

Научная статья

УДК 616.71-089.84-77:612.753

<https://doi.org/10.17816/2311-2905-1704>

Влияние керамического материала на основе цирконата лантана на динамику гематологических показателей и маркеров ремоделирования костной ткани: экспериментальное исследование

И.П. Антропова^{1,2}, Е.А. Волокитина¹, М.Ю. Удинцева¹, Б.Г. Юшков^{1,5},
Н.В. Тюменцева³, С.М. Кутепов¹

¹ ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России,
г. Екатеринбург, Россия

² ФГБУН «Институт высокотемпературной электрохимии» Уральского отделения РАН,
г. Екатеринбург, Россия

³ ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии» Уральского отделения РАН, г. Екатеринбург, Россия

Актуальность. Керамические материалы на основе оксида циркония активно используются в медицине, однако постоянно ведутся исследования, направленные на улучшение их механических характеристик и биоинтеграции. Изучение материалов на основе цирконата лантана (ЦЛ) является одним из перспективных направлений.

Цель исследования — изучить влияние нового керамического материала на основе цирконата лантана на динамику гематологических показателей и маркеров ремоделирования костной ткани при интрамедуллярном остеосинтезе (ИО) перелома бедра стержнем из ЦЛ в эксперименте. **Материал и методы.** Использовали керамический материал $\text{La}_{1.95}\text{Ca}_{0.05}\text{Zr}_2\text{O}_7$. Эксперимент проведен на морских свинках, которые были разделены на 4 группы: основная группа — моделирование перелома бедренной кости, ИО перелома стержнем из ЦЛ ($n = 9$); группа сравнения — моделирование перелома бедра, ИО перелома стержнем из β -трикальцийфосфата (ТКФ) ($n = 9$); контрольная группа (К) — моделирование перелома бедренной кости без выполнения остеосинтеза ($n = 9$), нативный контроль (НК). Животные выводились из эксперимента до операции (НК), через 4, 10 и 25 нед. после операции (по три животных на каждую временную точку). Определяли гематологические показатели, маркер остеорезорбции — тартрат-резистентную кислую фосфатазу (ТРКФ), маркер остеогенеза — остеокальцин (ОК). **Результаты.** Количество эритроцитов во всех группах прооперированных животных через 4, 10 и 25 нед. после хирургического вмешательства не имело существенных отличий от группы НК. Значительно более высокий по сравнению с другими группами уровень лейкоцитов отмечался в контрольной группе спустя 10 нед. после операции ($p = 0,044$), что объясняется отсутствием синтеза перелома. Уровень тромбоцитов во всех группах животных в течение срока наблюдения не имел существенных отличий от группы НК. Активность ТРКФ в группах ЦЛ и ТКФ имела максимальные значения через 4 нед., уровень ОК достигал максимума к 10-й нед. после операции без существенных различий между группами животных с выполненным ИО перелома стержнями из ЦЛ и ТКФ. **Заключение.** При определении динамики основных гематологических показателей не выявлено отрицательного влияния ЦЛ на организм экспериментальных животных, обнаружено положительное влияние данного материала на процесс ремоделирования костной ткани. Новый керамический материал на основе цирконата лантана представляется перспективным для использования в травматологии и ортопедии, что может служить основанием для проведения дальнейших исследований.

Ключевые слова: перелом, интрамедуллярный остеосинтез, керамический остеозамещающий материал, ремоделирование кости, гематологические показатели.

Антропова И.П., Волокитина Е.А., Удинцева М.Ю., Юшков Б.Г., Тюменцева Н.В., Кутепов С.М. Влияние керамического материала на основе цирконата лантана на динамику гематологических показателей и маркеров ремоделирования костной ткани: экспериментальное исследование. *Травматология и ортопедия России*. <https://doi.org/10.17816/2311-2905-1704>.

Cite as: Antropova I.P., Volokitina E.A., Udintseva M.Yu., Yushkov B.G., Tyumentseva N.V., Kutepov S.M. [The Effect of Lanthanum Zirconate Ceramic on the Dynamics of Hematological Parameters and the Bone Remodeling Markers: Experimental Study]. *Travmatologiya i ortopediya Rossii* [Traumatology and Orthopedics of Russia]. (In Russian). <https://doi.org/10.17816/2311-2905-1704>.

Волокитина Елена Александровна / Elena A. Volokitina; e-mail: volokitina_elena@rambler.ru

Рукопись получена: 16.11.2021. Рукопись одобрена: 11.02.2022. Статья опубликована онлайн: 22.02.2022.
Submitted: 16.11.2021. Accepted: 11.02.2022. Published Online: 22.02.2022.

© Антропова И.П., Волокитина Е.А., Измоденова М.Ю., Юшков Б.Г., Тюменцева Н.В., Кутепов С.М., 2022
© Antropova I.P., Volokitina E.A., Udintseva M.Yu., Yushkov B.G., Tyumentseva N.V., Kutepov S.M., 2022

The Effect of Lanthanum Zirconate Ceramic on the Dynamics of Hematological Parameters and the Bone Remodeling Markers: Experimental Study

Irina P. Antropova^{1,2}, Elena A. Volokitina¹, Maria Yu. Udintseva¹, Boris G. Yushkov^{1,3}, Natalia V. Tyumentseva³, Sergey M. Kutepov¹

¹ Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia

² Institute of High Temperature Electrochemistry, Ekaterinburg, Russia

³ Institute of Immunology and Physiology, Ekaterinburg, Russia

Background. Zirconium oxide is actively used in medicine, however, research is underway to improve mechanical characteristics and biointegration. One of the promising areas is the study of materials based on lanthanum zirconate. **The purpose** – to study the effect of a new ceramic material based on lanthanum zirconate (LZ) on the dynamics of hematological parameters and markers of bone tissue remodeling after intramedullary osteosynthesis (IO) of a hip fracture with a LZ rods in experiment. **Materials and Methods.** The ceramic material $\text{La}_{1.95}\text{Ca}_{0.05}\text{Zr}_2\text{O}_7$ was used. The experiment was carried out on guinea pigs, which were divided into 4 groups: the main group – modeling of a hip fracture, IO of fracture with LZ rod ($n = 9$), the comparison group – modeling of a hip fracture, IO of a fracture with a rod from β -tricalcium phosphate (TCP) ($n = 9$), control (C) – modeling of a hip fracture without IO ($n = 9$), native control (NC). Animals were withdrawn from the experiment before surgery (NC), 4, 10 and 25 weeks after surgery ($n = 3$ for each time point). Hematological parameters, a tartrate-resistant acid phosphatase (TRAP) as osteoresorption marker, osteocalcin (OC) as osteogenesis marker, were determined. **Results.** Red blood cell count in all groups of operated animals at 4, 10 and 25 weeks after surgery did not differ significantly from the NK group. A significantly higher level of leukocytes in comparison with other groups was observed in the control group 10 weeks after surgery ($p = 0.044$), which is explained by the absence of fracture synthesis. The platelet level in all groups of operated animals during the study period did not differ significantly from the NK group. The TRAP activity in the LZ and TCP groups had maximum values after 4 weeks, the OC level reached a maximum by 10 weeks after the operation without significant differences between LZ and TCP groups of animals. **Conclusion.** Study of the main hematological parameters did not reveal a negative effect of LZ on experimental animals; a positive effect of this material on the bone tissue remodeling was found. A new ceramic material based on lanthanum zirconate appears to be promising for use in traumatology and orthopedics.

Keywords: fracture, intramedullary osteosynthesis, ceramic bone graft, bone remodeling, hematological parameters.

Введение

Костная пластика используется при хирургическом лечении переломов, парциальных остеохондральных дефектов, при дегенеративно-дистрофических заболеваниях крупных суставов и онкопатологии костно-мышечной системы [1]. В практической медицине широкое распространение получили керамические остеозамещающие материалы, благодаря их хорошей биосовместимости и оптимальным физико-химическим характеристикам [2, 3]. Вместе с тем активно проводятся исследования, посвященные модификации химической структуры таких материалов для оптимизации качеств, необходимых для их использования в травматологии и ортопедии. Доказано, что введение в состав керамики циркония существенно улучшает механические свойства материалов [4, 5]. Кроме того, присутствие циркония в композитах не оказывает цитотоксического воздействия на преостеобласты и улучшает реакцию

остеобластов *in vitro* [6, 7]. Известно также, что редкоземельные элементы, в частности лантан, оказывают значительное влияние на коррозионную стойкость композитов [8]. Экспериментально показано, что хлорид лантана ингибирует образование остеокластов, функцию и экспрессию генов, специфичных для остеокластов, ослабляет остеолит, вызванный частицами Ti [9]. Наличие кальция в композитном материале и его высвобождение из керамического имплантата может опосредовать экспрессию остеопонтина, который не только связывается с гидроксипатитом кости, участвуя в ее формировании, но и имеет интегрин-связывающий домен и, следовательно, может способствовать прикреплению и пролиферации клеток на поверхности имплантата [10].

В лаборатории твердооксидных топливных элементов ИВТЭ УрО РАН был синтезирован новый композитный керамический материал, содержащий оксид циркония, кальций и лантан

($\text{La}_{1,95}\text{Ca}_{0,05}\text{Zr}_2\text{O}_7$). Ранее в наших работах было показано, что в эксперименте по использованию данного материала в качестве имплантата система «цирконат лантана – кость» при одноосном сжатии по прочности превосходит неповрежденную костную ткань. Кроме того, анализ Ca/P отношения показал, что уже в раннем послеоперационном периоде образующаяся кость имеет более высокие прочностные характеристики в перимплантной области, чем нативная кость [5]. Вместе с тем важно понимать, оказывает ли новый керамический материал на основе цирконата лантана (ЦЛ) негативное воздействие на организм, а также определить динамику и выраженность процессов резорбции и остеогенеза при имплантации $\text{La}_{1,95}\text{Ca}_{0,05}\text{Zr}_2\text{O}_7$.

Целью исследования было определение влияния нового керамического материала на основе цирконата лантана на динамику основных гематологических показателей и выраженность маркеров ремоделирования костной ткани при интрамедуллярном остеосинтезе перелома в эксперименте.

Материал и методы

Материал

Цирконат лантана ($\text{La}_{1,95}\text{Ca}_{0,05}\text{Zr}_2\text{O}_7$) синтезирован цитрат-нитратным методом. Цирконий составляет $19,92 \pm 0,20$ ат.%, лантан — $21,24 \pm 0,16$ ат.%, кислород — $58,54 \pm 0,33$ ат.%, кальций — $0,30 \pm 0,03$ ат.%. По данным растровой электронной микроскопии, материал имеет закрытый тип пористости с объемной долей пор не более 15%, размер пор — 2–30 мкм. Стержни для синтеза перелома (интрамедуллярной имплантации) длиной 25 мм имели квадратное ($1,5 \times 1,5$ мм) сечение. Стержни аналогичного размера были изготовлены из β -трикальцийфосфата.

Исследование выполнено на 30 линейных морских свинок (самки). Животные находились в идентичных условиях кормления и содержания. Все животные имели ветеринарный сертификат. Все процедуры, касающиеся животных, были проведены в соответствии с национальными «Методическими рекомендациями по содержанию лабораторных животных в вивариях научно-исследовательских институтов и учебных заведений» и Директивой Европейского парламента и Совета Европейского Союза по охране животных, используемых в научных целях.

Дизайн исследования

В основную группу вошли 9 животных, которым был проведен ИО перелома дистального метадиафиза бедренной кости стержнем из цирконата лантана (группа ЦЛ). Группу сравнения составили 9 животных, которым выполнен ИО стержнем из β -трикальцийфосфата (группа ТКФ). В контроль-

ную группу (К) вошли 9 животных, которым проводилось моделирование перелома, но имплантации стержня не выполнялось. Группу нативного контроля (группа НК) составили 3 морские свинки, которые не были прооперированы.

Перед операцией экспериментальным животным групп ЦЛ, ТКФ и К проводили премедикацию (ксилазин 0,2 мг/кг внутримышечно) и анестезию (золетил 0,1 мг/кг внутримышечно), после чего их укладывали в положении лежа на спине. Для местного обезболивания использовали 0,25% новокаина, которым выполняли также гидравлическую диссекцию тканей. Перелом создавался методом открытой остеоклазии в области дистального метадиафиза бедренной кости. В группах ЦЛ и ТКФ проводили ИО перелома стержнями из ЦЛ и β -трикальцийфосфата соответственно. В группе К синтез перелома стержнем не проводили. Всем прооперированным животным в качестве антибиотикопрофилактики вводили ампициллин (1 раз в сутки, в течение 3 дней после операции).

Животные группы НК выводились из эксперимента без хирургического вмешательства. В группах ЦЛ, ТКФ и К по 3 животных выводились из эксперимента через 4, 10 и 25 недель после операции.

Методы исследования

Забор крови проводился пункцией сердца. Для отбора образцов использовали вакуумные пробирки для гематологических и биохимических исследований (Rustech, Россия). Клинический анализ крови проводился с использованием автоматического гематологического анализатора Cell-70 (Biocode-Hygel, France). Для оценки уровня маркеров костного ремоделирования в сыворотке крови определяли концентрацию остеокальцина (ОС) и активность тартрат-резистентной кислой фосфатазы (ТРКФ) методом двухсайтового твердофазного гетерогенного ИФА. Использовали тест-системы Cloud-Clone Corp (Китай) и планшетный фотометр Termo Scientific Multiskan GO (Япония).

Статистический анализ

Статистическая обработка данных проводилась методами вариационной статистики с использованием программы Statistica 8.0. Для сравнения исследуемых групп использовался критерий Краскела – Уоллиса. Парное сравнение между группами проводили с использованием критерия Манна – Уитни. Уровень $p < 0,05$ принимался статистически значимым. Данные представлены как медиана [интерквартильный размах].

Результаты

В таблице 1 представлены основные гематологические показатели экспериментальных животных в послеоперационном периоде.

Таблица 1

Гематологические показатели животных в различные сроки после операции

Группа животных	Срок после операции, нед.				p2
	0 (НК)	4	10	25	
<i>Эритроциты, 10¹²/л</i>					
К	5,20 [4,62; 5,83]	5,88 [5,40; 6,19]	4,27 [3,97; 5,31]	5,11 [4,62; 6,08]	0,159
ТКФ		5,35 [5,25; 5,63]	5,44 [5,21; 5,53]	5,22 [4,32; 5,23]	0,450
ЦЛ		5,18 [4,92; 5,50]	5,32 [4,27; 6,15]	5,10 [5,02; 5,12]	0,863
p1		0,135	0,236	0,875	
<i>Гемоглобин, г/л</i>					
К	135 [129; 151]	129 [121; 139]	11,2 [9,7; 13,2]	13,3 [12,4; 14,3]	0,270
ТКФ		135 [135; 140]	13,5 [12,8; 14,2]	12,5 [10,8; 13,1]	0,164
ЦЛ		136 [136; 140]	13,9 [11,8; 15,1]	12,6 [12,2; 12,9]	0,924
p1		0,326	0,193	0,430	
<i>Лейкоциты, 10⁹/л</i>					
К	6,4 [4,6; 7,7]	6,8 [5,1; 7,4]	8,0 [7,9; 10,6]	7,8 [6,7; 11,3]	0,099
ТКФ		6,7 [5,5; 7,5]	4,9 [4,3; 5,3]	8,4 [6,3; 8,5]	0,229
ЦЛ		7,5 [7,4; 9,9]	5,3 [5,2; 5,6]	6,9 [6,5; 8,8]	0,113
p1		0,246	0,044	0,875	
<i>Гранулоциты, 10⁹/л</i>					
К	4,0 [2,0; 4,5]	2,0 [2,0; 2,3]	5,1 [4,0; 7,4]	3,4 [3,3; 4,2]	0,097
ТКФ		2,8 [1,4; 3,8]	2,3 [2,2; 2,4]	4,2 [3,5; 4,3]	0,269
ЦЛ		3,4 [2,0; 4,1]	2,0 [1,8; 3,6]	4,70 [4,1; 4,9]	0,172
p1		0,209	0,043	0,223	
<i>Лимфоциты, 10⁹/л</i>					
К	1,8 [1,3; 2,0]	1,3 [1,0; 1,9]	1,2 [1,0; 3,4]	1,5 [1,0; 6,3]	0,832
ТКФ		1,7 [0,8; 2,9]	1,1 [0,8; 1,3]	1,7 [1,1; 2,5]	0,535
ЦЛ		2,4 [1,8; 2,8]	1,6 [1,2; 1,7]	1,9 [1,3; 2,1]	0,094
p1		0,532	0,361	0,956	
<i>Моноциты, 10⁹/л</i>					
К	1,1 [0,8; 1,2]	0,1 [0,1; 0,2]	1,9 [0,6; 2,0]	1,6 [1,5; 3,0]	0,049
ТКФ		1,6 [1,2; 1,7]	1,4 [1,3; 1,7]	2,4 [1,0; 2,5]	0,253
ЦЛ		1,7 [1,6; 1,8]	1,5 [0,8; 1,9]	2,2 [1,7; 2,6]	0,170
p1		0,041	0,790	0,875	
<i>Тромбоциты, 10⁹/л</i>					
К	421 [399; 511]	583 [444; 636]	387 [371; 411]	445 [405; 517]	0,092
ТКФ		479 [393; 574]	346 [306; 435]	355 [330; 512]	0,537
ЦЛ		530 [452; 590]	454 [451; 610]	384 [243; 518]	0,270
p1		0,413	0,061	0,561	

		Тромбокрит, %			
К		0,29 [0,24; 0,33]	0,26 [0,21; 0,26]	0,29 [0,27; 0,34]	0,340
ТКФ		0,28 [0,25; 0,37]	0,23 [0,21; 0,27]	0,23 [0,21; 0,31]	0,413
ЦЛ	0,26 [0,25; 0,36]	0,3 [0,3; 0,4]	0,3 [0,3; 0,4]	0,3 [0,2; 0,3]	0,577
p_1		0,722	0,064	0,429	

p_1 — статистическая значимость различий между группами в определенной временной точке; p_2 — статистическая значимость различий между временными точками.

Количество эритроцитов и уровень гемоглобина в группах прооперированных животных через 4, 10 и 25 нед. после хирургического вмешательства не имели существенных отличий от группы животных, которым операция не проводилась. Сравнение между группами ЦЛ, ТКФ и К на протяжении периода исследования также не выявило значимых различий.

Уровень лейкоцитов в группах ЦЛ и ТКФ в исследуемом промежутке времени колебался, но данные изменения не достигали статистической значимости. Значительно более высокий по сравнению с другими группами уровень лейкоцитов отмечался в контрольной группе спустя 10 нед. после операции. Парное сравнение групп в тесте Манна–Уитни подтвердило существенное отличие группы К от групп ЦЛ, ТКФ ($p < 0,05$ в обоих случаях). При этом значимых различий между группами ЦЛ и ТКФ не обнаружено. Парное сравнение показало также существенное повышение уровня лейкоцитов у животных контрольной группы относительно группы НК.

Анализ различных видов лейкоцитов в крови экспериментальных животных выявил значимое повышение уровня гранулоцитов в группе К спустя 10 нед. после операции. Парное сравнение показало значимые отличия как от групп ЦЛ и ТКФ, так и от группы НК ($p < 0,05$ для всех). Умеренный лейкоцитоз с повышением уровня гранулоцитов в группе К может объясняться умеренным воспалением, обусловленным отсутствием фиксации перелома у экспериментальных животных.

Уровень моноцитов в группах ЦЛ и ТКФ был существенно выше, чем в группе К, спустя 4 нед. после операции. Данное отличие объясняется реакцией организма на имплантат. Важно отметить, что не выявлено различий в количестве моноцитов между группами ЦЛ и ТКФ в данной временной точке ($p = 0,539$), что может свидетельствовать

о сходной реакции организма на новый материал ЦЛ и на ТКФ. К 10-й нед. различия между группами К, ЦЛ и ТКФ нивелировались.

Признаки стандартной реакции тромбоцитов на хирургическое вмешательство сохранялись до 4 нед. после операции, что проявилось в небольшом повышении уровня тромбоцитов во всех группах прооперированных животных, хотя различия не имели статистической значимости в сравнении с группой НК. Значимых изменений в уровне тромбоцитов относительно группы НК не обнаружено и в сроки 10 и 25 нед. Существенных различий между группами ЦЛ, ТКФ и К не выявлено в течение изучаемого периода времени.

Динамика маркеров костного ремоделирования после проведения экспериментальным животным хирургического вмешательства представлена в таблице 2.

Концентрация маркера остеорезорбции ТРКФ в группах ЦЛ и ТКФ имела максимальные значения через 4 нед. после операции, к 10-й нед. наблюдалось постепенное снижение уровня данного фермента. В контрольной группе животных высокая концентрация ТРКФ сохранялась до 10-й нед. после операции, что, по-видимому, связано с отсутствием фиксации травмированной кости. К 25-й нед. после операции уровень ТРКФ во всех группах оперированных животных был сопоставим с уровнем данного фермента в группе НК.

Повышение уровня маркера остеогенеза ОК наблюдалось с 4-й нед. после операции во всех группах прооперированных животных. Максимальное повышение ОК в группах ЦЛ и ТКФ приходилось на 10-ю послеоперационную неделю. При этом в группе К по сравнению с группами ЦЛ и ТКФ наблюдался существенно более низкий уровень ОК. К 25-й нед. уровень данного маркера остеогенеза в группах прооперированных животных не имел значимых отличий от группы НК.

Таблица 2

Маркеры костного ремоделирования у животных в различные сроки после операции

Группа животных	Срок после операции, нед.				p2
	0 (НК)	4	10	25	
<i>Тартрат-резистентная кислая фосфатаза, Ед/л</i>					
К		0,78 [0,72; 1,24]	0,82 [0,81; 0,84]	0,17 [0,16; 0,47]	0,040
ТКФ	0,27 [0,12; 0,37]	0,91 [0,68; 1,15]	0,48 [0,25; 0,64]	0,18 [0,09; 0,28]	0,028
ЦЛ		0,80 [0,61; 0,95]	0,49 [0,36; 0,65]	0,21 [0,15; 0,22]	0,038
p1		0,796	0,041	0,957	
<i>Остеокальцин, нг/мл</i>					
К		4,41 [4,22; 4,50]	3,98 [3,75; 4,05]	4,19 [3,61; 4,29]	0,113
ТКФ	3,83 [3,33; 4,07]	4,14 [4,11; 4,16]	4,57 [4,35; 4,93]	3,83 [3,81; 3,97]	0,012
ЦЛ		4,05 [3,84; 4,57]	4,38 [4,30; 4,50]	3,92 [3,83; 4,05]	0,042
p1		0,439	0,051	0,618	

p1 — статистическая значимость различий между группами в определенной временной точке; p2 — статистическая значимость различий между временными точками.

Обсуждение

Керамические материалы на основе диоксида циркония доказали свою перспективность для реконструкции и восстановления функциональности поврежденной кости [11, 12, 13]. Введение в остеозамещающий материал лантана и кальция также способствует улучшению биоинтеграционных свойств имплантатов [9, 10].

Ранее мы показали в эксперименте, что имплантаты из нового керамического материала $\text{La}_{1,95}\text{Ca}_{0,05}\text{Zr}_2\text{O}_7$ обладают хорошими механическими свойствами. Было определено, что в перимплантной области отношение Ca/P больше, чем в нативном образце, что свидетельствует о высокой прочности вновь образующейся кости [5]. Вместе с тем важно понимать, какое влияние оказывает на организм введение нового материала. В представленной работе мы изучали динамику основных гематологических показателей через 4, 10, 25 нед. после интрамедуллярного остеосинтеза перелома бедренной кости у экспериментальных животных стержнями из $\text{La}_{1,95}\text{Ca}_{0,05}\text{Zr}_2\text{O}_7$. Известно, что при имплантации керамического остеопластического материала у экспериментальных животных наблюдается стереотипная реакция крови с умеренной анемией и лейкоцитозом в раннем послеоперационном периоде и восстановлением дооперационного уровня спустя 2 нед. после операции [14]. Полученные в нашей работе гематологические параметры показывают, что имплантаты на основе цирконата лантана обладают хорошей гемосовместимостью и не стиму-

лируют воспалительную реакцию *in vivo*, поскольку лейкоцитарный уровень не превышает таковой у нативных животных. Отсутствие воспаления при длительном (25 нед.) нахождении имплантата в организме экспериментальных животных подтверждается также уровнем тромбоцитов, который не имеет значимых отличий от нативного. Определение динамики эритроцитарного уровня также не выявило негативного влияния нового материала: не обнаружено признаков гемолиза эритроцитов в течение всего срока наблюдения. ТКФ хорошо известен и широко применяется в качестве остеозамещающего материала [15, 16, 17]. Сравнение нового керамического материала на основе цирконата с ТКФ не выявило существенных различий между ними по основным гематологическим показателям. В среднесрочном и отдаленном периодах показатели крови на фоне имплантации обоими материалами не отличались от аналогичных показателей у нативных животных.

Процессы ремоделирования костной ткани при ее повреждении сопровождаются изменением в крови уровня маркеров, отражающих функциональную активность остеокластов и остеобластов [18, 19, 20]. В частности, ТРКФ секретируется остеокластами, обеспечивая деградацию органического костного матрикса, используется в качестве сывороточного маркера активности остеорезорбции [21, 22]. Остеокальцин экспрессируется в процессе формирования кости и контролирует массу, размер, ориентацию минерального компонента,

участвует в организации внеклеточного матрикса, признается информативным маркером остеогенеза [23, 24].

Различия в локализации и тяжести переломов находят отражение в динамике маркеров костного ремоделирования [18]. Информативность данных маркеров показана при оценке успешности восстановления костной ткани и выявлении нарушений остеогенеза при хирургическом лечении травм и ортопедических заболеваний [25, 26, 27, 28]. В экспериментальных исследованиях маркеры остеогенеза и остеорезорбции позволяют определять успешность ремоделирования кости при изучении вновь созданных остеозамещающих материалов, проводить сравнение с материалами, уже используемыми в клинической практике [29].

Ранее в эксперименте на кроликах было показано, что максимум резорбции наблюдается к 4-й нед. после введения остеозамещающего материала [14, 29]. В нашем исследовании также наиболее активная резорбция костной ткани наблюдалась через 4 нед. после операции, причем интенсивность выделения в кровь маркера резорбции была близкой при имплантации ТКФ и ЦЛ. Важно отметить, что отсутствие интрамедуллярного остеосинтеза перелома (в контрольной группе) приводит к более длительному сохранению активного процесса костной резорбции. В отдаленном периоде после имплантации новым керамическим материалом не выявлено признаков активации остеорезорбции, что свидетельствует об эффективной остеоинтеграции имплантата.

Дополнительная информация

Благодарности

Авторы выражают благодарность заведующей лабораторией электрохимического материаловедения Института высокотемпературной электрохимии УрО РАН д-р хим. наук Л.А. Дунюшкиной за предоставление нового керамического материала, сотрудникам Института иммунологии и физиологии УрО РАН В.В. Герасимовой за помощь в работе с экспериментальными животными и С.А. Бриллиант за содействие в проведении гематологических исследований.

Заявленный вклад авторов

Антропова И.П. — обработка и анализ данных, написание рукописи.

Волокитина Е.А. — концепция и дизайн исследования, написание рукописи.

Удинцева М.Ю. — проведение экспериментальной работы, обработка и анализ данных, написание рукописи.

Юшков Б.Г. — концепция и дизайн исследования.

Тюменцева Н.В. — проведение экспериментальной работы, анализ данных, участие в написании статьи.

Кутепов С.М. — концепция и дизайн исследования.

Данные литературы свидетельствуют о большом разнообразии маркера остеогенеза ОК в динамике при повреждении костной ткани и при замещении дефектов кости различными остеопластическими материалами [18, 30, 31]. Ранее было показано, что применение ТКФ для восполнения травматического дефекта костной ткани ассоциировано с существенно более высоким уровнем выделения в кровь ОК по сравнению с другими материалами, использованными для имплантации [14]. В нашем исследовании изменения ОК в крови были сопоставимы при имплантации ТКФ и ЦЛ, что может свидетельствовать об эффективном остеогенезе у животных, которым вводили новый керамический материал.

Заключение

Таким образом, определение основных гематологических показателей после имплантации интрамедуллярного стержня из нового керамического материала на основе цирконата лантана не выявило отрицательного влияния данного материала на организм экспериментальных животных. Обнаружено его положительное влияние на процесс ремоделирования костной ткани. Новый керамический композит $La_{1.95}Ca_{0.05}Zr_2O_7$ представляется перспективным для использования в качестве остеозамещающего материала в травматологии и ортопедии, что может служить основанием для проведения дальнейших исследований по оптимизации процессов остеоинтеграции при имплантации конструкций из данного материала в костную ткань.

Disclaimers

Acknowledgments

The authors are grateful to Dr. Lilia A. Dunyushkina for providing a new ceramic material, Valentina V. Gerasimova for assistance in working with experimental animals, Svetlana A. Brilliant for assistance in conducting hematological studies.

Author contribution

Irina P. Antropova — the evaluation and interpretation of the data and the preparation of the text.

Elena A. Volokitina — research conception and design, writing the draft.

Maria Yu. Udintseva — research conduction, collection and processing of material, writing the draft.

Boris G. Yushkov — research conception and design.

Natalia V. Tyumentseva — research conduction, collection and processing of material, writing the draft

Sergey M. Kutepov — research conception.

Все авторы прочли и одобрили финальную версию рукописи статьи. Все авторы согласны нести ответственность за все аспекты работы, чтобы обеспечить надлежащее рассмотрение и решение всех возможных вопросов, связанных с корректностью и надежностью любой части работы.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

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

Этическая экспертиза. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России Уральского отделения РАН, протокол № 03/20 от 22 сентября 2020 г.

Информированное согласие. Не требуется.

All authors have read and approved the final version of the manuscript of the article. All authors agree to bear responsibility for all aspects of the study to ensure proper consideration and resolution of all possible issues related to the correctness and reliability of any part of the work.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Ethics approval. The study was approved by the local ethics committee of Ural State Medical University, protocol No 03/20, 22.09.2020.

Consent for publication. Not required.

Литература [References]

- Karalashvili L., Kakabadze A., Uhryn M., Vyshnevskaya H., Ediberidze K., Kakabadze Z. Bone grafts for reconstruction of bone defects (review). *Georgian Med News*. 2018;(282):44-49.
- Шумилова А.А., Шишацкая Е.И. Материалы для восстановления костной ткани. *Журнал Сибирского федерального университета. Биология*. 2014;7(2): 209-221.
Shumilova A.A., Shishatskaya E.I. [Materials for bone regeneration]. *Zhurnal Sibirskogo federal'nogo universiteta. Biologiya* [Journal of the Siberian Federal University. Biology]. 2014;7(2):209-221. (In Russian).
- Tanaka T., Komaki H., Chazono M., Kitasato S., Kakuta A., Akiyama S. et al. Basic research and clinical application of beta-tricalcium phosphate (β -TCP). *Morphologie*. 2017;101(334):164-172. doi: 10.1016/j.morpho.2017.03.002.
- Afzal A. Implantable zirconia bioceramics for bone repair and replacement: A chronological review. *Materials Express*. 2014;4(1):1-12. doi: 10.1166/mex.2014.1148. Available from: https://www.researchgate.net/publication/268823433_Implantable_zirconia_bioceramics_for_bone_repair_and_replacement_A_chronological_review.
- Измоленова М.Ю., Гилев М.В., Ананьев М.В., Зайцев Д.В., Антропова И.П., Фарленков А.С. 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.
Izmodenova M.Yu., Gilev M.V., Ananyev M.V., Zaytsev D.V., Antropova I.P., Farlenkov A.S. et al. [Bone Tissue Properties after Lanthanum Zirconate Ceramics Implantation: Experimental Study]. *Travmatologiya i ortopediya Rossii* [Traumatology and Orthopedics of Russia]. 2020;26(3):130-140. (In Russian). doi: 10.21823/2311-2905-2020-26-3-130-140.
- Bhowmick A., Pramanik N., Jana P., Mitra T., Gnanamani A., Das M. et al. Development of bone-like zirconium oxide nanoceramic modified chitosan based porous nanocomposites for biomedical application. *Int J Biol Macromol*. 2017;95:348-356. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2016.11.052.
- Chen Y., Roohani-Esfahani S.I., Lu Z., Zreiqat H., Dunstan C.R. Zirconium Ions Up-Regulate the BMP/SMAD Signaling Pathway and Promote the Proliferation and Differentiation of Human Osteoblasts. *Plos One*. 2015;10(1):e0113426. doi: 10.1371/journal.pone.0113426.
- Willbold E., Gu X., Albert D., Kalla K., Bobe K., Brauneis M. 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.
- Jiang C., Shang J., Li Z., Qin A., Ouyang Z., Qu X. et al. Lanthanum chloride attenuates osteoclast formation and function via the downregulation of rankl-induced Nf- κ b and nfat1 activities. *J Cell Physiol*. 2016;231(1):142-151. doi: 10.1002/jcp.25065.
- Jung G.Y., Park Y.J., Han J.S. Effects of HA released calcium ion on osteoblast differentiation. *J Mater Sci Mater Med*. 2010;21(5):1649-1654. doi: 10.1007/s10856-010-4011-y.
- Saruta J., Ozawa R., Okubo T., Taleghani S.R., Ishijima M., Kitajima H. et al. Biomimetic Zirconia with Cactus-Inspired Meso-Scale Spikes and Nano-Trabeculae for Enhanced Bone Integration. *Int J Mol Sci*. 2021;22(15):7969. doi: 10.3390/ijms22157969.
- Zhu Y., Liu K., Deng J., Ye J., Ai F., Ouyang H. et al. 3D printed zirconia ceramic hip joint with precise structure and broad-spectrum antibacterial properties. *Int J Nanomedicine*. 2019;14:5977-5987. doi: 10.2147/IJN.S202457.
- Gremillard L., Chevalier J., Martin L., Douillard T., Begand S., Hans K. et al. Sub-surface assessment of hydrothermal ageing in zirconia-containing femoralheads for hip joint applications. *Acta Biomater*. 2018;68:286-295. doi: 10.1016/j.actbio.2017.12.021.
- Gilev M.V., Bazarny V.V., Volokitina E.A., Polushina L.G., Maksimova A.Yu., Kazakova Ya.E. [Laboratory monitoring of bone tissue remodeling augmentation of impression intraarticular fracture with different types of bone graft]. *Bull Exp Biol Med*. 2019; 167(5):681-684. doi: 10.1007/s10517-019-04598-7.

15. Гурин А.Н., Комлев В.С., Фадеева И.В., Петракова Н.В., Варда Н.С. Сравнительное исследование замещения дефектов костной ткани остеопластическими материалами на основе α - и β -трикальцийфосфата. *Стоматология*. 2012;91(6):16-21. Gurin A.N., Komlev V.S., Fadeeva I.V., Petrakova N.V., Varda N.S. [A comparative study of bone regeneration potency of alfa and beta-tricalcium phosphate bone substitute materials]. *Stomatologiya* [Dentistry]. 2012;91(6):16-21 (In Russian).
16. Gagala J. Minimum 10 years clinical and radiological outcomes of acetabular revisions of total hip arthroplasties with tricalcium phosphate/hydroxyapatite bone graft substitute. *BMC Musculoskelet Disord*. 2021;22(1):835. doi: 10.1186/s12891-021-04694-8.
17. Wong C.C., Yeh Y.Y., Chen C.H., Manga Y.B., Jheng P.R., Lu C.X. et al. Effectiveness of treating segmental bone defects with a synergistic co-delivery approach with platelet-rich fibrin and tricalcium phosphate. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*. 2021;129:112364. doi: 10.1016/j.msec.2021.112364.
18. Побел Е.А., Бенгус Л.М., Дедух Н.В. Маркёры костного метаболизма при сращении переломов длинных костей. *Остеопороз и остеопатии*. 2012;2:25-32. Pobel E.A., Bengus L.M., Dedukh N.V. [Markers of bone metabolism in long bone's adhesion. *Osteoporoz i osteopatii* [Osteoporosis and osteopathy]. 2012;2:25-32. (In Russian).
19. Saveleva M.S., Ivanov A.N., Chibrikova J.A., Abalymov A.A., Surmeneva M.A., Surmenev R.A. et al. Osteogenic capability of vaterite-coated nonwoven polycaprolactone scaffolds for in vivo bone tissue regeneration. *Macromol Biosci*. 2021;21(12):e2100266. doi: 10.1002/mabi.202100266.
20. Hansen R.L., Langdahl B.L., Jørgensen P.H., Petersen K.K., Søballe K., Stilling M. Changes in periprosthetic bone mineral density and bone turnover markers after osseointegrated implant surgery: A cohort study of 20 transfemoral amputees with 30-month follow-up. *Prosthet Orthot Int*. 2019;43(5):508-518. doi: 10.1177/0309364619866599.
21. Janckila A.J., Takahashi K., Sun S.Z., Yam L.T. Tartrate-resistant acid phosphatase isoform 5b as serum marker for osteoclastic activity. *Clin Chem*. 2001;47(1):74-80.
22. Laowalert S., Khotavivattana T., Wattanachanya L., Luangjarmekorn P., Udomkarnjananun S., Katavetin P. et al. Bone turnover markers predict type of bone histomorphometry and bone mineral density in Asian chronic haemodialysis patients. *Nephrology (Carlton)*. 2020;25(2):163-171. doi: 10.1111/nep.13593.
23. Bailey S., Karsenty G., Gundberg C., Vashishth D. Osteocalcin and osteopontin influence bone morphology and mechanical properties. *Ann N Y Acad Sci*. 2017;1409(1):79-84. doi: 10.1111/nyas.13470.
24. Komori T. Functions of osteocalcin in bone, pancreas, testis, and muscle. *Int J Mol Sci*. 2020;21(20):7513. doi: 10.3390/ijms21207513.
25. Kumar M., Shelke D., Shah S. Prognostic potential of markers of bone turnover in delayed-healing tibial diaphyseal fractures. *Eur J Trauma Emerg Surg*. 2019;45(1):31-38. doi: 10.1007/s00068-017-0879-2.
26. Cox G., Einhorn T.A., Tzioupis C., Giannoudis P.V. Bone-turnover markers in fracture healing. *J Bone Joint Surg Br*. 2010;92(3):329-334. doi: 10.1302/0301-620X.92B3.22787.
27. Ingle B.M., Hay S.M., Bottjer H.M., Eastell R. Changes in bone mass and bone turnover following distal forearm fracture. *Osteoporosis Int*. 1999;10(5):399-407.
28. Szulc P. Bone turnover: Biology and assessment tools. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2018;32(5):725-738. doi: 10.1016/j.beem.2018.05.003.
29. Гилев М.В., Волокитина Е.А., Антропова И.П., Базарный В.В., Кутепов С.М. Маркеры костного ремоделирования при замещении дефекта трабекулярной костной ткани резорбируемыми и нерезорбируемыми остеопластическими материалами в эксперименте. *Гений ортопедии*. 2020;26(2):222-227. doi: 10.18019/1028-4427-2020-26-2. Gilev M.V., Volokitina E.A., Antropova I.P., Bazarny V.V., Kutepov S.M. [Bone remodeling markers after experimental augmentation of trabecular bone defects with resorbable and non-resorbable osteoplastic materials in rabbits]. *Genij Ortopedii*. 2020;26(2):222-227. (In Russian). doi: 10.18019/1028-4427-2020-26-2.
30. Amiraghoubi N., Fathi M., Pesyan N.N., Samiei M., Barar J., Omid Y. Bioactive polymeric scaffolds for osteogenic repair and bone regenerative medicine. *Med Res Rev*. 2020; 40(5):1833-1870. doi: 10.1002/med.21672.
31. Diemar S.S., Møllehave L.T., Quardon N., Lylloff L., Thuesen B.H., Linneberg A. et al. Effects of age and sex on osteocalcin and bone-specific alkaline phosphatase-reference intervals and confounders for two bone formation markers. *Arch Osteoporos*. 2020;15(1):26. doi: 10.1007/s11657-020-00715-6.

Сведения об авторах

✉ Волокитина Елена Александровна — д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой. Адрес: Россия, 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, 3. <https://orcid.org/0000-0001-5994-8558> e-mail: volokitina_elena@rambler.ru

Антропова Ирина Петровна — д-р биол. наук, ¹ведущий научный сотрудник; ²заведующая лабораторией <https://orcid.org/0000-0002-9957-2505> e-mail: aip.hemolab@mail.ru

Удинцева Мария Юрьевна — аспирант кафедры <https://orcid.org/0000-0002-5500-4012> izmodenova96@gmail.com

Authors' information

✉ Elena A. Volokitina — Dr. Sci. (Med.), Professor. Address: Russia, 620028, Ekaterinburg, Repina str., 3. <https://orcid.org/0000-0001-5994-8558> e-mail: volokitina_elena@rambler.ru

Irina P. Antropova — Dr. Sci. (Biol.) <https://orcid.org/0000-0002-9957-2505> e-mail: aip.hemolab@mail.ru

Maria Yu. Udintseva — PhD Student <https://orcid.org/0000-0002-5500-4012> izmodenova96@gmail.com

Юшков Борис Германович — д-р мед. наук, профессор,
¹ заведующий лабораторией; ³ профессор кафедры
<https://orcid.org/0000-0001-8780-9889>
e-mail: b.yushkov@iip.uran.ru

Тюменцева Наталия Валерьевна — канд. биол. наук,
старший научный сотрудник
<https://orcid.org/0000-0002-2949-6607>
e-mail: tumen80@mail.ru

Кутепов Сергей Михайлович — д-р мед. наук, чл.-кор.
РАН, профессор
<https://orcid.org/0000-0002-3069-8150>
e-mail: usma@usma.ru

Boris G. Yushkov — Dr. Sci. (Med.), Professor
<https://orcid.org/0000-0001-8780-9889>
e-mail: b.yushkov@iip.uran.ru

Natalia V. Tyumentseva — Cand. Sci. (Biol.)
<https://orcid.org/0000-0002-2949-6607>
e-mail: tumen80@mail.ru

Sergey M. Kutepov — Dr. Sci. (Med.), Professor
<https://orcid.org/0000-0002-3069-8150>
e-mail: usma@usma.ru