную ткань применяются различные стратегии: улучшение поверхности материала физическими и химическими методами, получение объемной пористости, в том числе с помощью аддитивных технологий, а также разрабатываются различные композитные материалы и биоактивные покрытия. Активно изучаются новые способы создания совместимой с живыми тканями циркониевой керамики, содержащей биоактивные ионы, способствующие как остеоинтеграции, так и регенерации костной ткани.

Дальнейшие исследования *in vitro* и *in vivo*, долгосрочные клинические испытания должны оценить керамические имплантаты с точки зрения стабильности, отсутствия воспаления, инфекции и механических осложнений, что даст более четкую картину рекомендаций по совершенствованию циркониевой керамики.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 22-25-20037, <https://rscf.ru/project/22-25-20037>.

Этическая экспертиза. Для исследования этого типа формального согласия локального этического комитета не требуется.

Информированное согласие. Не требуется.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

- Schade AT, Mbowuwa F, Chidothi P, et al. Epidemiology of fractures and their treatment in Malawi: Results of a multicentre prospective registry study to guide orthopaedic care planning. *PLoS One*. 2021;16(8):e0255052. doi: 10.1371/journal.pone.0255052
- Laurencin C, Khan Y, El-Amin SF. Bone graft substitutes. *Expert Rev Med Devices*. 2006;3(1):49-57. doi: 10.1586/17434440.3.1.49
- Ялочкина Т.О., Белая Ж.Е. Низкотравматичные переломы и костное ремоделирование при сахарном диабете 2 типа. *Ожирение и метаболизм*. 2017;14(3):11-18. doi: 10.14341/OMET2017311-18
- Khan SN, Cammisa FP Jr, Sandhu HS, et al. The biology of bone grafting. *J Am Acad Orthop Surg*. 2005;13(1):77-86.
- McKee MD. Management of segmental bony defects: the role of osteoconductive orthobiologics. *J Am Acad Orthop Surg*. 2006;14(10 Spec No.):S163-167. doi: 10.5435/00124635-200600001-00036
- Amini AR, Laurencin CT, Nukavarapu SP. Bone tissue engineering: recent advances and challenges. *Crit Rev Biomed Eng*. 2012;40(5):363-408. doi: 10.1615/critrevbiomedeng.v40.i5.10
- Taniguchi N, Fujibayashi S, Takemoto M, et al. Effect of pore size on bone ingrowth into porous titanium implants fabricated by additive manufacturing: An in vivo experiment. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*. 2016;59:690-701. doi: 10.1016/j.msec.2015.10.069
- Chauhan A, Bhatt AD. A review on design of scaffold for osteoinduction: Toward the unification of independent design variables. *Biomech Model Mechanobiol*. 2023;22(1):1-21. doi: 10.1007/s10237-022-01635-9
- Гилев М.В., Зайцев Д.В., Измоленова М.Ю., и др. Сравнительная характеристика методов аттестации деформированной микроструктуры трабекулярной костной ткани. *Российский журнал биомеханики*. 2019;23(2):242-250. doi: 10.15593/RZhBiomeh/2019.2.06
- Parikh SN. Bone graft substitutes: past, present, future. *J Postgrad Med*. 2002;48(2):142-148.
- Muscolo DL, Ayerza MA, Aponte-Tinao LA. Massive allograft use in orthopedic oncology. *Orthop Clin North Am*. 2006;37(1):65-74. doi: 10.1016/j.ocl.2005.08.003
- Yi S, Xu L, Gu X. Scaffolds for peripheral nerve repair and reconstruction. *Exp Neurol*. 2019;319:112761. doi: 10.1016/j.expneurol.2018.05.016
- Kaur G, Kumar V, Baino F, et al. Mechanical properties of bioactive glasses, ceramics, glass-ceramics and composites: State-of-the-art review and future challenges. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*. 2019;104:109895. doi: 10.1016/j.msec.2019.109895
- Vaiani L, Boccaccio A, Uva AE, et al. Ceramic Materials for Biomedical Applications: An Overview on Properties and Fabrication Processes. *J Funct Biomater*. 2023;14(3):146. doi: 10.3390/jfb14030146
- Jitaru S, Hodisan I, Timis L, et al. The use of bioceramics in endodontics - literature review. *Clujul Med*. 2016;89(4):470-473. doi: 10.15386/cjmed-612
- Кульбакин Д.Е., Чойнзонов Е.Л., Буякова С.П. и др. Выбор реконструктивного материала в восстановлении костных дефектов челюстно-лицевой области в онкологической практике. *Голова и шея*. 2018;6(4):64-69.
- Hench LL, Thompson I. Twenty-first century challenges for biomaterials. *J R Soc Interface*. 2010;7 Suppl 4(Suppl 4):S379-S391. doi: 10.1098/rsif.2010.0151.focus
- de Ruiter A, Dik E, van Es R, et al. Micro-structured calcium phosphate ceramic for donor site repair after harvesting chin bone for grafting alveolar clefts in children. *J Craniomaxillofac Surg*. 2014;42(5):460-468. doi: 10.1016/j.jcms.2013.05.042
- Whitehouse MR, Dacombe PJ, Webb JC, Blom AW. Impaction grafting of the acetabulum with ceramic bone graft substitute: high survivorship in 43 patients with a mean follow-up period of 4 years. *Acta Orthop*. 2013;84(4):371-376. doi: 10.3109/17453674.2013.824801
- Warreth A, Elkareimi Y. All-ceramic restorations: A review of the literature. *Saudi Dent J*. 2020;32(8):365-372. doi: 10.1016/j.sdentj.2020.05.004
- Collins MN, Ren G, Young K, et al, Oliveira J.M. Scaffold fabrication technologies and structure/function properties in bone tissue engineering. *Adv Func Mater*. 2021;31(21):2010609. doi: 10.1002/adfm.202010609
- Yanyan S, Guangxin W, Guoqing S, et al. Effects of amino acids on conversion of calcium carbonate to hydroxyapatite. *RSC Adv*. 2020;10(61):37005-37013. doi: 10.1039/d0ra07636h
- Yu X, Tang X, Gohil SV, Laurencin CT. Biomaterials for Bone Regenerative Engineering. *Adv Healthc Mater*. 2015;4(9):1268-85. doi: 10.1002/adhm.201400760
- De Aza AH, Chevalier J, Fantozzi G, et al. Crack growth resistance of alumina, zirconia and zirconia toughened alumina ceramics for joint prostheses. *Biomaterials*. 2002;23(3):937-45. doi: 10.1016/s0142-9612(01)00206-x
- Chevalier J. What future for zirconia as a biomaterial? *Biomaterials*. 2006;27(4):535-43. doi: 10.1016/j.biomaterials.2005.07.034
- Абызов А.М. Оксид алюминия и алюмооксидная керамика (Обзор). Часть 1. Свойства Al₂O₃ и промышленное производство дисперсного Al₂O₃. *Новые огнеупоры*. 2019;(1):16-23. doi: 10.17073/1683-4518-2019-1-16-23
- Vult von Steyrn P. All-ceramic fixed partial dentures. Studies on aluminum oxide- and zirconium dioxide-based ceramic systems. *Swed Dent J Suppl*. 2005;(173):1-69.
- Hernigou P, Bahrami T. Zirconia and alumina ceramics in comparison with stainless-steel heads. Polyethylene wear after a minimum ten-year follow-up. *J Bone Joint Surg Br*. 2003;85(4):504-509. doi: 10.1302/0301-620x.85b4.13397

29. Denry I, Abdelaal M, Dawson DV, et al. Effect of crystalline phase assemblage on reliability of 3Y-TZP. *J Prosthet Dent*. 2021;126(2):238-247. doi: 10.1016/j.prosdent.2020.05.023
30. Yin L, Nakanishi Y, Alao AR, et al. A review of engineered zirconia surfaces in biomedical applications. *Procedia CIRP*. 2017;65:284-290. doi: 10.1016/j.procir.2017.04.057
31. Ульянов Ю.А., Зарипова Э.М., Мингазова Э.Н. К вопросу о биосовместимости керамических имплантатов при оказании ортопедической помощи. *Менеджер здравоохранения*. 2023;(9):18-22. doi: 10.21045/1811-0185-2023-9-18-22
32. Depprich R, Zipprich H, Ommerborn M, et al. Osseointegration of zirconia implants compared with titanium: an in vivo study. *Head Face Med*. 2008;4:30. doi: 10.1186/1746-160X-4-30
33. Gahlert M, Roehling S, Sprecher CM, et al. In vivo performance of zirconia and titanium implants: a histomorphometric study in mini pig maxillae. *Clin Oral Implants Res*. 2012;23(3):281-286. doi: 10.1111/j.1600-0501.2011.02157.x
34. Han JM, Hong G, Lin H, et al. Biomechanical and histological evaluation of the osseointegration capacity of two types of zirconia implant. *Int J Nanomedicine*. 2016;11:6507-6516. doi: 10.2147/IJN.S119519
35. Kohal RJ, Weng D, Bächle M, Strub JR. Loaded custom-made zirconia and titanium implants show similar osseointegration: an animal experiment. *J Periodontol*. 2004;75(9):1262-8. doi: 10.1902/jop.2004.75.9.1262
36. Scarano A, Di Carlo F, Quaranta M, Piattelli A. Bone response to zirconia ceramic implants: an experimental study in rabbits. *J Oral Implantol*. 2003;29(1):8-12. doi: 10.1563/1548-1336(2003)029<0008:BRTZCI>2.3.CO;2
37. Roehling S, Astasov-Frauenhoffer M, Hauser-Gerspach I, et al. In Vitro Biofilm Formation on Titanium and Zirconia Implant Surfaces. *J Periodontol*. 2017;88(3):298-307. doi: 10.1902/jop.2016.160245
38. Gahlert M, Gudehus T, Eichhorn S, et al. Biomechanical and histomorphometric comparison between zirconia implants with varying surface textures and a titanium implant in the maxilla of miniature pigs. *Clin Oral Implants Res*. 2007;18(5):662-668. doi: 10.1111/j.1600-0501.2007.01401.x
39. Bacchelli B, Giavaresi G, Franchi M, et al. Influence of a zirconia sandblasting treated surface on peri-implant bone healing: An experimental study in sheep. *Acta Biomater*. 2009;5(6):2246-2257. doi: 10.1016/j.actbio.2009.01.024
40. Flamant Q, García Marro, Roa Rovira JJ, Anglada M. Hydrofluoric acid etching of dental zirconia. Part 1: etching mechanism and surface characterization. *J Eur Ceram Soc*. 2016;36(1):121-134. doi: 10.1016/j.jeurceramsoc.2015.09.021
41. Vu VT, Oh GJ, Yun KD, et al. Acid etching of glass-infiltrated zirconia and its biological response. *J Adv Prosthodont*. 2017;9(2):104-109. doi: 10.4047/jap.2017.9.2.104
42. Henningsen A, Smeets R, Heuberger R, et al. Changes in surface characteristics of titanium and zirconia after surface treatment with ultraviolet light or non-thermal plasma. *Eur J Oral Sci*. 2018;126(2):126-134. doi: 10.1111/eos.12400
43. Brezavšek M, Fawzy A, Bächle M, et al. The Effect of UV Treatment on the Osteoconductive Capacity of Zirconia-Based Materials. *Materials* (Basel). 2016;9(12):958. doi: 10.3390/ma9120958
44. Yang Y, Zhou J, Liu X, et al. Ultraviolet light-treated zirconia with different roughness affects function of human gingival fibroblasts in vitro: the potential surface modification developed from implant to abutment. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*. 2015;103(1):116-24. doi: 10.1002/jbm.b.33183
45. Кирилова И.А., Садовой М.А., Подорожная В.Т. и др. Керамические и костно-керамические имплантаты: перспективные направления. *Хирургия позвоночника*. 2013;(4):052-062. doi: 10.14531/ss2013.4.52-62
46. Калинина М.В., Ковалько Н.Ю., Суслов Д.Н. и др. Влияние высокопористой биокерамики на основе системы $ZrO_2 - Y_2O_3 - CeO_2$ на биологические ткани экспериментальных животных. *Перспективные материалы*. 2020;(7):29-39. doi: 10.30791/1028-978X-2020-7-29-39. EDN: UFWBLV
47. Рогожников А.Г. Способ получения и физико-механические испытания отечественных керамических материалов на основе диоксида циркония из наноструктурированных порошков. *Уральский медицинский журнал*. 2015;(10):113-119. EDN: VLMTEH
48. Ковалько Н.Ю., Калинина М.В., Суслов Д.Н. и др. Исследование влияния биокерамических образцов на основе t-ZrO₂ на состояние мышечной и соединительной тканей экспериментальных животных при внутримышечном введении. *Перспективные материалы*. 2019;(5):41-49. doi: 10.30791/1028-978X-2019-5-41-49. EDN: WOHJSY
49. Буякова С.П., Хлусов И.А., Кульков С.Н. Пористая циркониевая керамика для эндопротезирования костной ткани. *Физическая мезомеханика*. 2004;7(Спец 2):127-130. doi: 10.24411/1683-805X-2004-00097
50. Li T, Chang J, Zhu Y, Wu C. 3D Printing of Bioinspired Biomaterials for Tissue Regeneration. *Adv Healthc Mater*. 2020:e2000208. doi: 10.1002/adhm.202000208
51. Zafar MJ, Zhu D, Zhang Z. 3D Printing of Bioceramics for Bone Tissue Engineering. *Materials* (Basel). 2019;12(20):3361. doi: 10.3390/ma12203361
52. Ma H, Feng C, Chang J, Wu C. 3D-printed bioceramic scaffolds: From bone tissue engineering to tumor therapy. *Acta Biomater*. 2018;79:37-59. doi: 10.1016/j.actbio.2018.08.026
53. Lugh V, Sergo V. Low temperature degradation -aging- of zirconia: A critical review of the relevant aspects in dentistry. *Dent Mater*. 2010;26(8):807-820. doi: 10.1016/j.dental.2010.04.006
54. Ricco Pa, de Carvalho Ramos N, Bastos Campos TM, et al. The roles of microstructure and surface energy on subcritical crack growth in glass-ceramics. *Ceramics International*. 2021;47(5):6827-6833. doi: 10.1016/j.ceramint.2020.11.025
55. Chevalier J, Deville S, Münch E, et al. Critical effect of cubic phase on aging in 3mol% yttria-stabilized zirconia ceramics for hip replacement prosthesis. *Biomaterials*. 2004;25(24):5539-5545. doi: 10.1016/j.biomaterials.2004.01.002
56. Gremillard L, Chevalier J, Martin L, et al. Sub-surface assessment of hydrothermal ageing in zirconia-containing femoral heads for hip joint applications. *Acta Biomater*. 2018;68:286-295. doi: 10.1016/j.actbio.2017.12.021
57. Boniecki M, Sadowski T, Gołębiewski P, et al. Mechanical properties of lumina/zirconia composites. *Ceramics International*. 2020;46(1):1033-1039. doi: 10.1016/j.ceramint.2019.09.068
58. Abbas MKG, Ramesh S, Lee KYS, et al. Effects of sintering additives on the densification and properties of alumina-toughened zirconia ceramic composites. *Ceramics International*. 2020;46(17): 27539-27549. doi: 10.1016/j.ceramint.2020.07.246
59. Abbas MKG, Ramesh S, Tasfy SFH, Lee KYS. A state-of-the-art review on alumina toughened zirconia ceramic composites. *Materials Today Communications*. 2023;37:106964. doi: 10.1016/j.mtcomm.2023.106964
60. Patil S, Patil DR, Jung IC, Ryu J. Effect of cooling rates on mechanical properties of alumina-toughened zirconia composites. *Ceramics International*. 2022;48:21048-21053. doi: 10.1016/j.ceramint.2022.04.127

61. Sequeira S, Fernandes MH, Neves N, Almeida MM. Development and characterization of zirconia–alumina composites for orthopedic implants. *Ceramics International*. 2017;43:693–703. doi: 10.1016/j.ceramint.2016.09.216
62. Плющев А.Л., Гаврюшенко Н.С., Голев С.Н. Особенности применения керамики в парах трения эндопротезов тазобедренного сустава при ДКА. *Московский хирургический журнал*. 2008;(2):47–55. EDN: QZPZXF.
63. Aboushelib MN, Shawky R. Osteogenesis ability of CAD/CAM porous zirconia scaffolds enriched with nano-hydroxyapatite particles. *Int J Implant Dent*. 2017 Dec;3(1):21. doi: 10.1186/s40729-017-0082-6
64. Pardun K, Treccani L, Volkmann E, et al. Mixed zirconia calcium phosphate coatings for dental implants: tailoring coating stability and bioactivity potential. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*. 2015;48:337–346. doi: 10.1016/j.msec.2014.12.031
65. Пантелеенко Ф.И., Оковитый В.А., Кулак А.И., Оковитый В.В. Композиционный порошок для нанесения плазменных покрытий, полученный на основе совместного осаждения гидроксипатита и гидратированного диоксида циркония. *Упрочняющие технологии и покрытия*. 2015; (6):38–40. EDN TXQDWB.
66. Yang J, Sultana R, Ichim P, et al. Micro-porous calcium phosphate coatings on load-bearing zirconia substrate: Processing, property and application. *Ceramics International*. 2013;39(6):6533–6542. doi: 10.1016/j.ceramint.2013.01.086
67. Silva ADR, Pallone EMJA, Lobo AO. Modification of surfaces of alumina-zirconia porous ceramics with Sr²⁺ after SBF. *J Aust Ceram Soc*. 2020;56:517–524. doi: 10.1007/s41779-019-00360-4
68. Kou W, Akasaka T, Watari F, Sjögren G. An in vitro evaluation of the biological effects of carbon nanotube-coated dental zirconia. *ISRN Dent*. 2013;2013:296727. doi: 10.1155/2013/296727
69. Fabris D, Souza JCM, Silva FS, et al. The bending stress distribution in bilayered and graded zirconia-based dental ceramics. *Ceramics International*. 2016;42(9):11025–11031. doi: 10.1016/j.ceramint.2016.03.245
70. Li H, Xie Y, Li K, L. et al Microstructure and wear behavior of graphene nanosheets-reinforced zirconia coating. *Ceramics International*. 2014;40(8):12821–12829. doi: 10.1016/j.ceramint.2014.04.136
71. Brokesh AM, Gaharwar AK. Inorganic Biomaterials for Regenerative Medicine. *ACS Appl Mater Interfaces*. 2020;12(5):5319–5344. doi: 10.1021/acsami.9b17801
72. Zhao Y, Zhang Z, Pan Z, Liu Y. Advanced bioactive nanomaterials for biomedical applications. *Exploration* (Beijing). 2021;1(3):20210089. doi: 10.1002/EXP.20210089
73. Schünemann FH, Galárraga-Vinueza ME, Magini R, et al. Zirconia surface modifications for implant dentistry. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*. 2019;98:1294–1305. doi: 10.1016/j.msec.2019.01.062
74. Yin L, Nakanishi Y, Alao AR, et al. A review of engineered zirconia surfaces in biomedical applications. *Procedia CIRP*. 2017;65:284–290. doi: 10.1016/j.procir.2017.04.057
75. Pardun K, Treccani L, Volkmann E, et al. Magnesium-containing mixed coatings on zirconia for dental implants: mechanical characterization and in vitro behavior. *J Biomater Appl*. 2015;30(1):104–118. doi: 10.1177/0885328215572428
76. Mushahary D, Wen C, Kumar JM, et al. Collagen type-I leads to in vivo matrix mineralization and secondary stabilization of Mg-Zr-Ca alloy implants. *Colloids Surf B Biointerfaces*. 2014;122:719–728. doi: 10.1016/j.colsurfb.2014.08.005
77. Измоденова М.Ю., Гилев М.В., Ананьев М.В. и др. Характеристика костной ткани при имплантации керамического материала на основе цирконата лантана в эксперименте. *Травматология и ортопедия России*. 2020;26(3):130–140. doi: 10.21823/2311-2905-2020-26-3-130-140
78. Tarasova N, Galisheva A, Belova K, et al. Ceramic materials based on lanthanum zirconate for the bone augmentation purposes: materials science approach. *Chimica Techno Acta*. 2022;9(2), No. 20229209. doi: 10.15826/chimtech.2022.9.2.09.
79. Ulitko M, Antonets Y, Antropova I, et al. Ceramic materials based on lanthanum zirconate for the bone augmentation purposes: cytocompatibility in a cell culture model. *Chimica Techno Acta*. 2023;10(4), No. 202310402. doi: 10.15826/chimtech.2023.10.4.02

Статья поступила 23.10.2023; одобрена после рецензирования 28.11.2023; принята к публикации 28.11.2023.

The article was submitted 23.10.2023; approved after reviewing 28.11.2023; accepted for publication 28.11.2023.

Информация об авторах:

Елена Александровна Волокитина – доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник, volokitina_elena@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5994-8558>;

Ирина Петровна Антропова – доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник, aip.hemolab@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9957-2505>;

Кирилл Андреевич Тимофеев – аспирант, kirilltimofeev64166@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-2208-7154>;

Роман Андреевич Труфаненко – аспирант, rtrufanenکو@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-9978-4807>.

Information about the authors:

Elena A. Volokitina – Doctor of Medical Sciences, Professor, Leading Researcher, volokitina_elena@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5994-8558>;

Irina P. Antropova – Doctor of Biological Sciences, Leading Researcher, aip.hemolab@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9957-2505>;

Kirill A. Timofeev – graduate student, kirilltimofeev64166@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-2208-7154>;

Roman A. Trufanenکو – graduate student, rtrufanenکو@gmail.com <https://orcid.org/0000-0002-9978-4807>.

Вклад авторов:

Волокитина Е.А. – идея и разработка концепции статьи, интерпретация полученного материала, окончательное редактирование текста статьи.

Антропова И.П. – поиск и анализ публикаций по теме обзора, интерпретация полученных данных, подготовка и написание текста статьи, редактирование текста статьи.

Тимофеев К.А. – поиск и анализ публикаций по теме обзора, подготовка и написание текста статьи.

Труфаненко Р.А. – поиск и анализ публикаций по теме обзора.