

Научная статья

УДК [616.71/.74-77:669.295]-092.9

<https://doi.org/10.18019/1028-4427-2026-32-2-225-236>

Биологическое тестирование *in vivo* титановых сплавов с добавлением редкоземельных элементов для оценки возможности их использования в медицинских изделиях

А.С. Анохин¹, Н.А. Кононович^{1,2}✉, А.Л. Шастов², Е.Н. Горбач², Е.А. Ермакова¹, А.А. Кирсанкин¹, М.С. Чувикина¹, А.С. Лукьянов¹, С.С. Стрельникова¹, И.В. Шипицына², Е.А. Киреева², Н.В. Тушина²

¹ Институт металлургии и материаловедения им. А.А. Байкова, Москва, Россия

² Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени академика Г.А. Илизарова, Курган, Россия

Автор, ответственный за переписку: Наталья Андреевна Кононович, n.a.kononovich@mail.ru

Аннотация

Введение. Медицинские имплантируемые изделия для травматологии и ортопедии часто изготавливают из титана и его сплавов. Улучшить их физико-химические характеристики, в том числе замедлить процессы коррозии, можно путем добавления редкоземельных элементов.

Цель работы — на экспериментальной модели подкожной имплантации *in vivo* оценить безопасность новых материалов на основе сплава титана Ti6Al7Nb, легированного иттрием, лантаном и церием.

Материалы и методы. Крысам-самцам линии Вистар подкожно имплантировали образцы из титана и титановых сплавов: BT1-00 (контроль, $n = 10$); Ti6Al7Nb0,3Y (группа 1, $n = 12$); Ti6Al7Nb0,3La (группа 2, $n = 12$); Ti6Al7Nb0,3Ce (группа 3, $n = 12$). Срок эксперимента — 28 суток. Оценивали общее состояние, поведенческие реакции животных, визуально отмечали область имплантации. Регистрировали массу и общую температуру тела, локальную температуру в области имплантации. Проводили гематологический и биохимический анализ крови, анатомическим методом оценивали внутренние органы и состояние тканей вокруг имплантата.

Результаты. Во всех группах общее состояние, поведенческие реакции, масса тела, общая температура тела и локальная температура, а также ткани вокруг имплантатов патологически не изменялись, заживление кожной раны происходило первичным натяжением. Выявлено положительное влияние изучаемых редкоземельных элементов на репаративные процессы при заживлении кожной раны. В контрольной группе и группе 1 органы сохраняли нормальные размеры, цвет и анатомическую структуру. В группе 1 был незначительно повышен уровень эритроцитов и увеличена концентрация веществ низкой и средней молекулярной массы. В группах 2 и 3 выявляли изменения анатомических характеристик печени, почек и селезенки, в сыворотке крови повышалось АСТ и ЛДГ, снижался уровень С-реактивного белка, увеличивалась доля нейтрофилов, снижалось количество лимфоцитов. В группе 2 снижался уровень глюкозы, а в группе 3 повышались показатели глюкозы и мочевины.

Обсуждение. При подкожной имплантации в течение одного месяца иттрий (Y), лантан (La) и церий (Ce) по 0,3 % мас. % в сплавах титана состава Ti6Al7Nb не оказывали негативного влияния на общее состояние, процессы терморегуляции, сердечно-сосудистую систему и репродуктивные органы крыс-самцов. Сплав титана, легированный иттрием (Y), оказывал на организм токсическое действие гепатотоксического характера. Сплавы титана, легированные лантаном (La) и церием (Ce), оказывали гепатотоксический и нефротоксический эффекты, нарушалась функция селезенки. Полученные результаты согласуются с известными литературными данными.

Заключение. В созданных условиях безопасными можно считать материалы с добавлением иттрия и контрольные образцы. Материалы с добавлением лантана и церия при имплантации в живой организм вызывают настороженность, в связи с чем требуется более продолжительное исследование с применением гистологических методов.

Ключевые слова: травматология и ортопедия, имплантат, сплав титана, коррозия, иттрий, лантан, церий, эксперимент *in vivo*, безопасность медицинских изделий

Для цитирования: Анохин А.С., Кононович Н.А., Шастов А.Л., Горбач Е.Н., Ермакова Е.А., Кирсанкин А.А., Чувикина М.С., Лукьянов А.С., Стрельникова С.С., Шипицына И.В., Киреева Е.А., Тушина Н.В. Биологическое тестирование *in vivo* титановых сплавов с добавлением редкоземельных элементов для оценки возможности их использования в медицинских изделиях. *Гений ортопедии*. 2026;32(2):225-236. doi: 10.18019/1028-4427-2026-32-2-225-236.



***In vivo* biological testing of titanium alloys with added rare earth elements to assess their possible use in medical products**

A.S. Anokhin¹, N.A. Kononovich^{1,2}✉, A.L. Shastov², E.N. Gorbach², E.A. Ermakova¹, A.A. Kirsankin¹, M.S. Chuvikina¹, A.S. Lukyanov¹, S.S. Strelnikova¹, I.V. Shipitsyna², E.A. Kireeva², N.V. Tushina²

¹ Baykov Institute of Metallurgy and Materials Science, Moscow, Russian Federation

² Ilizarov National Medical Research Centre for Traumatology and Orthopedics, Kurgan, Russian Federation

Corresponding author: Natalia A. Kononovich, n.a.kononovich@mail.ru

Abstract

Introduction Medical implants for treating injuries and orthopedic diseases are often made of titanium and its alloys. Their physicochemical properties, including corrosion inhibition, can be improved by adding rare earth elements.

The **aim** of this study was to evaluate the safety of new materials based on the titanium alloy Ti6Al7Nb doped with yttrium, lanthanum, and cerium using an experimental *in vivo* subcutaneous implantation model.

Materials and Methods Male Wistar rats were subcutaneously implanted with titanium and titanium alloy samples: VT1-00 (control, $n = 10$); Ti6Al7Nb0.3Y (group 1, $n = 12$); Ti6Al7Nb0.3La (group 2, $n = 12$); Ti6Al7Nb0.3Ce (group 3, $n = 12$). The experiment lasted 28 days. The animals' general condition and behavioral responses were assessed, and the implantation area was visually marked. Body weight, body temperature, and local temperature at the implantation site were recorded. Hematological and biochemical blood tests were performed, and internal organs and peri-implant tissue condition were anatomically assessed.

Results In all groups, general condition, behavioral responses, body weight, body temperature, and peri-implant tissue temperature were normal, and skin wound healing occurred by primary intention. A positive effect of the rare earth elements studied was observed on reparative processes during skin wound healing. In the control group and group 1, organs retained normal size, color, and anatomical structure. In group 1, red blood cell counts were slightly elevated, along with increased concentrations of low- and medium-molecular-weight substances. In groups 2 and 3, changes in the anatomical characteristics of the liver, kidneys, and spleen were determined. Serum AST and LDH levels increased, C-reactive protein levels decreased, the proportion of neutrophils increased, and the lymphocyte count decreased. Glucose levels decreased in group 2, while glucose and urea levels increased in group 3.

Discussion Subcutaneous implantation of yttrium (Y), lanthanum (La), and cerium (Ce) at 0.3 % wt. each in titanium alloys of Ti6Al7Nb composition for one month had no negative impact on the general condition, thermoregulation, cardiovascular system, or reproductive organs of male rats. The titanium alloy doped with yttrium (Y) had a compensatory toxic effect on the body. Titanium alloys doped with lanthanum (La) and cerium (Ce) exhibited hepatotoxic and nephrotoxic effects and impaired spleen function. The results obtained are consistent with existing literature data.

Conclusion Under the conditions created, yttrium-doped materials and control samples can be considered safe. Materials doped with lanthanum and cerium raise concerns when implanted *in vivo*, requiring a longer-term study using histological methods.

Keywords: traumatology and orthopedics, implant, titanium alloy, corrosion, yttrium, lanthanum, cerium, *in vivo* experiment, medical product safety

For citation: Anokhin AS, Kononovich NA, Shastov AL, Gorbach EN, Ermakova EA, Kirsankin AA, Chuvikina MS, Lukyanov AS, Strelnikova SS, Shipitsyna IV, Kireeva EA, Tushina NV. *In vivo* biological testing of titanium alloys with added rare earth elements to assess their possible use in medical products. *Genij Ortopedii*. 2026;32(2):225-236. doi: 10.18019/1028-4427-2026-32-2-225-236.

ВВЕДЕНИЕ

Известно, что некоторые традиционные сплавы металлов, используемые для изготовления имплантируемых медицинских изделий, в том числе при аддитивном производстве, обладают рядом недостатков, которые в свою очередь могут оказать негативное влияние на результаты лечения, в том числе пациентов с заболеваниями костно-мышечной системы. Это, как правило, связано с физико-химическими свойствами самих материалов, модуль упругости которых (модуль Юнга) нередко значительно превышает модуль упругости костной ткани [1–3]. В таких условиях при длительных сроках имплантации происходит потеря костной массы на границе контакта поверхности имплантата с костью, вызывая нарушения стабильности фиксации, устранение которой требует повторного хирургического вмешательства. Ряд элементов, входящих в состав сплавов металлов, оказывает токсическое действие на окружающие ткани и организм в целом. Для предотвращения подобного рода воздействия материалы должны обладать повышенной коррозионной стойкостью [4–6].

В настоящее время проводят исследования по улучшению механических свойств, в частности титана и его сплавов, так как их наиболее часто используют при изготовлении медицинских изделий, в том числе предназначенных для травматологии и ортопедии [3, 7, 8]. Одним из способов улучшения механических свойств, износостойкости и устойчивости к процессам коррозии является легирование таких материалов редкоземельными элементами (РЗЭ), так как, например, добавление небольшого количества иттрия или церия (0,3 масс. %) снижает модуль упругости и улучшает пластичность. Скорость коррозии уменьшается при добавлении лантана, церия, иттрия или неодима. И если малые концентрации редкоземельных металлов часто изменяют характеристики сплавов в лучшую сторону, то повышенные весовые доли этих элементов могут отрицательно повлиять на пористость, предел прочности на разрыв, вязкость растяжения и другие свойства [9–11].

Современные материалы, используемые для изготовления медицинских изделий, помимо улучшенных механических характеристик должны обладать биосовместимыми, биоактивными и антибактериальными свойствами [12–16]. Некоторые металлы, включая редкоземельные, могут оказывать противомикробное действие, что расширяет возможности и обосновывает их использование при разработке новых медицинских сплавов [17–19].

Несмотря на широкие перспективы применения редкоземельных элементов с целью улучшения физико-химических и механических свойств сплавов, предназначенных для дальнейшего изготовления медицинских конструкций, их безопасность изучена недостаточно, что требует выполнения дополнительных комплексных исследований.

Цель работы — на экспериментальной модели подкожной имплантации *in vivo* оценить безопасность новых материалов на основе сплава титана Ti6Al7Nb, легированного иттрием, лантаном и церием.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Использовали крыс-самцов линии Вистар в возрасте восьми месяцев, средняя масса тела которых составляла $(473,3 \pm 74,03)$ г. Всем животным в условиях операционной выполняли подкожную имплантацию тестовых образцов исследуемых материалов в области спины. Образцы имели цилиндрическую форму диаметром 10,0 мм и толщиной 1,0 мм. В образцах основных групп содержание редкоземельных элементов составляло 0,3 мас. %.

Выполнили четыре группы экспериментов (одна контрольная и три основных) *in vivo*:

- контрольная группа — образцы, изготовленные из титана BT1-00 ($n = 10$);
- основная группа 1 — образцы, изготовленные из Ti6Al7Nb0,3Y ($n = 12$);
- основная группа 2 — образцы, изготовленные из Ti6Al7Nb0,3La ($n = 12$);
- основная группа 3 — образцы, изготовленные из Ti6Al7Nb0,3Ce ($n = 12$).

Процедуру выполняли в условиях операционной под общим наркозом, адаптированным по весу (Рометар 2 % 1–2 мг/кг (Биовета, Чехия); Золетил 100 10–15 мг/кг (Virbac Sante Animale, Франция)). После оперативного вмешательства животных помещали в клетки по две особи. В качестве послеоперационной анальгезии использовали Анальгин (Биосинтез, ОАО, Россия) подкожно в дозе 30–50 мг/кг два раза в день в течение трех суток. На протяжении эксперимента в помещении вивария для содержания крыс поддерживали рекомендуемый температурный режим (24–26 °C). Животных содержали на стандартном сбалансированном рационе при свободном доступе к воде.

Для оценки безопасности тестируемых материалов прижизненными методами исследования у животных регистрировали массу тела (г), общую температуру тела (°C) и локальную температуру тела в области имплантации (°C) непосредственно перед началом эксперимента, через семь, 14, 21 и 28 суток после операции. В качестве нормы принимали значения, полученные перед выполнением оперативного вмешательства.

В эти же сроки у животных изучали внешний вид, поведенческие реакции, интенсивность и характер двигательной активности, состояние волосяного и кожного покровов, цвет слизистых оболочек. Выполняли визуальную оценку мягких тканей в области имплантации.

Исследования проводили в утренние часы перед первым кормлением. Через 28 суток эксперимента по шесть животных из каждой группы, выбранных случайным образом, подвергали эвтаназии с помощью декапитации с целью забора крови для гематологического и биохимического исследования. После этого осуществляли забор анатомических препаратов, а также аутопсию тел с извлечением внутренних органов. При выполнении доклинических исследований, особенно направленных на выявление токсического воздействия, измерение массы внутренних органов и подсчет их массовых коэффициентов относительно массы тела являются обязательными манипуляциями. Анализ данных показателей дает возможность обнаружения органа-мишени токсического агента. В связи с этим после извлечения внутренних органов выполняли их взвешивание и расчет массовых коэффициентов.

Визуально оценивали состояние тканей в области имплантата, а также расположение, цвет и форму внутренних органов в грудной и брюшной полостях. Оставшихся животных (по четыре особи в контрольной группе и по шесть в опытных группах) оставляли для проведения долгосрочного наблюдения.

Для гистологических исследований забирали фрагменты кожного покрова в области имплантации, фиксировали их в 10 % растворе нейтрального формалина и заливали в парафин. Гистологические срезы готовили с помощью санного микротомы (Reichard, Германия), затем окрашивали их гематоксилином и эозином. Цифровые изображения гистологических препаратов получали путем их сканирования с разрешением 40 в сканирующем микроскопе для лабораторных исследований PANNORAMIC Midi II BF (3DHISTECH Ltd., Венгрия). В программе PANNORAMIC Viewer, версия 2.4 (3DHISTECH Ltd., Венгрия) измеряли толщину эпидермиса и дермы, площадь и протяженность рубца. Численную плотность дериватов и сосудов в области рубца определяли в поле зрения изображения гистологического препарата при увеличении $\times 400$, а затем пропорционально пересчитывали на 1 мм^2 .

При гематологическом исследовании клеточный состав периферической крови определяли, используя стандартные методики подсчета клеток в камере Горяева. В периферической крови крыс определяли количество лейкоцитов, эритроцитов, тромбоцитов, относительное количество нейтрофилов, эозинофилов, моноцитов, лимфоцитов. Лейкоцитарную формулу подсчитывали в мазках крови, окрашенных по Романовскому – Гимзе, под иммерсией при увеличении $\times 100$.

В сыворотке крови экспериментальных животных определяли концентрацию общего белка, мочевины, креатинина, глюкозы, С-реактивного белка (СРБ), а также активность ферментов аминотрансфераз (АЛТ, АСТ) и лактатдегидрогеназы (ЛДГ). Биохимические исследования выполняли на автоматическом биохимическом анализаторе Hitachi/BM 902 (F. Hoffmann-La Roche Ltd., Италия), используя наборы реагентов фирм Витал Диагностикс, Вектор-Бест, БиоСистемс (Россия). Уровень эндогенной интоксикации оценивали по содержанию веществ низкой и средней молекулярной массы (ВНСММ) в сыворотке крови, среди последних рассчитывали процент катаболического пула (Кат. %), равный сумме продуктов распада, регистрируемых в диапазоне длин волн 238–258 нм. Содержание ВНСММ определяли по методу Малаховой [20].

Массу тела животных регистрировали с использованием весов электронных ТВ_А. Для взвешивания внутренних органов использовали весы электронные портативные POCKET SCALE MH-100 (100 г/0,01). Общую температуру тела измеряли при помощи электронного термометра DT-622, локальную температуру тела — с использованием инфракрасного тепловизора Uni-T Uti320e (рис. 1).

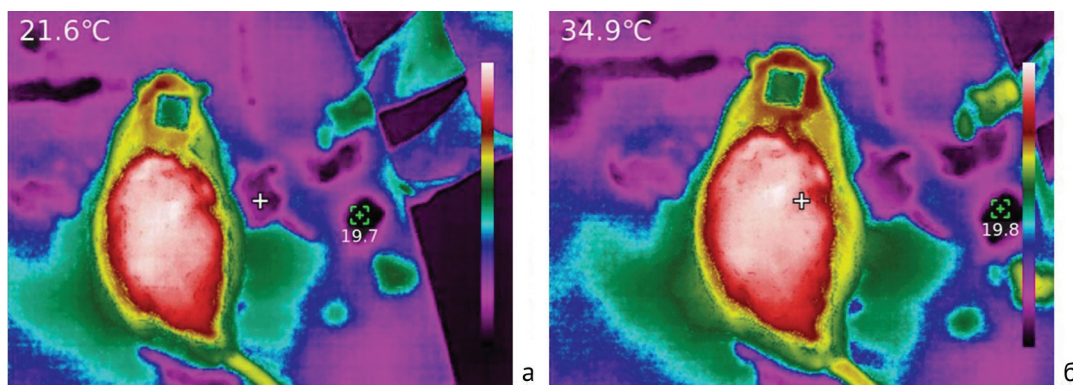


Рис. 1. Термограмма области спины экспериментального животного: а — непосредственно перед выполнением тепловизионного обследования; б — во время выполнения тепловизионного обследования (крестиком отмечена непосредственно область имплантации тестового образца, с которой выполняли съем данных, в левом верхнем углу — значение температуры покровных тканей области имплантации тестового образца)

Полученные количественные данные подвергали статистическому анализу. Статистический анализ проводили с использованием надстройки AtteStat версии 13.1 к электронным таблицам Excel (2016, 16.0.5278.1000). Методами описательной статистики определяли медиану и межквартильный размах (Me, Q1–Q3). Для сравнения динамики изменений внутри одной группы (зависимые выборки) использовали критерий Вилкоксона. Для сравнения показателей между основными группами и контролем (независимые выборки) применяли критерий Краскела – Уоллиса. Различия показателей считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

При содержании животных соблюдали требования ГОСТ Р 33044-2014 «Принципы надлежащей лабораторной практики», ГОСТ 33215-2014 «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила оборудования помещений и организации процедур», ГОСТ 33216-2014 «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила содержания и ухода за лабораторными грызунами и кроликами». При выполнении экспериментов соблюдали требования Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментов и других научных целей, и Директивы 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейского союза от 22.09.2010 по охране животных, используемых в научных целях. На проведение исследования получено разрешение этического комитета ИМЕТ РАН (протокол от 15.02.2024 № 1).

РЕЗУЛЬТАТЫ

На протяжении эксперимента общее состояние животных всех групп было удовлетворительным. Случаи гибели животных не зарегистрированы. Не обнаружено отклонений в потреблении корма и воды, а также осложнений инфекционного и неврологического характера. Состояние кожного и волосяного покровов, окраска слизистых оболочек не изменялись. Особенности поведения животных и их общее состояние соответствовали ожидаемой клинической картине. Во время покоя и при движении животные принимали естественное физиологическое положение.

Ни в одной группе в разные сроки эксперимента не выявлено достоверных изменений массы тела по отношению к исходным значениям.

Во всех группах, на всех сроках эксперимента регистрировали достоверное понижение общей температуры тела в сравнении с дооперационными значениями. Между группами значимых отличий не выявили.

Анализ динамики локальной температуры тела в области имплантации тестовых образцов показал, что через семь суток эксперимента в контрольной группе и группе 1 происходило достоверное понижение данного параметра в сравнении с исходными значениями на 1,6 °C ($p = 0,0002$; $p = 0,01$ соответственно). В этот период в группе 2 локальная температура была значимо выше в сравнении с другими группами на 0,9–1,2 °C ($p < 0,05$). В последующем данный параметр во всех группах был достоверно меньше исходных значений, но различий внутри каждой группы и между группами не выявили.

Динамика изменения массы тела, общей температуры тела и локальной температуры тканей в области имплантации тестовых образцов представлена в табл. 1.

Таблица 1

Изменение массы тела, общей и локальной температуры тела, Me (Q1–Q3)

Группы	Этапы эксперимента				
	0 суток (норма)	7 суток	14 суток	21 сутки	28 суток
Масса тела, г					
Контроль	412 (390–434)	404 (388–439)	393 (378–439)	394 (382–452)	398 (386–398)
1	440 (417–461)	435,5 (426–479)	440 (411–427)	429 (409–435,5)	424 (410–434)
2	523 (446–574)	528 (348–540)	542 (496–558)	560 (514–584)	556 (526–574)
3	552 (507–591)	565 (485–582)	564 (499–584)	577 (502–588)	560 (510–592)
Общая температура тела, °C					
Контроль	37,3 (37,2–37,6)	36,35 (36,3–36,7)	36,65 (36,2–37)	36,5 (36,3–36,5)	36,2 (35,8–36,2)
1	37,1 (36,65–37,55)	36,35 (36,15–36,65)	36,4 (36,2–36,35)	36,3 (36,05–36,35)	36,5 (36,1–36,5)
2	37,7 (37,55–37,95)	36,65 (36,4–36,75)	36,5 (36,4–36,5)	36,65 (36,4–36,9)	36,8 (36,6–37)
3	37,2 (37,1–37,35)	36,6 (36,45–36,8)	36,5 (36,25–36,95)	36,6 (36,4–36,8)	36,7 (36,5–36,8)
Локальная температура тела, °C					
Контроль	34,1 (34–34,3)	32,5 (32,1–32,9)	32 (31,2–32)	33 (32–33)	32,5 (31,8–32,5)
1	33,75 (33,05–34,2)	32,1 (31,35–33,1)	32,6 (32,15–32,4)	32,1 (31,65–32,1)	32,8 (32,1–32,8)
2	34,95 (34,05–35)	34,2* (33,55–34,85)	32,0 (31–32,8)	32,5 (32–33,8)	33,0 (32,2–33,2)
3	34,0 (33,8–34,2)	33,3 (32,3–34,1)	32,55 (32,05–33,3)	32,9 (31,95–33,1)	32,7 (31,55–33,45)

Примечания: **жирным шрифтом** отмечены показатели, статистически отличающиеся от дооперационных значений (срок 0 суток) при $p < 0,05$; * – различия показателя с контрольной, основной 1 и основной 3 группами при $p < 0,05$.

Послеоперационная рана в области имплантации тестовых образцов во всех экспериментальных группах заживала первичным натяжением. Гематом, абсцессов и других патологических изменений кожного покрова на разных этапах эксперимента не регистрировали. При анатомическом препарировании в области контакта тестовых образцов с прилегающими мягкими тканями ни в одном случае визуально локальных признаков воспаления не отмечено.

В контрольной группе (образцы BT1-00) заживление кожной раны после имплантации происходило первичным натяжением, под струпом. Через семь суток на поверхности кожной раны визуализировали «корочку» бурого цвета. Отечности окружающих тканей и геморрагий в прилегающих к ране неповрежденных тканях кожного покрова не наблюдали. Через 14 суток происходило полное или почти полное слущивание струпа. Наблюдали эпителизацию раневой поверхности. Через 21 сутки в области повреждения кожного покрова наблюдали нормотрофический линейный рубец с признаками ремоделирования. Определяли следы от швов. Через 28 суток наблюдений происходила еще большая перестройка рубцовой ткани в нормотрофическую. Рубец в области заживления имел линейную форму, визуализировался слабо. При препарировании кожного лоскута вокруг имплантируемого образца отмечали формирование достаточно плотной фиброзной капсулы (рис. 2, а). В тканях фиброзной капсулы не выявлено признаков выраженного отека, наличия геморрагий, изъязвления или некротизирования. Обнаружено незначительное утолщение и уплотнение подкожной и поверхностной мышечных фасций.

В группе 1 (образцы Ti6Al7Nb0,3Y) заживление происходило под струпом, однако в отличие от контрольной группы через 14 суток полной эпителизации раны не происходило, струп отходил частично. В этот период наблюдали незначительную отечность окружающих кожную рану тканей, выражавшуюся холмообразным выступанием тканей вокруг заживающей кожной раны над общей горизонтальной поверхностью кожи. Однако уже к 21-ым суткам формировался нитевидный линейный рубец, который к 28-ым суткам был практически незаметен (рис. 2, б). Окружающие его ткани снаружи визуальны изменены не были. Вокруг имплантата формировалась тонкая прозрачная соединительнотканная капсула (рис. 2, б). Реакции окружающих тканей на имплантат не наблюдали. Фасции были не утолщены, полупрозрачны, органотипичны.

Через семь суток эксперимента в группе 2 (образцы Ti6Al7Nb0,3La) поверхность кожной раны была по-

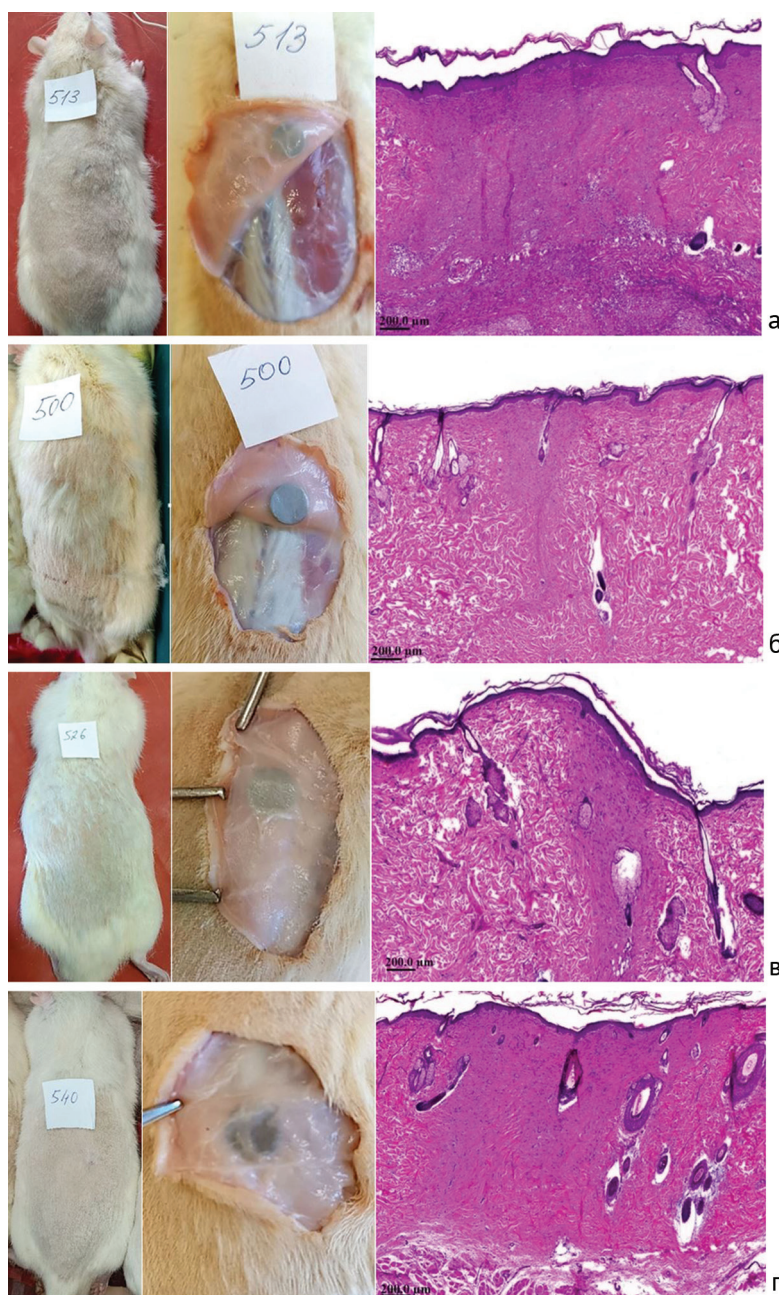


Рис. 2. Состояние тканей в области имплантации через 28 суток эксперимента: а — контрольная группа (BT1-00); б — группа 1 (Ti6AL7Nb0,3Y); в — группа 2 (Ti6AL7Nb0,3La); г — группа 3 (Ti6AL7Nb0,3Ce). Крайний левый столбец — внешний вид области имплантации, средний столбец — состояние тканей в периимплантационной области, крайний правый столбец — гистоструктурная организация кожного рубца, окраска гематоксилином и эозином, ув. — 50×

крыта на всем протяжении струпом буро-коричневого цвета. Отмечали губообразную припухлость краев кожной раны, которая сохранялась и к 14-ым суткам наблюдений. Изменения цвета прилегающих к ране участков кожного покрова не визуализировали. Выраженной локальной отечности не выявляли. Струп к 14-ым суткам не слущивался и покрывал всю поверхность раны. К 21-ым суткам происходила эпителизация раны, струп не определялся. О формировании тонкого эпителия в участке кожного повреждения свидетельствовала интенсивно-розовая окраска линейного рубца, сформировавшегося к данному периоду. По структуре рубец был гипотрофичным. Через 28 суток при наружном осмотре рубец визуализировался очень слабо. Вокруг подкожного имплантата формировалась полупрозрачная фиброзная ткань. Расположенная вокруг имплантата фасциальная ткань теряла прозрачность, была уплотнена и существенно утолщена, приобретала беловато-телесный цвет и незначительную матовость (рис. 2, в).

В группе 3 (образцы Ti6Al7Nb0,3Ce), как и в других группах, заживление раны происходило под струпом первичным натяжением. К седьмым суткам эксперимента края раны плотно смыкались, струп в отличие от других серий уже начинал слущиваться. Выделений из раны, как и в других группах, не наблюдали. К 14-ым суткам рана была уже в большей части эпителизована, хотя часть струпа оставалась несущенной. Ткани раны над поверхностью кожи не возвышались. Выраженной отечности, геморагий или некротизации тканей не выявлено. Через 21 сутки формировался гипотрофичный рубец с губовидными выступлениями по краям раны. Через 28 суток рубец становился менее заметным, при этом его гипотрофичность сохранялась. Имплантируемый образец по периферии был погружен в плотную непрозрачную достаточно толстую фиброзную капсулу, которая становилась более тонкой, прозрачной и неоднородной в центральных участках над поверхностью имплантата. Окружающие его ткани были достаточно плотными, непрозрачными, телесно-беловатого цвета с жировыми включениями (рис. 1, г).

Гистологически в области кожной раны к 28-ым суткам эксперимента в основных и контрольной группах отмечали формирование кожного регенерата (рубца), снаружи покрытого полнослойным эпидермисом (рис. 2, крайний правый столбец). Отличия состояли в том, что в основных группах клетки шиповатого слоя располагались, как правило, в один ряд, тогда как в контроле — в два или даже три ряда. Это отражалось на толщине эпидермиса, толщина которого в группе 1 была достоверно меньше, чем в контрольной группе на 37,4 %, а в группах 2 и 3 — на 49,3 % и 47,3 %, соответственно (табл. 2). Дерма в контрольной группе (рис. 2, а, справа) и группе 3 (рис. 2, г, справа) была представлена преимущественно плотно упакованной волокнистой соединительной тканью (преимущественно фиброзной), волокна которой были разнонаправлены. В группе 3 наблюдали повышенную клеточность. В контрольной группе отмечали участки грануляций. Именно в этих группах показатели протяженности рубца были наибольшими по сравнению с группами 1 и 2, превышая их в среднем в три раза (табл. 2). При этом показатели площади рубца в контрольной группе были втрое выше, чем в группе 3, и в девять раз выше, чем в группах 1 и 2. Минимальное содержание рубцово-измененной ткани было характерно для основных групп 1 и 2. Толщина дермы у животных контрольной группы достоверно не отличалась от группы 1, а в группах 2 и 3 была достоверно ниже, чем в контрольной.

Таблица 2

Показатели гистологических параметров кожного регенерата в области повреждения на 28-ые сутки после имплантации материала, Me (Q1–Q3)

Параметры	Группы эксперимента			
	Контроль	Группа 1	Группа 2	Группа 3
Толщина эпидермиса h, мкм	98,8 (96,7–101,4)	62,1 (61,3–70,4)	50,1 (47,1–52,6)	52,1 (47–54,7)
Толщина дермы h, мкм	1870,6 (1856,6–1868,3)	1876,8 (1758,3–1876,8)	1272,95 (1171,5–1345,1)	1553,45 (1505,1–1555,7)
Протяженность рубца L, мкм	1789 (1776–1801)	558,1 (501,3–600,9)	549 (538,6–593,3)	1431,5 (1228,1–1626,5)
Площадь рубца S, мм ²	5,4 (4,9–5,6)	0,553 (0,531–0,584)	0,631 (0,579–0,649)	1,8 (1,6–1,9)
Численная плотность дериватов NAder, ед/мм ²	4,75 (4,1–6,2)	7,2 (4,3–9,1)	7,4 (5,8–8,3)	15,6 (16,4–17,03)
Численная плотность сосудов NAsos, ед/мм ²	59,02 (29,51–59,02)	59,03 (44,26–73,7)	59,02 (29,52–59,01)	59 (29,63–59,6)

Примечания: **жирным шрифтом** отмечены показатели, статистически значимо отличающиеся от значений животных группы контроля (при $p < 0,05$).

В кожных регенератах контрольной группы отмечали наличие немногочисленных волосяных фолликулов и сальных желез. В регенератах животных опытных групп их количество было существенно выше: в группах 1 и 2 — на 51,6 % и 55,8 %, в группе 3 — в 2,28 раза. Численная плотность сосудов в кожных регенератах всех анализируемых групп была практически одинаковой.

Во всех группах, включая контрольную, на 28-ые сутки эксперимента наблюдали низкие значения лейкоцитов в сравнении с физиологической нормой для животных. В группе 1 количество эритроцитов значимо отличалось в сторону увеличения от результатов, полученных в контроле. Количество тромбоцитов в опытных и контрольной группах было в пределах нормальных значений (табл. 3). Профиль крови был лимфоцитарный. Показатели лейкограммы в контрольной группе варьировали в пределах нормальных значений. В лейкоформулах групп 2 и 3 количество лимфоцитов и нейтрофилов достоверно отличалось от значений контрольной группы (табл. 3).

Результаты биохимического исследования сыворотки крови (табл. 4) показали, что через 28 суток после имплантации уровень продуктов эндогенной интоксикации (ВНСММ) у крыс группы 1 был статистически значимо ($p = 0,05$) повышен относительно животных группы контроля. Уровень продуктов катаболизма у животных основных групп не отличался от контроля. В группах 2 и 3 уровень СРБ относительно контроля был достоверно ниже ($p = 0,03$; $p = 0,04$). Это свидетельствует о том, что острый ответ на имплантацию данных материалов был ниже контрольного материала. Достоверное изменение маркеров повреждения печени (АСТ и ЛДГ) было зафиксировано у крыс группы 2 ($p = 0,05$) и группы 3 ($p = 0,03$) относительно контроля. При этом более существенное увеличение активности данных ферментов отмечено у крыс группы 3. У животных этой группы отмечено и статистически значимое ($p = 0,02$) увеличение уровня мочевины в крови, как признак нефротоксического эффекта. К этому сроку у животных группы 2 отмечено достоверное снижение уровня глюкозы в крови ($p = 0,05$) относительно животных контрольной группы.

Таблица 3

Гематологические показатели крови экспериментальных животных на 28-ые сутки после имплантации материала, Ме (Q1–Q3)

Показатель	Референсный интервал	Контроль	1 группа	2 группа	3 группа
Эритроциты, $10^{12}/л$	5,5–11,0	6,6 (6,4–6,8)	7,4 (6,9–7,6)	5,7 (5,5–6,5)	7,0 (6,4–7,5)
Лейкоциты, $10^9/л$	8,0–23,0	5,0 (4,7–5,4)	5,2 (4,5–6,2)	5,4 (5,0–5,5)	5,7 (5,0–6,0)
Тромбоциты, $10^9/л$	200–600	430,0 (420,1–490,0)	425,5 (412,5–447,5)	475,5 (425,0–550,0)	475,0 (369,0–675,0)
NEU, %	20–35	29 (28–30)	34 (29–38)	44 (42–45)	44 (34–50)
LYM, %	55–75	65 (64–68)	57 (52–65)	50 (48–52)	49 (44–55)
MON, %	1–5	5 (4–6)	6 (4–6)	3 (3–5)	4 (3–6)
EOS, %	1–5	1 (1–4)	3,5 (2–4,5)	3 (2–3)	3 (3–4)
BAS, %	0–1	0 (0–0)	0,5 (0–0,5)	0 (0–0)	0 (0–0,5)

Примечание: **жирным шрифтом** отмечены показатели, статистически значимо отличающиеся от значений животных группы контроля (при $p < 0,05$), NEU — нейтрофилы, LYM — лимфоциты, MON — моноциты, EOS — эозинофилы, BAS — базофилы.

Таблица 4

Биохимические показатели сыворотки крови экспериментальных животных на 28-ые сутки после имплантации материала, Ме (Q1–Q3)

Показатель	Контроль	Группа 1	Группа 2	Группа 3
Общий белок, г/л	67 (64–68)	67 (65–68)	64 (64–68)	67 (62–67)
СРБ, мкг/л	7,3 (6,2–8,3)	6,7 (5,0–7,9)	2,0 (1,9–3,9)	3,5 (2,7–4,3)
АЛТ, Е/л	67 (58–71)	69 (59–85)	87 (70–91)	85 (70–105)
АСТ, Е/л	121 (117–149)	142 (130–155)	160 (153–195)	158 (155–180)
ЛДГ, Е/л	1061 (987–1645)	1547 (1418–2002)	2371 (2230–3045)	2974 (2485–3333)
Мочевина, ммоль/л	4,8 (4,6–5,1)	4,9 (4,8–5,1)	4,9 (4,8–5,6)	6,8 (6,6–7,1)
Креатинин, мкмоль/л	56 (53–56)	60 (56–61)	49 (48–55)	51 (50–54)
Глюкоза, ммоль/л	21,6 (19,6–23,0)	21,7 (18,9–24,3)	16,7 (16,6–16,9)	22,5 (21,2–23,7)
ВНСММ, ед.оп.пл.	7,44 (6,94–7,60)	8,48 (7,95–11,18)	8,22 (7,70–8,27)	7,60 (7,45–8,28)
Кат. %	16,6 (16,4–18,9)	20,6 (15,6–26,2)	15,7 (15,2–16,4)	16,7 (15,7–17,1)

Примечание: **жирным шрифтом** отмечены показатели, статистически значимо отличающиеся от значений животных группы контроля (при $p < 0,05$).

При аутопсии тел животных во всех наблюдениях пространственное расположение внутренних органов было анатомически правильным. Не выявили достоверной разницы между группами массы сердца и семенников, а также их цвета и формы. В группе 1 масса и анатомические характеристики печени, селезенки и почек не отличались от контроля. Макроскопически в группах 2 и 3 наблюдали изменения печени, что характеризовалось сглаженностью краев, более насыщенным бурым цветом. У трех из шести эвтаназированных в этот период животных группы 2 и у четырех из шести животных группы 3 имелась гепатомегалия. В этих группах визуально определяли изменения почек, — отсутствовала их типичная бобовидная форма (была ближе к овальной), отмечали более водянистую структуру, масса

была достоверно больше чем в контроле ($p = 0,02$). Также определяли значимые отличия массы селезенки ($p = 0,01$) в сравнении с аналогичным параметром данного органа контрольной группы. В некоторых случаях визуально при сохранении анатомии краев в центре органа определяли отек. Значения массы основных внутренних органов представлены в табл. 5.

Таблица 5

Масса основных внутренних органов, Ме (Q1–Q3)

Группа	Органы (гр / % от общей массы тела)				
	Сердце	Печень	Селезенка	Почки	Семенники
Контроль	1,75 / 0,45 (1,69–1,79 / 0,42–0,48)	18,86 / 3,76 (17,68–20,83 / 3,44–4,35)	1,03 / 0,26 (0,99–1,09 / 0,25–0,28)	2,45 / 0,66 (2,26–2,56 / 0,61–0,67)	2,59 / 0,66 (2,54–2,71 / 0,64–0,74)
Группа 1	1,95 / 0,46 (1,9–1,97 / 0,43–0,47)	19,21 / 4,21 (17,77–25,88 / 3,67–5,5)	1,23 / 0,28 (1,08–1,33 / 0,24–0,32)	2,53 / 0,61 (2,32–2,88 / 0,57–0,65)	2,74 / 0,63 (2,54–2,93 / 0,59–0,68)
Группа 2	2,36 / 0,45 (1,94–2,16 / 0,41–0,43)	22,73 / 4,32 (18,17–21,27 / 4,17–4,25)	1,55 / 0,33 (1,36–1,5 / 0,29–0,31)	2,68 / 0,55 (2,45–3,24 / 0,52–0,57)	3,31 / 0,66 (2,89–3,54 / 0,58–0,7)
Группа 3	2,49 / 0,45 (2,22–2,56 / 0,43–0,49)	23,27 / 4,04 (17,02–20,81 / 3,98–4,03)	1,68 / 0,32 (1,48–1,86 / 0,29–0,35)	2,99 / 0,55 (2,57–3,47 / 0,51–0,61)	3,19 / 0,6 (3,11–3,5 / 0,57–0,66)

Примечание: **жирным шрифтом** отмечены показатели, статистически значимо отличающиеся от значений животных группы контроля (при $p < 0,05$).

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время ведутся активные работы по улучшению физико-химических свойств металлов, предназначенных, в частности, для изготовления медицинских имплантируемых ортопедических конструкций [16, 21, 22]. Для обеспечения их безопасности и эффективности требуется выполнение исследований *in vitro*, в том числе механических испытаний для оценки коррозионной устойчивости, износостойкости, упругости и других характеристик. Важным этапом является тестирование новых сплавов в системах *in vivo* с использованием прижизненных и посмертных методов исследования. Это позволяет определить биологическую совместимость с окружающими тканями, оценить иммунный ответ, цитотоксичность и другие возможные реакции живого организма как ответ на взаимодействие с новыми материалами.

Основной целью выполненного исследования *in vivo* являлось изучение безопасности новых материалов на основе сплава титана, легированного редкоземельными элементами, такими как иттрий, лантан и церий. В составе сплава титана Ti6Al7Nb содержание какого-либо из них составляло 0,3 мас. %. В качестве тест-системы использовали половозрелых клинически здоровых белых лабораторных крыс-самцов линии Вистар, которым выполняли подкожную имплантацию тестовых образцов. За животными наблюдали в течение 28 суток.

На протяжении всего эксперимента ни в одной из групп не выявлено нарушений процессов терморегуляции в организме опытных животных, о чем свидетельствовало отсутствие резких значимых колебаний общей и локальной температуры тела в контрольной и основных группах при одинаковых условиях содержания животных. Также не изменялась интенсивность приема корма и воды. Сохранялись двигательные и поведенческие реакции. Не зарегистрировано случаев гибели животных.

Во всех группах заживление кожной раны в области имплантации происходило по первичному натяжению, под струпом. Более раннее формирование кожного рубца наблюдали у животных группы 3, которым имплантировали образцы легированные церием. В этих наблюдениях уже к седьмым суткам эксперимента выявляли слущивание струпа, тогда как в других группах в этот период струп покрывал всю поверхность раны. Гистологически выявлено трехкратное уменьшение рубцовой ткани по сравнению с контролем в области кожной раны к 28-ым суткам эксперимента, что свидетельствует о влиянии церия на ускорение органотипической перестройки тканей рубца. Выявлено положительное влияние церия на формирование дериватов кожи в области повреждения. Некоторые авторы в экспериментах *in vivo* на крысах-самцах линии Вистар при топическом нанесении на кожную рану наночастиц оксида церия в составе водорастворимого гидрогеля получили похожие результаты. В этих исследованиях полное заживление раны с формированием достаточно прочного рубцового соединения с благоприятным косметическим эффектом определяли уже к шестым суткам эксперимента [23]. По другим данным, воздействие нанодисперсным диоксидом церия активировало краевую эпителизацию экспериментальной ожоговой раны у крыс [24]. Возможно, такого рода эффект связан с тем, что наночастицы церия могут действовать как прямые антиоксиданты, ограничивая количество активных форм кислорода, необходимых для гибели клеток, в частности, нервных [25].

В некоторых исследованиях показано, что длительное пероральное введение нитрата церия не оказывает токсического действия на репродуктивную функцию у лабораторных крыс женского пола. При этом у маточного поголовья не изменялись поведенческие реакции, не менялась масса тела жи-

вотных и масса матки [26]. В выполненных исследованиях на крысах-самцах в группе 3 (образцы с церием) через 28 суток опыта мы также не наблюдали изменения поведенческих реакций, значительно не менялась масса тела и массовый коэффициент семенников по отношению к контролю.

В выполненном исследовании гематологические и биохимические показатели в контрольной группе (ВТ6) и опытной группе 1 (образцы с иттрием) были наиболее близки к норме. В группе 1 наблюдали статистически значимое (но клинически незначимое) повышение уровня эритроцитов, а также увеличение концентрации веществ низкой и средней молекулярной массы. Данные анализа крови полностью согласуются с результатами анатомического исследования. У животных этих групп не выявлено гепатомегалии, изменений в почках или селезенке. Органы сохраняли нормальные размеры, цвет и структуру. Это свидетельствует о том, что сплав, легированный иттрием, оказывает токсическое действие, которое организм способен компенсировать.

При подкожной имплантации опытных образцов из титанового сплава, легированных лантаном (группа 2) и церием (группа 3), выявили признаки токсического воздействия на печень, почки и селезенку. В этих группах в большинстве наблюдений гепатотоксический эффект проявлялся гепатомегалией, изменением цвета и формы печени, а также резким повышением АСТ и ЛДГ в сыворотке крови (особенно в группе 3). В группе 2 снижение уровня глюкозы также могло быть следствием нарушения метаболизма печени, что в совокупности с вышеуказанными признаками свидетельствовало о еще более выраженном гепатотоксическом эффекте, чем в группе 3.

Нефротоксические проявления у животных групп 2 и 3 характеризовались изменением анатомической формы и структуры почек, что отражалось на массе данных органов, которая увеличивалась в сравнении с контрольной группой, когда имплантировали сплав титана ВТ1. По всей видимости, негативное влияние на почки было сильнее проявлено в группе 3, так как у этих животных отмечали статистически значимое повышение глюкозы и уровня мочевины в крови, — ключевого маркера нарушения азотовыделительной функции почек. Как отмечено выше, при аутопсии это подтвердилось помимо изменения формы и структуры данных органов еще и значимым увеличением их массы в сравнении с другими группами.

Токсическое воздействие на селезенку у животных 2 и 3 групп характеризовалось значимым увеличением массы и массового коэффициента этого органа в сочетании с таким признаком, как ее отеочность.

В группах 2 и 3 по сравнению с контролем снижение уровня С-реактивного белка можно объяснить общим угнетением иммунной системы или специфическим влиянием ионов лантана и церия на синтез белков острой фазы воспаления, что не отменяет наличия токсического повреждения. В этих группах были зафиксированы значительные изменения в лейкоцитарной формуле: достоверное увеличение доли нейтрофилов и снижение лимфоцитов. Такой сдвиг характерен для хронического воспалительного процесса или токсического стресса, что указывает на системный ответ организма на имплантированный материал. Признаки токсического хронического воспаления в почках, поджелудочной железе и семенниках у белых беспородных крыс-самцов, возникшие на фоне ингаляционного введения вещества, содержащего в частности лантан, были определены другими авторами [27]. В литературе также есть сведения о токсичном воздействии лантана на функцию печени, почек, селезенки, отмечены негативные эффекты на иммунную систему и кости [28].

Очевидно, что имплантация опытных образцов, легированных иттрием (группа 1), также вызывала определенный незначительный токсический эффект, характеризующийся повышением уровня продуктов эндогенной интоксикации. Однако этот эффект можно считать компенсированным, так как он не проявлялся в нарушениях функции висцеральных органов.

Подкожная имплантация сплавов с содержанием лантана и иттрия выявила их существенное влияние на перестройку рубцово-измененной ткани в сторону органотипического восстановления, при этом содержание в составе имплантируемого изделия иттрия способствовало формированию рубца нормотрофического типа, а лантана — гипотрофического.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ результатов выполненного исследования показал, что в течение одного месяца после имплантации в живой организм:

- сплавы титана состава Ti6Al7Nb , легированные иттрием, лантаном или церием 0,3 масс. %, не оказывают заметного негативного влияния на сердечно-сосудистую систему и репродуктивные органы, не нарушают процессы терморегуляции, способствуют репаративным процессам в кожной ране;
- сплавы титана состава Ti6Al7Nb , легированные иттрием 0,3 масс. %, способствуют проявлению признаков эндогенной интоксикации, не приводя при этом к органным повреждениям;

- сплавы титана состава Ti6Al7Nb, легированные лантаном 0,3 масс. %, оказывают выраженный гепатотоксический эффект, нефротоксический эффект, нарушают функцию селезенки;
- сплавы титана состава Ti6Al7Nb, легированные церием 0,3 масс. %, оказывают выраженный нефротоксический эффект, гепатотоксический эффект, нарушают функцию селезенки.

Полученные результаты следует учитывать при разработке новых материалов, предназначенных для изготовления изделий медицинского назначения.

Конфликт интересов. Не заявлен.

Источник финансирования. Исследование выполнено за счет средств Российского научного фонда, проект № 24-43-02066, <https://rscf.ru/project/24-43-02066/>.

Этическая экспертиза. На проведение исследования получено разрешение этического комитета ИМЕТ РАН (протокол от 15.02.2024 № 1).

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

- Liu S, Shin YC. Additive manufacturing of Ti6Al4V alloy: A review. *Materials & Design*. 2019;164:107552. doi: 10.1016/j.matdes.2018.107552.
- Posiyano K, Prasad RVS, Dzogbewu TC, et al. The potential of Ti-6Al-7Nb, and design for manufacturing considerations in mitigating failure of hip implants in service. *Biomedical Engineering Advances*. 2024;8:100136. doi: 10.1016/j.bea.2024.100136.
- Gao Y, Jiang W, Zeng D, et al. Additive manufacturing of titanium alloys for biomedical applications: A systematic review. *Review of Materials Research*. 2025;1(1):100011. doi: 10.1016/j.revmat.2025.100011.
- Pesode P, Barve S. A review – metastable β titanium alloy for biomedical applications. *J Eng Appl Sci*. 2023;70(1):25. doi: 10.1186/s44147-023-00196-7.
- Hazwani MR, Lim LX, Lockman Z, Zuhailawati H. Fabrication of titanium-based alloys with bioactive surface oxide layer as biomedical implants: Opportunity and challenges. *Transactions of Nonferrous Metals Society of China*. 2022;32(1):1-44. doi: 10.1016/S1003-6326(21)65776-X.
- Zaffe D, Bertoldi C, Consolo U. Accumulation of aluminium in lamellar bone after implantation of titanium plates, Ti-6Al-4V screws, hydroxyapatite granules. *Biomaterials*. 2004;25(17):3837-3844. doi: 10.1016/j.biomaterials.2003.10.020.
- Garg D, Wagh NP, Shinde MB, et al. A comparative study between functional outcomes of proximal humerus fracture treated using closed reduction and JESS external stabilization system and open reduction and internal fixation with PHILOS plate at a tertiary health care center. *Genij Ortopedii*. 2025;31(5):558-566. doi: 10.18019/1028-4427-2025-31-5-558-566.
- Абдуллоев А.М., Гвоздев Н.С., Тропин Д.В., Попков Д.А. Результаты реконструктивной хирургии конечностей с использованием телескопического титанового стержня. *Гений ортопедии*. 2025;31(1):51-59. 2025;31(1):51-59. doi: 10.18019/1028-4427-2025-31-1-51-59.
- Peng Xu, Florian Pyczak, Ming Yan, Fantao Kong, Thomas Ebel. Impacts of yttrium on microstructure and tensile properties of biomedical β Ti-Nb-Zr fabricated by metal injection molding. *Mater Sci Eng A*. 2020;792:139816. doi: 10.1016/j.msea.2020.139816.
- Won JW, Oh JM, Kim WC, et al. Simultaneous high tensile strength and high ductility in cast Ce-alloyed Ti. *Mater Sci Eng A*. 2024;918:147487. doi: 10.1016/j.msea.2024.147487.
- Willbold E, Gu X, Albert D, et al. Effect of the addition of low rare earth elements (lanthanum, neodymium, cerium) on the biodegradation and biocompatibility of magnesium. *Acta Biomater*. 2015;11:554-562. doi: 10.1016/j.actbio.2014.09.041.
- Попков А.В., Попков Д.А. Биосовместимые имплантаты в ортопедии: инженерия костной ткани. *Гений ортопедии*. 2023;29(6):662-668. doi: 10.18019/1028-4427-2023-29-6-662-668.
- Baldin EK, de Castro VV, Santos PB, et al. Copper incorporation by low-energy ion implantation in PEO-coated additively manufactured Ti6Al4V ELI: surface microstructure, cytotoxicity and antibacterial behavior. *J Alloy Compd*. 2023;940:168735. doi: 10.1016/j.jallcom.2023.168735.
- Quinn J, McFadden R, Chan CW, Carson L. Titanium for Orthopedic Applications: An Overview of Surface Modification to Improve Biocompatibility and Prevent Bacterial Biofilm Formation. *iScience*. 2020;23(11):101745. doi: 10.1016/j.isci.2020.101745.
- Попков А.В., Шастов А.Л., Шипицына И.В. и др. Бактерицидная активность экспериментальных образцов имплантатов из титанового сплава с кальций-фосфатным покрытием и антибактериальным компонентом в отношении грамотрицательных патогенов (экспериментальное исследование). *Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова*. 2024;31(4):517-526. doi: 10.17816/vto630216.
- Stich T, Alagboso F, Krennek T, et al. Implant-bone-interface: Reviewing the impact of titanium surface modifications on osteogenic processes *in vitro* and *in vivo*. *Bioeng Transl Med*. 2021;7(1):e10239. doi: 10.1002/btm2.10239.
- Sun Y, Xu W, Jiang C, et al. Gold nanoparticle decoration potentiate the antibacterial enhancement of TiO₂ nanotubes via sonodynamic therapy against peri-implant infections. *Front Bioeng Biotechnol*. 2022;10:1074083. doi: 10.3389/fbioe.2022.1074083.
- Li J, Liu XM, Tan L, et al. Zinc-doped Prussian blue enhances photothermal clearance of *Staphylococcus aureus* and promotes tissue repair in infected wounds. *Nat Commun*. 2019;10(1):4490. doi: 10.1038/s41467-019-12429-6.
- Chen YH, Guan SW, Xing M, et al. Ce-doped defective titanium oxide coating with antibacterial, antioxidant and anti-inflammatory properties for potential application of peri-implantitis treatment. *Rare Metals*. 2025;44(1):472-488. doi: 10.1007/s12598-024-02935-y.
- Данилова Л.А. *Справочник по лабораторным методам исследования*. СПб.: Питер. 2003:736.
- Baltatu MS, Vizureanu P, Sandu AV, et al. Research Progress of Titanium-Based Alloys for Medical Devices. *Biomedicines*. 2023;11(11):2997. doi: 10.3390/biomedicines11112997.
- Еманов А.А., Кузнецов В.П., Горбач Е.Н. и др. Сравнительное исследование остеоинтеграции изготовленных с применением аддитивных технологий титановых и стальных имплантатов в большеберцовой кости кролика в условиях внешней фиксации. *Травматология и ортопедия России*. 2020;26(2):98-108. doi: 10.21823/2311-2905-2020-26-2-98-108.
- Галиченко К.А., Сухов А.В., Тимошкин С.П. и др. Влияние топического применения наночастиц оксида церия на регенерацию тканей в эксперименте. *Медико-фармацевтический журнал «Пульс»*. 2023;25(5):96-100. doi: 10.26787/nudha-2686-6838-2023-25-5-96-100.
- Legon'kova OA, Ushakova TA, Savchenkova IP, et al. Experimental Study of the Effects of Nanodispersed Ceria on Wound Repair. *Bull Exp Biol Med*. 2017;162(3):395-399. doi: 10.1007/s10517-017-3624-2.
- Schubert D, Dargusch R, Raitano J, Chan SW. Cerium and yttrium oxide nanoparticles are neuroprotective. *Biochem Biophys Res Commun*. 2006;342(1):86-91. doi: 10.1016/j.bbrc.2006.01.129.
- Ren L, Shi W, Tian Y, et al. A Two-Generation Reproductive Toxicity Study of Cerium Nitrate in Sprague-Dawley Rats. *Biol Trace Elem Res*. 2024;202(2):597-614. doi: 10.1007/s12011-023-03692-2.

27. Радцева Г.Л., Минаев Б.Д., Здорнова О.В., Пискарева Е.И. Изменения в тканях и органах при экспериментальном воздействии лантана. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вестник української медичної стоматологічної академії*. 2011;11(4(36)):147-149.
28. Chen D, Liu Y, Chen AJ, Nie YX. Experimental study of subchronic toxicity of lanthanum nitrate on liver in rats. *Nonlinearity Biol Toxicol Med*. 2003;1(4):469-480. doi: 10.1080/15401420390271074.

Статья поступила 19.11.2025; одобрена после рецензирования 16.12.2025; принята к публикации 09.02.2026.

The article was submitted 19.11.2025; approved after reviewing 16.12.2025; accepted for publication 09.02.2026.

Информация об авторах:

Александр Сергеевич Анохин — кандидат технических наук, старший научный сотрудник, aanokhin@imet.ac.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2847-1651>;

Наталья Андреевна Кононович — кандидат ветеринарных наук, ведущий научный сотрудник, n.a.kononovich@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5990-8908>;

Александр Леонидович Шастов — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, alshastov@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7434-1404>;

Елена Николаевна Горбач — кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник, gorbach.e@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9516-7481>;

Елена Анатольевна Ермакова — научный сотрудник, eadrshina@imet.ac.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1376-1004>;

Андрей Александрович Кирсанкин — кандидат физико-математических наук, старший научный сотрудник, akirsankin@imet.ac.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9206-7805>;

Мария Сергеевна Чувикина — младший научный сотрудник, mchuvikina@imet.ac.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3124-5356>;

Александр Сергеевич Лукьянов — инженер-исследователь, alukyanov@imet.ac.ru, <https://orcid.org/0009-0002-8770-909X>;

Светлана Сергеевна Стрельникова — кандидат технических наук, ведущий научный сотрудник, sstrelnikova@imet.ac.ru;

Ирина Владимировна Шипицына — кандидат биологических наук; ведущий научный сотрудник, ivschimik@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5791-1989>;

Елена Анатольевна Киреева — кандидат биологических наук; ведущий научный сотрудник, ea_tkachuk@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1006-5217>;

Наталья Владимировна Тушина — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник, ntushina76@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1322-608X>.

Information about the authors:

Alexander S. Anokhin — Candidate of Technical Sciences, Senior Researcher, aanokhin@imet.ac.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2847-1651>;

Natalia A. Kononovich — Candidate of Veterinary Sciences, Leading Research Fellow, n.a.kononovich@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5990-8908>;

Alexander L. Shastov — Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher, alshastov@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7434-1404>;

Elena N. Gorbach — Candidate of Biological Sciences, Leading Researcher, gorbach.e@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9516-7481>;

Elena A. Ermakova — Research Fellow, eadrshina@imet.ac.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1376-1004>;

Andrey A. Kirsankin — Candidate of Physical and Mathematical Sciences, Senior Researcher, akirsankin@imet.ac.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9206-7805>;

Maria S. Chuvikina — Junior Research Fellow, mchuvikina@imet.ac.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3124-5356>;

Alexander S. Lukyanov — Research Engineer, alukyanov@imet.ac.ru; <https://orcid.org/0009-0002-8770-909X>;

Svetlana S. Strelnikova — Candidate of Technical Sciences, Leading Researcher, sstrelnikova@imet.ac.ru;

Irina V. Shipitsyna — Candidate of Biological Sciences, Leading Researcher, ivschimik@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5791-1989>;

Elena A. Kireeva — Candidate of Biological Sciences, Leading Researcher, ea_tkachuk@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1006-5217>;

Natalya V. Tushina — Candidate of Biological Sciences, Senior Researcher, ntushina76@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1322-608X>.