Морфофункциональная характеристика системного воздействия имплантов с покрытием на основе сверхтвердых соединений

И.Ф. Ахтямов^{1,3}, Ф.В. Шакирова², А.Р. Яруллин², Д.Г. Зайдуллин⁴, Э.К. Гасангусейнова⁵, Е.И. Сидорук¹

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Казань, Россия

²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования

«Казанская государственная академия ветеринарной медицины им. Н.Э. Баумана», г. Казань, Россия

³Государственное автономное учреждение здравоохранения «Республиканская клиническая больница» Минздрава Республики Татарстан, г. Казань, Россия

⁴Государственное автономное учреждение здравоохранения "Городская клиническая больница № 7" г. Казань, Россия

⁵Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования

«Московская государственная академия ветеринарной медицины и биотехнологии – МВА имени К.И. Скрябина», г. Москва, Россия

Morphofunctional characteristics of the systemic impact of implants with a coating on the basis of superhard compounds

I.F. Akhtiamov^{1,3}, F.V. Shakirova², A.R. Yarullin², D.G. Zaidullin⁴, E.K. Gasanguseinova⁵, E.I. Sidoruk¹

¹Kazan State Medical University, Kazan, Russian Federation, Kazan, Russian Federation

²Bauman Kazan State Academy of Veterinary Medicine, Kazan, Russian Federation

³Clinical Hospital of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan, Kazan, Russian Federation

⁴City Clinical Hospital № 7, Kazan, Russian Federation

⁵Skryabin Moscow State Academy Of Veterinary Medicine And Biotechnology, Moscow, Russian Federation

Введение. Представлен материал сравнительного морфологического исследования влияния имплантатов из меди (Cu), медицинской стали 12X18H9T, стали 12X18H9T, покрытой нитридами гафния и титана (HfN + TiN), стали 12X18H9T, покрытой нитридами циркония и титана (ZrN + TiN), на parenchymatous органы и сердце. **Материалы и методы.** Были проанализированы результаты имплантаций в четырёх группах крыс. Две из них определены как группы сравнения (12X18H9T и Cu) и две как опытные (HfN + TiN и ZrN + TiN) с вышеуказанными имплантатами. Исследование является очередным этапом оценки влияния рецензируемых имплантатов на состояние жизненно важных органов экспериментальных животных. **Результаты.** Анализ полученных результатов во всех исследуемых группах показал, что наименьшие гистологические изменения в анализируемых органах наблюдались в группах из медицинской стали 12X18H9T и стали с HfN + TiN - покрытием, что выразилось на всех сроках эксперимента, а к концу исследования гистологическая картина внутренних органов всех животных данных групп соответствовала норме. Выраженные патоморфологические изменения были выявлены у группы крыс с имплантатами из меди и группы со стальными имплантатами с TiN + ZrN - покрытием, несмотря на широту использования последних в стоматологической практике. **Заключение.** Имплантаты из меди и стали с покрытием смесью ZrN + TiN оказывают негативное влияние на организм как на локальном, так и системном уровне. Полученные в ходе данного эксперимента результаты свидетельствуют о безопасности использования имплантатов из медицинской стали 12X18H9T и стали с покрытием смесью HfN + TiN.

Ключевые слова: крыса, имплантат, покрытия, нитриды титана, нитриды гафния, нитриды циркония

Introduction A comparative morphological study of implants made of copper (Cu), 12X18H9T medical steel, 12X18H9T steel coated with hafnium nitride and titanium nitride (HfN + TiN), 12X18H9T steel coated with zirconium nitride and titanium nitride (ZrN + TiN) having an effect on parenchymal organs and the heart is presented. **Materials and methods** Results of implantations were reviewed in four groups of rats including two control (12X18H9T and Cu) and two experimental (HfN + TiN and ZrN + TiN) groups. The study is the latest research on the implants' effect on vital organs of experimental animals. **Results** Analysis of the results showed that histological changes in the organs were the least in the 12X18H9T medical steel and the steel coated with HfN + TiN groups throughout the experiment and histological characteristics of the internal organs appeared to be normal in all animals at the end of the study. Marked pathological changes were observed in the copper group and the group of steel implants coated with TiN + ZrN despite the current widespread use of the latter in dentistry. **Conclusion** Implants made of copper and steel coated with ZrN + TiN were shown to have a negative impact on the animal body at both local and systemic levels. The findings indicated to the safe use of implants made of 12X18H9T medical steel and steel coated with HfN + TiN alloy.

Keywords: rat, implant, coating, titanium nitride, hafnium nitride, zirconium nitride

Используемые в ортопедии и травматологии материалы для изготовления остеофиксаторов или эндопротезов обладают определенными недостатками [1]. Главным из них является их биологическая нестабильность и подверженность к коррозии, что приводит к токсическому воздействию на организм человека и возможному снижению прочности имплантата [2]. Продолжительность службы подобных конструкций обусловлена как реакцией окружающих тканей, так и основных внутренних органов

ввиду биологической активности исходного материала (металла) [3]. С целью ограничения выхода ионов металлов в биологические жидкости и безопасного применения остеофиксаторов на металлическую основу наносят покрытия, обеспечивающие их устойчивость к негативному воздействию окружающей среды. Внедрение имплантатов с защитными покрытиями невозможно без изучения их биосовместимости и оценки взаимодействия с окружающей агрессивной средой организма [4].

Следует отметить, что на сегодняшний день в Российской Федерации нет зарегистрированных имплантатов для остеосинтеза, имеющих биоинертное покрытие. Часто используемое анодирование не относится к таковым, а лишь обеспечивает цветовую дифференциацию.

Ранее авторами были представлены результаты влияния испытываемых имплантатов на состояние костной ткани, окружающей место их установки. Настоящее исследование являлось очередным этапом и

предназначалось для оценки морфофункционального состояния внутренних органов экспериментальных животных при установке одного из видов рецензируемых конструкций. [3]

Цель исследования: на основе морфофункционального анализа ряда жизненно важных органов охарактеризовать системное воздействие на организм подопытных крыс имплантатов из различных материалов с покрытием или без него при их чрескостном введении.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследования проведены на кафедре ветеринарной хирургии Казанской ветеринарной академии им. Н.Э. Баумана. Экспериментальные исследования, уход, содержание и вывод из опытов выполнены согласно требованиям «Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментов и других научных целей» (1986). Эксперименты были проведены согласно ГОСТ ИСО (Р) 10993 (П.11,12) и одобрены Локальным Этическим Комитетом при Казанском ГМУ (протокол № 5 от 25 июня 2013 г.).

Работа выполнялась на 80 нелинейных беспородных белых крысах-самцах с массой тела 250–300 гр., отобранных по принципу аналогов. Для работы использовались шпильки длиной 8–10 мм, диаметром $\varnothing = 0,8$ мм. В зависимости от материала, из которого были изготовлены имплантаты, животных разделили на четыре группы. Две отнесены к группам сравнения: № 1 – с имплантатами из медицинской стали 12Х18Н9Т ($n = 20$) и № 2 – с имплантатами из меди ($n = 20$). Конструкции для групп сравнения были изготовлены без покрытия. Две группы животных явились основными, в частности: № 3 – с имплантатами из медицинской стали 12Х18Н9Т с покрытием комбинацией нитридов гафния и титана – $\text{NHf} + \text{TiN}$ ($n = 20$) и № 4 – с имплантатами

из медицинской стали 12Х18Н9Т с покрытием смесью нитридов циркония и титана – $\text{ZrN} + \text{TiN}$ ($n = 20$).

Операции проведены с соблюдением соответствующих правил асептики и антисептики под общей потенцированной анестезией. В положении на боку крысам формировали сквозное отверстие в средней трети диафиза большеберцовой кости и вводили один из вариантов названных конструкций. Сроки экспериментов были определены в 10, 30, 60 и 90 суток. По окончании каждого этапа подопытных крыс выводили из опыта путем декапитации.

Отсекали кусочки из печени, почек, миокарда, легких, селезенки для морфологического исследования. Полученный материал фиксировали в 10 % нейтральном формалине. Материал заливался в парафин. На микротоме изготавливались гистологические срезы толщиной 5–7 мкм и окрашивались гематоксилином и эозином и по методу Ван Гизон. Анализ общей морфологической картины осуществляли с использованием светового микроскопа (Jenamed-2) [5].

Статистическую обработку проводили по методу Стьюдента с поправкой Bonferroni с применением пакетов прикладных программ SPSS v.13.0. Различия считались достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Морфологические исследования

При исследовании печени у животных всех групп на десятые сутки отмечено полнокровие центральных вен, расширение синусоидов (рис. 1, а) и зернистая дистрофия гепатоцитов.

У животных с имплантами из меди (№ 2) выявлены лимфогистиоцитарные инфильтраты в портальных трактах (рис. 1, б). Картина печени крыс с имплантами из медицинской стали с покрытием из нитридов циркония и титана (№ 4) характеризовалась наличием тромбов в просвете сосудов и микроабсцессов в паренхиме. Наблюдалась мелко- и крупнокапельная жировая дистрофия.

На тридцатые сутки эксперимента гистоструктура печени в первой (медицинская сталь) и третьей (сталь с покрытием нитридами гафния и титана) группах соответствовала норме, что продолжилось на последующих сроках.

Иная картина была отмечена в двух других группах. На тридцатые сутки усилились явления полнокровия, вплоть до выхода эритроцитов за пределы резко расширенных синусоидов. Печеночные балки оказались сдавлены отечной жидкостью и эритроцитами с потерей своей архитектоники. Дистрофия гепатоцитов усилилась, встречалось крайнее проявление вакуольной дистрофии – баллонная (рис. 1, в). Дистрофия чаще носила характер жировой. Лимфогистиоцитарная инфильтрация портальных трактов с проникновением отдельных клеток в паренхиму печени усилилась.

На следующем сроке наблюдения в группах № 2 и 4 патологические процессы прогрессивно нарастали. На фоне дистрофии, кровоизлияний и клеточной инфильтрации появлялись участки некроза гепатоцитов и разрыхления паренхимы печени с образованием пустот. В группе с покрытием из $\text{ZrN} + \text{TiN}$ выявлялись тромбы в просвете сосудов и микроабсцессы в паренхиме органа (рис. 1, г). На девятые сутки все изменения в целом сохранялись.

Гистологическая картина почек у животных каждой из рецензируемых групп на десятые сутки показывала интерстициальный отек, венозную гиперемия (рис. 2, а) и зернистую дистрофию извитых канальцев. У крыс с имплантатами из медицинской стали без покрытия и стали с комбинацией нитридов гафния и титана указанные процессы были минимальными уже на тридцатые сутки и практически исчезли к шестидесятым. В дальнейшем наблюдаемая структура почки соответствовала норме. В группах № 2 и 4 на тридцатые сутки отмечен рост полнокровия и отека, наличие зернистой и гиалиново-капельной дистрофии, проявление отдельных лимфогистиоцитарных инфильтратов. На шестидесятые сутки полнокровие, отек и дистрофия канальцев сохранялись. Увеличилась лимфогистиоцитарная инфильтрация стромы. К концу наблюдения картина оставалась без изменений. В группе с покрытием $\text{ZrN} + \text{TiN}$ отмечены явления тромбоза (рис. 2, б).

Рис. 1.: а – гистогаммы печени на 10 сутки эксперимента: полнокровие центральных вен и расширение синусоидов. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$; б – периваскулярный лимфогистиоцитарный инфильтрат. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$; в – гистогаммы печени на 30-е сутки эксперимента, баллонная дистрофия гепатоцитов. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$; г – гистогамма печени на 60-е сутки: микроабсцесс. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$

Рис. 2. Гистогамма почки, где а – венозная гиперемия и интерстициальный отек. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$, 10-е сутки эксперимента; б – тромб в просвете сосуда. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$, 30-е сутки эксперимента. Гистогамма миокарда, где в – умеренный интерстициальный отек. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$, 10-е сутки эксперимента; г – выраженный периваскулярный и интерстициальный отек с дискомплексацией мышечных волокон. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$, 10-е сутки эксперимента; д – периваскулярный отек и лимфогистиоцитарная инфильтрация. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$, 60-е сутки эксперимента

Микроскопия миокарда показала, что на десятые сутки у животных групп № 1 и 3 имелся небольшой ин-

терстициальный отек без дискомплексации мышечных волокон и полнокровие сосудов (рис. 2, в). В последу-

ющие сроки наблюдений структура миокарда имела нормальную гистологическую картину.

Во второй группе на десятые сутки наблюдался выраженный периваскулярный и интерстициальный отек с дисконфлексацией мышечных волокон (рис. 2, г). Сосуды были полнокровны, иногда с наличием периваскулярных лимфогистиоцитарных инфильтратов. Отмечена неравномерность окраски отдельных групп кардиомиоцитов и исчезновение поперечной исчерченности. Далее отек нарастал, имелись очаги микро-некрозов кардиомиоцитов с лизисом клеток. На шестидесятые сутки и к концу срока эксперимента все нарушения сохранялись, а в ряде случаев к ним добавлялись небольшие кровоизлияния под эпикардом.

В группе с образцами, имеющими напыление из нитридов титана и циркония, отмечена похожая гистологическая картина. В миокарде наблюдались тромбы, нарастал отек, полнокровие, дисконфлексация мышечных волокон, дистрофия и некроз отдельных кардиомиоцитов, лимфогистиоцитарных инфильтратов и микрокровоизлияний (рис. 2, д).

Микроскопия легких животных первой и третьей групп на десятые сутки показала наличие венозной гиперемии. На тридцатые сутки полнокровие уменьшилось, а к девяностым – практически отсутствовало на фоне нормальной структуры легочной ткани. В группе № 2 на десятые сутки отмечено выраженное полнокровие с резким расширением просвета сосудов. Далее явления гиперемии прогрессировали, с выходом эритроцитов за пределы сосудов и инфильтрацией межалвеолярных перегородок (рис. 3, а). В просвете некоторых альвеол имелась отеч-

ная жидкость. На фоне нарастающей гиперемии в тканях легкого на шестидесятые сутки появлялись лимфогистиоцитарные элементы. Эпителий бронхов слущивался в просвет. Наблюдался случай бронхита и очаговой серозно-геморрагической пневмонии. К концу экспериментальных наблюдений картина оставалась прежней, кроме того, появлялись участки иногда чередующихся между собой очаговой эмфиземы и ателектазов.

Применение имплантатов из стали в группе № 4 с покрытием из нитридов циркония и титана привело к более серьезным изменениям легочной ткани, чем в группе № 2. На фоне полнокровия и отека чаще встречались фокусы серозно-геморрагической пневмонии (рис. 3, б) [6, 7].

В группах из медицинской стали и стали с покрытием NHf+TiN изменения в селезенке на десятые сутки характеризовались венозной гиперемией и гиперплазией фолликулов с появлением реактивных центров (рис. 3, в). Далее полнокровие уменьшалось, но фолликулярная реакция имела место. К шестидесятому дню на фоне небольшого полнокровия лимфоидные фолликулы не были гиперплазированы и не содержали реактивных центров. К исходу наблюдений структура селезенки была в норме.

Медные имплантаты на десятые сутки вызывали на фоне венозного полнокровия в селезенке гипертрофию лимфоидных фолликулов с появлением реактивных центров. На тридцатые сутки гиперемия сохранялась, фолликулярная реакция усиливалась, встречались крупные, сливающиеся между собой фолликулы с образованием «гантелеподобных структур» (рис. 3, г).

Рис. 3. Гистограммы легкого, где а – инфильтрация межалвеолярных перегородок эритроцитами. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$, 30-е сутки эксперимента; б – очаговая пневмония. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$, 60-е сутки эксперимента. Гистограммы селезенки, где в – венозная гиперемия и гиперплазия лимфоидного фолликула с появлением реактивного центра. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$, 10-е сутки эксперимента; г – фолликулярная гиперплазия с образованием «гантелеподобных структур». Окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$, 30-е сутки эксперимента

К шестидесятому дню фолликулярная гиперплазия шла на убыль, а далее сохранялись лишь мелкие лимфоидные фолликулы без реактивных центров, но сохранялась выраженная гиперемия селезенки.

ОБСУЖДЕНИЕ

Исследование цитотоксичности плазменных конденсатов металлов по отношению к перевиваемым культурам живых клеток показало, что смесь нитридов титана и гафния не оказывает выраженного токсического воздействия на живые клетки организма и охарактеризована как биологически совместимая [8].

О биологической совместимости и безопасности применения имплантатов с покрытием $\text{NHf} + \text{TiN}$ свидетельствует и результат нашего эксперимента, который показал, что наименьшие изменения в печени, почках, миокарде, легких и селезенке наблюдались именно в группах со сталью, покрытой напылением из нитридов титана и гафния, и сталью 12X18H9T, что выразилось на всех сроках эксперимента, а к концу исследования гистологическая картина внутренних органов всех животных данных групп соответствовала норме.

Полученные данные по морфофункциональным изменениям в организмах экспериментальных животных близки к результатам более раннего эксперимента, где на 180 сутки в группе кроликов с имплантатами из стали 12X18H9T с покрытием $\text{NHf} + \text{TiN}$ гистологическая структура внутренних паренхиматозных органов в большинстве случаев соответствовала норме либо имела определенные изменения, не имеющие грубого характера, но характеризующие определенную функциональную нагрузку органа [9].

Согласно данным, полученным в ходе исследования, в котором экспериментальные животные (крысы) в течение 3 месяцев внутрижелудочно получали хронические дозы цинка, меди, железа и кобальта, наибольшие повреждения со стороны исследуемых внутренних органов наблюдались при хронической интоксикации медью. Данные, полученные с помощью метода электротермической атомизации, свидетельствовали о накоплении солей меди преимущественно в печени, тонком кишечнике, легких и почках [10]. Результаты микроэлементного анализа тканей, проведенного в рамках исследования по оценке влияния многократного поступления наночастиц меди в организм, указывают на их способность менять микроэлемент-

Аналогичная картина органа была выявлена у животных с имплантатами из стали с покрытием нитридами циркония и титана. На фоне выраженной венозной гиперемии вначале имела место гиперплазия лимфоидных фолликулов с последующей их редукцией.

ный статус печени [11]. Также существуют данные о выраженных цитотоксических свойствах меди по отношению к живым культурам клеток [8].

В нашем эксперименте выраженные патологические изменения в группе крыс с имплантатами из меди характеризовались дистрофическими изменениями, отеками, расширением сосудов и кровоизлияниями, микронекрозами кардиомиоцитов, очаговой серозно-геморрагической пневмонией, участками эмфиземы и ателектаза в легких, образованием «гантелеподобных структур» в селезенке.

Процессы, аналогичные происходящим в группе с медными имплантатами, были отмечены и у животных, имеющих стальные имплантаты с напылением нитридов циркония и титана. В некоторых случаях гистологическая картина была несколько хуже и проявлялась явлениями тромбообразования в сосудах печени и почек, микроабсцессами почечной паренхимы, некрозом отдельных кардиомиоцитов и микрокровоизлияниями. Описанное в ранних статьях осложненное течение послеоперационного периода у крыс с имплантатами из стали 12X18H9T с покрытием нитридами $\text{ZrN} + \text{TiN}$ сопровождалось наличием геморрагического отделяемого из носовых ходов и конъюнктивальной полости, изъязвлением слизистых оболочек носа и ротовой полости, орхитом. Патологический характер перестройки прилежащей к погруженной конструкции костной ткани был выявлен при использовании этих же имплантатов [12].

В литературе описаны случаи, в которых систематическое поступление в организм циркония и его соединений через дыхательные пути в виде мелкодисперсной пыли вызывало, помимо вполне закономерных нарушений со стороны респираторной системы, еще и повышение уровня иммуноглобулина Е, аланинаминотрансферазы и щелочной фосфатазы [6].

Также известны данные, согласно которым лактат циркония и цирконата барий способны приводить к развитию стойкой хронической интерстициальной пневмонии [7].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В совокупности, данные по морфологическим изменениям внутренних паренхиматозных органов, полученные в ходе нашего эксперимента, и результаты ряда более ранних исследований указывают, в первую очередь, на безопасность использования имплантатов

из стали 12X18H9T и стали, покрытой напылением из нитридов титана и гафния, а также на негативное влияние имплантатов из меди и стали с напылением нитридов титана и циркония на организм исследуемых животных как на локальном, так и системном уровне.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абдуллин И.Ш., Миронов М.М., Гарипова Г.И. Бактерицидные и биологически стойкие покрытия для медицинских имплантатов и инструментов // Медицинская техника. 2004. № 4. С. 20-22.
2. Sovak G., Weiss A., Gotman I. Osseointegration of Ti6Al4V alloy implants coated with titanium nitride by a new method // J. Bone Joint Surg. Br. 2000. Vol. 82, No 2. P. 290-296.
3. Морфологическое исследование локального влияния имплантатов с покрытиями на основе сверхтвердых соединений на костную ткань в условиях индуцированной травмы / И.Ф. Ахтямов, Ф.В. Шакирова, Э.Б. Гагина, Ж.К. Манирабона, Э.И.О. Алиев // Гений ортопедии. 2015. № 1. С. 65-70.
4. Mechanism and clinical significance of wear debris-induced osteolysis / H.C. Amstutz, P. Campbell, N. Kossovsky, I.C. Clarke // Clin. Orthop. Relat. Res. 1992. No 276. P. 7-18.

- Алмазов И.В., Сутулов Л.С. Атлас по гистологии и эмбриологии. М.: Медицина, 1978. С. 214-364.
- Health status of dust-exposed workers in a precision casting enterprise / B. Yu, B.M. Ding, C.H. Fan, Q.D. Liu, L. Ding, B.S. Wang, J. Wang, H.D. Zhang, F. Zhang // *Zhonghua Lao Dong Wei Sheng Zhi Ye Bing Za Zhi*. 2016. Vol. 34, No 7. P. 517-519. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-9391.2016.07.009.
- Hadjimichael O.C., Brubaker R.E. Evaluation of an occupational respiratory exposure to a zirconium-containing dust // *J. Occup. Med.* 1981. Vol. 23, No 8. P. 543-547.
- Абдуллин И.Ш., Гребенщикова М.М. Цитотоксические свойства плазменных конденсатов // *Вестник Казанского технологического университета*. 2010. № 1. С. 388-391.
- Морфофункциональные изменения в пареоцальных тканях и паренхиматозных органах при интрамедуллярном остеосинтезе имплантатами с покрытием нитридами титана и гафния / А.Э. Изосимова, Ф.В. Шакирова, И.Ф. Ахтямов, Э.Б. Гатин // *Ученые записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины им. Н.Э. Баумана*. 2014. Т. 219. С. 175-179.
- Хантурина Г.Р., Хантурин М.Р. Выведение солей тяжелых металлов из органов экспериментальных животных // *Бюллетень ВСНЦ СО РАМН*. 2006. № 1. С. 284-286.
- Влияние многократного введения наночастиц меди на элементный состав печени крыс / Е.А. Сизова, С.А. Мирошников, С.В. Лебедев, Н.Н. Глущенко // *Вестник Оренбургского государственного университета*. 2012. № 6 (142). С. 188-190.
- Клиническое исследование влияния имплантатов, изготовленных из различных видов металлов, на физическое состояние подопытных животных / Э.Б. Гатина, И.Ф. Ахтямов, Ф.В. Шакирова, Ж.К. Манирамбона // *Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова*. 2014. № 4. С. 75-79.

REFERENCES

- Abdullin I.Sh., Mironov M.M., Garipova G.I. Bakteritsidnye i biologicheski stoikiye pokrytiia dlia meditsinskikh implantatov i instrumentov [Bactericidal and biologically resistant coatings for medical implants and instruments]. *Meditsinskaya Tekhnika*, 2004, no. 4, pp. 20-22. (in Russian)
- Sovak G., Weiss A., Gotman I. Osseointegration of Ti6Al4V alloy implants coated with titanium nitride by a new method. *J. Bone Joint Surg. Br.*, 2000, vol. 82, no. 2, pp. 290-296.
- Akhiamov I.F., Shakirova F.V., Gatina E.B., Manirambona Zh.K., Aliev E.I.O. Morfologicheskoe issledovanie lokalnogo vlianiia implantatov s pokrytiiami na osnove sverkhtrverdykh soedinenii na kostnuiu tkan v usloviakh indutsirovannoi travmy [A morphological study of the local effect of the implants with superhard-compound coatings on bone tissue under the conditions of induced trauma]. *Genij Ortopedii*, 2015, no. 1, pp. 65-70. (in Russian)
- Amstutz H.C., Campbell P., Kossovsky N., Clarke I.C. Mechanism and clinical significance of wear debris-induced osteolysis. *Clin. Orthop. Relat. Res.*, 1992, no. 276, pp. 7-18.
- Almazov I.V., Sutulov L.S. *Atlas po gistologii i embriologii* [Histology and Embryology Atlas]. M., Meditsina, 1978, pp. 214-364. (in Russian)
- Yu B., Ding B.M., Fan C.H., Liu Q.D., Ding L., Wang B.S., Wang J., Zhang H.D., Zhang F. Health status of dust-exposed workers in a precision casting enterprise. *Zhonghua Lao Dong Wei Sheng Zhi Ye Bing Za Zhi*, 2016, vol. 34, no. 7, pp. 517-519. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-9391.2016.07.009.
- Hadjimichael O.C., Brubaker R.E. Evaluation of an occupational respiratory exposure to a zirconium-containing dust. *J. Occup. Med.*, 1981, vol. 23, no. 8, pp. 543-547.
- Abdullin I.Sh., Grebenshchikova M.M. Tsitotoksicheskie svoistva plazmennyykh kondensatov [Cytotoxic properties of plasma condensates]. *Vestnik Kazanskogo Tekhnologicheskogo Universiteta*, 2010, no. 1, pp. 388-391. (in Russian)
- Izositimova A.E., Shakirova F.V., Akhtiamov I.F., Gatin E.B. Morfofunktsionalnye izmeneniia v paraocsalnykh tkaniakh i parenkhimatoznykh organakh pri intramedullarnom osteosinteze implantatami s pokrytiem nitridami titana i gafniia [Morphofunctional changes in paraosseous tissues and parenchymatous organs when performing intramedullary osteosynthesis using implants coated with titanium and hafnium nitrides]. *Uchenye Zapiski Kazanskoi Gosudarstvennoi Akademii Veterinarnoi Meditsiny im. N.E. Baumana*, 2014, vol. 219, pp. 175-179. (in Russian)
- Khanturina G.R., Khanturin M.R. Vyvedenie soley tiazhelykh metallov iz organov eksperimentalnykh zhivotnykh [Removal of heavy metal salts from the organs of experimental animals]. *Biulleten VSNTs SO RAMN*, 2006, no. 1, pp. 284-286. (in Russian)
- Sizova E.A., Miroshnikov S.A., Lebedev S.V., Glushchenko N.N. Vlianie mnogokratnogo vvedeniia nanochastits medi na elementnyi sostav pecheni krysa [The effect of repeated introducing copper nanoparticles on the elemental composition of rat liver]. *Vestnik Orenburgskogo Gosudarstvennogo Universiteta*, 2012, no. 6 (142), pp. 188-190. (in Russian)
- Gatina E.B., Akhtiamov I.F., Shakirova F.V., Manirambona Zh.K. Klinicheskoe issledovanie vlianiia implantatov, izgotovlennykh iz razlichnykh vidov metallov, na fizicheskoe sostoianie podopytnykh zhivotnykh [Clinical studying the effect of the implants made from metals of various types on the physical condition of experimental animals]. *Vestnik Travmatologii i Ortopedii im. N.N. Priorova*, 2014, no. 4, pp. 75-79. (in Russian)

Рукопись поступила 20.02.2019

Сведения об авторах:

- Ахтямов Ильдар Фуатович, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрав России, г. Казань, Россия, ГАЗУ «Республиканская клиническая больница МЗ РТ», г. Казань, Россия, Email: yalta60@mail.ru (Автор ответственный за переписку)
- Шакирова Фаина Владимировна, д. в. н., профессор, ФГБОУ ВО «Казанская государственная академия ветеринарной медицины им. Н.Э. Баумана», г. Казань, Россия, Email: shakirova-fv@yandex.ru
- Яруллин Артур Рашидович, ФГБОУ ВО «Казанская государственная академия ветеринарной медицины им. Н.Э. Баумана», г. Казань, Россия, Email: artur_yarullin_93@mail.ru
- Зайдуллин Дамир Галимуллович, ГАЗУ «Городская клиническая больница № 7», г. Казань, Россия, Email: damrez@yandex.ru
- Гасангусейнова Эльмира Кадычулаевна, к. б. н., ФГБОУ ВО «Московская государственная академия ветеринарной медицины и биотехнологии – МВА имени К.И. Скрябина», г. Москва, Россия, Email: elmira_gk@mail.ru
- Сидорук Егор Игоревич, ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрав России, г. Казань, Россия, Email: ego7@list.ru

Information about the authors:

- Ildar F. Akhtiamov, M.D., Ph.D., Professor, Kazan State Medical University, Kazan, Russian Federation, Kazan, Russian Federation, Clinical Hospital of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan, Kazan, Russian Federation, Email: yalta60@mail.ru
- Faina V. Shakirova, Ph.D. of Veterinary Sciences, Professor, Bauman Kazan State Academy of Veterinary Medicine, Kazan, Russian Federation, Email: shakirova-fv@yandex.ru
- Artur R. Yarullin, Bauman Kazan State Academy of Veterinary Medicine, Kazan, Russian Federation, Email: artur_yarullin_93@mail.ru
- Damir G. Zaidullin, M.D., City Clinical Hospital № 7, Kazan, Russian Federation, Email: damrez@yandex.ru
- Elmira K. Gasanguseynova, Ph.D. of Biological Sciences, Skryabin Moscow State Academy Of Veterinary Medicine And Biotechnology, Moscow, Russian Federation, Email: elmira_gk@mail.ru
- Egor I. Sidoruk, Kazan State Medical University, Kazan, Russian Federation, Kazan, Russian Federation, Email: ego7@list.ru