

IN VITRO ИССЛЕДОВАНИЕ БИОСОВМЕСТИМОСТИ ТИТАНОВЫХ СПЛАВОВ С МОДИФИЦИРОВАННОЙ ПОВЕРХНОСТЬЮ

У.Э. Ешкулов^{1*}, В.А. Тарбоков², С.Ю. Иванов^{1,3}, Н.А. Ночовная⁴, А.Д. Дымников¹,
Р.С. Алымбаев⁵

¹ ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»
117198, Российская Федерация, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

² ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский политехнический университет»
634050, Российская Федерация, Томск, пр. Ленина, 30

³ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»
Минздрава России (Сеченовский Университет)
119991, Российская Федерация, Москва, ул. Трубецкая, 8/2

⁴ ФГУП «Всероссийский научно-исследовательский институт авиационных материалов» ГНЦ РФ
105005, Российская Федерация, Москва, ул. Радио, 17

⁵ НПО «Профилактическая медицина»
720005, Кыргызская Республика, Бишкек, ул. Байтик-Батыра, 34

В работе приведены результаты сравнительного *in vitro* исследования биосовместимости титановых образцов, поверхность которых была подвергнута различным способам предварительной обработки: фрезерованию, механической обработке с кислотным травлением и облучением мощным ионным пучком (МИП) для создания рельефа с заданной величиной шероховатости и формой неровностей. Исследование эффективности прикрепления и роста фибробластов линии Balb/3T3 на изделиях из титана с различными типами обработки поверхности продемонстрировало, что после обработки мощным ионным пучком (МИП) титановой поверхности клетки активно её колонизировали, были распластаны и имели звездчатую форму, т.е. находились в состоянии активного роста. Оценка миграции примесей металла из титанового сплава ВТ 1-0 проводилась рентгенофлуоресцентным методом.

Ключевые слова: мощный ионный пучок, адгезия, фибробласты линии Balb/3T3, биосовместимость, рентгенофлуоресцентный анализ

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Ешкулов У.Э., Тарбоков В.А., Иванов С.Ю. Ночовная Н.А. Дымников А.Д., Алымбаев Р.С. *In vitro* исследование биосовместимости титановых сплавов с модифицированной поверхностью. *Биомедицина*. 2021;17(2):79–87. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-17-2-79-87>

Поступила 08.04.2020

Принята после доработки 06.02.2021

Опубликована 10.06.2021

IN VITRO RESEARCH INTO THE BIOCOMPATIBILITY OF TITANIUM ALLOYS WITH A MODIFIED SURFACE

Urmat E. Eshkulov^{1,*}, Vladislav A. Tarbokov², Sergey Yu. Ivanov^{1,3},
Nadezhda A. Nochovnaya⁴, Alexandr B. Dymnikov¹, Ruslan S. Alymbaev⁵

¹ The Peoples' Friendship University of Russia
117198, Russian Federation, Moscow, Miklukho-Maklaya Str., 6

² National Research Tomsk Polytechnic University
634050, Russian Federation, Tomsk, Lenina Avenue, 30

³ First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov
of the Ministry of Health care of Russia (Sechenov University)
119991, Russian Federation, Moscow, Trubetskaya Str., 8/2

⁴ All-Russian Scientific Research Institute of Aviation Materials
105005, Russian Federation, Moscow, Radio Str., 17

⁵ Scientific and Production Association "Preventive Medicine"
720005, Kyrgyz Republic, Bishkek, Baytik-Batya Str., 34

This work presents the results of a comparative *in vitro* study into the biocompatibility of titanium samples, the surface of which was pre-treated using various methods: milling, machining with acid etching and irradiation with a powerful ion beam (PIB) for creating a relief with the required roughness and the shape of asperities. A study of the effectiveness of attachment and growth of Balb/NIH 3T3 fibroblasts on titanium products with various types of surface treatment demonstrated that irradiation of a titanium surface with a powerful ion beam (PIB) leads to its active colonization with cells having a flattened and stellate shape, which confirms their active growth. An assessment of migration of metal impurities from the titanium alloy VT 1-0 was evaluated using the x-ray fluorescence method.

Keywords: PIB, adhesion, Balb/NIH 3T3 line, biocompatibility, x-ray fluorescence method

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

For citation: Eshkulov U.E., Tarbokov V.A., Ivanov S.Yu. Nochovnaya N.A., Dymnikov A.B., Alymbaev R.S. *In vitro* Researches into the Biocompatibility of Titanium Alloys with a Modified Surface. *Journal Biomed.* 2021;17(2):79–87. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-17-2-79-87>

Submitted 08.04.2020

Revised 06.02.2021

Published 10.06.2021

Введение

Полимерные, керамические и металлические имплантаты широко используются в регенеративной медицине, особенно для восстановления дефектов костной ткани в челюстно-лицевой хирургии и ортопедии [14, 15]. Использование таких имплантатов позволяет успешно восстанавливать даже критические костные дефекты, как было показано нами ранее [3, 6, 9, 18]. Однако титан и его сплавы являются наиболее используемыми материалами в челюстно-лицевой хирургии, травматологии и ортопедии, а также

в других областях оперативной хирургии, т.к. это биосовместимый, биоинертный материал, обладающий умеренно бактериостатическим эффектом [7, 8, 13]. В атмосферном воздухе за счет абсорбции атомов кислорода на поверхности титана образуется оксидная пленка, которая обладает остеокондуктивными свойствами. Незначительная диффузия ионов титана в окружающие ткани не влияет на жизнеспособность остеобластов, остецитов и фибробластов [8].

Сегодня существуют несколько типов обработки поверхности изделий из раз-

личных титановых сплавов. Поверхность исследуемых титановых дисков из сплава ВТ 1–0 была модифицирована путём фрезерования, механической обработки с кислотным травлением и обработкой мощным ионным пучком (МИП) [10, 12, 16].

Цель работы — исследование биосовместимости образцов изделий из титана с поверхностью, модифицированной стандартными методами и методом обработки МИП, на модели анализа клеточного роста *in vitro*.

Материалы и методы

Подготовка образцов

Для проведения исследований были изготовлены титановые диски ВТ 1–0 диаметром 6 мм толщиной 0,5 мм [10]. Диски отмывались в специальных растворах в ультразвуковых ваннах до достижения чистой титановой поверхности. Далее их разделили на четыре группы по 10 дисков в каждой. В первой группе поверхность обрабатывали с помощью метода облучения МИП, описанного в нашей предыдущей работе [10]. Во второй группе диски без специальной обработки представляли собой отмытые после фрезеровки образцы с гладкой титановой поверхностью. В третьей группе поверхность подвергали двойному кислотному травлению. Данный тип обработки применяется большинством производителей дентальных имплантатов [15]. Четвертая группа — контрольная, культуральный пластик.

Модифицирование поверхности титановых дисков проводилась на сильноточном импульсном ускорителе «Темп-4 М» пучком ионов, состоящим из углерода (70%) и водорода (30%), с плотностью тока 100 А/см², плотность энергии 2 Дж/см² в импульсе, при длительности импульса на полувывоте 70 нс и ускоряющем напряжении 200 кВ для придания оптимальной шероховатой пористой поверхности [4].

Тестирование вымывания примесей из титановых сплавов

Определение миграции примесей через поверхность титановых имплантатов с различным образом обработанной поверхностью проводилось с применением рентгенофлуоресцентного метода [5]. Имплантат помещали в 0,9% (вес.) р-р хлористого натрия при температуре 37°C. Изучали вымывание из образцов имплантатов ионов титана, алюминия и железа. После определения их концентрации в растворе полученные значения сравнивали со стандартными значениями в изотоническом р-ре для образцов с известной площадью поверхности.

Исследование биосовместимости титановых имплантатов

Исследование жизнеспособности клеток при их культивировании на поверхности имплантируемых материалов в условиях *in vitro* — широко распространенный метод доклинической оценки биосовместимости материалов. Среди наиболее распространенных тестов: оценка морфологии клеток при помощи флуоресцентной и сканирующей электронной микроскопии, а также биохимические тесты МТТ, ХТТ и МТС [1, 2, 11, 17]. Кроме того, тесты *in vitro* легко выполняются, хорошо поддаются стандартизации и могут проводиться многократно. В настоящем исследовании проводили сравнительный анализ биосовместимости *in vitro* образцов имплантатов из титанового сплава ВТ 1–0, обработанного тремя различными способами (три группы) с использованием культуры клеток мышинных фибробластов линии Balb/3T3 (ПанЭко, РФ) [17].

Фибробласты линии Balb/3T3 культивировали в стандартных условиях и высевали в количестве 5×10^3 кл/см² на поверхность образцов имплантатов, помещенных на дно лунок 24-луночного пластикового планшета. Биосовместимость исследуемых

образцов оценивали по возможности поддерживать жизнеспособность и пролиферативную активность клеток в культуре путем прямой визуализации, используя метод флуоресцентной микроскопии и оценивая морфофункциональное состояние клеток (визуальный контроль морфологического состояния клеток). Культивирование фибробластов проводили по стандартной методике [17]. Через 24 и 48 ч после засева клетки снимали с помощью трипсина и определяли количество клеток путем прямого подсчета в камере Горяева, а также оценивали жизнеспособность клеток и их пролиферативную активность с использованием реагента Cell Titer 96® AQueous One Solution Cell Proliferation Assay (MTS метод) через 48 ч [17]. В качестве контрольных использовали клетки, посеянные в пустые лунки планшета, не содержащие изделий.

Итоговое число живых фибробластов линии Balb/3T3 определяли по их функциональной активности в пролиферативном тесте MTS. Известно, что живые клетки восстанавливают входящее в состав реагента химическое соединение MTS [3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-5-(3-карбоксиметоксифенил)-2-(4-сульфофенил)-2Н-тетразолий, внутренняя соль] с образованием окрашенного продукта восстановления — формазана, который растворяется в среде для культивирования клеток и окрашивает её. Оптическую плотность раствора (среды), содержащего растворенный формазан, измеряли при длине волны 490 нм на планшетном спектрофотометре Zenyth 3100 Microplate Multimode Detector (“Anthos Labtec Instruments GmbH”, Австрия). Количество восстановленного формазана прямо пропорционально количеству живых клеток в культуре. По формуле (1) вычисляли относительную жизнеспособность клеток:

$$\text{Жизнеспособность} = \frac{\text{ОП (культура+образец)}}{\text{ОП (интактная культура)}} \times 100\%, \quad (1)$$

где ОП (культура+образец) — значение оптической плотности, полученное в лунках

клеток культивируемых на поверхности титанового диска, ОП (интактная культура) — значение оптической плотности, полученное в контрольных лунках, содержащих интактные клетки.

Статистический анализ

Статистическая обработка была проведена с помощью программы «Prism 6». Был использован двухфакторный дисперсионный анализ (two-way ANOVA). Данные в таблицах представлены в виде среднего значения в выборке (n=6) и стандартной ошибки.

Результаты и их обсуждение

Результаты исследования биосовместимости различных образцов титановых имплантатов

Через 48 ч культивирования фибробластов линии Balb/3T3 на поверхности образцов дисков проводили визуальную оценку морфофункционального состояния клеток. Используя стандартный протокол окрашивания акридиновым оранжевым, при помощи флуоресцентной микроскопии была зарегистрирована флуоресценция живых клеток, культивируемых на образцах титановых имплантатов. При сканировании каждого образца выявлено, что клетки располагаются равномерно по всей поверхности исследуемых образцов, плотность заселения образцов имплантатов фибробластами сравнима с плотностью клеток, культивируемых в стандартных условиях на стандартном культуральном пластике. Морфология клеток не нарушена. Анализ флуоресцентных изображений клеток на поверхности различных образцов продемонстрировал, что жизнеспособность популяции фибробластов составляет не менее 80%, что соответствует жизнеспособности клеток, культивируемых в стандартных условиях на поверхности культурального пластика. Следует отметить, что прикрепленные клетки на всех исследуемых

образцах титановых имплантатов были хорошо распластаны и имели звездчатую форму, т.е. были в состоянии нормального функционирования (рис.).

Подсчет фибробластов на всех сроках наблюдения во всех 3-х исследуемых группах (на всех типах титановых дисков) и контрольной группе показан в табл. 1. Двухфакторный дисперсионный анализ (two-way ANOVA), факторы «тип диска» и «время», показал отсутствие статистически значимых различий между группами (FDFn; DFd=X; $p>0,05$).

Таким образом, титановые имплантаты при прямом контакте с фибробластами не оказывали негативного влияния на их адгезию и рост.

При анализе влияния различных способов обработки поверхности титановых имплантатов на жизнеспособность и пролиферацию фибробластов линии Balb/NIH 3 T3 были получены следующие результаты (табл. 2). Сравнительный анализ оптической плотности при исследовании уровня клеточного метаболизма культивируемых фибробластов при помощи

Таблица 1. Число фибробластов линии Balb/NIH 3 T3 через 24 и 48 ч культивирования на поверхности образцов титановых имплантатов

Table 1 Number of Balb/NIH 3T3 fibroblasts following 24 and 48 hours of culture on the surface of titanium implant samples

Группа	Число клеток на образце $\times 10^5$, 24 ч	Число клеток на образце $\times 10^5$, 48 ч
Чистый титан	2,1 \pm 0,2	4,6 \pm 0,4
Обработка МИП	2,2 \pm 0,2	4,7 \pm 0,4
Кислотное травление	2,2 \pm 0,2	5,1 \pm 0,4
Культуральный пластик (контроль)	2,2 \pm 0,2	4,8 \pm 0,4

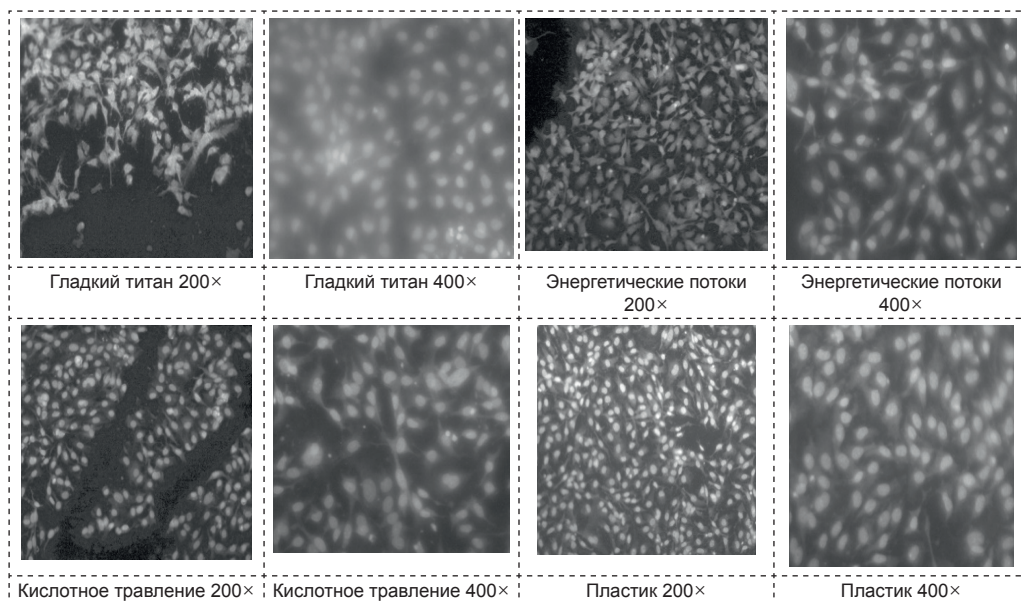


Рис. Морфология мышечных фибробластов линии Balb/NIH 3T3, выращенных на поверхности образцов титановых имплантатов, подвергнутых различным способам предварительной обработки.

Fig. Morphology of mouse fibroblasts of the Balb/NIH 3T3 line grown on the surface of titanium implant samples subjected to various pretreatment methods.

Таблица 2. Значение оптической плотности (MTS-тест) и показатель жизнеспособности фибробластов линии Balb/NIH 3T3 в процентном выражении, в зависимости от способа обработки поверхности образцов титановых имплантатов. Культивирование в течение 3-х сут

Table 2. Optical density values (MTS-test) and indicator of the viability index of Balb/NIH 3T3 fibroblasts in percent, depending on the method of surface treatment of titanium implant samples. Cultivated for 3 days

Исследуемые образцы	Чистый титан	Обработка МИП	Кислотное травление	Положительный контроль
Оптическая плотность	0,92	0,95	0,92	1,00
Жизнеспособность, %	91,9	95,2	92,5	100%

Примечание: $n=3$, показаны средние значения, статистическая обработка не проводилась.

Note: $n=3$, mean values shown, no statistical processing performed.

Таблица 3. Сравнительные характеристики миграции примесей металлов в 0,9% р-р NaCl из сплава ВТ 1–0 без обработки и с обработкой мощным ионным пучком

Table 3. Comparative characteristics of migration of metal impurities into 0.9% NaCl solution from a VT 1–0 alloy without treatment and with treatment with a powerful ion beam

Методика обработки	МИП	Механическая обработка	Контроль
Изменение значения pH вытяжки (ед.)	0,14	0,06	1
Миграция металлов в 0,9% р-р NaCl (мг/л):			
Ti	0,03 (TiO ₂)	0,08	0,1
Al	0,01	0,30	0,5
Fe	0,01	0,05	0,3
Гемолиз, %	0	0,39	2

MTS-теста в экспериментальных и контрольных лунках не выявил достоверных различий. Данный результат свидетельствует об отсутствии изменения пролиферативной активности клеток вне зависимости от способа обработки поверхности образцов титановых имплантатов. Оценка жизнеспособности выявила более 90% жизнеспособных клеток в экспериментальных лунках, что сравнимо с контрольным образцом.

Таким образом, исследуемые образцы титановых имплантатов продемонстрировали высокую биосовместимость в *in vitro* тестах с использованием фибробластов линии Balb/NIH 3 T3. Поверхность титановых дисков отвечает необходимым условиям культивирования клеток линии Balb/NIH-3T3, тем самым обеспечивая условия для их жизнеспособности и пролиферативной активности. Модификация структуры поверхности дисков не препятствует миграции клеток, не влияет на жизнеспособность и пролиферативную активность клеток.

Результаты миграции примесей металлов из сплава ВТ1–0

Проведенный сравнительный рентгенофлуоресцентный анализ миграции металлов показал, что поверхность титанового сплава после обработки МИП продемонстрировала результат эффективной очистки от примесей металлов (табл. 3).

Заключение

Обработка поверхности МИП не приводит к ухудшению биосовместимости *in vitro* образцов титановых имплантатов. В совокупности с показанными ранее преимуществами (очистка поверхности от легкоплавких примесей, удаление абразивных частиц после механической обработки и оплавление поверхности титановых образцов, что позволяет сформировать развитый микрорельеф с заданной шероховатостью и отсутствием острых кромок неровностей) метод обработки титановых сплавов МИП становится перспективным для использования в медицинской промышленности.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Андреева Н.В., Бонарцев А.П., Жаркова И.И., Махина Т.К., Мышкина В.Л., Харитонов Е.П., Воинова В.В., Бонарцева Г.А., Шайтан К.В., Белявский А.В. Культивирование мезенхимальных стволовых клеток мыши на матриксах из поли-3-оксибутирата. *Клеточные технологии в биологии и медицине*. 2015;2:114–119. [Andreeva N.V., Bonartsev A.P., Zharkova I.I., Makhina T.K., Myshkina V.L., Kharitonova E.P., Voinova V.V., Bonartseva G.A., Shaitan K.V., Belyavskii A.V. Kul'tivirovanie mezenhimal'nykh stvolovykh kletok myshi na matriksakh iz poli-3-oksibutirata [Culturing of mouse mesenchymal stem cells on poly-3-hydroxybutyrate scaffolds]. *Kletochnye tekhnologii v biologii i medicine* [Cell technologies in biology and medicine]. 2015;2:114–119. (In Russian)].
2. Бонарцев А.П., Бонарцева Г.А., Мышкина В.Л., Воинова В.В., Махина Т.К., Жаркова И.И., Яковлев С.Г., Зернов А.Л., Иванова Э.В., Акулина Е.А., Кузнецова Е.С., Жуйков В.А., Алексеева С.Г., Подгорский В.В., Бессонов И.В., Копицына М.Н., Морозов А.С., Милановский Е.Ю., Тюгай З.Н., Быкова Г.С., Кирпичников М.П., Шайтан К.В. Биосинтез сополимера поли-3-оксибутират-со-3-окси-4-метилвалерат штаммом *Azotobacter chroococcum* 7B. *Acta Naturae*. 2016;8(3):85–96. [Bonartsev A.P., Bonartseva G.A., Myshkina V.L., Voinova V.V., Mahina T.K., Zharkova I.I., Yakovlev S.G., Zernov A.L., Ivanova E.V., Akoulina E.A., Kuznetsova E.S., Zhuikov V.A., Alekseeva S.G., Podgorskii V.V., Bessonov I.V., Kopitsyna M.N., Morozov A.S., Milanovskiy E.Y., Tyugay Z.N., Bykova G.S., Kirpichnikov M.P., Shaitan K.V. Biosintez sopolimera poli-3-oksibutirat-so-3-oksi-4-metilvalerat shtammom *Azotobacter chroococcum* 7B [Biosynthesis of poly(3-hydroxybutyrate-co-3-hydroxy-4-methylvalerate) by Strain *Azotobacter chroococcum* 7B]. *Acta Naturae*. 2016;8(3):85–96. (In Russian)].
3. Бонарцев А.П., Мураев А.А., Деев Р.В., Волков А.В. Материал-ассоциированная костная резорбция. *Современные технологии в медицине*. 2018;10(4):26–33. [Bonartsev A.P., Muraev A.A., Deyev R.V., Volkov A.V. Material-assotsiirovannaya kostnaya rezorbsiya [Material-Associated bone resorption]. *Sovremennye tekhnologii v medicine* [Modern technologies in medicine]. 2018;10(4):26–33. (In Russian)]. DOI: 10.17691/stm2018.10.4.03.
4. Исакова Ю.И., Пушкарев А.И., Тарбоков В.А. Измерение состава и энергетического спектра импульсного ионного пучка времяпролетным методом высокого разрешения. *Известия Томского политехнического университета*. 2010;316(2):76–79. [Isakova Yu.I., Pushkarev A.I., Tarbokov V.A. Izmerenie sostava i energeticheskogo spektra impul'snogo ionnogo puchka vremyaproletnym metodom vysokogo razresheniya [Measurement of the composition and energy spectrum of a pulsed ion beam using a high-resolution time-of-flight method]. *Izvestiya Tomskogo politekhnicheskogo universiteta* [Bulletin of the Tomsk Polytechnic University]. 2010;316(2):76–79. (In Russian)].
5. Миронов М.М., Гребенщикова М.М., Стародумова Е.В. Исследование миграции ионов металлов с защитных наноструктурированных покрытий для имплантатов. *Вестник технологического университета*. 2016;19(20):23–26. [Mironov M.M., Grebenshchikova M.M., Starodumova E.V. Issledovanie migratsii ionov metallov s zashchitnykh nanostrukturirovannykh pokrytij dlya implanta-tov [Analysis of migration of metal ions from protective nanostructured coatings for implants]. *Vestnik tekhnologicheskogo universiteta* [Technological University Bulletin]. 2016;19(20):23–26. (In Russian)].
6. Мураев А.А., Бонарцев А.П., Гажва Ю.В., Рябова В.М., Волков А.В., Жаркова И.И., Стамболиев И.А., Кузнецова Е.С., Жуйков В.А., Мышкина В.Л., Махина Т.К., Бонарцева Г.А., Яковлев С.Г., Кудряшова К.С., Воинова В.В., Шайтан К.В., Иванов С.Ю. Разработка и доклинические исследования ортотопических костных имплантатов на основе гибридной конструкции из поли-3-оксибутирата и альгината натрия. *Современные технологии в медицине*. 2016;8(4):42–50. [Muraev A.A., Bonartsev A.P., Gazhva Yu.V., Riabova V.M., Volkov A.V., Zharkova I.I., Stamboliev I.A., Kuznetsova E.S., Zhuikov V.A., Myshkina V.L., Mahina T.K., Bonartseva G.A., Yakovlev S.G., Kudryashova K.S., Voinova V.V., Mironov A.A., Shaitan K.V., Ivanov S.Yu. Razrabotka i doklinicheskie issledovaniya ortotopicheskikh kostnykh implantatov na osnove gibridnoy konstrukcii iz poli-3-oksibutirata i al'ginata natriya [Development and preclinical studies of orthotopic bone implants based on a hybrid construction from poly(3-hydroxybutyrate) and sodium alginate]. *Sovremennye tekhnologii v medicine* [Modern technologies in medicine]. 2016;8(4):42–50. (In Russian)]. DOI: 10.17691/stm2016.8.4.06.
7. Ольхов А.А., Староверова О.В., Бонарцев А.П., Жаркова И.И., Склянчук Е.Д., Иорданский А.Л., Роговина С.З., Берлин А.А., Ищенко А.А. Структура и свойства ультратонких волокон поли-(3-гидроксибутирата), модифицированных наночастицами кремния и диоксида титана. *Все материалы. Энциклопедический справочник*. 2014;12:2–13. [Olkhov A.A., Staroverova O.V., Bonartsev A.P., Zharkova I. I., Sklyanchuk E.D., Iordanskii A.L., Rogovina S.Z., Berlin A.A., Ishchenko A.A. Struktura i svoystva ul'tratonkikh volokon poli-(3-gidroksibutirata), modifitsirovannykh nanochasticami kremniya i dioksida titana [Structure and properties of ultra-

- thin poly-(3-hydroxybutyrate) fibers modified by silicon and titanium dioxide particles]. *Vse materialy. Enciklopedicheskiy spravochnik [All materials. Encyclopedic reference]*. 2014;12:2–13. (In Russian)].
8. Параскевич В.Л. Имплантационные материалы. В кн.: *Дентальная имплантология: Основы теории и практики*. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2011:91–96. [Paraskevich V.L. Implantatsionnye materialy [Implant materials]. V kn.: *Dental' naya implantologiya: Osnovy teorii i praktiki* [In The book: Dental implantology: Mentals of theory and practice]. Moscow: Medical Information Agency Publ., 2011:91–96. (In Russian)].
 9. Петронюк Ю.С., Храмцова Е.А., Левин В.М., Бонарцев А.П., Воинова В.В., Бонарцева Г.А., Мураев А.А., Асфаров Т.Ф., Гусейнов Н.А. Развитие методов акустической микроскопии для наблюдения процессов остеогенеза в регенеративной медицине. *Известия РАН. Серия физическая*. 2020;84(6):799–802. [Petryonuk Yu.S., Hramcova E.A., Levin V.M., Bonartsev A.P., Voinova V.V., Bonartseva G.A., Murayev A.A., Asfarov T.F., Guseynov N.A. Razvitie metodov akusticheskoy mikroskopii dlya nablyudeniya processov osteogeneza v regenerativnoy medicine [The development of methods of acoustic microscopy for the observing of the processes of osteogenesis in regenerative medicine]. *Izvestiya RAN. Seriya fizicheskaya [Izvestia RAN. Physical series]*. 2020;84(6):799–802. (In Russian)]. DOI: 10.31857/S0367676520060204.
 10. Тарбоков В.А., Павлов С.К., Ремнёв Г.Е., Ночовная Н.А., Ешкульов У.Э. Комплексное модифицирование титановых сплавов. *Металлург*. 2018;11:80–84. [Tarbokov V.A., Pavlov S.K., Remnev G.E., Nochovnaya N.A., Eshkulov U.E. Komplexnoe modifitsirovanie titanovykh splavov [Complex modification of titanium alloys surface]. *Metallurg [Journal Metallurgist]*. 2018;11:80–84. (In Russian)].
 11. Bonartsev A.P., Zharkova I.I., Voinova V.V., Kuznetsova E.S., Zhuikov V.A., Makhina T.K., Myshkina V.L., Potashnikova D.M., Chesnokova D.V., Khaydapova D.D., Bonartseva G.A., Shaitan K.V. Poly(3-hydroxybutyrate)/poly(ethylene glycol) scaffolds with different microstructure: the effect on growth of mesenchymal stem cells. *Biotech*. 2018;8:328. DOI: 10.1007/s13205-018-1350-8.
 12. Lütjering G. Influence of processing on microstructure and mechanical properties of (α + β) titanium alloys. *Materials Science and Engineering: A*. 1998;243(1–2):32–45.
 13. Niinomi M., Boehlert C.J. Titanium alloys for biomedical applications. *Advances in Metallic Biomaterials*. Berlin, Heidelberg: Springer, 2015:179–213.
 14. Oryan A., Alidadi S., Moshiri A., Maffulli N. Bone regenerative medicine: classic options, novel strategies, and future directions. *J. Orthop. Surg. Res*. 2014;9:1–27. DOI: 10.1186/1749-799X-9-18.
 15. Sefat F., Mozafari M., Atala A. Introduction to tissue engineering scaffolds. *Handb. Tissue Eng. Scaffolds, One Elsevier*. 2019:3–22. DOI: 10.1016/B978-0-08-102563-5.00001-0.
 16. Sheremetev V.A., Bonartsev A.P., Dubinskiy S.M., Zhukova Y.S., Bonartseva G.A., Makhina T.K., Akulina E.A., Ivanova E.V., Maria S. Kotlyarova M.S., Prokoshkin S.D., Brailovski S.D., Shaitan K.V. Surface Modification of Ti-Nb-Zr Foams by Poly(3-Hydroxybutyrate). *Materials Research Proceedings*. 2018;9:74–79. DOI: 10.21741/9781644900017-15.
 17. Ur Rahman Z, Pompa L, Haider W. Electrochemical characterization and *in vitro* bio-assessment of AZ31B and AZ91E alloys as biodegradable implant materials. *J. Sci. Mater. Med*. 2015;26(8):217. DOI: 10.1007/s10856-015-5545-9.
 18. Volkov A.V., Murayev A.A., Zharkova I.I., Voinova V.V., Akoulina E.A., Zhuikov V.A., Khaydapova D.D., Chesnokova D.V., Menshikh K.A., Dudun A.A., Makhina T.K., Bonartseva G.A., Asfarov T.F., Stamboliev I.A., Gazhva Y.V., Ryabova V.M., Zlatev L.H., Ivanov S.Y., Shaitan K.V., Bonartsev A.P. Poly(3-hydroxybutyrate)/hydroxyapatite/alginate scaffolds seeded with mesenchymal stem cells enhance the regeneration of critical-sized bone defect. *Materials Science and Engineering: C*. 2020;114:110991. DOI: 10.1016/j.msec.2020.110991.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ | INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Ешкульов Урмат Эрнисович*, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»;
e-mail: urmatbiy@gmail.com

Тарбоков Владислав Александрович, к.т.н., ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский политехнический университет»;
e-mail: tarbokovv@tpu.ru

Urmat E. Eshkulov*, The Peoples' Friendship University of Russia;
e-mail: urmatbiy@gmail.com

Vladislav A. Tarbokov, Cand. Sci. (Tech.), National Research Tomsk Polytechnic University;
e-mail: tarbokovv@tpu.ru

Иванов Сергей Юрьевич, д.м.н., проф., чл.-корр. РАН, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет);
e-mail: syivanov@yandex.ru

Ночовная Надежда Алексеевна, д.т.н., проф., ФГУП «Всероссийский научно-исследовательский институт авиационных материалов» ГНЦ РФ;
e-mail: nochovnaya_viam@mail.ru

Дымников Александр Борисович, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»;
e-mail: Al.dymnikov@gmail.com

Алымбаев Руслан Султанович, к.м.н., НПО «Профилактическая медицина»;
e-mail: r.alymbaev@gmail.com

Sergey Yu. Ivanov, Dr. Sci. (Med.), Prof., Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, The Peoples' Friendship University of Russia; First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov of the Ministry of Health care of Russia (Sechenov University);
e-mail: syivanov@yandex.ru

Nadezhda A. Nochovnaya, Dr. Sci. (Tech.), Prof., All-Russian Scientific Research Institute of Aviation Materials;
e-mail: nochovnaya_viam@mail.ru

Alexandr B. Dymnikov, The Peoples' Friendship University of Russia;
e-mail: Al.dymnikov@gmail.com

Ruslan S. Alymbaev, Cand. Sci. (Med.), Scientific and Production Association «Preventive Medicine»;
e-mail: r.alymbaev@gmail.com

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author