

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ  
УЗБЕКИСТАН  
ТАШКЕНТСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ  
КАФЕДРА ФАКУЛЬТЕТСКОЙ ОРТОПЕДИЧЕСКОЙ  
СТОМАТОЛОГИИ**

**Акбаров А.Н., Нигматова Н.Р.**

**Биохимические показатели изучения  
хронической токсичности пористого  
отечественного остеопластического материала  
BG-1D у экспериментальных животных**

**ТАШКЕНТ – 2026**

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ  
УЗБЕКИСТАН**

**«УТВЕРЖДАЮ»**  
Председатель специализированного  
экспертного совета  
Ташкентского государственного  
медицинского университета

\_\_\_\_\_ **Х.С. Ахмедов**  
« \_\_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2026 г.

**Биохимические показатели изучения хронической  
токсичности пористого отечественного  
остеопластического материала BG-1D у  
экспериментальных животных**

*(Методические рекомендации)*

**Ташкент-2026**

**СОСТАВИТЕЛИ:**

**Акбаров А.Н.** - зав. Кафедрой факультетской ортопедической стоматологии ТГМУ, докт. мед. наук., профессор

**Нигматова Н.Р.** - доцент кафедры факультетской ортопедической стоматологии ТГМУ, Доктора Философии (PhD) по медицинским наукам

**Туляганов Д.У.** - заведующий кафедрой Естественных математических наук Туринского политехнического университета в Ташкенте, доктор химических наук, профессор, Академик Академии Наук РУз.

**РЕЦЕНЗЕНТЫ:**

**Гаффаров С.А.** - Заведующий кафедрой Стоматологии, детской стоматологии и ортодонтии ЦРПКМР, профессор, д.м.н.

**Салимов О.Р.** - Заведующий кафедрой Пропедевтики ортопедической стоматологии ТГМУ, доцент, д.м.н.

Методические рекомендации рассмотрены на заседании проблемной комиссии ТГМУ (протокол № \_\_\_\_ от «\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2025 года.

Методические рекомендации утверждены на Ученом Совете Ташкентского государственного медицинского университета (протокол № \_\_\_\_ от «\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2026 г).

В методических рекомендациях представлены результаты изучения биохимических показателей хронической токсичности пористого отечественного остеопластического материала BG-ID, которые будут использованы для восстановления дефектов челюстных костей и описаны собственные разработки по теме у экспериментальных животных.

Методические рекомендации ориентированы на широкий круг врачей-стоматологов: хирургов, ортопедов, клинических ординаторов, студентов магистратуры, докторантов и студентов медицинских вузов.

## СОДЕРЖАНИЕ

Список терминов и сокращений.....	5
Введение.....	6
Материалы и методы исследований.....	8
Экспериментальное исследование.....	9
Результаты экспериментального и биохимического изучения применения нового отечественного биостекла BG-1D для восстановления костных дефектов челюстей.....	12
Заключение.....	22
Список литературы.....	23

Добавлено примечание ((d1)):

## **СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

ОМ - остеопластический материал

БМ - биосовместимость материала

БС - биоактивное стекло

РК - регенерация кости

БК – бедренная кость

ТГМУ – Ташкентский государственный медицинский университет

ИД - искусственный дефект

КТ – компьютерная томография

КЛКТ – конусно-лучевая компьютерная томография

ДВСИ – денальный внутрикостный стоматологический имплантат

ИК – информационный комплекс

ЭЗ - экстракция зуба

ЗЧС – зубочелюстная система

## Введение

В практике стоматологии и челюстно-лицевой хирургии нередко возникает необходимость возмещения костных дефектов челюстей, появляющиеся в результате травм, удаления кист, секвестрэктомии, при костной пластике, а также во время удаления зубов и т.д.

Заполнение костного дефекта, например, после удаления зубов, остеотропным материалом в значительной степени снижает интенсивность атрофии костной ткани, и улучшаются условия для зубного протезирования. С этой целью используются различные остеопластические материалы, такие как Колапол, Гапкол, Коллапан, Остеопласт, Био-Осс и многие другие, выпускаемые российскими и зарубежными производителями (Полистом, Интермедапатит, РФ; Geistlich, Швейцария; BioTec, Италия др.). Выполнено большое количество экспериментальных и клинических научных работ, в которых обосновывается преимущество и недостатки различных остеопластических материалов (Щепеткин И.А., 1995; Панин А.М., Иванов С.Ю. и соавт., 2000-2006; 2000-2007; Волошин А.И. и соавт., 2000-2008; Десятниченко К.С. и соавт. 2000-2009). Среди этих материалов большой популярностью пользуются композиты из коллагена и кристаллического компонента, в первую очередь гидроксиапатита и трикальцийфосфата. При этом важная роль принадлежит свойствам минерального наполнителя, которые зависят от его химического состава источника получения и способа синтеза. При выборе остеопластического материала хирурги отдают предпочтение материалам, обладающим и остеокондуктивными, и остеоиндуктивными свойствами, которыми обладают не все материалы.

Кроме того, в большинстве своем остеопластические материалы выпускаются в форме порошка, который довольно неудобно вводить в полость дефекта.

Как показывают многочисленные исследования, биоактивное стекло является наиболее универсальным материалом для восстановления костных дефектов. На протяжении многих лет оно успешно использовалось в

медицине [8, 9, 11, 13, 15]. В настоящее время, благодаря прогрессу, достигнутому в данной области, эти материалы нашли широкое применение в тканевой инженерии. В частности, оригинальное биостекло 45S<sub>5</sub>, изобретенное Л. Хенчем в конце 1960-х годов [11-14] (химический состав (мас. %): 45 SiO<sub>2</sub>, 24,5 CaO, 24,5 Na<sub>2</sub>O и 6,0), успешно применялось для регенерации кости более чем у 1,5 млн. пациентов [15].

Первое биостекло 45S<sub>5</sub> (как и другие типы биоактивной стеклокерамики) изначально использовались в виде небольших литых цельных кусочков в основном для лечения кондуктивной тугоухости при хирургии среднего уха и в стоматологии для заполнения дефектов сразу после удаления корней зубов [6].

В настоящее время биоактивные стекла в виде композиций на основе неорганического кремнезема в основном используются в качестве заменителей костных трансплантатов в стоматологии и ортопедии [5, 7, 12, 22]. Многочисленные клинические исследования показали, что коммерческие продукты на основе стекла 45S<sub>5</sub> демонстрируют оптимальный подход к лечению. Так, первые коммерчески разработанные частицы биостекла 45S<sub>5</sub> (размер частиц 90–710 мкм) под торговым названием RegioGlas, применялись для замещения межпроксимальных костных дефектов в стоматологии [12, 17, 23]. NovaBone - другое торговое название биостекла 45S<sub>5</sub> - используется для регенерации костных тканей более 20 лет [6]. Кроме того, Биогран® представляющий собой реставрируемый материал, который имеет тот же состав, что и биостекло 45S<sub>5</sub>, с размером частиц 300–360 мкм, был признан эффективным при замещении пародонтальных дефектов и участков экстракции [6, 13, 14].

Недавно на рынке появилась новейшая разработка материала для костных трансплантатов NovaBone® Dental Putty в виде предварительно смешанного композита из частиц биостекла 45S<sub>5</sub> и синтетического рассасывающегося связующего, который не требует специальных процедур смешивания перед использованием [1]. Этот новый продукт для замещения

кости позволил удовлетворить важное требование простоты в обращении, так как обычно хирурги стремились смешивать частицы стекла с кровью пациента, чтобы получить замазкообразный состав, который вдавливался в костный дефект [4, 6, 18].

Таким образом разработка искусственных биоматериалов, имитирующих состав и свойства натуральной кости, обладающих и остеокондуктивными, и остеоиндуктивными свойствами, а также обладающие удобной консистенцией при работе, остаётся одним из наиболее актуальных вопросов современной стоматологии.

**Целью настоящего исследования** явилась изучение биохимических показателей хронической токсичности пористого отечественного остеопластического материала BG-1D у экспериментальных животных.

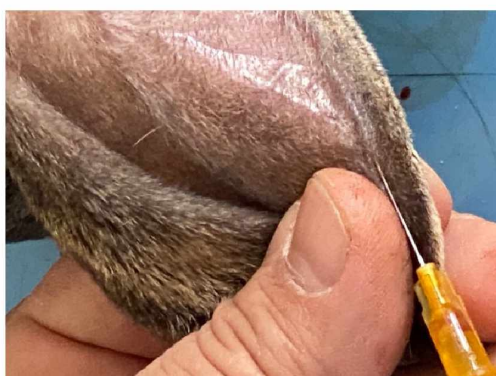
**Материалы и методы исследования.** Все исследования проводились на здоровых животных, прошедших карантин продолжительностью не менее 10–14 дней [25,26].

Для оценки остеорегенеративных свойств остеопластического материала **BG-1D** были проведены *in vivo* исследования на половозрелых белых кроликах породы шиншилла. Все процедуры соответствовали этическим стандартам и проводились в условиях строгого соблюдения научной методологии по стандартам GLP.

Модель цилиндрического дефекта бедренной кости формировали у животных в диафизарной части. Под общей анестезией и местной инфильтрацией 2% лидокаином проводили хирургическое вмешательство. После обработки операционного поля и разреза мягких тканей с помощью микромотора и твердосплавной фрезы диаметром 8 мм создавали дефект диаметром 8–10 мм при постоянном охлаждении [27].

*Ход эксперимента:* в ушную вену особи был медленно введен заранее подготовленный 10% раствор гексенала из расчета 15 мг/кг. После достижения глубокого наркоза животное фиксировали на операционном столе и местно в верхнюю часть голени вводили 2% лидокаин. Операционное

поле обрабатывали дезинфицирующим раствором, сбривали шерсть, открыв доступ к плоской поверхности верхней части голени. Далее, сделав разрез мягких тканей и послойно раскрыв их, бором создавали искусственный дефект (отверстие) диаметром примерно 1 см. Всем особям в дефект вводили порошок VG-1D. В ходе эксперимента изучались общее состояние животных, потребление корма и воды, изменение массы тела, особенности их поведения, интенсивность и характер двигательной активности, частота и глубина дыхательных движений, состояние шерстного и кожного покрова в области раны.



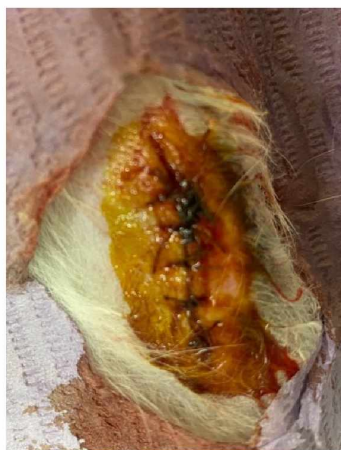
а



б



в

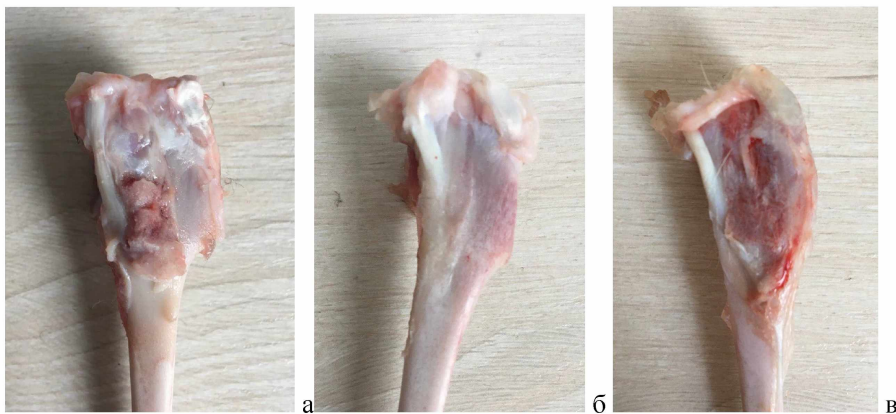


г

*Рисунок 1. Ход операции: а - введение анестетика в ушную вену особи, б – формирование искусственного дефекта, в – заполнение дефекта порошком BG-1D, г - защита рана.*

По истечении сроков наблюдения каждой стадии имплантации испытуемых животных умерщвляли немедленным обезглавливанием. Для последующих исследований выделяли бедренную кость с дефектом у каждой особи.

Готовые препараты оценивали под бинокулярным микроскопом LEIKA (Германия) и фотографировали фотоаппаратом серии НМ-35.



*Рисунок 2. Диафизальная часть бедренной кости кролика после замещения искусственного порошком BG-1D: а, б, в – извлеченные бедренные кости через 1, 2 и 3 месяца после операции соответственно.*

После имплантации проводилось послойное ушивание раны. Животные содержались индивидуально, под постоянным наблюдением. Оценивали общее состояние, потребление пищи и воды, поведенческие реакции, изменения массы тела, активность, дыхание и состояние кожи в области раны.

Биохимические исследования у экспериментальных животных проводились на следующих временных этапах:

- через 2 недели
- через 4 недели
- через 2 месяца
- через 3 месяца
- через 4 месяца
- через 5 месяцев

Биохимические исследования проводились на сыворотке крови, полученной после центрифугирования образцов при 3000 об/мин в течение 8 минут. Сыворотка хранилась при температуре  $-20^{\circ}\text{C}$  до проведения анализа биохимических параметров. Для биохимического анализа использовался полуавтоматический биохимический анализатор «HUMALYZER Primus» с метрологическими характеристиками: длина волн — 340, 405, 500, 546 и 620 нм, расход реагента — 400 мкл. Гематологические исследования выполнялись с использованием автоматического гематологического анализатора BIOBASE (Китай). Общий анализ крови проводился на образцах, собранных в пробирки с ЭДТА, и включал определение лейкоцитарной, эритроцитарной и тромбоцитарной формул.

Обработка результатов проводилась методом вариационной статистики с использованием дисперсионного анализа (ANOVA) при уровне значимости  $p=0,05$  в программе GraphPad Prism версия 8.0.0 для Windows (GraphPad Software, Сан-Диего, Калифорния, США, [www.graphpad.com](http://www.graphpad.com)) [28].

### **Результаты исследования**

В настоящем исследовании были проведены биохимические и гематологические исследования у экспериментальных животных для оценки системного ответа организма на имплантацию остеопластического материала BG-1D. Анализы проводились на различных временных этапах: через 0,5 месяца, 1 месяц, 2 месяца, 3 месяца, 4 месяца, и 5 месяцев после операции (Таблица 1).

Результаты гематологических исследований показали, что общее количество лейкоцитов (WBC) снизилось с исходного уровня  $5.74 \pm 1.60 \times 10^9/\text{л}$  до  $3.00 \pm 1.22 \times 10^9/\text{л}$  через 0.5 месяца после операции. Через 1 месяц наблюдалось временное восстановление уровня лейкоцитов до  $5.67 \pm 2.56 \times 10^9/\text{л}$ , что может указывать на активизацию иммунной системы в процессе регенерации. Однако в последующие месяцы уровень лейкоцитов постепенно снижался, достигая  $1.65 \pm 1.27 \times 10^9/\text{л}$  к 5 месяцам.

Анализ содержания лимфоцитов в периферической крови показал выраженные колебания в течение всего периода наблюдения. В исходном состоянии уровень лимфоцитов составлял  $63,60 \pm 4,10\%$ , что соответствует норме для здоровых кроликов. Уже через 0,5 месяца после имплантации остеопластического материала BG-1D отмечалось значительное снижение этого показателя до  $47,40 \pm 4,38\%$  на фоне хирургического вмешательства. Через один месяц наблюдалась положительная динамика: уровень лимфоцитов повышался до  $59,26 \pm 11,66\%$ , а к двум месяцам практически восстанавливался до исходных значений, достигнув  $62,68 \pm 13,04\%$ , что свидетельствует о нормализации иммунного статуса и завершении активной фазы воспаления. Однако в более отдалённые сроки — на 3, 4 и 5 месяцах — отмечалось повторное снижение показателей до  $45,35 \pm 7,17\%$ ,  $44,40 \pm 11,87\%$  и  $48,05 \pm 14,07\%$  соответственно. Эти изменения сопровождались увеличением стандартного отклонения, что может указывать на индивидуальные различия в реактивности иммунной системы у разных животных.

Изменения процентного содержания нейтрофилов (% Neu) в периферической крови у экспериментальных животных после имплантации остеопластического материала BG-1D демонстрируют типичный острофазный характер воспалительного ответа. В исходном состоянии доля нейтрофилов составляла  $27,66 \pm 3,83\%$ , что является физиологической нормой. Уже к 0,5 месяцу наблюдалось резкое увеличение этого показателя до  $39,45 \pm 5,59\%$ , что указывает на активацию врождённого иммунитета в

ответ на хирургическое вмешательство и присутствие инородного материала. Через 1 месяц уровень нейтрофилов снизился до  $31,93 \pm 11,00\%$ , а к 2 месяцам — до  $20,03 \pm 11,58\%$ , что может свидетельствовать о снижении острого воспаления и переходе к стадии восстановления. Однако к 3 и 4 месяцам наблюдается повторный рост показателя:  $33,88 \pm 2,17\%$  и  $40,3 \pm 10,04\%$ , соответственно. К 5 месяцу отмечается умеренное снижение до  $37,15 \pm 12,23\%$ , но показатель остаётся выше исходного уровня.

Абсолютное количество лимфоцитов ( $10^9/\text{л}$ ) также отражает эти фазы иммунного ответа. В исходной точке значение составляло  $4,16 \pm 0,53$ , но к 0,5 месяцу оно снизилось до  $2,30 \pm 0,57$ , что согласуется с угнетением лимфоцитарного звена на фоне острого воспаления. Минимальное значение отмечено на 3 месяце —  $0,98 \pm 0,21$ , после чего сохраняется на относительно низком уровне до 5 месяцев ( $0,85 \pm 0,07$ ), что может указывать на подавление адаптивного иммунного ответа или перераспределение лимфоцитов в ткани.

Абсолютное количество нейтрофилов ( $10^9/\text{л}$ ) сначала немного снизилось с  $1,50 \pm 0,68$  до  $1,20 \pm 0,42$  через 0,5 месяца, однако уже к 1 месяцу возросло до  $1,99 \pm 1,03$ . С 2 месяцев и далее наблюдается снижение, что может говорить о постепенном снижении воспалительного фона и завершении фазы иммунного реагирования.

В целом, эти результаты согласуются с динамикой, характерной для процесса заживления после имплантации биоматериалов: острая фаза воспаления сопровождается ростом нейтрофилов и снижением лимфоцитов, за которым следует восстановление иммунного баланса.

Полученные данные согласуются с результатами предыдущих исследований, в которых сообщалось о временном повышении нейтрофильного ответа и последующем восстановлении лимфоцитарного профиля в процессе заживления костных дефектов у животных. Например, в исследовании было показано, что остеопластические материалы могут вызывать кратковременное повышение воспалительных клеток с последующим снижением по мере заживления [29]. Аналогичные результаты

были получены в работе, где наблюдался нейтрофильный пик в первые 1–2 недели после костной имплантации у кроликов [30]. В исследовании сообщалось, что уровни WBC и лимфоцитов нормализуются через 2–3 месяца после имплантации, если материал биосовместим [31].

Таким образом, динамика гематологических показателей в данном исследовании подтверждает, что остеопластический материал BG-1D вызывает транзиторный воспалительный ответ, выраженный повышением нейтрофильных показателей в ранние сроки, с последующим восстановлением иммунологического гомеостаза. Это свидетельствует о хорошей биосовместимости материала и завершении репаративных процессов к 4–5 месяцу.

Анализ показателей эритроцитарной формулы не выявил существенных отклонений от физиологической нормы у животных на протяжении всего периода наблюдения. Общее количество эритроцитов в крови колебалось в пределах  $4,85 \pm 0,51 \times 10^{12}/л$  на исходном этапе до  $4,48 \pm 0,42 \times 10^{12}/л$  к 5 месяцу. Незначительные флуктуации, наблюдаемые на 1 и 3 месяцах ( $5,07 \pm 0,38$  и  $5,29 \pm 0,21$  соответственно), вероятно, связаны с индивидуальными колебаниями гематопоеза, не имеющими патологического значения.

Уровень гемоглобина (HGB) также оставался в пределах нормы для данного вида животных: от  $13,25 \pm 1,10$  г/дл до  $13,20 \pm 0,44$  г/дл, без статистически значимых различий. Гематокрит (HCT) варьировал в диапазоне  $31,96 \pm 1,93\%$  –  $31,67 \pm 2,35\%$ , что подтверждает стабильность объемных показателей крови и отсутствие гемоконцентрации или анемии.

Показатели среднего объема эритроцитов (MCV) и содержания гемоглобина в эритроците (MCH) колебались в пределах физиологической нормы: MCV от  $58,80 \pm 3,96$  фл до  $66,06 \pm 5,20$  фл, MCH от  $26,02 \pm 2,15$  пг до  $28,25 \pm 1,20$  пг. Эти значения указывают на отсутствие микро- или макроцитоза и стабильный морфологический состав эритроцитов.

Показатели средней концентрации гемоглобина в эритроците (MCHC) также были стабильны на протяжении всего исследования и варьировали от  $40,95 \pm 2,35$  г/л до  $42,95 \pm 2,90$  г/л, что подтверждает нормальное насыщение эритроцитов гемоглобином.

Индексы анизоцитоза (RDW-SD и RDW-CV), оценивающие вариабельность размеров эритроцитов, не демонстрировали выраженных колебаний. Значения RDW-SD находились в диапазоне  $29,47 \pm 3,48$  фл –  $35,60 \pm 2,01$  фл, а RDW-CV – от  $11,30 \pm 1,33\%$  до  $13,10 \pm 1,27\%$ , что не свидетельствует о развитии патологической эритропоза или признаках дефицитных анемий.

Таким образом, показатели эритроцитарной формулы во всех временных точках оставались в физиологических пределах. Это позволяет сделать вывод, что материал BG-1D не оказывает токсического воздействия на систему красной крови и не вызывает нарушений эритропоза при длительном имплантационном нахождении в организме. Подобная стабильность гематологических параметров, связанных с эритроцитарной системой, рассматривается как один из критериев биосовместимости и системной безопасности материалов.

Анализ тромбоцитарной формулы показал, что значения большинства показателей не изменялись статистически значимо на протяжении 5 месяцев наблюдения после имплантации остеопластического материала BG-1D.

Общее количество тромбоцитов (PLT) в крови животных варьировало от  $261,88 \pm 64,38 \times 10^9$ /л на исходном этапе до  $251,00 \pm 8,49 \times 10^9$ /л на 5 месяце. Максимальное значение наблюдалось на 0,5 месяце ( $275,00 \pm 14,14 \times 10^9$ /л), а минимальное — на 3 месяце ( $201,00 \pm 46,84 \times 10^9$ /л). Эти колебания могут быть объяснены индивидуальной вариабельностью или незначительным воспалительным стрессом, однако все значения сохранялись в пределах физиологической нормы для данного вида животных [32].

Средний объем тромбоцитов (MPV) варьировал от  $8,57 \pm 0,64$  фл до  $11,58 \pm 2,97$  фл, не демонстрируя чёткой тенденции к увеличению или

снижению. Аналогично, ширина распределения тромбоцитов (PDW) колебалась в диапазоне  $9,30 \pm 0,57\%$  –  $13,58 \pm 1,91\%$ , что также не выходит за пределы нормы.

Показатель тромбокрита (PCT), отражающий общий объём тромбоцитарной массы, варьировал от  $0,20 \pm 0,10\%$  до  $0,26 \pm 0,07\%$ , оставаясь стабильным. Это указывает на сохранение нормального уровня продукции и разрушения тромбоцитов и отсутствие признаков тромбоцитопении или гиперреактивности мегакариоцитарного ростка.

Таким образом, имплантация материала BG-1D не оказывает негативного влияния на тромбоцитарную формулу, что подтверждает его системную биологическую инертность в отношении гемостаза. Это является важным критерием оценки биосовместимости имплантируемых биоматериалов [29,33].

Таблица 1

**Результаты изучения изменений гематологических показателей кроликов в период эксперимента**  
(M $\pm$ SD; p=0,05; n=5)

Показатели		Показатели через период (месяца)						
		Исходные	0,5	1	2	3	4	5
Лейкоцитарная формула	Лейкоциты, $10^9/\text{л}$ (WBC)	5,74 $\pm$ 1,60	3,00 $\pm$ 1,27	5,67 $\pm$ 2,56	3,60 $\pm$ 0,57	2,03 $\pm$ 0,57	1,70 $\pm$ 0,1	1,65 $\pm$ 0,07
	Лимфоциты, % (Lym)	63,60 $\pm$ 4,10	47,40 $\pm$ 4,38	59,26 $\pm$ 11,66	62,68 $\pm$ 13,04	45,35 $\pm$ 7,17	44,40 $\pm$ 11,87	48,05 $\pm$ 14,07
	Нейтрофилы, % (Neu)	27,66 $\pm$ 3,83	39,45 $\pm$ 5,59	31,93 $\pm$ 11,0	20,03 $\pm$ 11,58	33,88 $\pm$ 2,17	40,03 $\pm$ 10,04	37,15 $\pm$ 12,23
	Лимфоциты, $10^9/\text{л}$ (Lym)	4,16 $\pm$ 0,53	2,30 $\pm$ 0,57	1,60 $\pm$ 0,85	2,23 $\pm$ 0,43	0,98 $\pm$ 0,21	0,73 $\pm$ 0,15	0,85 $\pm$ 0,07
	Нейтрофилы, $10^9/\text{л}$ (Neu)	1,50 $\pm$	1,20 $\pm$	1,99 $\pm$	1,15 $\pm$	0,60 $\pm$	0,63 $\pm$	0,70 $\pm$

		0,68	0,42	1,03	0,44	0,16	0,15	0,28
Эритроцитарная формула	Эритроциты, 10 <sup>12</sup> /л (RBC)	4,85 ±0,51	4,87 ± 0,02	5,07 ± 0,38	4,67 ± 0,41	5,29 ± 0,21	4,35 ± 0,37	4,48 ± 0,42
	Гемоглобин, г/дл (HGB)	13,25 ± 1,10	12,30 ± 0,71	13,49 ± 0,91	13,78 ± 1,56	14,85 ± 0,81	12,90 ± 1,0	13,40 ± 0,71
	Гематокрит, % (HCT)	31,96 ± 1,93	30,50 ± 0,99	33,07 ± 2,6	29,07 ± 3,96	35,60 ± 1,88	29,27 ± 2,25	29,15 ± 3,75
	Средний объём эритроцитов, фл (MCV)	66,06 ± 5,20	58,80 ± 3,96	65,37 ± 4,19	61,43 ± 5,6	65,18 ± 2,43	66,50 ± 0,53	65,80 ± 1,27
	Среднее содержание гемоглобина в эритроците, п/г (MCH)	27,55 ± 1,83	26,75 ± 0,64	26,56 ± 1,42	26,02 ± 2,15	26,83 ± 1,96	27,30 ± 2,54	28,25 ± 1,2
	Средняя концентрация гемоглобина в эритроците, г/л (MCHC)	40,95 ± 3,20	42,35 ± 0,78	40,79 ± 1,13	41,27 ± 2,17	41,43 ± 1,18	42,37 ± 1,89	42,95 ± 1,06
	Стандартное отклонение ширины распределения эритроцитов, фл (RDW-SD)	33,51 ± 3,69	31,05 ± 1,91	33,16 ± 3,47	29,47 ± 3,48	34,58 ± 5,07	31,87 ± 1,42	32,00 ± 1,98
	Коэффициент вариации ширины распределения эритроцитов, % (RDW-CV)	13,10 ± 1,27	12,00 ± 0,28	12,86 ± 0,86	12,13 ± 0,94	12,90 ± 1,57	11,63 ± 1,36	11,90 ± 1,13
Тромбоцитарная формула	Тромбоциты, 10 <sup>9</sup> /л (PLT)	261,8 8 ± 64,38	275,0 0 ± 14,14	225,7 1 ± 62,97	201,0 0 ± 46,84	213,7 5 ± 101,8 3	269,0 0 ± 14,42	251,0 0 ± 8,49
	Средний объём тромбоцита, фл (MPV)	9,45 ± 1,23	8,80 ± 0,85	9,21 ± 1,12	11,58 ± 2,97	9,60 ± 0,43	8,57 ± 1,1	9,25 ± 0,64
	Ширина распределения тромбоцитов, % (PDW)	11,71 ± 4,62	9,30 ± 0,57	10,61 ± 2,34	11,62 ± 2,65	13,58 ± 1,91	10,23 ± 2,7	11,75 ± 2,19

Тромбокрит, % (PCT)	0,26 ± 0,07	0,25 ± 0,06	0,20 ± 0,05	0,24 ± 0,09	0,20 ± 0,1	0,23 ± 0,02	0,23 ± 0,02
------------------------	-------------------	-------------------	-------------------	-------------------	---------------	-------------------	-------------------

Биохимическое исследование крови кроликов позволило оценить динамику активности ферментов, отражающих состояние печени и метаболизм в организме в течение 5 месяцев после имплантации остеопластического материала BG-1D.

Уровень аланинаминотрансферазы (АЛТ) на исходном этапе составил  $67,68 \pm 7,35$  Ед/л. Через 0,5 месяца наблюдалось его снижение до  $61,50 \pm 1,41$  Ед/л. Однако уже через 1 месяц уровень фермента повышался до  $69,09 \pm 30,03$  Ед/л, что сопровождалось высоким стандартным отклонением, указывающим на индивидуальные вариации ответа животных. К 2–3 месяцам АЛТ продолжал увеличиваться до  $76,62 \pm 23,72$  и  $70,93 \pm 5,08$  Ед/л соответственно, затем наблюдалось дальнейшее повышение до  $80,14 \pm 8,72$  Ед/л на 5 месяце. Несмотря на флуктуации, значения остаются в пределах физиологических норм и не достигают уровней, характерных для гепатоцелюлярного повреждения [34].

Аналогичная тенденция наблюдалась в активности аспаратаминотрансферазы (АСТ). Исходный уровень составил  $42,15 \pm 15,98$  Ед/л. Через 0,5 месяца отмечалось уменьшение до  $39,61 \pm 2,83$  Ед/л, затем — рост до  $52,00 \pm 27,89$  Ед/л на 1 месяце и  $55,27 \pm 16,04$  Ед/л на 2 месяце. Показатели оставались стабильными в пределах 45–52 Ед/л в последующие месяцы, с постепенным снижением стандартного отклонения. Эти данные указывают на временную адаптацию печени к имплантированному материалу и хирургическому вмешательству, без выраженных признаков токсичности [35].

Более выраженная динамика была характерна для щелочной фосфатазы (ЩФ, ALP) — фермента, участвующего в костном метаболизме. На исходном этапе её уровень составил  $114,70 \pm 25,83$  Ед/л, однако через 0,5 месяца произошло снижение до  $84,65 \pm 4,95$  Ед/л, вероятно, в связи с

постоперационной реакции. На 1–2 месяцах наблюдался незначительный подъём:  $118,92 \pm 44,70$  и  $121,53 \pm 36,81$  Ед/л соответственно. Показатели ЩФ оставались повышенными до 4 месяца ( $127,65 \pm 34,28$  Ед/л) и только к 5 месяцу умеренно снижались до  $108,04 \pm 4,99$  Ед/л.

Учитывая характерные колебания ферментных показателей, можно заключить, что остеопластический материал BG-1D не вызывает выраженного повреждающего воздействия на печень и обладает удовлетворительной системной биосовместимостью. Наблюдаемое повышение активности ЩФ ранее отмечалось при использовании других биоматериалов, стимулирующих костное замещение [29].

Изучение метаболических показателей крови кроликов в динамике после имплантации материала BG-1D не выявило выраженных и стойких патологических изменений, что указывает на его общую системную безопасность и биологическую совместимость.

Уровень холестерина на исходном этапе составлял  $2,23 \pm 0,88$  ммоль/л, что соответствует нижней границе физиологической нормы для кроликов [36]. Через 0,5 месяца наблюдалось его снижение до  $1,50 \pm 0,13$  ммоль/л, возможно, на фоне стресса после хирургического вмешательства. В течение последующих месяцев наблюдались незначительные колебания с возвращением значений к уровню  $2,00 \pm 0,28$  ммоль/л к пятому месяцу. Колебания холестерина оставались в пределах нормы и не сопровождалась признаками жирового метаболического дисбаланса.

Показатели глюкозы демонстрировали изменения. Исходное значение составляло  $7,31 \pm 2,20$  ммоль/л, затем происходило повышение до  $9,44 \pm 0,23$  ммоль/л на 0,5 месяце, вероятно, как следствие стрессовой реакции организма. На 1–2 месяцах уровень глюкозы снижался до  $6,57 \pm 2,61$  ммоль/л, затем вновь возрастал до  $9,09 \pm 1,91$  ммоль/л на 3 месяце. В дальнейшем значения нормализовались ( $6,63$ – $6,88$  ммоль/л). Такие колебания характерны для физиологической реакции животных на боль, стресс и

восстановление после хирургического вмешательства и не являются признаком метаболических нарушений [37].

Уровень магния варьировал в пределах  $1,30 \pm 0,18$  до  $2,21 \pm 0,90$  ммоль/л, демонстрируя флуктуации без стойкой тенденции к дефициту или избытку. Пик уровня магния наблюдался на 1 месяце ( $2,06 \pm 1,20$  ммоль/л), а минимальные значения — на 3 месяце ( $1,30 \pm 0,18$  ммоль/л). Такие изменения не выходят за границы физиологических колебаний и не указывают на нарушение электролитного обмена [38].

Показатели фосфора изменялись в диапазоне от  $2,05 \pm 0,28$  ммоль/л до  $2,91 \pm 1,28$  ммоль/л с наибольшим значением на 1 месяце, после чего наблюдалось снижение и стабилизация. Учитывая роль фосфора в костном метаболизме, такие временные повышения могут быть связаны с активностью остеогенеза и ремоделированием кости на фоне применения остеопластического материала [29].

Что касается кальция, его уровень в крови также оставался стабильным и варьировал в пределах  $3,29 \pm 0,89$  ммоль/л (исходно) до  $4,87 \pm 0,81$  ммоль/л (на 5 месяце). Наблюдаемые значения находятся в физиологических пределах и не свидетельствуют о гипо- или гиперкальциемии. Повышение уровня кальция на 0,5–1 месяце может быть обусловлено остеоактивностью материала BG-1D.

Таким образом, показатели углеводно-жирового обмена и электролитов после имплантации BG-1D демонстрируют временные колебания, характерные для адаптивной реакции организма, не выходящие за пределы физиологических норм. Это подтверждает отсутствие системной токсичности у материала и его удовлетворительную биосовместимость в долгосрочной перспективе.

Таблица 2

**Результаты изучения изменений биохимических показателей кроликов в период эксперимента**  
( $M \pm SD$ ;  $p=0,05$ ;  $n=5$ )

Показатели	Показатели через период (месяца)						
	Исходные	0,5	1	2	3	4	5
Аланинамино трансфераза (ALT) Е/л	67,68 ± 7,35	61,50 ± 1,41	69,09 ± 30,03	76,62 ± 20,28	70,93 ± 23,27	59,90 ± 5,08	80,14 ± 7,82
Аспаргатамино трансфераза (AST) Е/л	42,15 ± 15,98	36,91 ± 2,83	52,02 ± 27,89	55,52 ± 16,04	29,98 ± 15,80	36,41 ± 8,24	57,34 ± 7,78
Щелочная фосфатаза (ALP), Ед/л	114,70 ± 25,83	84,65 ± 4,95	118,92 ± 44,70	121,85 ± 31,86	128,66 ± 22,18	147,75 ± 38,34	108,04 ± 4,99
Холестерин, ммоль/л	2,23 ± 0,88	1,50 ± 0,13	1,77 ± 0,83	1,59 ± 1,17	1,62 ± 0,26	1,95 ± 0,52	2,00 ± 0,28
Глюкоза, ммоль/л	7,31 ± 2,20	9,44 ± 0,48	6,57 ± 2,61	8,59 ± 2,95	9,09 ± 1,91	6,63 ± 1,24	6,88 ± 0,62
Магний, ммоль/л	1,55 ± 0,99	1,36 ± 0,33	2,06 ± 0,99	1,20 ± 0,38	1,30 ± 0,34	1,36 ± 0,18	2,21 ± 0,09
Фосфор, ммоль/л	2,05 ± 0,85	2,33 ± 0,28	2,91 ± 1,82	2,25 ± 0,70	1,75 ± 0,52	1,94 ± 0,23	2,73 ± 0,57
Кальций, ммоль/л	3,29 ± 0,89	4,83 ± 0,23	4,34 ± 1,24	3,83 ± 0,39	3,87 ± 0,47	3,54 ± 0,13	4,87 ± 0,81

### Заключение.

Результаты биохимических и гематологических исследований, проведённых в динамике в течение 5 месяцев после имплантации остеопластического материала BG-1D, свидетельствуют о его высокой биосовместимости и отсутствии системной токсичности. В ранние сроки отмечались транзиторные изменения в показателях иммунного ответа (лейкоциты, нейтрофилы, лимфоциты), характерные для острой воспалительной реакции на хирургическое вмешательство и инородный материал, с последующим восстановлением иммунного баланса. Показатели

эритроцитарной и тромбоцитарной формул оставались в физиологических пределах, отражая стабильность гемопоза и нормальную функцию системы гемостаза. Биохимические маркеры функции печени, костного метаболизма и обмена веществ (АЛТ, АСТ, ЩФ, глюкоза, холестерин, кальций, фосфор, магний) не выходили за пределы нормы, демонстрируя лишь временные адаптивные колебания. Комплексный анализ подтверждает, что материал BG-1D безопасен для системного применения и не вызывает патологических отклонений при длительном нахождении в организме, что делает его перспективным для дальнейших исследований.

### СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Мидленко В.И., Шевалаев Г.А., Ефремов И.М. применение костного цемента в комбинации с антибиотиком для лечения больных хроническим остеомиелитом костей конечностей. // Современные проблемы науки и образования. – 2013. – № 5.; URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=10359>
2. Патент РУз №03947 «Биологически активное стекло». Авторы: Туляганов Д.У., Туляганов Ш.Д. и Махкамов М.Э.
3. Привольнев В.В. и соавт. Местное применение антибиотиков в лечении инфекций костной ткани. Клиническая Микробиология и Антимикробная Химиотерапия, 2012; Том 14 (2): 118-131.
4. Хабилов Б.Н. Разработка и клинико-экспериментальное обоснование использования пастообразного композита для восстановления полостных дефектов челюстно-лицевых костей. Дисс. Канд. Мед.наук. 2020 г.
5. Ashman A., Gross J.S., Synthetic osseous grafting. In: Wise D.L., Trantolo D.J., Lewandrowski K.U., Gresser J.D., Cattaneo M.V., Yaszemski M.J. (eds) Biomaterials Engineering and Devices: Human Applications. Humana Press, Totowa, NJ, 2000, pp. 133-154.
6. Agathopoulos S., Tulyaganov D.U., Valerio P., Ferreira J.M.F. Production, bioactivity and applications of glasses and glass-ceramics in the SiO<sub>2</sub>-Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-B<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-MgO-CaO-Na<sub>2</sub>O-F system. Biomaterials, 26, (2005) 2255-2264.
7. Bairo F., Hamzehlou S., Kargozar S., Bioactive glasses: where are we and where are we going? J. Funct. Biomater., 2018, 9, 25.
8. Fagerlund S., Understanding the in vitro dissolution rate of glasses with respect to future clinical applications, department of chemical engineering, Åbo Akademi Process Chemistry Centre, Laboratory of Inorganic Chemistry, Åbo Akademi University, Turku, 2012.

9. Fernandes H.R., Gaddam A., Rebelo A., Brazete D., Stan G.E., Ferreira J.M.F., bioactive glasses and glass-ceramics for healthcare applications in bone regeneration and tissue engineering, *Materials*, 2018, 11, 2530.
10. Fiume E., Barberi J., Verné E., Baino F., Bioactive glasses: from parent 45s5 composition to scaffold-assisted tissue-healing therapies, *J. Funct. Biomater.*, 2018, 9, 24.
11. Gonzalo-Juan I., Tulyaganov D.U., Balan C., Linser R., Ferreira J.M.F., Riedel R., Ionescu E., Tailoring the viscoelastic properties of injectable biocomposites: a spectroscopic assessment of the interactions between organic carriers and bioglass particles, *Mater. Design*, 2016, 97, 45-50.
12. Hench L.L., Bioceramics - from concept to clinic, *J. Am. Ceram. Soc.*, 1991, 74, 1487-1510.
13. Hench L.L., Hench J.W., Greenspan D., Bioglass: a short history and bibliography, *J. Australas. Ceram. Soc.* 2004, 40, 1-42.
14. Hench L.L., The story of Bioglass, *J. Mater. Sci. Mater. Med.*, 2006, 17, 967-978.
15. Hench LL, Wilson J. Introduction. In: Hench LL, Wilson J, editors. *An introduction to bioceramics. Advanced series in ceramics*, vol. 1. Singapore: World Scientific, 1993. p. 1-24.
16. Jones J.R., Brauer D.S., Hupa L., Greenspan D., Bioglass and bioactive glasses and their impact on healthcare, *Int. J. Appl. Glass Sci.*, 2016, 7, 423-434.
17. Schmitz S.I., Widholz B., Essers C., Becker M., Tulyaganov D.U., Moghaddama A., Gonzalo de Juan I., Westhauser F., Superior biocompatibility and comparable osteoinductive properties: sodium-reduced fluoride-containing bioactive glass belonging to the CaO–MgO–SiO<sub>2</sub> system as a promising alternative to 45S5 bioactive glass, *Bioactive Mater.*, 2020, 5, 55-65.
18. Skallefold H.E., Rokaya D., Khurshid Z., Zafar M.S., Bioactive glass applications in dentistry, *Int. J. Mol. Sci.*, 2019, 20, 5960.

19. Tadjoeidin E.S., De Lange G.L., Lyaruu D., Kuiper L., Burger, E.H., High concentrations of bioactive glass material (Biogran) vs. autogenous bone for sinus floor elevation, *Clin. Oral Implants Res.*, 2002, 13, 428-436.
20. Tulyaganov D.U., Agathopoulos S., Fernandes H.R., Ventura J.M., Ferreira J.M.F. Crystallization of glasses in the system tetrasilicic micafluorapatite-diopside. *J.Eur.Ceram.Soc.* 24 [13] (2004) 3521-3528.
21. Tulyaganov D.U., Makhkamov M.E., Urazbaeva A., Goel A., Ferreira J.M.F., Synthesis, processing and characterization of a bioactive glass composition for bone regeneration, *Ceram. Int.*, 2013, 39, 2519-2526.
22. Tulyaganov D.U., Reddy A.A., Siegel R., Ionescu E., Riedel R., Ferreira J.M.F., Synthesis and in vitro bioactivity assessment of injectable bioglass-organic pastes for bone tissue repair, *Ceram. Int.*, 2015, 41, 9373-9382.
23. Tulyaganov U. Dilshat, Akbarov Avzal, Ziyadullaeva Nigora, Bains Francesco\*. Biological Evaluation of a New Sodium-Potassium Silico-Phosphate Glass for Bone Regeneration: In Vitro and In Vivo Studies. *Materials* 2021, 14, 4546. <https://doi.org/10.3390/ma14164546>
24. Zamet J., Darbar U., Griffiths G., Bulman J., Brägger U., Bürgin W., Newman H., Particulate Bioglass as a grafting material in the treatment of periodontal intrabony defects, *J. Clin. Periodontol.*, 1997, 24, 410-418.
25. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / [под общ. ред. Р. У. Хабриева]. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: ОАО Изд-во «Медицина», 2005. – 832 с.
26. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая / [под ред. А.Н. Миронова]. – М.: Гриф и К, 2012. – 944 с.
27. Damlar, İ., Tatli, U., Altan, A., & Kurkcu, M. (2009). Evaluation of healing with different bone grafts in rabbit calvarium defects. *Journal of Craniofacial Surgery*, 20(2), 578–582.

28. Sokal, R. R., & Rohlf, F. J. (2012). *Biometry: The Principles and Practice of Statistics in Biological Research* (4th ed.). W. H. Freeman.
29. Oryan, A., Alidadi, S., Moshiri, A., & Maffulli, N. (2014). Bone regenerative medicine: classic options, novel strategies, and future directions. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*, 9(1), 18.
30. Pearce, A. I., Richards, R. G., Milz, S., Schneider, E., & Pearce, S. G. (2007). Animal models for implant biomaterial research in bone: a review. *European Cells and Materials*, 13, 1–10.
31. Bigham-Sadegh, A., & Oryan, A. (2015). Selection of animal models for preclinical strategies in orthopedic research. *World Journal of Orthopedics*, 6(3), 123–143.
32. Weiss, D. J., & Wardrop, K. J. (2010). *Schalm's Veterinary Hematology*. 6th Edition. Wiley-Blackwell.
33. Semba, R. D., & Ferrucci, L. (2008). Pathways of aging and disease in the hematopoietic system. *Mechanisms of Ageing and Development*, 129(9), 507–518.
34. Yamano, T., Noda, T., & Ichihara, G. (2000). Evaluation of hepatotoxicity by measuring serum enzyme activities in animal experiments. *Environmental Health and Preventive Medicine*, 5(3), 109–114. <https://doi.org/10.1007/BF02931234>
35. Kew, M. C. (2000). Serum aminotransferase concentration as evidence of hepatocellular damage. *Lancet*, 355(9204), 591–592. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(99\)02143-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(99)02143-2)
36. Ventrella, D., Elmi, A., Barone, F., Carnevali, G., & Bacci, M. L. (2017). Hematological and biochemical reference intervals for the domestic rabbit (*Oryctolagus cuniculus*). *Veterinary Record Open*, 4(1), e000226. <https://doi.org/10.1136/vetreco-2017-000226>
37. Szendrő, Z., McNitt, J. I., & Matics, Z. (2012). Housing of rabbit does: Group and individual systems: A review. *Livestock Science*, 150(1), 1–10. <https://doi.org/10.1016/j.livsci.2012.09.017>

38. Lumeij, J. T. (1997). Avian clinical biochemistry. In: Kaneko, J. J., Harvey, J. W., Bruss, M. L. (Eds.), *Clinical Biochemistry of Domestic Animals* (5th ed., pp. 857–883). Academic Press.