

УДК 615.326:615.038

DOI: 10.34215/1609-1175-2025-4-70-74



К вопросу об острой токсичности графта волластонит/гидроксипатит

А.А. Пасечник¹, В.И. Апанасевич¹, Е.К. Папынов³, О.О. Шичалин³, О.А. Аргишев²,
К.В. Стегний², В.И. Невожай¹, Е.П. Костив¹

¹ Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток, Россия

² Приморский краевой онкологический диспансер, Владивосток, Россия

³ Дальневосточный федеральный университет, Владивосток, Россия

Цель: исследование биохимических и гематологических показателей лабораторных животных на имплантацию керамики волластонит/гидроксипатит (волластонит/ГАП), полученной методом темплатного синтеза в эксперименте. **Материалы и методы.** Используемый в эксперименте биокомпозит волластонит/ГАП был получен методом искрового плазменно-реактивного спекания. В качестве модели для исследования острой токсичности на животных нами были использованы 5 самок кроликов породы Новозеландский белый весом от двух с половиной до трех килограммов. Под широчайшие мышцы спины подопытных животных имплантировался волластонит/ГАП. Оценка биохимических и гематологических параметров проводилась после забора крови до имплантации (контроль) и на пятые сутки после имплантации. Выполнялись исследования клинического и биохимического анализов крови. **Результат:** у животных основные гематологические и биохимические показатели крови находились в пределах нормы, хотя отмечался ряд незначительных изменений в пределах референсных значений показателя. Отмечалось снижение общего белка крови до $50,8 \pm 1,64$ г/л и альбумина до $34,44 \pm 1,30$ ммол/л, что может быть объяснено самим фактом хирургического вмешательства. **Заключение.** Основные гематологические и биохимические показатели крови, полученные в эксперименте, находились в пределах нормы. Таким образом, имплантаты, изготовленные из биокомпозита волластонит/ГАП, не обладают острой токсичностью и в перспективе могут быть использованы для маркировки краев послеоперационной раны.

Ключевые слова: волластонит/гидроксипатит, имплантация, биокерамика, биохимические изменения крови, гематологические изменения крови, острая токсичность

Поступила в редакцию: 08.07.2025. Получена после доработки: 24.07.2025. Принята к публикации: 14.11.2025

Для цитирования: Пасечник А.А., Апанасевич В.И., Папынов Е.К., Шичалин О.О., Аргишев О.А., Стегний К.В., Невожай В.И., Костив Е.П. К вопросу об острой токсичности графта волластонит/гидроксипатит. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2025;4:70–74. doi: 10.34215/1609-1175-2025-4-70-74

Для корреспонденции: Пасечник Андрей Александрович – аспирант института хирургии Тихоокеанского государственного медицинского университета (690002, Владивосток, пр-т Острякова, 2); ORCID: 0009-0006-4245-7334; тел.: 8 (966) 293-95-52; e-mail: pasechnik1976@gmail.com

On the issue of acute toxicity of wollastonite/HAP graft

A.A. Pasechnik¹, V.I. Apanasevich¹, E.K. Papynov³, O.O. Shichalin³, O.A. Argishev²,
K.V. Stegnyy², V.I. Nevozhay¹, E.P. Kostiv¹

¹ Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia

² Primorsky Regional Oncology Center, Vladivostok, Russia

³ Far Eastern Federal University, Vladivostok, Russia

Aim. To evaluate the biochemical and hematological blood parameters of laboratory animals in response to the implantation of wollastonite/hydroxyapatite (wollastonite/HAP) ceramics produced by template synthesis. **Materials and methods.** The wollastonite/HAP biocomposite used in the experiment was obtained by spark plasma sintering. Five female New Zealand White rabbits weighing between two and a half and three kilograms were selected as a model for studying acute toxicity in animals. Wollastonite/HAP was implanted under the latissimus dorsi muscles of the test animals. Biochemical and hematological parameters were assessed after blood sampling prior to implantation (control) and on the fifth day after implantation. **Results.** In animals, the main hematological and biochemical blood parameters were within normal limits, although a number of minor changes within the reference values of the indicator were noted. There was a decrease in total blood protein to 50.8 ± 1.64 g/L and albumin to 34.44 ± 1.30 mmol/L, possibly due to the fact of the surgical intervention. **Conclusion:** The data obtained on hematological and biochemical blood parameters suggest that implants produced from the wollastonite/HAP biocomposite do not exhibit acute toxicity. They therefore appear to be suitable for use in marking the edges of postoperative wounds.

Keywords: wollastonite/hydroxyapatite, implantation, bioceramics, blood biochemistry, blood hematology, acute toxicity

Received 8 July 2025; Revised 24 July 2025; Accepted 14 November 2025

For citation: Pasechnik A.A., Apanasevich V.I., Papynov E.K., Shichalin O.O., Argishev O.A., Stegnyy K.V., Nevozhay V.I., Kostiv E.P. On the issue of acute toxicity of wollastonite/HAP graft. *Pacific Medical Journal*. 2025;4:70–74. doi: 10.34215/1609-1175-2025-4-70-74

Corresponding author: Andrey A. Pasechnik, postgraduate student of the Institute of Surgery, Pacific State Medical University (2 Ostryakova ave., Vladivostok, 690002, Russia); ORCID: 0009-0006-4245-7334; tel.: 8 (966) 293-95-52, e-mail: pasechnik1976@gmail.com

Керамика в современной медицине незаменима в ряде направлений: пластическое восполнение объема костной ткани [1], стоматологии [2], челюстно-лицевой хирургии [3], остеointеграция металлических имплантов [4]. Так как биокерамика обладает рентгенконтрастностью, то одним из перспективных направлений может стать использование ее в качестве имплантируемого материала во время операции для последующей визуализации границ послеоперационной раны, что имеет принципиальную важность при планировании послеоперационной лучевой терапии [5]. Широкий аспект использования керамики для различных целей создал предпосылки для синтеза различных типов максимально биологически совместимых керамик с минимальной токсичностью.

Одним из представителей таких соединений являются керамики на основе гидроксиапатита (ГАП). С помощью технологии темплатного синтеза в лаборатории ядерных технологий ИНТиПМ ДВФУ был получен биокерамический композит волластонит/ГАП, обладающий биосовместимыми и рентгенконтрастными свойствами. Темплатный синтез имеет преимущество перед остальными методами получения биокерамики, поскольку позволяет получить материалы с регулируемой плотностью, пористостью и заданным химическим составом. В доступной литературе нами не найдено данных об исследовании токсичности биокерамики волластонит/ГАП, полученной методом темплатного синтеза.

Цель данной работы: исследование биохимических и гематологических показателей лабораторных животных на имплантацию керамики волластонит/гидроксиапатит (волластонит/ГАП), полученной методом темплатного синтеза в эксперименте.

Материалы и методы

Объект исследования. Нами были изучены гематологические и биохимические изменения у лабораторных животных после имплантации графта волластонит/ГАП (размер частиц от 200 до 1000 мкм). Порошок (графт) волластонита с гидроксиапатитом, предполагаемый для введения в полость операционной раны для маркировки краев, был получен с применением метода искрового плазменно-реактивного спекания. Метод основан на электроимпульсном спекании порошка $\text{Ca}_3(\text{Si}_3\text{O}_9)$ в смеси с реакционно-способными компонентами (CaO и CaHPO_4 ГАП). Спекание проводили на установке SPS-515S фирмы «Dr.Sinter*LAB™» (Япония) при температуре 1000 °C и скорости нагрева 100 °C/мин, времени выдержки 5 мин, приложенном давлении 22,3 МПа. В качестве исходных реагентов использовали коммерческие порошки CaHPO_4 и CaO (Sigma-Aldrich, чистота 99,98%) с размером частиц 5 и 7 мкм [6, 7].

Согласно ГОСТу ISO 10993-11 в качестве модели для исследования острой токсичности на животных нами были использованы кролики самки породы Новозеландский белый в количестве пять штук весом от двух с половиной до трех килограммов. В качестве контроля использовались показатели этих же животных, взятые до начала эксперимента. Проведение исследования одобрено Междисциплинарным комитетом по этике: протокол № 4 от 18 декабря 2023 г. При проведении эксперимента в мышцы спины (область широчайшей мышцы) под наркозом из комбинации препаратов Альфаксалон 6 мг/кг, дексметомидин 0,2 мг/кг и буторфанол 0,3 мг/кг пяти подопытным животным после рассечения кожи в сформированные мышечные карманы имплантировались 10 имплантатов

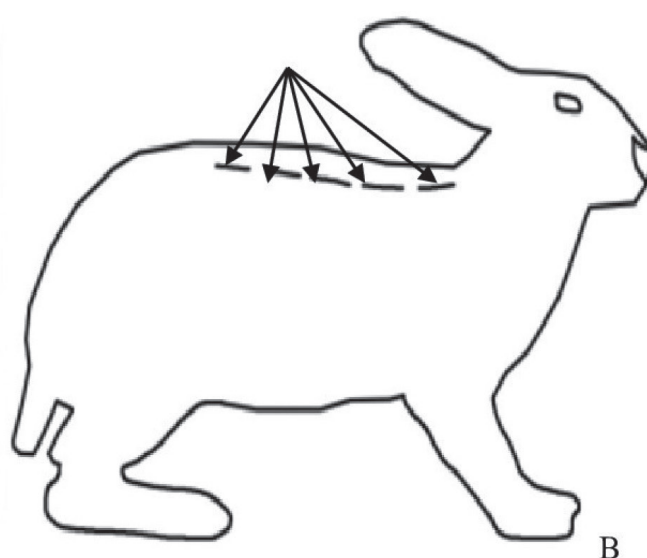
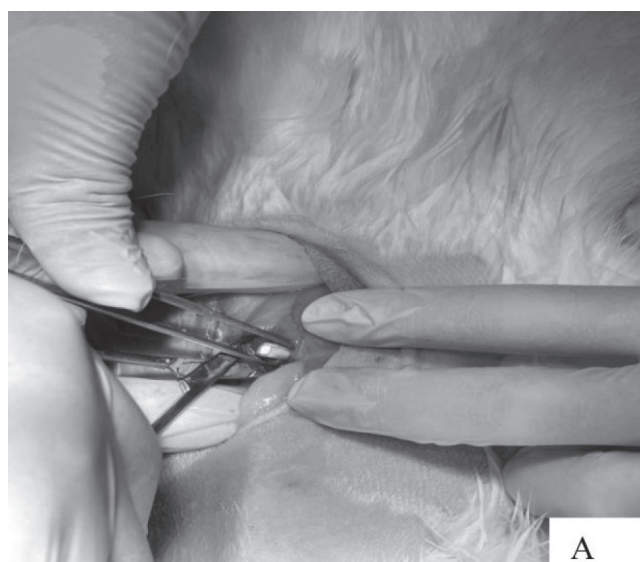


Рис. А – размещение имплантата в межмышечном пространстве. В – схема расположения имплантатов в животном (указаны стрелками).

(рисунок А) по одному имплантату (полиэтиленовая трубка диаметром 3 мм длиной 10 мм, заполненная волластонит/ГАП керамикой) в каждый карман справа и слева (рисунок В). Рана была ушита послойно. Имплантация была выполнена в соответствии с ГОСТ ISO 10993-6-2011 В.6.

Проводилось исследование клинических и биохимических показателей крови до эксперимента и на 5-е сутки после имплантации. Исследования крови проводились на автоматическом гематологическом анализаторе Abacus Junior Vet фирмы Diatron Group, Венгрия. Были исследованы показатели: клинический анализ крови (подсчет лейкоцитов, эритроцитов, тромбоцитов, уровень гемоглобина, лейкоцитарная формула), биохимический состав крови (билирубин, щелочная фосфатаза, AST, ALT) и электролитный состав крови (уровень фосфора, магния, калия, кальция, натрия) согласно ГОСТ ISO 10993-6-2011 В.6.

По истечении пяти суток животные были выведены из эксперимента в соответствии с Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных научных целей (ETS 123) путем передозировки комбинации препаратов Альфаксалон 12 мг/кг, дексмететомидин 0,5 мг/кг и буторфанол 0,6 мг/кг.

Статистическую обработку проводили с помощью пакета программы «Медицинская статистика». Все значения представлены как среднее арифметическое $\pm$ стандартная ошибка среднего ($M \pm m$). С помощью *t*-критерия Стьюдента и Ньюмана – Кейлса были подвергнуты анализу данные по группам для множественных сравнений со степенью доверительной вероятности 95% и выше

($p < 0,05$) с целью выявления различий между опытными и контрольными группами данных.

Результаты исследования

Забор крови у животных производился до эксперимента и на 5-е сутки после имплантации биокерамики волластонит/ГАП. Результаты исследования биохимических и гематологических показателей исследований крови размещены в таблицах 1 и 2. Как видно из таблицы 1, у животных основные показатели биохимии крови находились в пределах нормы. Из группы исследований выделяются следующие показатели: снижение общего белка крови $50,8 \pm 1,64$ г/л при нижней границе нормы 66 г/л и альбумина $34,44 \pm 1,30$ ммоль/л при нижней границе нормы 34 ммоль/л, что может быть объяснено самим фактом хирургического вмешательства. На верхней границе нормы находился уровень кальция $2,79 \pm 0,09$ при верхней границе нормы 2,8 ммоль/л, однако эти различия статистически не значимы.

Как видно из таблицы 2, у животных основные показатели клинических исследований крови на пятые сутки после имплантации находились в пределах нормы. Из группы исследований выделяется снижение уровня гемоглобина с $123 \pm 6,62$ до $117,4 \pm 6,09$ г/л при нижней границе нормы 115 г/л.

Обсуждение результатов

Как видно из таблицы 1, у животных основные гематологические показатели крови находились в пределах нормы, хотя отмечался ряд незначительных

Таблица 1

Результаты исследования биохимических показателей крови до имплантации и на 5-е сутки после имплантации графта волластонит/ГАП

№	Исследуемый параметр	До имплантации $M \pm m$	5-е сутки после имплантации $M \pm m$	Референсное значение	Значение критерия Стьюдента
1	Глюкоза, Мmol/L	$4,62 \pm 0,32$	$5,84 \pm 0,54$	3,6–6,4	1,94**
2	Кальций, Мmol/L	$2,64 \pm 0,08$	$2,79 \pm 0,09$	2,40–2,80	1,25**
3	Белок, G/L	$58,2 \pm 1,56$	$50,8 \pm 1,64$	66–83	3,27*
4	ALT, U/L	$42,6 \pm 3,07$	$40,20 \pm 3,31$	0–45	0,53**
5	Общий билирубин, Мmol/L	$5,40 \pm 0,17$	$5,65 \pm 0,15$	5,1–19,0	0,44**
6	Мочевина, Мmol/L	$7,02 \pm 0,61$	$6,68 \pm 0,53$	2,8–7,2	0,42**
7	Креатин, Мmol/L	$64,60 \pm 1,35$	$79,2 \pm 7,88$	44–115	1,83**
8	Холестерин, Мmol/L	$1,72 \pm 0,1$	$1,86 \pm 0,11$	$\leq 5,20$	0,94**
9	TG, Мmol/L	$0,84 \pm 0,1$	$0,79 \pm 0,08$	0,00–2,30	0,39**
10	AST, U/L	$33,2 \pm 5,27$	$20,4 \pm 3,03$	0–35	2,11**
11	Фосфор, Мmol/L	$1,59 \pm 0,07$	$1,52 \pm 0,06$	0,81–2,26	0,76**
12	Альбумин, Мmol/L	$38,46 \pm 0,86$	$34,44 \pm 1,30$	34,0–53,0	2,58*
13	Na, Мmol/L	$143,38 \pm 0,65$	$142,82 \pm 0,63$	135,0–148,0	0,55**
14	K, Мmol/L	$4,14 \pm 0,33$	$4,52 \pm 0,42$	3,50–5,30	0,71**
15	CL, Мmol/L	$101,76 \pm 1,20$	$99,52 \pm 1,54$	98,0–107,0	1,15**
16	AST/ALT, ME/L	$0,8 \pm 0,15$	$0,53 \pm 0,11$	0,36–1,08	1,45**
17	GGT, Ed/L	$10,20 \pm 1,56$	$8,4 \pm 1,52$	7–38	0,83**

Примечание: * – различия статистически значимы, ** – различия статистически незначимы.

Таблица 2

Результаты исследования гематологических показателей до имплантации и на 5-е сутки после имплантации графта волластонит/ГАП

№	Исследуемый параметр	До имплантации $M \pm m$	5-е сутки после имплантации $M \pm m$	Референсное значение	Значение критерия Стьюдента
1	Гемоглобин (г/л)	123,0 ± 6,62	117,4 ± 6,09	115–140	0,62*
2	Эритроциты × 10 ¹² /л	5,64 ± 0,29	5,44 ± 0,25	4,08–6	0,52*
3	Лейкоциты × 10 ⁹ /л	7,44 ± 1,32	7,5 ± 1,8	6,9–10	0,03*
4	СОЭ мм/ч	3,4 ± 0,84	4,46 ± 0,38	4–10	1,15*
5	Базофилы (%)	1 ± 0	0,4 ± 0,27	0–3	2,22*
6	Эозинофилы (%)	2,9 ± 0,25	3,14 ± 0,18	2–4	0,78*
7	Палочкоядерные (%)	1,4 ± 0,45	1,5 ± 0,27	1–6	0,19*
8	Сегментоядерные (%)	41 ± 2,15	43,2 ± 2,07	40–70	0,74*
9	Лимфоциты (%)	22,2 ± 1,75	27,2 ± 1,64	18–30	2,08*
10	Моноциты (%)	2,2 ± 0,65	3,2 ± 0,65	1–6	1,09*
11	Тромбоциты × 10 ⁹ /л	446,4 ± 141,09	452,6 ± 147,43	200–600	0,03*

Примечание: * – различия недостоверны.

изменений. Из группы гематологических исследований можно выделить: снижение общего белка крови $50,8 \pm 1,64$ г/л и альбумина $34,44 \pm 1,30$ Mmol/L, что может быть объяснено самим фактом хирургического вмешательства и не противоречит данным других исследователей [8].

На верхней границе нормы находился уровень кальция $2,79 \pm 0,09$ при верхней границе нормы $2,8$ ммоль/л, однако эти различия были статистически незначимы. Обзор литературы показывает, что наночастицы нерастворимых солей кальция при имплантации сами по себе не обладают присущей им токсичностью, но могут приводить к увеличению внутриклеточной концентрации кальция после эндосомального поглощения и лизосомальной деградации, что подтверждается другими исследователями [9].

Как видно из таблицы, у животных основные показатели клинических исследований крови на пятые сутки после имплантации находились в пределах нормы. Снижение уровня гемоглобина с $123,0 \pm 6,62$ до $117,4 \pm 6,09$ г/л может быть объяснено самим фактом хирургического вмешательства и частичной кровопотери [8].

В доступной литературе достаточно широко представлены публикации о минимальной токсичности имплантов, содержащих волластонит [10], благодаря чему силикаты стали основой для широкого спектра биокерамик, используемых в ортодонтии, травматологии [11]. Публикации, посвященные исследованию керамик, содержащих силикаты в сочетании с фосфатами кальция (апатитами), показали, что гематологическая, цитологическая и генетическая токсичность этих соединений минимальна [12]. Литературные данные не противоречат результатам проведенного исследования, и, как ожидалось, импланты из волластонит/гидроксиапатита, полученные методом темплатного синтеза, не обладали выраженной токсичностью, что делает перспективными для использования в хирургии.

Заключение

Гематологические и биохимические показатели крови выявили отсутствие выраженной реакции на имплантацию графта (порошка) волластонит / гидроксиапатита, полученного методом темплатного синтеза в раннем послеоперационном периоде. Некоторое снижение общего белка крови и альбумина можно расценить как реакцию на сам факт хирургического вмешательства. Данный тип керамики является перспективным материалом для использования в качестве маркера краев послеоперационной раны.

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

Источник финансирования: авторы заявляют о финансировании проведенного исследования из собственных средств.

Участие авторов:

Концепция исследования – АВИ

Сбор материала – ШОО

Постановка экспериментов – ПАА, АОА

Анализ данных – ПЕК, КЕП

Редактирование статьи – НВИ, СКВ

Литература / References

1. Dusková M, Smahel Z, Vohradník M, Tvrdek M, Mazánek J, Kozák J, Kot'ová M, Strnadel T. Bioactiveglass-ceramics in facial skeleton contouring. *Aesthetic Plast Surg.* 2002;26(4):274–83. doi: 10.1007/s00266-002-1032-z
2. Raghavendra SS, Jadhav GR, Gathani KM, Kotadia P. Bioceramics in endodontics – a review. *J Istanbul Univ Fac Dent.* 2017;51(3 Suppl 1):S128–S137. doi: 10.17096/jiufd.63659
3. Dusková M, Kozák JI, Mazánek JI, Smahel ZK, Vohradník M. Bioceramics as an option in correction of facial skeleton deformities. *J Craniofac Surg.* 2000;11(5):470–9. doi: 10.1097/00001665-200011050-00006
4. Yildirim OS, Aksakal B, Celik H, Vangolu Y, Okur A. An investigation of the effects of hydroxyapatite coatings on the fixation

- strength of cortical screws. *Med Eng Phys*. 2005;27(3):221–8. doi: 10.1016/j.medengphy.2004.10.006
5. Ajeesh M, Francis BF, Annie J, Harikrishna Varma PR. Nano iron oxide-hydroxyapatite composite ceramics with enhanced radiopacity. *J Mater Sci Mater Med*. 2010;21(5):1427–34. doi: 10.1007/s10856-010-4005-9
6. Papynov EK, Shichalin OO, Skurikhina YuE, Turkutyukov VB, Medkov MA, Grishchenko DN, et al. ZrO₂-phosphates porous ceramic obtained via SPS-RS in situ technique: Bacteria test assessment. *Ceram Int*. 2019;45(11):13838–46. doi: 10.1016/j.ceramint.2019.04.081
7. Stevens MM. Biomaterials for bone tissue engineering. *Mater Today*. 2008;11(5):18–25. doi: 10.1016/S1369-7021(08)70086-5
8. Черненко В.В., Черненко Ю.Н. Динамика показателей крови при раневом процессе у кроликов. *Известия Оренбургского государственного аграрного университета*. 2023;2:203–206. [Chernenok VV, Chernenok YuN. Dynamics of blood parameters during a wound process in rabbits. *Izvestia Orenburg State Agrarian University*. 2023;2:203–206 (In Russ.)]. doi: 10.37670/2073-0853-2023-100-2-203-206
9. Epple M. Review of potential health risks associated with nanoscopic calcium phosphate. *Acta Biomater*. 2018;77:1–14. doi: 10.1016/j.actbio.2018.07.036
10. Esen M, Guven Y, Seyhan MF, Ersev H, Tuna-Ince EB. Evaluation of the genotoxicity, cytotoxicity, and bioactivity of calcium silicate-based cements. *BMC Oral Health*. 2024;24(1):119. doi: 10.1186/s12903-024-03891-w
11. Raghavendra SS, Jadhav GR, Gathani KM, Kotadia P. Bioceramics in endodontics – a review. *J Istanbul Univ Fac Dent*. 2017;51(3 Suppl 1):S128–S137. doi: 10.17096/jiufd.63659
12. Paraš S, Trišić D, Mitrović Ajtić O, Antonijević Đ, Čolović B, Drobne D, Jokanović V. Biocompatibility Study of a New Dental Cement Based on Hydroxyapatite and Calcium Silicates: Focus on Liver, Kidney, and Spleen Tissue Effects. *Int J Mol Sci*. 2021;22(11):5468. doi: 10.3390/ijms22115468