

Литература/References

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2024 году / под ред. Каприна А. Д., Старинского В. В., Шахзадовой А. О. Москва, 2025. [Sostoyaniye onkologicheskoy pomoshchi naseleniyu Rossii v 2024 godu / pod red. Kaprina A. D., Starinskogo V. V., Shakhzadovoy A. O. Moskva, 2025. (In Russ.)].
2. Wang Z., Wang H., Bu C., Meng B., Mu Y. [et al.]. Tyrosine kinase inhibitor-induced hypothyroidism: mechanism and clinical implications. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2024;80(6):827-838. <https://doi.org/10.1007/s00228-024-03626-4>
3. Глушаков Р. И., Козырко Е. В., Соболев И. В., Ермолова С. А., Власьева О. В. [и др.]. Заболевания щитовидной железы и риск возникновения нетиреоидной патологии. *Казанский медицинский журнал.* 2017;98(1):77-84. [Glushakov R. I., Kozyrko E. V., Sobolev I. V., Ermolova S. A., Vlasyeva O. V. [и др.]. Thyroid diseases and the risk of nonthyroidal origin. *Kazanskiy Meditsinskii zhurnal. – Kazan Medical Journal.* 2017;98(1):77-84. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17750/KMJ2017-77>
4. Glinsky G., Hercbergs A., Davis P. J. Thyroid hormones, mitochondria, aging, and cancer. *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2026;5;16:1682089. <https://doi.org/10.3389/fendo.2025.1682089>
5. Czarnecka A. M., Matak D., Szymanski L., Czarnecka K. H., Lewicki S. [et al.]. Triiodothyronine regulates cell growth and survival in renal cell cancer. *Int. J. Oncol.* 2016;49(4):1666-1678. <https://doi.org/10.3892/ijo.2016.3668>

Поступила 29.10.2025

Сведения об авторах:

Искалиева Аделя Руслановна, аспирант кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии и фармакоэкономики; тел.: +79219677235; e-mail: iskaliev.a.delia@mail.ru; <https://orcid.org/0009-0005-2140-4084>

Ганапольский Вячеслав Павлович, доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой фармакологии; тел.: +79213311231; e-mail: ganvr@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7685-5126>

Пачулия Заур Вячеславович, адъюнкт кафедры урологии; тел.: +78122923255; e-mail: pachuliya.zaur@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0008-7603-1491>

Глушаков Руслан Иванович, доктор медицинских наук, доцент, заведующий отделом; тел.: +79218856147; e-mail: glushakovruslan@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-0161-5977>

© Коллектив авторов, 2026

УДК 616.717.3:021.2

DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2026.21014>

ISSN – 2073-8137

Доклиническое исследование биологической безопасности новых имплантационных материалов в эксперименте по гетеротопической имплантации малым лабораторным животным

И. Н. Герасименко¹, Ал. Ал. Долгалев¹, В. С. Боташева¹, А. А. Хрипунова¹,
Л. Д. Эркенова¹, М. С. Багдасарян¹, Г. К. Гезуев², А. Е. Романова¹

¹ Ставропольский государственный медицинский университет,
Российская Федерация

² ДЕНТА-СИТИ, Грозный, Российская Федерация

Preclinical study of the biological safety of new implantation materials in an experiment on heterotopic implantation in small laboratory animals

Gerasimenko I. N.¹, Dolgalev Al. Al.¹, Botasheva V. S.¹, Khripunova A. A.¹,
Erkenova L. D.¹, Baghdasaryan M. S.¹, Gezuev G. K.², Romanova A. E.¹

¹ Stavropol State Medical University, Russian Federation

² DENTA-SITY, Grozny, Russian Federation

Изучены характеристики ответа мягких тканей при гетеротопической имплантации образцов титана с разными видами покрытий у малых экспериментальных животных (крыс). В эксперимент было включено 80 лабораторных белых крыс мужского пола стока «Wistar». Выделено 4 основные группы в зависимости от вида образцов, по 15 животных в каждой, и 2 контрольные группы по 10 крыс. Через 14 и 28 дней осуществляли вывод из эксперимента 50 % особей из каждой группы. Результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что тканевая реакция на различные сплавы и методы их обработки носит дифференцированный характер и зависит от множества факто-

ров. Сплавы титана-алюминия-ванадия (BT6), обработанные смесью азотной и фтороводородной кислот, стимулируют фибробластическую активность и на ранних этапах увеличивают диаметр сосудов. Образец с покрытием из диоксида титана, обработанный смесью азотной и фтороводородной кислот, демонстрирует наибольшую биосовместимость в виде минимальной воспалительной реакции. При этом сплавы, обработанные серной кислотой, способствуют большему увеличению диаметра сосудов. Проведенное исследование подчеркивает необходимость комплексного подхода к разработке новых биоматериалов для медицинских имплантатов, учитывающего не только состав материала, но и методы обработки его поверхности.

Ключевые слова: сплавы титана, гистосовместимость, имплантационные материалы, модификация поверхности

The study focused on the soft tissue response to the heterotopic implantation of titanium samples with various coatings in small experimental animals (rats). The experiment involved 80 male laboratory Wistar rats. There were four main groups (n=15 each) established based on the sample type, along with two control groups (n=10 each). On Day 14 and Day 28, 50 % of the animals from each group were sacrificed for analysis. The obtained data indicate that the tissue response to different alloys and processing methods is differentiated and multifactorial. Titanium-aluminum-vanadium (BT6 Grade) alloys treated with a mixture of nitric and hydrofluoric acids stimulate fibroblastic activity, as well as they increase the vessel diameter in the early stages. Titanium dioxide-coated samples treated with the same acid mixture exhibit the highest biocompatibility featuring minimal inflammatory response. Conversely, alloys treated with sulfuric acid promote a more significant increase in the vessel diameter. This study serves proof to the necessity of an integrated approach to developing new biomaterials to be employed for medical implants, considering both the material composition and surface treatment methods.

Keywords: titanium alloys, histocompatibility, implantation materials, surface modification

Для цитирования: Герасименко И. Н., Долгалев Ал. Ал., Боташева В. С., Хрипунова А. А., Эркенова Л. Д., Багдасарян М. С., Гезуев Г. К., Романова А. Е. Доклиническое исследование биологической безопасности новых имплантационных материалов в эксперименте по гетеротопической имплантации малым лабораторным животным. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2026;21(1):62-65.
DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2026.21014>

For citation: Gerasimenko I. N., Dolgalev Al. Al., Botasheva V. S., Khripunova A. A., Erkenova L. D., Bagdasaryan M. S., Gezev G. K., Romanova A. E. Preclinical study of the biological safety of new implantation materials in an experiment on heterotopic implantation in small laboratory animals. *Medical News of North Caucasus*. 2026;21(1):62-65.
DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2026.21014> (In Russ.)

BT1.0 – технически чистый титан
BT6 – сплав титан-алюминий-ванадий

TiO₂ – диоксид титана

В настоящее время имплантология является наиболее активно развивающимся направлением медицины, поскольку частота патологии, требующей ортопедического лечения, остается стабильно высокой. Актуальной проблемой является создание погружных конструкций, отвечающих определенным требованиям. Они должны характеризоваться высокими биомеханическими свойствами, обеспечивая прочность, надежность, восстановление анатомических особенностей и полноценной выполняемой функции. В свою очередь, имплантированные материалы должны не только обладать биоинертностью, но и целенаправленно влиять на процессы остеогенеза в системе «имплантат-кость», обеспечивая её продолжительное функционирование [1, 2].

Поиск оптимальных методов модификации поверхности имплантатов становится ключевой задачей современных прикладных исследований. Методы атомно-слоевого осаждения и ионно-плазменного ассистирования позволяют наносить покрытия, изменяющие физико-химические свойства поверхности материалов и способствующие активному взаимодействию с клетками [3]. Эти методы обеспечивают равномерное распределение и оптимальную толщину покрытия, что повысит эффективность материалов в стимулировании клеточной активности [4].

Цель исследования: оценить гистосовместимость сплавов титана с различными видами покрытий, по-

лученными методом химического протравливания, в эксперименте по гетеротопической имплантации образцов малым лабораторным животным.

Материал и методы. Исследование выполнено на базе vivария Ставропольского государственного медицинского университета на 80 лабораторных белых крысах мужского пола стока «Wistar». Выделено 4 основные группы по 15 особей в каждой и 2 контрольные по 10 особей. Всем животным проводилась имплантация образцов сплавов титана с различными видами покрытий:

1. сплав BT6, прошедший протравливание смесью азотной и фтороводородной кислот (n=15);
2. сплав BT6, прошедший протравливание смесью азотной и фтороводородной кислот, с нанесенным покрытием диоксида титана (TiO₂) методом атомно-слоевого осаждения толщиной 25 нм (n=15);
3. сплав BT6, прошедший протравливание серной кислотой (n=15);
4. сплав BT6, прошедший протравливание серной кислотой, с нанесенным покрытием TiO₂ методом атомно-слоевого осаждения толщиной 25 нм (n=15);
5. сплав BT6 (положительный контроль) (n=10);
6. технически чистый титан (BT1.0) (отрицательный контроль) (n=10).

Манипуляции проводились с соблюдением правил асептики и антисептики в соответствии с «Европейской конвенцией защиты позвоночных животных, используемых в экспериментальных и других научных целях», а также в соответствии с ГОСТ Р 53434–2014.

Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом Ставропольского государственного медицинского университета № 134 от 17.04.2025 г. Все манипуляции на животных проводились в условиях комбинированной анестезии. Для наркоза применялась внутримышечная инъекция препаратов «Золетил 100» (Virbac С. А., Франция) из расчета 15 мг/кг и «Рометар» (Bioveta, Чехия) в дозе 6 мг/кг массы тела. Животным в области грудного отдела позвоночника на предварительно подготовленном участке кожи (выбрита площадь 3×3 см) после антисептической обработки 70 % этиловым спиртом выполняли разрез длиной 1 см по нижней шейной складке. Далее формировали подкожное ложе размерами 1,5×1,0 см, в которое впоследствии помещали имплантат. Рану ушивали нерассасывающимся шовным материалом Vicril 4/0 (Ethicon, США). Швы обрабатывали антибиотиком широкого спектра действия «Террамицин» (Pfizer Animal Health, США). По окончании работы крысы помещались в камеру для реабилитации до полного выхода из наркоза.

Морфометрический анализ образцов выполняли с использованием микроскопа Olympus CX23, оснащенного системой вывода цифрового изображения на монитор компьютера. Обработку данных и подсчет гистологических структур осуществляли в программе «ВидеоТест – Морфология». Подсчет клеточных элементов осуществляли при увеличении 100х. Измерение диаметра сосудов проводили при увеличении 40х.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием пакета прикладных программ SPSS v 24.0 (IBM, США). Для количественных признаков определяли соответствие распределения в группах нормальному с помощью критерия Колмогорова – Смирнова. В случае нормального распределения данные представляли в виде $M \pm SD$.

Результаты и обсуждение. Результаты морфологических исследований свидетельствуют о том, что ответ тканей на гетеротопическую имплантацию варьируется в зависимости от сплава и метода обработки поверхности. Это проявляется в изменении количества клеток воспаления (макрофагов, плазматических и тучных клеток), количества фибробластов и характеристик сосудов.

В частности, сплавы, прошедшие протравливание смесью азотной и фтороводородной кислот, как с нанесением покрытия TiO_2 , так и без него, продемонстрировали выраженную стимуляцию фибробластической активности, о чем свидетельствует значительное увеличение количества этих клеток в области имплантации как на 14-е (178,3±11,6), так и на 28-е сутки (200,8±12,3). Это может указывать на их способность инициировать и поддерживать активные процессы регенерации и восстановления тканей. Контрольные образцы, напротив, не вызывали столь выраженного увеличения количества фибробластов, составив на 14-е и 28-е сутки соответственно 94,2±9,4 и 117,6±11,2. Вероятно, они обладают меньшей способностью стимулировать процессы заживления.

Изучение динамики изменения количества макрофагов выявило существенные различия между группами. Образец титанового сплава ВТ6 с нанесенным покрытием TiO_2 , прошедший протравливание смесью азотной и фтороводородной кислот, вызывал наименьшую воспалительную реакцию. При этом за-

фиксировано минимальное количество макрофагов в области имплантации на протяжении всего периода наблюдения, составившее на 14-е и 28-е сутки соответственно 12,3±2,0 и 14,5±2,6. Это может указывать на высокую биосовместимость и способность снижать активацию иммунной системы. Контрольные образцы и сплавы ВТ6, обработанные серной кислотой, напротив, вызывали более выраженный воспалительный ответ. Количество макрофагов в области имплантации в образцах, прошедших протравливание серной кислотой, составило 44,7±3,8 и 49,4±4,4 соответственно на 14-е и 28-е сутки. В контрольных образцах их число равнялось на 14-е и 28-е сутки соответственно 20,1±2,7 и 21,6±3,0. Важно отметить, что в период от 14-х к 28-м суткам количество макрофагов в большинстве групп снижалось, что, возможно, указывает на постепенное разрешение воспалительного процесса и адаптацию тканей к имплантированному материалу.

Микроциркуляторное русло, обеспечивающее трофику тканей и удаление продуктов метаболизма, играет важную роль в процессах заживления и регенерации [5]. Изучение диаметра сосудов в зоне имплантации показало, что на образцах, подвергнутых обработке серной кислотой (особенно с покрытием TiO_2), отмечено увеличение их просвета. Так, его величина в образцах 4 группы составила 98,1±6,2 мкм, в то время как сплав ВТ6 с нанесением покрытия TiO_2 , обработанный смесью азотной и фтороводородной кислот, напротив, демонстрировал уменьшение диаметра к 28-м суткам до 37,2±3,8 мкм. В контрольных группах наблюдалось увеличение диаметра сосудов на сроке 14 суток (64,4±4,8 мкм) с дальнейшим уменьшением к 28 дню (58,5±4,1 мкм), что свидетельствует об острой реакции на имплантацию, сменяющейся стабилизацией состояния. Этот факт указывает на необходимость учитывать временной фактор при оценке биосовместимости материалов [6–8].

Заключение. Таким образом, сплавы ВТ6, обработанные смесью азотной и фтороводородной кислот, стимулируют фибробластическую активность. Сплавы, обработанные серной кислотой, способствуют увеличению диаметра сосудов и улучшению кровоснабжения в зоне имплантации. Следует отметить, что покрытие TiO_2 продемонстрировало неоднозначные результаты: во 2 группе способствовало снижению воспалительной реакции и улучшению биосовместимости, в то же время в 4 группе приводило к уменьшению диаметра сосудов. Различные эффекты могут быть обусловлены способом нанесения покрытия, его толщиной, кристаллической структурой и другими факторами. Для оптимизации применения TiO_2 -покрытий в медицинских имплантатах необходимо детальное изучение влияния этих факторов.

Проведенное исследование подчеркивает необходимость комплексного подхода к созданию новых видов покрытий, учитывающего не только состав материала, но и методы его обработки. Необходимы дальнейшие исследования, направленные на изучение молекулярных механизмов, лежащих в основе выявленных различий, для последующей разработки биосовместимых имплантатов, способствующих улучшению кровоснабжения тканей и стимулированию процессов заживления.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование выполнено в рамках реализации государственного задания Минздрава России на период 2024–2026 гг. «Разработка прототипов персонализированных имплан-

татов, изготовленных с помощью аддитивных технологий из высокопрочных сплавов с биосовместимым покрытием» (регистрационный номер НИОКТР 124121200055-7).

Литература/References

1. Fernandes P. F., Grenho L., Fernandes M. H., Sampaio-Fernandes J. C., Gomes P. S. Microgap and bacterial microleakage during the osseointegration period: An in vitro assessment of the cover screw and healing abutment in a platform-switched implant system. *J. Prosth. Dent.* 2023;130(1):87-95. <https://doi.org/10.1016/j.prosdent.2021.07.030>
2. Yan R., Li J., Wu Q., Zhang X., Hu L. [et al.]. Trace Element-Augmented Titanium Implant With Targeted Angiogenesis and Enhanced Osseointegration in Osteoporotic Rats. *Front. Chem.* 2022;10:839062. <https://doi.org/10.3389/fchem.2022.839062>
3. Prokopenko N. A., Petrikova E. A., Petyukevich M. S., Tolkachov O.S., Koval N. N. [et al.]. Structure and properties of titanium and titanium oxide films formed on a substrate by vacuum-arc plasma-assisted method. *Russ. Phys. J.* 2025;68:383-391. <https://doi.org/10.1007/s11182-025-03444-w>
4. Давыдова Т. Р., Шайхалиев А. И., Гасбанов Г. А., Корголюев Р. С., Усатов Д. А. Влияние поверхности медицинских титановых эндопротезов на эффективность интеграционных процессов. *Стоматология для всех.* 2020;2(9):50-55. [Davydova T. R., Shaykhaliyev A. I., Gasbanov G. A., Korgoloyev R. S., Usatov D. A. Vliyaniye poverkhnosti meditsinskikh titanovykh endoprotezov na effektivnost' integratsionnykh protsessov. *Stomatologiya dlya vsekh.* – *Dentistry for all.* 2020;2(9):50-55. (In Russ.)]. [https://doi.org/10.35556/ldr-2020-2\(9\)150-55](https://doi.org/10.35556/ldr-2020-2(9)150-55)
5. Rausch M. A., Shokoohi-Tabrizi H., Wehner C., Pippen-ger B. E., Wagner R. S. [et al.]. Impact of Implant Surface Material and Microscale Roughness on the Initial Attachment and Proliferation of Primary Human Gingival Fibroblasts. *Biology.* 2021;10:356. <https://doi.org/10.3390/biology10050356>
6. Сирак С. В., Перикова М. Г., Григорьянц Л. А., Гарунов М. М., Михальченко Д. В. Остеоинтеграция ден-тальных имплантатов с различным профилем по-верхности. *Стоматолог.* 2019;2(33):56-59. [Sirak S. V., Perikova M. G., Grigoryants L. A., Garunov M. M., Mikhailchenko D. V. Osseointegration of dental implants with different surface profiles. *Stomatolog. – Dentist.* 2019;2(33):56-59. (In Russ.)]. [https://doi.org/10.32993/stomatologist.2019.2\(33\).10](https://doi.org/10.32993/stomatologist.2019.2(33).10)
7. Zamparini F., Prati C., Generali L., Spinelli A., Taddei P., Gandolfi M. G. Micro-Nano Surface Characterization and Bioactivity of a Calcium Phosphate-Incorporated Titanium Implant Surface. *J. Funct. Biomater.* 2021;12(1):3. <https://doi.org/10.3390/jfb12010003>
8. Yeo I. L. Modifications of Dental Implant Surfaces at the Micro- and Nano- Level for Enhanced Osseointegration. *Materials (Basel).* 2019;13(1):89. <https://doi.org/10.3390/ma13010089>

Поступила 04.12.2025

Сведения об авторах:

Герасименко Игорь Николаевич, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры детской хирургии с курсом ДПО; тел.: +79187704217; e-mail: igor9551@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3003-612X>

Долгалева Александра Александровича, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры стоматологии общей практики и детской стоматологии; тел.: +79624404861; e-mail: dolgalev@dolgalev.pro; <https://orcid.org/0000-0002-6352-6750>

Боташева Валентина Салиховна, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры патологической анатомии; тел.: +78652713467; e-mail: erkenoval@yandex.ru; <https://orcid.org/0009-0008-7993-0900>

Хрипунова Алеся Александровна, кандидат медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой информационных и цифровых технологий; тел.: +79614986072; e-mail: fktcz2007@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8734-4188>

Эркенова Лариса Далхатовна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры нормальной и патологической физиологии; тел.: +78652352684; e-mail: erkenoval@yandex.ru; <https://orcid.org/0009-0000-3316-1108>

Багдасарян Мария Сергеевна, старший лаборант кафедры детской хирургии с курсом ДПО; тел.: +79283265416; e-mail: pedsurg@stgmu.ru; <https://orcid.org/0009-0006-4199-0532>

Гезуев Гималай Казбекович, врач стоматолог-ортопед, стоматолог-хирург; тел.: +79637032880; e-mail: denta_city@mail.ru; <https://orcid.org/0009-0009-8612-4234>

Романова Ангелина Евгеньевна, студентка; тел.: +79054422510; e-mail: lina.denisenko.02@bk.ru; <https://orcid.org/0009-0000-3628-9350>