

ISSN 1814-6023 (Print)
ISSN 2524-2350 (Online)

КЛІНІЧНАЯ І ЭКСПЕРЫМЕНТАЛЬНАЯ МЕДЫЦЫНА CLINICAL AND EXPERIMENTAL MEDICINE

УДК 616-77+57(043+089.6):620.11:661.78+616-092.9
<https://doi.org/10.29235/1814-6023-2024-21-4-271-281>

Поступила в редакцию 22.06.2023
Received 22.06.2023

М. И. Демиденко¹, И. П. Жаворонок², Д. В. Адамчук¹, Т. А. Кулагова¹,
О. А. Антипова², А. А. Басалай², Т. Е. Кузнецова², С. А. Максименко¹

¹Институт ядерных проблем БГУ, Минск, Республика Беларусь
²Институт физиологии НАН Беларуси, Минск, Республика Беларусь

БИОСОВМЕСТИМОСТЬ ЛЕГИРОВАННОГО БОРОМ ПИРОЛИТИЧЕСКОГО УГЛЕРОДА

Аннотация. В НИИ ядерных проблем БГУ (НИИ ЯП БГУ) разработана установка и оптимизирована технология синтеза легированного бором пироуглерода – материала, используемого в конструкциях эндопротезов клапанов сердца.

Цель настоящей работы – оценка общего и биохимического анализа крови, массовых коэффициентов органов животных и динамики реакций тканей крыс на имплантацию пироуглеродного материала в подкожные ткани межлопаточной области.

Мониторинг показателей животных осуществляли в течение 90 сут. По данным морфометрического исследования, во все сроки наблюдения синтезированный в НИИ ЯП БГУ пироуглерод, легированный бором, видимо, не оказывает раздражающего действия на ткани по сравнению с контрольным образцом. Не выявлено существенно влияния имплантации образцов материала из пиролитического углерода на изучаемые параметры общего и биохимического анализа крови крыс по сравнению со здоровыми животными. По результатам проведенной некропсии установлено, что в разные сроки после имплантации животным материала из пиролитического углерода показатели массы и массовых коэффициентов органов животных не выходят за пределы физиологической нормы.

Таким образом, легированный бором пироуглеродный материал по характеристикам биосовместимости может быть использован для изготовления эндопротезов клапанов сердца.

Ключевые слова: пиролитический углерод, эндопротез клапана сердца, имплантат, биосовместимость

Для цитирования: Биосовместимость легированного бором пиролитического углерода / М. И. Демиденко [и др.] // Вест. Нац. акад. наук Беларусі. Сер. мед. навук. – 2024. – Т. 21, № 4. – С. 271–281. <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2024-21-4-271-281>

Marina I. Demidenko¹, Irina P. Zhavoronok², Dmitry V. Adamchuk¹, Tatsiana A. Kulahava¹,
Olga A. Antipova², Anastasia A. Basalai², Tatyana E. Kuznetsova², Sergey A. Maksimenko¹

¹Institute for Nuclear Problems of the Belarusian State University, Minsk, Republic of Belarus
²Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Republic of Belarus

BIOCOMPATIBILITY OF BORON-ENRICHED PYROLITIC CARBON

Abstract. The Institute for Nuclear Problems of the Belarusian State University (INP BSU) has developed equipment and optimized the technology for synthesizing boron-doped pyrocarbon, a material for application in heart valve endoprostheses.

The purpose of this work was to evaluate the general and biochemical blood tests, mass coefficients of animal organs and the dynamics of reactions of rat tissues to implantation of pyrocarbon material in the subcutaneous tissues of the inter-scapular region.

Animals were monitored for 90 days. According to the morphometric data, the boron-doped pyrocarbon, synthesized in INP BSU, was found to be non-irritating to the tissue in comparison with the control sample during all periods of observation. There was no significant effect of implantation of pyrolytic carbon on the parameters of the blood general and biochemical analysis in rats compared with healthy animals. The results of necropsy showed that the mass of organs and mass coefficients of animals did not deviate from the physiological norm during different periods of pyrocarbon sample implantation.

Thus, the boron-doped pyrocarbon material synthesized in INP BSU can be used for manufacturing heart valve endoprostheses.

Keywords: pyrolytic carbon, heart valve endoprosthesis, implant, biocompatibility

For citation: Demidenko M. I., Zhavoronok I. P., Adamchuk D. V., Kulahava T. A., Antipova O. A., Basalai A. A., Kuznetsova T. E., Maksimenko S. A. Biocompatibility of boron-enriched pyrolytic carbon. *Vestsi Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seryya medytsynskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2024, vol. 21, no. 4, pp. 271–000 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2024-21-4-271-281>

Введение. Углеродные композиционные материалы обладают хорошими прочностными, электрическими, оптическими свойствами и одновременно высокой биосовместимостью с тканями организма. Одним из перспективных углеродных материалов является пиролитический углерод (пироуглерод) – поликристаллическая форма углерода, образованная ориентированными произвольным или упорядоченным образом микроразмерными чешуйками графита [1, 2]. Такая структура обеспечивает отличие тепловых, электрических и механических свойств пироуглерода от графита. При этом пироуглерод является гемосовместимым – не вызывает гемолиз и тромбообразование, не изменяет свойства под воздействием биологических сред, не подвергается коррозии и усталостным напряжениям [1–4]. Сочетание физико-механических свойств, необходимых для долгосрочного использования, и биосовместимых качеств углеродного материала позволило применить его для изготовления механических искусственных сердечных клапанов [1–7]. Компоненты пиролитического углерода использовались более чем в 25 различных конструкциях протезов сердечных клапанов с конца 1960-х годов. Накоплен клинический опыт порядка 16 млн пациенто-лет [1].

С 1990-х годов пироуглерод стали применять и для изготовления костных протезов [8]. Углеродсодержащие имплантаты по своим характеристикам близки к костной ткани, инертны, обладают osteoconductive свойствами, которые позволяют формировать костно-углеродный блок при условии высокой пористости применяемых имплантатов [8–10]. Показано, что трибологические свойства пироуглерода наиболее близки к здоровому тазобедренному суставу человека и превосходят современные материалы, применяемые в парах трения эндопротезов тазобедренного сустава [11, 12]. Выявлено, что в прилегающем к имплантатам из пиролитического углерода хряще и поблизости от них отмечается меньшая дегенерация, чем у имплантатов из сплава Co-Cr, в медиальном мышечке бедра во все периоды оценки в течение года. Зарегистрировано меньше износа, дегенерации и клеточных изменений поверхности большеберцового хряща при применении имплантатов из пиролитического углерода [3].

В настоящее время использование пироуглерода существенно расширяется, что требует оптимизации методики его синтеза и разработки материала с улучшенными характеристиками.

В НИИ ядерных проблем БГУ (НИИ ЯП БГУ) разработана установка и оптимизирована технология синтеза легированного бором пироуглеродного материала методом химического осаждения из газовой фазы (CVD) [13, 14]. Технология CVD является перспективной для изготовления углерод-углеродных композитов, которая используется достаточно длительное время. Установка представляет собой нагреваемую до 1 400–1 500 °С цилиндрическую графитовую сборку, через которую пропускается смесь газов. В процессе эксплуатации установки отработаны методические подходы, обеспечивающие синтез однородного легированного бором пиролитического углерода. В качестве углерод-содержащих газов используются метан и пропан-бутановая смесь, последняя позволяет существенно увеличить скорость осаждения и формирования материала в реакторе в процессе пиролиза. Источником бора является газообразное соединение BCl_3 , которое в горячем реакторе распадается на отдельные атомы бора, которые вступают в реакцию с активным углеродом с образованием карбида бора, обладающего высокими прочностными характеристиками. Одной из существенных проблем, возникающих в процессе разложения углеводородных газов, является образование большого количества атомарного водорода, который, реагируя с хлором, образует кислоту. Для уменьшения концентрации опасных паров в реакционной камере добавляют газообразный азот, который также стабилизирует структуру осаждаемого пироуглеродного материала. Следует отметить, что данная установка требовательна к вакууму, поскольку любая течь приводит к поступлению кислорода из атмосферы и образованию реакционных паров, способных разрушать материал камеры. Варьирование технологических параметров (расход газа, температура и давление в реакционной камере) позволяет синтезировать материал с высокими прочностными характеристиками – от 50 до 140 HRC [13, 14].

Поскольку пироуглерод планируется использовать для конструкций сердечных клапанов, важным этапом является оценка биосовместимости данного материала [15].

Целью настоящей работы являлась оценка общего и биохимического анализа крови, массовых коэффициентов органов животных и динамики реакций тканей крыс на имплантацию материала, предназначенного для изготовления эндопротезов клапанов сердца, производства Республики Беларусь.

Материалы и методы исследования. Объектами исследования являлись экспериментальные образцы материала для изготовления эндопротезов клапанов сердца (ЭКС) производства Республики Беларусь – углерод пиролизический в форме пластин ТУ ВУ 100074444.013-2021 (ЭОУП) и контрольные образцы материала для изготовления ЭКС производства Российской Федерации – углеситалл марки УСБ ТУ-9494-001-476003303 (КОУ).

Исследование проведено на самцах крыс линии Вистар массой 200–220 г (на момент их размещения в карантин), без признаков патологии ($n = 45$). Крыс содержали в виварии при стандартных условиях и доступе к воде и пище *ad libitum* [16]. Протокол исследования (№ 4 от 07 июля 2022 г.) одобрен комиссией по биоэтике ГНУ «Институт физиологии НАН Беларуси». Перед экспериментом за животными наблюдали в течение 7 сут. Для эксперимента отобрали 45 активных крыс с гладким, блестящим шерстным покровом, нормальной окраской видимых слизистых оболочек, охотно поедающих корм. Животные были разделены на три группы (группа 1 – ложнооперированные, группа 2 – с ЭОУП, группа 3 – с КОУ), и каждому животному был присвоен индивидуальный номер [17, 18]. Программа исследований включала: имплантацию образцов, оценку на 30, 60 и 90-е сутки после операции показателей общего и биохимического анализа крови, некропсию с определением массовых коэффициентов внутренних органов и гистологической картины окружающих имплантаты тканей.

Операцию по имплантации проводили в операционном блоке вивария под общим наркозом (введение в боковую вену хвоста тиопентала натрия в дозе 30 мг/кг). После удаления шерстного покрова область операционного поля обрабатывали 5%-м спиртовым раствором йода. Разрез кожи производили брюшистым скальпелем. Образцы ЭОУП и КОУ размером 1 см² округлой формы имплантировали под кожу спины. Одному животному имплантировали только 1 образец. Кожную рану ушивали непрерывным швом. Шов обрабатывали 1%-м раствором бриллиантовой зелени. В группе ложнооперированных животных проводили операцию без имплантации. До выхода из наркоза животные находились под визуальным наблюдением. Для предупреждения развития инфекции животным инъекцировали Байтрил (2,5%-й раствор для инъекций) 12,5 мг/кг однократно на протяжении 3 сут.

На 30, 60 и 90-е сутки исследования животных подвергали эвтаназии (тиопентал натрия – 100 мг/кг) и некропсии, определяли массовые коэффициенты органов (сердца, легкого, печени, селезенки, почек, надпочечников, тимуса) и производили забор биопсийного материала. Массовый коэффициент, как достоверный критерий, характеризующий патологические изменения в больном органе и организме в целом, определяли как отношение массы органа в граммах к массе тела животного в граммах [19]. Для гистологического исследования образцы иссекали единым блоком с окружающими тканями. После быстрой заморозки объекты помещали на криостатные блоки и изготавливали срезы толщиной 7 мкм на микротоме-криостате НМ-525 (Microm, Германия). Криостатные срезы подсушивали на воздухе в течение 2–5 мин, затем фиксировали в охлажденном 70%-м спирте и окрашивали гематоксилин-эозином. Для исследования микропрепаратов и изготовления микрофотографий использовали световой микроскоп «Альтами LUM-1», оснащенный цифровой фотокамерой. Исследование тканей проводили при 40-, 100- и 400-кратном увеличении микроскопа. На микропрепаратах, окрашенных гематоксилином и эозином, оценивали общую гистологическую картину в зоне имплантации и клеточный состав, проводили морфометрическую оценку клеточной и тканевой реакции на имплантацию углеродного материала в соответствии с рекомендациями, изложенными в ГОСТ ISO 10993-6-2011 [20]. Состав и количество клеток инфильтрата, окружающего имплантат, оценивали на микрофотографиях ($\times 400$), сделанных не менее чем в 8 произвольно выбранных непересекающихся полях зрения.

Забор крови осуществляли из латеральной вены хвоста крыс. Общий анализ крови проводили с использованием автоматического гематологического ветеринарного анализатора Nihon

МЕК 6450К (Япония). Определяли количество лейкоцитов, эритроцитов, тромбоцитов, уровень гемоглобина и гематокрит, эритроцитарные индексы. Биохимический анализ проводили с помощью биохимического анализатора BS-200 (MINDRAY, Китай) с программным обеспечением BS-330, используя коммерческие наборы фирмы «Диасенс» (Беларусь).

Статистическую обработку результатов проводили с помощью программного пакета Microsoft Excel (Microsoft Corp., США). Уровень статистической значимости различий был принят равным 0,05. Результаты количественных измерений представлены в виде $M \pm m$ (где M – среднее арифметическое, m – стандартная ошибка среднего) или в виде $Me [25; 75]$ (где Me – медиана, 25 и 75 – интерквартильный размах в виде 25-го и 75-го перцентилей). Для сравнения полученных данных применяли непараметрический U -критерий Манна–Уитни. При обработке данных биохимического анализа использовали критерий Краскела–Уоллиса.

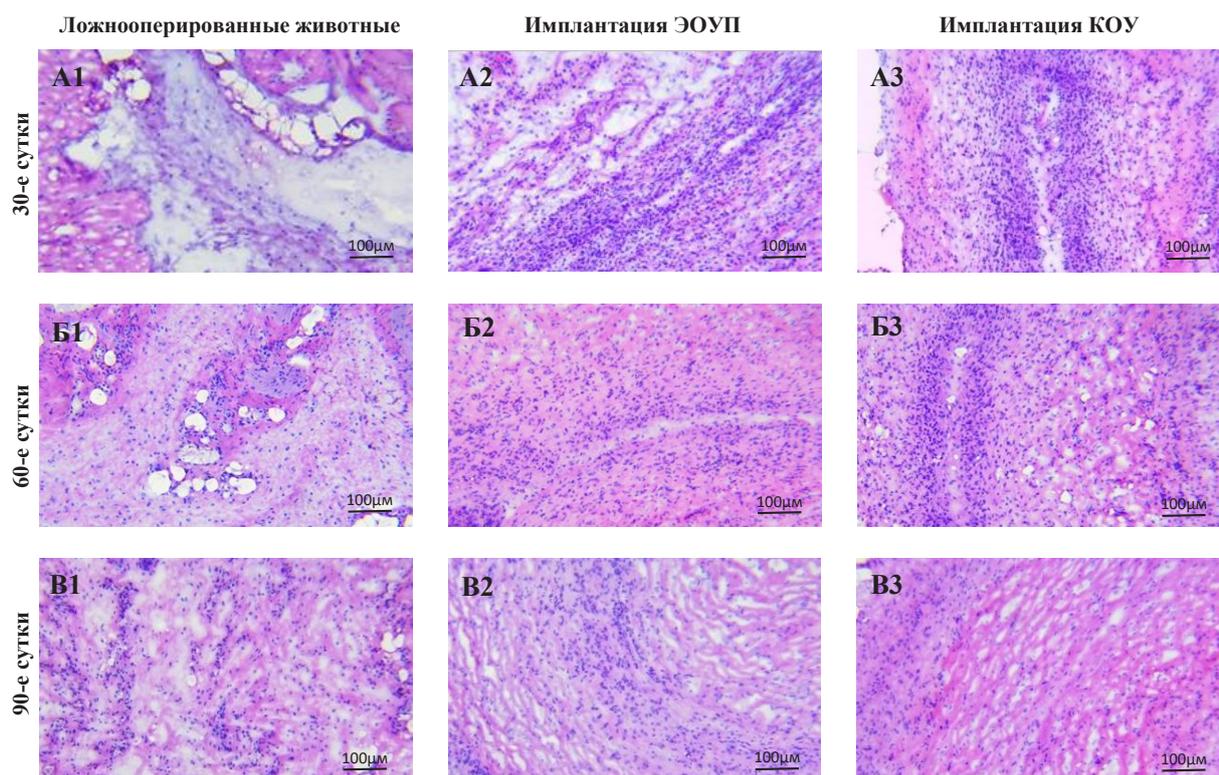
Результаты и их обсуждение. Одним из этапов оценки биосовместимости новых биомедицинских материалов является исследование их местного и системного действия после имплантации лабораторным животным. Как правило, местное действие оценивают, сравнивая реакцию ткани, вызванную применением исследуемого материала, с аналогичной реакцией контрольных образцов из используемых в медицинских изделиях материалов, биологическая безопасность и возможность клинического применения которых ранее установлена. Поэтому нами проведены сравнительные исследования местного и системного действия экспериментальных образцов материала для изготовления ЭКС производства Республики Беларусь – ЭОУП и контрольных образцов материала производства Российской Федерации – КОУ после их имплантации крысам линии Вистар. При этом оценивали физиологические параметры лабораторных животных – массовые коэффициенты внутренних органов и показатели общего и биохимического анализа крови, а также гистологическую картину окружающих имплантаты тканей на 30, 60 и 90-е сутки после операции. Поскольку местная биологическая реакция тканей на имплантируемый материал зависит как от свойств материала, так и от травмы, вызванной хирургическим вмешательством, проведено сравнение с ложнооперированными животными.

Выявлено, что во все сроки эксперимента ЭОУП и КОУ легко обнаруживались в месте имплантации, не подвергались биодеградации. При проведении гистологического исследования в окрашенных гематоксилином и эозином микропрепаратах ткани, окружающей ЭОУП или КОУ, оценивали общую картину в зоне имплантации и клеточный состав. На рисунке представлены типичные образцы гистологических срезов на 30, 60 и 90-е сутки после операций.

Известно, что за время, прошедшее после имплантации, конфигурация ткани вокруг имплантата изменяется. В течение первых 2 недель после имплантации реакция тканей обусловлена самой процедурой хирургического вмешательства, которую трудно отделить от реакции на имплантируемый материал. Нами установлено, что у ложнооперированных крыс уже на 30-е сутки определяется нормальное строение подкожных тканей. Дерма состоит из плотной неоформленной соединительной ткани, в которой располагаются многочисленные кровеносные сосуды и нервы. В гиподерме выявляется жировая ткань с участками соединительной ткани и мышечными волокнами. В образцах встречались немногочисленные клетки воспалительного инфильтрата, тучные клетки и эозинофилы.

На 30-е сутки в зоне имплантации как ЭОУП (рисунок, А2), так и КОУ (рисунок, А3) наблюдается плотная неоформленная соединительная ткань без признаков отека, с большим количеством фибробластов и коллагеновых волокон. Лимфогистиоцитарная и макрофагальная инфильтрация выражена умеренно. Тучные клетки и эозинофилы выявлялись на отдельных участках. В непосредственной близости от ЭОУП отмечались единичные новообразованные кровеносные сосуды. Определялось минимальное количество жировых инфильтратов, связанных с фиброзом. Аналогичная картина наблюдалась у крыс с КОУ.

На 60-е и 90-е сутки у ложнооперированных крыс (рисунок, Б1 и В1) определялась картина, характерная для нормального строения подкожных тканей. Дерма состояла из плотной неоформленной соединительной ткани. В ней располагались многочисленные кровеносные сосуды и нервы. В гиподерме выявлялась жировая ткань с участками соединительной ткани и мышечными волокнами. Встречались немногочисленные клетки воспалительного инфильтрата. В этот же



Микроскопическая картина подкожных тканей у ложнооперированных животных и у крыс после имплантации экспериментального и контрольного образцов материалов пиролизического углерода на 30, 60 и 90-е сутки.

Окраска: гематоксилин-эозин

Microscopic picture of subcutaneous tissues in sham operated rats and rats after implantation of experimental and control pyrolytic carbon samples on the 30th, 60th and 90th days. Stain: hematoxylin-eosin

период вблизи ЭОУП (рисунок, В2) наблюдалась плотная неоформленная соединительная ткань без признаков отека, с большим количеством фибробластов и коллагеновых волокон, за которой располагалась узкая полоса оформленной соединительной ткани (рубец). Через 90 сут полоса рубцовой соединительной ткани увеличивалась (уширялась). Это обусловлено тем, что слой фиброзной ткани стремится отделить остальные ткани от имплантированного материала. Такие реакции наблюдаются при использовании твердых материалов: политетрафторэтилена, полиметилметакрилата, полиэтилена, полипропилена, полисилоксана.

На 60-е и 90-е сутки лимфогистиоцитарная и макрофагальная инфильтрация была выражена умеренно. Тучные клетки и эозинофилы выявлялись на отдельных участках. В непосредственной близости от ЭОУП выявлялись немногочисленные новообразованные кровеносные сосуды. Определялось минимальное количество жировых инфильтратов, связанных с фиброзом. На 90-е сутки вблизи ЭОУП иногда наблюдался минимальный некроз тканей. Характеристика и динамика реакции ткани на ЭОУП не отличалась от таковой для КОУ.

В табл. 1 представлены данные морфометрической оценки клеточной и тканевой реакции на имплантацию образцов на 30, 60 и 90-е сутки в соответствии с рекомендациями, изложенными в ГОСТ ISO 10993-6-2011. Представлены средние значения в группах из 5 лабораторных животных, а также средний показатель степени раздражителя для каждого образца в разные временные интервалы. Видно, что экспериментальный и контрольный образцы являются легкими раздражителями для животных (по сравнению с ложнооперированными), поскольку разница средних показателей в группах ЭОУП-ложнооперированные и КОУ-ложнооперированные находится в интервале от 3,0 до 8,9. В то же время разница показателей между ЭОУП и КОУ составляет менее 3,0, что свидетельствует о нераздражающем свойстве синтезированного нами образца ЭОУП относительно ткани лабораторного животного по сравнению с КОУ.

Таблица 1. Сравнительная полуквантитативная оценка (характеристика и динамика реакции тканей) ответной реакции подкожных тканей крыс на имплантацию образцов пиролитического углерода для изготовления ЭКС

Table 1. Comparative semi-quantitative assessment (characteristics and dynamics of tissue response) of the response of subcutaneous rat tissues to the implantation of pyrolytic carbon samples for the manufacture of heart valve endoprostheses

Показатель	Ложнооперированные животные			ЭОУП			КОУ		
	Временной интервал после имплантации, сут								
	30	60	90	30	60	90	30	60	90
Параметры воспаления:									
полиморфноядерные лейкоциты	1,2	1,6	1,2	1,2	1,6	0,8	1,4	1,4	1,4
лимфоциты	1	1,8	1	1,8	1,8	1	2	2	1,4
плазматические клетки	1	1	0,2	1	1	0,4	1	0,6	0
макрофаги	1	1,2	1	2	1	1	1,8	1,8	1,8
гигантские клетки	0	0	0	0,8	0	0,8	1	0,4	0,2
некроз	0	0	0	0	0,8	0,2	0	0,6	0,8
Промежуточный итог (×2)	8,4	11,2	6,8	13,6	12,4	8,4	14,4	13,6	11,2
Тканевая реакция:									
неоваскуляризация	0,8	0,6	0,8	0,4	1	1	1	1	1
фиброз	0	0	0	1	1,2	2	1	1,4	2,6
жировой инфильтрат	1,8	1,8	1,6	1	1,2	1	1	1,2	1
Промежуточный итог	2,4	2,4	2,4	2,4	3,4	4	3	3,6	4,6
Средний показатель степени раздражителя	10,8	13,6	9,2	16	15,8	12,4	17,4	17,2	15,8

Животным в разные сроки после имплантации образцов материалов либо после ложной операции (30, 60, 90-е сутки) был проведен общий и биохимический анализ крови. Усредненные по группам данные общего анализа крови представлены в табл. 2. Общий анализ крови не выявил статистически достоверных изменений [21] какого-либо из исследуемых показателей крови ни в одной из групп ни на одном из этапов исследования.

В сыворотке крови крыс трех экспериментальных групп определяли следующие биохимические показатели: концентрации мочевины и креатинина, а также активность ферментов аламинотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), щелочной фосфатазы (ЩФ). Из представленных в табл. 3 данных видно, что на 30-е сутки после имплантации ЭОУП у крыс отмечается статистически значимое ($p < 0,05$) увеличение активности АСТ в сыворотке крови по сравнению с таковой в группе животных с КОУ, но при этом не выявлено достоверных различий с группой ложнооперированных крыс, что позволяет предположить отсутствие влияния тестируемого образца на данный показатель. Других статистически значимых изменений исследуемых биохимических показателей в сыворотке крови на 30, 60 и 90-е сутки после имплантации/ложной операции не выявлено.

При проведении некропсии помимо забора тканей, окружающих имплантат, либо тканей с участка проведения ложной операции производили забор следующих органов для макроскопического исследования и определения массовых коэффициентов (МК): селезенки, надпочечников, тимуса, почек, печени, сердца и легких (табл. 4).

Макроскопический осмотр органов не выявил отклонений в их внешнем виде. Статистически достоверных изменений масс органов относительно ложнооперированных крыс и животных с имплантацией КОУ не выявлено ни на 30-е, ни на 60-е сутки исследования. На 90-е сутки после имплантации образцов КОУ у самцов-крыс наиболее чувствительным органом оказалась печень – отмечено снижение ее МК на 8,2 % по сравнению с МК ложнооперированных животных ($p = 0,032$) (табл. 4). Между группами животных с имплантированными образцами ЭОУП и КОУ, а также между ложнооперированными и ЭОУП статистически значимых изменений органов не выявлено ни в одной из временных точек.

Таблица 2. Основные показатели общего анализа крови крыс-самцов ложнопериорированных и после имплантации образцов пиролизического углерода для изготовления ЭКС
 Table 2. Main indicators of the general blood test of the sham operated male rats and after implantation of pyrolytic carbon samples for the manufacture of heart valve endoprosthesis

Показатель	Ложнопериорированные животные				ЭОУП				КОУ			
	Временной интервал после имплантации, сут											
	30	60	90	30	60	90	30	60	90	30	60	90
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	9,0 ± 1,4	13,3 ± 1,1	12,8 ± 1,0	9,6 ± 0,9	16,9 ± 0,9	11,7 ± 0,7	10,4 ± 1,0	16,3 ± 1,5	14,7 ± 0,8			
Эритроциты, $\times 10^{12}/\text{л}$	7,7 ± 0,2	8,5 ± 0,2	8,5 ± 0,3	7,9 ± 0,2	7,9 ± 0,3	8,4 ± 0,3	7,6 ± 0,2	8,3 ± 0,2	8,6 ± 0,1			
Гемоглобин, г/л	148,6 ± 2,2	151,4 ± 6,3	149,0 ± 3,4	155,0 ± 5,0	149,4 ± 5,8	156,8 ± 4,6	146,2 ± 1,6	154,0 ± 2,4	154,8 ± 2,5			
Гематокрит, %	43,1 ± 0,8	44,4 ± 1,8	43,0 ± 1,0	44,3 ± 1,4	43,2 ± 1,6	44,1 ± 1,5	41,6 ± 0,6	44,3 ± 0,7	43,7 ± 0,6			
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	711,8 ± 15,6	759,2 ± 52,0	817,2 ± 54,9	713,8 ± 16,3	629,6 ± 52,2	885,6 ± 32,6	796,0 ± 15,6	768,4 ± 28,1	799,0 ± 44,5			
MCV, фл	55,8 ± 1,7	52,2 ± 1,0	50,9 ± 0,9	55,8 ± 0,7	54,6 ± 1,1	52,4 ± 0,3	55,0 ± 0,7	53,2 ± 0,5	50,7 ± 0,4			
MCH, пг	19,3 ± 0,6	17,8 ± 0,4	17,6 ± 0,3	19,5 ± 0,2	18,0 ± 0,4	18,6 ± 0,2	19,3 ± 0,3	18,6 ± 0,2	18,0 ± 0,2			
MCHC, г/л	344,8 ± 21	340,8 ± 12	346,8 ± 10	349,4 ± 15	345,4 ± 12	355,6 ± 24	351,6 ± 11	348,0 ± 12	354,0 ± 14			
RDW, % CV	12,8 ± 0,5	12,1 ± 0,1	11,4 ± 0,2	12,0 ± 0,2	13,0 ± 0,1	11,3 ± 0,2	12,2 ± 0,2	11,6 ± 0,2	11,2 ± 0,1			
PCT, %	0,3 ± 0,0	0,3 ± 0,0	0,4 ± 0,0	0,2 ± 0,1	0,3 ± 0,0	0,4 ± 0,0	0,3 ± 0,0	0,3 ± 0,0	0,3 ± 0,0			
MPV, фл	4,0 ± 0,0	4,6 ± 0,1	4,4 ± 0,2	4,1 ± 0,1	5,0 ± 0,1	4,3 ± 0,2	4,0 ± 0,1	4,2 ± 0,1	4,3 ± 0,1			
PDW, %	14,7 ± 0,1	14,8 ± 0,1	14,9 ± 0,2	15,2 ± 0,4	15,0 ± 0,3	15,0 ± 0,2	15,1 ± 0,1	14,7 ± 0,1	15,0 ± 0,1			

Примечание. MCV – средний объем эритроцита, MCH – среднее содержание гемоглобина в эритроците, MCHC – средняя концентрация гемоглобина в эритроците, RDW – ширина распределения эритроцитов, PCT – тромбокрит, MPV – средний объем тромбоцита, PDW – относительная ширина распределения тромбоцитов по объему.

Таблица 3. Основные биохимические показатели сыворотки крови крыс-самцов ложнопериорированных и после имплантации образцов пиролизического углерода для изготовления ЭКС, Me [25; 75]
 Table 3. Main biochemical parameters of the blood serum of the sham operated male rats and after implantation of pyrolytic carbon samples for the manufacture of heart valve endoprosthesis, Me [25; 75]

Показатель	Ложнопериорированные животные				ЭОУП				КОУ			
	Временной интервал после имплантации, сут											
	30	60	90	30	60	90	30	60	90	30	60	90
Мочевина, ммоль/л	6,35 [5,67; 7,02]	6,83 [6,57; 6,89]	5,46 [5,12; 5,92]	6,88 [6,67; 7,62]	7,15 [6,88; 7,22]	5,23 [5,04; 5,68]	5,78 [5,68; 5,96]	6,45 [6,20; 6,50]	5,78 [5,44; 6,12]			
Креатинин, мкмоль/л	40,00 [38,00; 41,00]	43,00 [41,00; 43,00]	39,00 [39,00; 44,00]	35,00 [35,00; 40,00]	40,00 [40,00; 40,00]	37,00 [37,00; 38,00]	38,00 [34,00; 40,00]	39,00 [37,00; 42,00]	38,00 [35,00; 43,00]			

Окончание табл. 3

Показатель	Ложнооперированные животные				ЭОУП				КОУ							
	Временной интервал после имплантации, сут															
	30	60	90	30	60	90	30	60	90	30	60	90	30	60	90	
АЛТ, Ед/л	62,00 [56,00; 63,00]	59,00 [58,00; 69,00]	72,00 [67,00; 81,00]	79,00 [63,00; 87,00]	60,00 [60,00; 61,00]	59,00 [52,00; 61,00]	61,00 [58,00; 62,00]	68,00 [65,00; 85,00]	67,00 [61,00; 74,00]							
АСТ, Ед/л	186,00 [179,00; 195,00]	207,00 [202,00; 243,00]	182,00 [164,00; 200,00]	224,00* [197,00; 225,00]	218,00 [218,00; 222,00]	165,00 [155,00; 175,00]	170,00 [160,00; 178,00]	189,00 [182,00; 221,00]	206,00 [194,00; 210,00]							
ЛДГ, Ед/л	2900,00 [2410,00; 3240,00]	3810,00 [3550,00; 3950,00]	4660,00 [3730,00; 4760,00]	3330,00 [3160,00; 4110,00]	3160,00 [3160,00; 3560,00]	4410,00 [3370,00; 4890,00]	2400,00 [2310,00; 3090,00]	2300,00 [2040,00; 2480,00]	2790,00 [2660,00; 3660,00]							
ЩФ, Ед/л	709,00 [465,00; 714,00]	543,00 [507,00; 553,00]	393,00 [314,00; 464,00]	422,00 [392,00; 545,00]	594,00 [506,00; 658,00]	320,00 [283,00; 348,00]	582,00 [560,00; 610,00]	503,00 [458,00; 576,00]	345,00 [316,00; 348,00]							

* Достоверность различий ($p < 0,05$) по сравнению с группой 30-е сутки после имплантации КОУ.Таблица 4. Усредненные показатели массы органов крыс-самцов ложнооперированных и после имплантации образцов паритетического углерода для изготовления ЭКС, г ($M \pm m$)Table 4. Average indices of the masses of the organs of the sham operated male rats and after implantation of pyrolytic carbon samples for the manufacture of heart valve endoprosthesis, g ($M \pm m$)

Показатель	Ложнооперированные животные				ЭОУП				КОУ							
	Временной интервал после имплантации, сут															
	30	60	90	30	60	90	30	60	90	30	60	90	30	60	90	
Сердце	0,343 ± 0,023	0,340 ± 0,020	0,344 ± 0,009	0,342 ± 0,014	0,340 ± 0,010	0,326 ± 0,009	0,361 ± 0,015	0,341 ± 0,017	0,338 ± 0,009							
Легкие	0,515 ± 0,041	0,521 ± 0,028	0,525 ± 0,042	0,622 ± 0,018	0,618 ± 0,112	0,531 ± 0,041	0,636 ± 0,040	0,496 ± 0,027	0,587 ± 0,032							
Печень	3,919 ± 0,129	3,716 ± 0,080	3,649 ± 0,108	4,093 ± 0,127	3,878 ± 0,214	3,509 ± 0,123	4,007 ± 0,175	3,648 ± 0,095	3,349 ± 0,054*							
Селезенка	0,355 ± 0,022	0,340 ± 0,020	0,292 ± 0,017	0,414 ± 0,044	0,395 ± 0,039	0,292 ± 0,015	0,390 ± 0,030	0,408 ± 0,043	0,333 ± 0,011							
Почки	0,656 ± 0,022	0,631 ± 0,024	0,619 ± 0,040	0,703 ± 0,010	0,617 ± 0,020	0,605 ± 0,029	0,702 ± 0,008	0,640 ± 0,011	0,624 ± 0,015							
Надпочечники	0,014 ± 0,002	0,014 ± 0,002	0,013 ± 0,001	0,015 ± 0,001	0,014 ± 0,001	0,014 ± 0,001	0,014 ± 0,001	0,014 ± 0,003	0,014 ± 0,001							
Тимус	0,114 ± 0,015	0,183 ± 0,050	0,090 ± 0,008	0,148 ± 0,019	0,114 ± 0,024	0,090 ± 0,018	0,150 ± 0,025	0,125 ± 0,007	0,127 ± 0,023							

* Достоверность различий ($p < 0,05$) по сравнению с ложнооперированными животными.

Заклучение. В группе ложнооперированных крыс во все сроки наблюдения в подкожных тканях межлопаточной области наблюдалась гистологическая картина, характерная для нормы. Не выявлено воспалительных и некротических изменений.

На 30-е сутки в тканях, окружавших исследуемые образцы пиролитического углерода, выявлялась плотная неоформленная соединительная ткань с незначительными признаками воспаления. На 60-е сутки в области имплантации зарегистрировано формирование рубцовой ткани, состоящей из параллельно расположенных коллагеновых волокон. Признаки воспаления практически отсутствовали. На 90-е сутки в группах крыс с исследуемым и зарегистрированным образцами ткани продолжилось формирование рубцовой ткани без признаков воспаления. По данным морфометрического исследования согласно ГОСТ ISO 10993-6-2011, во все сроки наблюдения легированный бором пироуглеродный материал, синтезированный в НИИ ЯП БГУ, видимо, не оказывает раздражающего действия на ткани по сравнению с контрольным образцом.

Не выявлено существенного влияния имплантации образцов пиролитического углерода на изучаемые параметры общего и биохимического анализа крови крыс по сравнению со здоровыми животными. По результатам проведенной некропсии установлено, что в разные сроки после имплантации животным образцов материалов для изготовления эндопротезов клапанов сердца масса органов и МК животных не выходила за пределы физиологической нормы.

Таким образом, синтезированный в НИИ ЯП БГУ легированный бором пироуглеродный материал по характеристикам биосовместимости не отличается от российского аналога и может быть рекомендован для изготовления эндопротезов клапанов сердца.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список использованных источников

1. Pyrolytic carbon for long-term medical implants / R. B. More [et al.] // *Biomaterials Science* / ed. B. D. Ratner. – Oxford, 2013. – P. 209–222. <https://doi.org/10.1016/B978-0-08-087780-8.00023-1>
2. Bokros, J. C. Carbon biomedical devices / J. C. Bokros // *Carbon*. – 1977. – Vol. 15, N 6. – P. 353–371. [https://doi.org/10.1016/0008-6223\(77\)90324-4](https://doi.org/10.1016/0008-6223(77)90324-4)
3. Biological and functional evaluation of a novel pyrolytic carbon implant for the treatment of focal osteochondral defects in the medial femoral condyle: assessment in a canine model / S. L. Salkeld [et al.] // *J. Orthop. Surg. Res.* – 2016. – Vol. 11. – Art. 155. <https://doi.org/10.1186/s13018-016-0488-5>
4. Маянов, Е. Углеродные материалы в хирургии / Е. Маянов, П. Золкин, Х. Аберяхимов // *Медицина. Целевые проекты*. – 2015. – № 21. – С. 1–12.
5. Sadeghi, H. Dysfonctions des prothèses valvulaires cardiaques et leur traitement chirurgical [Dysfunctions of heart valve prostheses and their surgical treatment] / H. Sadeghi // *Schwiz. Med. Wochenschr.* – 1987. – Vol. 117, N 43. – P. 1665–1670.
6. Cyclic fatigue-crack propagation, stress-corrosion, and fracture-toughness behavior in pyrolytic carbon-coated graphite for prosthetic heart valve applications / R. O. Ritchie [et al.] // *J. Biomed. Mat. Res.* – 1990. – Vol. 24, N 2. – P. 189–206. <https://doi.org/10.1002/jbm.820240206>
7. Beavan, L. A. Evaluation of fatigue in pyrolite carbon // *Bioceramics* / L. A. Beavan, D. W. James, J. L. Kepner; ed.: P. Ducheyne, D. Christiansen. – Oxford, 1993. – Vol. 6. – P. 205–210.
8. Beckenbaugh, R. D. Osseointegration and mechanical stability of pyrocarbon and titanium hand implants in a load-bearing *in vivo* model for small joint arthroplasty / R. D. Beckenbaugh, J. Klawitter, S. Cook // *J. Hand. Surg. Am.* – 2006. – Vol. 31, N 7. – P. 1240–1241. <https://doi.org/10.1016/j.jhsa.2006.05.009>
9. Problematic bone fixation with pyrocarbon implants in proximal interphalangeal joint replacement: short-term results / D. B. Herren [et al.] // *J. Hand. Surg. Am.* – 2006. – Vol. 31, N 6. – P. 643–651. <https://doi.org/10.1016/j.jhsb.2006.08.004>
10. Long-term follow-up of pyrocarbon metacarpophalangeal implants / S. D. Cook [et al.] // *J. Bone Joint. Surg. Am.* – 1999. – Vol. 81, N 5. – P. 635–648. <https://doi.org/10.2106/0004623-199905000-00005>
11. Результаты хирургического лечения переломов позвоночника с применением наноструктурных углеродных имплантатов (мультицентровое исследование) / С. В. Колесов [и др.] // XI Всероссийский съезд травматологов-ортопедов: материалы конф., Санкт-Петербург, 11–13 апр. 2018 г.: в 3 т. / Нац. мед. исслед. центр травматологии и ортопедии, Ассоц. травматологов-ортопедов России. – СПб., 2018. – Т. 3. – С. 473–475.
12. Экспериментальное обоснование преимуществ пары трения эндопротеза тазобедренного сустава из пироуглерода / А. Н. Митрошин [и др.] // XI Всероссийский съезд травматологов-ортопедов: материалы конф., Санкт-Петербург, 11–13 апр. 2018 г.: в 3 т. / Нац. мед. исслед. центр травматологии и ортопедии, Ассоц. травматологов-ортопедов России. – СПб., 2018. – Т. 3. – С. 161–162.
13. Легированный бором пиролитический углерод: материал для биомедицинского и инженерно-технического применения / М. И. Демиденко [и др.] // *Докл. Нац. акад. наук Беларуси*. – 2023. – Т. 67, № 3. – С. 250–256.
14. High temperature synthesis and material properties of boron-enriched bulk pyrolytic carbon / M. Demidenko [et al.] // *Mater. Sci. Eng. B* – 2024. – Vol. 307. – P. 117491. <https://doi.org/10.1016/j.mseb.2024.117491>

15. Протезы клапанов сердца. Часть 1. Общие технические требования и методы испытаний: ГОСТ 31618.1-2012. – М.: Стандартинформ, 2013. – 28 с.
16. Санитарные правила и нормы 2.1.2.12–18–2006 «Устройство, оборудование и содержание экспериментально-биологических клиник (вивариев)»: утв. постановлением Гл. гос. санитар. врача Респ. Беларусь 31 окт. 2006 г., № 131.
17. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств: в 2 ч. / редкол.: А. Н. Миронов (предс.) [и др.]. – М.: Гриф и К, 2012. – Ч. 1. – 944 с.
18. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimentation and other scientific purposes, n 123 of March 18, 1986; protocol of amendment to the European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. – Strasbourg, 1998. – 48 p.
19. Автандилов, Г. Г. Медицинская морфометрия: руководство / Г. Г. Автандилов. – М.: Медицина, 1990. – 384 с.
20. Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 6. Исследования местного действия после имплантации: ГОСТ ИСО 10993-6-2011. – М.: Стандартинформ, 2013. – 23 с.
21. Краткий справочник лабораторных исследований ИООО «Синэво» / У. Г. Борейко [и др.]; под ред. В. В. Шило, О. В. Небыльцовой. – Минск: Смэлток, 2016. – 630 с.

References

1. More R. B., Haubold A. D., Bokros J. C. Pyrolytic carbon for long-term medical implants. *Biomaterials Science*. Oxford, 2013, pp. 209–222. <https://doi.org/10.1016/B978-0-08-087780-8.00023-1>
2. Bokros J. C. Carbon biomedical devices. *Carbon*, 1977, vol. 15, no. 6, pp. 353–371. [https://doi.org/10.1016/0008-6223\(77\)90324-4](https://doi.org/10.1016/0008-6223(77)90324-4)
3. Salkeld S. L., Patron L. P., Lien J. C., Cook S. D., Jones D. G. Biological and functional evaluation of a novel pyrolytic carbon implant for the treatment of focal osteochondral defects in the medial femoral condyle: assessment in a canine model. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*, 2016, vol. 11, art. 155. <https://doi.org/10.1186/s13018-016-0488-5>
4. Mayanov E., Zolkin P., Aberyakhimov Kh. Carbon materials in surgery. *Medicina celevye proekty = Medicine targeted projects*, 2015, no. 21, pp. 1–12 (in Russian).
5. Sadeghi H. Dysfonctions des prothèses valvulaires cardiaques et leur traitement chirurgical [Dysfunctions of heart valve prostheses and their surgical treatment]. *Schweizerische Medizinische Wochenschrift*, 1987, vol. 117, no. 43, pp. 1665–1670 (in French).
6. Ritchie R. O., Dauskardt R. H., Yu W. K., Brendzel A. M. Cyclic fatigue-crack propagation, stress-corrosion, and fracture-toughness behavior in pyrolytic carbon-coated graphite for prosthetic heart valve applications. *Journal of Biomedical Materials Research*, 1990, vol. 24, no. 2, pp. 189–206. <https://doi.org/10.1002/jbm.820240206>
7. Beavan L. A., James D. W., Kepner J. L. Evaluation of fatigue in pyrolytic carbon. *Bioceramics*. Oxford, 1993, vol. 6, pp. 205–210.
8. Beckenbaugh R. D., Klawitter J., Cook S. Osseointegration and mechanical stability of pyrocarbon and titanium hand implants in a load-bearing in vivo model for small joint arthroplasty. *Journal of Hand Surgery (American volume)*, 2006, vol. 31, no. 7, pp. 1240–1241. <https://doi.org/10.1016/j.jhsa.2006.05.009>
9. Herren D. B., Schindele S., Goldhahn J., Simmen B. R. Problematic bone fixation with pyrocarbon implants in proximal interphalangeal joint replacement: short-term results. *Journal of Hand Surgery (American volume)*, 2006, vol. 31, no. 6, pp. 643–651. <https://doi.org/10.1016/j.jhsb.2006.08.004>
10. Cook S. D., Beckenbaugh R. D., Redondo J., Popich L. S., Klawitter J. J., Linscheid R. L. Long-term follow-up of pyrocarbon metacarpophalangeal implants. *Journal of Bone and Joint Surgery (American volume)*, 1999, vol. 81, no. 5, pp. 635–648. <https://doi.org/10.2106/00004623-199905000-00005>
11. Kolesov S. V., Kolbovskii D. A., Rerikh V. V., Vishnevskii A. A., Basankin I. V., Skorina I. V., Kaz'min A. I., Pereverzev V. S., Panteleev A. A. Results of surgical treatment of vertebral fractures using nanostructured carbon implants (multi-center study). *XI Vserossiiskii s'ezd travmatologov-ortopedov: materialy konferentsii, Sankt-Peterburg, 11–13 aprelya 2018 goda. Tom 3* [XI All-Russian Congress of Traumatologists and Orthopedists: Conference Proceedings, St. Petersburg, April 11–13, 2018. Vol. 3]. Saint Petersburg, 2018, pp. 473–475 (in Russian).
12. Mitroshin A. N., Kibitkin A. S., Ksenofontov D. A., Kosmynin D. A. Experimental substantiation of the advantages of a friction pair of a pyrocarbon endoprosthesis of the hip joint. *XI Vserossiiskii s'ezd travmatologov-ortopedov: materialy konferentsii, Sankt-Peterburg, 11–13 aprelya 2018 goda. Tom 3* [XI All-Russian Congress of Traumatologists and Orthopedists: Conference Proceedings, St. Petersburg, April 11–13, 2018. Vol. 3]. Saint Petersburg, 2018, pp. 161–162 (in Russian).
13. Demidenko M. I., Adamchuk D. V., Rusanov A. P., Sirotkin S. V., Ivan'ko L. V., Maksimenko S. A. Boron-enriched pyrolytic carbon: material for biomedical and engineering-technical applications. *Doklady Natsional'noi akademii nauk Belarusi = Doklady of the National Academy of Sciences of Belarus*, 2023, vol. 67, no. 3, pp. 250–256 (in Russian).
14. Demidenko M., Adamchuk D., Liubimau A., Uglov V., Ishchenko A., Chekan M., Khama M., Maksimenko S. High temperature synthesis and material properties of boron-enriched bulk pyrolytic carbon. *Materials Science and Engineering B*, 2024, vol. 307, p. 117491. <https://doi.org/10.1016/j.mseb.2024.117491>
15. *State Standard 31618.1-2012. Prosthetic heart valves. Part 1: General specifications and test methods*. Moscow, Standardinform Publ., 2013. 28 p. (in Russian).
16. *Sanitary rules and norms 2.1.2.12–18–2006 “Device, equipment and maintenance of experimental biological clinics (vivariums)”*: approved by the Decree of the Chief State Sanitary Doctor of the Republic of Belarus, No. 131, October 31, 2006 (in Russian).

17. Mironov A. N. (ed.). *A guide to preclinical drug research*. Moscow, Grif i K Publ., 2012. 944 p. (in Russian).
18. *European convention for the protection of vertebrate animals used for experimentation and other scientific purposes, n 123 of March 18, 1986; protocol of amendment to the european convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes*. Strasbourg, June 22, 1998. 48 p.
19. Avtandilov G. G. *Medical morphometry*. Moscow, Meditsina Publ., 1990. 384 p. (in Russian).
20. State Standard 10993-6-2011. Medical products. *Evaluation of the biological effect of medical devices. Part 6. Local action studies after implantation*. Moscow, Standartinform Publ., 2013. 23 p. (in Russian).
21. Glazkova S. E., Kugaev O. L., Luk'yanenok D. M., Novikova I. N., Parkhamovich V. N., Turkovskii G. S. [et al.]. *Concise reference book of laboratory researches of IOOO "Sinevo"*. Minsk, Smeltok Publ., 2016. 630 p. (in Russian).

Информация об авторах

Демиденко Марина Ивановна – заведующий лабораторией. Институт ядерных проблем БГУ (ул. Бобруйская, 11, 220006, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: midemidenko67@gmail.com

Жаворонок Ирина Петровна – канд. биол. наук, заведующий лабораторией. Институт физиологии НАН Беларуси (ул. Академическая, 28, 220072, г. Минск, Республика Беларусь). <https://orcid.org/0000-0001-9982-0719>. E-mail: iri8308@yandex.ru

Адамчук Дмитрий Вячеславович – канд. физ.-мат. наук, ст. науч. сотрудник. Институт ядерных проблем БГУ (ул. Бобруйская, 11, 220006, г. Минск, Республика Беларусь). <https://orcid.org/0000-0003-2845-4744>. E-mail: adamchuk.dzmitry@yahoo.com

Кулагова Татьяна Александровна – канд. биол. наук, доцент, заведующий сектором. Институт ядерных проблем БГУ (ул. Бобруйская, 11, 220006, г. Минск, Республика Беларусь). <https://orcid.org/0000-0002-1113-7323>. E-mail: tatyana.kulagova@gmail.com

Антипова Ольга Александровна – науч. сотрудник. Институт физиологии НАН Беларуси (ул. Академическая, 28, 220072, г. Минск, Республика Беларусь). <https://orcid.org/0000-0002-5418-0874>. E-mail: mayuha@yandex.ru

Басалай Анастасия Александровна – науч. сотрудник. Институт физиологии НАН Беларуси (ул. Академическая, 28, 220072, г. Минск, Республика Беларусь). <https://orcid.org/0000-0002-1878-9623>. E-mail: anastasiya.basalay@gmail.com

Кузнецова Татьяна Евгеньевна – канд. биол. наук, вед. науч. сотрудник. Институт физиологии НАН Беларуси (ул. Академическая, 28, 220072, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: tania_k@mail.ru

Максименко Сергей Афанасьевич – д-р физ.-мат. наук, профессор, директор. Институт ядерных проблем БГУ (ул. Бобруйская, 11, 220006, г. Минск, Республика Беларусь). <https://orcid.org/0000-0002-8271-0449>. E-mail: sergey.maksimenko@gmail.com

Information about the authors

Marina I. Demidenko – Head of the Laboratory. Institute for Nuclear Problems of the Belarusian State University (11, Bobruiskaya Str., 220006, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: midemidenko67@gmail.com

Irina P. Zhavoronok – Ph. D. (Biol.), Head of the Laboratory. Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus (28, Akademicheskaya Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). <https://orcid.org/0000-0001-9982-0719>. E-mail: iri8308@yandex.ru

Dmitry V. Adamchuk – Ph. D. (Physics and Mathematics), Senior Researcher. Institute for Nuclear Problems of the Belarusian State University (11, Bobruiskaya Str., 220006, Minsk, Republic of Belarus). <https://orcid.org/0000-0003-2845-4744>. E-mail: adamchuk.dzmitry@yahoo.com

Tatsiana A. Kulahava – Ph. D. (Biol.), Associate Professor, Head of the Sector. Institute for Nuclear Problems of the Belarusian State University (11, Bobruiskaya Str., 220006, Minsk, Republic of Belarus). <https://orcid.org/0000-0002-1113-7323>. E-mail: tatyana.kulagova@gmail.com

Olga A. Antipova – Researcher. Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus (28, Akademicheskaya Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). <https://orcid.org/0000-0002-5418-0874>. E-mail: mayuha@yandex.ru

Anastasia A. Basalai – Researcher. Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus (28, Akademicheskaya Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). <https://orcid.org/0000-0002-1878-9623>. E-mail: anastasiya.basalay@gmail.com

Tatyana E. Kuznetsova – Ph. D. (Biol.), Leading Researcher. Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus (28, Akademicheskaya Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: tania_k@mail.ru

Sergey A. Maksimenko – D. Sc. (Physics and Mathematics), Professor, Director. Institute for Nuclear Problems of the Belarusian State University (11, Bobruiskaya Str., 220006, Minsk, Republic of Belarus). <https://orcid.org/0000-0002-8271-0449>. E-mail: sergey.maksimenko@gmail.com