

ЦИТОСОВМЕСТИМОСТЬ СВОБОДНОСПЕЧЕННОЙ ПОРИСТОЙ  $B_4C$ -КЕРАМИКИ ПРИ ИССЛЕДОВАНИИ *IN VITRO*Е. В. Чепелева , К. В. Козырь, А. А. Вавер, В. В. Хахалкин

Институт экспериментальной биологии и медицины,

Национальный медицинский исследовательский центр имени Е. Н. Мешалкина, Новосибирск, Россия

Материалы, применяемые при восстановлении костных дефектов, имеют ряд системных ограничений. Металлические импланты, демонстрируя высокую механическую прочность, обладают недостаточной остеоинтеграционной способностью, в то время как керамические и полимерные материалы имеют лучшую биосовместимость, но не удовлетворяют требованиям по механической надежности в зонах значительной нагрузки. В этой связи перспективным направлением представляется исследование новых классов материалов, сочетающих прочностные характеристики с остеогенным потенциалом. Цель исследования — оценить цитосовместимость пористого керамического материала на основе карбида бора ( $B_4C$ ) для подтверждения возможности его использования при замещении костных дефектов. Заготовки  $B_4C$  изготавливали методом свободного спекания при 1900–2100 °С, исследование ультраструктуры поверхности полученных образцов проводили методами атомно-силовой и сканирующей электронной микроскопии. Цитотоксичность образцов  $B_4C$  оценивали непрямым методом по отношению к мезенхимальным стволовым клеткам человека. Получены следующие показатели выживаемости клеток: для образцов после автоклавирования — 102,1% (24 ч) и 99,1% (72 ч); после обработки этиленоксидом — 110,0% (24 ч) и 94,4% (72 ч). Статистически значимых различий между группами не выявлено (*U*-критерий Манна–Уитни). Полученные результаты позволяют рассматривать  $B_4C$ -керамику как перспективное решение для костной пластики, однако для оценки ее клинического потенциала требуются дальнейшие исследования, включая разработку протоколов стерилизации для образцов большего размера и сложной формы.

**Ключевые слова:** карбид бора, костные импланты, керамика, стерилизация, биосовместимость**Финансирование:** исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект № 25-25-00187).**Вклад авторов:** Е. В. Чепелева, В. В. Хахалкин — концепция и дизайн исследования; Е. В. Чепелева, К. В. Козырь, А. А. Вавер, В. В. Хахалкин — проведение экспериментов и обработка данных; Е. В. Чепелева — написание статьи; К. В. Козырь, А. А. Вавер, В. В. Хахалкин — редактирование статьи.✉ **Для корреспонденции:** Елена Васильевна Чепелева  
ул. Речкуновская, 15, г. Новосибирск, 630055, Россия; e\_chepeleva@meshalkin.ru, amareza@mail.ru**Статья получена:** 10.09.2025 **Статья принята к печати:** 28.09.2025 **Опубликована онлайн:** 12.10.2025**DOI:** 10.24075/vrgmu.2025.044**Авторские права:** © 2025 принадлежат авторам. **Лицензиат:** РНИМУ им. Н. И. Пирогова. Статья размещена в открытом доступе и распространяется на условиях лицензии Creative Commons Attribution (CC BY) (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).CYTOCOMPATIBILITY OF PRESSURELESS SINTERED POROUS  $B_4C$ -CERAMICS ASSESSED *IN VITRO*Chepeleva EV , Kozyr KV, Vaver AA, Khakhalkin VV

Institute of Experimental Biology and Medicine, Meshalkin National Medical Research Center, Novosibirsk, Russia

The materials used to restore bone defects have a number of systemic limitations. The metal implants showing high mechanical strength have an insufficient osseointegration capability, while ceramic and polymer materials have better biocompatibility, but do not meet the requirements of mechanical reliability in the zones of considerable load. In this regard, the study of new classes of materials combining the strength characteristics with the osteogenic potential seems to be a promising area. The study aimed to assess cytocompatibility of the boron carbide ( $B_4C$ )-based porous ceramic material to confirm the possibility of its use for bone defect replacement. The  $B_4C$  semi-finished products were manufactured by pressureless sintering at 1900–2100 °C; ultrastructure of the resulting sample surface was examined by atomic force and scanning electron microscopy. Cytotoxicity of the  $B_4C$  samples was estimated by an indirect method relative to human mesenchymal stem cells. The following cell survival rates were reported: 102.1% (24 h) and 99.1% (72 h) for the samples autoclaved; 110.0% (24 h) and 94.4% (72 h) for those treated with ethylene oxide. No significant intergroup differences were revealed (Mann–Whitney U-test). The findings allow us to consider  $B_4C$  ceramics as a promising solution for bone grafting. However, further research is required to assess its clinical potential, including the development of sterilization protocols for larger and complex-shaped samples.

**Keywords:** boron carbide, bone implants, ceramics, sterilization, biocompatibility**Funding:** the study was supported by the Russian Science Foundation grant (project No. 25-25-00187).**Author contribution:** Chepeleva EV, Khakhalkin VV — study concept and design; Chepeleva EV, Kozyr KV, Vaver AA, Khakhalkin VV — experimental procedure and data processing; Chepeleva EV — manuscript writing; Kozyr KV, Vaver AA, Khakhalkin VV — manuscript editing.✉ **Correspondence should be addressed:** Elena V. Chepeleva  
Rechkunovskaya, 15, Novosibirsk, 630055, Russia; e\_chepeleva@meshalkin.ru, amareza@mail.ru**Received:** 10.09.2025 **Accepted:** 28.09.2025 **Published online:** 12.10.2025**DOI:** 10.24075/brsmu.2025.044**Copyright:** © 2025 by the authors. **Licensee:** Pirogov University. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Современная травматология и ортопедия сталкиваются со сложной задачей реконструкции обширных дефектов костной ткани, возникающих вследствие травм, резекций по поводу опухолей или дегенеративных заболеваний [1]. Ключевым подходом к лечению костных дефектов является использование имплантируемых материалов для их замещения. Идеальный остеопластический материал должен быть биосовместимым, обеспечивать остеоиндукцию (процесс, при котором костный заместитель служит структурным матриксом для миграции и пролиферации остеобластов), остеоиндукцию (процесс, посредством которого мезенхимные стволовые клетки и остеопрогениторные клетки активируются для дифференцировки в остеогенном направлении), а также сохранять структурно-механические свойства регенерируемой кости [2]. Универсального подхода для костной пластики в настоящее время не существует, выбор оптимального материала должен определяться конкретной клинической ситуацией, размерами дефекта и функциональными требованиями. Широко применяемый арсенал материалов для замещения костных дефектов включает в себя полимерные матриксы, биокерамику,

а также конструкционные сплавы на основе металлов, в отдельных клинических ситуациях используют ауто- или аллотрансплантаты костной ткани [2–4]. Анализ эффективности существующих решений выявляет системные ограничения, варьирующиеся в зависимости от класса материала (табл. 1) [3–11].

На сегодняшний день подходы к восстановлению костных тканей ориентированы на преодоление текущих ограничений путем разработки принципиально новых решений, среди которых можно выделить несколько ключевых направлений. Одним из наиболее перспективных является тканевая инженерия, позволяющая создавать биомиметические структуры путем комбинирования биосовместимых матриксов, клеток-предшественников и биоактивных молекул для направленной стимуляции остеогенеза [4, 12–14]. Значительный потенциал связан с применением аддитивных технологий (3D-печать, селективное лазерное плавление), которые обеспечивают производство имплантов со сложной архитектурой, контролируемой пористостью и точным соответствием анатомии дефекта, что невозможно при использовании традиционных методов [3, 15, 16].

**Таблица 1.** Сравнительный анализ основных классов материалов для костной пластики [3–11]

| Класс материала         | Примеры                                                                                                            | Преимущества                                                                                                                          | Ограничения                                                                                                                      |
|-------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Биологические материалы |                                                                                                                    |                                                                                                                                       |                                                                                                                                  |
| Костная ткань           | Аутотрансплантат                                                                                                   | Отсутствие риска отторжения, остеоиндуктивность, остеоиндуктивность                                                                   | Ограничение объема материала, дополнительное оперативное вмешательство и связанные с ним риски осложнений                        |
|                         | Аллотрансплантат                                                                                                   | Отсутствие ограничений по объему материала, остеоиндуктивность, остеоиндуктивность                                                    | Риск иммунного отторжения, риск передачи вирусных и бактериальных инфекций, требуются дополнительные этапы для обработки         |
| Природные полимеры      | Белковые (коллаген, фибрин, желатин); полисахариды (гиалуроновая кислота, хондроитинсульфат, альгинат, хитозан)    | Биосовместимость, биоразлагаемость                                                                                                    | Низкая механическая прочность, наличие природных примесей, вариативность свойств                                                 |
| Природные минералы      | Кораллы                                                                                                            | Биосовместимость                                                                                                                      | Ограниченная доступность, медленная резорбция                                                                                    |
| Синтетические материалы |                                                                                                                    |                                                                                                                                       |                                                                                                                                  |
| Металлы                 | Титан и его сплавы, тантал, нержавеющая сталь, магний и его сплавы                                                 | Высокая механическая прочность и износостойкость, биосовместимость                                                                    | Низкая способность к биодеградации, риск токсичности из-за выделения ионов металлов, низкая устойчивость к циклическим нагрузкам |
| Биокерамика             | Биоинертная (керамический оксид алюминия); биодеградируемая (гидроксиапатит, $\beta$ -трикальцийфосфат, биостекло) | Биосовместимость, структурное сходство с костной тканью, остеоиндуктивность/остеоиндуктивность (в зависимости от структуры и состава) | Хрупкость, низкая прочность на изгиб и кручение, сложность управления скоростью резорбции                                        |
| Полимеры                | Биодеградируемые (поликапролактон, полимолочная кислота, полигликолевая кислота)                                   | Биоразлагаемость, биосовместимость, универсальность                                                                                   | Низкая механическая прочность, риск воспаления из-за продуктов деградации                                                        |
|                         | Небиодеградируемые (полиэтилен, полиуретан)                                                                        | Биосовместимость, универсальность                                                                                                     |                                                                                                                                  |
| Композитные материалы   | Гидроксиапатит-коллагеновые матриксы, кальций-фосфатные покрытия на металлах                                       | Сочетание механических свойств и биосовместимости                                                                                     | Сложность производства, высокая стоимость, возможная неоднородность структуры                                                    |

Карбид бора традиционно применяют в качестве конструкционного материала благодаря высокой твердости (до 48,5 ГПа), относительно низкой плотности (~2,52 г/см<sup>3</sup>) и химической инертности [17]. На сегодняшний день свойства В<sub>4</sub>С как самостоятельного имплантационного материала остаются малоизученными, а немногочисленные исследования сосредоточены главным образом на его роли вспомогательного компонента (модифицирующие добавки, защитные покрытия).

Целью работы было изучить биологическую совместимость керамических образцов на основе карбида бора путем исследования их цитотоксического воздействия на мезенхимные стволовые клетки.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Заготовки спеченного карбида бора изготавливали по запатентованной технологии (патент № RU 2 836 825 С1) [18]. В ходе технологического процесса исходный порошок карбида бора («УНИХИМ с ОЗ», Россия) вместе со связующим веществом на 1 ч загружают в распылительное сушило XLB-3 (Oriental Development Limited, Китай). Далее пресс-порошок прессуют с помощью пневмогидравлического пресса СОРОКИН 7.50 («Лехт», Россия) методом холодного прессования для получения заготовки, из которой с помощью механической обработки получают детали требуемой формы. Спрессованную деталь для удаления связующего вещества помещают в муфельную печь ЭКПС-50 («Смоленское СКТБ СПУ», Россия). Затем заготовку размещают в установку горячего прессования HP W 250 (FCT Systeme GmbH, Германия), в которой происходит свободное спекание при температуре 1900–2100 °С с 14 стадиями, состоящими из нагревания, промежуточной выдержки и вакуумирования. Исходные заготовки с помощью алмазных дисков разрезали на образцы размером 5 × 5 × 30 мм, и очищали от пыли, образованной при резке, в ультразвуковой ванне CD-4830 (Codyson, Китай) в среде этилового спирта, затем отмывали в дистиллированной воде 3 раза по 40 мин. В качестве материала сравнения в работе использовали образцы аналогичного размера, изготовленные из титана марки BT 1-00 («ТНМК», Россия).

Исследование структуры поверхности образцов из карбида бора проводили на сканирующем электронном микроскопе KYKY-EM6900LV (KYKY Technology Co., Ltd., Китай) при ускоряющем напряжении 20 кВ и силе тока электронного луча 120 мкА. Топографию поверхности образцов исследовали на атомно-силовом микроскопе NTEGRA II (NT-MDT Spectrum Instruments, Россия) в полуконтактном режиме с помощью силиконового ультраострого кантилевера HA\_FM A (NT-MDT Spectrum Instruments, Россия) при частоте сканирования 0,7 Гц. Для создания трехмерных топографических изображений использовали программное обеспечение Nova-Px (NT-MDT Spectrum Instruments, Россия).

Для стерилизации образцов были выбраны два широко распространенных в лабораторной и клинической практике метода — физический (автоклавирование) и химический (оксид этилена). Перед использованием в эксперименте половину образцов из карбида бора и титана стерилизовали в автоклаве (Youjoy BES-12L-B-LED, Китай) при температуре 121 °С, давлении 1,1 атм. в течение 45 мин. Оставшиеся образцы стерилизовали этиленоксидом в газовом стерилизаторе/аэраторе Steri-Vac 5XL (3M, США) при концентрации этиленоксида 750 мг/л, температуре в

камере — 37 °С, влажности — 70% в течение 3 ч. Аэрацию проводили при температуре стерилизации не менее 8 ч.

Цитотоксичность образцов оценивали непрямим методом, исследуя жизнеспособность мезенхимных стволовых клеток человека (МСК) линии MSC-DP-1 (ЦКП «Коллекция культур клеток позвоночных» ИИЦ РАН, Россия) в экстрактах, полученных выдерживанием тестируемых образцов в культуральной среде DMEM/F12 (Servicebio, Китай) при 37 °С во влажной атмосфере с 5% CO<sub>2</sub> в течение 72 ч согласно ГОСТ ISO 10993-12-2023 [19]. Поскольку МСК являются предшественниками остеобластов и играют ключевую роль в регенерации костной ткани, их использование позволяет оценить, насколько исследуемый материал будет совместим с целевой биологической средой *in vivo*.

Клетки MSC-DP-1 культивировали в среде DMEM/F12 (Servicebio, Китай) с добавлением 10% эмбриональной телячьей сыворотки («ПанЭко», Россия), 100 ЕД/мл пенициллина (Thermo Fisher Scientific, США), 100 ЕД/мл стрептомицина (Thermo Fisher Scientific, США) и 2 ммоль/л L-глутамин («ПанЭко», Россия) при 37 °С во влажной атмосфере с 5% CO<sub>2</sub>. Для исследования цитотоксичности экстрактов клетки рассаживали в 96-луночные плоскодонные культуральные планшеты по 2 × 10<sup>4</sup> клеток на 200 мкл среды в каждой лунке и инкубировали в течение 24 ч. Затем среду заменяли на 200 мкл экстракта. После инкубации в экстрактах при 37 °С во влажной атмосфере с 5% CO<sub>2</sub> в стандартных условиях в течение 24 и 72 ч жизнеспособность клеток измеряли с использованием набора для оценки пролиферации клеток EZcount™ XTT Cell Assay Kit (HiMedia Labs, Индия). Оптическую плотность содержимого лунок измеряли при длине волны 450 нм и референсной длине волны 690 нм с использованием микропланшетного фотометра Stat Fax-2100 (Awareness Technology, Inc., США). В качестве контроля использовали клетки, культивирующиеся в полной среде DMEM/F12. Число повторностей в каждой группе равнялось 5. Жизнеспособность клеток рассчитывали как отношение между оптической плотностью в экспериментальных группах и контроле (А):

$$\text{Жизнеспособность клеток} = \left( \frac{A_{\text{экспериментальная группа}}}{A_{\text{контроль}}} \right) \times 100\%.$$

Образец считали нетоксичным при величине показателя жизнеспособности клеток более 70% (ГОСТ ISO 10993-5-2023) [20].

Статистическую обработку данных выполняли в программе Statistica 10.0 (StatSoft, США). Нормальность распределения данных оценивали с помощью критерия Шапиро–Уилка. Для выявления различий между группами использовали U-критерий Манна–Уитни. Результаты исследования представлены в виде Me (25%; 75%), где Me — медиана, интерквартильный размах — значения 25-го и 75-го процентилей. Для коррекции на множественные сравнения использовали поправку Бонферрони, уровень значимости после коррекции составил  $\alpha = 0,0125$ , различия между группами считали достоверными при  $p < 0,0125$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Общий вид образцов пористой керамики на основе карбида бора размером 5 × 5 × 30 мм представлен на рис. 1. Основные технические характеристики материала представлены в табл. 2.

На микрофотографиях поверхности спеченных образцов из карбида бора выявляется характерная

поликристаллическая структура с выраженной зеренной организацией, средний размер зерен составляет 40 мкм (рис. 2). Зерна расположены плотно, без значительных промежутков, имеют преимущественно угловатую морфологию со скругленными границами. Границы имеют сложную конфигурацию, включая двойниковые структуры и участки неполного срастания. Поверхность обладает высокопористой структурой из взаимосвязанных пор преимущественно округлой и овальной формы со средним размером 30 мкм. При анализе взаимосвязей между порами выявлены разветвленные каналы и цепочки, формирующие систему межпорового сообщения. Распределение пор в объеме материала относительно равномерное, с локальными скоплениями и зонами повышенной пористости. Стенки пор имеют гладкие поверхности с микронеровностями и частичным срастанием соседних структур.

Топографический анализ поверхности исследуемого образца демонстрирует сложную морфологию рельефа с выраженной неоднородностью микроструктуры, среднеквадратичная шероховатость образцов составила  $0,203 \pm 0,037$  мкм, градиент высот —  $1,563 \pm 0,607$  мкм (рис. 3). На поверхности прослеживаются элементы, представленные как возвышенностями субмикронного размера, так и неглубокими впадинами различной конфигурации. Обнаружено неравномерное распределение высотных характеристик с формированием локальных холмистых структур и участков повышенной шероховатости.

При оценке жизнеспособности МСК, культивируемых в присутствии экстрактов из образцов карбида бора, цитотоксических эффектов не было выявлено ни в экспериментальных группах, ни в группах сравнения (рис. 4). В качестве отрицательного контроля использовали заготовки из титана марки ВТ 1-00, что подтвердило воспроизводимость метода и соответствие биологического ответа в тест-системе установленным требованиям. Влияние метода стерилизации на жизнеспособность клеток также отмечено не было (рис. 4).

## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Полученные результаты, демонстрирующие отсутствие значимых цитотоксических эффектов спеченного карбида бора по отношению к МСК, согласуются с данными предыдущих исследований о биосовместимости материала, однако в этих работах карбид бора исследовали в виде порошка или отдельных частиц. Ранее было показано, что наночастицы  $B_4C$ , полученные методом сольвотермического синтеза, не оказывают токсического эффекта на клеточные линии HeLa (рак шейки матки) и НЕК-293 (эмбриональная почка человека) в концентрациях от 100 до 800 мкг/л [21]. Показана также биосовместимость аморфного порошка карбида бора как при контакте с соматическими клетками (фибробластами линии Hs680), так и с клетками иммунной системы (макрофагами линии RAW 264.7) [22]. Отсутствие статистически значимых различий в жизнеспособности клеток между группами,

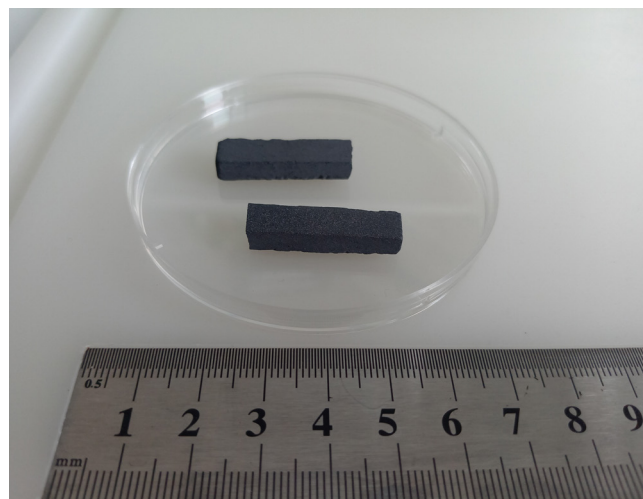


Рис. 1. Общий вид образцов  $B_4C$ -керамики, изготовленных методом свободного спекания

подвергнутыми автоклавированию и стерилизации этиленоксидом, указывает на стабильность свойств образцов  $B_4C$  и их устойчивость к сорбции токсичных соединений в процессе обработки. Следует отметить, что в данной работе использовали образцы карбида бора небольшого размера (5 × 5 × 30 мм). В дальнейшем для подбора условий стерилизации заготовок большего размера и/или сложной формы могут потребоваться дополнительные исследования, поскольку пористая структура материала может затруднять диффузию стерилизующих агентов и способствовать накоплению конденсата в глубинных зонах.

В настоящее время подавляющее большинство работ в области медицинского применения карбида бора сосредоточено на использовании наночастиц  $B_4C$  как высокоэффективных носителей для таргетной доставки изотопа бор-10 в рамках бор-нейтронозахватной терапии злокачественных новообразований [23]. В отличие от активно изучаемого терапевтического применения, вопросы, связанные с использованием  $B_4C$  в качестве биосовместимого материала для имплантологии, остаются малоизученными. Использование  $B_4C$  в качестве добавки при изготовлении пористых керамических матриц из оксида алюминия приводит к улучшению их механических свойств и цитосовместимости [24], однако детальные механизмы этих эффектов требуют дальнейшего изучения.

Основной задачей при создании пористых керамических матриц для замещения костных дефектов является оптимизация их архитектуры, которая должна обеспечивать как механическую стабильность, так и условия, способствующие эффективной диффузии питательных веществ и кислорода [25]. Оптимальное процентное соотношение пористости по результатам ряда исследований находится в пределах 40–90% [3]. Возникает фундаментальное противоречие: с одной стороны, пористость материала способствует адгезии, пролиферации и дифференцировке МСК в остеобласты, с другой стороны,

Таблица 2. Характеристика образцов  $B_4C$ -керамики, изготовленных методом свободного спекания [18]

| Технические характеристики            | Значение              |
|---------------------------------------|-----------------------|
| Средний размер частиц исходного сырья | 3 мкм                 |
| Плотность                             | 1,8 г/см <sup>3</sup> |
| Прочность на изгиб                    | 250–300 МПа           |
| Открытая пористость заготовки         | 50–60 %               |



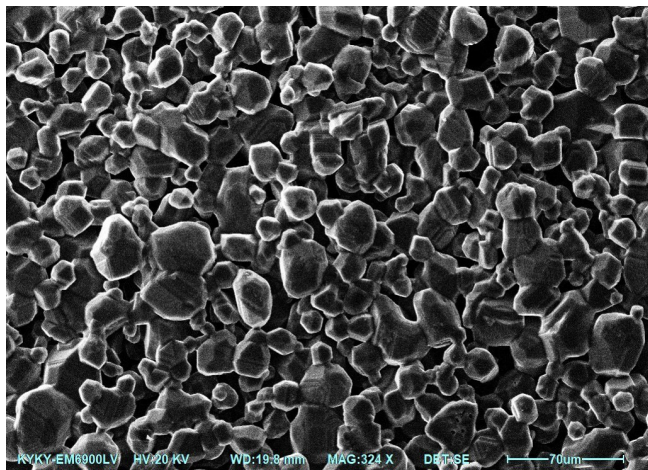


Рис. 2. Микроструктура поверхности  $B_4C$ -керамики, изготовленной методом свободного спекания. Масштабная линейка — 70 мкм

высокая степень пористости ограничивает механическую прочность, что обуславливает необходимость поиска компромисса между этими параметрами [6]. Для плотной матрицы гидроксипатита, наиболее распространенного аллопластического материала на основе керамики, пределы прочности на изгиб лежат в диапазонах 38–250 МПа, а для пористой матрицы предел прочности на изгиб зависит от формы и концентрации пор и составляет 2–11 МПа, что значительно ниже, чем у костной ткани (135–193 МПа) [26]. Хотя существует множество способов модификации кальций-фосфатной керамики, этот материал все еще уступает костной ткани по гибкости, эластичности и прочности. Из-за их хрупкости такие имплантаты не используют для восстановления костей, несущих существенную нагрузку [6]. Как альтернативный материал в подобных случаях (например, при изготовлении компонентов эндопротеза тазобедренного сустава) может быть использован керамический оксид алюминия класса А ( $Al_2O_3$ ) [27]. Пористую керамику из карбида бора теоретически можно использовать в имплантологии как альтернативу керамическим алюмооксидным материалам

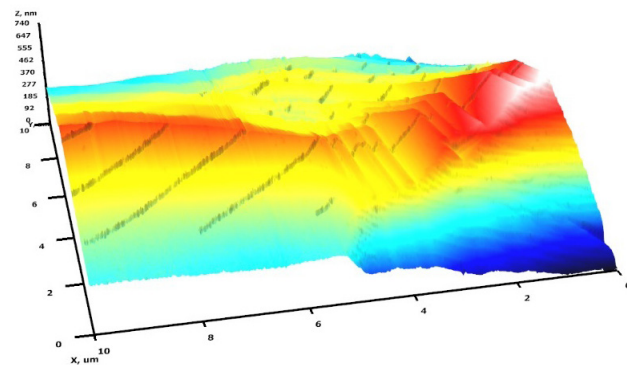


Рис. 3. АСМ-изображение рельефа поверхности  $B_4C$ -керамики, изготовленной методом свободного спекания. Размер поля 10 × 10 мкм. Масштаб по оси Z: 0–0,74 мкм

для снижения нагрузки на сустав, поскольку имеет более низкий удельный вес — приблизительно 1,8 г/см<sup>3</sup>, что сопоставимо с плотностью кортикальной костной ткани, в то время как плотность керамики из оксида алюминия — 3,94 г/см<sup>3</sup> [6]. Следует отметить, что прочность на изгиб керамического оксида алюминия выше, чем у спеченной керамики из карбида бора (500 МПа и 250–300 МПа соответственно). Одним из технологических решений для повышения прочности пористой  $B_4C$ -матрицы может быть импрегнирование алюминием путем нанесения на нее порошка металла и повторного спекания при температуре выше температуры плавления алюминия (более 660 °С). Полученный таким способом керамический композит имеет относительную плотность 2,2–2,6 г/см<sup>3</sup> и прочность при изгибе не менее 600 МПа [18].

Дополнительными факторами, влияющими на адгезию и пролиферацию клеток в месте имплантации, являются геометрия пор и шероховатость поверхности материала [28]. Сложная пространственная организация пор не только увеличивает площадь для адгезии клеток, но и создает механические стимулы для их дифференцировки. В свою очередь, шероховатость поверхности способствует адгезии белков внеклеточного матрикса

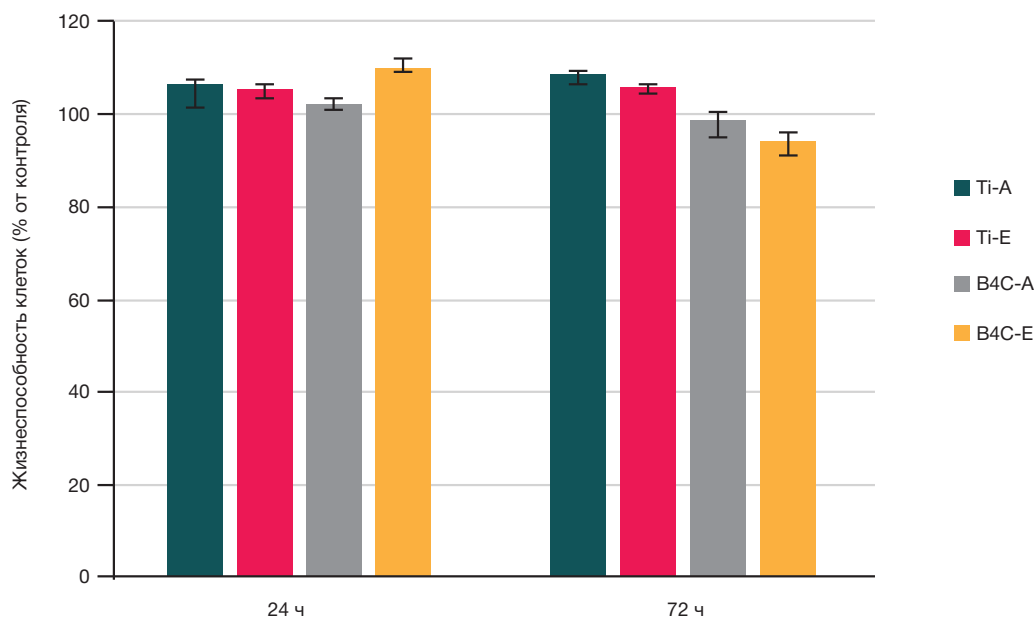


Рис. 4. Жизнеспособность мезенхимальных стволовых клеток линии MSC-DP-1 после культивирования в течение 24 и 72 ч в присутствии экстрактов, полученных из образцов карбида бора ( $B_4C$ ) и титана (Ti), стерилизованных автоклавированием (А) или этиленоксидом (Е). Ме (25%; 75%), U-критерий Манна-Уитни

через интегриновые рецепторы, а гидрофильность поверхности, связанная с микрорельефом, обеспечивает оптимальную смачиваемость, что способствует диффузии питательных веществ и миграции клеток [29]. Показано, что адгезия и пролиферация остеобластов на поверхностях из гидроксиапатита возрастают по мере увеличения шероховатости поверхности от  $0,733 \pm 0,203$  до  $4,680 \pm 0,433$  мкм [30]. Изучение адгезии и пролиферации клеток на поверхности керамики из карбида бора для определения оптимального способа обработки материала в данной работе не проводилось и запланировано в дальнейших исследованиях.

## ВЫВОДЫ

Проведенное исследование показало цитосовместимость керамических образцов, изготовленных из карбида бора методом свободного спекания, что делает данный материал перспективным кандидатом для применения в медицинской имплантологии. Однако ограничения исследования, связанные с небольшими размерами образцов, требуют валидации в случае использования

в последующих экспериментах крупногабаритных или сложноструктурных заготовок. В клинической практике разработанный материал может найти применение при создании индивидуальных имплантатов для замещения дефектов костной ткани в челюстно-лицевой хирургии и ортопедии, особенно в случаях, требующих сочетания механической прочности и способности к интеграции с костной тканью. Целесообразно использование  $B_4C$ -керамики в составе комбинированных конструкций для артропластики, где ее низкая плотность позволяет снизить общую массу эндопротеза. Для повышения прочности пористой матрицы из карбида бора перспективно создание композитных материалов методом пропитки заготовок расплавами металлов. Дальнейшие направления исследования биосовместимости  $B_4C$ -керамики включают в себя оценку влияния микроструктуры (размер частиц, пористость) на адгезивные свойства поверхности и остеогенную активность *in vitro*, изучение долгосрочной стабильности материала в физиологических условиях, а также исследование стресс-коррозионного поведения при циклических нагрузках, имитирующих естественную биомеханику, что особенно актуально для эндопротезирования суставов.

## Литература

- Hoveidae AH, Ghaseminejad-Raeini A, Esmaeili S, Sharafi A, Ghaderi A, Pirahesh K, et al. Effectiveness of synthetic versus autologous bone grafts in foot and ankle surgery: a systematic review and meta-analysis. BMC Musculoskelet Disord. 2024; 25 (1): 539.
- Vaiani L, Boccaccio A, Uva AE, Palumbo G, Piccininni A, Guglielmi P, et al. Ceramic materials for biomedical applications: an overview on properties and fabrication processes. J Funct Biomater. 2023; 14 (3): 146.
- Билялов А. Р., Минасов Б. Ш., Якупов Р. Р., Акбашев В. Н., Рафикова Г. А., Бикмеев А. Т., и др. Использование керамической 3D-печати для задач тканевой инженерии: обзор. Политравма. 2023; (1): 89–109. DOI: 10.24412/1819-1495-2023-1-89-109.
- Власова Т. И., Арсентьева Е. В., Худайберенова Г. Д., Полякова Д. И. Современный взгляд на использование костных заменителей и возможность усиления их остеогенности клеточными технологиями. Медицинский вестник Башкортостана. 2020; 15 (2): 53–58.
- Arif U, Haider S, Haider A, Khan N, Alghyamah AA, Jamila N, et al. Biocompatible polymers and their potential biomedical applications: a review. Curr Pharm Des. 2019; 25 (34): 3608–19. DOI: 10.2174/1381612825999191011105148.
- Мухаметов У. Ф., Люлин С. В., Борзунов Д. Ю., Гареев И. Ф., Бейлерли О. А., Yang G., и др. Аллопластические и имплантационные материалы для костной пластики: обзор литературы. Креативная хирургия и онкология. 2021; 11 (4): 343–53. DOI: 10.24060/2076-3093-2021-11-4-343-353.
- Popov AA, Kirsanova VA, Sviridova IK, Akhmedova SA, Filyushin MM, Sergeeva NS. Osteo-replacement properties of scleractinium coral aquaculture skeleton (experimental study). Russ J Transplantol Artif Organs. 2019; 21 (3): 121–6. DOI: 10.15825/1995-1191-2019-3-121-126.
- Brett E, Flacco J, Blackshear C, Longaker MT, Wan DC. Biomimetics of bone implants: the regenerative road. Biores Open Access. 2017; 6 (1): 1–6. DOI: 10.1089/biores.2016.0044.
- Смирнов И. В., Смирнова П. В., Тетерина А. Ю., Калита В. И., Комлев В. С. Формирование биоактивных керамических покрытий на титановых имплантатах. Гены и клетки. 2022; 17 (3): 215.
- Попрыгина Т. Д., Пономарева Н. И., Гордеев С. К., Самодай В. Г. Импрегнирование углеродных наноструктурных имплантатов (УНИ) костным гидроксиапатитом. Прикладные информационные аспекты медицины. 2022; 25 (1): 51–7. DOI: 10.18499/2070-9277-2022-25-1-51-57.
- Панкратов А. С., Фадеева И. С., Юрасова Ю. Б., Гринин В. М., Черкесов И. В., Коршунов В. В., и соавт. Остеоиндуктивный потенциал частично деминерализованного костного матрикса и возможности его использования в клинической практике. Вестник ПАМН. 2022; 77 (2): 143–51.
- Liu J, Yang L, Liu K, Gao F. Hydrogel scaffolds in bone regeneration: their promising roles in angiogenesis. Front Bioeng Biotechnol. 2023; 11: 1217874. DOI: 10.3389/fbioe.2023.1217874.
- Cichoń E, Guzik M. Bacterial-derived polyhydroxyalkanoate/bioceramic composites in clinical practice: state of the art and future perspectives. ACS Biomater Sci Eng. 2025; 11 (8): 4653–70.
- Fan D, Liu Y, Wang Y, Wang Q, Guo H, Cai Y, et al. 3D printing of bone and cartilage with polymer materials. Front Pharmacol. 2022; 13: 1044726.
- Марченко Е. С., Гордиенко И. И., Козулин А. А., Байгонакова Г. А., Борисов С. А., Гарин А. С., и др. Исследование биосовместимости пористых 3D-TiNi имплантатов в условиях *in vivo*. Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. 2024; 39 (1): 184–93. DOI: 10.29001/2073-8552-2024-39-1-184-193.
- Crovace AM, Lacitignola L, Forleo DM, Staffieri F, Francioso E, Di Meo A, et al. 3D biomimetic porous titanium (Ti6Al4V ELI) scaffolds for large bone critical defect reconstruction: an experimental study in sheep. Animals (Basel). 2020; 10 (8): 1389.
- Мартынов Р. С., Пак А. Я., Волокитин О. Г., Никитин Д. С., Ларионов К. Б., Поваляев П. В., и др. Синтез порошка карбида бора безвакуумным электродуговым методом и получение объемной керамики методом искрового плазменного спекания. Вестник Пермского национального исследовательского политехнического университета. Машиностроение, материаловедение. 2023; 25 (3): 65–76. DOI: 10.15593/2224-9877/2023.3.07.
- Халалкин В. В., автор. Способ получения легкого керамического композита. Патент РФ № RU2836825C1. 24.03.2025.
- ГОСТ ISO 10993-12-2023. Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 12. Отбор и подготовка образцов для проведения исследований: межгосударственный стандарт: введен 2024-06-01. Межгосударственный совет по стандартизации, метрологии и сертификации. Москва: Стандартинформ, 2023.
- ГОСТ ISO 10993-5-2023. Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 5. Исследования на цитотоксичность методами *in vitro*: межгосударственный стандарт: введен в действие 01.06.2024.

- Межгосударственный совет по стандартизации, метрологии и сертификации. Москва: Стандартинформ, 2023.
21. Singh P, Kaur G, Singh K, Kaur M, Kumar M, Meena R, et al. Nanostructured boron carbide (B<sub>4</sub>C): A bio-compatible and recyclable photo-catalyst for efficient wastewater treatment. *Materialia*. 2018; 1: 258–64.
  22. Stodolak-Zych E, Gubernat A, Ścisłowska-Czarnecka A, Chadzińska M, Zych L, Zientara D, et al. The influence of surface chemical composition of particles of boron carbide powders on their biological properties. *Appl Surf Sci*. 2022; 582: 152380.
  23. Wróblewska A, Szermer-Olechnik B, Szczygieł A, Węgierek-Ciura K, Mierzejewska J, Kozieł D, et al. Macrophages as carriers of boron carbide nanoparticles dedicated to boron neutron capture therapy. *J Nanobiotechnol*. 2024; 22 (1): 183.
  24. Öksüz KE. Macro-porous aluminum oxide-boron carbide ceramics for hard tissue applications. *Recep Tayyip Erdoğan Üniv Fen Bilimleri Derg*. 2023; 4 (2): 65–75.
  25. Boccaccio A, Fiorentino M, Uva AE, Laghetti LN, Monno G. Rhombicuboctahedron unit cell based scaffolds for bone regeneration: geometry optimization with a mechanobiology-driven algorithm. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*. 2018; 83: 51–66. DOI: 10.1016/j.msec.2017.09.004.
  26. Чупрунов К. О. Разработка метода получения наноструктурных сферических порошковых материалов на основе гидроксилатапатита с регулируемым фазовым составом и показателями дисперсности [диссертация]. М., 2022.
  27. Некишева А. А., Абдулазизов Б. Д., Пешеходко Д. И. Обзор материалов для изготовления эндопротезов тазобедренного сустава. Медицина. Социология. Философия. Прикладные исследования. 2020; 6: 48–54.
  28. Marques A, Miranda G, Silva F, Pinto P, Carvalho Ó. Review on current limits and potentialities of technologies for biomedical ceramic scaffolds production. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*. 2021; 109 (3): 377–93. DOI: 10.1002/jbm.b.34706.
  29. Cai S, Wu C, Yang W, Liang W, Yu H, Liu L. Recent advance in surface modification for regulating cell adhesion and behaviors. *Nanotechnol Rev*. 2020; 9 (1): 971–89. DOI: 10.1515/ntrev-2020-0076.
  30. Deligianni DD, Katsala ND, Koutsoukos PG, Missirlis YF. Effect of surface roughness of hydroxyapatite on human bone marrow cell adhesion, proliferation, differentiation and detachment strength. *Biomaterials*. 2001; 22 (1): 87–96. DOI: 10.1016/S0142-9612(00)00174-5.
- ## References
1. Hoveidae AH, Ghaseminejad-Raeini A, Esmaeili S, Sharafi A, Ghaderi A, Pirahesh K, et al. Effectiveness of synthetic versus autologous bone grafts in foot and ankle surgery: a systematic review and meta-analysis. *BMC Musculoskelet Disord*. 2024; 25 (1): 539.
  2. Vaiani L, Boccaccio A, Uva AE, Palumbo G, Piccininni A, Guglielmi P, et al. Ceramic materials for biomedical applications: an overview on properties and fabrication processes. *J Funct Biomater*. 2023; 14 (3): 146.
  3. Bilyalov AR, Minasov BSH, Yakupov RR, Akbashev VN, Rafikova GA, Bikmeev AT, i dr. Ispol'zovanie keramicheskoy 3D-pechati dlya zadach tkanevoj inzhenerii: obzor. *Politramva*. 2023; (1): 89–109. DOI: 10.24412/1819-1495-2023-1-89-109. Russian.
  4. Vlasova TI, Arsenteva EV, Hudajberanova GD, Polyakova DI. Sovremennyy vzglyad na ispol'zovanie kostnykh zamenitelej i vozmozhnost' usileniya ih osteogennosti kletochnymi tekhnologiyami. *Medicinskij vestnik Bashkortostana*. 2020; 15 (2): 53–58. Russian.
  5. Arif U, Haider S, Haider A, Khan N, Alghyamah AA, Jamila N, et al. Biocompatible polymers and their potential biomedical applications: a review. *Curr Pharm Des*. 2019; 25 (34): 3608–19. DOI: 10.2174/1381612825999191011105148.
  6. Muhametov UF, Lyulin SV, Borzunov DYU, Gareev IF, Bejlerli OA, Yang G, i dr. Alloplasticheskie i implantacionnye materialy dlya kostnoj plastiki: obzor literatury. *Kreativnaya hirurgiya i onkologiya*. 2021; 11 (4): 343–53. DOI: 10.24060/2076-3093-2021-11-4-343-353. Russian.
  7. Popov AA, Kirsanova VA, Sviridova IK, Akhmedova SA, Filyushin MM, Sergeeva NS. Osteo-replacement properties of scleractinium coral aquaculture skeleton (experimental study). *Russ J Transplantol Artif Organs*. 2019; 21 (3): 121–6. DOI: 10.15825/1995-1191-2019-3-121-126.
  8. Brett E, Flacco J, Blackshear C, Longaker MT, Wan DC. Biomimetics of bone implants: the regenerative road. *Biores Open Access*. 2017; 6 (1): 1–6. DOI: 10.1089/biores.2016.0044.
  9. Smirnov IV, Smirnova PV, Teterina AYU, Kalita VI, Komlev VS. Formirovanie bioaktivnykh keramicheskikh pokrytij na titanovykh implantatah. *Geny i kletki*. 2022; 17 (3): 215. Russian.
  10. Poprygina TD, Ponomareva NI, Gordeev SK, Samodaj VG. Impregnirovaniye ugleodnykh nanostrukturnykh implantatov (UNI) kostnym gidroksiapatitom. *Prikladnye informacionnye aspekty mediciny*. 2022; 25 (1): 51–7. DOI: 10.18499/2070-9277-2022-25-1-51-57. Russian.
  11. Pankratov AS, Fadeeva IS, Yurasova YuB, Grinin VM, Cherkesov IV, Korshunov VV, i dr. Osteoinduktivnyy potencial chastichno demineralizovannogo kostnogo matriksa i vozmozhnosti ego ispol'zovaniya v klinicheskoy praktike. *Vestnik RAMN*. 2022; 77 (2): 143–51. Russian.
  12. Liu J, Yang L, Liu K, Gao F. Hydrogel scaffolds in bone regeneration: their promising roles in angiogenesis. *Front Bioeng Biotechnol*. 2023; 11: 1217874. DOI: 10.3389/fbioe.2023.1217874.
  13. Cichoń E, Guzik M. Bacterial-derived polyhydroxyalkanoate/bioceramic composites in clinical practice: state of the art and future perspectives. *ACS Biomater Sci Eng*. 2025; 11 (8): 4653–70.
  14. Fan D, Liu Y, Wang Y, Wang Q, Guo H, Cai Y, et al. 3D printing of bone and cartilage with polymer materials. *Front Pharmacol*. 2022; 13: 1044726.
  15. Marchenko ES, Gordienko II, Kozulin AA, Bajgonakova GA, Borisov SA, Garin AS, i dr. Issledovanie biosovmestimosti poristyykh 3D-TiNi implantatov v usloviyakh *in vivo*. *Sibirskij zhurnal klinicheskoy i eksperimental'noy mediciny*. 2024; 39 (1): 184–93. DOI: 10.29001/2073-8552-2024-39-1-184-193. Russian.
  16. Crovace AM, Lacitignola L, Forleo DM, Staffieri F, Francioso E, Di Meo A, et al. 3D biomimetic porous titanium (Ti6Al4V ELI) scaffolds for large bone critical defect reconstruction: an experimental study in sheep. *Animals (Basel)*. 2020; 10 (8): 1389.
  17. Martynov RS, Pak AY, Volokitin OG, Nikitin DS, Larionov KB, Povalyaev PV, i dr. Sintez poroshka karbida bora bezvakuurnym elektrodugovym metodom i poluchenie ob'emnoj keramiki metodom iskrovogo plazmennogo spekaniya. *Vestnik Permskogo nacional'nogo issledovatel'skogo politekhnicheskogo universiteta. Mashinostroenie, materialovedenie*. 2023; 25 (3): 65–76. DOI: 10.15593/2224-9877/2023.3.07. Russian.
  18. Hahalkin VV, avtor. Sposob polucheniya legkogo keramicheskogo kompozita. Patent RF № RU2836825C1. 24.03.2025. Russian.
  19. GOST ISO 10993-12-2023. Izdeliya medicinskie. Ocenka biologicheskogo dejstviya medicinskih izdelij. CHast' 12. Otbor i podgotovka obrazcov dlya provedeniya issledovaniy: mezhgosudarstvennyj standart: vveden 2024-06-01. Mezhhgosudarstvennyj sovet po standartizacii, metrologii i sertifikacii. Moskva: Standartinform, 2023. Russian.
  20. GOST ISO 10993-5-2023. Izdeliya medicinskie. Ocenka biologicheskogo dejstviya medicinskih izdelij. CHast' 5. Issledovaniya na citotoksichnost' metodami *in vitro*: mezhgosudarstvennyj standart: vveden v dejstvie 01.06.2024. Mezhhgosudarstvennyj sovet po standartizacii, metrologii i sertifikacii. Moskva: Standartinform, 2023. Russian.
  21. Singh P, Kaur G, Singh K, Kaur M, Kumar M, Meena R, et al. Nanostructured boron carbide (B<sub>4</sub>C): A bio-compatible and recyclable photo-catalyst for efficient wastewater treatment. *Materialia*. 2018; 1: 258–64.
  22. Stodolak-Zych E, Gubernat A, Ścisłowska-Czarnecka A, Chadzińska M, Zych L, Zientara D, et al. The influence of surface chemical composition of particles of boron carbide powders on their biological properties. *Appl Surf Sci*. 2022; 582: 152380.

23. Wróblewska A, Szermer-Olearnik B, Szczygiet A, Węgierek-Ciura K, Mierzejewska J, Koziński D, et al. Macrophages as carriers of boron carbide nanoparticles dedicated to boron neutron capture therapy. *J Nanobiotechnol*. 2024; 22 (1): 183.
24. Öksüz KE. Macro-porous aluminum oxide-boron carbide ceramics for hard tissue applications. *Recep Tayyip Erdoğan Üniv Fen Mühendis Bilim Derg*. 2023; 4 (2): 65–75.
25. Boccaccio A, Fiorentino M, Uva AE, Laghetti LN, Monno G. Rhombicuboctahedron unit cell based scaffolds for bone regeneration: geometry optimization with a mechanobiology-driven algorithm. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*. 2018; 83: 51–66. DOI: 10.1016/j.msec.2017.09.004.
26. CHuprunov KO. Razrabotka metoda polucheniya nanostrukturnykh sfericheskikh poroshkovykh materialov na osnove gidroksilapatita s reguliruemymi fazovym sostavom i pokazatelyami dispersnosti [dissertatsiya]. M., 2022. Russian.
27. Nekisheva AA, Abdulazizov BD, Peshekhodko DI. Obzor materialov dlya izgotovleniya endoprotezov tazobedrennogo sustava. *Medicina. Sociologiya. Filosofiya. Prikladnye issledovaniya*. 2020; 6: 48–54. Russian.
28. Marques A, Miranda G, Silva F, Pinto P, Carvalho Ö. Review on current limits and potentialities of technologies for biomedical ceramic scaffolds production. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*. 2021; 109 (3): 377–93. DOI: 10.1002/jbm.b.34706.
29. Cai S, Wu C, Yang W, Liang W, Yu H, Liu L. Recent advance in surface modification for regulating cell adhesion and behaviors. *Nanotechnol Rev*. 2020; 9 (1): 971–89. DOI: 10.1515/ntrev-2020-0076.
30. Deligianni DD, Katsala ND, Koutsoukos PG, Missirlis YF. Effect of surface roughness of hydroxyapatite on human bone marrow cell adhesion, proliferation, differentiation and detachment strength. *Biomaterials*. 2001; 22 (1): 87–96. DOI: 10.1016/S0142-9612(00)00174-5.