

УДК 616.717.7

<https://doi.org/10.52420/umj.24.4.116>

<https://elibrary.ru/VMHCQI>



Оценка токсического влияния сплавов никелида титана с серебром на гематологический профиль лабораторных животных

Иван Иванович Гордиенко^{1✉}, Лариса Георгиевна Полушина¹, Мария Николаевна Добринская¹, Екатерина Сергеевна Марченко², Наталья Александровна Цап¹, Степан Петрович Черный¹

¹ Уральский государственный медицинский университет, Россия, Екатеринбург

² Национальный исследовательский Томский государственный университет Россия, Томск

✉ ivan-gordienko@mail.ru

Аннотация

Введение. Биомедицинские имплантаты находятся в стадии активных исследований. Никелид титана (NiTi) является уникальным сплавом, широко известным благодаря своим свойствам, таким как биосовместимость, прочность, пластичность. Несмотря на преимущества NiTi, его применение ограничено потенциальными рисками, связанными с аномальной реакцией тканей. В связи с этим усилия направлены на улучшение биосовместимости NiTi и снижение его токсичности.

Цель исследования — выявить потенциальные изменения гематологических показателей, оценить острую, подострую и хроническую токсичность, связанную с воздействием сплавов NiTi с включением серебра (Ag).

Материалы и методы. Исследование проводилось в рамках открытого рандомизированного контролируемого эксперимента длительностью 9 мес. Объектом изучения служили образцы порошка NiTi с добавлением Ag (образец 0,5% Ag). В качестве контроля использовался порошок NiTi без добавления Ag. Проводилось исследование острой, подострой, субхронической и хронической системной токсичности, изучение гематологического профиля на лабораторных крысах.

Результаты. При оценке состояния лабораторных животных после проведения теста по определению острой токсичности ни в одной группе за все время наблюдения не зарегистрированы гибель животных и неблагоприятные клинические признаки. Аналогично при изучении показателей общего анализа крови через 28 дней, 3, 6 и 9 мес. после внутримышечного подшивания образцов не выявлены воспалительные изменения, но отмечается противовоспалительная активность имплантата.

Заключение. Оценка острой, подострой, субхронической и хронической токсичности NiTi не выявила гибели животных или неблагоприятных клинических признаков, указывающих на общее токсическое воздействие после подшивания образцов NiTi с Ag. В результате динамической оценки параметров общего анализа крови не выявлены изменения, характерные для токсического воздействия сплава на гемопоэз.

Ключевые слова: никелид титана, серебро, гематологический профиль, подострая токсичность, субхроническая токсичность, хроническая токсичность, имплантат

Конфликт интересов. Н. А. Цап — член редакционной коллегии «Уральского медицинского журнала», не принимала участия в рассмотрении и рецензировании материала, а также принятии решения о его публикации. Остальные заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов.

Соответствие принципам этики. Все эксперименты проведены в соответствии с Хельсинкской декларацией и одобрены этическим комитетом Уральского государственного медицинского университета (протокол № 4 от 26 мая 2023 г.).

Для цитирования: Оценка токсического влияния сплавов никелида титана с серебром на гематологический профиль лабораторных животных / И. И. Гордиенко, Л. Г. Полушина, М. Н. Добринская [и др.] //

Уральский медицинский журнал. 2025. Т. 24, № 4. С. 116–127. DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.24.4.116>. EDN: <https://elibrary.ru/VMHCQI>.

The Effect of Titanium Nickelide Alloys with Silver on the Hematological Profile of Laboratory Animals

Ivan I. Gordienko¹✉, Larisa G. Polushina¹, Maria N. Dobrinskaya¹, Ekaterina S. Marchenko², Natalia A. Tsap¹, Stepan P. Chernyii¹

¹ Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia

² National Research Tomsk State University, Tomsk, Russia

✉ ivan-gordienko@mail.ru

Abstract

Introduction. Biomedical implants in present time are under active research. Titanium nickelide (NiTi) is alloy widely uses for its properties. Despite the advantages of NiTi, its use is limited by the potential risks associated with abnormal tissue reaction. Therefore, significant efforts are being made to improve the biocompatibility of NiTi and reduce its toxicity.

The purpose of the study is to research potential changes in hematological parameters, to assess acute, subacute and chronic toxicity that may be associated with NiTi-silver (Ag) alloys.

Materials and methods. The study was conducted as part of an open, randomized, controlled experiment lasting 9 months. The object of study was samples of NiTi powder with Ag addition. NiTi powder without the addition of Ag was used as a control. The study of acute, subacute, subchronic, chronic toxicity and hematological profile in particular, were conducted.

Results. When assessing the condition of laboratory animals after conducting a test to determine acute systemic toxicity, animal deaths and adverse clinical signs were not recorded in any group of animals during the entire observation period. To study the potential for subacute toxicity, a general blood test was performed, and the potential anti-inflammatory activity of the implant was noted.

Conclusion. Assessment of acute, subacute, subchronic and chronic toxicity of NiTi revealed no signs of animal death or pronounced clinical symptoms indicating a general toxic effect after surgery. As a result of the dynamic assessment parameters of the blood, no changes characteristic of the toxic effect of the alloy on hematopoiesis were detected.

Keywords: titanium nickelide, silver, hematologic tests, acute toxicity, chronic toxicity, subchronic toxicity, implant

Conflict of interest. Natalia A. Tsap is an editorial board member of *Ural Medical Journal*, and she did not participate in reviewing the material or making a decision about its publication. The other authors declare the absence of obvious or potential conflict of interest.

Conformity with the principles of ethics. The study was conducted in accordance with the standards of the Declaration of Helsinki and was approved by the Local Ethics Committee of the Ural State Medical University (protocol No. 4 dated 26 May 2023).

For citation: Gordienko II, Polushina LG, Dobrinskaya MN, Marchenko ES, Tsap NA, Chernyii SP. The effect of titanium nickelide alloys with silver on the hematological profile of laboratory animals. *Ural Medical Journal*. 2025; 24(4):116–127. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.24.4.116>. EDN: <https://elibrary.ru/VMHCQI>.

© Гордиенко И. И., Полушина Л. Г., Добринская М. Н., Марченко Е. С., Цап Н. А., Черный С. П., 2025

© Gordienko I. I., Polushina L. G., Dobrinskaya M. N., Marchenko E. S., Tsap N. A., Chernyii S. P., 2025

Список сокращений

- ОАК** — общий анализ крови
Ag — серебро (*лат.* argentum)
GRA — гранулоциты (*англ.* granulocytes)
HCT — гематокрит (*англ.* hematocrit)
HGB — гемоглобин (*англ.* hemoglobin)
LY — лимфоциты (*англ.* lymphocytes)
MCH — среднее содержание гемоглобина в эритроците (*англ.* mean corpuscular hemoglobin)
MCV — средний размер эритроцитов (*англ.* mean corpuscular volume)
Me — медиана (*англ.* median)
МО — моноциты (*англ.* monocytes)
MPV — средний объем тромбоцитов (*англ.* mean platelet volume)
NiTi — никелид титана (*англ.* nickel titanium)
PCT — тромбоциты (*англ.* plateletcrit)
PDW — ширина распределения тромбоцитов (*англ.* platelet distribution width)
PLT — тромбоциты (*англ.* platelets)
Q₁ & Q₃ — 1-й и 3-й квартили (*англ.* 1st and 3rd quartiles)
RBC — эритроциты (*англ.* red blood cells)
RDW — ширина распределения эритроцитов (*англ.* red cell distribution width)
WBC — лейкоциты (*англ.* white blood cells)

Введение

Биомедицинские имплантаты и устройства для коррекции переломов находятся в стадии активных исследований [1, 2]. Никелид титана (*англ.* nickel titanium, NiTi) является уникальным сплавом, широко известным благодаря своим выдающимся свойствам: биосовместимости, прочности, пластичности и способности восстанавливать первоначальную форму при перепадах температур [3–7]. Эти характеристики сделали NiTi незаменимым материалом во многих медицинских изделиях, включая ортодонтические дуги, стенты для сосудов. Также широкое распространение этот сплав получил в изготовлении материалов костной пластики для замещения полостных дефектов, что является особо важной проблемой в травматологии детского возраста в связи с высоким процентом рецидивов при выполнении костных пластик существующими материалами [8–10]. Несмотря на преимущества NiTi, его применение связано с потенциальными рисками возникновения послеоперационных инфекционных осложнений [11]. Выраженность этого процесса является одной из основных характеристик любого имплантируемого материала [12]. В связи с этим усилия направлены на улучшение биосовместимости NiTi, минимизацию риска возможных воспалительных осложнений и снижение его токсичности [12].

Одним из перспективных подходов является легирование NiTi серебром (*лат.* argentum, Ag). Этот металл известен своими антибактериальными свойствами и способностью улучшать биосовместимость материалов [13, 14]. Сочетание NiTi с Ag представляется перспективным в отношении снижения активности воспалительного процесса в области повреждения, скорейшей регенерации и восстановления функции поврежденной костной ткани [15–17]. По этой причине сплавы NiTi-Ag находят потенциальное применение в различных областях медицины, включая стоматологию (например, зубные имплантаты и ортодонтические дуги), сосудистую хирургию (стенты с антибактериальным покрытием)

и ортопедию (покрытия для имплантатов) [18, 19]. Вместе с тем растет интерес к изучению влияния сплавов на организм.

Одним из простых и доступных способов оценки реакции организма на воздействие является общий анализ крови (ОАК). Изменения в ОАК при токсических воздействиях отражают комплексные нарушения гемопоэза, иммунного ответа и системного воспаления. В зависимости от вида токсина, длительности воздействия и индивидуальных особенностей организма могут наблюдаться лейкоцитоз или лейкопения, анемия, тромбоцитопения, а также изменения в лейкоцитарной формуле [20]. Эти показатели играют важную диагностическую роль, позволяя заподозрить интоксикацию, оценить ее тяжесть и контролировать эффективность лечения [21]. В связи с этим необходимо оценивать влияние сплавов NiTi-Ag на гематологические параметры, чтобы гарантировать их безопасность.

Цель исследования — выявить потенциальные изменения гематологических показателей, оценить острую, подострую и хроническую токсичность, связанную с воздействием сплавов NiTi-Ag.

Материалы и методы

Тип эксперимента

Исследование проводилось в рамках открытого рандомизированного контролируемого эксперимента длительностью 9 мес. Работы выполнялись на базе вивария кафедры фармакологии и клинической фармакологии Уральского государственного медицинского университета согласно руководству по доклиническим исследованиям [22].

Технология производства материалов

Сплавы NiTi с пористостью 62 %, содержащие 0,3 и 0,5 атомных % Ag, созданы в Национальном исследовательском Томском государственном университете методом самораспространяющегося высокотемпературного синтеза в режиме послойного горения в атмосфере аргона. Использовались порошки никеля (ПНК ОТ-4, Россия), титана (ПТОМ-2, Россия) и нанопорошок Ag (средний размер частиц 8 нм). Для обеспечения однородного распределения Ag его наночастицы предварительно смешивались с никелевым порошком, а затем добавлялись к основной смеси никеля и титана. Синтез проводился в проточном реакторе с аргоновой атмосферой, предотвращающей окисление. Инициация самораспространяющимся высокотемпературным синтезом осуществлялась электрической дугой при температуре реактора 420 °С. После завершения синтеза пористые сплавы охлаждались путем погружения реактора в воду комнатной температуры [23, 24].

Исследование острой системной токсичности

Объектом изучения служили образцы порошка NiTi с добавлением Ag (образец 0,5 % Ag). В качестве контроля использовался порошок NiTi без добавления Ag. Исследование острой системной токсичности проводилось согласно ГОСТ ISO 10993-11-2021¹ на 40 белых беспородных мышах мужского пола, полученных из питомника СМК «Стезар» (Владимир, Россия), в диапазоне массы тела 17–23 г. Тест исследует системный ответ у мышей, вызванный продуктами выщелачивания или разложения в водной и неводной средах.

Для получения надосадочной жидкости 4 г исследуемого материала инкубированы в 20 мл физиологического раствора и 20 мл хлопкового масла при (37±1) °С в течение

¹ ГОСТ ISO 10993-11-2021. Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 11. Исследования общетоксического действия. М. : Рос. ин-т стандартизации, 2021. 26 с. URL: <https://clck.ru/3Nezjx> (дата обращения: 17.06.2025).

72 ч. при перемешивании со скоростью 50 об./мин. Соответствующая среда использовалась в качестве контроля в каждом случае.

Проведено 2 серии эксперимента, в каждой введено 2 группы мышей по 10 особей: 1-я — с имплантированным порошком NiTi с добавлением Ag (образец 0,5 % Ag); 2-я — для контроля (рис. 1). Надосадочную жидкость на водной основе вводили мышам внутривенно в хвостовую вену, неводной — внутрибрюшинно в объеме 50 мл/кг. Каждое животное наблюдали через 4, 24, 48 и 72 ч. для выявления неблагоприятных клинических последствий, включая воспалительные заболевания, потерю массы тела и смерть. Наблюдение включало в себя выявление неблагоприятных клинических признаков: изменения размера зрачка, слюнотечения, пилоэрекции, изменения паттернов дыхания, походки, позы, реакции на манипуляции, наличия клонических или тонических движений, стереотипий, странного поведения.

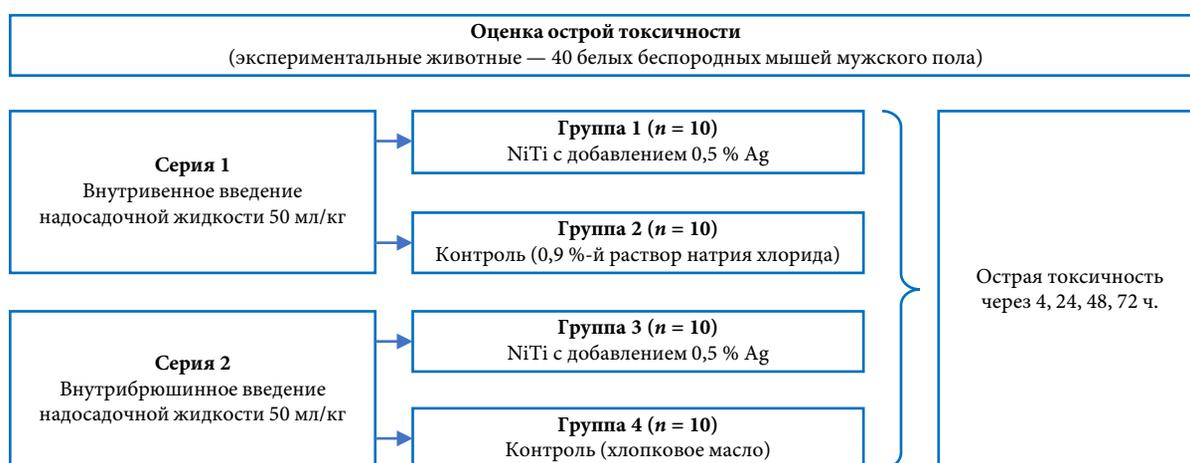


Рис. 1. Дизайн исследования по изучению острой токсичности нового сплава NiTi, содержащего Ag

Исследование подострой, субхронической и хронической токсичности (влияние на гематологические показатели)

Эксперименты проводились на 160 крысах породы Wistar женского пола массой 250–320 г, полученных из питомника СМК «Стезар» (Владимир, Россия). Все животные разделены на 3 экспериментальные (хирургическое вмешательство — внутримышечное подшивание порошков сплавов) и 1 контрольную (операция без введения порошка сплавов) группы: I — контрольная (n = 40); II — NiTi без добавления Ag (n = 40); III — NiTi с добавлением 0,3 % Ag (n = 40); IV — NiTi с добавлением 0,5 % Ag (n = 40) (рис. 2).

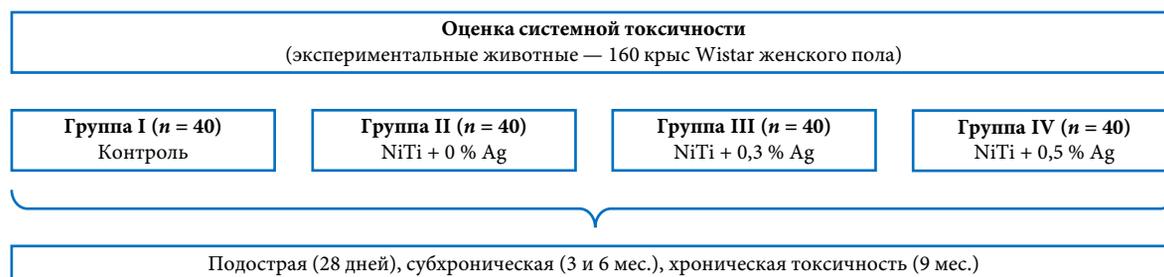


Рис. 2. Дизайн исследования по изучению подострой, субхронической и хронической токсичности нового сплава NiTi, содержащего Ag

Для изучения подострой токсичности лабораторных животных выводили из эксперимента на 28-е сутки экспозиции сплава в организме; субхронической — через 3 и 6 мес.; хронической — через 9 мес.

При выведении животных из эксперимента выполнялся забор крови из полости сердца с последующим гематологическим анализом. Исследование проводилось на автоматическом гематологическом анализаторе Mythic 5Vet PRO (PZ Cormay S. A., Польша). Этот ветеринарный гематологический анализатор позволяет оценить 25 параметров. Многоугловая проточная цитометрия с лазерным рассеянием используется для анализа популяции лейкоцитов (*англ.* white blood cells, WBC); технология импеданса — эритроцитов (*англ.* red blood cells, RBC), тромбоцитов (*англ.* platelets, PLT); колориметрия — для измерения концентрации гемоглобина (*англ.* hemoglobin, HGB).

Статистический анализ

Статистическая обработка экспериментальных данных проводилась с использованием пакета Statistica 13.0 (TIBCO Software Inc., США). Для оценки распределения данных проводился тест Шапиро — Уилка. Поскольку выборка значений имела непараметрическое распределение, в качестве меры центральной тенденции использовались медиана (*англ.* median, Me), 1-й и 3-й квартили (*англ.* 1st and 3rd quartiles, Q₁ & Q₃). Сравнительный анализ показателей проводился с использованием непараметрических тестов Манна — Уитни и Краскела — Уоллиса. Статистические различия принимались значимыми при $p < 0,050$.

Результаты

При оценке состояния лабораторных животных после проведения теста по определению острой системной токсичности их гибель и неблагоприятные клинические признаки (изменение размера зрачка, слюнотечение, пилоэрекция, изменение паттернов дыхания, походки, позы, реакции на манипуляции, наличие клонических или тонических движений, стереотипий, странное поведение) не зарегистрированы ни в одной группе за все время наблюдения.

Результаты гематологических показателей крыс через 28 дней после имплантации образцов NiTi представлены в табл. 1.

Таблица 1

Гематологические показатели крыс на 28-е сутки после внутримышечного введения NiTi, Me [Q₁; Q₃]

Показатель	Группа I (контроль)	Группа II (NiTi + 0 % Ag)	Группа III (NiTi + 0,3 % Ag)	Группа IV (NiTi + 0,5 % Ag)	P_1	P_2	P_3
WBC, 10 ⁹ /л	9,60 [7,70; 12,20]	10,70 [9,80; 11,70]	9,35 [8,10; 11,30]	11,05 [8,75; 15,35]	0,549	0,780	0,423
RBC, 10 ¹² /л	7,33 [7,22; 7,64]	7,44 [7,31; 7,82]	7,64 [7,23; 7,94]	7,97 [7,74; 8,04]	0,661	0,661	0,046
HGB, г/л	152 [147; 158]	152 [148; 155]	150 [139; 156]	151 [150; 157]	0,968	0,604	1,000
PLT, 10 ⁹ /л	568 [547; 581]	604 [541; 698]	459 [420; 528]	538 [509; 565]	0,356	0,035	0,546
LY, 10 ⁹ /л	7,40 [6,35; 8,15]	6,60 [5,60; 7,10]	6,70 [5,60; 8,30]	7,10 [6,15; 0,45]	0,203	0,762	0,721
MO, 10 ⁹ /л	0,65 [0,50; 0,80]	0,80 [0,60; 0,90]	0,80 [0,60; 0,90]	0,85 [0,65; 1,00]	0,203	0,360	0,083

Примечания: p_1 , p_2 , p_3 — различия между группами I и II, I и III, I и IV соответственно; LY — лимфоциты (*англ.* lymphocytes); MO — моноциты (*англ.* monocytes); полужирным начертанием выделены статистически значимые различия.

Количество RBC в крови животных, которым проводилось подшивание порошка NiTi с добавлением 0,5 % Ag, выше на $0,64 \times 10^{12}/л$ в сравнении с группой контроля ($p = 0,046$).

При этом значение указанного параметра оставалось в пределах референтного интервала. Повышение количества RBC может свидетельствовать об усилении синтетической активности, связанной с адаптационной реакцией организма на введение изучаемой субстанции. Отмечается снижение уровня PLT в 1,2 раза у крыс, получавших NiTi с добавлением 0,3 % Ag, в сравнении с контролем. Такое изменение может свидетельствовать о наличии противовоспалительной активности образца [25].

Для оценки субхронической токсичности животные выводились через 3 и 6 мес. после подшивания изучаемых образцов NiTi (табл. 2 и 3).

Таблица 2

**Гематологические показатели крыс через 3 мес.
после внутримышечного введения NiTi, Me [Q₁; Q₃]**

Показатель	Группа I (контроль)	Группа II (NiTi + 0 % Ag)	Группа III (NiTi + 0,3 % Ag)	Группа IV (NiTi + 0,5 % Ag)	P ₁	P ₂	P ₃
WBC, 10 ⁹ /л	7,6 [7,0; 8,4]	5,8 [5,8; 9,3]	6,8 [4,2; 8,7]	7,7 [6,0; 10,1]	0,254	0,534	0,859
RBC, 10 ¹² /л	7,06 [6,87; 7,09]	7,03 [6,99; 7,47]	6,91 [6,72; 7,35]	7,20 [6,98; 7,31]	0,402	0,934	0,269
HGB, г/дл	14,8 [14,3; 14,8]	15,2 [15,0; 15,4]	14,8 [14,4; 15,1]	14,7 [14,4; 15,0]	0,063	0,512	0,656
HCT, %	38,9 [38,4; 39,3]	39,4 [37,9; 39,9]	37,9 [36,7; 39,2]	38,7 [37,2; 39,6]	0,412	0,549	0,932
MCV, фл	55,70 [54,30; 56,60]	55,10 [53,60; 55,70]	54,75 [54,40; 55,70]	54,00 [53,30; 54,80]	0,261	0,315	0,077
MCH, пг	20,90 [20,60; 21,70]	21,60 [20,70; 22,30]	20,95 [20,60; 21,40]	20,70 [20,50; 21,00]	0,412	0,842	0,258
PLT, 10 ⁹ /л	683,0 [632,0; 712,0]	674,0 [564,0; 687,0]	667,5 [600,0; 717,0]	575,0 [554,0; 641,0]	0,183	0,683	0,037
LY, 10 ⁹ /л	5,85 [3,95; 6,95]	4,00 [3,20; 6,30]	4,70 [2,50; 6,40]	5,70 [3,90; 7,40]	0,282	0,248	0,809
MO, 10 ⁹ /л	0,50 [0,45; 0,50]	0,50 [0,40; 0,70]	0,50 [0,30; 0,60]	0,50 [0,40; 0,70]	0,387	0,743	0,514
GRA, 10 ⁹ /л	1,3 [1,1; 1,5]	1,4 [1,1; 1,7]	1,5 [1,0; 2,3]	1,8 [1,4; 2,0]	0,771	0,475	0,161
RDW, %	10,8 [10,7; 11,2]	11,1 [10,9; 11,8]	10,9 [10,7; 11,5]	11,2 [11,1; 11,3]	0,331	0,720	0,190
PCT, %	0,25 [0,24; 0,28]	0,23 [0,20; 0,28]	0,24 [0,21; 0,25]	0,23 [0,22; 0,24]	0,126	0,230	0,042
MPV, %	4,0 [3,5; 4,3]	3,6 [3,4; 3,8]	3,7 [3,4; 4,0]	3,7 [3,6; 4,1]	0,104	0,161	0,536
PDW, %	16,4 [16,3; 16,8]	16,0 [15,9; 16,8]	16,15 [15,9; 16,4]	16,8 [16,4; 16,9]	0,152	0,156	0,436

Примечания: P₁, P₂, P₃ — различия между группами I и II, I и III, I и IV соответственно; HCT — гематокрит (англ. hematocrit); MCV — средний размер эритроцитов (англ. mean corpuscular volume); MCH — среднее содержание гемоглобина в эритроците (англ. mean corpuscular hemoglobin); GRA — гранулоциты (англ. granulocytes); RDW — ширина распределения эритроцитов (англ. red cell distribution width); PCT — тромбоцитрит (англ. plateletcrit); MPV — средний объем тромбоцитов (англ. mean platelet volume); PDW — ширина распределения тромбоцитов (англ. platelet distribution width); полужирным начертанием выделены статистически значимые различия.

В лейкоцитарной формуле достоверных различий между опытными и контрольной группами животных через 3 мес. после операции не выявлено ($p \geq 0,050$). Все значения укладывались в референтный интервал. Различия по RBC между контрольной группой и группой NiTi с 0,5 % Ag нивелируются к 3-му мес. после внутримышечного введения.

Количество PLT в группе NiTi с добавлением 0,5 % Ag снизилось в 1,18 раза ($p = 0,037$) в сравнении с контролем, что объясняет снижение PCT ($p = 0,042$). Изменений в других тромбоцитарных параметрах не выявлено. Эти изменения могут быть связаны с противовоспалительным действием Ag [25].

Таблица 3

**Гематологические показатели крыс через 6 мес.
после внутримышечного введения NiTi, Me [Q₁; Q₃]**

Показатель	Группа I (контроль)	Группа II (NiTi + 0 % Ag)	Группа III (NiTi + 0,3 % Ag)	Группа IV (NiTi + 0,5 % Ag)	<i>P</i> ₁	<i>P</i> ₂	<i>P</i> ₃
WBC, 10 ⁹ /л	6,5 [4,7; 7,5]	6,3 [4,4; 8,4]	5,4 [4,2; 6,0]	6,9 [6,2; 7,5]	0,908	0,266	0,494
RBC, 10 ¹² /л	6,98 [6,82; 7,20]	6,65 [6,27; 7,64]	6,48 [6,31; 6,66]	6,96 [6,68; 7,13]	0,385	0,0007	0,195
HGB, г/дл	14,8 [14,3; 15,7]	14,8 [14,2; 17,2]	14,1 [13,5; 14,5]	14,4 [14,1; 15,5]	0,907	0,020	0,382
HCT, %	37,80 [37,05; 39,75]	38,20 [36,60; 40,40]	36,95 [36,00; 38,00]	37,80 [36,75; 39,85]	0,955	0,101	0,959
MCV, fl	54,25 [53,65; 55,15]	57,30 [54,40; 58,50]	56,85 [56,20; 58,30]	55,35 [54,40; 55,90]	0,054	0,010	0,083
MCH, pg	21,25 [21,00; 21,65]	21,90 [20,80; 22,60]	21,75 [21,60; 22,00]	21,30 [21,00; 21,80]	0,463	0,146	0,721
PLT, 10 ⁹ /л	600 [548; 674]	547 [486; 709]	563 [508; 626]	622 [576; 653]	0,418	0,183	1,000
LY, 10 ⁹ /л	4,60 [3,60; 6,20]	3,90 [3,00; 5,10]	3,70 [2,70; 4,30]	4,25 [3,80; 4,80]	0,297	0,136	0,713
MO, 10 ⁹ /л	0,50 [0,40; 0,50]	0,40 [0,30; 0,90]	0,40 [0,30; 0,40]	0,60 [0,55; 0,70]	0,766	0,317	0,094
GRA, 10 ⁹ /л	0,90 [0,70; 2,00]	1,60 [0,70; 2,90]	1,20 [1,20; 1,20]	1,75 [1,70; 1,50]	0,101	0,114	0,072
RDW, %	10,85 [10,70; 10,90]	11,80 [10,90; 12,90]	10,80 [10,50; 11,20]	10,55 [10,45; 11,05]	0,006	0,829	0,234
PCT, %	0,21 [0,20; 0,23]	0,18 [0,16; 0,24]	0,19 [0,17; 0,21]	0,21 [0,18; 0,22]	0,628	0,147	0,628
MPV, %	3,6 [3,5; 3,6]	3,3 [3,2; 3,8]	3,3 [3,1; 3,5]	3,1 [3,1; 3,5]	0,366	0,118	0,073
PDW, %	16,9 [16,9; 16,9]	16,0 [16,0; 16,9]	16,7 [15,9; 16,9]	16,5 [16,5; 16,6]	0,101	0,220	0,065

Примечания: *p*₁, *p*₂, *p*₃ — различия между группами I и II, I и III, I и IV соответственно; полужирным начертанием выделены статистически значимые различия.

Спустя 6 мес. в ОАК по показателю WBC и параметрам лейкоцитарной формулы статистически значимые различия не выявлены. В группе животных, которым проводилось подшивание NiTi с 0,3 % Ag, количество эритроцитов достоверно снижено в сравнении с контролем (*p* = 0,001). Наблюдалась тенденция к повышению по показателю MCV в этой группе (*p* = 0,010). При этом уровень HGB достоверно снижался относительно группы контроля (*p* = 0,020). В тромбоцитарном звене существенных различий не выявлено.

Для оценки хронической токсичности животные выводились через 9 мес. после подшивания изучаемых образцов NiTi (табл. 4).

Таблица 4

**Гематологические показатели крыс через 9 мес.
после внутримышечного введения NiTi, Me [Q₁; Q₃]**

Показатель	Группа I (контроль)	Группа II (NiTi + 0 % Ag)	Группа III (NiTi + 0,3 % Ag)	Группа IV (NiTi + 0,5 % Ag)	<i>P</i> ₁	<i>P</i> ₂	<i>P</i> ₃
WBC, 10 ⁹ /л	5,8 [4,1; 7,4]	5,5 [5,0; 5,9]	6,25 [5,5; 7,2]	6,1 [5,1; 7,1]	0,352	0,660	0,769
RBC, 10 ¹² /л	7,14 [6,97; 7,38]	6,22 [5,29; 6,48]	6,17 [5,83; 6,79]	7,11 [7,08; 7,42]	0,106	0,011	0,777
HGB, г/дл	14,90 [14,55; 15,20]	13,70 [12,60; 14,00]	13,50 [12,90; 13,90]	14,70 [14,30; 15,40]	0,106	0,047	0,474
HCT, %	39,35 [38,45; 40,10]	36,70 [34,80; 38,00]	36,55 [35,00; 38,50]	39,25 [38,20; 40,30]	0,106	0,090	0,832
MCV, fl	54,80 [54,80; 55,10]	60,75 [57,10; 66,00]	58,90 [57,10; 63,70]	54,10 [52,90; 56,40]	0,073	0,028	0,619
MCH, pg	20,50 [20,20; 20,90]	21,90 [20,20; 23,60]	22,10 [21,00; 22,80]	20,35 [19,70; 21,00]	0,193	0,033	0,962
PLT, 10 ⁹ /л	592,0 [541,0; 621,0]	480,5 [387,0; 583,0]	581,0 [398,0; 630,0]	587,0 [539,0; 652,0]	0,099	0,679	0,953
LY, 10 ⁹ /л	3,90 [2,70; 6,20]	3,40 [2,40; 4,00]	4,15 [3,20; 4,80]	4,15 [3,20; 4,80]	0,175	0,870	0,744

Окончание табл. 4

Показатель	Группа I (контроль)	Группа II (NiTi + 0 % Ag)	Группа III (NiTi + 0,3 % Ag)	Группа IV (NiTi + 0,5 % Ag)	P_1	P_2	P_3
МО, 10^9 /л	0,30 [0,30; 0,50]	0,35 [0,20; 0,50]	0,50 [0,40; 0,60]	0,40 [0,30; 0,60]	0,911	0,247	0,318
GRA, 10^9 /л	1,10 [0,90; 1,50]	1,65 [1,40; 2,10]	1,75 [1,60; 2,30]	2,10 [1,50; 3,20]	0,109	0,088	0,055
RDW, %	10,80 [10,70; 11,10]	12,65 [10,80; 14,10]	11,95 [10,70; 14,00]	10,70 [10,60; 10,90]	0,088	0,156	0,430
PCT, %	0,21 [0,20; 0,22]	0,18 [0,14; 0,20]	0,21 [0,17; 0,24]	0,20 [0,17; 0,21]	0,076	0,945	0,539
MPV, %	3,5 [3,5; 3,6]	3,5 [3,3; 3,7]	3,65 [3,4; 4,0]	3,3 [3,1; 3,5]	0,859	0,594	0,099
PDW, %	16,40 [16,00; 16,90]	17,15 [15,90; 17,50]	16,60 [15,90; 17,00]	16,50 [15,90; 16,90]	0,475	0,962	0,962

Примечания: P_1, P_2, P_3 — различия между группами I и II, I и III, I и IV соответственно; полужирным начертанием выделены статистически значимые различия.

В группе с подшиванием NiTi с 0,3 % Ag количество RBC существенно ниже, чем контрольной ($p = 0,011$). Количество HGB в группе с 0,3 % Ag меньше, чем у животных контроля ($p = 0,047$), в то же время объем RBC достоверно выше ($p = 0,028$). Средняя концентрация HGB в RBC также существенно выше ($p = 0,033$). По количеству PLT, PCT, объему и вариабельности PLT различий нет.

Обсуждение

При определении острой, подострой и хронической токсичности в ходе проведенного исследования не выявлены гибель животных и неблагоприятные клинические признаки. Аналогичные результаты получены в работах других авторов. Так, в работе Т. Вилелли и др. (исп. T. Vilella et al.) отмечено отсутствие гибели экспериментальных животных или токсическое воздействие имплантатов на основе NiTi [26].

Б. Х. Фой и др. (англ. B. H. Foy et al.) утверждают, что ОАК является простым и доступным способом оценки реакции организма на имплантат, т.к. изменения в ОАК при токсических воздействиях отражают нарушения гемопоэза, иммунного ответа и системного воспаления [20]. П. Шарф и др. (англ. P. Scharf et al.) также отмечают, что такие показатели, как лейкоцитоз или лейкопения, анемия, тромбоцитопения, а также изменения в лейкоцитарной формуле позволяют заподозрить интоксикацию, оценить ее тяжесть, и рекомендуют оценивать гематологические параметры при экспериментальной оценке имплантатов, чтобы гарантировать их безопасность [21].

Аналогично представленным выше авторам нами проведен анализ гематологических показателей крови через 3, 6, 9 мес., в результате которого не обнаружены существенные изменения, типичные для токсического воздействия сплава на систему крови. При оценке показателей крови определено умеренное снижение количества PLT у животных после подшивания TiNi с 0,3 % Ag на 28-е сутки, что может быть обусловлено наличием противовоспалительного эффекта и является положительным фактором. В статье М. Миличич Лазич и др. (англ. M. Miličić Lazić et al.), как и в нашей работе, не отмечается токсическое воздействие NiTi на гемопоэз [5].

Одним из объяснений наличия противовоспалительного эффекта NiTi является его легирование Ag. Целым рядом автором (Р.Г. Бай и др. (англ. R. G. Bai et al.), М. Седки и др. (M. Sedki et al.), Г.А. Байгонакова и др. [15–17]) отмечается, что сочетание NiTi с Ag представляется перспективным в отношении снижения активности воспалительного процесса в области повреждения. Полученные нами результаты подтверждают общемировые данные.

Заключение

В тесте по определению острой, подострой и хронической токсичности за все время наблюдения ни в одной группе не зарегистрированы гибель животных и неблагоприятные клинические признаки. В результате динамической оценки параметров ОАК не выявлены изменения, характерные для токсического воздействия сплава на гемопоэз. Полученные результаты открывают перспективы для дальнейших доклинических и клинических исследований в целях последующего внедрения инновационных сплавов NiTi с добавлением Ag в травматологическую и хирургическую практику [27]. Однако необходимы дальнейшие исследования для определения механизма действия NiTi с Ag на кроветворную систему, полной оценки профиля безопасности и эффективности использования NiTi с добавлением Ag в медицинских целях.

Список источников | References

1. Shamaeva L, Diachkova E, Petruk P, Polyakov K, Cherkesov I, Ivanov S. Titanium nickelide in midface fractures treatment. *Journal of Functional Biomaterials*. 2020;11(3):52. DOI: <https://doi.org/10.3390/jfb11030052>.
2. Al-Shalawi FD, Ariff AHM, Jung DW, Ariffin MKAM, Kim CLS, Brabazon D, et al. Biomaterials as implants in the orthopedic field for regenerative medicine: Metal versus synthetic polymers. *Polymers*. 2023;15(12):2601. DOI: <https://doi.org/10.3390/polym15122601>.
3. Mukhamadiyarov RA, Bogdanov LA, Mishin SV, Kutikhin AG. A novel technique for preparation, staining, and visualization of tissue with metal implants and extraskelatal calcification areas. *Modern Technologies in Medicine*. 2021;12(4):13–20. (In Russ., Eng.). DOI: <https://doi.org/10.17691/stm2020.12.4.02>.
4. Naujokat H, Gökkaya AI, Açıl Y, Loger K, Klüter T, Fuchs S, et al. In vivo biocompatibility evaluation of 3D-printed nickel-titanium fabricated by selective laser melting. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*. 2022;33(2):13. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10856-022-06641-y>.
5. Miličić Lazić M, Majerić P, Lazić V, Milašin J, Jakšić M, Trišić D, et al. Experimental investigation of the biofunctional properties of nickel-titanium alloys depending on the type of production. *Molecules*. 2022;27(6):1960. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules27061960>.
6. Dadafarin H, Konkov E, Vali H, Ali I, Omanovic S. Modification of 316L stainless steel, nickel titanium, and cobalt chromium surfaces by irreversible immobilization of fibronectin: Towards improving the coronary stent biocompatibility. *Molecules*. 2024;29(20):4927. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules29204927>.
7. Witkowska J, Sobiecki J, Wierzchoń T. Advancements in surface modification of NiTi alloys for orthopedic implants: Focus on low-temperature glow discharge plasma oxidation techniques. *International Journal of Molecular Sciences*. 2025;26(3):1132. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms26031132>.
8. Zheravin AA, Gyunter VE, Anisenya II, Garbukov EY, Zhamgaryan GS, Bogoutdinova AV. Reconstruction of the chest wall using titanium nickelid for cancer patients. *Siberian Journal of Oncology*. 2015;1(3):31–37. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/TXORLZ>.
9. Aihara H, Zider J, Fanton G, Duerig T. Combustion synthesis porous nitinol for biomedical applications. *International Journal of Biomaterials*. 2019;2019:4307461. DOI: <https://doi.org/10.1155/2019/4307461>.
10. Ayers RA, Simske SJ, Bateman T, Petkus A, Sachdeva R, Gyunter V. Effect of nitinol implant porosity on cranial bone ingrowth and apposition after 6 weeks. *Journal of Biomedical Materials Research*. 1999;45(1):42–47. DOI: [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1097-4636\(199904\)45:1<42::aid-jbm6>3.0.co;2-q](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-4636(199904)45:1<42::aid-jbm6>3.0.co;2-q).
11. Toker SM, Orhan EO, Beklen A. Nickel ion release and surface analyses on instrument fragments fractured beyond the apex: A laboratory investigation. *BMC Oral Health*. 2023;23:703. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12903-023-03434-9>.
12. Anderson JM, Rodriguez A, Chang DT. Foreign body reaction to biomaterials. *Seminars in Immunology*. 2008;20(2):86–100. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.smim.2007.11.004>.
13. Pant B, Pokharel P, Tiwari AP, Saud PS, Park M, Ghouri ZK, et al. Characterization and antibacterial properties of aminophenol grafted and Ag NPs decorated graphene nanocomposites. *Ceramics International*. 2015;41(4):5656–5662. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ceramint.2014.12.150>.
14. Xu WP, Zhang LC, Li JP, Lu Y, Li HH, Ma YN, et al. Facile synthesis of silver@graphene oxide nanocomposites and their enhanced antibacterial properties. *Journal of Materials Chemistry*. 2011;21(12):4593–4597. DOI: <https://doi.org/10.1039/c0jm03376f>.
15. Bai RG, Muthoosamy K, Shipton FN, Pandikumar A, Rameshkumar P, Huang NM, et al. The biogenic synthesis of a reduced graphene oxide-silver (RGO-Ag) nanocomposite and its dual applications as an anti-

- bacterial agent and cancer biomarker sensor. *RSC Advances*. 2016;6(43):36576–36587. DOI: <https://doi.org/10.1039/c6ra02928k>.
16. Sedki M, Mohamed MB, Fawzy M, Abdelrehim DA, Abdel-Mottaleb MM. Phytosynthesis of silver-reduced graphene oxide (Ag-RGO) nanocomposite with an enhanced antibacterial effect using *Potamogeton pectinatus* extract. *RSC Advances*. 2015;5(22):17358–17365. DOI: <https://doi.org/10.1039/C4RA13117G>.
 17. Baigonakova GA, Marchenko ES, Gordienko II, Larikov VA, Volinsky AA, Prokopchuk AO. Biocompatibility and antibacterial properties of NiTiAg porous alloys for bone implants. *ACS Omega*. 2024;9(24):25638–25645. DOI: <https://doi.org/10.1021/acsomega.3c08163>.
 18. Abdallah OM, Sedky Y, Shebl HR. Comprehensive evaluation of the antibacterial and antibiofilm activities of NiTi orthodontic wires coated with silver nanoparticles and nanocomposites: An in vitro study. *BMC Oral Health*. 2024;24(1):1345. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12903-024-05104-w>.
 19. Srivastava AK, Snapper DM, Zheng J, Yildirim BS, Srivastava S, Wood SC. Examining the role of nickel and NiTi nanoparticles promoting inflammation and angiogenesis. *Journal of Immunotoxicology*. 2022;19(1):61–73. DOI: <https://doi.org/10.1080/1547691X.2022.2080307>.
 20. Foy BH, Petherbridge R, Roth MT, Zhang C, De Souza DC, Mow C, et al. Haematological setpoints are a stable and patient-specific deep phenotype. *Nature*. 2025;637(8045):430–438. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41586-024-08264-5>.
 21. Scharf P, Broering MF, Oliveira da Rocha GH, Farsky SHP. Cellular and molecular mechanisms of environmental pollutants on hematopoiesis. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21(19):69–96. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms21196996>.
 22. Henderson VC, Kimmelman J, Fergusson D, Grimshaw JM, Hackam DG. Threats to validity in the design and conduct of preclinical efficacy studies: A systematic review of guidelines for in vivo animal experiments. *PLoS Medicine*. 2013;10(7):e1001489. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001489>.
 23. Marchenko ES, Dubovikov KM, Baigonakova GA, Gordienko II, Volinsky AA. Surface structure and properties of hydroxyapatite coatings on NiTi substrates. *Coatings*. 2023;13(4):722. DOI: <https://doi.org/10.3390/coatings13040722>.
 24. Marchenko ES, Baigonakova GA, Dubovikov KM, Kokorev OV, Gordienko II, Chudinova EA. Properties of coatings based on calcium phosphate and their effect on cytocompatibility and bioactivity of titanium nickelide. *Materials*. 2023;16(7):2581. DOI: <https://doi.org/10.3390/ma16072581>.
 25. Moreno DAN, Saladini MS, Viroel FJM, Dini MMJ, Pickler TB, Amaral Filho J, et al. Are silver nanoparticles useful for treating second-degree burns? An experimental study in rats. *Advanced Pharmaceutical Bulletin*. 2021;11(1):130–136. DOI: <https://doi.org/10.34172/apb.2021.014>.
 26. Vilella T, Rodríguez D, Fargas G. Additive manufacturing of Ni-free Ti-based shape memory alloys: A review. *Biomaterials Advances*. 2024;158:213774. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bioadv.2024.213774>.
 27. Gordienko II, Marchenko ES, Borisov SA, Chernyy SP, Tsap NA, Shishelova AA, et al. Experimental study of the corrosive and biocompatible properties of bioresorbable Mg-Ca-Zn alloy implants. *Ural Medical Journal*. 2024;23(1):77–89. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.52420/2071-5943-2024-23-1-77-89>.

Информация об авторах

Иван Иванович Гордиенко [✉] — кандидат медицинских наук, доцент, проректор по научно-исследовательской и инновационной деятельности, доцент кафедры детской хирургии, институт хирургии, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия.

E-mail: ivan-gordienko@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3157-4579>

Лариса Георгиевна Полушина — кандидат медицинских наук, заведующий центральной научно-исследовательской лабораторией, институт фундаментальной медицины, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия.

E-mail: polushina-larisa@bk.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4921-7222>

Мария Николаевна Добринская — кандидат медицинских наук, доцент кафедры фармакологии и клинической фармакологии, институт клинической фармакологии и фармации, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия.

E-mail: maria-nd@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9208-9417>

Екатерина Сергеевна Марченко — доктор физико-математических наук, доцент, заведующий лабораторией медицинских сплавов и имплантатов с памятью формы, Сибирский физико-технический институт, Национальный исследовательский Томский государственный университет, Томск, Россия.

E-mail: 89138641814@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4615-5270>

Наталья Александровна Цап — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой детской хирургии, институт хирургии, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия.

E-mail: tsapna-ekat@rambler.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9050-3629>

Степан Петрович Черный — ассистент, аспирант кафедры детской хирургии, институт хирургии, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия.

E-mail: stechernyy@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-0129-1244>

Information about authors

Ivan I. Gordienko [✉] — Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor, Vice-Rector for Research and Innovations, Associate Professor of the Department of Pediatric Surgery, Institute of Surgery, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: ivan-gordienko@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3157-4579>

Larisa G. Polushina — Candidate of Sciences (Medicine), Head of the Central Research Laboratory, Institute of Fundamental Medicine, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: polushina-larisa@bk.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4921-7222>

Maria N. Dobrinskaya — Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Institute of Clinical Pharmacology and Pharmacy, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: maria-nd@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9208-9417>

Ekaterina S. Marchenko — Doctor of Sciences (Physics and Mathematics), Associate Professor, Head of the Laboratory of Medical Alloys and Implants with Shape Memory, Siberian Physical-Technical Institute, National Research Tomsk State University, Tomsk, Russia.

E-mail: 89138641814@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4615-5270>

Natalia A. Tsap — Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head of the Department of Pediatric Surgery, Institute of Surgery, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: tsapna-ekat@rambler.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9050-3629>

Stepan P. Chernyii — Assistant, Postgraduate Student of the Department of Pediatric Surgery, Institute of Surgery, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: stechernyy@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-0129-1244>

Рукопись получена: 21 июля 2025. Одобрена после рецензирования: 6 августа 2025. Принята к публикации: 11 августа 2025.

Received: 21 July 2025. Revised: 6 August 2025. Accepted: 11 August 2025.