

Научная статья

УДК 616-001:616.71:616-77:611.018.21

EDN: <https://elibrary.ru/MIPNBM>

Влияние новых керамических материалов на основе цирконата лантана на культуру клеток человека

Елена Александровна Волокитина^{1✉}, Мария Валерьевна Улитко²,
Юлия Ярославовна Антоненц³, Ирина Петровна Антропова⁴,
Кирилл Андреевич Тимофеев⁵

^{1,4,5} Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия

^{1,4,5} Институт высокотемпературной электрохимии Уральского отделения
Российской академии наук, Екатеринбург, Россия

^{2,3} Уральский федеральный университет имени первого
Президента России Б. Н. Ельцина, Екатеринбург, Россия

✉ volokitina_elena@rambler.ru

Аннотация. Дефекты костной ткани становятся все более распространенными и оказывают огромное влияние на качество жизни пациентов. Актуальной проблемой современных травматологии и ортопедии является поиск новых остеозамещающих материалов для имплантации, сочетающих в себе отсутствие цитотоксичности, высокую прочность и остеоинтеграционные характеристики. *Цель исследования* — определить характер влияния новых керамических материалов на основе цирконата лантана на культуру клеток человека для оценки перспективности их применения в качестве остеозамещающих имплантатов. *Материалы и методы.* Образцы биокерамики получены в Институте высокотемпературной электрохимии Уральского отделения Российской академии наук (ИВТЭ УрО РАН). Для исследования цитосовместимости изучаемых материалов использовали культуру дермальных фибробластов человека. Клетки культивировали в среде Игла, модифицированной по Дульбекко (*англ.* Dulbecco's Modified Eagle Medium, DMEM; «Биолот»). Образцы биокерамики — $\text{La}_2\text{Zr}_2\text{O}_7$ (цирконат лантана недопированный, ЦЛ), $\text{La}_{0,9}\text{Ca}_{0,1}\text{Zr}_2\text{O}_{6,95}$ (цирконат лантана, допированный кальцием, ЦЛК) и $\text{La}_{0,9}\text{Sr}_{0,1}\text{Zr}_2\text{O}_{6,95}$ (цирконат лантана, допированный стронцием, ЦЛС) — использовали в виде круглых пластинок диаметром 5 мм и толщиной 2 мм. После стерилизации пластинки помещали в лунки 24-луночного планшета и наносили на них суспензию клеток (500 мкл). Клетки культивировали без смены среды в течение 5 суток. Контроль — лунки без образ-

© Волокитина Е. А., Улитко М. В., Антоненц Ю. Я., Антропова И. П., Тимофеев К. А., 2023
© Volokitina E. A., Ulitko M. V., Antonets Yu. Ya., Antropova I. P., Timofeev K. A., 2023

цов биокерамики. Исследование цитосовместимости керамических материалов включало в себя определение жизнеспособности и пролиферативной активности клеток через 1, 3 и 5 суток культивирования. *Результаты.* Исследование установило цитосовместимость изучаемой керамики на основе цирконата лантана. Показано нарастание пролиферативной активности и индекса жизнеспособности фибробластов человека после периода адаптации клеток к воздействию исследуемых керамических материалов. Установлено, что допирование цирконата лантана кальцием либо стронцием замедляет адаптацию фибробластов человека в процессе культивирования на исследуемых керамических материалах без существенных различий между ЦЛК и ЦЛС. *Выводы.* При взаимодействии фибробластов человека с исследуемыми керамическими материалами жизнеспособность клеток изменяется в пределах допустимых значений и является достаточной для поддержания их восстановительного потенциала. Реализация настоящего этапа доклинических исследований дает обоснование дальнейшему изучению этих материалов для аугментации костной ткани.

Ключевые слова: дефекты костной ткани, аугментация, остеозамещающий материал, биокерамика, цирконат лантана

Благодарности. Авторы выражают благодарность Наталье Александровне Тарасовой и Анне Владимировне Касьяновой (ИВТЭ УрО РАН), а также Екатерине Сергеевне Логиновой («Приор М», Екатеринбург) за предоставление для исследования образцов новых остеозамещающих керамических материалов на основе цирконата лантана.

Финансирование. Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (грант № 22-25-20037), <https://rscf.ru/project/22-25-20037/>.

Для цитирования: Влияние новых керамических материалов на основе цирконата лантана на культуру клеток человека / Е. А. Волокитина, М. В. Улитко, Ю. Я. Антонец [и др.] // Вестник УГМУ. 2023. № 4. С. 7–17. EDN: <https://elibrary.ru/MIPNBM>.

Original article

Effect of New Ceramic Materials Based on Lanthanum Zirconate on Human Cell Culture

Elena A. Volokitina^{1✉}, Maria V. Ulitko², Yulia Ya. Antonets³,
Irina P. Antropova⁴, Kirill A. Timofeev⁵

^{1,4,5} Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia

^{1,4,5} Institute of High Temperature Electrochemistry of the Ural Branch
of the Russian Academy of Sciences, Ekaterinburg, Russia

^{2,3} Ural Federal University named after the first
President of Russia B. N. Yeltsin, Ekaterinburg, Russia

✉ volokitina_elena@rambler.ru

Abstract. Bone defects are becoming increasingly common and have a huge impact on the quality of life of patients. The development of new materials for bone implantation is a major challenge. *Objective* of the study is to determine the influence of new ceramic materials based on lanthanum zirconate on human cell culture in order to assess the prospects for their use as bone replacement implants. *Materials and methods.* To study the cytocompatibility of the new materials, a culture of human dermal fibroblasts was used. Bioceramic samples: $\text{La}_2\text{Zr}_2\text{O}_7$ (undoped lanthanum zirconate, LZ), $\text{La}_{0.9}\text{Ca}_{0.1}\text{Zr}_2\text{O}_{6.95}$ (calcium-doped lanthanum zirconate, LZCa) and $\text{La}_{0.9}\text{Sr}_{0.1}\text{Zr}_2\text{O}_{6.95}$ (lanthanum zirconate doped with strontium, LZSr), were used in the form of round plates ($d = 5 \text{ mm}$, $h = 2 \text{ mm}$). Sterile plates were placed into the wells of a 24-well plate and a cell suspension (500 μl) was added. Cells were cultured without changing the medium for 5 days. Control — wells without bioceramic samples. The cytocompatibility study included determination of the viability and proliferative activity of cells after 1, 3 and 5 days of cultivation. *Results.* The study determined the cytocompatibility of the studied ceramics based on lanthanum zirconate. An increase in the proliferative activity and viability of human fibroblasts after a period of cell adaptation was shown. It has been established that doping lanthanum zirconate with calcium or strontium slows down the adaptation of human fibroblasts during cultivation without significant differences between LZCa and LZSr. *Conclusions.* The viability of human fibroblasts varies within acceptable values and is sufficient to maintain their recovery potential when growing on the ceramic materials under study. The implementation of this stage of preclinical research provides justification for further study of these materials for bone tissue augmentation.

Keywords: bone tissue defects, augmentation, bone replacement material, bioceramics, lanthanum zirconate

Acknowledgments. The authors thank Natalya A. Tarasova and Anna V. Kasyanova (Institute of High Temperature Electrochemistry of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Ekaterinburg), as well as Ekaterina S. Loginova (“Prior M”, Ekaterinburg) for providing samples of new bone-replacing ceramic materials based on lanthanum zirconate for research.

Funding. The work was supported by the Russian Science Foundation (grant No. 22-25-20037), <https://rscf.ru/en/project/22-25-20037/>.

For citation: Volokitina EA, Ulitko MV, Antonets YuYa, Antropova IP, Timofeev KA. Effect of new ceramic materials based on lanthanum zirconate on human cell culture. *Bulletin of USMU*. 2023;(4):7–17. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/MIPNBM>.

Введение. Дефекты костной ткани, связанные с травмой, дегенеративными заболеваниями опорно-двигательного аппарата, остеомиелитами, онкологическими заболеваниями, становятся все более распространенными и оказывают огромное влияние на качество жизни пациентов [1]. «Золотым стандартом» является костная пластика аутологичным материалом, обладающая остеокондукцией, остеоиндукцией, стимуляцией остеогенеза, одна-

ко в месте забора костной ткани могут развиваться стойкий болевой синдром, инфекционно-воспалительный процесс, сформироваться эстетический дефект [2–4]. Актуальной проблемой современных травматологии и ортопедии является создание новых остеозамещающих материалов для имплантации, сочетающих в себе отсутствие цитотоксичности, высокую прочность и остеоинтеграционные характеристики. Благодаря биосовместимости и отличным физико-химическим свойствам особенно перспективными признаются керамические остеозамещающие материалы [5–8]. Причем современные исследования показывают, что инертная биокерамика может быть преобразована в биоактивную систему, включающую в себя различные молекулы, которые могут имитировать структурные и композиционные свойства костной ткани, улучшая остеоинтеграцию имплантата [9; 10]. Хорошим кандидатом в этом плане является цирконат лантана, кристаллическая структура которого устойчива к введению ионов кальция и стронция — элементов, оказывающих положительное влияние на биосовместимость и интеграционные характеристики [11].

Цель исследования — определить характер влияния новых керамических материалов на основе цирконата лантана, допированного кальцием либо стронцием, на культуру клеток человека для оценки перспективности их применения в качестве остезамещающих имплантатов.

Материалы и методы. Образцы биокерамики — $\text{La}_2\text{Zr}_2\text{O}_7$ (цирконат лантана недопированный, ЦЛ), $\text{La}_{0,9}\text{Ca}_{0,1}\text{Zr}_2\text{O}_{6,95}$ (цирконат лантана, допированный кальцием, ЦЛК) и $\text{La}_{0,9}\text{Sr}_{0,1}\text{Zr}_2\text{O}_{6,95}$ (цирконат лантана, допированный стронцием, ЦЛС) — получены в Институте высокотемпературной электрохимии Уральского отделения Российской академии наук (Екатеринбург), как описано в работе 2022 г. [11].

Для исследования цитосовместимости изучаемых материалов использовали культуру дермальных фибробластов человека, выделенных в лаборатории клеточных культур Института медицинских клеточных технологий (Екатеринбург). Клетки культивировали в среде Игла, модифицированной по Дульбекко (*англ.* Dulbecco's Modified Eagle Medium, DMEM; «Биолот»), с глутамином (1 %) в присутствии 10 % эмбриональной телячьей сыворотки («Биолот») и гентамицина (50 мг/л) при 37 °С в увлажненной атмосфере 5 % CO_2 .

Образцы биокерамики — $\text{La}_2\text{Zr}_2\text{O}_7$, $\text{La}_{0,9}\text{Ca}_{0,1}\text{Zr}_2\text{O}_{6,95}$ и $\text{La}_{0,9}\text{Sr}_{0,1}\text{Zr}_2\text{O}_{6,95}$ — использовали в виде круглых пластинок диаметром 5 мм и толщиной 2 мм. После стерилизации в течение 30 минут ультрафиолетовым излучением, промывания физиологическим раствором, высушивания в стерильном потоке ламинарного бокса пластинки помещали в лунки 24-луночного планшета и наносили на них суспензию фибробластов человека в объеме 500 мкл. Клетки культивировали без смены среды в течение 5 суток. Контроль — лунки без образцов биокерамики. Исследование цитосовместимости керамиче-

ских материалов включало в себя определение жизнеспособности и пролиферативной активности клеток через 1, 3 и 5 суток культивирования.

Жизнеспособность клеток оценивалась с помощью гемоцитометра. Подсчет живых клеток осуществлялся после их дезагрегации смесью трипсина и версена в соотношении 1 : 3 и окрашивания 0,4 %-м раствором трипанового синего, при этом окрашивались только мертвые клетки. На основании полученных данных рассчитывались индекс жизнеспособности (ИЖ), индекс пролиферации (ИП) и время удвоения культуры (*англ.* doubling time, DT). Индекс жизнеспособности определяли по формуле:

$$\text{ИЖ} = \frac{\text{количество живых клеток}}{\text{общее количество клеток}} \cdot 100 \% .$$

Индекс пролиферации определяли как отношение числа выросших клеток к начальному количеству клеток.

Время удвоения культуры (DT) рассчитывали по формуле:

$$\text{DT} = \frac{t \lg 2}{\lg \left(\frac{N_t}{N_0} \right)},$$

где t — время роста культуры (ч.); N_0 — начальное количество клеток; N_t — количество клеток через t ч.

Для оценки значимости различий между контролем и опытными образцами применяли непараметрический критерий Манна — Уитни. При $p \leq 0,01$ различия между группами считались значимыми.

Результаты и обсуждение. Результаты определения жизнеспособности и пролиферативной активности клеток при культивировании их на изучаемых керамических образцах представлены в таблице.

Таблица

Влияние биокеримики на жизнеспособность и пролиферативную активность фибробластов человека

Образец биокерамики	Индекс жизнеспособности, %	Индекс пролиферации, усл. ед.	Время удвоения культуры, ч
24 ч.			
Контроль	78,9±3,5	0,95±0,01	—
La ₂ Zr ₂ O ₇ (ЦЛ)	75,5±4,2	0,85±0,02	—
La _{0,9} Ca _{0,1} Zr ₂ O _{6,95} (ЦЛК)	65,5±4,6 [†]	0,98±0,01	—
La _{0,9} Sr _{0,1} Zr ₂ O _{6,95} (ЦЛС)	61,7±5,4 ^{††}	0,78±0,01	—
72 ч.			
Контроль	81,7±4,5	2,25±0,16	46,37±2,15
La ₂ Zr ₂ O ₇ (ЦЛ)	56,9±3,1 [*]	1,50±0,08 [*]	61,71±3,21 [*]
La _{0,9} Ca _{0,1} Zr ₂ O _{6,95} (ЦЛК)	58,2±2,2 [*]	1,37±0,12 [*]	78,04±3,64 ^{††}

Окончание табл.

Образец биокерамики	Индекс жизнеспособности, %	Индекс пролиферации, усл. ед.	Время удвоения культуры, ч
$\text{La}_{0,9}\text{Sr}_{0,1}\text{Zr}_2\text{O}_{6,95}$ (ЦЛС)	$54,6 \pm 3,9^*$	$1,45 \pm 0,09^*$	$76,53 \pm 2,97^{*\dagger}$
120 ч.			
Контроль	$85,4 \pm 5,5$	$3,65 \pm 0,21$	$25,40 \pm 1,17$
$\text{La}_2\text{Zr}_2\text{O}_7$ (ЦЛ)	$78,5 \pm 4,6$	$2,81 \pm 0,18^*$	$38,30 \pm 1,93^*$
$\text{La}_{0,9}\text{Ca}_{0,1}\text{Zr}_2\text{O}_{6,95}$ (ЦЛК)	$63,8 \pm 5,3^{*\dagger}$	$1,93 \pm 0,11^{*\dagger}$	$52,42 \pm 2,74^{*\dagger}$
$\text{La}_{0,9}\text{Sr}_{0,1}\text{Zr}_2\text{O}_{6,95}$ (ЦЛС)	$60,7 \pm 4,7^{*\dagger}$	$1,84 \pm 0,14^{*\dagger}$	$59,07 \pm 1,98^{*\dagger}$

Примечания: * — различия с контролем значимы; † — различия допированных образцов с недопированным цирконатом лантана значимы.

Через 24 ч. культивирования жизнеспособность клеток на образцах недопированного ЦЛ сохранялась на уровне контроля. На образцах ЦЛК и ЦЛС наблюдалось снижение жизнеспособности на 11,4 % и 16,5 % соответственно. В то же время индекс пролиферации в лунках со всеми изучаемыми образцами не имел существенных отличий от контроля. Умеренное снижение пролиферативной активности клеток (как в контроле, так и в опытных лунках) соответствует периоду лаг-фазы (медленного роста), когда клетки адаптируются к новой среде.

Через 72 ч. культивирования наблюдается снижение жизнеспособности клеток на всех опытных образцах цирконата лантана на 28,8–33,2 % относительно контроля. Пролиферативная активность клеток в этот период выше, чем в 1 сутки, однако темп пролиферации фибробластов в присутствии образцов биокерамики замедлен, по сравнению с контролем, о чем свидетельствуют более низкий индекс пролиферации и большее время удвоения культуры в опытных лунках. Можно предположить, что в условиях взаимодействия клеток с керамической подложкой требуется более длительный период адаптации клеток к среде, чем в лунках без керамики.

Спустя 120 ч. культивирования жизнеспособность фибробластов увеличивается до уровня контроля в лунках, содержащих образцы недопированного ЦЛ, и превышает 60 % относительно контроля в пробах с допированными ЦЛК и ЦЛС. Пролиферативная активность клеток на всех изучаемых образцах увеличивается относительно предыдущего срока, однако отмечено, что на образцах ЦЛ она ниже, чем в контроле, а на образцах допированных ЦЛК и ЦЛС ниже, чем на образцах недопированного ЦЛ (рисунок).

Проведенные ранее исследования показали, что наличие в составе керамики циркония существенно улучшает механические свойства материала [12–14], не оказывая токсического действия на преостеобласты и улучшая реакцию остеобластов [15; 16]. Включение лантана не только повышает коррозионную стойкость материала, но также оказывает ингибирующее действие на образование остеокластов [17; 18]. Допирование керамических материалов

может способствовать процессу остеогенеза и быстрому заживлению кости [19; 20]. Качество допирования зависит от типа используемого иона. Допирование кальцием способствует синтезу остеопонтинина, участвующего в формировании кости и способствующего прикреплению и пролиферации клеток на поверхности имплантата [21]. Использование цирконата лантана, допированного кальцием в качестве остеопластического материала демонстрирует положительные результаты в процессе ремоделирования кости [22; 23]. Перспективным признается также введение стронция в остеогенные материалы. Показано, что введение стронция в кальций-фосфатную керамику приводит к улучшению биосовместимости, остеокондуктивности и прочности [24].

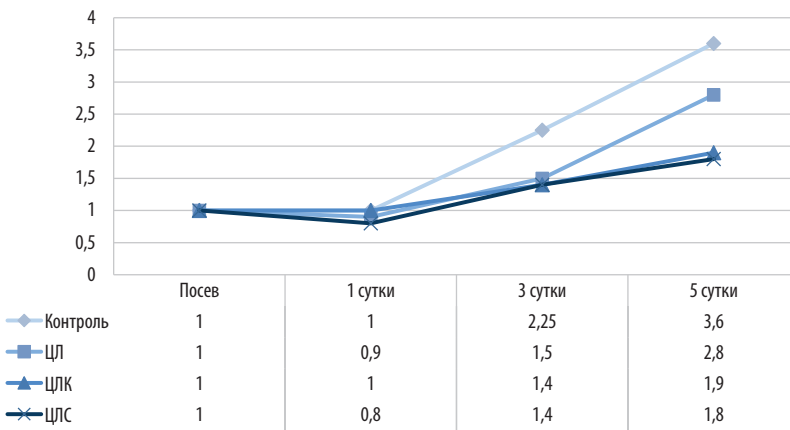


Рис. Индекс пролиферации фибробластов человека при культивировании на керамических образцах:

ЦЛ — $\text{La}_2\text{Zr}_2\text{O}_7$; ЦЛК — $\text{La}_{0,9}\text{Ca}_{0,1}\text{Zr}_2\text{O}_{6,95}$; ЦЛС — $\text{La}_{0,9}\text{Sr}_{0,1}\text{Zr}_2\text{O}_{6,95}$

Проведенное нами исследование определило цитосовместимость керамики на основе недопированного и допированного цирконата лантана. Показано нарастание пролиферативной активности и индекса жизнеспособности фибробластов человека после периода адаптации клеток к воздействию исследуемых керамических материалов. Вместе с тем установлено, что допирование цирконата лантана кальцием или стронцием оказывает влияние на цитосовместимость, замедляя адаптацию фибробластов человека в процессе культивирования на исследуемых керамических материалах без существенных различий между $\text{La}_{0,9}\text{Ca}_{0,1}\text{Zr}_2\text{O}_{6,95}$ и $\text{La}_{0,9}\text{Sr}_{0,1}\text{Zr}_2\text{O}_{6,95}$.

Выводы. Таким образом, при взаимодействии фибробластов человека с исследуемыми керамическими материалами ($\text{La}_2\text{Zr}_2\text{O}_7$, $\text{La}_{0,9}\text{Ca}_{0,1}\text{Zr}_2\text{O}_{6,95}$ и $\text{La}_{0,9}\text{Sr}_{0,1}\text{Zr}_2\text{O}_{6,95}$) жизнеспособность клеток изменяется в пределах допустимых значений и является достаточной для поддержания их восстановительного потенциала. В настоящей работе реализован первый этап доклиниче-

ских исследований новых сложных оксидов на основе цирконата лантана, который дает обоснование дальнейшему изучению этих материалов, созданных для аугментации костной ткани.

Список источников

1. Гилев М. В. Хирургическое лечение внутрисуставных импрессионных переломов дистального отдела лучевой кости // *Гений ортопедии*. 2018. Т. 24, № 2. С. 134–141. DOI: <https://doi.org/10.18019/1028-4427-2018-24-2-134-141>.
2. Clinical and Research Approaches to Treat Non-union Fracture / C. Schlundt, C. H. Bucher, S. Tsitsilonis [et al.] // *Current Osteoporosis Reports*. 2018. Vol. 16, Iss. 2. P. 155–168. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11914-018-0432-1>.
3. Cleft Alveolar Bone Graft Materials: Literature Review / C. Dissaux, L. Ruffenach, C. Bruant-Rodier [et al.] // *The Cleft Palate Craniofacial Journal*. 2022. Vol. 59, Iss. 3. P. 336–346. DOI: <https://doi.org/10.1177/10556656211007692>.
4. Ferraz M. P. Bone Grafts in Dental Medicine: An Overview of Autografts, Allografts and Synthetic Materials // *Materials*. 2023. Vol. 16, Iss. 11, Art. No. 4117. DOI: <https://doi.org/10.3390/ma16114117>.
5. Basic Research and Clinical Application of Beta-tricalcium Phosphate / T. Tanaka, H. Komaki, M. Chazono [et al.] // *Morphologie*. 2017. Vol. 101, Iss. 334. P. 164–172. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.morpho.2017.03.002>.
6. Calcium Phosphate Ceramics and Synergistic Bioactive Agents for Osteogenesis in Implant Dentistry / C. Xu, Y. Sun, J. Jansen [et al.] // *Tissue Engineering. Part C: Methods*. 2023. Vol. 29, No. 5. P. 197–215. DOI: <https://doi.org/10.1089/ten.TEC.2023.0042>.
7. Relative Performance of Various Biomaterials Used for Maxillary Sinus Augmentation: A Bayesian Network Meta-analysis / B. Trimmel, N. Gede, P. Hegyi [et al.] // *Clinical Oral Implants Research*. 2021. Vol. 32, Iss. 2. P. 135–153. DOI: <https://doi.org/10.1111/clr.13690>.
8. Bioceramics for Osteochondral Tissue Engineering and Regeneration / S. Pina, R. Rebelo, V. M. Correlo [et al.] // *Osteochondral Tissue Engineering* / Ed. by J. Oliveira, S. Pina, R. Reis, J. San Roman. Cham : Springer, 2018. P. 53–75. DOI: https://doi.org/10.1007/978-3-319-76711-6_3.
9. Zirconia Surface Modifications for Implant Dentistry / F. Schünemann, M. Galárraga-Vinueza, R. Magini [et al.] // *Materials Science and Engineering: C*. 2019. Vol. 98. P. 1294–1305. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.msec.2019.01.062>.
10. Magnesium-Containing Mixed Coatings on Zirconia for Dental Implants: Mechanical Characterization and In Vitro Behavior / K. Pardun, L. Trec-

- cani, E. Volkmann [et al.] // *Journal of Biomaterials Applications*. 2015. Vol. 30, Iss. 1. P. 104–118. DOI: <https://doi.org/10.1177/0885328215572428>.
11. Ceramic Materials Based on Lanthanum Zirconate for the Bone Augmentation Purposes: Materials Science Approach / N. Tarasova, A. Galisheva, K. Belova [et al.] // *Chimica Techno Acta*. 2022. Vol. 9, Iss. 2, Art. No. 20229209. DOI: <https://doi.org/10.15826/chimtech.2022.9.2.09>.
 12. Current Findings Regarding Zirconia Implants/R. Depprich, C. Naujoks, M. Ommerborn [et al.] // *Clinical Implant Dentistry and Related Research*. 2014. Vol. 16, Iss. 1. P. 124–137. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1708-8208.2012.00454.x>.
 13. A Review of Engineered Zirconia Surfaces in Biomedical Applications / L. Yin, Y. Nakanishi, A. R. Alao [et al.] // *Procedia CIRP*. 2017. Vol. 65. P. 284–290. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.procir.2017.04.057>.
 14. Current Status and Future Potential of Wear-Resistant Coatings and Articulating Surfaces for Hip and Knee Implants / C. Skjöldebrand, J. L. Tipper, P. Hatto [et al.] // *Mater Today Bio*. 2022. Vol. 30, Iss. 15, Art. No. 100270. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mtbio.2022.100270>.
 15. Zirconium Ions Up-Regulate the BMP / SMAD Signaling Pathway and Promote the Proliferation and Differentiation of Human Osteoblasts / Y. Chen, S. Roohani-Esfahani, Z. Lu [et al.] // *PLoS ONE*. 2015. Vol. 10, Iss. 1, Art. No. e0113426. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0113426>.
 16. Development of Bone-Like Zirconium Oxide Nanoceramic Modified Chitosan Based Porous Nanocomposites for Biomedical Application / A. Bhowmick, N. Pramanik, P. Jana [et al.] // *International Journal of Biological Macromolecules*. 2017. Vol. 95. P. 348–356. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2016.11.052>.
 17. Pantulap U., Arango-Ospina M., Boccaccini A. R. Bioactive Glasses Incorporating Less-Common Ions to Improve Biological and Physical Properties // *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*. 2021. Vol. 33, Iss. 1, Art. No. 3. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10856-021-06626-3>.
 18. Lanthanum Chloride Attenuates Osteoclast Formation and Function Via the Downregulation of Rankl-Induced Nf- κ b and Nfatc1 Activities / C. Jiang, J. Shang, Z. Li [et al.] // *Journal of Cellular Physiology*. 2016. Vol. 231, Iss. 1. P. 142–151. DOI: <https://doi.org/10.1002/jcp.25065>.
 19. Barium Oxide Doped Magnesium Silicate Nanopowders for Bone Fracture Healing: Preparation, Characterization, Antibacterial and In Vivo Animal Studies / M. Mabrouk, G. Ibrahim Fouad, H. H. Beherei, D. B. Das // *Pharmaceutics*. 2022. Vol. 14, Iss. 8. Art. No. 1582. DOI: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14081582>.
 20. Gadolinium-Doped Bioglass Scaffolds Promote Osteogenic Differentiation of hBMSC via the Akt / GSK3 β Pathway and Facilitate Bone Repair In Vivo / D. Y. Zhu, B. Lu, J. H. Yin [et al.] // *International Journal of Nanomedicine*.

- cine. 2019. Vol. 11, Iss. 14. P. 1085–1100. DOI: <https://doi.org/10.2147/IJN.S193576>.
21. Jung G., Park Y., Han J. Effects of HA Released Calcium Ion on Osteoblast Differentiation // *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*. 2010. Vol. 21, Iss. 5. P. 1649–1654. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10856-010-4011-y>.
 22. Характеристика костной ткани при имплантации керамического материала на основе цирконата лантана в эксперименте / М. Ю. Измоденова, М. В. Гилев, М. В. Ананьев [и др.] // *Травматология и ортопедия России*. 2020. Т. 26, № 3. С. 130–140. DOI: <https://doi.org/10.21823/2311-2905-2020-26-3-130-140>.
 23. Влияние керамического материала на основе цирконата лантана на динамику гематологических показателей и маркеров ремоделирования костной ткани: экспериментальное исследование / И. П. Антропова, Е. А. Волокитина, М. Ю. Удинцева [и др.] // *Травматология и ортопедия России*. 2022. Т. 28, № 1. С. 79–88. DOI: <https://doi.org/10.17816/2311-2905-1704>.
 24. Silva A., Pallone E., Lobo A. Modification of Surfaces of Alumina-Zirconia Porous Ceramics with Sr²⁺ after SBF // *Journal of the Australian Ceramic Society*. 2020. Vol. 56. P. 517–524. DOI: <https://doi.org/10.1007/s41779-019-00360-4>.

Информация об авторах

Елена Александровна Волокитина — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой травматологии и ортопедии, Уральский государственный медицинский университет (Екатеринбург, Россия); ведущий научный сотрудник лаборатории медицинского материаловедения и биокерамики, Институт высокотемпературной электрохимии Уральского отделения Российской академии наук (Екатеринбург, Россия). E-mail: volokitina_elena@rambler.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5994-8558>.

Мария Валерьевна Улитко — кандидат биологических наук, доцент, директор департамента биологии и фундаментальной медицины Института естественных наук и математики, Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б. Н. Ельцина (Екатеринбург, Россия). E-mail: maria.ulitko@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3193-2903>.

Юлия Ярославовна Антонец — студент департамента биологии и фундаментальной медицины Института естественных наук и математики, Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б. Н. Ельцина (Екатеринбург, Россия). E-mail: uliaantonec@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-6418-8980>.

Ирина Петровна Антропова — доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник центральной научно-исследовательской лаборатории, Ураль-

ский государственный медицинский университет (Екатеринбург, Россия); ведущий научный сотрудник лаборатории медицинского материаловедения и биокерамики, Институт высокотемпературной электрохимии Уральского отделения Российской академии наук (Екатеринбург, Россия). E-mail: aip.hemolab@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9957-2505>.

Кирилл Андреевич Тимофеев — аспирант кафедры травматологии и ортопедии, Уральский государственный медицинский университет (Екатеринбург, Россия); младший научный сотрудник лаборатории медицинского материаловедения и биокерамики, Институт высокотемпературной электрохимии Уральского отделения Российской академии наук (Екатеринбург, Россия). E-mail: kirill.timofeev.98@bk.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2208-7154>.

Information about the authors

Elena A. Volokitina — Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head of the Department of Traumatology and Orthopedics, Ural State Medical University (Ekaterinburg, Russia); Leading Researcher of the Laboratory of Medical Materials Science and Bioceramics, Institute of High Temperature Electrochemistry of the Ural Branch of the Russian Academy of Science, (Ekaterinburg, Russia). E-mail: volokitina_elen@rambler.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5994-8558>.

Maria V. Ulitko — Candidate of Sciences (Biology), Associate Professor, Director of the Department of Biology and Fundamental Medicine of the Institute of Natural Sciences and Mathematics, Ural Federal University named after the first President of Russia B. N. Yeltsin (Ekaterinburg, Russia). E-mail: maria.ulitko@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3193-2903>.

Yulia Ya. Antonets — Student of the Department of Biology and Fundamental Medicine of the Institute of Natural Sciences and Mathematics, Ural Federal University named after the first President of Russia B. N. Yeltsin (Ekaterinburg, Russia). E-mail: uliaantonec@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-6418-8980>.

Irina P. Antropova — Doctor of Sciences (Biology), Leading Researcher of the Central Scientific Research Laboratory, Ural State Medical University (Ekaterinburg, Russia); Leading Researcher of the Laboratory of Medical Materials Science and Bioceramics, Institute of High Temperature Electrochemistry of the Ural Branch of the Russian Academy of Science, (Ekaterinburg, Russia). E-mail: aip.hemolab@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9957-2505>.

Kirill A. Timofeev — Postgraduate Student of the Department of Traumatology and Orthopedics, Ural State Medical University (Ekaterinburg, Russia); Junior Researcher at the Laboratory of Medical Materials Science and Bioceramics Institute of High Temperature Electrochemistry of the Ural Branch of the Russian Academy of Science, (Ekaterinburg, Russia). E-mail: kirill.timofeev.98@bk.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2208-7154>.